Ozempic® 0.25 mg, 0.5 mg/dosis
Ozempic® 1.0 mg /dosis
Información para prescribir (IPP) basado en CCDS Versión 21

Nombre del medicamento
Ozempic® 0.25 mg, 0.5 mg/dosis solución para inyección en pluma prellenada.
Ozempic® 1 mg/dosis solución para inyección en pluma prellenada.

Principio activo, concentración y forma farmacéutica
Solución para inyección en pluma prellenada

Ozempic® 0.25 mg, 0.5 mg/dosis
1 ml de solución contiene 1.34 mg de semaglutida. Una pluma prellenada contiene 2 mg de semaglutida* 1,5 ml de solución.

Ozempic® 1 mg/dosis
1 ml de solución contiene 1.34 mg de semaglutida. Una pluma prellenada contiene 4 mg de semaglutida* en 3 ml de solución.

**Semaglutida es un agonista del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1) humano producido en Saccharomyces cerevisiae por medio de tecnología ADN recombinante, seguido por purificación proteica.*

Aspecto del producto
Transparente e incolora o casi incolora, solución isotónica; pH=7.4.

Código ATC y Clase farmacológica
A10BJ06
Agonista del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1(GLP-1)

Vía de administración
Inyección subcutánea

Indicaciones terapéuticas
Ozempic® está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina (ver sección *Datos de eficacia clínica y seguridad*).

Para consultar los resultados de los estudios con respecto a las combinaciones, los efectos sobre el control glucémico y eventos cardiovasculares, así como las poblaciones estudiadas, ver las secciones *Advertencias y Precauciones especiales para su uso, Interacción con otros medicamentos y Eficacia y seguridad clínica.*

Posología y método de administración

Posología

La dosis inicial de Ozempic® es de 0.25 mg una vez por semana. Luego de 4 semanas, se debe incrementar la dosis a 0.5 mg una vez por semana. Después de al menos 4 semanas con una dosis de 0.5 mg una vez por semana, la dosis puede ser incrementada a 1 mg una vez por semana para un mejor control glucémico.
La dosis de 0.25 mg de Ozempic® no es una dosis terapéutica.

Ozempic® 0.25 mg, 0.5 mg/dosis
Ozempic® 1.0 mg /dosis
Información para prescribir (IPP) basado en CCDS Versión 21

Ozempic® se puede administrar como monoterapia o como tratamiento combinado con uno o más medicamentos antidiabéticos (ver sección *Datos de eficacia clínica y seguridad*).

Cuando Ozempic® se adiciona a un tratamiento existente con metformina o tiazolidinediona, no es necesario modificar la dosis de metformina o tiazolidinediona.

Cuando se adiciona Ozempic® a un tratamiento existente con una sulfonilurea o insulina, se debe considerar la reducción de la dosis de sulfonilurea o insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia (ver sección *Advertencias y precauciones de uso*).

El uso de Ozempic® no requiere un auto-monitoreo de los niveles de glucosa en sangre. Se puede realizar un auto-monitoreo cuando se administra Ozempic® en combinación con una sulfonilurea o insulina para permitir el ajuste de la dosis de estos medicamentos.

Cuando se añade Ozempic a la terapia con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) existente, la dosis actual del inhibidor de SGLT2 puede continuar sin cambios.

Poblaciones especiales
Adultos mayores (≥ 65 años)
No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad

Género
No se requiere un ajuste de la dosis en función del género.

Raza y etnia
No se requiere un ajuste de la dosis en función de la raza y etnia.

Pacientes con insuficiencia hepática
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección *Datos farmaco*cinéticos). La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática severa es limitada. Se debe tener precaución al tratar estos pacientes con semaglutida.

Pacientes con insuficiencia renal
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal es limitada. Se debe tener precaución al tratar estos pacientes con semaglutida (ver sección *Datos farmaco*cinéticos).

Niños y adolescentes
No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Ozempic® en niños y adolescentes menores de 18 años.

Método de administración
Ozempic® se administra una vez por semana a cualquier hora del día, con o sin comida.

Ozempic® se inyecta por vía subcutánea en el abdomen, en el muslo o en la parte superior del brazo. El lugar de inyección se puede modificar sin la necesidad de ajustar la dosis. Ozempic® no se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular. Para mayor información sobre la administración, ver la sección *Almacenamiento, manejo y otra información.*

El día de administración semanal puede ser cambiado de ser necesario, siempre y cuando entre las dos dosis haya al menos un intervalo de 2 días (>48 horas).

Omisión de dosis

En caso de que se omita una dosis, ésta se debe administrar lo más pronto posible dentro de los 5 días después de la dosis omitida. De haber transcurrido más de 5 días, se debe omitir la dosis y administrar la siguiente dosis en el día programado. En ambos casos, los pacientes pueden retomar su programa de dosificación habitual de una vez por semana.

Contraindicaciones
Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes indicados en la sección *Lista de Excipientes.*

Advertencias y precauciones de uso
Ozempic® no se debe utilizar en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Ozempic® no es un sustituto de la insulina.

Aspiración asociada con el uso de anestesia general o sedación profunda
Se han informado casos de aspiración pulmonar en pacientes que recibieron agonistas del receptor de GLP-1 sometidos a anestesia general o sedación profunda a pesar del cumplimiento informado de las recomendaciones de ayuno preoperatorio. Por lo tanto, se debe considerar el aumento del riesgo de contenido gástrico residual debido al retraso del vaciado gástrico antes de realizar procedimientos con anestesia general o sedación profunda

Efectos gastrointestinales
El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar a reacciones adversas gastrointestinales. Esto se debe considerar al tratar pacientes con función renal alterada ya que las náuseas, vómito y diarrea pueden producir deshidratación y esto podría causar deterioro de la función renal.

Pancreatitis aguda
Se han observado casos de pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe suspender la administración de Ozempic®; en caso de que se confirme la pancreatitis, no se debe reiniciar el tratamiento con Ozempic®. Se debe tener precaución con pacientes que tengan antecedentes de pancreatitis.
En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son un factor predictivo de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia
Los pacientes que reciben Ozempic® en combinación con una sulfonilurea o una insulina pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede disminuir, reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina al iniciar el tratamiento con Ozempic®.

Retinopatía diabética
La mejoría rápida en el control glucémico se ha asociado a un empeoramiento transitorio de la retinopatía diabética. El control glucémico a largo plazo reduce el riesgo de retinopatía diabética. Los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética deben seguir un estricto control de la progresión y deben ser tratados de conformidad con las guías clínicas.

Poblaciones no estudiadas
No existe experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase IV según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA)

Hay experiencia limitada en pacientes con antecedentes de gastroparesia severa. Usar con precaución en estos pacientes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria
Ozempic® tiene poca o ninguna influencia en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Al administrarse en combinación con una sulfonilurea o insulina, se debe recomendar a los pacientes tomar precauciones para prevenir una hipoglucemia al conducir y utilizar maquinaria.

Reacciones adversas
Resumen del perfil de seguridad
En 8 estudios fase 3a, 4,792 pacientes recibieron Ozempic® solo o en combinación con otro medicamento hipoglucemiante. La duración del tratamiento osciló entre 30 semanas y 2 años.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos fueron los trastornos gastrointestinales, incluidas náuseas, diarrea y vómito. En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

Capacidad funcional en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad arterial periférica (EAP)
El perfil de seguridad de Ozempic® 1 mg en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad arterial periférica fue similar y consistente con el perfil conocido de semaglutida

Tabla de reacciones adversas
La tabla 1 recoge las reacciones adversas identificadas en los estudios fase 3 y en los reportes post-marketing en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (detalladas en la sección *Datos de eficacia clínica y seguridad*). La frecuencia de las reacciones adversas (excepto complicaciones de retinopatía diabética, mirar nota de pie de la tabla 1) se basa en un conjunto de estudios fase 3a, excluyendo el estudio con criterios de valoración cardiovascular.

Las reacciones a continuación son listadas por órganos y sistemas y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: muy frecuente: (≥1/10); frecuente: (≥1/100 a <1/10); poco frecuente: (≥1/1,000 a <1/100); rara: (≥1/10,000 a <1/1,000); y muy rara: (<1/10,000); No conocida (no puede ser estimada con los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1 Frecuencia de reacciones adversas de Ozempic®

MedDRA Categoría por órganos y sistemas	**Muy frecuente**	**Frecuente**	**Poco frecuente**	**Rara**	**No Conocida**
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad[c]	Reacción anafiláctica	
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipoglucemia[a] al administrarse con insulina o sulfonilurea	Hipoglucemia[a] al administrarse con otros ADOs Disminución del apetito			
Trastornos del sistema nervioso		Mareo Dolor de cabeza	Disgeusia		

Trastornos oculares		Complicaciones por retinopatía diabética[b]			
Trastornos cardiacos			Frecuencia cardiaca aumentada		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómito Dolor abdominal Distensión abdominal Estreñimiento Dispepsia Gastritis Enfermedad por reflujo gastroesofágico Eructo Flatulencia	Pancreatitis aguda Retraso en el vaciamiento gástrico		Obstrucción intestinal[d,e]
Trastornos hepatobiliares		Colelitiasis			
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo					Angioedema[d]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga	Reacciones en el sitio de inyección		
Exploraciones complementarias		Aumento de lipasas Aumento de amilasas Pérdida de peso			

[a]Hipoglucemia definida como severa (requiere la asistencia de un tercero) o sintomática en combinación con una glucosa en sangre <3.1 mmol/L.
[b]Las complicaciones de retinopatía diabética comprenden: necesidad de fotocoagulación de la retina, necesidad de tratamiento con agentes intravítreos, hemorragia vítrea y aparición de ceguera relacionada con la diabetes. Frecuencia basada en un estudio con criterios de valoración cardiovasculares.
[c]Término agrupado que abarca también eventos adversos relacionados con hipersensibilidad como erupción cutánea y urticaria
[d] De reportes post-comercialización
[e]Término agrupado que abarca los Términos Preferidos (PTs) obstrucción intestinal, íleo, obstrucción del intestino delgado

Estudio de 2 años de seguridad y criterios de valoración cardiovasculares
En una población en alto riesgo cardiovascular, el perfil de reacciones adversas fue similar al observado en otros estudios fase 3a (detallado en la sección *Datos de eficacia clínica y seguridad).*

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

No se observó ningún episodio de hipoglucemia severa cuando se administró Ozempic® en monoterapia. Se observó hipoglucemia severa principalmente al administrarse Ozempic® con una sulfonilurea (1.2 % de sujetos, 0.03 eventos / paciente-años) o con una insulina (1.5 % de sujetos, 0.02 eventos / paciente-año). Se observaron pocos episodios severos (0.1% de sujetos, 0.001 eventos / paciente-años) con Ozempic® en combinación con antidiabéticos orales diferentes a las sulfonilureas.

Reacciones adversas gastrointestinales
Las náuseas se produjeron en un 17.0 % y un 19.9 % de los pacientes que recibieron Ozempic® 0.5 mg y 1 mg, respectivamente, la diarrea en un 12.2 % y un 13.3 %, y el vómito en un 6.4 % y un 8.4 %. La mayoría de estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración. Las reacciones provocaron la suspensión del tratamiento en un 3.9 % y un 5.9 % de los sujetos. Las reacciones se notificaron con mayor frecuencia durante los primeros meses de tratamiento.

Pancreatitis aguda
La frecuencia de adjudicación de casos confirmados de pancreatitis aguda reportados en los estudios clínicos de fase 3a fue del 0,3 % para semaglutida y del 0,2 % para el comparador, respectivamente. En el estudio de resultados cardiovasculares de 2 años, la frecuencia de casos confirmados por adjudicación de pancreatitis aguda fue del 0,5 % para la semaglutida y del 0,6 % para el placebo (consulte la Sección *Precauciones y advertencias*).

Complicaciones de retinopatía diabética
En un estudio clínico de 2 años, en el que participaron 3,297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular, con diabetes de larga duración y deficiencias en el control de la glucemia, se presentaron eventos adjudicados de complicaciones de retinopatía diabética en más pacientes tratados con Ozempic® (3.0 %), en comparación con el placebo (1.8 %). El incremento en el riesgo absoluto de complicaciones de retinopatía diabética era mayor en el caso de pacientes con antecedentes de retinopatía diabética al inicio del estudio. En los pacientes sin antecedentes de retinopatía diabética documentados, el número de eventos fue similar para Ozempic® y el placebo.

En otros estudios clínicos de hasta 1 año, en los que participaron 4,807 pacientes con diabetes tipo 2, los eventos adversos relacionados con retinopatía diabética se registraron en una proporción similar a la de los sujetos tratados con Ozempic® (1.7 %) y medicamentos de comparación (2.0 %).

Descontinuación debido a una reacción adversa
La incidencia de descontinuación del tratamiento por reacciones adversas fue del 8.7 % para pacientes tratados con Ozempic® 1 mg. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la descontinuación fueron gastrointestinales.

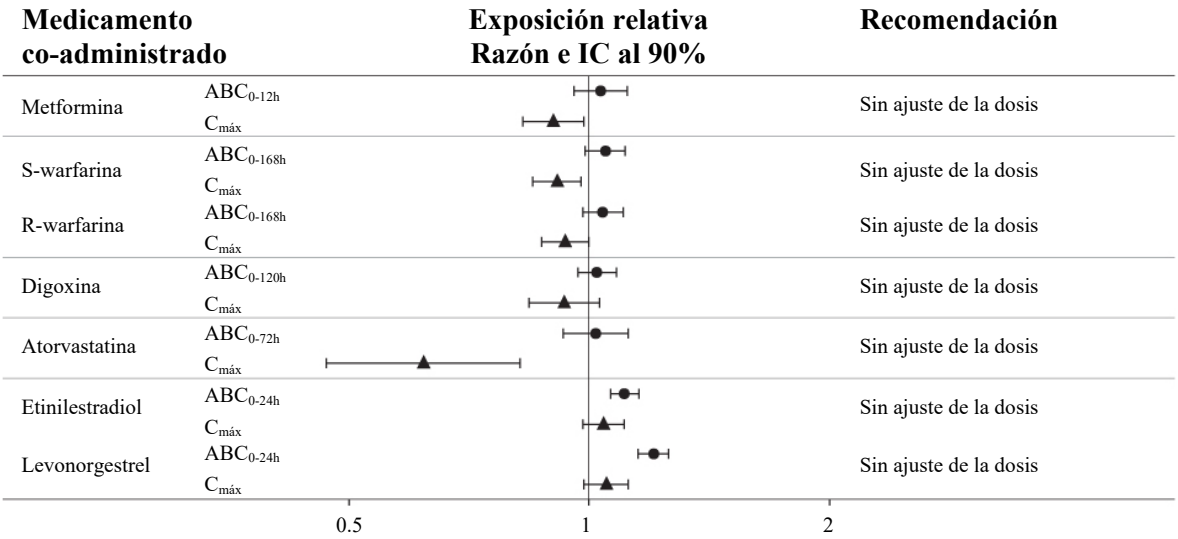
Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se ha demostrado en los estudios *in vitro* que semaglutida tiene un muy bajo potencial de inhibir o inducir las enzimas CYP, y de inhibir los transportadores de fármacos.

El retraso de vaciamiento gástrico con semaglutida puede influenciar en la absorción de medicamentos orales administrados de manera concomitante. El efecto potencial de semaglutida

sobre la absorción de los medicamentos coadministrados por vía oral se evaluó en estudios, en exposición en estado estable de semaglutida 1 mg.

No se observó ninguna interacción farmacológica clínicamente relevante con semaglutida con base en medicamentos evaluados. Por consiguiente, no se requiere ningún ajuste de la dosis al co-administrarse con semaglutida.



Exposición relativa en términos de ABC y $C_{máx}$ para cada medicamento administrado con semaglutida, en comparación con la administración sin semaglutida. La metformina y los anticonceptivos orales (etinilestradiol/levonorgestrel) se evaluaron en estado estacionario. La warfarina (S-warfarina/R-warfarina), la digoxina y la atorvastatina se evaluaron luego de una sola dosis.
Abreviaturas: ABC: área bajo la curva. $C_{máx}$: concentración máxima. IC: intervalo de confianza.

Figura 1 Impacto de semaglutida en la exposición de medicamentos orales co-administrados

Anticonceptivos orales
No se prevé que semaglutida disminuya la eficacia de los anticonceptivos orales, pues cuando se co-administró con una combinación de anticonceptivos orales (etinilestradiol 0.03 mg / levonorgestrel 0.15 mg), semaglutida no modificó la exposición general de etinilestradiol y levonorgestrel a un grado clínicamente relevante. La exposición de etinilestradiol no se vio afectada; se observó un aumento del 20 % para la exposición a levonorgestrel en estado estacionario. La $C_{máx}$ no se vio afectada para ninguno de los componentes.

Atorvastatina
Semaglutida no modificó la exposición general de atorvastatina tras una sola dosis de atorvastatina 40 mg. La $C_{máx}$ de atorvastatina disminuyó en un 38 %. Esto no se consideró clínicamente relevante.

Digoxina
Semaglutida no modificó la exposición general o la $C_{máx}$ de digoxina luego de una sola dosis de digoxina 0.5 mg.

Metformina
Semaglutida no modificó la exposición general o la $C_{máx}$ de metformina tras la dosis de 500 mg dos veces al día por 3.5 días.

Warfarina y otros derivados de cumarina.

Semaglutida no modificó la exposición general o la $C_{máx}$ de R-warfarina y S-warfarina luego de una sola dosis de warfarina (25 mg), y los efectos farmacodinámicos de warfarina según las mediciones del índice internacional normalizado (INR) no se vieron afectados de manera clínicamente relevante. Sin embargo, casos de INR disminuido han sido reportados durante el uso concomitante de acenocumarol y semaglutida. Al iniciar el tratamiento con semaglutida en pacientes con Warfarina u otro derivado de cumarina, se recomienda el monitoreo frecuente de INR

Sobredosis
En los estudios clínicos se han informado casos de sobredosis de hasta 4 mg en una sola dosis y de hasta 4 mg en una semana. La reacción adversa notificada con mayor frecuencia son las náuseas. Todos los pacientes se recuperaron sin complicación alguna.

No existe ningún antídoto específico para la sobredosis con Ozempic®. En caso de sobredosis, se debe iniciar el tratamiento de soporte adecuado en función de los síntomas y signos clínicos del paciente. Es posible que sea necesario un periodo prolongado de observación y tratamiento de estos síntomas, considerando que la vida media prolongada de Ozempic® es de aproximadamente 1 semana (ver sección *Datos farmacodinámicos).*

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Los estudios con animales han demostrado una toxicidad reproductiva (ver sección *Información de seguridad preclínica*). Existen pocos datos con respecto al uso de semaglutida en mujeres embarazadas. Por tanto, semaglutida no debe utilizarse durante el embarazo. Se recomienda a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con semaglutida. Si la paciente desea quedar embarazada o si se produce un embarazo, se debe suspender el tratamiento con semaglutida. Semaglutida se debe suspender al menos 2 meses antes de un embarazo planificado dada la vida media prolongada (ver sección *Datos farmacodinámicos*).

Madres lactantes/en periodo de lactancia
En las ratas lactantes, semaglutida se excreta en la leche materna. No se puede excluir un riesgo para el lactante. No se debe utilizar semaglutida durante la lactancia.

Fertilidad
Se desconoce el efecto de semaglutida sobre la fertilidad en humanos. Semaglutida no afectó la fertilidad en ratas macho. En ratas hembra, se observó una prolongación del ciclo estral y una pequeña reducción del número de ovulaciones en dosis asociadas a la pérdida de peso corporal materno.

Información de seguridad preclínica

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad.

Los tumores tiroideos no letales en las células C observados en roedores son un efecto de clase para los agonistas del receptor de GLP-1. En estudios de carcinogenicidad de dos años en ratas y ratones, semaglutida provocó tumores tiroideos en células C a exposiciones clínicamente relevantes. No se hallaron otros tumores relacionados con el tratamiento. Los tumores en células C se producen por un mecanismo específico no genotóxico mediado por el receptor GLP-1 al que los roedores son especialmente sensibles. La relevancia en humanos se considera baja, pero no puede excluirse por completo.

En los estudios de fertilidad en ratas, semaglutida no influyó en el apareamiento o la fertilidad masculina. En ratas femeninas, se observó una prolongación del ciclo estral y una pequeña reducción del cuerpo lúteo (ovulaciones) en dosis asociadas a la pérdida de peso corporal materno.

En los estudios de desarrollo embrio-fetal en ratas, semaglutida causó embriotoxicidad por debajo de exposiciones clínicamente relevantes. Semaglutida provocó una reducción marcada del peso corporal materno y una reducción de la supervivencia y crecimiento embrionario. En fetos, se observaron importantes malformaciones óseas y viscerales, incluidos efectos sobre huesos largos, costillas, vértebras, cola, vasos sanguíneos y ventrículos cerebrales. Las evaluaciones farmacodinámicas indicaron que la embriotoxicidad implicó una deficiencia, mediada por los receptores de GLP-1, del suministro de nutrientes al feto en el saco vitelino de las ratas. Dadas las diferencias entre especies en cuanto a la anatomía y función del saco vitelino, y debido a la falta de expresión de receptores de GLP-1 en el saco vitelino de los primates diferentes a los seres humanos, considera que es improbable que este mecanismo sea relevante para los seres humanos.

En los estudios de desarrollo de toxicidad embrionaria en conejos y macacos de Java, se observó un mayor número de abortos y un leve aumento de la incidencia de anomalías fetales a exposiciones clínicamente relevantes. Los hallazgos coincidieron con una notable pérdida de peso corporal materno de hasta un 16 %. Se desconoce si estos efectos se relacionan con una menor ingesta calórica materna como efecto directo del GLP-1.

El crecimiento y el desarrollo posnatal se evaluaron en macacos de Java. Los lactantes fueron ligeramente más pequeños al momento del parto, pero se recuperaron durante el periodo de lactancia.

En crías de ratas, semaglutida generó una maduración sexual tardía en machos y hembras. Estos retrasos no tuvieron ningún impacto en la fertilidad y la capacidad reproductiva de ambos sexos, ni en la capacidad de las hembras de mantener la preñez.

Estudios clínicos y mecanismo de acción

Datos de eficacia clínica y seguridad

Mejorar el control glucémico y el peso corporal, como también reducir la morbilidad y la mortalidad cardiovascular y el riesgo de la progresión de la enfermedad renal crónica forman parte esencial del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

La eficacia y la seguridad de Ozempic® 0.5 mg y 1 mg una vez por semana fue evaluada en seis estudios en fase 3a, aleatorizados y controlados. De estos, cinco estudios (SUSTAIN 1-5) tuvieron como objetivo principal evaluar la eficacia glucémica, mientras que el sexto estudio (SUSTAIN 6) tuvo como objetivo principal un desenlace cardiovascular. Adicionalmente, se realizaron dos estudios en fase 3 sobre Ozempic® en pacientes japoneses (ver sección *Otros datos clínicos*).

Los estudios incluyeron en total 8,124 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que fueron distribuidos de manera aleatoria (4,792 recibieron Ozempic®).

Se realizó un estudio fase 3b adicional (SUSTAIN 7) que incluyó 1,201 pacientes para comparar la eficacia y seguridad de Ozempic® de 0.5 mg y 1 mg una vez a la semana comparado con dulaglutida de 0.75 mg y 1.5 mg una vez a la semana, respectivamente.

Se realizó un estudio de fase 3b de resultados renales (FLOW) en el que participaron 3533 pacientes para investigar los efectos de semaglutida, 1 mg una vez a la semana en comparación con placebo en la progresión del daño renal en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica.

Se llevó a cabo un estudio de fase 3b de capacidad funcional (STRIDE) que incluyó a 792 pacientes para investigar los efectos de semaglutida 1 mg una vez a la semana en comparación con placebo en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad arterial periférica.

Se llevó a cabo un estudio de fase 3b (SUSTAIN 9) incluyendo 302 pacientes para investigar la eficacia y la seguridad de semaglutida como complemento del tratamiento con inhibidor de SGLT2 (con o sin metformina o sulfonilurea) en sujetos con diabetes mellitus tipo 2.

El tratamiento con Ozempic® demostró una reducción sostenida, estadísticamente superior y clínicamente significativa de HbA_{1c} y de peso corporal por hasta 2 años, en comparación con placebo o con el tratamiento control (sitagliptina, insulina glargina, exenatida de liberación prolongada y dulaglutida).

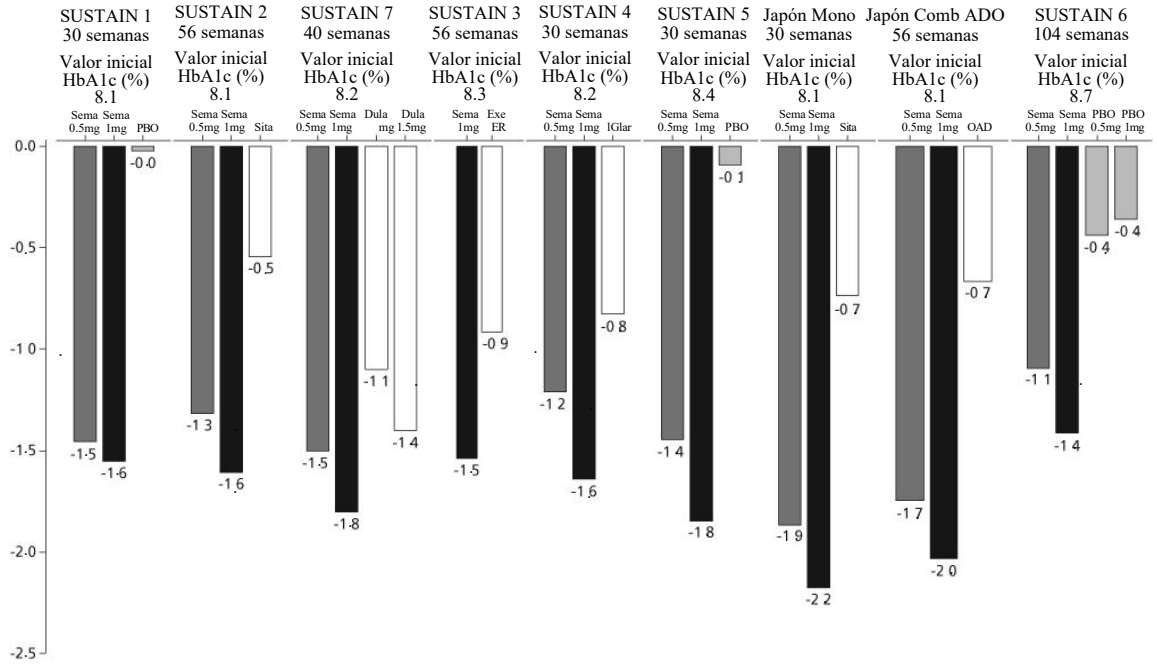


Figura 2 **Cambio estimado de HbA_{1c} (%) desde el inicio hasta el final del tratamiento en SUSTAIN 1-7, estudio Japonés de monoterapia y en combinación con ADOs (semaglutida 0,5mg gris oscuro, semaglutida 1mg negro, competidores blanco y placebo gris claro)**

La eficacia de Ozempic® no se vio afectada por la edad, el género, la raza, la etnia, el IMC al inicio, el peso corporal (kg) al inicio, la duración de la diabetes y el grado de insuficiencia renal.

SUSTAIN 1-Monoterapia

En un estudio doble ciego de 30 semanas de duración, se aleatorizaron 388 pacientes, inadecuadamente controlados con dieta y ejercicio, para recibir Ozempic® 0.5 mg u Ozempic® 1 mg una vez por semana o placebo.

Los pacientes tenían una edad media de 54 años y una duración media de diabetes tipo 2 de 4.2 años. De ellos, el 64 % eran caucásicos, el 8 % negros o afroamericanos y el 21 % asiáticos. En términos de etnia, el 30 % de los pacientes (*n* = 115) eran hispanos o latinos. El IMC medio fue de 33 kg/m^2.

La monoterapia con Ozempic® 0.5 mg y 1 mg una vez por semana por 30 semanas produjo una reducción estadísticamente superior de HbA_{1c} y peso corporal, en comparación con placebo (ver tabla 2).

Tabla 2 Resultados de un estudio con esquema en monoterapia a las 30 semanas de duración (SUSTAIN 1)

	Ozempic® 0.5 mg	**Ozempic® 1 mg**	**Placebo**
Población (*N*) por Intención de Tratar (ITT):	**128**	**130**	**129**
HbA_{1c} (%)			
Valor inicial (media)	8.1	8.1	8.0
Cambio con respecto al valor inicial en la semana 30	-1.5	-1.6	0
Diferencia con respecto al placebo [IC al 95 %]	-1.4 [-1.7; -1.1][a]	-1.5 [-1.8; -1.2][a]	-
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA_{1c} <7 %	74[b]	72[b]	25
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA_{1c} ≤6.5%	59[b]	60[b]	13
GPA (mmol/l)			
Valor inicial (media)	9.7	9.9	9.7
Cambio con respecto al valor inicial en la semana 30	-2.5	-2.3	-0.6
Diferencia con respecto al placebo [IC al 95 %]	-2.0 [-2.5; -1.4][b]	-1.8 [-2.3; -1.3][b]	-
Peso corporal (kg)			
Valor inicial (media)	89.8	96.9	89.1
Cambio con respecto al valor inicial en la semana 30	-3.7	-4.5	-1.0
Diferencia con respecto al placebo [IC al 95 %]	-2.7 [-3.9; -1.6][a]	-3.6 [-4.7; -2.4][a]	-
Pacientes (%) alcanzaron una pérdida del peso corporal ≥5%	37[b]	45[b]	7
Pacientes (%) alcanzaron una pérdida del peso corporal ≥10%	8[c]	13[c]	2

[a]p <0.0001 (dos colas) para superioridad, ajustada para multiplicidad con base en pruebas jerárquicas de HbA_{1c} y peso corporal
[b]p <0.0001 para diferencia de tratamiento, sin ajustar para multiplicidad
[c]p <0.05 para diferencia de tratamiento, sin ajustar para multiplicidad

SUSTAIN 2-Ozempic® versus sitagliptina en combinación con 1–2 medicamentos antidiabéticos (metformina y / o tiazolidinedionas)

En un estudio doble ciego de 56 semanas de duración, 1,231 pacientes fueron distribuidos de manera aleatoria para recibir Ozempic® 0.5 mg una vez por semana, Ozempic® 1 mg una vez por semana o sitagliptina 100 mg una vez al día, todos en combinación con metformina (94 %) o tiazolidinedionas (6 %). Los pacientes tenían una edad media de 55 años y una duración media de diabetes tipo 2 de 6.6 años. De ellos, el 68% eran caucásicos, el 5% negros o afroamericanos y el 25% asiáticos. En términos de etnia, el 17% de los pacientes (*n* = 209) eran hispanos o latinos. El IMC medio fue de 32 kg/m^2.

El tratamiento con Ozempic® 0.5 mg y 1 mg una vez por semana por 56 semanas produjo una reducción sostenida y estadísticamente significativa de HbA_{1c} y peso corporal, en comparación con sitagliptina (ver tabla 3). A partir de un valor inicial de 132.6 mmHg, el tratamiento con Ozempic® 0.5 mg y 1 mg redujo significativamente la presión arterial sistólica, en comparación con sitagliptina (-5.1 mmHg; -5.6 mmHg frente a -2.3 mmHg, $p < 0.05$). No hubo cambios en la presión arterial diastólica.

Tabla 3 Resultados de un estudio de 56 semanas de duración en el que se comparó Ozempic® con sitagliptina (SUSTAIN 2)

	Ozempic® 0.5 mg	**Ozempic® 1 mg**	**Sitagliptina 100 mg**
Población (N) por Intención de Tratar (ITT)	**409**	**409**	**407**
HbA_{1c} (%)			
Valor inicial (media)	8.0	8.0	8.2
Cambio con respecto al valor inicial en la semana 56	-1.3	-1.6	-0.5
Diferencia con respecto a sitagliptina [IC al 95 %]	-0.8 [-0.9; -0.6][a]	-1.1 [-1.2; -0.9][a]	-
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA_{1c} <7 %	69[b]	78[b]	36
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA_{1c} ≤6.5%	53[b]	66[b]	20
GPA (mmol/l)			
Valor inicial (media)	9.3	9.3	9.6
Cambio con respecto al valor inicial en la semana 56	-2.1	-2.6	-1.1
Diferencia con respecto a sitagliptina [IC al 95 %]	-1.0 [-1.3; -0.7][b]	-1.5 [-1.8; -1.2][b]	
Peso corporal (kg)			
Valor inicial (media)	89.9	89.2	89.3
Cambio con respecto al valor inicial en la semana 56	-4.3	-6.1	-1.9
Diferencia con respecto a sitagliptina [IC al 95 %]	-2.3 [-3.1; -1.6][a]	-4.2 [-4.9; -3.5][a]	-
Pacientes (%) alcanzaron una pérdida del peso corporal ≥5%	46[b]	62[b]	18

Pacientes (%) alcanzaron una pérdida del peso corporal ≥10%	13[b]	24[b]	3

[a]p <0.0001 (dos colas) para superioridad, ajustada para multiplicidad con base en pruebas jerárquicas de HbA_{1c} y peso corporal
[b]p <0.0001 para diferencia de tratamiento, sin ajustar para multiplicidad

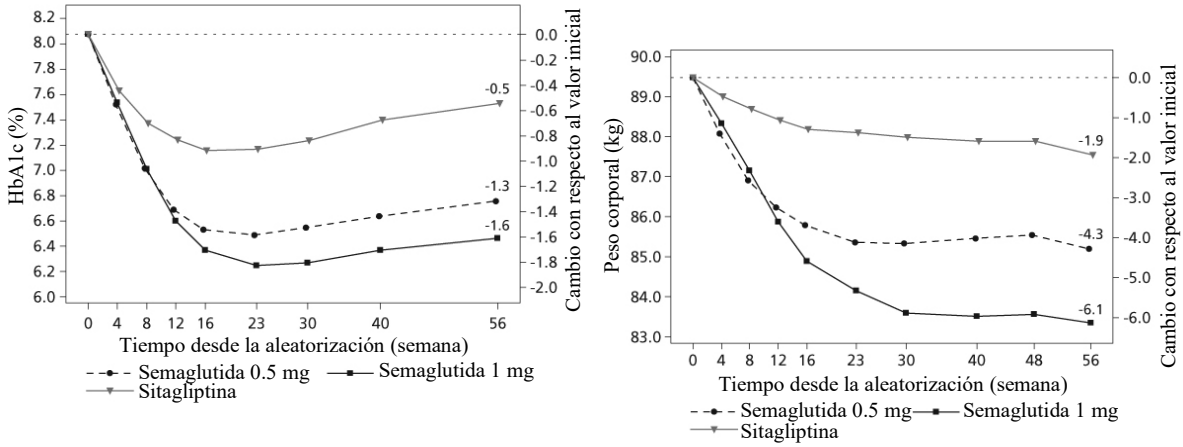


Figura 3 Cambio medio de HbA_{1c} (%) y peso corporal (kg) desde el valor inicial hasta la semana 56 (SUSTAIN 2)

SUSTAIN 7– Ozempic® vs. dulaglutida en combinación con metformina

En un estudio clínico abierto de 40 semanas, 1,201 pacientes tratados con metformina fueron aleatorizados para recibir Ozempic® de 0.5 mg o 1.0 mg una vez a la semana o dulaglutida de 0.75 mg o 1.5 mg una vez a la semana. El estudio comparó 0.5 mg de semaglutida con 0.75 mg de dulaglutida y 1 mg de semaglutida con 1.5 mg de dulaglutida.

Los pacientes tenían una edad media de 56 años y una duración media de la diabetes tipo 2 de 7.4 años. De ellos, el 77 % eran caucásicos, el 6 % negros o afroamericanos y el 16% asiáticos. En términos de etnia, el 11 % de los pacientes (n = 138) eran de origen hispano o latino. El IMC promedio fue de 33.5kg/m^2

Tabla 4 Resultados en la semana 40 del estudio de Ozempic® comparado con dulaglutida (SUSTAIN 7)

	Ozempic® 0.5 mg	Ozempic® 1 mg	Dulaglutida 0.75 mg	Dulaglutida 1.5 mg
Población (N) por Intención de Tratar (ITT)	301	300	299	299
HbA_{1c} (%)				
Valor inicial (media)	8.3	8.2	8.2	8.2
Cambio con respecto al valor inicial en la semana 40	-1.5	-1.8	-1.1	-1.4
Diferencia con respecto a dulaglutida [IC al 95 %]	-0.4 [-0.6; -0.2][a,c]	-0.4 [-0.6; -0.2][a,d]	-	
Pacientes (%) que alcanzaron HbA1c <7%	68[b]	79[b]	52	67

Pacientes (%) que alcanzaron HbA1c <6.5%	49[b]	67[b]	34	47
GPA (mmol/l)				
Valor inicial (media)	9.8	9.8	9.7	9.6
Cambio con respecto al valor inicial en la semana 40	-2.2	-2.8	-1.9	-2.2
Diferencia con respecto a dulaglutida [IC al 95 %]	-0.3 [-0.6; -0.0][b,c]	-0.6 [-0.9; -0.3][b,d]		
Peso corporal (kg)				
Valor inicial (media)	96.4	95.5	95.6	93.4
Cambio con respecto al valor inicial en la semana 40	-4.6	-6.5	-2.3	-3.0
Diferencia con respecto a dulaglutida [IC al 95 %]	-2.3 [-3.0; -1.5][a,c]	-3.5 [-4.3; -2.8][a,d]	-	
Pacientes (%) alcanzaron una pérdida del peso corporal ≥5%	44[b]	63[b]	23	30
Pacientes (%) alcanzaron una pérdida del peso corporal ≥10%	14[b]	27[b]	3	8

[a]p <0.0001 (dos colas) para superioridad, ajustada para multiplicidad con base en pruebas jerárquicas de HbA_{1c} y peso corporal
[b]p <0.001 para diferencia de tratamiento, sin ajustar para multiplicidad
[c]Ozempic® 0.5 mg vs. dulaglutida 0.75 mg
[d]Ozempic® 1 mg vs. dulaglutida 1.5 mg

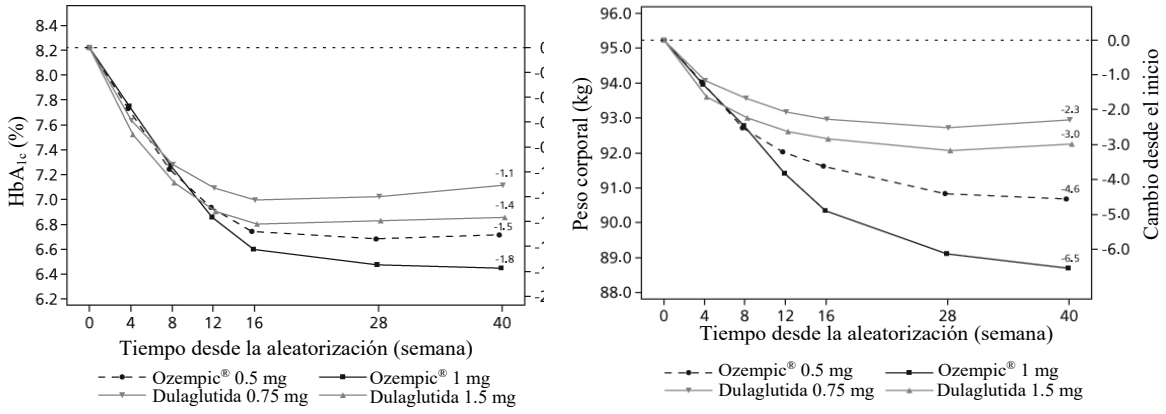


Figura 4 Cambio medio del nivel de HbA1c (%) y del peso corporal (kg) desde el valor inicial hasta la semana 40

SUSTAIN 3-Ozempic® versus exenatida LE ambos en combinación con metformina o metformina con sulfonilurea

En un estudio abierto de 56 semanas de duración, se distribuyeron de manera aleatoria a 813 pacientes en solo metformina (49 %), metformina con sulfonilurea (45 %) u otro (6 %) para recibir Ozempic® 1 mg una vez por semana o exenatida de liberación prolongada 2.0 mg. Los pacientes tenían una edad media de 57 años y una duración media de diabetes tipo 2 de 9 años.

De ellos, el 84% eran caucásicos, el 7% negros o afroamericanos y el 2% asiáticos. En términos de etnia, el 24% de los pacientes (*n* = 197) eran hispanos o latinos. El IMC medio fue de 34 kg/m^2.

El tratamiento con Ozempic® 1 mg una vez por semana por 56 semanas produjo una reducción sostenida y estadísticamente superior de HbA_{1c} y peso corporal, en comparación con exenatida de liberación prolongada 2.0 mg.

Tabla 5 Resultados de un estudio de 56 semanas de duración en el que se comparó Ozempic® con exenatida de liberación prolongada (SUSTAIN 3)

	Ozempic® 1 mg	**Exenatida de liberación prolongada 2.0 mg**
Población (N) por Intención de Tratar (ITT)	**404**	**405**
HbA_{1c} (%)		
Valor inicial (media)	8.4	8.3
Cambio desde el inicio del estudio hasta la semana 56	-1.5	-0.9
Diferencia con respecto a exenatida de liberación prolongada [IC al 95 %]	-0.6 [-0.8; -0.4][a]	-
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA_{1c} <7 %	67[b]	40
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA_{1c} ≤6.5%	47[b]	22
GPA (mmol/l)		
Valor inicial (media)	10.6	10.4
Cambio desde el inicio del estudio hasta la semana 56	-2.8	-2.0
Diferencia con respecto a exenatida de liberación prolongada [IC al 95 %]	-0.8 [-1.2; -0.5][b]	-
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	96.2	95.4
Cambio desde el inicio del estudio hasta la semana 56	-5.6	-1.9
Diferencia con respecto a exenatida de liberación prolongada [IC al 95 %]	-3.8 [-4.6; -3.0][a]	-
Pacientes (%) alcanzaron una pérdida del peso corporal ≥5%	52[b]	17
Pacientes (%) alcanzaron una pérdida del peso corporal ≥10%	21[b]	4

[a]p <0.0001 (dos colas) para superioridad, ajustada para multiplicidad con base en pruebas jerárquicas de HbA_{1c} y peso corporal
[b]p <0.0001 para diferencia de tratamiento, sin ajustar para multiplicidad

SUSTAIN 4- Ozempic® versus insulina glargina, ambos en combinación con 1–2 medicamentos antidiabéticos orales (monoterapia con metformina o metformina y sulfonilurea)

En un estudio abierto de 30 semanas de duración, 1,089 pacientes fueron distribuidos de manera aleatoria para recibir Ozempic® 0.5 mg una vez por semana, Ozempic® 1 mg una vez por semana o insulina glargina una vez al día con metformina como base (48%) o metformina y sulfonilurea (51%).

Los pacientes en insulina glargina iniciaron con 10 U una vez al día. La dosis media de insulina una vez al día al final del estudio fue de 29 U por día.

Los pacientes tenían una edad media de 57 años y una duración media de diabetes tipo 2 de 8.6 años. De ellos, el 77% eran caucásicos, el 9% negros o afroamericanos y el 11% asiáticos. En términos de etnia, el 20% de los pacientes (*n* = 213) eran hispanos o latinos. El IMC medio fue de 33 kg/m^2.

El tratamiento con Ozempic® 0.5 mg y 1 mg una vez por semana por 30 semanas produjo una reducción estadísticamente superior de HbA_{1c} y peso corporal, en comparación con la insulina glargina (ver tabla 6). La proporción de pacientes que presentaron episodios hipoglucémicos severos o confirmados mediante glucosa en sangre (<3.1 mmol/l) fue menor con Ozempic® 0.5 mg (4.4%), y Ozempic® 1 mg (5.6%), en comparación con la insulina glargina (10.6%).

Más pacientes en Ozempic® 0.5 mg (47%) y Ozempic® 1 mg (64%) alcanzaron una HbA_{1c} <7% sin una hipoglucemia sintomática severa o confirmada mediante glucosa en sangre y sin aumento de peso, en comparación con la insulina glargina (16%).

Tabla 6 Resultados de un estudio de 30 semanas de duración en el que se comparó Ozempic® con la insulina glargina (SUSTAIN 4)

	Ozempic® 0.5 mg	**Ozempic® 1 mg**	**Insulina glargina**
Población (N) por Intención de Tratar (ITT)	**362**	**360**	**360**
HbA_{1c} (%)			
Valor inicial (media)	8.1	8.2	8.1
Cambio con respecto al valor inicial en la semana 30	-1.2	-1.6	-0.8
Diferencia con respecto a la insulina glargina [IC al 95 %]	-0.4 [-0.5; -0.2][a]	-0.8 [-1.0; -0.7][a]	-
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA_{1c} <7 %	57[b]	73[b]	38
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA_{1c} ≤6.5%	37[b]	54[b]	18
GPA (mmol/l)			
Valor inicial (media)	9.6	9.9	9.7
Cambio con respecto al valor inicial en la semana 30	-2.0	-2.7	-2.1
Diferencia con respecto a la insulina glargina [IC al 95 %]	0.1 [-0.2; 0.4]	-0.6 [-0.9; -0.3][b]	-
Peso corporal (kg)			
Valor inicial (media)	93.7	94.0	92.6
Cambio con respecto al valor inicial en la semana 30	-3.5	-5.2	+1.2

Diferencia con respecto a la insulina glargina [IC al 95 %]	-4.6 [-5.3; -4.0][a]	-6.3 [-7.0; -5.7][a]	-
Pacientes (%) alcanzaron una pérdida del peso corporal ≥5%	37[b]	51[b]	4
Pacientes (%) alcanzaron una pérdida del peso corporal ≥10%	7[b]	16[b]	1

[a]p <0.0001 (dos colas) para superioridad, ajustada para multiplicidad con base en pruebas jerárquicas de HbA_{1c} y peso corporal
[b]p <0.001 para diferencia de tratamiento, sin ajustar para multiplicidad

SUSTAIN 5- Ozempic® versus placebo en combinación con insulina basal
En un estudio doble ciego de 30 semanas, 397 pacientes inadecuadamente controlados con insulina basal con o sin metformina fueron aleatorizados para recibir Ozempic® 0.5 mg u Ozempic® 1 mg una vez por semana o placebo. A los pacientes con una HbA_{1c} ≤8.0 % en la selección se les disminuyó la dosis de insulina en un 20 % al inicio del estudio para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Los pacientes tenían una edad media de 59 años y una duración media de diabetes mellitus tipo 2 de 13 años; de ellos el 78 % eran caucásicos, el 5% negros o afroamericanos y el 17 % asiáticos. En términos de etnia, el 12% de los pacientes (*n* = 46) eran hispanos o latinos. El IMC medio fue de 32 kg/m^2.

El tratamiento con Ozempic® 0.5 mg y 1 mg produjo una reducción estadísticamente superior de HbA_{1c} luego de 30 semanas de tratamiento, en comparación con placebo. Los episodios sintomáticos de hipoglucemia severa o confirmada mediante glucosa en sangre (BG) no fueron significativamente diferentes entre Ozempic® y el placebo. La proporción de pacientes que informaron episodios de hipoglucemia sintomática severos o confirmados (<3.1 mmol) fue mayor con Ozempic® en comparación con el placebo, para los pacientes con una HbA_{1c} ≤8% al momento de la selección, y comparable para los pacientes con una HbA_{1c} >8% al momento de la selección.

Tabla 7 Resultados a las 30 semanas de duración de recibir Ozempic® en combinación con insulina basal con o sin metformina (SUSTAIN 5)

	Ozempic® 0.5 mg	**Ozempic® 1 mg**	**Placebo**
Población (N) por Intención de Tratar (ITT)	**132**	**131**	**133**
HbA_{1c} (%)			
Valor inicial (media)	8.4	8.3	8.4
Cambio con respecto al valor inicial en la semana 30	-1.4	-1.8	-0.1
Diferencia con respecto al placebo [IC al 95 %]	-1.4 [-1.6; -1.1][a]	-1.8 [-2.0; -1.5][a]	-
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA_{1c} <7 %	61[b]	79[b]	11
Pacientes (%) que alcanzaron una HbA_{1c} ≤6.5%	41[b]	61[b]	5
GPA (mmol/l)			
Valor inicial (media)	8.9	8.5	8.6

Cambio con respecto al valor inicial en la semana 30	-1.6	-2.4	-0.5
Diferencia con respecto al placebo [IC al 95 %]	-1.1 [-1.7; -0.5][c]	-1.9 [-2.5; -1.3][b]	-
Peso corporal (kg)			
Valor inicial (media)	92.7	92.5	89.9
Cambio con respecto al valor inicial en la semana 30	-3.7	-6.4	-1.4
Diferencia con respecto al placebo [IC al 95 %]	-2.3 [-3.3; -1.3][a]	-5.1 [-6.1; -4.0][a]	-
Pacientes (%) alcanzaron una pérdida del peso corporal ≥5%	42[b]	66[b]	11
Pacientes (%) alcanzaron una pérdida del peso corporal ≥10%	9[c]	26[b]	3

[a]p <0.0001 (dos colas) para superioridad, ajustada para multiplicidad con base en pruebas jerárquicas de HbA_{1c} y peso corporal
[b]p <0.0001 para diferencia de tratamiento, sin ajustar para multiplicidad
[c]p <0.05 para diferencia de tratamiento, sin ajustar para multiplicidad

SUSTAIN 9 – Ozempic® vs. placebo como tratamiento adicional a inhibidores de SGLT2 con o sin metformina o SU
En un estudio doble ciego controlado con placebo de 30 semanas, 302 pacientes controlados inadecuadamente con inhibidores de SGLT2 con o sin metformina o SU fueron aleatorizados a Ozempic® 1.0 mg una vez por semana o placebo. Los pacientes tenían una edad media de 57 años y una duración media de diabetes tipo 2 de 9.7 años; el 69% eran blancos, el 4% eran afroamericanos y el 24% eran asiáticos. En cuanto a la etnia, el 7% de los pacientes (n=22) eran hispanos o latinos. El IMC medio fue de 32 kg/m².
El tratamiento con Ozempic® 1.0 mg como tratamiento adicional a los inhibidores de SGLT2 resultó en reducciones estadísticamente superiores en HbA1c y peso corporal después de 30 semanas de tratamiento en comparación con el placebo.

Combinación con monoterapia con sulfonilureas
En SUSTAIN 6 (ver subsección *Prevención de enfermedad cardiovascular*), se evaluó un subgrupo en monoterapia con sulfonilureas en el transcurso de 30 semanas. Un total de 123 pacientes iniciaron el estudio en monoterapia con sulfonilureas. La HbA_{1c} al inicio del estudio fue de 8.2%, 8.4% y 8.4% para Ozempic® 0.5 mg, Ozempic® 1 mg, y placebo, respectivamente. Para la semana 30, el cambio de HbA_{1c} fue de -1.6%, -1.5% y 0.1% para Ozempic® 0.5 mg, Ozempic® 1 mg y placebo, respectivamente.

Combinación con insulina premezclada ± 1–2 ADOs
En SUSTAIN 6 (ver subsección *Prevención de enfermedad cardiovascular*), se evaluó un subgrupo en insulina premezclada (con o sin 2 ADOs) en el transcurso de 30 semanas. Un total de 867 pacientes iniciaron el estudio en insulina en premezclada. La HbA_{1c} al inicio del estudio fue de 8.8%, 8.9% y 8.9% para Ozempic® 0.5 mg, Ozempic® 1 mg y placebo, respectivamente. Para la semana 30, el cambio de HbA_{1c} fue de -1.3%, -1.8% y -0.4% para Ozempic® 0.5 mg, Ozempic® 1 mg y placebo, respectivamente.

Proporción de pacientes que alcanzan el nivel deseado de HbA_{1c}
Hasta un 79 % de los pacientes alcanzó el objetivo de tratamiento de una HbA_{1c} <7 % y la proporción de pacientes fue significativamente mayor con Ozempic®, en comparación con los pacientes que recibieron sitagliptina, exenatida de liberación prolongada, insulina glargina, dulaglutida y placebo (por favor ver tabla 2 a 6).

La proporción de pacientes que alcanzó una HbA_{1c} por debajo del 7 % sin una hipoglucemia sintomática severa o confirmada mediante glucosa en sangre y sin un aumento de peso fue significativamente mayor con Ozempic® 0.5 mg y 1 mg (hasta un 66 % y un 74 %, respectivamente), en comparación con los pacientes que recibieron sitagliptina (27 %), exenatida de liberación prolongada (29%) e insulina glargina (16 %) y dulaglutida 0.75 mg (44%) y 1.5 mg (58%).

Peso corporal

Ozempic® 1 mg administrado como monoterapia o en combinación con 1-2 medicamentos generó una reducción estadísticamente superior de peso corporal de hasta 6.5 kg, en comparación con los pacientes que recibieron placebo, sitagliptina, exenatida de liberación prolongada, insulina glargina o dulaglutida (tabla 2 a 6). La reducción del peso corporal se mantuvo por hasta 2 años (Figura 3).

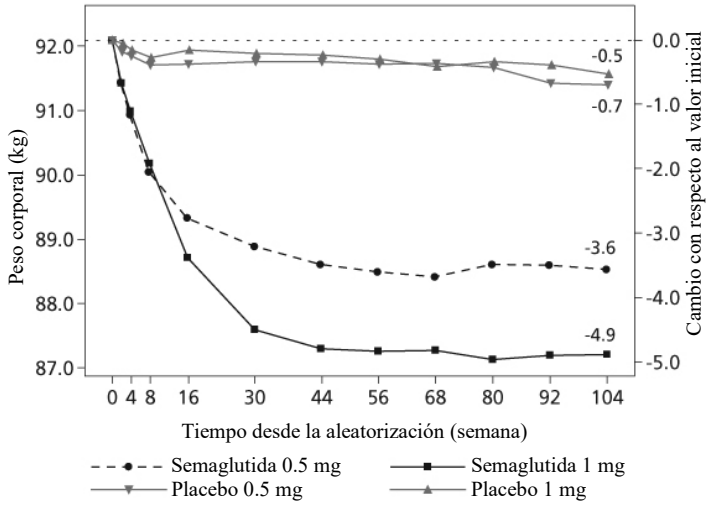


Figura 5 Cambio medio de peso corporal (kg) a través del tiempo en SUSTAIN 6

En el estudio de 40 semanas en comparación con dulaglutida, se alcanzó una pérdida de peso ≥ 5 % y ≥ 10 % en más pacientes con Ozempic® de 0.5 mg (44 % y 14 %), comparado con dulaglutida de 0.75 mg (23 % y 3%) y en pacientes con Ozempic de 1 mg (hasta 63% y 27 %) comparado con dulaglutida 1.5 mg (30 % y 8 %).

Luego de un año de tratamiento, se alcanzó una pérdida de peso de ≥5% y ≥10% para más pacientes en Ozempic® 0.5 mg (46 % y 13 %) y 1 mg (hasta un 62 % y un 24 %), en comparación con los comparadores activos sitagliptina y exenatida de liberación prolongada (hasta un 18 % y hasta un 4 %) (Tablas 2 a 6).

En el estudio cardiovascular (SUSTAIN 6), se alcanzó una pérdida de peso corporal de ≥5 % y ≥10 % para más pacientes en Ozempic® 0.5 mg (36 % y 13 %) y 1 mg (47 % y 20 %), en comparación con el placebo 0.5 mg (18 % y 6 %) y el placebo 1 mg (19 % y 7 %).

En el estudio FLOW de desenlaces renales, el tratamiento con semaglutida, 1 mg produjo una reducción sostenida del peso corporal en la semana 104 en comparación con placebo, en adición al tratamiento estándar (-5,6 kg para la semaglutida en comparación con -1,4 kg para el placebo).

Glucosa plasmática en ayunas e incrementos postprandiales

Ozempic® 0.5 mg y 1 mg alcanzó una reducción significativa del nivel de glucosa plasmática en ayunas de hasta 2.8 mmol/l y una reducción de los incrementos postprandiales en las tres comidas del día (diferencia entre los valores previos y posteriores a la comida para las tres comidas) de hasta 1.2 mmol/l (ver también sección *Datos farmacodinámicos*).

Función de células β y resistencia a la insulina

La función de las células β, medida por el modelo de evaluación de la homeostasis para la función de las células β (HOMA-B), y la resistencia a la insulina, medida por el modelo de evaluación de la homeostasis para la resistencia a la insulina (HOMA-IR), mejoraron en términos generales con Ozempic® 0.5 mg y 1 mg (ver también la sección *Datos farmacodinámicos*).

Lípidos
En general, se observó una mejora en el perfil de lípidos en sangre en ayunas con el tratamiento con Ozempic® en los estudios clínicos, principalmente en el grupo con 1 mg (ver también la sección *Datos farmacodinámicos*).

Prevención de enfermedad cardiovascular
En un estudio clínico doble ciego de 104 semanas (SUSTAIN 6), 3,297 pacientes con diabetes Tipo 2, con alto riesgo cardiovascular, fueron aleatorizados a Ozempic® de 0.5 mg o 1 mg una vez a la semana o a un placebo de 0.5 mg o 1 mg, adicional al tratamiento estándar de atención con seguimiento por 2 años. En total, el 98.0 % de los pacientes finalizó el estudio, y se conoció el estado vital al final del estudio del 99.6 % de los pacientes.

La población del estudio fue distribuida por edad de la siguiente manera: 1,598 pacientes (48.5 %) ≥65 años, 321 (9.7 %) ≥75 años y 20 (0.6 %) ≥85 años. Un total de 2,358 pacientes se encontraba con función renal normal o con insuficiencia renal leve, 832 pacientes tenían insuficiencia renal moderada y 107 severa o en etapa terminal. El 61 % eran hombres, con una edad media de 65 años y un IMC medio de 33 kg/m^2. La media de la duración de diabetes fue de 13.9 años.

El criterio de valoración primario fue el tiempo desde la aleatorización hasta el primer episodio de un Evento Adverso Cardiovascular Mayor (MACE, por sus siglas en inglés): muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal. El criterio de valoración secundario fue el tiempo desde la aleatorización hasta la ocurrencia o aparición de un criterio de valoración cardiovascular compuesto y expandido, definido como MACE, revascularización (coronaria y periférica), angina inestable con necesidad de hospitalización u hospitalización por insuficiencia cardiaca. El número total de casos que cumplieron con el criterio de valoración primario de MACE fue de 254: 108 (6.6 %) para Ozempic® y 146 (8.9 %) para placebo.

El tratamiento con Ozempic® generó una reducción del riesgo del 26 % en el criterio de valoración principal compuesto de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal. Eso se debió principalmente a una reducción significativa (39 %) de la tasa de eventos cerebrovasculares no fatales y a una reducción no significativa (26 %) de infarto de miocardio no fatal, sin diferencias en muerte cardiovascular (ver figura 4).

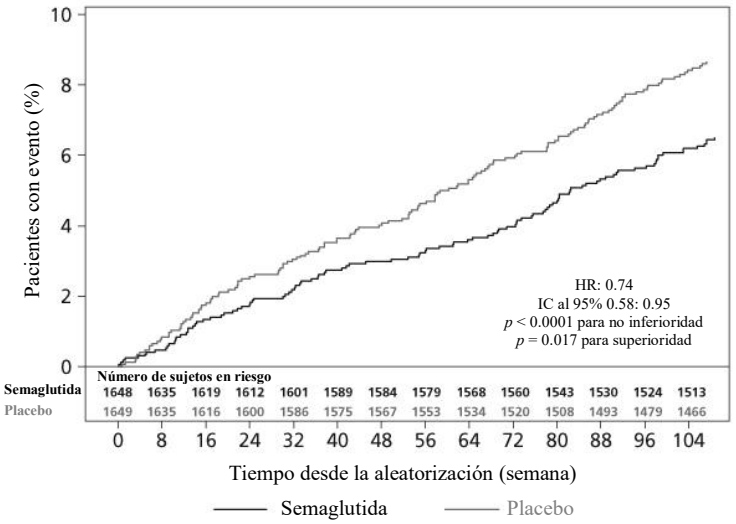


Figura 6 Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta la primera ocurrencia o aparición del criterio de valoración compuesto: muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y evento cerebrovascular no fatal (SUSTAIN 6)

El riesgo de una revascularización periférica o coronaria compuesta disminuyó de manera significativa, mientras que el riesgo de angina inestable con necesidad de hospitalización y el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca no lo hicieron. Ver la figura 5 para los resultados de los criterios de valoración cardiovasculares primarios y secundarios.

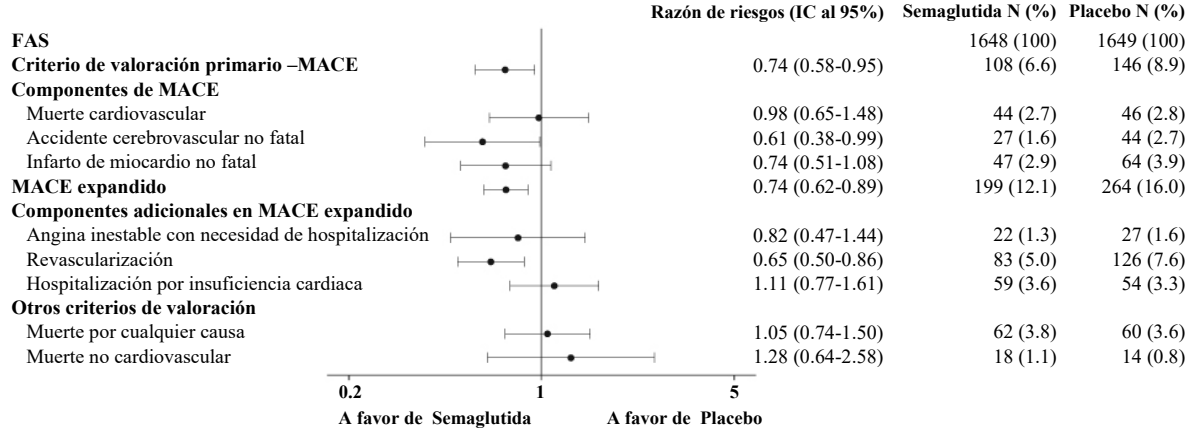


Figura 7 Diagrama de Efectos (Forest Plot): análisis de cada tipo de evento cardiovascular (SUSTAIN 6)

El criterio de valoración microvascular comprendió 158 eventos de nefropatía nuevos o agravamiento. La razón del riesgo estimada para el tiempo hasta una nefropatía (nueva aparición de macroalbuminuria persistente, duplicación persistente de creatinina en suero, necesidad de tratamiento renal sustitutivo continuo y muerte por enfermedad renal) fue de 0.64 [0.46; 0.88], impulsado por el inicio de macroalbuminuria persistente.

Se observó una reducción significativa y sostenida de la HbA_{1c} desde el inicio hasta la semana 104 con Ozempic® 0.5 mg y 1 mg frente al placebo 0.5 mg y 1 mg, además del tratamiento estándar de atención (-1.1 y -1.4 frente a -0.4 y -0.4, respectivamente).

Presión arterial

Se observó una reducción significativa de la presión arterial sistólica cuando se administró Ozempic® 0.5 mg (3.5–5.1 mmHg) y Ozempic® 1 mg (5.4–7.3 mmHg) en combinación con antidiabéticos orales o insulina basal. Para la presión arterial diastólica, no se observaron diferencias significativas entre Ozempic® y sus comparadores.

Inmunogenicidad
En consecuencia con las posibles propiedades inmunogénicas de los medicamentos con proteínas y péptidos, los pacientes podrían desarrollar anticuerpos tras el tratamiento con semaglutida. La proporción de pacientes con resultados positivos para anticuerpos anti-semaglutida en cualquier momento una vez iniciado el estudio fue bajo (1-2 %), y ningún paciente presentó anticuerpos neutralizantes anti- semaglutida o anticuerpos neutralizantes anti-semaglutida con efecto neutralizante de GLP-1 endógeno, al final del estudio.

Resultados renales
FLOW - Ozempic® vs placebo en la progresión del daño renal en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica

El estudio FLOW fue un estudio clínico de desenlaces renales de tipo multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo y conducido por eventos en adultos con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica con tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) inicial de 50-75 ml/min/1,73 m2 y relación de albúmina-creatinina en orina (RACO) >300 y <5000 mg/g, o TFGe 25-50 ml/min/1,73 m2 y RACO de >100 mg/g y <5000 mg/g. El estudio FLOW evaluó el efecto de semaglutida, 1 mg una vez a la semana en comparación con el placebo correspondiente, en adición al tratamiento estándar, en la incidencia del desenlace compuesto primario de reducción persistente ≥50 % en la TFGe, TFGe persistente <15 ml/min/1,73 m2, inicio de la terapia de reemplazo renal crónica (diálisis o trasplante renal), muerte renal o muerte cardiovascular. El estudio se interrumpió anticipadamente por motivos de eficacia después del análisis interino planificado y basado en la recomendación del Comité de Monitoreo de Datos independiente. El nivel de significación nominal para la superioridad fue de 0,01612 teniendo en cuenta el análisis provisional.

Un total de 3533 pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir semaglutida 1 mg o placebo y se les realizó un seguimiento durante una mediana de 40,9 meses. La edad promedio de la población era de 66,6 años y el 69,7 % eran hombres. La media del IMC inicial fue de 32,0 kg/m2. La duración media de la diabetes inicial fue de 17,4 años y la HbA1c media al inicio fue de 7,8 % (61,5 mmol/mol). La TFGe media inicial era de 47 ml/min/1,73 m2 con 11,3 % de los pacientes con una TFGe <30 ml/min/1,73 m2. La mediana de la RACO era de 568 mg/g, con 68,5 % de los pacientes con una UACR ≥300 mg/g. Al inicio, aproximadamente el 95 % de los pacientes fueron tratados con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el 16 %, con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2).

Semaglutida fue superior a placebo, en adición al tratamiento estándar, en la prevención del desenlace compuesto primario de reducción persistente ≥50 % en la TFGe, inicio de la TFGe persistente <15 ml/min/1,73 m2, inicio de la terapia de reemplazo renal crónica, muerte renal o muerte cardiovascular. El cociente de riesgos [IC del 95 %] para el tiempo transcurrido hasta la primera aparición de cualquiera de los componentes del desenlace primario fue 0,76 [0,66; 0,88], valor de p unilateral: 0,0001; correspondiente a una reducción del riesgo relativo en la progresión de la enfermedad renal del 24 % (consulte la Figura 7).

Los componentes individuales del desenlace compuesto primario que contribuyeron al efecto del tratamiento fueron una reducción persistente ≥50 % en la TFGe, inicio de una TFGe persistente <15 ml/min/1,73 m2, inicio de la terapia de reemplazo renal crónica y muerte cardiovascular. Hubo pocas muertes renales en el estudio (consulte la Figura 6). El beneficio del tratamiento con semaglutida en comparación con placebo en el desenlace compuesto primario

fue, en general, congruente entre los subgrupos, incluidas las categorías de TFGe y RACO, lo que indica beneficios entre los subgrupos con enfermedad renal crónica.

Semaglutida mostró superioridad con respecto a placebo, en adición al tratamiento estándar, en la reducción de la tasa anual de cambio en la TFGe con una diferencia de tratamiento estimada de 1,16 (ml/min/1,73 m2/año) [0,86; 1,47] IC del 95 % (-2,19 para la semaglutida y -3,36 para el placebo; valor de p unilateral <0,0001).

A la semana 104, la diferencia en la razón estimada de la RACO respecto al inicio fue de 0.68 [0.62; 0.75]IC95% (0,60 para la semaglutida y 0,88 para el placebo); correspondiente a una reducción clínicamente relevante del 32% respecto al valor inicial

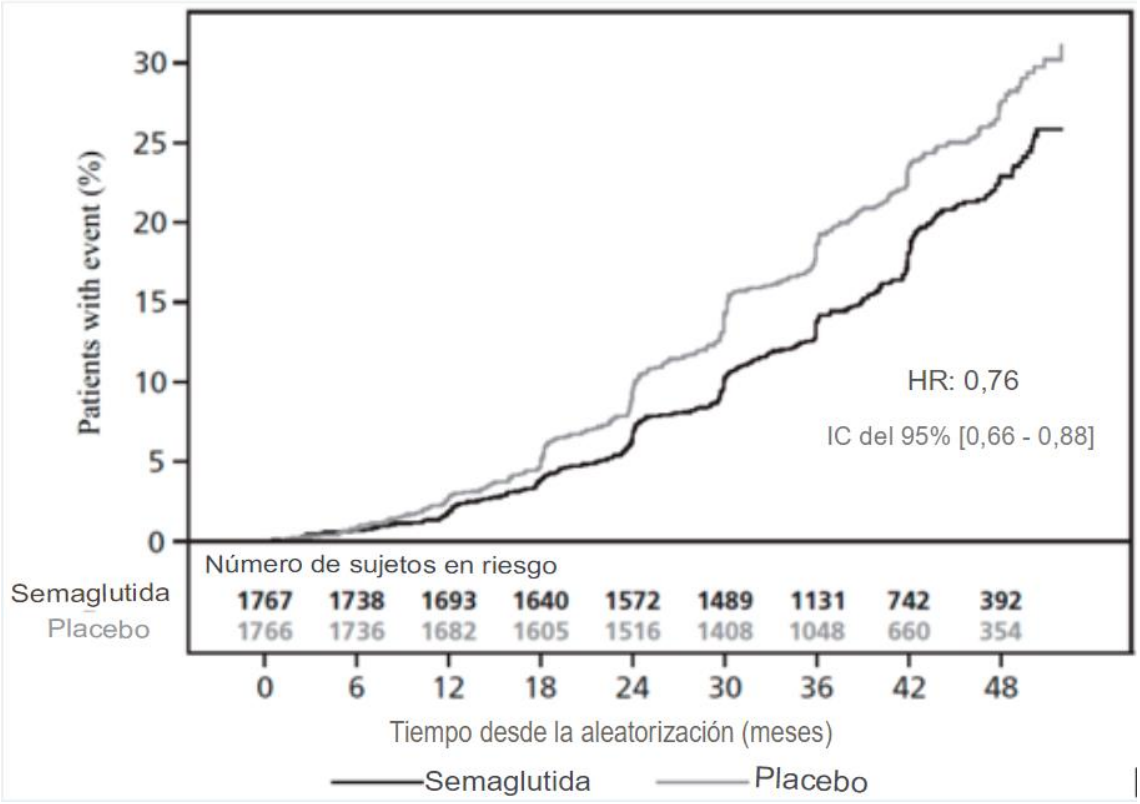


Figura 8 Función de incidencia acumulada del tiempo hasta la primera aparición del desenlace compuesto primario: reducción persistente ≥50 % en la TFGe, inicio de la TFGe persistente <15 ml/min/1,73 m2, inicio de la terapia de reemplazo renal crónica, muerte renal o muerte cardiovascular (FLOW)

Semaglutida mostró superioridad con respecto a placebo, en adición al tratamiento estándar, en la reducción del riesgo de un evento adverso cardiovascular mayor (MACE por sus siglas en inglés) (infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal o muerte CV) con un CR de 0,82 ([0,68; 0,98] IC del 95 %; valor de p unilateral: 0,0145) (consulte la Figura 8).

El tratamiento con semaglutida fue superior a placebo, en adición al tratamiento estándar, en la mejora de la supervivencia por todas las causas en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica lo que significó una reducción significativa en la muerte por todas las causas con un CR de 0,80 ([0,67, 0,95] IC del 95 %, valor de p: 0,0052). Se observó una reducción en el riesgo de muerte CV para la semaglutida en comparación con el placebo, en adición al tratamiento estándar, con un (CR 0,71, [0,56, 0,89] IC del 95 %) (consulte la Figura 9).

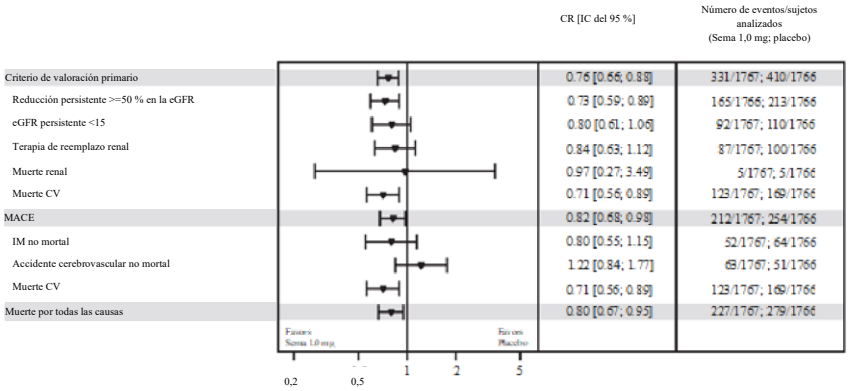


Figura 9 Gráfico de bosque (Forest plot): análisis del tiempo hasta la primera aparición del desenlace compuesto primario y sus componentes, la primera aparición de MACE y sus componentes y la muerte por todas las causas (FLOW)

Capacidad funcional en pacientes con diabetes tipo 2 (DT2) y enfermedad arterial periférica (EAP):

STRIDE (NCT04560998) fue un estudio de 52 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que comparó Ozempic® 1 mg frente a placebo agregado al tratamiento estándar y administrado una vez a la semana en pacientes con DT2 y EAP con claudicación intermitente. La duración del tratamiento fue de 52 semanas, incluido un período de aumento gradual de la dosis de ocho semanas. El período de seguimiento es de 5 semanas. El objetivo principal fue demostrar el efecto de Ozempic® 1 mg una vez a la semana en la capacidad para caminar en comparación con el placebo, agregado al tratamiento estándar, en pacientes con DT2 y EAP con claudicación intermitente. El criterio de valoración primario fue el cambio en la distancia máxima caminada en una prueba de cinta caminadora de carga constante con una inclinación fija del 12 % y una velocidad fija de 3,2 km/h (2 mph) desde el inicio hasta la semana 52. Los criterios de valoración secundarios confirmatorios fueron el cambio en el seguimiento de la distancia máxima caminada desde el inicio hasta la semana 57, el cambio en el puntaje del Cuestionario de calidad de vida relacionado con la salud vascular, de 6 ítems (VascuQoL-6) desde el inicio hasta la semana 52 y el cambio en la distancia de caminata sin dolor desde el inicio hasta la semana 52.

Se aleatorizó a un total de 792 pacientes en una proporción 1:1 para recibir Ozempic® 1 mg o placebo durante 52 semanas y se les realizó un seguimiento durante 5 semanas más sin tratamiento.

STRIDE incluyó a una población de pacientes con DT2 y EAP sintomática estable con claudicación intermitente correspondiente al estadio IIa de Fontaine (clasificación de Rutherford de grado I, categoría 1 y 2) con índice tobillo-braquial (ABI) ≤0,90 o índice dedo del pie-braquial (TBI) ≤0,70 (se eligió la pierna con el índice más bajo en caso de enfermedad bilateral) y MWD ≤600 en la prueba de cinta caminadora de carga constante. La edad promedio de la población del estudio fue de 67 años, y el 75,4 % de los pacientes eran hombres y el 24,6 % de los pacientes eran mujeres.

El efecto de Ozempic® 1 mg una vez a la semana en los síntomas percibidos por el paciente y el impacto de la claudicación intermitente en los pacientes que viven con DT2 y EAP se evaluó mediante el cuestionario VascuQoL-6. El cuestionario consta de 6 ítems que abordan los síntomas, el dolor, el impacto social y emocional y las limitaciones en la actividad. Cada ítem se califica en una escala de respuesta numérica de 4 puntos (1 = peor; 4 = mejor), donde los

puntajes más altos indican un mejor estado de salud, lo que deriva en un puntaje total que oscila entre 6 y 24 puntos.

En STRIDE, el tratamiento con Ozempic® 1 mg una vez a la semana produjo una mejora estadísticamente significativa en los resultados de la capacidad funcional (distancia máxima de caminata, distancia de caminata sin dolor) y los síntomas informados por el paciente y los impactos de la claudicación intermitente (puntaje total de VascuQol-6) en la semana 52 en comparación con el placebo. Para el estimando de la política de tratamiento (estrategia compuesta), la razón de tratamiento estimado (RTE) entre Ozempic® 1 mg y el placebo para la distancia de caminata máxima en una prueba de cinta caminadora con carga constante en la semana 52 fue: 1,13 [1,056, 1,211] IC del 95 %, lo que indica una mejora del 13 % con Ozempic® 1 mg. La mediana de la diferencia de tratamiento en la semana 52 fue de 26,35 metros [11,765, 40,928] IC de 95 %. Para el estimando hipotético (en tratamiento sin rescate), la diferencia media en la distancia máxima caminada entre Ozempic® 1 mg y placebo fue de 39,91 metros [13,850, 65,974] IC del 95 %. El efecto estadísticamente significativo en la distancia máxima caminada se mantuvo en la semana 57 en comparación con el placebo (Tabla 8).

Intención de tratar[a]	**Ozempic®** **N=396**	**Placebo** **N = 396**
Distancia máxima caminada (metros)		
Semana 52		
Mediana inicial[b]	184,50	185,75
Razón con respecto a la mediana inicial	1,21	1,08
Razón de tratamiento (cálculo de HL) [IC del 95 %][c]	1,13	[1,056, 1,211]*
Pacientes (%) que experimentaron un cambio significativo intraindividual[d]	49. 1	35,1
Diferencia entre tratamientos (%) (IC del 95 %)[e]	14,0 [6,73, 21,36]+	
Semana 57 (5 semanas de seguimiento sin tratamiento)		
Razón con respecto a la mediana inicial	1,16	1,10
Razón de tratamiento (cálculo de HL) [IC del 95 %][c]	1,08 [1,004, 1,156]*	
Distancia de caminata sin dolor (metros), semana 52		
Mediana inicial[b]	119,00	109,00
Razón con respecto a la mediana inicial	1,21	1,10
Razón de tratamiento (Cálculo de HL) [IC del 95 %][c]	1,11 [1,033, 1,197]*	
Puntaje total de VascuQol-6, semana 52		
Mediana inicial	15,0	15,0
Cambio con respecto a la mediana inicial	2,0	1,0
Diferencia entre tratamientos (cálculo de HL) [IC del 95 %][c]	1,00 [0,478; 1,518]*	

Pacientes (%) que experimentaron un cambio significativo intraindividual	37,5	32,4
Diferencia entre tratamientos (%) (IC del 95 %)[e]	5,1 [-2,13, 12,30]	

HL = estimado de Hodges-Lehmann del cambio de ubicación (mediana de todas las diferencias pareadas entre Ozempic® y placebo); IC = intervalo de confianza.

[a] La población con intención de tratar incluye a todos los pacientes aleatorizados. Los datos faltantes en la semana 52/57 debido a muerte o incapacidad física para realizar las evaluaciones en cinta caminadora se manejaron con estrategia compuesta. Los datos faltantes en las visitas posteriores al inicio por otros motivos se imputaron mediante imputación múltiple dentro de los grupos definidos por tratamiento aleatorizado y estado de finalización en la semana 52.
[b] El inicio se definió como el promedio de las mediciones de la distancia caminada tomadas en la visita inicial (semana 0).
[c] Los IC del 95 % se estimaron con el método de Hodges-Lehmann.
* p <0,05 (bilateral) para la superioridad de Ozempic® frente a placebo obtenido de la prueba de suma de rangos de Wilcoxon, ajustado por multiplicidad.
+ p <0,05 (bilateral) sin ajustar a partir del modelo de regresión logística.
[d] El cambio significativo intraindividual para la distancia máxima caminada en la semana 52 se define como una mejoría de al menos 1,2 (20 %) en relación con la distancia caminada al inicio y para el puntaje total de VascuQoL-6, una mejoría de al menos +3 puntos de cambio con respecto al puntaje inicial, respectivamente. Estos cálculos se obtuvieron del análisis basado en anclaje en función de la mejoría de 1 categoría en la escala de impresión global de la gravedad del paciente (PGI-S). El criterio de valoración binario se analizó mediante un modelo de regresión logística con el tratamiento aleatorizado como factor fijo.
[e] Las proporciones estimadas, la diferencia de tratamiento junto con el IC del 95 %, se derivaron del mismo modelo logístico utilizando el método delta.

Datos farmacodinámicos
Todas las evaluaciones farmacodinámicas se realizaron luego de 12 semanas de tratamiento (incluido el aumento de la dosis) en estado estable con semaglutida 1 mg una vez por semana.

Glucosa postprandial y en ayunas
Semaglutida reduce las concentraciones de glucosa postprandial y en ayunas. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el tratamiento con semaglutida 1 mg generó una reducción de glucosa en términos de cambio absoluto, con respecto al valor inicial (mmol/l / mg/dl), y una reducción relativa, en comparación con el placebo (%) para la glucosa en ayunas (1.6 mmol/l / 29 mg/dl; 22 %), la glucosa postprandial luego de 2 horas (4.1mmol/l / 74 mg/dl; 37 %), la media de concentración de glucosa a lo largo de 24 horas (1.7 mmol/l / 30 mg/dl; reducción del 22 %) y excursiones de glucosa postprandial durante las 3 comidas (0.6-1.1 mmol/l / 11-20 mg/dl) comparado con placebo (ver Figura 10).

Semaglutida redujo los valores de glucosa en ayunas luego de la primera dosis.

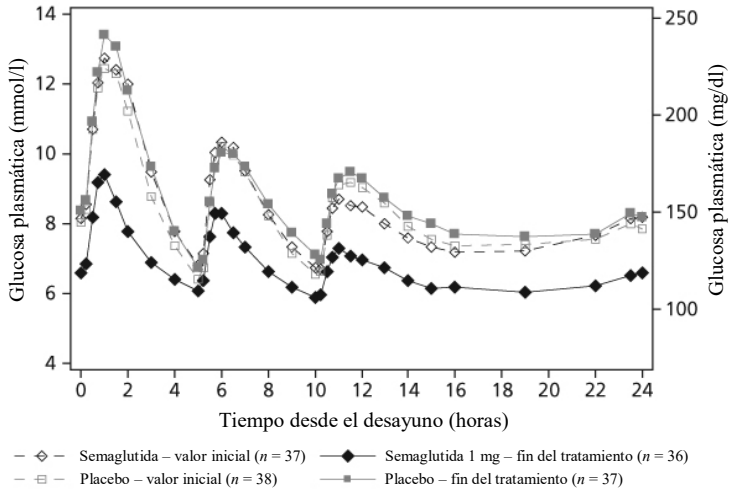


Figura 10 Media de los perfiles de glucosa plasmática a lo largo de 24 horas (comidas estandarizadas) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, antes (valor inicial) y después de 12 semanas de tratamiento con semaglutida o placebo

Función de células β y secreción de insulina
Semaglutida mejora la función de las células β. Semaglutida, en comparación con placebo, mejoró la respuesta a la insulina en primera y segunda fase, con un aumento de 3 y 2 veces, respectivamente, luego de una administración intravenosa en bolo de glucosa, y aumentó la capacidad secretora máxima de las células β tras una prueba de estimulación con arginina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Además, el tratamiento con semaglutida aumentó la concentración de insulina en ayunas, en comparación con el placebo.

Secreción de glucagón
Semaglutida reduce las concentraciones de glucagón postprandial y en ayunas. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, semaglutida generó las siguientes reducciones relativas de glucagón, en comparación con el placebo: glucagón en ayunas (8-21 %), respuesta del glucagón postprandial (14-15 %) y media de concentración de glucagón a lo largo de 24 horas (12 %).

Secreción de insulina y glucagón en función de la glucosa
Semaglutida disminuyó la concentración de glucosa en sangre elevada estimulando la secreción de insulina y reduciendo la secreción de glucagón de manera dependiente de la glucosa. Con semaglutida, la tasa de secreción de insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue comparable a la de pacientes sanos (ver Figura 11).

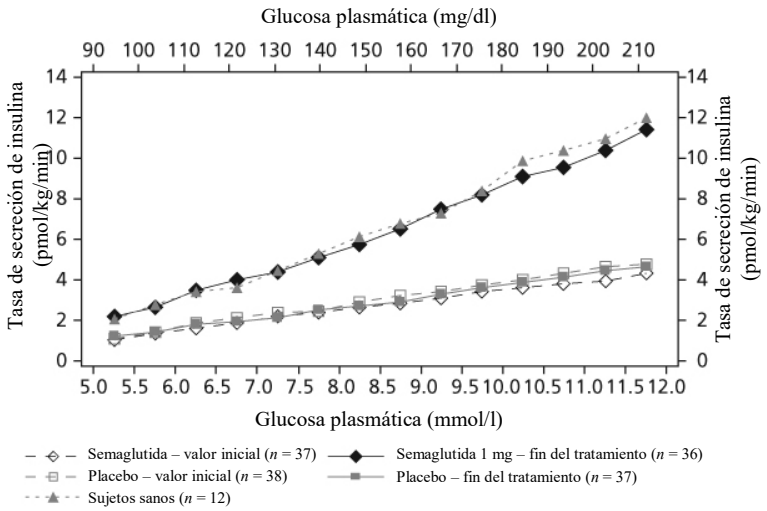


Figura 11 Media de la tasa de secreción de insulina frente a la concentración de glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 durante la infusión gradual de glucosa antes (valor inicial) y después de 12 semanas de tratamiento con semaglutida o placebo, y en sujetos sanos sin tratamiento.

Durante la hipoglucemia inducida, semaglutida en comparación con placebo no alteró las respuestas contra-rreguladoras del glucagón elevado y no perjudicó la disminución del péptido C en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Vaciamiento gástrico
Semaglutida causó un pequeño retraso de vaciamiento gástrico temprano postprandial, reduciendo la tasa en la aparición de la glucosa en la circulación postprandial.

Peso corporal y composición corporal
Se observó una mayor reducción del peso corporal con semaglutida, en comparación con los comparadores estudiados (placebo, sitagliptina, exenatida de liberación prolongada e insulina glargina) (sección *Peso corporal*). La pérdida de peso corporal con semaglutida fue predominante en el tejido graso, con una pérdida de masa grasa tres veces mayor que la pérdida de masa magra.

Apetito, consumo de energía y selección de alimentos
Semaglutida, en comparación con placebo, disminuyó el consumo de energía de 3 comidas consecutivas *a voluntad* en un 18-35%. Esto se respaldó con una supresión del apetito inducida por semaglutida en estado de ayunas y postprandial, un mejor control alimenticio, menos ansías de comer y una menor preferencia relativa de consumir alimentos altos en grasa.

Lípidos luego de las comidas y en ayunas
Semaglutida, en comparación con placebo, disminuyó la concentración de triglicéridos en ayunas y colesterol VLDL en un 12 % y 21 %, respectivamente. Los triglicéridos y el colesterol VLDL postprandiales tras una comida alta en grasa se redujeron en >40 %.

Electrofisiología cardíaca (QTc)
El efecto de semaglutida en la repolarización cardiaca se evaluó en un completo estudio de QTc. Semaglutida no prolongó los intervalos de QTc en nivel de dosis hasta 1.5 mg en estado estacionario.

Datos farmacocinéticos

Semaglutida posee propiedades farmacocinéticas compatibles con una administración de una vez por semana, con una vida media de eliminación de aproximadamente 1 semana.

Absorción
La concentración máxima se alcanzó de 1 a 3 días después de la dosis.

La exposición en estado estable se alcanzó luego de 4-5 semanas de una administración de una vez por semana. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la media de concentraciones en estado estable tras la administración por vía SC de 0.5 mg y 1 mg de semaglutida fue aproximadamente de 16 nmol/l y 30 nmol/l, respectivamente.

La exposición a semaglutida aumentó de manera proporcional a la dosis para las dosis de 0.5 mg y 1 mg.

Una exposición similar se alcanzó con la administración por vía SC de semaglutida en el abdomen, muslo y parte superior del brazo.

La biodisponibilidad absoluta de semaglutida por vía SC fue del 89 %.

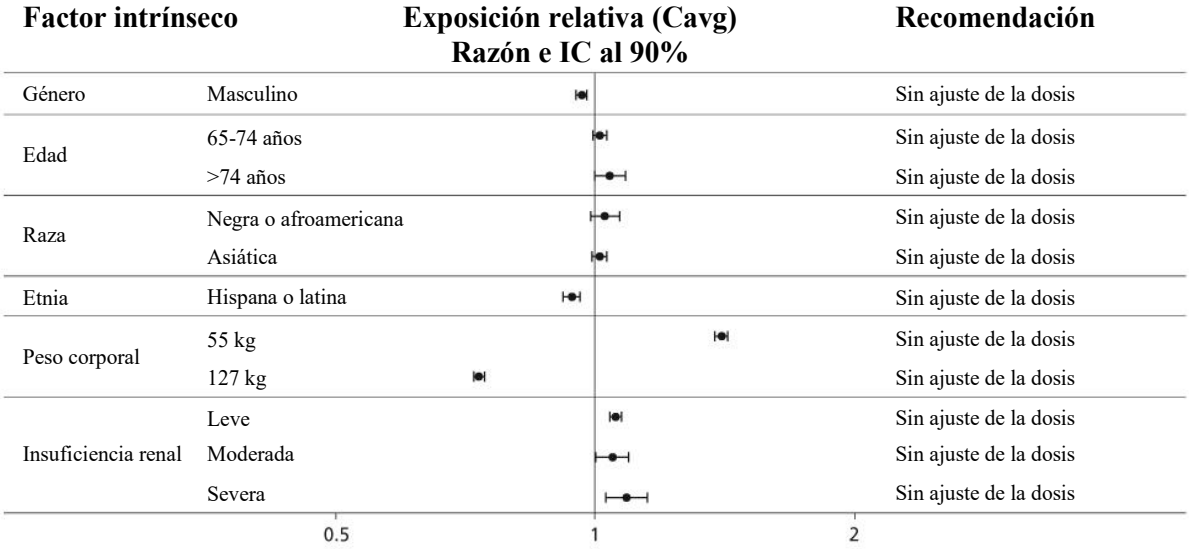
Distribución
El volumen medio de distribución de semaglutida tras la administración SC en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue de aproximadamente 12.5 l. Semaglutida se unió de manera extensa a la albúmina plasmática (>99 %).

Metabolismo/biotransformación
Semaglutida se metaboliza mediante ruptura proteolítica de la principal cadena peptídica y la β-oxidación secuencial de la cadena lateral de ácido graso.

Eliminación
Las principales vías de excreción del material de semaglutida son la orina y las heces. Aproximadamente el 3 % de la dosis se excreta como semaglutida intacta por la orina.

La eliminación de semaglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue de aproximadamente 0.05 l/h. Con una vida media de eliminación de aproximadamente 1 semana, semaglutida permanece en el torrente sanguíneo por aproximadamente 5 semanas después de la última dosis.

Poblaciones especiales
No se requiere ningún ajuste de la dosis en función de la edad, sexo, raza, etnia, peso corporal, o insuficiencia renal o hepática. Los efectos de los factores intrínsecos sobre la farmacocinética de semaglutida se presentan en la Figura 12.



La exposición de semaglutida (Cavg) relativa al perfil del sujeto de referencia: no hispano/no latino, blanco, mujer menor de 65 años, peso corporal 85 kg, con función renal normal. El modelo FC de la población incluyó igualmente la dosis de mantenimiento y el sitio de inyección como covariables. Las categorías de prueba de peso corporal (55 kg y 127 kg) representan los percentiles del 5 % y el 95 % en el conjunto de datos. Las dosis de semaglutida de 0.5 mg y 1 mg proporcionan una exposición sistémica adecuada sobre el intervalo de peso corporal 40-198 kg, evaluado en los estudios clínicos.
Abreviaturas: Cavg: promedio de concentración de semaglutida. CI: intervalo de confianza.

Figura 12 Impacto de los factores intrínsecos en la exposición de semaglutida

Edad
La edad no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de semaglutida, con base en los datos de estudios en fase 3a, que incluyeron pacientes entre los 20 y los 86 años.

Género
El género no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de semaglutida.

Raza
Raza (blanca, negra o afroamericana, asiática) no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de semaglutida.

Etnia
La etnia (hispana o latina) no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de semaglutida.

Peso corporal
El peso corporal tuvo un efecto sobre la exposición de semaglutida. Un mayor peso corporal resulta en menor exposición. Las dosis de semaglutida de 0.5 mg y 1 mg proporcionan una exposición sistémica adecuada sobre un intervalo de peso corporal 40-198 kg.

Insuficiencia renal
La insuficiencia renal no generó un impacto en la farmacocinética de semaglutida de manera clínicamente relevante. Esto se demostró con una sola dosis de 0.5 mg de semaglutida para los pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal (leve, moderado, severo o pacientes en diálisis), en comparación con los sujetos con una función renal normal. Esto también se demostró en los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal, con base en los datos de estudios en fase 3a (Figura 8), aunque la experiencia en pacientes con enfermedad renal en estado terminal fue limitada.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática no generó ningún impacto en la exposición de semaglutida. La farmacocinética de semaglutida se evaluó en los pacientes con diferentes grados de insuficiencia hepática (leve, moderado, severo), en comparación con los sujetos con una función hepática normal en un estudio de dosis única de semaglutida 0.5 mg.

Pediatría
Semaglutida no se ha estudiado en pacientes pediátricos.

Mecanismo de acción

Semaglutida es un análogo del GLP-1, con una homología secuencial del 94 % al GLP-1 humano. Semaglutida actúa como agonista del receptor de GLP-1: se acopla de manera selectiva y activa al receptor de GLP-1, la diana del GLP-1 nativo.
El GLP-1 es una hormona fisiológica con múltiples acciones en la glucosa y la regulación del apetito, así como en el sistema cardiovascular y en los riñones. Los efectos en la glucosa y el apetito son medidos específicamente mediante los receptores de GLP-1 en el páncreas y el cerebro. Semaglutida actúa a un nivel farmacológico reduciendo la glucosa en sangre y el peso corporal mediante una combinación de efectos, descritos abajo. Los receptores de GLP-1 también se expresan en el corazón, el sistema vascular y el sistema inmune, así como los riñones, a partir de los cuales se pueden mediar los efectos cardiovasculares y microvasculares. Además de la reducción de la presión arterial sistólica y de marcadores inflamatorios seleccionados, observada en los estudios clínicos, en los estudios con animales, se ha demostrado que los agonistas del receptor de GLP-1 pueden ser cardioprotectores, atenuar los eventos cerebrovasculares, el tamaño de placas ateroscleróticas, y la agregación de plaquetas, y aumentar la estabilidad de las placas ateroscleróticas.

En comparación con el GLP-1 nativo, semaglutida tiene una vida media prolongada de aproximadamente 1 semana; por consiguiente, es un fármaco idóneo para ser administrado por vía SC una vez por semana. El mecanismo principal de protracción es la unión a la albúmina, lo que resulta en una menor eliminación renal y una protección de la degradación metabólica. Además, semaglutida es estable contra la degradación por la enzima DPP-4.

Semaglutida reduce la glucosa en sangre mediante un mecanismo que estimula la secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón, ambos de una manera dependiente de la glucosa. Por consiguiente, cuando la glucosa en sangre se encuentra elevada, se estimula la secreción de insulina y se inhibe la secreción de glucagón. El mecanismo hipoglucemiante implica igualmente un leve retraso en el vaciamiento gástrico en la fase temprana postprandial. Durante la hipoglucemia, semaglutida disminuye la secreción de insulina y no afecta la secreción del glucagón.

Semaglutida reduce el peso corporal y la masa grasa corporal mediante un menor consumo de energía. El mecanismo implica un apetito general reducido, lo cual incluye mayor saciedad y menos deseo de comer, así como un mejor control alimenticio y menos ansías de comida. La resistencia a la insulina disminuyó de igual manera, probablemente mediante la reducción del peso corporal. Además, semaglutida reduce la preferencia por alimentos altos en grasa. En estudios con animales, semaglutida ha actuado sobre regiones específicas del cerebro, ha aumentado las señales clave de saciedad y ha disminuido aquellas correspondientes al deseo de comer. Al actuar sobre secciones aisladas del tejido cerebral, semaglutida activa las neuronas relacionadas con la saciedad e inhibe las neuronas relacionadas con el deseo de comer.

Semaglutida tuvo un efecto benéfico en los lípidos plasmáticos, bajó la presión arterial sistólica y redujo la inflamación en los estudios clínicos.

En estudios con animales, semaglutida atenúa el desarrollo de arterioesclerosis, al prevenir la progresión de las placas de ateroma aórtico y reducir la inflamación en las mismas.

El mecanismo de acción de semaglutida para el efecto de protección renal probablemente sea multifactorial, impulsado tanto por efectos indirectos como los observados en los efectos beneficiosos sobre los factores de riesgo cardio-renales (mejora en el metabolismo de la glucosa y el perfil lipídico, reducción de la inflamación sistémica y de la presión arterial sistólica y pérdida de peso) como también por efectos directos específicos renales, como la reducción de la inflamación renal específica, posiblemente un mecanismo exclusivo de semaglutida.

Los datos clínicos mostraron que semaglutida redujo la albuminuria, un biomarcador del daño renal en pacientes con enfermedad renal asociada con tasas más altas de progresión de la enfermedad renal crónica.

Lista de excipientes
Fosfato disódico dihidrato, propilenglicol, fenol, ácido clorhídrico, hidróxido sódico, agua para preparaciones inyectables.

Vida útil
36 meses.

Vida útil para pluma en uso: 6 semanas

Almacenamiento, manejo y otra información

Condiciones de almacenamiento
Antes de utilizar: conservar en refrigeración (entre 2 °C y 8 °C). Mantenga lejos del congelador. Proteger de la luz.
No congelar Ozempic® ni utilizar Ozempic® en caso de que se encuentre congelado.

Tras su uso por primera vez: almacenar por debajo de los 30°C o en refrigeración (2°C-8°C) . No congelar Ozempic® ni utilizar Ozempic® en caso de que se encuentre congelado. Mantener la pluma con la tapa cuando la pluma de Ozempic® no se encuentre en uso para protegerla de la luz

Ozempic® se debe proteger del calor excesivo y la luz.

Retirar siempre la aguja de inyección inmediatamente luego de cada inyección y mantener la pluma de Ozempic® sin la aguja puesta. Esto previene el bloqueo de la aguja, la contaminación, la infección, la fuga de solución y la dosis inadecuada.

Incompatibilidades
Las sustancias añadidas a Ozempic® pueden provocar la degradación de semaglutida. Ozempic® no se puede mezclar con otros medicamentos, p. ej. líquidos de infusión.

¿Cómo se suministra? (envase primario y secundario)

Ozempic® 0.25mg,0.5mg/dosis
El envase primario contiene un cartucho de vidrio de 1.5mL (vidrio tipo I) cerrado a un extremo con un émbolo de goma (tipo I/clorobutilo) en un extremo y el otro, con una tapa de aluminio y un disco de goma (tipo 1/bromobutilo/poliisopreno) insertado. El cartucho se ensambla en una pluma prellenada desechable multidosis hecha de polipropileno, polioximetileno, policarbonato y acrilonitrilo butadieno estireno.

Ozempic® 0.25 mg, 0.5 mg/dosis
Ozempic® 1.0 mg /dosis
Información para prescribir (IPP) basado en CCDS Versión 21

Ozempic® 0.25 mg, 0.5 mg/dosis, solución para inyección en una pluma prellenada puede administrar dosis de 0.25 mg o 0.5 mg/dosis. La pluma está prevista para la dosis de escalamiento y mantenimiento a dosis de 0.5 mg. La pluma contiene 1.5 ml de solución.

Las agujas NovoFine® Plus vienen incluidas en el empaque de Ozempic®.

Ozempic® 0.25 mg, 0.5 mg/dosis
1 pluma prellenada que incluyen 6 agujas desechables NovoFine® Plus

Ozempic® 1.0 mg/dosis

El envase primario contiene un cartucho de vidrio de 3 mL (vidrio tipo I) cerrado a un extremo con un émbolo de goma (tipo I/clorobutilo) en un extremo y el otro, con una tapa de aluminio y un disco de goma (tipo 1/bromobutilo/poliisopreno) insertado. El cartucho se ensambla en una pluma prellenada desechable multidosis hecha de polipropileno, polioximetileno, policarbonato y acrilonitrilo butadieno estireno.

Ozempic® 1 mg/dosis, solución para inyección en una pluma prellenada puede administrar dosis de 1 mg. La pluma está prevista para el tratamiento de mantenimiento a dosis de 1 mg únicamente. La pluma contiene 3 ml de solución.

Las agujas NovoFine® Plus vienen incluidas en el empaque de Ozempic®.

Ozempic® 1 mg/dosis
1 pluma prellenada que incluyen 4 agujas desechables NovoFine® Plus

Precauciones de eliminación
Se debe recomendar al paciente desechar la aguja de inyección después de cada inyección de conformidad con las exigencias locales**.**

Otra información de manejo
La pluma de Ozempic® es de uso para una única persona.
Ozempic® no se debe administrar si no se encuentra transparente e incolora, o casi incolora.
Ozempic® no se debe administrar si ha sido congelado.

Ozempic® se puede administrar con agujas de una longitud de hasta 8 mm. La pluma está diseñada para ser utilizada con agujas desechables NovoFine® NovoFine® Plus o agujas desechables NovoTwist®

Ozempic®, *NovoFine® y NovoFine®* Plus *son marcas registradas propiedad de Novo Nordisk A/S, Dinamarca.*

© 2026
Novo Nordisk A/S

Instrucciones de uso para Ozempic® 0.25 mg, 0.5 mg /dosis solución para inyección en pluma pre-llenada

Por favor lea detenidamente estas instrucciones antes de utilizar la pluma pre-llenada de Ozempic®.
Hable con su médico, enfermero o farmacéutico sobre cómo inyectarse Ozempic® correctamente.
Empiece por revisar la pluma para **asegurarse de que contiene Ozempic® 0.25 mg, 0.5 mg/dosis,** luego observe las ilustraciones siguientes para conocer las distintas partes de la pluma y la aguja.
Si es usted invidente o tiene visión reducida y no puede leer el contador de la dosis de la pluma, no utilice la pluma a menos que cuente con asistencia de un tercero. Busque la ayuda de una persona que tenga buena visión y que sepa cómo usar la pluma prellenada Ozempic®.
La pluma es una pluma prellenada de dosificación por selección. Contiene 2 mg de semaglutida, y usted puede seleccionar dosis de 0.25 mg, 0.5 mg.

Una pluma sin usar contiene:
- 4 dosis de 0,25 mg (dosis inicial) *y* 2 dosis de 0,5 mg
- **o** 4 dosis de 0.5mg

Use la tabla bajo la tapa de la caja para llevar un registro de cuántas inyecciones ha tomado y cuándo las tomó.

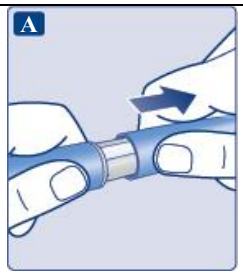
Su pluma está diseñada para ser utilizada con agujas desechables NovoFine® y NovoTwist® de hasta una longitud de 8 mm.
Las agujas NovoFine® Plus vienen incluidas en el empaque

Ozempic® pluma pre-llenada y aguja (ejemplo)

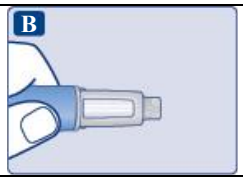
⚠ **Información importante**
Preste mucha atención a estas notas, ya que son importantes para el uso seguro de la pluma.

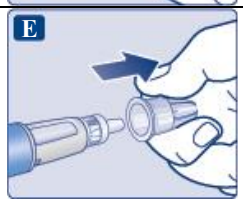
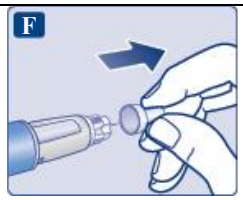
1. Prepare la pluma con una aguja nueva

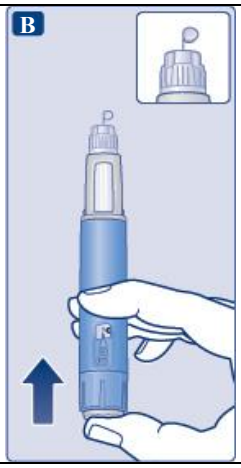
- **Revise el nombre y la etiqueta de color** de la pluma para asegurarse de que contiene Ozempic® 0.25 mg, 0.5 mg/dosis. Esto es especialmente importante si toma más de un tipo de medicamento inyectable. El uso de un medicamento incorrecto podría causar graves daños a su salud.
- **Retire la tapa de la pluma.**

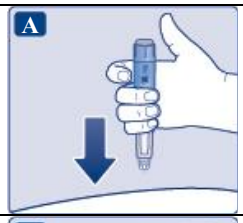
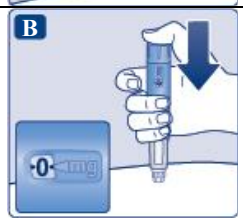
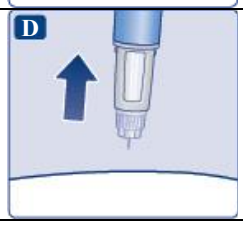


- **Revise que la solución de la pluma sea transparente** e incolora. Observe la ventana de la pluma. Si la solución tiene un aspecto turbio, no utilice la pluma.



• **Tome una aguja nueva** Revise la lengüeta protectora y la tapa exterior de la aguja para detectar daños que pudieran afectar la esterilidad. Si se observa algún daño, use una aguja nueva. • **Desprenda la lengüeta protectora**	
• **Asegúrese de fijar la aguja correctamente.** - Empuje la aguja **derecha** dentro de la pluma - Gire hasta que ésta quede **firme**	
La aguja está cubierta por dos tapas. Debe retirar ambas tapas. Si se olvida de quitar ambas tapas, **no** se inyectará nada de la solución. - **Retire el protector exterior de la aguja y guárdelo para después.** Lo necesitará después de la inyección para retirar correctamente la aguja de la pluma.	
• **Retire el protector interior de la aguja y deséchelo.** Si intenta colocarlo nuevamente, podría hacerse daño con la aguja. Puede aparecer una gota de solución en la punta de la aguja. Esto es normal, pero aún es necesario revisar el flujo si utiliza una pluma nueva por primera vez. Consulte el paso 2 “Con cada pluma nueva, verifique el flujo”. **No inserte una aguja nueva** en la pluma hasta que esté listo para aplicarse la inyección.	
⚠ **Utilice siempre una aguja nueva para cada inyección.** Esto previene el bloqueo de la aguja, la contaminación, la infección y la dosis inadecuada.	
⚠ **Nunca utilice una aguja doblada o dañada.**	
2. Con cada pluma nueva, verifique el flujo	
• Si la pluma se encuentra en uso, diríjase al paso 3 "Selección de la dosis". Solamente debe comprobar el flujo antes de su **primera inyección con cada pluma nueva.** • Gire el selector de la dosis hasta **el símbolo de verificación del flujo** (▪▪▬) justo pasando ‘0’. Asegúrese de que el símbolo de comprobación de flujo esté alineado con el indicador.	

• Sostenga la pluma con la punta de la aguja hacia arriba. **Presione y mantenga presionado el botón dosificador** hasta que el contador de la dosis vuelva a estar en 0. El 0 debe estar alienado con el indicador de la dosis. Debe aparecer una gota de solución en la punta de la aguja.	
Una pequeña gota puede permanecer en la punta de la aguja, pero ésta no será inyectada. **En caso de que no aparezca una gota,** repita el paso 2 'Con cada pluma nueva, verifique el flujo' hasta 6 veces. Si aún no aparece una gota, cambie la aguja y repita el paso 2 'Con cada pluma nueva, verifique el flujo' una vez más. Deseche la pluma y utilice una nueva si en definitiva no aparece la gota.	
⚠ **Asegúrese siempre de que aparezca la gota** en la punta de la aguja antes de utilizar una pluma nueva por primera vez. Esto garantiza el flujo de solución. Si no aparece la gota, **no** se aplique el medicamento, incluso si se mueve el contador de la dosis. **Esto puede indicar bloqueo o daño de la aguja.** Si no verifica el flujo antes de administrar la primera inyección con cada pluma nueva, es posible que no reciba la dosis indicada ni obtenga el efecto deseado de Ozempic®.	
3. Selección de la dosis	
• **Gire el selector de la dosis hasta que el contador de la dosis indique su dosis prescrita (0.25 mg, 0.5 mg).** Si selecciona la dosis incorrecta, puede girar el selector de la dosis hacia adelante o hacia atrás hasta seleccionar la dosis adecuada. La pluma puede seleccionar hasta un máximo de 0.5 mg.	
El selector de la dosis cambia la dosis. Solo el contador de la dosis y el indicador de la dosis muestran cuántos miligramos selecciona por dosis. Puede seleccionar hasta 0.5 mg por dosis. Cuando la pluma contiene menos de 0.5 mg, el contador de la dosis se detiene antes de indicar 0.5 mg. El selector de la dosis hace clic de forma diferente cuando se gira hacia adelante y hacia atrás o cuando sobrepasa el número restante de miligramos. No cuente el número de clics de la pluma.	
⚠ **Siempre use el contador de la dosis y el indicador de la dosis para ver cuántos miligramos ha seleccionado antes de aplicar la inyección de este medicamento.** No cuente el número de clics de la pluma. **Únicamente se deben seleccionar las dosis de 0.25 mg o 0.5 mg con el selector de la dosis.** La dosis seleccionada debe coincidir con el indicador de la dosis para garantizar la administración de la dosis correcta.	
¿Cuánta solución queda?	

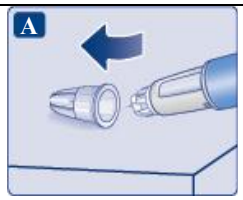
• **Para ver cuánta solución queda,** use el contador de la dosis: Gire el selector de dosis **hasta que se detenga.** Si muestra 0.5, queda **al menos 0.5 mg** en la pluma. Si el **contador de la dosis se detiene antes de 0.5 mg,** quiere decir que no hay suficiente solución restante para una dosis completa de 0.5 mg	
⚠ Si no hay suficiente solución restante en su pluma para una dosis completa, no la utilice. Utilice una nueva pluma de Ozempic®.	
4. Inyectar la dosis	
• **Inserte la aguja en la piel** tal y como le indicó su médico o enfermero(a). • **Asegúrese de que puede ver el contador de la dosis.** No lo cubra con los dedos. Esto podría interrumpir la inyección.	
• **Presione y mantenga presionado el botón dosificador. Observe a medida que el contador de la dosis vuelva a 0.** El 0 debe estar alienado con el indicador de la dosis. Es posible que escuche o sienta un clic. • **Continúe presionando el botón dosificador mientras mantiene la aguja en la piel.**	
• **Cuente despacio hasta 6 mientras mantiene presionado el botón dosificador** • Si la aguja es retirada antes de tiempo, es posible que pueda ver solución salir de la punta de la aguja. De ser el caso, no se administrará la dosis completa.	
• **Retire la aguja de la piel.** Luego, puede soltar el botón dosificador. Si aparece sangre en el lugar de la inyección, presione ligeramente.	
Es posible que observe una gota de solución en la punta de la aguja después de la inyección. Esto es normal y no afecta la dosis.	
⚠ **Siempre revise el contador de la dosis para saber cuántos miligramos administra.** Presione el botón dosificador hasta que el contador de la dosis regrese a 0. **¿Cómo identificar el bloqueo o el daño de la aguja?** – Si no aparece el 0 en el contador de la dosis después de apretar continuamente el botón dosificador, es posible que la aguja utilizada esté bloqueada o dañada. – En tal caso, **no** habrá administrado nada de medicamento, incluso si el contador de la dosis se hubiera movido del lugar de la dosis seleccionada inicialmente. **¿Cómo manejar una aguja bloqueada?**	

Cambie la aguja siguiendo las indicaciones del paso 5 'Después de la inyección' y repita todos los pasos iniciando con el paso 1 'Prepare la pluma con una aguja nueva'. Asegúrese de que selecciona la dosis completa que requiere.

Nunca toque el contador de la dosis cuando aplique la inyección. Esto podría interrumpir la inyección.

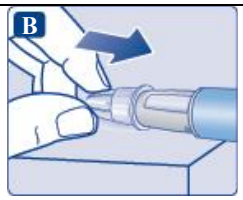
5. Después de la inyección

- **Deseche siempre la aguja después de cada inyección** para asegurarse de que las inyecciones se administren correctamente y evitar que se bloqueen las agujas. Si la aguja está atascada, **no** se inyectará nada de medicamento.

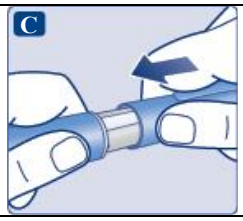


- **Inserte la punta de la aguja en el protector exterior de la aguja** sobre una superficie plana, sin tocar la aguja o el protector exterior.

- Cuando la aguja quede protegida, **presione completamente y con cuidado el protector exterior de la aguja.**
- **Desenrosque la aguja** y deséchela adecuadamente, según las instrucciones de su médico, enfermero, farmacéutico o autoridades locales.



- **Ponga la tapa de la pluma** después de cada uso para proteger la solución de la luz.



Deseche siempre la aguja después de cada inyección para garantizar que se realice una inyección de manera conveniente y prevenir que se bloquee la aguja. Si la aguja se bloquea, **no** inyectará la solución.
Cuando la pluma se encuentre vacía, deséchela **sin** la aguja puesta, como lo recomiendan su médico, enfermero(a), farmacéutico o autoridades locales.

⚠ **Nunca intente volver a colocar el protector interior de la aguja.** Se puede hacer daño con la aguja.

⚠ **Retire siempre la aguja de su pluma inmediatamente después de cada inyección.** Esto previene el bloqueo de la aguja, la contaminación, la infección, la fuga de solución y la dosis inadecuada.

⚠ **Información adicional importante**

- Siempre mantenga la pluma y las agujas **fuera de la vista y el alcance de otras personas,** especialmente de los niños.
- **Nunca comparta** la pluma o las agujas con otras personas.
- Los cuidadores deben **ser cuidadosos a la hora de manejar agujas utilizadas** para prevenir lesiones e infecciones.

Mantenimiento de la pluma

Trate la pluma con cuidado. La manipulación brusca o el uso inadecuado pueden hacer que se administre una dosis inexacta. Si esto sucede, podría no conseguir el efecto propuesto de este medicamento.

- **No deje la pluma en vehículos** o en otros lugares donde quede expuesta al calor o al frío extremos.

- **No administre Ozempic® si se ha congelado.** Si lo hace, podría no conseguir el efecto propuesto de este medicamento.
- **No administre Ozempic® si se ha expuesto a luz directa.** De hacerlo, podría no conseguir el efecto propuesto de este medicamento.
- **No exponga la pluma al polvo, a la suciedad o a los líquidos.**
- **No lave, sumerja o lubrique la pluma.** Ésta podría ser limpiada con un paño humedecido de detergente suave.
- **No deje caer la pluma** ni la golpee contra una superficie dura. Si la deja caer o sospecha que hay un problema, inserte una aguja nueva y revise el flujo de solución antes de aplicar la inyección.
- **No trate de rellenar la pluma.** Una vez vacía, debe ser desechada.
- **No trate de reparar la pluma** o de desarmarla.

Ozempic® 0.25 mg, 0.5 mg/dosis
Ozempic® 1.0 mg /dosis
Información para prescribir (IPP) basado en CCDS Versión 21

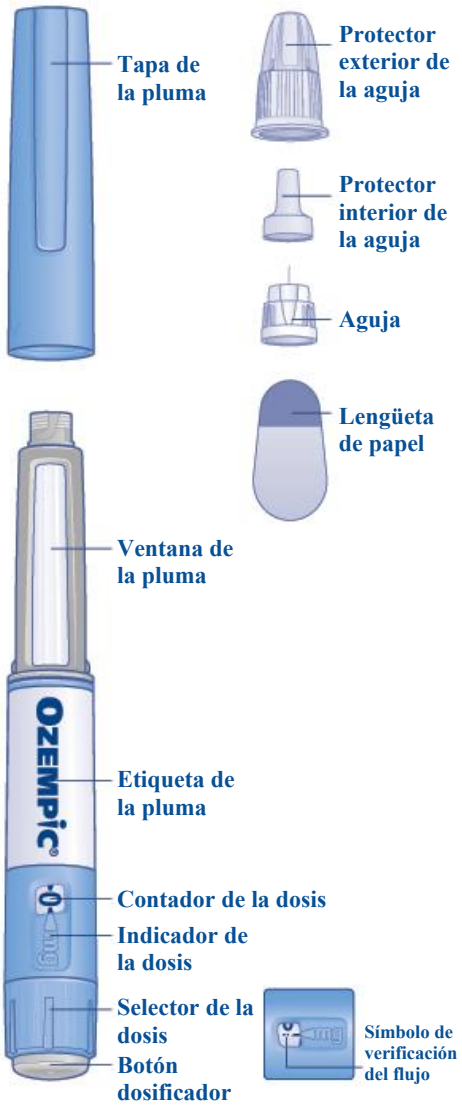
Instrucciones de uso para Ozempic® 1 mg/dosis solución para inyección en pluma prellenada

Por favor lea detenidamente estas instrucciones antes de utilizar la pluma pre-llenada de Ozempic®.
Hable con su médico, enfermero o farmacéutico sobre cómo inyectarse Ozempic® correctamente
Empiece por revisar la pluma para **asegurarse de que contiene Ozempic® 1 mg/dosis,** luego observe las ilustraciones siguientes para conocer las distintas partes de la pluma y la aguja.
Si es usted invidente o tiene visión reducida y no puede leer el contador de la dosis de la pluma, no utilice la pluma a menos que cuente con asistencia de un tercero. Busque la ayuda de una persona que tenga buena visión y que sepa cómo usar la pluma prellenada Ozempic®.
La pluma es una pluma prellenada de dosificación por selección. Contiene 4 mg de semaglutida, y usted puede seleccionar dosis de 1.0 mg.

Use la tabla bajo la tapa de la caja para llevar un registro de cuántas inyecciones ha tomado y cuándo las tomó

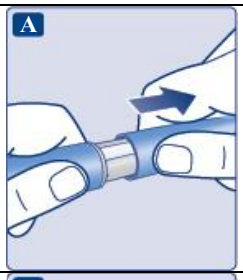
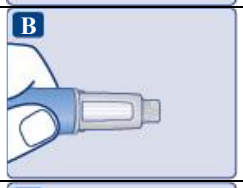
Su pluma está diseñada para ser utilizada con agujas desechables NovoFine® y NovoTwist® de hasta una longitud de 8 mm.
Las agujas NovoFine® Plus vienen incluidas en el empaque

Ozempic® pluma pre-llenada y aguja (ejemplo)



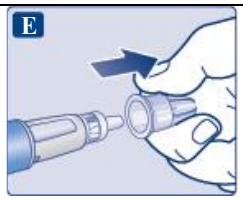
⚠ **Información importante**
Preste mucha atención a estas notas, ya que son importantes para el uso seguro de la pluma.

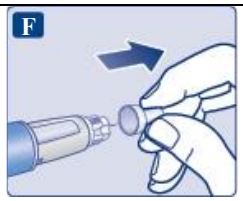
1. Prepare la pluma con una aguja nueva

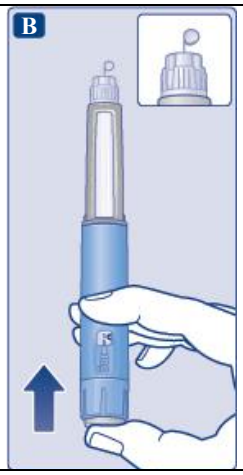
<table>
<tr><td>• Revise el nombre y la etiqueta de color de la pluma para asegurarse de que contiene Ozempic® 1mg. Esto es especialmente importante si toma más de un tipo de medicamento inyectable. El uso de un medicamento incorrecto podría causar graves daños a su salud.
• Retire la tapa de la pluma.</td><td> 
</td></tr>
<tr><td>• Revise que la solución de la pluma sea transparente e incolora. Observe la ventana de la pluma. Si la solución tiene un aspecto turbio, no utilice la pluma.</td><td> 
</td></tr>
<tr><td>• Tome una aguja nueva
Revise la lengüeta protectora y la tapa exterior de la aguja para detectar daños que pudieran afectar la esterilidad. Si se observa algún daño, use una aguja nueva.

• Desprenda la lengüeta protectora</td><td>
</td></tr>
<tr><td>• Asegúrese de fijar la aguja correctamente

- Empuje la aguja derecha dentro de la pluma
- Gire hasta que ésta quede firme</td><td>
</td></tr>
<tr><td>La aguja está cubierta por dos tapas. Debe retirar ambas tapas. Si se olvida de quitar ambas tapas, no se inyectará nada de la solución.

- Retire el protector exterior de la aguja y guárdelo para después. Lo necesitará después de la inyección para retirar correctamente la aguja de la pluma.</td><td> 
</td></tr>
<tr><td>• Retire el protector interior de la aguja y deséchelo. Si intenta colocarlo nuevamente, podría hacerse daño con la aguja.

Puede aparecer una gota de solución en la punta de la aguja. Esto es normal, pero aún es necesario revisar el flujo si utiliza una pluma nueva por primera vez. Consulte el paso 2 “Con cada pluma nueva, verifique el flujo”.
No inserte una aguja nueva en la pluma hasta que esté listo para aplicarse la inyección.</td><td> 
</td></tr>
<tr><td colspan="2">⚠ Utilice siempre una aguja nueva para cada inyección.
Esto previene el bloqueo de la aguja, la contaminación, la infección y la dosis inadecuada.</td></tr>
<tr><td colspan="2">⚠ Nunca utilice una aguja doblada o dañada.</td></tr>
<tr><td colspan="2">2. Con cada pluma nueva, verifique el flujo</td></tr>
</table>

• Si la pluma se encuentra en uso, diríjase al paso 3 "Selección de la dosis". Solamente debe comprobar el flujo antes de su **primera inyección con cada pluma nueva** • Gire el selector de la dosis hasta que **el símbolo de verificación del flujo** ( ) justo pasando "0". Asegúrese de que el símbolo de comprobación de flujo esté alineado con el indicador.	
• Sostenga la pluma con la punta de la aguja hacia arriba. **Presione y mantenga presionado el botón dosificador** hasta que el contador de la dosis vuelva a estar en 0. El 0 debe estar alienado con el indicador de la dosis. Debe aparecer una gota de solución en la punta de la aguja.	
Una pequeña gota puede permanecer en la punta de la aguja, pero ésta no será inyectada. **En caso de que no aparezca una gota,** repita el paso 2 'Con cada pluma nueva, verifique el flujo' hasta 6 veces. Si aún no aparece una gota, cambie la aguja y repita el paso 2 'Con cada pluma nueva, verifique el flujo' una vez más. Deseche la pluma y utilice una nueva si en definitiva no aparece la gota	
⚠ **Asegúrese siempre de que aparezca la gota** en la punta de la aguja antes de utilizar una pluma nueva por primera vez. Esto garantiza el flujo de solución. Si no aparece la gota, **no** se aplique el medicamento, incluso si se mueve el contador de la dosis. **Esto puede indicar bloqueo o daño de la aguja.** Si no verifica el flujo antes de administrar la primera inyección con cada pluma nueva, es posible que no reciba la dosis indicada ni obtenga el efecto deseado de Ozempic®.	
3. Selección de la dosis	
• **Gire el selector de la dosis hasta que el contador de la dosis indique su dosis prescrita 1.0 mg.** Continúe girándolo hasta que se detenga el contador de la dosis e indique 1.0 mg.	
El selector de la dosis cambia la dosis. Solo el contador de la dosis y el indicador de la dosis muestran que se ha seleccionado 1.0 mg. Puede seleccionar solo 1.0 mg por dosis. Cuando la pluma contiene menos de 1.0 mg, el contador de la dosis se detiene antes de indicar 1.0 mg. El selector de la dosis hace clic de forma diferente cuando se gira hacia adelante y hacia atrás o cuando sobrepasa 1.0 mg. No cuente el número de clics de la pluma.	
⚠ **Siempre use el contador de la dosis y el indicador de la dosis para ver que se ha seleccionado 1.0 mg antes de aplicar la inyección de este medicamento.** No cuente el número de clics de la pluma.	

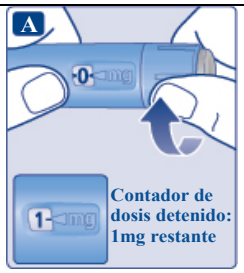
Únicamente se deben seleccionar las dosis de 1.0 mg con el selector de la dosis. La dosis de 1.0 mg debe coincidir con el indicador de la dosis para garantizar la administración de la dosis correcta.

¿Cuánta solución queda?

- **Para ver cuánta solución queda,** use el contador de la dosis: Gire el selector de dosis **hasta que se detenga.**

Si muestra 1.0, queda **al menos 1.0 mg** en la pluma.

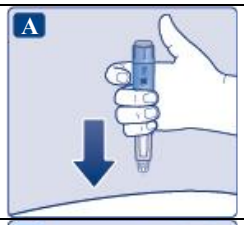
Si el **contador de la dosis se detiene antes de 1.0 mg,** quiere decir que no hay suficiente solución restante para una dosis completa de 1.0 mg



⚠ Si no hay suficiente solución restante en su pluma para una dosis completa, no la utilice. Utilice una nueva pluma de Ozempic®.

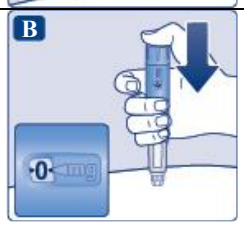
4. Inyectar la dosis

- **Inserte la aguja en la piel** tal y como le indicó su médico o enfermero(a).
- **Asegúrese de que puede ver el contador de la dosis.** No lo cubra con los dedos. Esto podría interrumpir la inyección.



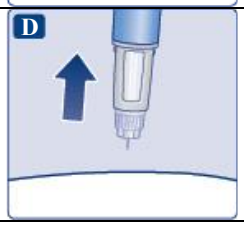
- **Presione y mantenga presionado el botón dosificador Observe a medida que el contador de la dosis vuelva a 0.** El 0 debe estar alienado con el indicador de la dosis. Es posible que escuche o sienta un clic.

  - **Continúe presionando el botón dosificador mientras mantiene la aguja en la piel**



- **Cuente despacio hasta 6, mientras mantiene presionado el botón dosificador.**
- Si la aguja es retirada antes de tiempo, es posible que pueda ver solución salir de la punta de la aguja. De ser el caso, no se administrará la dosis completa.

- **Retire la aguja de la piel.** Luego, puede soltar el botón dosificador. Si aparece sangre en el lugar de la inyección, presione ligeramente.



Es posible que observe una gota de solución en la punta de la aguja después de la inyección. Esto es normal y no afecta la dosis.

⚠ **Siempre revise el contador de la dosis para saber cuántos miligramos administra.** Presione el botón dosificador hasta que el contador de la dosis regrese a 0.

¿Cómo identificar el bloqueo o el daño de la aguja?

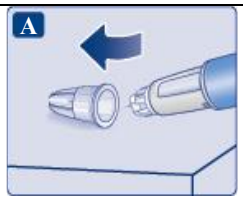
– Si no aparece el 0 en el contador de la dosis después de apretar continuamente el botón dosificador, es posible que la aguja utilizada esté bloqueada o dañada.
– En tal caso, **no** habrá administrado nada de medicamento, incluso si el contador de la dosis se hubiera movido del lugar de la dosis seleccionada inicialmente.

¿Cómo manejar una aguja bloqueada?
Cambie la aguja siguiendo las indicaciones del paso 5 'Después de la inyección' y repita todos los pasos iniciando con el paso 1 'Prepare la pluma con una aguja nueva'. Asegúrese de que selecciona la dosis completa que requiere.

Nunca toque el contador de la dosis cuando aplique la inyección. Esto podría interrumpir la inyección.

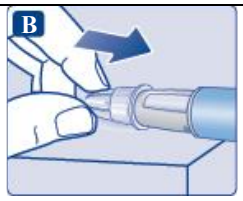
5. Después de la inyección

Deseche siempre la aguja después de cada inyección para asegurarse de que las inyecciones se administren correctamente y evitar que se bloqueen las agujas. Si la aguja está atascada, **no** se inyectará nada de medicamento.

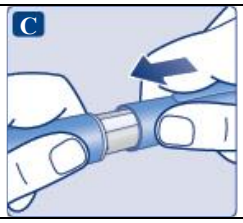


- **Inserte la punta de la aguja en el protector exterior de la aguja** sobre una superficie plana, sin tocar la aguja o el protector exterior.

• Cuando la aguja quede protegida, **presione completamente y con cuidado el protector exterior de la aguja.**
• **Desenrosque la aguja** y deséchela adecuadamente según las instrucciones de su médico, enfermero, farmacéutico o autoridades locales.



• **Ponga la tapa de la pluma** después de cada uso para proteger la solución de la luz.



Cuando la pluma se encuentre vacía, deséchela **sin** la aguja puesta, como lo recomiendan su médico, enfermero(a), farmacéutico o autoridades locales.

⚠ **Nunca intente volver a colocar el protector interior de la aguja.** Se puede hacer daño con la aguja.
⚠ **Retire siempre la aguja de su pluma inmediatamente después de cada inyección.** Esto previene el bloqueo de la aguja, la contaminación, la infección, la fuga de solución y la dosis inadecuada.

⚠ **Información adicional importante**

• Siempre mantenga la pluma y las agujas **fuera de la vista y el alcance de otras personas,** especialmente de los niños.
• **Nunca comparta** la pluma o las agujas con otras personas.
• Los cuidadores deben **ser cuidadosos a la hora de manejar agujas utilizadas** para prevenir lesiones e infecciones.

Mantenimiento de la pluma

Trate la pluma con cuidado. La manipulación brusca o el uso inadecuado pueden hacer que se administre una dosis inexacta. Si esto sucede, podría no conseguir el efecto propuesto de este medicamento.
• **No deje la pluma en vehículos** o en otros lugares donde quede expuesta al calor o al frío extremos. • **No administre Ozempic® si se ha congelado.** Si lo hace, podría no conseguir el efecto propuesto de este medicamento. • **No administre Ozempic® si se ha expuesto a luz directa.** De hacerlo, podría no conseguir el efecto propuesto de este medicamento. • **No exponga la pluma al polvo, a la suciedad o a los líquidos.** • **No lave, sumerja o lubrique la pluma.** Ésta podría ser limpiada con un paño humedecido de detergente suave. • **No deje caer la pluma** ni la golpee contra una superficie dura. Si la deja caer o sospecha que hay un problema, inserte una aguja nueva y revise el flujo de solución antes de aplicar la inyección. • **No trate de rellenar la pluma.** Una vez vacía, debe ser desechada. • **No trate de reparar la pluma** o de desarmarla.