Ozempic®

NOVO NORDISK FARM. DO BRASIL LTDA.

0,25mg e 0,5 mg - Sistema de Aplicação 1,5 mL

SOLUÇÃO INJETÁVEL de
semaglutida 1,34 mg/mL

Ozempic®
semaglutida

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Ozempic®
semaglutida

APRESENTAÇÕES
Solução injetável de semaglutida 1,34 mg/mL em sistema de aplicação preenchido (multidose e descartável).
Cada sistema de aplicação contém 1,5 mL e libera doses de 0,25 mg e 0,5 mg.
Embalagens contendo 1 sistema de aplicação preenchido e 6 agulhas descartáveis NovoFine® Plus.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada mL de solução injetável contém 1,34 mg de semaglutida.
Excipientes: fosfato de sódio dibásico di-hidratado, propilenoglicol, fenol, ácido clorídrico (ajuste de pH), hidróxido de sódio (ajuste de pH) e água para injetáveis.
A semaglutida é um agonista do receptor de GLP-1 (peptídeo símile ao glucagon 1 humano) produzido em *Saccharomyces cerevisiae* por tecnologia de DNA recombinante.
Um sistema de aplicação preenchido contém 2 mg de semaglutida em 1,5mL.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Ozempic® é indicado para o tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlado, como adjuvante à dieta e exercício:

- em monoterapia, quando a metformina é considerada inapropriada devido a intolerância ou contraindicações;
- em adição a outros medicamentos para o tratamento do diabetes.

Para informação sobre os resultados de estudos relativos às associações, efeitos sobre o controle glicêmico e eventos cardiovasculares e as populações estudadas ver item "2. Resultados de Eficácia".

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Tanto a melhora do controle glicêmico como a redução da morbidade e mortalidade cardiovascular são partes integrantes do tratamento do diabetes mellitus tipo 2**.**
A eficácia e segurança de Ozempic® 0,5 mg e 1,0 mg, uma vez por semana, foram avaliadas em seis estudos de fase 3a, randomizados e controlados, que incluíram 7.215 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (4.107 pacientes foram tratados com Ozempic®). Desses, cinco estudos (SUSTAIN 1-5) tiveram a avaliação de eficácia glicêmica como desfecho primário, enquanto um estudo (SUSTAIN 6) teve o resultado cardiovascular como o desfecho primário.
Um estudo adicional (SUSTAIN 7) de fase 3b, incluindo 1.201 pacientes, foi realizado para comparar a eficácia e a segurança de Ozempic® 0,5 mg e 1,0 mg, uma vez por semana, em relação a dulaglutida 0,75 mg e 1,5 mg uma vez por semana, respectivamente.
O tratamento com Ozempic® demonstrou reduções sustentadas, clinicamente significativas e estatisticamente superiores na HbA_{1c} e no peso corporal por até 2 anos em comparação ao tratamento com placebo e controle ativo (sitagliptina, insulina glargina, exenatida e dulaglutida).
A eficácia de Ozempic® não foi impactada por idade, sexo, raça, etnia, IMC basal, peso corporal basal (kg), duração do diabetes e nível de comprometimento da função renal.

SUSTAIN 1 - Monoterapia
Em um estudo duplo cego placebo controlado de 30 semanas, 388 pacientes inadequadamente controlados com dieta e exercícios foram randomizados para receber Ozempic® 0,5 mg ou Ozempic® 1,0 mg, uma vez por semana, ou placebo.

Tabela 1 – SUSTAIN 1: Resultados na semana 30

	Ozempic® 0,5 mg	**Ozempic® 1,0 mg**	**Placebo**
População intenção de tratar - ITT (N)	128	130	129
HbA_{1c} (%)			
Basal (média)	8,1	8,1	8,0
Alteração a partir do basal na semana 30	-1,5	-1,6	0
Diferença do placebo [95% IC]	-1,4 [-1,7; -1,1][a]	-1,5 [-1,8; -1,2][a]	-
Pacientes (%) atingindo HbA_{1c} <7%	74	72	25
GPJ (mmol/L) (mg/dL)			
Basal (média)	9,7 (174,8 mg/dL)	9,9 (178,4 mg/dL)	9,7 (174,8 mg/dL)
Alteração a partir do basal na semana 30	-2,5 (-45,0 mg/dL)	-2,3 (-41,4 mg/dL)	-0,6 (-10,8 mg/dL)
Peso corporal (kg)			
Basal (média)	89,8	96,9	89,1
Alteração a partir do basal na semana 30	-3,7	-4,5	-1,0
Diferença de placebo [95% IC]	-2,7 [-3,9;-1,6][a]	-3,6 [-4,7;-2,4][a]	-

[a] valor p <0,0001 *(*bilateral) para superioridade

SUSTAIN 2 – Ozempic® *versus* sitagliptina, ambos em combinação com 1-2 medicamentos antidiabéticos orais (metformina e/ou tiazolidinedionas)

Em um estudo duplo-cego ativo-controlado de 56 semanas, 1.231 pacientes foram randomizados para receber Ozempic® 0,5 uma vez por semana, Ozempic® 1,0 mg uma vez por semana ou 100 mg de sitagliptina uma vez ao dia, todos em associação com metformina (94%) e /ou tiazolidinedionas (6%).

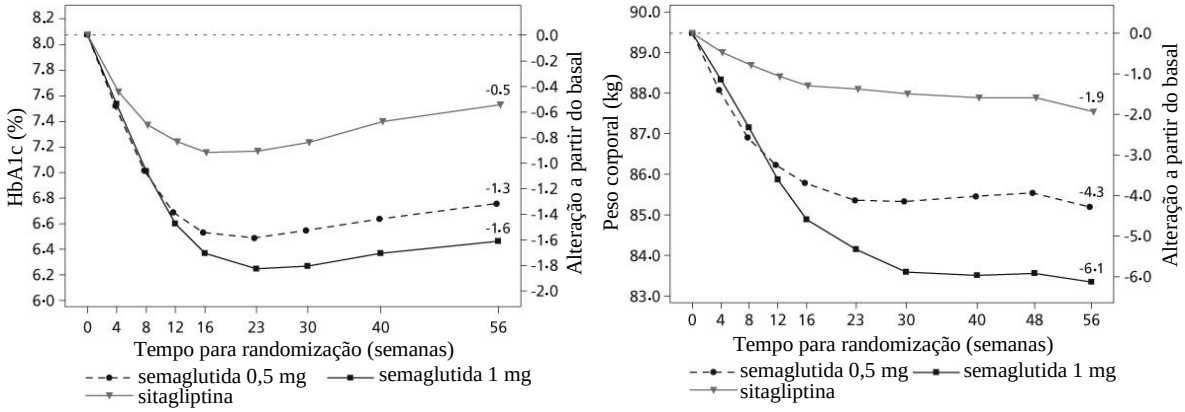
Tabela 2 – SUSTAIN 2: Resultados na semana 56

	Ozempic® 0,5 mg	**Ozempic® 1,0 mg**	**sitagliptina 100mg**
População intenção de tratar - ITT (N)	409	409	407
HbA_{1c} (%)			
Basal (média)	8,0	8,0	8,2
Alteração a partir do basal na semana 56	-1,3	-1,6	-0,5
Diferença de sitagliptina [95% IC]	-0,8 [-0,9;-0,6][a]	-1,1 [-1,2;-0,9][a]	-
Pacientes (%) atingindo HbA_{1c} <7%	69	78	36
GPJ (mmol/L) (mg/dL)			
Basal (média)	9,3 (167,6 mg/dL)	9,3 (167,6 mg/dL)	9,6 (173,0 mg/dL)
Alteração a partir do basal na semana 56	-2,1 (-37,8 mg/dL)	-2,6 (-46,8 mg/dL)	-1,1 (-19,8 mg/dL)
Peso corporal (kg)			
Basal (média)	89,9	89,2	89,3
Alteração a partir do basal na semana 56	-4,3	-6,1	-1,9
Diferença de sitagliptina	-2,3	-4,2	-

[95% IC]	[-3,1;-1,6][a]	[-4,9;-3,5][a]	

[a] valor p <0,001 (bilateral) para superioridade

Figura 1. Alteração média na HbA_{1c} (%) e no peso corporal (kg) desde o basal até a semana 56



SUSTAIN 3 – Ozempic® *versus* exenatida liberação prolongada, ambos em combinação com metformina ou metformina com sulfonilureia

Em um estudo aberto de 56 semanas, 813 pacientes recebendo somente metformina (49%), metformina com sulfonilureia (45%) ou outro (6%) foram randomizados para Ozempic® 1,0 mg uma vez por semana ou exenatida de liberação prolongada 2,0 mg uma vez por semana.

Tabela 3 - SUSTAIN 3: Resultados na semana 56

	Ozempic® 1,0 mg	**Exenatida de liberação prolongada 2,0 mg**
População intenção de tratar - ITT (N)	404	405
HbA_{1c} (%)		
Basal (média)	8,4	8,3
Alteração a partir do basal na semana 56	-1,5	-0,9
Diferença de exenatida [95% IC]	-0,6 [-0,8;-0,4][a]	-
Pacientes (%) atingindo HbA_{1c} <7%	67	40
GPJ (mmol/L) (mg/dL)		
Basal (média)	10,6 (191,0 mg/dL)	10,4 (187,4 mg/dL)
Alteração a partir do basal na semana 56	-2,8 (-50,5 mg/dL)	-2,0 (-36,0 mg/dL)
Peso corporal (kg)		
Basal (média)	96,2	95,4
Alteração a partir do basal na semana 56	-5,6	-1,9
Diferença de exenatida [95% IC]	-3,8 [-4,6;-3,0][a]	-

[a] valor p <0,0001 *(*bilateral) para superioridade

SUSTAIN 4 – Ozempic® *versus* insulina glargina, ambos em combinação com 1–2 medicamentos antidiabéticos orais (metformina ou metformina e sulfonilureia)

Em um estudo aberto de 30 semanas, 1.089 pacientes foram randomizados para receber Ozempic® 0,5 mg ou 1,0 mg, uma vez por semana, ou insulina glargina, uma vez ao dia, como adjuvante à metformina (48%) ou metformina e sulfonilureia (51%).

Tabela 4 – SUSTAIN 4: Resultados na semana 30

	Ozempic® 0,5 mg	**Ozempic® 1,0 mg**	**insulina glargina**
População intenção de tratar - ITT (N)	362	360	360
HbA_{1c} (%)			
Basal (média)	8,1	8,2	8,1
Alteração a partir do basal na semana 30	-1,2	-1,6	-0,8
Diferença de insulina glargina [95% IC]	-0,4 [-0,5;-0,2][a]	-0,8 [-1,0; -0,7][a]	-
Pacientes (%) atingindo HbA_{1c} <7%	57	73	38
GPJ (mmol/L) (mg/dL)			
Basal (média)	9,6 (173,0 mg/dL)	9,9 (178,4 mg/dL)	9,7 (174,8 mg/dL)
Alteração a partir do basal na semana 30	-2,0 (- 36 mg/dL)	-2,7 (- 48,6 mg/dL)	-2,1 (- 37,8 mg/dL)
Peso corporal (kg)			
Basal (média)	93,7	94,0	92,6
Alteração a partir do basal na semana 30	-3,5	-5,2	+1,2
Diferença de insulina glargina [95% IC]	-4,6 [-5,3;-4,0][a]	-6,34 [-7,0;-5,7][a]	-

[a] valor p <0,0001 *(*bilateral) para superioridade

SUSTAIN 5 – Ozempic® *versus* placebo, ambos em combinação com insulina basal

Em um estudo duplo cego placebo-controlado de 30 semanas, 397 pacientes inadequadamente controlados com insulina basal, com ou sem metformina, foram randomizados para Ozempic® 0,5 mg ou 1,0 mg, uma vez por semana ou placebo.

Tabela 5 – SUSTAIN 5: Resultados na semana 30

	Ozempic® 0,5 mg	**Ozempic® 1,0 mg**	**placebo**
População intenção de tratar - ITT (N)	132	131	133
HbA_{1c} (%)			
Basal (média)	8,4	8,3	8,4
Alteração a partir do basal na semana 30	-1,4	-1,8	-0,1
Diferença do placebo [95% IC]	-1,4 [-1,6;-1,1][a]	-1,8 [-2,0;-1,5][a]	-
Pacientes (%) atingindo HbA_{1c} <7%	61	79	11
GPJ (mmol/L) (mg/dL)			
Basal (média)	8,9 (160,4 mg/dL)	8,5 (153,2 mg/dL)	8,6 (155,0 mg/dL)
Alteração a partir do basal na semana 30	-1,6 (- 28,8 mg/dL)	-2,4 (- 43,2 mg/dL)	-0,5 (- 9,0 mg/dL)
Peso corporal (kg)			
Basal (média)	92,7	92,5	89,9

Alteração a partir do basal na semana 30	-3,7	-6,4	-1,4
Diferença do placebo [95% IC]	-2,3 [-3,3;-1,3][a]	-5,1 [-6,1;-4,0][a]	-

[a] valor p <0,0001 (bilateral) para superioridade

SUSTAIN 7 – Ozempic® *versus* dulaglutida, ambos em combinação com metformina

Em um estudo aberto de 40 semanas, 1.201 pacientes tratados com metformina foram randomizados 1:1:1:1 para uma dose semanal de Ozempic® 0,5 mg, dulaglutida 0,75 mg, Ozempic® 1 mg ou dulaglutida 1,5 mg, respectivamente. O estudo comparou Ozempic® 0,5 mg versus dulaglutida 0,75 mg, e Ozempic® 1 mg versus dulaglutida 1,5 mg.

Os distúrbios gastrointestinais foram os eventos adversos mais frequentes e ocorreram em proporções semelhantes entre os pacientes que receberam Ozempic® 0,5 mg (129 pacientes [43%]), Ozempic® 1 mg (133 [44%]) e dulaglutida 1,5 mg (143 [48%]); menos pacientes apresentaram distúrbios gastrointestinais com dulaglutida 0,75 mg (100 [33%]).

Na semana 40, o aumento da frequência de pulso para o Ozempic® (0,5 mg e 1 mg) e dulaglutida (0,75 mg e 1,5 mg) foi de 2,4; 4,0 e 1,6; 2,1, batimentos/min, respectivamente.

Tabela 6 – SUSTAIN 7: Resultados na semana 40

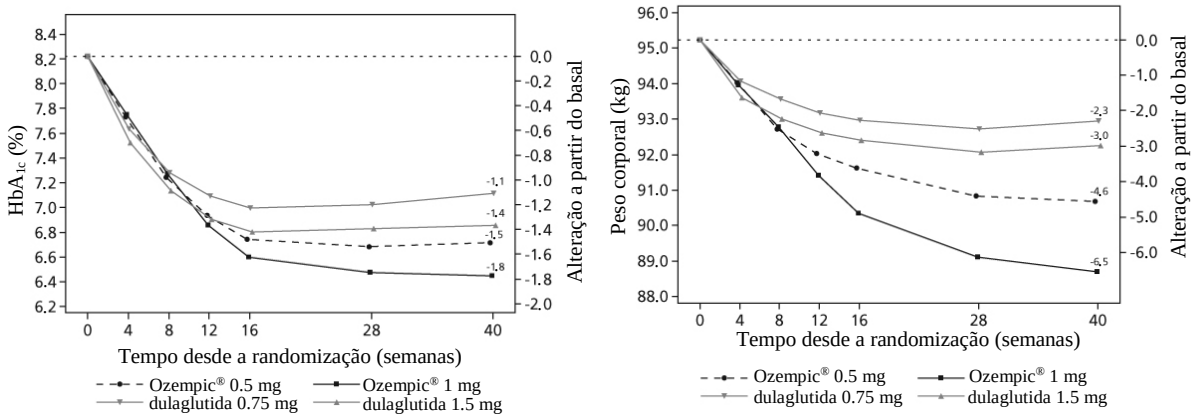
	Ozempic® 0,5 mg	**Ozempic® 1,0 mg**	**dulaglutida 0,75 mg**	**dulaglutida 1,5 mg**
População intenção de tratar - ITT (N)	301	300	299	299
HbA_{1c} (%)				
Basal (média)	8,3	8,2	8,2	8,2
Alteração a partir do basal na semana 40	-1,5	-1,8	-1,1	-1,4
Diferença de dulaglutida [95% IC]	-0,4[b] [-0,6; -0,2][a]	-0,4[c] [-0,6; -0,3][a]	-	-
Pacientes (%) atingindo HbA_{1c} <7%	68	79	52	67
GPJ (mmol/L) (mg/dL)				
Basal (média)	9,8 (176,3 mg/dL)	9,8 (177,1 mg/dL)	9,7 (173,9 mg/dL)	9,6 (172,5 mg/dL)
Alteração a partir do basal na semana 40	-2,2 (- 39,6 mg/dL)	-2,8 (- 50,4 mg/dL)	-1,9 (- 34,2 mg/dL)	-2,2 (- 39,6 mg/dL)
Peso corporal (kg)				
Basal (média)	96,4	95,5	95,6	93,4
Alteração a partir do basal na semana 40	-4,6	-6,5	-2,3	-3,0
Diferença de dulaglutida[95% IC]	-2,3[b] [-3,0; 1,5][a]	-3,6[c] [-4,3; -2,8][a]	-	-

[a]: p<0,0001 (bilateral) para superioridade

[b]: Ozempic® 0,5 mg vs dulaglutida 0,75 mg

[c]: Ozempic® 1 mg vs dulaglutida 1,5 mg

Figura 2 – Alteração média na HbA_{1c} (%) e no peso corporal (kg) a partir do basal até a semana 40



Associação com monoterapia de sulfonilureia

No estudo SUSTAIN 6 (vide item "Doença cardiovascular"), 123 pacientes receberam monoterapia de sulfonilureia no basal. A HbA_{1c} basal era 8,2%, 8,4% e 8,4% para Ozempic® 0,5 mg, Ozempic® 1,0 mg e placebo, respectivamente. Na semana 30, a alteração na HbA_{1c} foi de -1,6%, -1,5% e 0,1% para Ozempic® 0,5 mg, Ozempic® 1,0 mg e placebo, respectivamente.

Associação com pré-mistura de insulina ± 1–2 ADOs (medicamento antidiabético oral)

No estudo SUSTAIN 6 (vide item "Doença cardiovascular"), 867 pacientes receberam pré-mistura de insulina (com ou sem antidiabéticos orais) no basal. A HbA_{1c} no período basal era 8,8%, 8,9% e 8,9% para Ozempic® 0,5 mg, Ozempic® 1,0 mg de e placebo, respectivamente. Na semana 30, a alteração na HbA_{1c} foi de -1,3%, -1,8% e -0,4% para Ozempic® 0,5 mg, Ozempic® 1,0 mg e placebo, respectivamente.

Peso Corporal

Após um ano de tratamento, uma perda de peso de ≥5% e ≥10% foi atingida em mais indivíduos recebendo Ozempic® 0,5 mg (46% e 13%) e 1,0 mg (de 52 - 62% e de 21 - 24%) em comparação com os comparadores ativos sitagliptina (18% e 3%) e exenatida de liberação prolongada (até 17% e 4%).

No estudo de 40 semanas versus dulaglutida, uma perda de peso ≥ 5% e ≥10% foi alcançada para mais pacientes com Ozempic® 0,5 mg (44% e 14%) em comparação com a dulaglutida 0,75 mg (23% e 3%), e Ozempic® 1 mg (até 63% e 27%) em comparação com dulaglutida 1,5 mg (30% e 8%).

Observou-se uma redução significativa e sustentada do peso corporal desde o início até a semana 104 com Ozempic® 0,5 mg e 1 mg versus placebo 0,5 mg e 1 mg, além do tratamento padrão (-3,6 kg e -4,9 kg vs -0,7 kg e -0,5 kg, respectivamente) em SUSTAIN 6.

Doença cardiovascular

Em um estudo duplo-cego de 104 semanas (SUSTAIN 6), 3.297 pacientes com diabetes tipo 2 e alto risco cardiovascular foram randomizados para receber Ozempic® 0,5 mg ou 1,0 mg, uma vez por semana, ou o placebo correspondente, em adição ao tratamento padrão. Em seguida, os pacientes foram acompanhados por 2 anos. No total, 98,0% dos pacientes concluíram o estudo e o estado vital foi conhecido ao final do estudo para 99,6% dos pacientes.

A população do estudo foi distribuída por idade da seguinte forma: 1.598 pacientes (48,5 %) ≥65 anos, 321 (9,7%) ≥75 anos e 20 (0,6 %) ≥85 anos. Havia 2.358 pacientes com função renal normal ou insuficiência renal leve, 832 com insuficiência renal moderada e 107 com insuficiência renal grave ou em estágio terminal. Havia 61% de homens, com idade média de 65 anos e IMC médio de 33 kg/m^2. A duração média do diabetes era de 13,9 anos.

O desfecho primário foi o tempo desde a randomização até a primeira ocorrência de um evento adverso cardiovascular maior (MACE): morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal. O número total de componentes de desfechos primários MACE foi 254, incluindo 108 (6,6%) com Ozempic® e 146 (8,9%) para placebo. Veja Figura 4 para resultados dos desfechos primários e secundários dos eventos cardiovasculares.

O tratamento com Ozempic® resultou em uma redução de risco de 26% no resultado do componente primário composto por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal. O número total de mortes por doenças cardiovasculares, infartos do miocárdio não fatais e acidentes vasculares cerebrais não fatais foram 90, 111 e 71, respectivamente, incluindo 44 (2,7%), 47 (2,9%) e 27 (1,6%), respectivamente, com Ozempic® (Figura 4). A redução do risco no desfecho primário foi impulsionada principalmente pela diminuição da taxa de acidente vascular cerebral não fatal (39%) e infarto do miocárdio não fatal (26%) (Figura 3).

Figura 3. Gráfico de Kaplan-Meier do tempo até a primeira ocorrência do resultado composto: morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal (SUSTAIN 6).

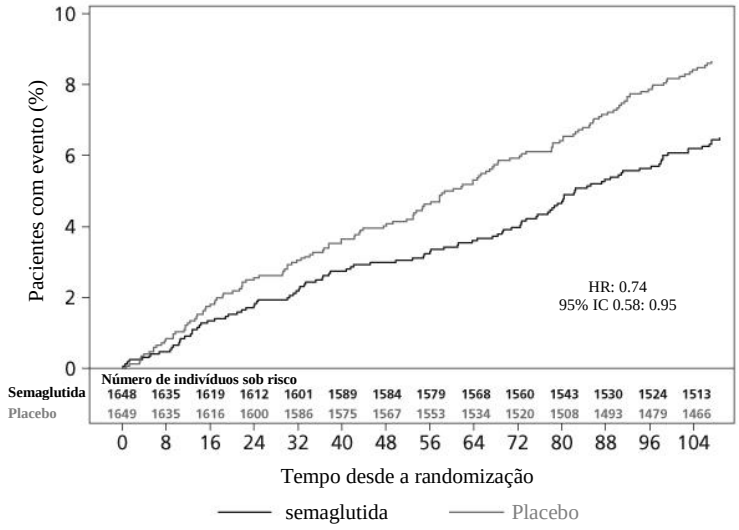
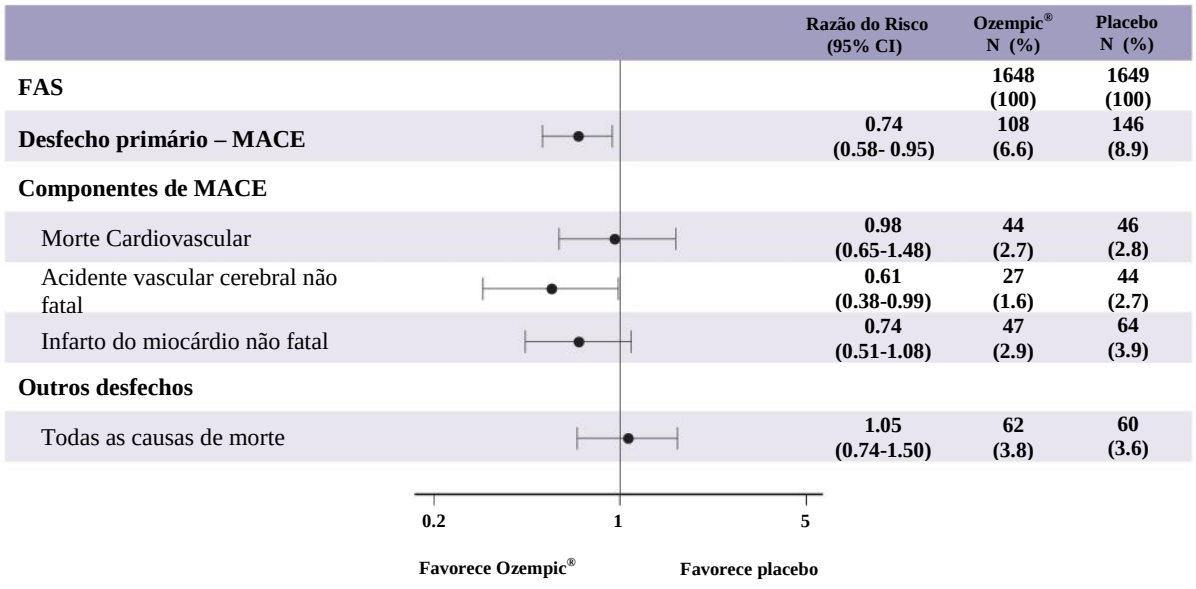


Figura 4. Gráfico Forest: análise do tempo até a primeira ocorrência do desfecho composto, seus componentes e todas as causas de morte (SUSTAIN 6)



Houve 158 eventos de nefropatia novos ou agravados. A razão de risco para o tempo até a nefropatia (início de macroalbuminúria persistente, duplicação de creatinina sérica persistente, necessidade de terapia de reposição renal contínua e óbito por doença renal) foi de 0,64 [0,46; 0,88] dirigido por novo início de macroalbuminúria persistente.

Pressão arterial
Reduções significativas na pressão arterial sistólica média foram observadas quando Ozempic® 0,5 mg (3,5–5,1 mmHg) e Ozempic® 1 mg (5,4–7,3 mmHg) foram utilizados em associação com medicamentos antidiabéticos orais ou insulina basal. Para pressão arterial diastólica, não houve diferenças significativas entre Ozempic® e comparadores.

Referências
1. Sorli C et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2017;5(4):251-60.
2. Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, Sargin M, Karsbøl JD, Jacobsen SH, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2017;5(5):341-54.
3. Ahmann AJ et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2017;DOI: 10.2337/dc17-0417.
4. Aroda V et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:355–366.
5. Rodbard H et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. J Clin Endocrinol Metab, June 2018, 103(6):2291–2301.
6. Marso SP et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*N Engl J Med* 2016;375: 1834–1844.
7. Seino Y et al. Safety and efficacy of semaglutide once weekly vs sitagliptin once daily, both as monotherapy in Japanese people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:378–388.
8. Kaku K et al. Safety and efficacy of once-weekly semaglutide vs additional oral antidiabetic drugs in Japanese people with inadequately controlled type 2 diabetes: A randomized trial. Diabetes Obes Metab. 2018;20:1202–1212.
9. Pratley R.E. et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 Apr;6(4):275-286.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Dados Farmacodinâmicos
Todas as avaliações farmacodinâmicas foram realizadas após 12 semanas de tratamento (incluindo o escalonamento de dose) no estado de equilíbrio com 1,0 mg de semaglutida uma vez por semana.

Glicose de jejum e pós-prandial
A semaglutida reduz as concentrações de glicose de jejum e pós-prandial. Em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, o tratamento com semaglutida 1,0 mg resultou em reduções na glicose em termos de alteração absoluta desde o basal (mg/dL) e redução relativa em comparação ao placebo (%) para glicose de jejum (28,8 mg/dL; 22% de redução), glicose pós-prandial de 2 horas (73,8 mg/dL; 37% de redução), concentração de glicose média 24 horas (30,6 mg/dL; 22% de redução) e excursões de glicose pós-prandial em 3 refeições (10,8-19,8 mg/dL) comparado ao placebo.
Semaglutida reduziu a glicose de jejum após a primeira dose.

Função de células beta e secreção de insulina
A semaglutida melhora a função das células beta. A semaglutida, em comparação ao placebo, melhorou a resposta à insulina de primeira e segunda fases, com um aumento de 3 e 2 vezes, respectivamente, e aumentou a capacidade de secreção máxima das células beta em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Além disso, o tratamento com semaglutida aumentou as concentrações de insulina de jejum em comparação ao placebo.

Secreção de glucagon
A semaglutida reduz as concentrações de glucagon de jejum e pós-prandial. Em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, a semaglutida resultou nas seguintes reduções relativas de glucagon em comparação ao placebo: glucagon de jejum (8-21%), resposta do glucagon pós-prandial (14-15%) e concentração média de glucagon de 24 horas (12%).

Insulina dependente de glicose e secreção de glucagon
A semaglutida reduziu as altas concentrações da glicemia por meio do estímulo de secreção de insulina e da diminuição da secreção de glucagon em um modo dependente da glicose. Com semaglutida, a taxa de secreção de insulina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 foi comparável a de indivíduos sadios.
Durante a hipoglicemia induzida, a semaglutida, em comparação ao placebo, não alterou as respostas contrarregulatórias de aumento de glucagon e não comprometeu a redução de peptídeos C em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

Esvaziamento gástrico
A semaglutida causou um pequeno retardo do esvaziamento gástrico inicial pós-prandial, reduzindo, assim, a taxa na qual a glicose aparece na circulação após a refeição.

Apetite, ingestão de energia e escolha alimentar
A semaglutida, em comparação ao placebo, reduziu a ingestão energética de 3 refeições *ad libitum* consecutivas em 18-35%. Isso se deu por uma supressão de apetite induzida por semaglutida no estado de jejum, bem como no pós-prandial, melhora do controle alimentar, redução do desejo de comer e redução relativa da preferência por alimentos com alto teor de gordura.

Lipídeos pós-prandial e em jejum
A semaglutida, em comparação ao placebo, reduziu os triglicerídeos em jejum e as concentrações de colesterol VLDL em 12% e 21%, respectivamente. A resposta de triglicerídeos pós-prandial e colesterol VLDL a uma refeição com alto teor de gordura foi reduzida em > 40%.

Eletrofisiologia cardíaca (QTc)
O efeito da semaglutida na repolarização cardíaca foi testado em um estudo de QTc completo. A semaglutida não prolongou os intervalos de QTc em níveis de dose supraterapêuticos (até 1,5 mg no estado de equilíbrio).

Dados farmacocinéticos
Comparada ao GLP-1 endógeno, a semaglutida possui meia-vida prolongada de aproximadamente 1 semana, tornando-a adequada para a administração subcutânea (s.c.) uma vez por semana. O principal mecanismo de protração é a ligação à albumina, que resulta na redução da depuração renal e proteção da degradação metabólica. Além disso, a semaglutida é estabilizada contra a degradação pela enzima DPP-4.

Absorção
A concentração máxima foi obtida em 1 a 3 dias após a dose.
A exposição no estado de equilíbrio foi atingida após 4-5 semanas de administração uma vez por semana. Em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, as concentrações médias no estado de equilíbrio após administração s.c. de 0,5 mg e 1,0 mg de semaglutida foram de aproximadamente 16 nmol/L e 30 nmol/L, respectivamente.
A exposição à semaglutida aumentou de modo proporcional à dose nas concentrações 0,5 mg e 1,0 mg.
Uma exposição similar foi obtida com administração s.c. de semaglutida no abdome, na coxa, ou na parte superior do braço.
A biodisponibilidade absoluta de semaglutida s.c. foi de 89%.

Distribuição
O volume de distribuição médio de semaglutida após administração s.c., em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, foi de aproximadamente 12,5 L. A semaglutida liga-se extensivamente à albumina plasmática (>99%).

Metabolismo/biotransformação
Antes da excreção, a semaglutida é extensivamente metabolizada através de clivagem proteolítica do esqueleto peptídico e beta-oxidação sequencial da cadeia lateral do ácido graxo. O envolvimento da enzima endopeptidase neutra (NEP) é esperado no metabolismo da semaglutida.

Eliminação
Em um estudo com uma dose única s.c. de semaglutida radiomarcada, verificou-se que as vias primárias de excreção de material relacionado a semaglutida foram urinária e fecal; aproximadamente 2/3 de materiais relacionados com a semaglutida foram excretados na urina e aproximadamente 1/3 nas fezes. Aproximadamente 3% da dose foi excretado como semaglutida intacta por meio da urina.
A depuração da semaglutida em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 foi de aproximadamente 0,05 L/h. Com uma meia-vida de eliminação de aproximadamente 1 semana, a semaglutida estará presente na circulação por cerca de 5 semanas após a última dose.

Populações especiais

- **Idosos**

A idade não teve efeito na farmacocinética da semaglutida com base nos dados dos estudos de fase 3a, incluindo pacientes de 20-86 anos de idade.

- **Sexo, raça e etnia**

Sexo, raça (branca, negra ou afro-americana e asiáticos) e etnia (hispânica ou latina/não-hispânica ou não-latina) não tiveram efeito na farmacocinética da semaglutida.

- **Peso corporal**

O peso corporal teve efeito na exposição da semaglutida. O peso corporal maior resulta em menor exposição; uma diferença de 20% no peso corporal entre os indivíduos resulta em um valor aproximado de 16% de diferença na exposição. As doses de 0,5 mg e 1,0 mg de semaglutida proporcionam exposição sistêmica adequada na faixa de peso corporal de 40-198 kg.

- **Comprometimento renal**

O comprometimento renal não impactou a farmacocinética de semaglutida de modo clinicamente relevante. Isso foi demonstrado com uma dose única de 0,5 mg de semaglutida para pacientes com diferentes graus de comprometimento renal (leve, moderado, grave ou em pacientes em diálise) em comparação com indivíduos com função renal normal. Isso também foi demonstrado em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 e com comprometimento renal com base nos dados dos estudos de fase 3a, embora a experiência em pacientes com doença renal em estágio terminal fosse limitada.

- **Comprometimento hepático**

O comprometimento hepático não impactou a exposição da semaglutida. A farmacocinética da semaglutida foi avaliada em pacientes com diferentes graus de comprometimento hepático (leve, moderado, grave) em comparação com indivíduos com função hepática normal em um estudo com dose única de 0,5 mg da semaglutida.

- **Pacientes Pediátricos**

A semaglutida não foi estudada em pacientes pediátricos.

Mecanismo de ação
A semaglutida é um análogo de GLP-1 com 94% de homologia sequencial ao GLP-1 humano. A semaglutida age como um agonista do receptor de GLP-1 que se liga seletivamente e ativa o receptor de GLP-1, o alvo do GLP-1 endógeno.
O GLP-1 é um hormônio fisiológico que possui múltiplas ações na glicemia, na regulação do apetite e no sistema cardiovascular. A ação na glicemia e os efeitos no apetite são mediados especificamente pelos receptores de GLP-1 no pâncreas e no cérebro. A semaglutida reduz a glicemia de uma forma dependente da glicose, estimulando a secreção de insulina e diminuindo a secreção de glucagon quando a glicemia é alta. O mecanismo de redução da glicemia também envolve um pequeno atraso no esvaziamento gástrico na fase pós-prandial precoce. Durante a hipoglicemia, a semaglutida diminui a secreção de insulina e não prejudica a secreção de glucagon.
A semaglutida reduz o peso corporal e a massa corporal adiposa por meio da baixa ingestão energética, envolvendo uma redução do apetite de maneira geral. Além disso, a semaglutida reduz a preferência por alimentos com alto teor de gordura.
Os receptores de GLP-1 também são expressos no coração, na vasculatura no sistema imune e nos rins.
A semaglutida teve um efeito benéfico sobre os lipídios plasmáticos, diminuiu a pressão arterial sistólica e reduziu a inflamação nos estudos clínicos.
Em estudos em animais, a semaglutida atenua o desenvolvimento de aterosclerose pela prevenção da progressão da placa aórtica e reduzindo a inflamação na placa.

Informações de segurança pré-clínica
Dados pré-clínicos não revelaram riscos especiais para seres humanos com base nos estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida ou genotoxicidade.

Tumores não letais de células C da tireoide observados em roedores são um efeito da classe dos agonistas do receptor de GLP-1. Nos estudos de carcinogenicidade de 2 anos em ratos e camundongos, a semaglutida causou tumores de células C da tireoide em exposições clinicamente relevantes. Nenhum outro tumor relacionado ao tratamento foi observado. Os tumores de células C de roedores são causados por um mecanismo mediado pelo receptor de GLP-1 específico e não genotóxico, o qual os roedores são particularmente sensíveis. A relevância para seres humanos é considerada baixa, mas não pode ser completamente excluída.

Nos estudos de fertilidade em ratos, a semaglutida não afetou o desempenho de acasalamento ou a fertilidade dos machos. Em ratas, foram observados aumento na duração do ciclo estral e uma pequena redução no corpo lúteo (ovulações) nas doses associadas à perda de peso corporal materno.

Nos estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos, a semaglutida causou embriotoxicidade abaixo das exposições clinicamente relevantes. A semaglutida causou reduções acentuadas no peso corporal materno, e reduções na sobrevida e crescimento embrionário. Nos fetos, foram observadas malformações viscerais e esqueléticas importantes, incluindo efeitos nos ossos longos, nas costelas, nas vértebras, na cauda, nos vasos sanguíneos e nos ventrículos cerebrais. A embriotoxicidade demonstrou envolver o mecanismo mediado pelo receptor do GLP-1, levando a um suprimento nutricional comprometido para o crescimento embrionário.
Devido a diferenças de espécies na anatomia e função do saco vitelino, e devido à falta de expressão do receptor GLP-1 no saco vitelino de primatas não humanos, considera-se que este mecanismo é pouco relevante para os seres humanos. Entretanto, um efeito direto da semaglutida no feto não pode ser excluído.

Nos estudos de toxicidade de desenvolvimento em coelhos e macacos *cynomolgus*, foram observados um aumento na perda de gravidez e um leve aumento na incidência de anormalidades fetais em exposições clinicamente relevantes. Os achados coincidiram com a perda de peso corporal materno acentuada de até 16%. Não se sabe se esses efeitos estão relacionados à redução do consumo alimentar materno como efeito direto do GLP-1.

O crescimento e desenvolvimento pós-natal foram avaliados em macacos *cynomolgus*. Os filhotes eram ligeiramente menores no nascimento, mas se recuperaram durante o período de lactação.

Em ratos jovens, a semaglutida causou o retardo da maturação sexual em machos e fêmeas. Esses atrasos não impactaram a fertilidade e a capacidade reprodutiva de nenhum gênero ou a capacidade de as fêmeas manterem a gravidez.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes listados em "Composição".

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Ozempic® não deve ser utilizado em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou para o tratamento de cetoacidose diabética.
Ozempic® não é um substituto de insulina. Cetoacidose diabética foi relatada em pacientes insulinodependentes que tiveram descontinuação rápida ou redução da dose de insulina quando o tratamento com um agonista do receptor de GLP-1 foi iniciado (vide item "8. Posologia e Modo de usar").

Tumores não-letais de células C da tireoide observados em roedores são um efeito de classe para os agonistas do receptor de GLP-1. Em estudos de carcinogenicidade de 2 anos em ratos e camundongos, a semaglutida causou tumores da célula C da tiróide em exposições clinicamente relevantes. Nenhum outro tumor relacionado ao tratamento foi observado. Os tumores de células C de roedores são causados por um mecanismo não genotóxico, específico do receptor de GLP-1, para o qual os roedores são particularmente sensíveis. A relevância para os seres humanos é considerada baixa, mas não pode ser completamente excluída. Portanto, Ozempic® deve ser usado com cautela em pacientes com histórico pessoal ou familiar de carcinoma medular de tireoide (CMT) ou em pacientes com Síndrome de Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2 (NEM 2).

Efeitos gastrointestinais
O uso de agonistas do receptor de GLP-1 pode estar associado a reações adversas gastrointestinais. Isso deve ser considerado ao tratar pacientes com comprometimento da função renal, visto que náusea, vômito e diarreia podem causar desidratação, o que poderia levar à deterioração da função renal (vide item "9. Reações Adversas").

Pancreatite aguda

A pancreatite aguda foi observada com o uso de agonistas do receptor de GLP-1. Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas característicos da pancreatite aguda. Se houver suspeita de pancreatite, Ozempic® deverá ser descontinuado; se confirmado, Ozempic® não deve ser reiniciado. Deve-se ter cautela com pacientes com histórico de pancreatite.

Hipoglicemia
Pacientes tratados com Ozempic® em associação com uma sulfonilureia ou insulina podem ter aumento no risco de hipoglicemia. O risco de hipoglicemia pode ser reduzido pela diminuição da dose de sulfonilureia ou de insulina ao iniciar o tratamento com Ozempic® (vide item "9. Reações Adversas").

Retinopatia diabética
Em pacientes com retinopatia diabética tratados com insulina e semaglutida, um risco aumentado de desenvolvimento de complicações da retinopatia diabética foi observado (vide item "9. Reações Adversas"). O cuidado deve ser exercido quando se utiliza a semaglutida em pacientes com retinopatia diabética tratados com insulina. Estes pacientes devem ser monitorados de perto e tratados de acordo com as diretrizes clínicas. Uma melhora rápida no controle glicêmico tem sido associada a um agravamento temporário da retinopatia diabética, mas outros mecanismos não podem ser excluídos.

Insuficiência cardíaca
Não há experiência terapêutica em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva New York Heart Association (NYHA) classe IV e a semaglutida não é, portanto, recomendada para estes pacientes.

Conteúdo de sódio
Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, portanto, é essencialmente "livre de sódio".

Fertilidade, gravidez e lactação
Fertilidade
O efeito de semaglutida na fertilidade de seres humanos é desconhecido. A semaglutida não afetou a fertilidade masculina de ratos. Em ratas, foram observados aumento na duração estral e uma pequena redução no número de ovulações em doses associadas à perda de peso corporal materno (vide item "3. Características Farmacológicas, Informações de segurança pré-clínica").

Mulheres em idade fértil
Recomenda-se que as mulheres em idade fértil usem contraceptivos quando tratadas com semaglutida.

Gravidez
Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (vide item "3. Características Farmacológicas, Informações de segurança pré-clínica"). Há dados limitados sobre o uso de semaglutida em mulheres grávidas. Portanto, semaglutida não deve ser utilizada durante a gravidez. Se uma paciente desejar engravidar ou se ocorrer a gravidez, semaglutida deverá ser descontinuada. A semaglutida deve ser descontinuada pelo menos 2 meses antes da gravidez planejada em razão da meia-vida longa de semaglutida (vide item "3. Características Farmacológicas, Dados Farmacodinâmicos").

Lactantes/Amamentação
Em ratas lactantes, semaglutida foi excretada no leite. Não se pode excluir um risco para crianças lactentes. A semaglutida não pode ser utilizada durante a amamentação.

Categoria de risco na gravidez: C
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas
Ozempic® possui pouca ou nenhuma influência na capacidade de dirigir ou operar máquinas. Quando é utilizado em associação com uma sulfonilureia ou insulina, os pacientes devem ser aconselhados a se precaver para evitar hipoglicemia ao dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A semaglutida retarda o esvaziamento gástrico e tem o potencial de influenciar a taxa de absorção se administrada concomitante com medicamentos orais. A semaglutida deve ser usada com precaução em pacientes tratados com medicamentos orais que requerem uma rápida absorção gastrointestinal.

Paracetamol

A semaglutida atrasa a taxa de esvaziamento gástrico, conforme avaliado pela farmacocinética do paracetamol durante teste de refeição padronizado. $AUC_{0-60min}$ e C_{max} do paracetamol diminuíram cerca de 27% e 23%, respectivamente, após o uso concomitante de semaglutida 1 mg. A exposição total ao paracetamol (AUC_{0-5h}) não foi afetada. Não é necessário ajuste posológico do paracetamol quando administrado com semaglutida.

Contraceptivos orais

Não é esperado que a semaglutida reduza a efetividade dos contraceptivos orais, visto que a semaglutida não alterou a exposição global de etinilestradiol e levonorgestrel em um grau clinicamente relevante quando uma associação de contraceptivos orais (0,03 mg de etinilestradiol/0,15 mg de levonorgestrel) foi coadministrada com semaglutida. A exposição do etinilestradiol não foi afetada; um aumento de 20% foi observado na exposição de levonorgestrel no estado de equilíbrio. A C_{max} não foi afetada em qualquer um dos compostos.

Atorvastatina

Semaglutida não alterou a exposição global de atorvastatina após a administração de dose única de atorvastatina (40 mg). A C_{max} de atorvastatina reduziu em 38%. Isso foi avaliado como não clinicamente relevante.

Digoxina

Semaglutida não alterou a exposição global ou a C_{max} de digoxina após uma dose única de digoxina (0,5 mg).

Metformina

Semaglutida não alterou a exposição global ou a C_{max} de metformina após administração de 500 mg 2 vezes ao dia por 3,5 dias.

Varfarina

Semaglutida não alterou a exposição global ou a C_{max} de varfarina R e S após uma dose única de varfarina (25 mg) e os efeitos farmacodinâmicos da varfarina, conforme medidos pela razão normalizada internacional (RNI), não foram afetados de modo clinicamente relevante. No entanto, após o início do tratamento com semaglutida em pacientes tratados com varfarina ou outros derivados cumarínicos, o monitoramento frequente da RNI é recomendado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Prazo de validade: 36 meses.
Prazo de validade para o sistema de aplicação em uso: 6 semanas.

Antes de abrir (antes de iniciar o uso):

- Armazene em refrigerador (2 °C a 8 °C).
- Mantenha longe dos compartimentos próximos ao congelador.
- Mantenha o sistema de aplicação tampado para protegê-lo da luz.
- Não congele Ozempic® e não use se ele tiver sido congelado.

Durante o uso:

- Armazene abaixo de 30 °C ou em refrigerador (2°C a 8°C).
- Mantenha longe dos compartimentos próximos ao congelador.
- Não congele Ozempic® e não use se ele tiver sido congelado.
- Mantenha o sistema de aplicação tampado quando Ozempic® não estiver em uso para protegê-lo da luz.

Após aberto, válido por 6 semanas. **Após este período, Ozempic® deve ser descartado mesmo que ainda tenha produto na embalagem.**

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Ozempic® é uma solução isotônica límpida e incolor (pH=7,4).

Ozempic® deve ser protegido da luz e calor excessivos.

Transporte:
O transporte do medicamento deverá ser realizado através de uma embalagem que proporcione proteção térmica e evite alteração brusca de temperatura, incidência de luz direta e vibração excessiva. No caso de viagens aéreas, não despachar o produto dentro das malas. O compartimento de bagagem dos aviões atinge temperaturas muito baixas, podendo congelar o medicamento.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Método de administração
Ozempic® deve ser administrado uma vez por semana, a qualquer momento do dia, acompanhado ou não de refeição.
Ozempic® deve ser injetado por via subcutânea no abdome, na coxa ou na parte superior do braço. O local da injeção pode ser alterado sem ajuste de dose. Ozempic® não deve ser administrado por via intravenosa ou intramuscular.
O dia da administração semanal pode ser alterado, se necessário, contanto que o intervalo entre as duas doses seja de pelo menos 3 dias (> 72 horas). Após selecionar um novo dia para a aplicação, a administração semanal deve ser continuada.

Posologia
A dose inicial de Ozempic® é 0,25 mg, uma vez por semana. Após 4 semanas, a dose deve ser aumentada para 0,5 mg, uma vez por semana. Após pelo menos 4 semanas com uma dose de 0,5 mg, uma vez por semana, a dose pode ser aumentada para 1,0 mg, uma vez por semana, se um controle glicêmico adicional for necessário.

Ozempic® 0,25 mg não é uma dose de manutenção. Doses semanais maiores que 1,0 mg não são recomendadas.

Quando Ozempic® é adicionado à terapia existente de metformina e/ou tiazolidinediona, a dose de metformina e/ou tiazolidinediona pode continuar sem alterações.
Quando Ozempic® é adicionado à terapia existente de uma sulfonilureia ou insulina, a redução na dose de sulfonilureia ou insulina deve ser considerada para reduzir o risco de hipoglicemia (vide item "5. Advertências e Precauções"). A automonitorização da glicemia não é necessária para ajustar a dose de Ozempic®. A automonitorização da glicemia é necessária para ajustar a dose de sulfonilureia e insulina, particularmente quando Ozempic® é iniciado e a insulina é reduzida. Recomenda-se uma abordagem gradual para a redução da insulina.

Populações Especiais
- Pacientes idosos: Nenhum ajuste de dose é necessário com base na idade. A experiência terapêutica em pacientes ≥ 75 anos é limitada (vide item "3. Características farmacológicas").
- Pacientes com comprometimento hepático: Nenhum ajuste é necessário para pacientes com comprometimento hepático (vide item "3. Características farmacológicas"). A experiência com o uso de semaglutida em pacientes com insuficiência hepática grave é limitada. Deve-se ter cautela ao tratar estes pacientes com semaglutida.
- Pacientes com comprometimento renal: Nenhum ajuste é necessário para pacientes com comprometimento renal leve, moderado ou grave. A experiência com o uso de semaglutida em pacientes com doença renal grave é limitada. Semaglutida não é recomendada em pacientes com doença renal em estado terminal (vide item "3. Características farmacológicas").
- População pediátrica: A segurança e a eficácia de Ozempic® em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estudadas. Não há dados disponíveis.

Dose esquecida
Se esquecer de tomar uma dose, ela deverá ser administrada logo que possível e no prazo de 5 dias após a dose esquecida. Se mais de 5 dias tiverem passado, a dose esquecida deverá ser pulada e a dose seguinte administrada no dia anteriormente programado. Em todos os casos, os pacientes podem retomar o cronograma de administração regular de uma vez por semana.

Incompatibilidades
Na ausência de estudos de compatibilidade, Ozempic® não deve ser misturado com outros medicamentos.

Precauções para descarte
O paciente deve ser advertido a descartar a agulha da injeção após cada aplicação, e armazenar o sistema de aplicação sem a agulha acoplada. Isso previne: agulhas entupidas, contaminação, infecção, vazamento de solução e dosagem imprecisa.

O descarte de agulhas deve ser realizado através de embalagens coletoras resistentes, como latas e plásticos, para eliminar o risco de acidentes e contaminação. Os medicamentos usados, vencidos ou fora de uso, assim como seu sistema de aplicação e as embalagens coletoras contendo agulhas, devem ser descartados em Postos de Coleta localizados em Farmácias, Drogarias, Postos de Saúde ou Hospitais, que possuem coletores apropriados. O cartucho e a bula, que não possuem contato direto com o medicamento, podem ser descartados no lixo reciclável.
Não tente repor o conteúdo do sistema de aplicação ou reutilizá-lo. Uma vez vazio, ele deve ser descartado.

O sistema de aplicação Ozempic® é destinado somente ao uso individual.
Ozempic® não deve ser utilizado se não estiver límpido e incolor.
Ozempic® não deve ser utilizado se tiver sido congelado.
Ozempic® pode ser administrado com agulhas de até 8mm de comprimento. O sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizado com as agulhas descartáveis NovoFine®. As agulhas NovoFine® Plus são incluídas na embalagem.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Resumo do perfil de segurança
Nos 8 estudos de fase 3a, 4.792 pacientes foram expostos ao Ozempic®.
As reações adversas mais frequentemente relatadas nos estudos clínicos foram os distúrbios gastrointestinais, incluindo náusea (muito comum), diarreia (muito comum) e vômito (comum). Em geral, essas reações foram de gravidade leve a moderada e de curta duração.

Reações adversas tabuladas
A Tabela 7 lista as reações adversas identificadas nos estudos de fase 3a em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (para maiores informações, vide item "2. Resultados de Eficácia"). As frequências de reações adversas são baseadas em um agrupamento dos estudos de fase 3a, exceto o estudo de desfechos cardiovasculares (vide Tabela 7 abaixo para detalhes adicionais).
As reações são listadas abaixo pela classe de sistema orgânico e frequência absoluta. As frequências são definidas como: muito comum: (≥1/10); comum: (≥1/100 a <1/10); incomum (≥1/1.000 a <1/100); rara: (≥1/10.000 a <1/1.000); muito rara: (<1/10.000) e desconhecida: não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis. Dentro de cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 7. Reações adversas dos estudos de fase 3a controlados incluindo o estudo de desfecho cardiovascular

Classe de Sistema Orgânico do MedDRA	**Muito comum**	**Comum**	**Incomum**	**Rara**	**Desconhecida**
Distúrbios do sistema imunológico			Hipersensibilidade[c]	Reação anafilática	
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Hipoglicemia[a] quando utilizado com insulina ou	Hipoglicemia[a] quando utilizado com outros ADOs Redução do apetite			

	sulfonilureia				
Distúrbios do sistema nervoso		Tontura	Disgeusia		
Distúrbios oftalmológicos		Complicações de retinopatia diabética[b]			
Distúrbios cardíacos			Aumento da frequência cardíaca		
Distúrbios gastrointestinais	Náusea Diarreia	Vômito Dor abdominal Distensão abdominal Constipação Dispepsia Gastrite Doença do refluxo gastroesofágico Eructação Flatulência	Pancreatite aguda		
Distúrbios hepatobiliares		Colelitíase			
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo					Angioedema[d]
Distúrbios gerais e condições do local de administração		Fadiga	Reações no local da injeção		
Investigações		Lipase aumentada Amilase aumentada Perda de peso			

[a)] Hipoglicemia definida como grave (necessita de assistência de outra pessoa) ou sintomática em associação com a glicemia < (55,8 mg/dL).

[b)] Complicações de retinopatia diabética é um composto de: necessidade de fotocoagulação da retina, tratamento com agentes intravítreos, hemorragia vítrea, início de cegueira relacionada ao diabetes (incomum). Frequência baseada no estudo de desfechos cardiovasculares.

[c)] Termo agrupado que abrange também eventos adversos relacionados à hipersensibilidade, como erupção cutânea e urticária.

[d)] A partir de relatos pós-comercialização.

Estudo de segurança e desfechos cardiovasculares de 2 anos

Em uma população com alto risco cardiovascular, o perfil de reação adversa foi similar ao observado em outros estudos de fase 3a (descrito no item "2. Resultados de Eficácia").

Hipoglicemia

Não foram observados episódios de hipoglicemia grave quando Ozempic® foi utilizado como monoterapia. Hipoglicemia grave foi principalmente observada quando Ozempic® foi utilizado com uma sulfonilureia (1,2% dos pacientes, 0,03 eventos/paciente-ano) ou insulina (1,5% dos pacientes, 0,02 eventos/paciente-ano). Poucos episódios (0,1% dos pacientes, 0,001 eventos/paciente-ano) foram observados com Ozempic® em associação com medicamentos antidiabéticos orais, exceto sulfonilureia.

Reações adversas gastrointestinais

Náusea ocorreu em 17,0% e 19,9% dos pacientes quando tratados com Ozempic® 0,5 mg e 1,0 mg, respectivamente, diarreia em 12,2% e 13,3% e vômito em 6,4% e 8,4%. A maioria dos eventos foi de gravidade leve a moderada e de curta duração. Os eventos levaram à descontinuação do tratamento em 3,9% e 5% dos sujeitos. Os eventos foram relatados com maior frequência durante os

primeiros meses do tratamento. Pacientes com baixo peso corporal podem ter mais efeitos colaterais gastrointestinais quando tratados com semaglutida.

Pancreatite aguda
A frequência de pancreatite aguda confirmada por adjudicação relatada nos estudos clínicos de fase 3a foi de 0,3% para Ozempic® e de 0,2% para o comparador, respectivamente. No estudo de desfechos cardiovasculares de 2 anos, a frequência de pancreatite aguda confirmada por adjudicação foi de 0,5% para Ozempic® e 0,6% para o placebo (vide item "5. Advertências e Precauções").

Complicações da retinopatia diabética
Em um estudo clínico de 2 anos envolvendo 3.297 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e alto risco cardiovascular, longa duração de diabetes e glicemia mal controlada, eventos adjudicados de complicações da retinopatia diabética ocorreram em mais pacientes tratados com Ozempic® (3,0%) em comparação ao placebo (1,8%). Isto foi observado em pacientes tratados com insulina com conhecida retinopatia diabética. A diferença de tratamento apareceu cedo e persistiu durante todo o estudo. Uma avaliação sistemática da complicação da retinopatia diabética somente foi realizada nos desfechos cardiovasculares do estudo.
Em outros estudos clínicos de até 1 ano envolvendo 4.807 pacientes com diabetes mellitus tipo 2, eventos adversos relacionados à retinopatia diabética foram relatados em proporções similares de indivíduos tratados com Ozempic® (1,7%) e comparadores (2,0%).

Descontinuação em razão de evento adverso
A incidência de descontinuação do tratamento em razão de eventos adversos foi de 6,1% e 8,7% para pacientes tratados com Ozempic® 0,5 e 1,0 mg, respectivamente, versus 1,5% para placebo. Os eventos adversos mais frequentes levando à descontinuação foram gastrointestinais.

Reações no local de injeção
Reações no local de injeção (por exemplo erupção no local da injeção, eritema) foram reportadas por 0,6% e 0,5% de pacientes que receberam Ozempic® 0,5 mg e 1 mg, respectivamente. Essas reações geralmente foram leves.

Imunogenicidade
Consistente com as propriedades potencialmente imunogênicas dos medicamentos contendo proteínas ou peptídeos, os pacientes podem desenvolver anticorpos após o tratamento com semaglutida. A proporção de indivíduos com resultado positivo para anticorpos anti-semaglutida a qualquer momento após o período basal foi baixa (1−2%) e nenhum indivíduo possuía anticorpos neutralizantes anti-semaglutida ou anticorpos anti-semaglutida com efeito neutralizante de GLP-1 endógeno ao final do estudo.

Aumento da frequência cardíaca
Um aumento na frequência cardíaca foi observado com os agonistas do receptor do GLP-1. Nos estudos clínicos de fase 3a, foram observados aumentos médios de 1 a 6 batimentos por minuto (bpm) a partir do basal de 72 a 76 bpm em pacientes tratados com Ozempic®. Em um estudo clínico a longo prazo com pacientes com fatores de risco cardiovasculares, 16% dos pacientes tratados com Ozempic® tiveram um aumento na frequência cardíaca de > 10 bpm em comparação a 11% dos pacientes que receberam placebo após 2 anos de tratamento.

Resultado relatado por paciente
A notificação de suspeita de reações adversas do medicamento é importante. Isto permite uma monitorização contínua da relação benefício / risco do medicamento. Profissionais de saúde são alertados a relatarem qualquer suspeita de reação adversa.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
As superdosagens de até 4 mg em dose única, e até 4 mg em uma semana foram relatadas nos estudos clínicos. O evento adverso mais comumente relatado foi náusea. Todos os pacientes se recuperaram sem complicações.
Não há antídoto específico para superdosagem de Ozempic®. Em caso de superdosagem, deve-se iniciar um tratamento de suporte adequado de acordo com os sinais e sintomas clínicos do paciente. Um período prolongado de observação e tratamento desses

sintomas pode ser necessário, considerando a meia-vida longa de Ozempic® de aproximadamente 1 semana (vide item 3. "Características Farmacológicas").

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro MS 1.1766.0036
Farmacêutico responsável
Luciane M. H. Fernandes – CRF/PR n° 6002
Fabricado por:
Novo Nordisk A/S
Bagsværd, Dinamarca
Registrado por:
Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Rua Prof. Francisco Ribeiro, 683
Araucária/PR
CNPJ: 82.277.955/0001-55
Importado por:
Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Rua Francisco Munõz Madrid, 625
São José dos Pinhais/PR

SAC: 0800 0144488

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 05/05/2021.

Ozempic® e NovoFine® são marcas registradas de propriedade da Novo Nordisk A/S, Dinamarca.

© 2021
Novo Nordisk A/S

Instruções sobre como usar Ozempic® 0,25 mg e 0,5 mg/dose de solução para injeção em sistema de aplicação preenchido

Leia essas instruções cuidadosamente antes de usar seu sistema de aplicação preenchido Ozempic®.

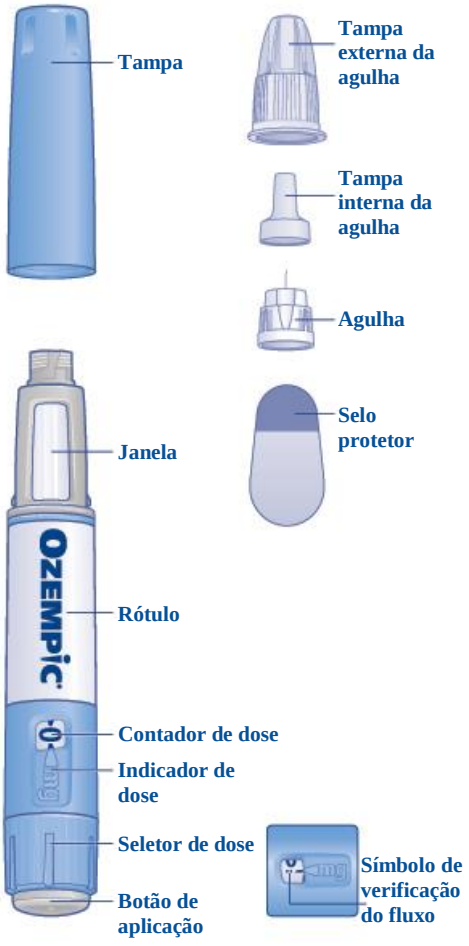
Não utilize o sistema de aplicação preenchido sem o treinamento adequado de seu médico ou enfermeiro. Somente use Ozempic® conforme prescrito.

Inicie verificando seu sistema de aplicação para **se certificar de que ele contém Ozempic® 0,25 mg ou 0,5 mg/dose.** Em seguida, olhe as ilustrações a seguir para conhecer as diferentes partes de seu sistema de aplicação e agulha.

Se você possui deficiência visual total ou parcial e não puder ler o contador de dose de seu sistema de aplicação, não utilize este sistema de aplicação sem ajuda. Peça ajuda de uma pessoa com boa visão e treinada para utilizar o sistema de aplicação Ozempic®.

Ozempic® é um sistema de aplicação preenchido de controle de dose. Ele contém 2 mg de semaglutida e você pode selecionar doses de 0,25 mg e 0,5 mg. Ozempic® pode ser administrado com agulhas de até 8mm de comprimento. Seu sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizado com agulhas descartáveis NovoFine®.
As agulhas descartáveis NovoFine® Plus estão incluídas na embalagem.

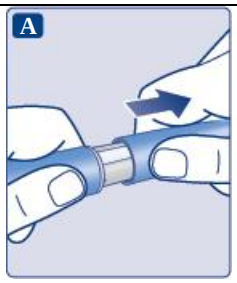
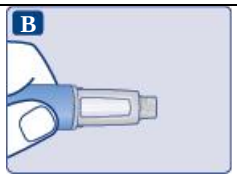
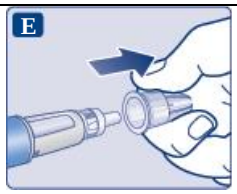
Ozempic® sistema de aplicação e agulha (exemplo)

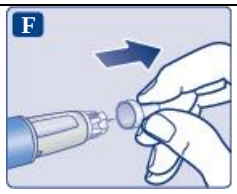


Informações importantes

Atente-se especialmente a estas observações, pois são importantes para o uso seguro do sistema de aplicação.

1. Prepare seu sistema de aplicação com uma agulha nova

<table>
<tr><td>• Verifique o nome e o rótulo colorido de seu sistema de aplicação para se certificar de que ele contém Ozempic® 0,25 mg e 0,5 mg/dose. Isso é especialmente importante se você tomar mais de um tipo de medicamento injetável. Usar o medicamento errado pode prejudicar sua saúde.
• Tire a tampa do sistema de aplicação.</td><td></td></tr>
<tr><td>• Verifique se a solução no sistema de aplicação está límpida e incolor. Olhe pela janela do sistema de aplicação. Se a solução parecer turva ou não for incolor, não use o sistema de aplicação.</td><td></td></tr>
<tr><td>• Pegue uma nova agulha.
Verifique se o selo protetor e a tampa externa da agulha possuem danos que possam afetar a esterilidade. Se houver qualquer dano visível, use uma nova agulha.
• Retire o selo protetor.</td><td></td></tr>
<tr><td>• Pressione a agulha no sistema de aplicação. Gire até que esteja firme.</td><td></td></tr>
<tr><td>• Retire a tampa externa da agulha e guarde-a. Você precisará dela após a injeção para remover a agulha do sistema de aplicação de forma segura.</td><td></td></tr>
<tr><td>• Retire a tampa interna da agulha e descarte-a. Se tentar recolocá-la, você poderá se ferir acidentalmente com a agulha.

Uma gota da solução pode aparecer na ponta da agulha. Isso é normal, mas você deve verificar o fluxo se você estiver usando um sistema de aplicação novo pela primeira vez. Veja a etapa “2. Verifique o fluxo”.
Não rosqueie uma nova agulha no sistema de aplicação até que esteja pronto para a injeção.</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">⚠ Sempre use uma nova agulha para cada injeção.
Isso pode evitar agulhas entupidas, contaminação, infecção e administração imprecisa.</td></tr>
<tr><td colspan="2">⚠ Nunca use uma agulha danificada ou torta.</td></tr>
<tr><td colspan="2">2. Verifique o fluxo</td></tr>
</table>

• **Antes da sua primeira injeção com cada sistema de aplicação novo, verifique o fluxo.** Se o sistema de aplicação já estiver em uso, vá para a etapa 3 “Selecione sua dose”. • Gire o seletor de dose **até que o contador de dose mostre o símbolo de verificação de fluxo** ( ).	
• Segure o sistema de aplicação com a agulha apontando para cima. **Pressione e segure o botão de aplicação** até que o contador de dose retorne para “0” (zero). O “0” deve se alinhar com o indicador de dose. Uma gota da solução deve aparecer na ponta da agulha.	
Uma pequena gota pode permanecer na ponta da agulha, mas ela não será injetada. **Se nenhuma gota aparecer**, repita a etapa 2 “Verifique o fluxo” até 6 vezes. Se a gota ainda não aparecer, troque a agulha e repita a etapa 2 “Verifique o fluxo” novamente. **Se uma gota ainda não aparecer**, descarte o sistema de aplicação e use um novo.	
⚠ **Certifique-se sempre de que uma gota apareça** na ponta da agulha antes de usar um novo sistema de aplicação pela primeira vez. Isso garante o fluxo da solução. Se nenhuma gota aparecer, você **não** injetará o medicamento mesmo que o contador de dose se mova. **Isso pode indicar uma agulha entupida ou danificada.** Se você não verificar o fluxo antes da sua primeira injeção com cada sistema de aplicação novo, você pode não receber a dose prescrita e o efeito pretendido de Ozempic®.	
3. Selecione sua dose	
• **Gire o seletor de dose até que o contador de dose mostre sua dose (0,25 mg ou 0,5 mg).** Se você selecionar a dose errada, você poderá girar o seletor de dose para frente ou para trás para corrigir a dose. O sistema de aplicação pode marcar até 0,5 mg.	
O seletor de dose altera a dose. Somente o contador de dose e o indicador de dose mostrarão quanto mg você seleciona por dose. Você pode selecionar até 0,5 mg por dose. Quando o sistema de aplicação contém menos de 0,5 mg, o contador de dose para antes de mostrar 0,5. O seletor de dose clica de modo diferente quando é girado para frente, para trás ou quando passa o número de mg restante. Não	

conte os cliques do sistema de aplicação.

⚠ **Sempre utilize o contador de dose e o indicador de dose para ver quanto mg você selecionou antes de injetar este medicamento.**

Não conte os cliques do sistema de aplicação.

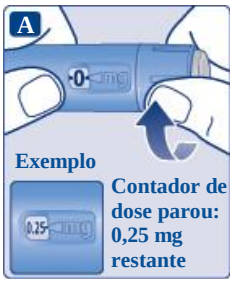
Somente doses de 0,25 mg ou 0,5 mg devem ser selecionadas com o seletor de dose. A dose selecionada deve se alinhar precisamente com o indicador de dose para garantir que está recebendo a dose correta.

Quanto de solução resta

- **Para ver quanto de solução resta**, use o contador de dose: Gire o seletor de dose até que o **contador de dose pare.**

Se ele mostrar 0,5, **pelo menos 0,5 mg** resta no sistema de aplicação.

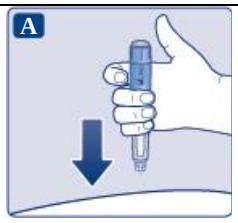
Se o **contador de dose parar antes de 0,5 mg**, não há solução suficiente para uma dose completa de 0,5 mg.



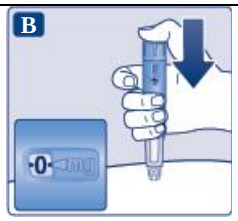
⚠ Se não houver solução suficiente no sistema de aplicação para uma dose completa, não o utilize. Use um novo sistema de aplicação Ozempic®.

4. Injete sua dose

- **Insira a agulha na sua pele** como seu médico ou enfermeiro mostrou.
- **Certifique-se de que possa ver o contador de dose**. Não cubra o contador com seus dedos. Isso pode interromper a injeção.

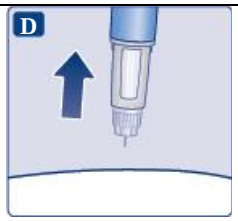
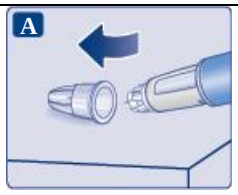
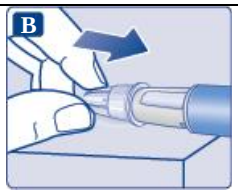
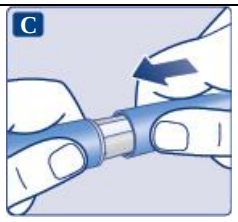


- **Pressione e segure o botão de aplicação até que o contador de dose mostre "0".** O "0" deve se alinhar com o indicador de dose. Você pode ouvir ou sentir um clique.



- **Mantenha a agulha na sua pele** após o contador de dose retornar ao "0" e **conte lentamente até 6.** Isso garante que você receba a dose completa.
- Se a agulha for removida antes, você poderá ver um fluxo de solução vindo da ponta da agulha. Se isso ocorrer, a dose completa não foi liberada.



• **Retire a agulha da sua pele**. Se aparecer sangue no local da injeção, pressione levemente. Não esfregue a área.	
Você pode ver uma gota de solução na ponta da agulha após a aplicação. Isso é normal e não afeta sua dose.	
⚠ **Sempre observe o contador de dose para saber quanto mg você injeta.** Pressione o botão de aplicação até que o contador de dose mostre "0". **Como identificar uma agulha danificada ou entupida** – Se "0" não aparece no contador de dose após pressionar continuamente o botão de aplicação, você pode ter utilizado uma agulha entupida ou danificada. – Nesse caso, você pode não ter recebido a medicação – mesmo que o contador de dose tenha movido da dose original que você ajustou. **Como manusear uma agulha entupida** Troque a agulha, conforme descrito na etapa 5 "Após sua injeção" e repita todas as etapas iniciando na etapa 1 "Prepare seu sistema de aplicação com uma nova agulha". Certifique-se de que você selecionou a dose total que precisa. **Nunca toque no contador de dose ao injetar.** Isso pode interromper a injeção.	
5. Após sua injeção	
• **Leve a ponta da agulha para a tampa externa da agulha** em uma superfície plana sem tocar na agulha ou na tampa externa da agulha.	
• Após cobrir a agulha, **empurre cuidadosa e completamente a tampa externa da agulha.** • **Desrosque a agulha** e descarte-a cuidadosamente, conforme descrito no item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR" desta bula, na seção "Precauções para descarte".	
• **Coloque a tampa** do sistema de aplicação após cada uso para proteger a solução da luz.	
Sempre descarte a agulha após cada injeção para garantir injeções seguras e evitar agulhas entupidas. Se a agulha estiver entupida, você **não injetará nenhum medicamento**. Quando o sistema de aplicação estiver vazio, descarte-o **sem** a agulha, conforme descrito no item "8. POSOLOGIA E MODO DE	

USAR” desta bula, na seção “Precauções para descarte”. .
Nunca tente recolocar a agulha na tampa interna da agulha. Você pode se machucar com a agulha. **Sempre retire a agulha do sistema de aplicação imediatamente após cada injeção.** Isso pode evitar agulhas entupidas, contaminação, infecção, vazamento de solução e administração incorreta.
Outras informações importantes Sempre mantenha o sistema de aplicação e agulhas **fora do alcance de terceiros**, especialmente de crianças. • **Nunca compartilhe** o sistema de aplicação ou agulhas com outras pessoas. • Cuidadores devem **ter cautela ao manusear as agulhas usadas** para evitar lesão e infecção cruzada.
Cuidados com o sistema de aplicação
Cuide de seu sistema de aplicação. O manuseio descuidado ou errado pode resultar na administração de dose imprecisa. Se isso acontecer, você pode não obter o efeito pretendido de Ozempic®. • **Não injete Ozempic® que foi congelado.** Se injetar, você pode não obter o efeito pretendido de Ozempic®. • **Não injete Ozempic® que foi exposto à luz solar direta**. Se injetar, você pode não obter o efeito pretendido de Ozempic®. • **Não exponha o sistema de aplicação à poeira, sujeira ou líquidos.** • **Não lave, mergulhe ou lubrifique o sistema de aplicação**. Se necessário, limpe-o com um pano úmido e detergente neutro. • **Não derrube o sistema de aplicação** ou o bata contra superfícies duras. Se derrubar ou suspeitar de um problema, encaixe uma agulha nova e verifique o fluxo antes de injetar. • **Não tente reutilizar o sistema de aplicação**. Depois de vazio, ele deve ser descartado. • **Não tente reparar o sistema de aplicação** ou desmontá-lo.

Ozempic®

NOVO NORDISK FARM. DO BRASIL LTDA.

1,0 mg - Sistema de Aplicação 3,0 mL

SOLUÇÃO INJETÁVEL de
semaglutida 1,34 mg/mL

Ozempic®
semaglutida

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Ozempic®
semaglutida

APRESENTAÇÕES
Solução injetável de semaglutida 1,34 mg/mL em sistema de aplicação preenchido (multidose e descartável).
Cada sistema de aplicação contém 3 mL e libera doses de 1 mg.
Embalagens contendo 1 sistema de aplicação preenchido e 4 agulhas descartáveis NovoFine® Plus.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada mL de solução injetável contém 1,34 mg de semaglutida.
Excipientes: fosfato de sódio dibásico di-hidratado, propilenoglicol, fenol, ácido clorídrico (ajuste de pH), hidróxido de sódio (ajuste de pH) e água para injetáveis.
A semaglutida é um agonista do receptor de GLP-1 (peptídeo símile ao glucagon 1 humano) produzido em *Saccharomyces cerevisiae* por tecnologia de DNA recombinante.
Um sistema de aplicação preenchido contém 4 mg de semaglutida em 3 mL.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Ozempic® é indicado para o tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlado, como adjuvante à dieta e exercício:

- em monoterapia, quando a metformina é considerada inapropriada devido a intolerância ou contraindicações;
- em adição a outros medicamentos para o tratamento do diabetes.

Para informação sobre os resultados de estudos relativos às associações, efeitos sobre o controle glicêmico, eventos cardiovasculares e as populações estudadas ver item "2. Resultados de Eficácia".

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Tanto a melhora do controle glicêmico como a redução da morbidade e mortalidade cardiovascular são partes integrantes do tratamento do diabetes mellitus tipo 2.
A eficácia e segurança de Ozempic® 0,5 mg e 1,0 mg, uma vez por semana, foram avaliadas em seis estudos de fase 3a, randomizados e controlados, que incluíram 7.215 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (4.107 pacientes foram tratados com Ozempic®). Desses, cinco estudos (SUSTAIN 1-5) tiveram a avaliação de eficácia glicêmica como desfecho primário, enquanto um estudo (SUSTAIN 6) teve o resultado cardiovascular como o desfecho primário.
Um estudo adicional (SUSTAIN 7) de fase 3b, incluindo 1.201 pacientes, foi realizado para comparar a eficácia e a segurança de Ozempic® 0,5 mg e 1,0 mg, uma vez por semana, em relação a dulaglutida 0,75 mg e 1,5 mg uma vez por semana, respectivamente.
O tratamento com Ozempic® demonstrou reduções sustentadas, clinicamente significativas e estatisticamente superiores na HbA_{1c} e no peso corporal por até 2 anos em comparação ao tratamento com placebo e controle ativo (sitagliptina, insulina glargina, exenatida e dulaglutida).
A eficácia de Ozempic® não foi impactada por idade, sexo, raça, etnia, IMC basal, peso corporal basal (kg), duração do diabetes e nível de comprometimento da função renal.

SUSTAIN 1 - Monoterapia
Em um estudo duplo cego placebo controlado de 30 semanas, 388 pacientes inadequadamente controlados com dieta e exercícios foram randomizados para receber Ozempic® 0,5 mg ou Ozempic® 1,0 mg, uma vez por semana, ou placebo.

Tabela 1 – SUSTAIN 1: Resultados na semana 30

	Ozempic® 0,5 mg	**Ozempic® 1,0 mg**	**Placebo**
População intenção de tratar - ITT (N)	128	130	129
HbA_{1c} (%)			
Basal (média)	8,1	8,1	8,0
Alteração a partir do basal na semana 30	-1,5	-1,6	0
Diferença do placebo [95% IC]	-1,4 [-1,7; -1,1][a]	-1,5 [-1,8; -1,2][a]	-
Pacientes (%) atingindo HbA_{1c} <7%	74	72	25
GPJ (mmol/L) (mg/dL)			
Basal (média)	9,7 (174,8 mg/dL)	9,9 (178,4 mg/dL)	9,7 (174,8 mg/dL)
Alteração a partir do basal na semana 30	-2,5 (-45,0 mg/dL)	-2,3 (-41,4 mg/dL)	-0,6 (-10,8 mg/dL)
Peso corporal (kg)			
Basal (média)	89,8	96,9	89,1
Alteração a partir do basal na semana 30	-3,7	-4,5	-1,0
Diferença de placebo [95% IC]	-2,7 [-3,9;-1,6][a]	-3,6 [-4,7;-2,4][a]	-

[a] valor p <0,0001 *(*bilateral) para superioridade

SUSTAIN 2 – Ozempic® *versus* sitagliptina, ambos em combinação com 1-2 medicamentos antidiabéticos orais (metformina e/ou tiazolidinedionas)

Em um estudo duplo-cego ativo-controlado de 56 semanas, 1.231 pacientes foram randomizados para receber Ozempic® 0,5 uma vez por semana, Ozempic® 1,0 mg uma vez por semana ou 100 mg de sitagliptina uma vez ao dia, todos em associação com metformina (94%) e /ou tiazolidinedionas (6%).

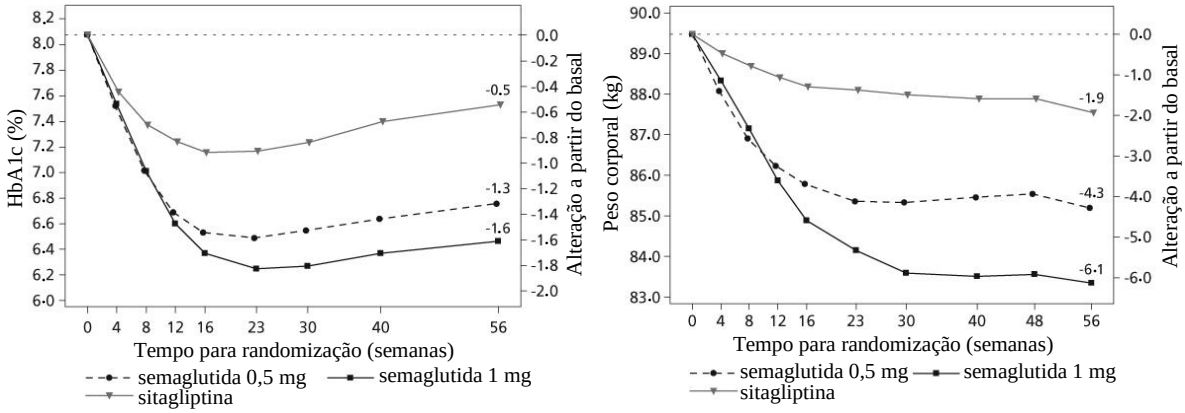
Tabela 2 – SUSTAIN 2: Resultados na semana 56

	Ozempic® 0,5 mg	**Ozempic® 1,0 mg**	**sitagliptina 100mg**
População intenção de tratar - ITT (N)	409	409	407
HbA_{1c} (%)			
Basal (média)	8,0	8,0	8,2
Alteração a partir do basal na semana 56	-1,3	-1,6	-0,5
Diferença de sitagliptina [95% IC]	-0,8 [-0,9;-0,6][a]	-1,1 [-1,2;-0,9][a]	-
Pacientes (%) atingindo HbA_{1c} <7%	69	78	36
GPJ (mmol/L) (mg/dL)			
Basal (média)	9,3 (167,6 mg/dL)	9,3 (167,6 mg/dL)	9,6 (173,0 mg/dL)
Alteração a partir do basal na semana 56	-2,1 (-37,8 mg/dL)	-2,6 (-46,8 mg/dL)	-1,1 (-19,8 mg/dL)
Peso corporal (kg)			
Basal (média)	89,9	89,2	89,3
Alteração a partir do basal na semana 56	-4,3	-6,1	-1,9
Diferença de sitagliptina	-2,3	-4,2	-

[95% IC]	[-3,1;-1,6][a]	[-4,9;-3,5][a]	

[a] valor p <0,001 (bilateral) para superioridade

Figura 1. Alteração média na HbA_{1c} (%) e no peso corporal (kg) desde o basal até a semana 56



SUSTAIN 3 – Ozempic® *versus* exenatida liberação prolongada, ambos em combinação com metformina ou metformina com sulfonilureia

Em um estudo aberto de 56 semanas, 813 pacientes recebendo somente metformina (49%), metformina com sulfonilureia (45%) ou outro (6%) foram randomizados para Ozempic® 1,0 mg uma vez por semana ou exenatida de liberação prolongada 2,0 mg uma vez por semana.

Tabela 3 - SUSTAIN 3: Resultados na semana 56

	Ozempic® 1,0 mg	**exenatida de liberação prolongada 2,0 mg**
População intenção de tratar - ITT (N)	404	405
HbA_{1c} (%)		
Basal (média)	8,4	8,3
Alteração a partir do basal na semana 56	-1,5	-0,9
Diferença de exenatida [95% IC]	-0,6 [-0,8;-0,4][a]	-
Pacientes (%) atingindo HbA_{1c} <7%	67	40
GPJ (mmol/L) (mg/dL)		
Basal (média)	10,6 (191,0 mg/dL)	10,4 (187,4 mg/dL)
Alteração a partir do basal na semana 56	-2,8 (-50,5 mg/dL)	-2,0 (-36,0 mg/dL)
Peso corporal (kg)		
Basal (média)	96,2	95,4
Alteração a partir do basal na semana 56	-5,6	-1,9
Diferença de exenatida [95% IC]	-3,8 [-4,6;-3,0][a]	-

[a] valor p <0,0001 *(*bilateral) para superioridade

SUSTAIN 4 – Ozempic® *versus* insulina glargina, ambos em combinação com 1–2 medicamentos antidiabéticos orais (metformina ou metformina e sulfonilureia)

Em um estudo aberto de 30 semanas, 1.089 pacientes foram randomizados para receber Ozempic® 0,5 mg ou 1,0 mg, uma vez por semana, ou insulina glargina, uma vez ao dia, como adjuvante à metformina (48%) ou metformina e sulfonilureia (51%).

Tabela 4 – SUSTAIN 4: Resultados na semana 30

	Ozempic® 0,5 mg	**Ozempic® 1,0 mg**	**insulina glargina**
População intenção de tratar - ITT (N)	362	360	360
HbA_{1c} (%)			
Basal (média)	8,1	8,2	8,1
Alteração a partir do basal na semana 30	-1,2	-1,6	-0,8
Diferença de insulina glargina [95% IC]	-0,4 [-0,5;-0,2][a]	-0,8 [-1,0; -0,7][a]	-
Pacientes (%) atingindo HbA_{1c} <7%	57	73	38
GPJ (mmol/L) (mg/dL)			
Basal (média)	9,6 (173,0 mg/dL)	9,9 (178,4 mg/dL)	9,7 (174,8 mg/dL)
Alteração a partir do basal na semana 30	-2,0 (- 36 mg/dL)	-2,7 (- 48,6 mg/dL)	-2,1 (- 37,8 mg/dL)
Peso corporal (kg)			
Basal (média)	93,7	94,0	92,6
Alteração a partir do basal na semana 30	-3,5	-5,2	+1,2
Diferença de insulina glargina [95% IC]	-4,6 [-5,3;-4,0][a]	-6,34 [-7,0;-5,7][a]	-

[a] valor p <0,0001 *(*bilateral) para superioridade

SUSTAIN 5 – Ozempic® *versus* placebo, ambos em combinação com insulina basal

Em um estudo duplo cego placebo-controlado de 30 semanas, 397 pacientes inadequadamente controlados com insulina basal, com ou sem metformina, foram randomizados para Ozempic® 0,5 mg ou 1,0 mg, uma vez por semana ou placebo.

Tabela 5 – SUSTAIN 5: Resultados na semana 30

	Ozempic® 0,5 mg	**Ozempic® 1,0 mg**	**placebo**
População intenção de tratar - ITT (N)	132	131	133
HbA_{1c} (%)			
Basal (média)	8,4	8,3	8,4
Alteração a partir do basal na semana 30	-1,4	-1,8	-0,1
Diferença do placebo [95% IC]	-1,4 [-1,6;-1,1][a]	-1,8 [-2,0;-1,5][a]	-
Pacientes (%) atingindo HbA_{1c} <7%	61	79	11
GPJ (mmol/L) (mg/dL)			
Basal (média)	8,9 (160,4 mg/dL)	8,5 (153,2 mg/dL)	8,6 (155,0 mg/dL)
Alteração a partir do basal na semana 30	-1,6 (- 28,8 mg/dL)	-2,4 (- 43,2 mg/dL)	-0,5 (- 9,0 mg/dL)
Peso corporal (kg)			
Basal (média)	92,7	92,5	89,9
Alteração a partir do basal na semana 30	-3,7	-6,4	-1,4
Diferença do placebo [95% IC]	-2,3 [-3,3;-1,3][a]	-5,1 [-6,1;-4,0][a]	-

[a] valor p <0,0001 (bilateral) para superioridade

SUSTAIN 7 – Ozempic® *versus* dulaglutida, ambos em combinação com metformina

Em um estudo aberto de 40 semanas, 1.201 pacientes tratados com metformina foram randomizados 1:1:1:1 para uma dose semanal de Ozempic® 0,5 mg, dulaglutida 0,75 mg, Ozempic® 1 mg ou dulaglutida 1,5 mg, respectivamente. O estudo comparou Ozempic® 0,5 mg versus dulaglutida 0,75 mg, e Ozempic® 1 mg versus dulaglutida 1,5 mg.

Os distúrbios gastrointestinais foram os eventos adversos mais frequentes e ocorreram em proporções semelhantes entre os pacientes que receberam Ozempic® 0,5 mg (129 pacientes [43%]), Ozempic® 1 mg (133 [44%]) e dulaglutida 1,5 mg (143 [48%]); menos pacientes apresentaram distúrbios gastrointestinais com dulaglutida 0,75 mg (100 [33%]).

Na semana 40, o aumento da frequência de pulso para o Ozempic® (0,5 mg e 1 mg) e dulaglutida (0,75 mg e 1,5 mg) foi de 2,4; 4,0 e 1,6; 2,1, batimentos/min, respectivamente.

Tabela 6 – SUSTAIN 7: Resultados na semana 40

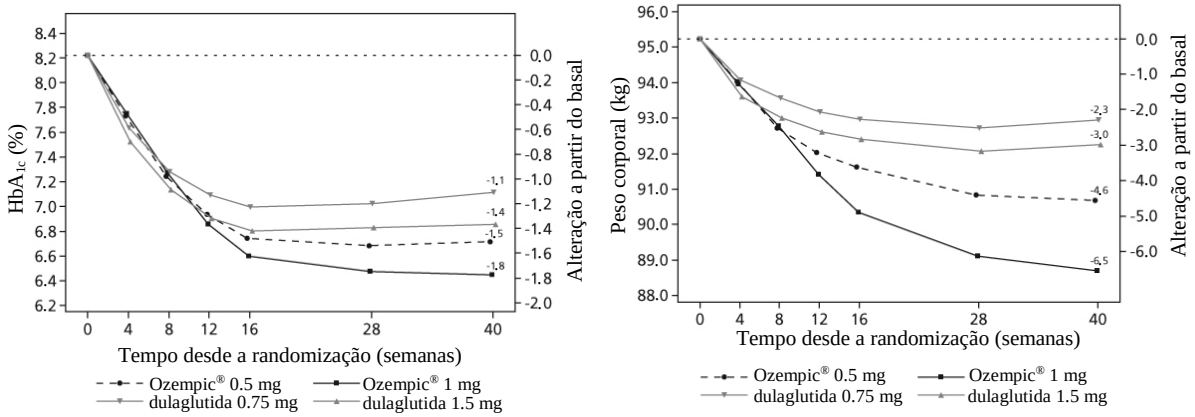
	Ozempic® 0,5 mg	**Ozempic® 1,0 mg**	**dulaglutida 0,75 mg**	**dulaglutida 1,5 mg**
População intenção de tratar - ITT (N)	301	300	299	299
HbA_{1c} (%)				
Basal (média)	8,3	8,2	8,2	8,2
Alteração a partir do basal na semana 40	-1,5	-1,8	-1,1	-1,4
Diferença de dulaglutida [95% IC]	-0,4[b] [-0,6; -0,2][a]	-0,4[c] [-0,6; -0,3][a]	-	-
Pacientes (%) atingindo HbA_{1c} <7%	68	79	52	67
GPJ (mmol/L) (mg/dL)				
Basal (média)	9,8 (176,3 mg/dL)	9,8 (177,1 mg/dL)	9,7 (173,9 mg/dL)	9,6 (172,5mg/dL)
Alteração a partir do basal na semana 40	-2,2 (-39,6 mg/dL)	-2,8 (-50,4 mg/dL)	-1,9 (-34,2 mg/dL)	-2,2 (-39,6 mg/dL)
Peso corporal (kg)				
Basal (média)	96,4	95,5	95,6	93,4
Alteração a partir do basal na semana 40	-4,6	-6,5	-2,3	-3,0
Diferença de dulaglutida [95% IC]	-2,3[b] [-3,0; 1,5][a]	-3,6[c] [-4,3; -2,8][a]	-	-

[a]: p<0,0001 (bilateral) para superioridade

[b]: Ozempic® 0,5 mg vs dulaglutida 0,75 mg

[c]: Ozempic® 1 mg vs dulaglutida 1,5 mg

Figura 2 – Alteração média na HbA_{1c} (%) e no peso corporal (kg) a partir do basal até a semana 40



Associação com monoterapia de sulfonilureia

No estudo SUSTAIN 6 (vide item "Doença cardiovascular"), 123 pacientes receberam monoterapia de sulfonilureia no basal. A HbA_{1c} basal era 8,2%, 8,4% e 8,4% para Ozempic® 0,5 mg, Ozempic® 1,0 mg e placebo, respectivamente. Na semana 30, a alteração na HbA_{1c} foi de -1,6%, -1,5% e 0,1% para Ozempic® 0,5 mg, Ozempic® 1,0 mg e placebo, respectivamente.

Associação com pré-mistura de insulina ± 1–2 ADOs (medicamento antidiabético oral)

No estudo SUSTAIN 6 (vide item "Doença cardiovascular"), 867 pacientes receberam pré-mistura de insulina (com ou sem antidiabéticos orais) no basal. A HbA_{1c} no período basal era 8,8%, 8,9% e 8,9% para Ozempic® 0,5 mg, Ozempic® 1,0 mg de e placebo, respectivamente. Na semana 30, a alteração na HbA_{1c} foi de -1,3%, -1,8% e -0,4% para Ozempic® 0,5 mg, Ozempic® 1,0 mg e placebo, respectivamente.

Peso Corporal

Após um ano de tratamento, uma perda de peso de ≥5% e ≥10% foi atingida em mais indivíduos recebendo Ozempic® 0,5 mg (46% e 13%) e 1,0 mg (de 52 - 62% e de 21 - 24%) em comparação com os comparadores ativos sitagliptina (18% e 3%) e exenatida de liberação prolongada (até 17% e 4%).

No estudo de 40 semanas versus dulaglutida, uma perda de peso ≥ 5% e ≥10% foi alcançada para mais pacientes com Ozempic® 0,5 mg (44% e 14%) em comparação com a dulaglutida 0,75 mg (23% e 3%), e Ozempic® 1 mg (até 63% e 27%) em comparação com dulaglutida 1,5 mg (30% e 8%).

Observou-se uma redução significativa e sustentada do peso corporal desde o início até a semana 104 com Ozempic® 0,5 mg e 1 mg versus placebo 0,5 mg e 1 mg, além do tratamento padrão (-3,6 kg e -4,9 kg vs -0,7 kg e -0,5 kg, respectivamente) em SUSTAIN 6.

Doença cardiovascular

Em um estudo duplo-cego de 104 semanas (SUSTAIN 6), 3.297 pacientes com diabetes tipo 2 e alto risco cardiovascular foram randomizados para receber Ozempic® 0,5 mg ou 1,0 mg, uma vez por semana, ou o placebo correspondente, em adição ao tratamento padrão. Em seguida, os pacientes foram acompanhados por 2 anos. No total, 98,0% dos pacientes concluíram o estudo e o estado vital foi conhecido ao final do estudo para 99,6% dos pacientes.

A população do estudo foi distribuída por idade da seguinte forma: 1.598 pacientes (48,5 %) ≥65 anos, 321 (9,7%) ≥75 anos e 20 (0,6 %) ≥85 anos. Havia 2.358 pacientes com função renal normal ou insuficiência renal leve, 832 com insuficiência renal moderada e 107 com insuficiência renal grave ou em estágio terminal. Havia 61% de homens, com idade média de 65 anos e IMC médio de 33 kg/m^2. A duração média do diabetes era de 13,9 anos.

O desfecho primário foi o tempo desde a randomização até a primeira ocorrência de um evento adverso cardiovascular maior (MACE): morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal. O número total de componentes de desfechos primários MACE foi 254, incluindo 108 (6,6%) com Ozempic® e 146 (8,9%) para placebo. Veja Figura 4 para resultados dos desfechos primários e secundários dos eventos cardiovasculares.

O tratamento com Ozempic® resultou em uma redução de risco de 26% no resultado do componente primário composto por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal. O número total de mortes por doenças cardiovasculares, infartos do miocárdio não fatais e acidentes vasculares cerebrais não fatais foram 90, 111 e 71, respectivamente, incluindo 44 (2,7%), 47 (2,9%) e 27 (1,6%), respectivamente, com Ozempic® (Figura 4). A redução do risco no desfecho primário foi impulsionada principalmente pela diminuição da taxa de acidente vascular cerebral não fatal (39%) e infarto do miocárdio não fatal (26%) (Figura 3).

Figura 3. Gráfico de Kaplan-Meier do tempo até a primeira ocorrência do resultado composto: morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal (SUSTAIN 6).

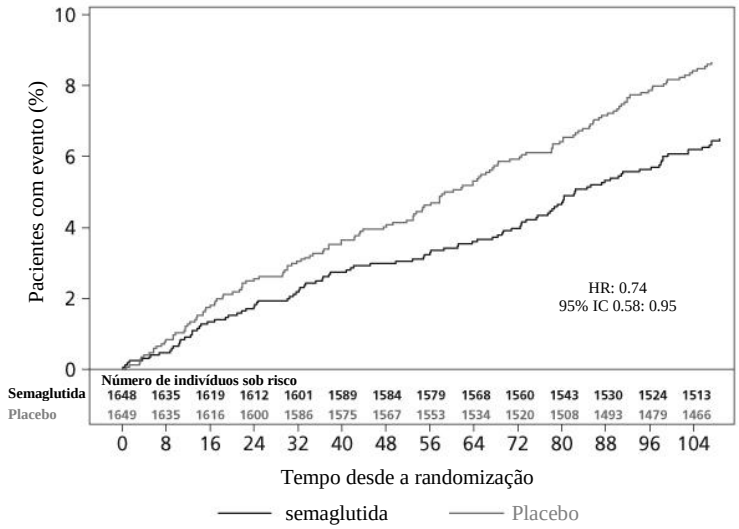
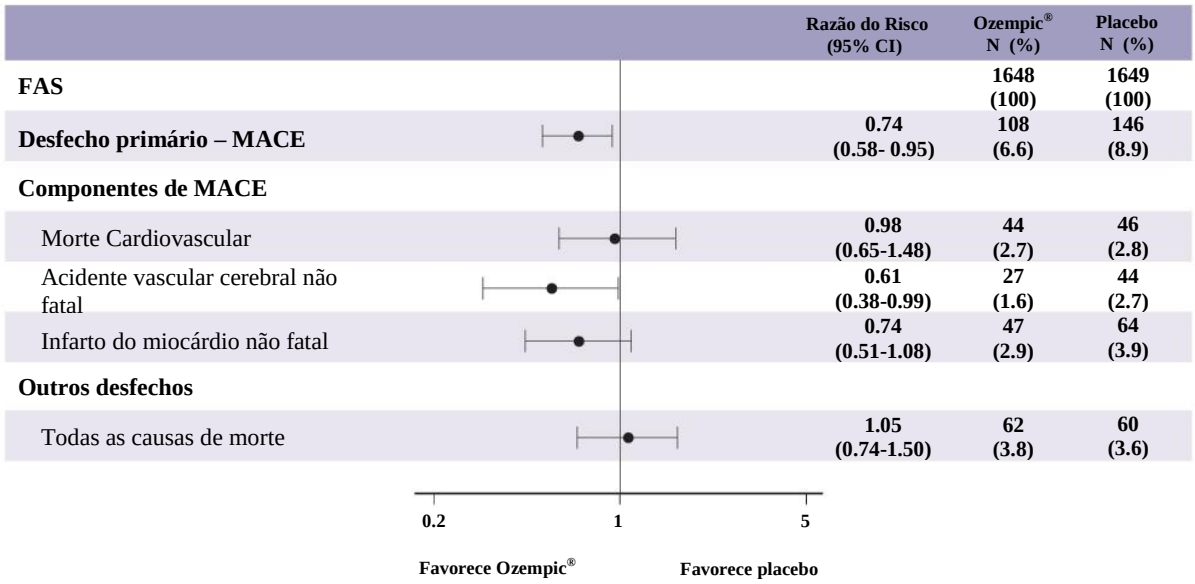


Figura 4. Gráfico Forest: análise do tempo até a primeira ocorrência do desfecho composto, seus componentes e todas as causas de morte (SUSTAIN 6)



Houve 158 eventos de nefropatia novos ou agravados. A razão de risco para o tempo até a nefropatia (início de macroalbuminúria persistente, duplicação de creatinina sérica persistente, necessidade de terapia de reposição renal contínua e óbito por doença renal) foi de 0,64 [0,46; 0,88] dirigido por novo início de macroalbuminúria persistente.

Pressão arterial
Reduções significativas na pressão arterial sistólica média foram observadas quando Ozempic® 0,5 mg (3,5–5,1 mmHg) e Ozempic® 1 mg (5,4–7,3 mmHg) foram utilizados em associação com medicamentos antidiabéticos orais ou insulina basal. Para pressão arterial diastólica, não houve diferenças significativas entre Ozempic® e comparadores.

Referências
1. Sorli C et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2017;5(4):251-60.
2. Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, Sargin M, Karsbøl JD, Jacobsen SH, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2017;5(5):341-54.
3. Ahmann AJ et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2017;DOI: 10.2337/dc17-0417.
4. Aroda V et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:355–366.
5. Rodbard H et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. J Clin Endocrinol Metab, June 2018, 103(6):2291–2301.
6. Marso SP et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*N Engl J Med* 2016;375: 1834–1844.
7. Seino Y et al. Safety and efficacy of semaglutide once weekly vs sitagliptin once daily, both as monotherapy in Japanese people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:378–388.
8. Kaku K et al. Safety and efficacy of once-weekly semaglutide vs additional oral antidiabetic drugs in Japanese people with inadequately controlled type 2 diabetes: A randomized trial. Diabetes Obes Metab. 2018;20:1202–1212.
9. Pratley R.E. et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 Apr;6(4):275-286.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Dados Farmacodinâmicos
Todas as avaliações farmacodinâmicas foram realizadas após 12 semanas de tratamento (incluindo o escalonamento de dose) no estado de equilíbrio com 1,0 mg de semaglutida uma vez por semana.

Glicose de jejum e pós-prandial
A semaglutida reduz as concentrações de glicose de jejum e pós-prandial. Em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, o tratamento com semaglutida 1,0 mg resultou em reduções na glicose em termos de alteração absoluta desde o basal (mg/dL) e redução relativa em comparação ao placebo (%) para glicose de jejum (28,8 mg/dL; 22% de redução), glicose pós-prandial de 2 horas (73,8 mg/dL; 37% de redução), concentração de glicose média 24 horas (30,6 mg/dL; 22% de redução) e excursões de glicose pós-prandial em 3 refeições (10,8-19,8 mg/dL) comparado ao placebo.
Semaglutida reduziu a glicose de jejum após a primeira dose.

Função de células beta e secreção de insulina
A semaglutida melhora a função das células beta. A semaglutida, em comparação ao placebo, melhorou a resposta à insulina de primeira e segunda fases, com um aumento de 3 e 2 vezes, respectivamente, e aumentou a capacidade de secreção máxima das células beta em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Além disso, o tratamento com semaglutida aumentou as concentrações de insulina de jejum em comparação ao placebo.

Secreção de glucagon
A semaglutida reduz as concentrações de glucagon de jejum e pós-prandial. Em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, a semaglutida resultou nas seguintes reduções relativas de glucagon em comparação ao placebo: glucagon de jejum (8-21%), resposta do glucagon pós-prandial (14-15%) e concentração média de glucagon de 24 horas (12%).

Insulina dependente de glicose e secreção de glucagon
A semaglutida reduziu as altas concentrações da glicemia por meio do estímulo de secreção de insulina e da diminuição da secreção de glucagon em um modo dependente da glicose. Com semaglutida, a taxa de secreção de insulina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 foi comparável a de indivíduos sadios.
Durante a hipoglicemia induzida, a semaglutida, em comparação ao placebo, não alterou as respostas contrarregulatórias de aumento de glucagon e não comprometeu a redução de peptídeos C em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

Esvaziamento gástrico
A semaglutida causou um pequeno retardo do esvaziamento gástrico inicial pós-prandial, reduzindo, assim, a taxa na qual a glicose aparece na circulação após a refeição.

Apetite, ingestão de energia e escolha alimentar
A semaglutida, em comparação ao placebo, reduziu a ingestão energética de 3 refeições *ad libitum* consecutivas em 18-35%. Isso se deu por uma supressão de apetite induzida por semaglutida no estado de jejum, bem como no pós-prandial, melhora do controle alimentar, redução do desejo de comer e redução relativa da preferência por alimentos com alto teor de gordura.

Lipídeos pós-prandial e em jejum
A semaglutida, em comparação ao placebo, reduziu os triglicerídeos em jejum e as concentrações de colesterol VLDL em 12% e 21%, respectivamente. A resposta de triglicerídeos pós-prandial e colesterol VLDL a uma refeição com alto teor de gordura foi reduzida em > 40%.

Eletrofisiologia cardíaca (QTc)
O efeito da semaglutida na repolarização cardíaca foi testado em um estudo de QTc completo. A semaglutida não prolongou os intervalos de QTc em níveis de dose supraterapêuticos (até 1,5 mg no estado de equilíbrio).

Dados farmacocinéticos
Comparada ao GLP-1 endógeno, a semaglutida possui meia-vida prolongada de aproximadamente 1 semana, tornando-a adequada para a administração subcutânea (s.c.) uma vez por semana. O principal mecanismo de protração é a ligação à albumina, que resulta na redução da depuração renal e proteção da degradação metabólica. Além disso, a semaglutida é estabilizada contra a degradação pela enzima DPP-4.

Absorção
A concentração máxima foi obtida em 1 a 3 dias após a dose.
A exposição no estado de equilíbrio foi atingida após 4-5 semanas de administração uma vez por semana. Em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, as concentrações médias no estado de equilíbrio após administração s.c. de 0,5 mg e 1,0 mg de semaglutida foram de aproximadamente 16 nmol/L e 30 nmol/L, respectivamente.
A exposição à semaglutida aumentou de modo proporcional à dose nas concentrações 0,5 mg e 1,0 mg.
Uma exposição similar foi obtida com administração s.c. de semaglutida no abdome, na coxa, ou na parte superior do braço.
A biodisponibilidade absoluta de semaglutida s.c. foi de 89%.

Distribuição
O volume de distribuição médio de semaglutida após administração s.c., em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, foi de aproximadamente 12,5 L. A semaglutida liga-se extensivamente à albumina plasmática (>99%).

Metabolismo/biotransformação
Antes da excreção, a semaglutida é extensivamente metabolizada através de clivagem proteolítica do esqueleto peptídico e beta-oxidação sequencial da cadeia lateral do ácido graxo. O envolvimento da enzima endopeptidase neutra (NEP) é esperado no metabolismo da semaglutida.

Eliminação
Em um estudo com uma dose única s.c. de semaglutida radiomarcada, verificou-se que as vias primárias de excreção de material relacionado a semaglutida foram urinária e fecal; aproximadamente 2/3 de materiais relacionados com a semaglutida foram

excretados na urina e aproximadamente 1/3 nas fezes. Aproximadamente 3% da dose foi excretado como semaglutida intacta por meio da urina.
A depuração da semaglutida em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 foi de aproximadamente 0,05 L/h. Com uma meia-vida de eliminação de aproximadamente 1 semana, a semaglutida estará presente na circulação por cerca de 5 semanas após a última dose.

Populações especiais

- **Idosos**

A idade não teve efeito na farmacocinética da semaglutida com base nos dados dos estudos de fase 3a, incluindo pacientes de 20-86 anos de idade.

- **Sexo, raça e etnia**

Sexo, raça (branca, negra ou afro-americana e asiáticos) e etnia (hispânica ou latina/não hispânica ou não latina) não tiveram efeito na farmacocinética da semaglutida.

- **Peso corporal**

O peso corporal teve efeito na exposição da semaglutida. O peso corporal maior resulta em menor exposição; uma diferença de 20% no peso corporal entre os indivíduos resulta em um valor aproximado de 16% de diferença na exposição. As doses de 0,5 mg e 1,0 mg de semaglutida proporcionam exposição sistêmica adequada na faixa de peso corporal de 40-198 kg.

- **Comprometimento renal**

O comprometimento renal não impactou a farmacocinética de semaglutida de modo clinicamente relevante. Isso foi demonstrado com uma dose única de 0,5 mg de semaglutida para pacientes com diferentes graus de comprometimento renal (leve, moderado, grave ou em pacientes em diálise) em comparação com indivíduos com função renal normal. Isso também foi demonstrado em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 e com comprometimento renal com base nos dados dos estudos de fase 3a, embora a experiência em pacientes com doença renal em estágio terminal fosse limitada.

- **Comprometimento hepático**

O comprometimento hepático não impactou a exposição da semaglutida. A farmacocinética da semaglutida foi avaliada em pacientes com diferentes graus de comprometimento hepático (leve, moderado, grave) em comparação com indivíduos com função hepática normal em um estudo com dose única de 0,5 mg da semaglutida.

- **Pacientes Pediátricos**

A semaglutida não foi estudada em pacientes pediátricos.

Mecanismo de ação

A semaglutida é um análogo de GLP-1 com 94% de homologia sequencial ao GLP-1 humano. A semaglutida age como um agonista do receptor de GLP-1 que se liga seletivamente e ativa o receptor de GLP-1, o alvo do GLP-1 endógeno.
O GLP-1 é um hormônio fisiológico que possui múltiplas ações na glicemia, na regulação do apetite e no sistema cardiovascular. A ação na glicemia e os efeitos no apetite são mediados especificamente pelos receptores de GLP-1 no pâncreas e no cérebro. A semaglutida reduz a glicemia de uma forma dependente da glicose, estimulando a secreção de insulina e diminuindo a secreção de glucagon quando a glicemia é alta. O mecanismo de redução da glicemia também envolve um pequeno atraso no esvaziamento gástrico na fase pós-prandial precoce. Durante a hipoglicemia, a semaglutida diminui a secreção de insulina e não prejudica a secreção de glucagon.
A semaglutida reduz o peso corporal e a massa corporal adiposa por meio da baixa ingestão energética, envolvendo uma redução do apetite de maneira geral. Além disso, a semaglutida reduz a preferência por alimentos com alto teor de gordura.
Os receptores de GLP-1 também são expressos no coração, na vasculatura no sistema imune e nos rins.
A semaglutida teve um efeito benéfico sobre os lipídios plasmáticos, diminuiu a pressão arterial sistólica e reduziu a inflamação nos estudos clínicos.
Em estudos em animais, a semaglutida atenua o desenvolvimento de aterosclerose, pela prevenção da progressão da placa aórtica e reduzindo a inflamação na placa.

Informações de segurança pré-clínica

Dados pré-clínicos não revelaram riscos especiais para seres humanos com base nos estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida ou genotoxicidade.

Tumores não letais de células C da tireoide observados em roedores são um efeito da classe dos agonistas do receptor de GLP-1. Nos estudos de carcinogenicidade de 2 anos em ratos e camundongos, a semaglutida causou tumores de células C da tireoide em exposições clinicamente relevantes. Nenhum outro tumor relacionado ao tratamento foi observado. Os tumores de células C de

roedores são causados por um mecanismo mediado pelo receptor de GLP-1 específico e não genotóxico, o qual os roedores são particularmente sensíveis. A relevância para seres humanos é considerada baixa, mas não pode ser completamente excluída.

Nos estudos de fertilidade em ratos, a semaglutida não afetou o desempenho de acasalamento ou a fertilidade dos machos. Em ratas, foram observados aumento na duração do ciclo estral e uma pequena redução no corpo lúteo (ovulações) nas doses associadas à perda de peso corporal materno.

Nos estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos, a semaglutida causou embriotoxicidade abaixo das exposições clinicamente relevantes. A semaglutida causou reduções acentuadas no peso corporal materno, e reduções na sobrevida e crescimento embrionário. Nos fetos, foram observadas malformações viscerais e esqueléticas importantes, incluindo efeitos nos ossos longos, nas costelas, nas vértebras, na cauda, nos vasos sanguíneos e nos ventrículos cerebrais. A embriotoxicidade demonstrou envolver o mecanismo mediado pelo receptor do GLP-1, levando a um suprimento nutricional comprometido para o crescimento embrionário.
Devido a diferenças de espécies na anatomia e função do saco vitelino, e devido à falta de expressão do receptor GLP-1 no saco vitelino de primatas não humanos, considera-se que este mecanismo é pouco relevante para os seres humanos. Entretanto, um efeito direto da semaglutida no feto não pode ser excluído.

Nos estudos de toxicidade de desenvolvimento em coelhos e macacos *cynomolgus*, foram observados um aumento na perda de gravidez e um leve aumento na incidência de anormalidades fetais em exposições clinicamente relevantes. Os achados coincidiram com a perda de peso corporal materno acentuada de até 16%. Não se sabe se esses efeitos estão relacionados à redução do consumo alimentar materno como efeito direto do GLP-1.

O crescimento e desenvolvimento pós-natal foram avaliados em macacos *cynomolgus*. Os filhotes eram ligeiramente menores no nascimento, mas se recuperaram durante o período de lactação.

Em ratos jovens, a semaglutida causou o retardo da maturação sexual em machos e fêmeas. Esses atrasos não impactaram a fertilidade e a capacidade reprodutiva de nenhum gênero ou a capacidade de as fêmeas manterem a gravidez.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes listados em "Composição".

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Ozempic® não deve ser utilizado em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou para o tratamento de cetoacidose diabética.
Ozempic® não é um substituto de insulina. Cetoacidose diabética foi relatada em pacientes insulinodependentes que tiveram descontinuação rápida ou redução da dose de insulina quando o tratamento com um agonista do receptor de GLP-1 foi iniciado (vide item "8. Posologia e Modo de usar").

Tumores não-letais de células C da tireoide observados em roedores são um efeito de classe para os agonistas do receptor de GLP-1. Em estudos de carcinogenicidade de 2 anos em ratos e camundongos, a semaglutida causou tumores da célula C da tiróide em exposições clinicamente relevantes. Nenhum outro tumor relacionado ao tratamento foi observado. Os tumores de células C de roedores são causados por um mecanismo não genotóxico, específico do receptor de GLP-1, para o qual os roedores são particularmente sensíveis. A relevância para os seres humanos é considerada baixa, mas não pode ser completamente excluída. Portanto, Ozempic® deve ser usado com cautela em pacientes com histórico pessoal ou familiar de carcinoma medular de tireoide (CMT) ou em pacientes com Síndrome da Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2 (NEM 2).

Efeitos gastrointestinais
O uso de agonistas do receptor de GLP-1 pode estar associado a reações adversas gastrointestinais. Isso deve ser considerado ao tratar pacientes com comprometimento da função renal, visto que náusea, vômito e diarreia podem causar desidratação, o que poderia levar à deterioração da função renal (vide item "9. Reações Adversas").

Pancreatite aguda
A pancreatite aguda foi observada com o uso de agonistas do receptor de GLP-1. Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas característicos da pancreatite aguda. Se houver suspeita de pancreatite, Ozempic® deverá ser descontinuado; se confirmado, Ozempic® não deve ser reiniciado. Deve-se ter cautela com pacientes com histórico de pancreatite.

Hipoglicemia
Pacientes tratados com Ozempic® em associação com uma sulfonilureia ou insulina podem ter aumento no risco de hipoglicemia. O risco de hipoglicemia pode ser reduzido pela diminuição da dose de sulfonilureia ou de insulina ao iniciar o tratamento com Ozempic® (vide item "9. Reações Adversas").

Retinopatia diabética
Em pacientes com retinopatia diabética tratados com insulina e semaglutida, um risco aumentado de desenvolvimento de complicações da retinopatia diabética foi observado (vide item "9. Reações Adversas"). O cuidado deve ser exercido quando se utiliza a semaglutida em pacientes com retinopatia diabética tratados com insulina. Estes pacientes devem ser monitorados de perto e tratados de acordo com as diretrizes clínicas. Uma melhora rápida no controle glicêmico tem sido associada a um agravamento temporário da retinopatia diabética, mas outros mecanismos não podem ser excluídos.

Insuficiência cardíaca
Não há experiência terapêutica em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva New York Heart Association (NYHA) classe IV e a semaglutida não é, portanto, recomendada para estes pacientes.

Conteúdo de sódio
Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, portanto, é essencialmente "livre de sódio".

Fertilidade, gravidez e lactação
Fertilidade
O efeito de semaglutida na fertilidade de seres humanos é desconhecido. A semaglutida não afetou a fertilidade masculina de ratos. Em ratas, foram observados aumento na duração estral e uma pequena redução no número de ovulações em doses associadas à perda de peso corporal materno (vide item "3. Características Farmacológicas, Informações de segurança pré-clínica").

Mulheres em idade fértil
Recomenda-se que as mulheres em idade fértil usem contraceptivos quando tratadas com semaglutida.

Gravidez
Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (vide item "3. Características Farmacológicas, Informações de segurança pré-clínica"). Há dados limitados sobre o uso de semaglutida em mulheres grávidas. Portanto, semaglutida não deve ser utilizada durante a gravidez. Se uma paciente desejar engravidar ou se ocorrer a gravidez, semaglutida deverá ser descontinuada. A semaglutida deve ser descontinuada pelo menos 2 meses antes da gravidez planejada em razão da meia-vida longa de semaglutida (vide item "3. Características Farmacológicas, Dados Farmacodinâmicos").

Lactantes/Amamentação
Em ratas lactantes, semaglutida foi excretada no leite. Não se pode excluir um risco para crianças lactentes. A semaglutida não pode ser utilizada durante a amamentação.

Categoria de risco na gravidez: C
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas
Ozempic® possui pouca ou nenhuma influência na capacidade de dirigir ou operar máquinas. Quando é utilizado em associação com uma sulfonilureia ou insulina, os pacientes devem ser aconselhados a se precaver para evitar hipoglicemia ao dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
A semaglutida retarda o esvaziamento gástrico e tem o potencial de influenciar a taxa de absorção se administrada concomitante com medicamentos orais. A semaglutida deve ser usada com precaução em pacientes tratados com medicamentos orais que requerem uma rápida absorção gastrointestinal.

Paracetamol

A semaglutida atrasa a taxa de esvaziamento gástrico, conforme avaliado pela farmacocinética do paracetamol durante teste de refeição padronizado. $AUC_{0-60min}$ e C_{max} do paracetamol diminuíram cerca de 27% e 23%, respectivamente, após o uso concomitante de semaglutida 1 mg. A exposição total ao paracetamol (AUC_{0-5h}) não foi afetada. Não é necessário ajuste posológico do paracetamol quando administrado com semaglutida.

Contraceptivos orais
Não é esperado que a semaglutida reduza a efetividade dos contraceptivos orais, visto que a semaglutida não alterou a exposição global de etinilestradiol e levonorgestrel em um grau clinicamente relevante quando uma associação de contraceptivos orais (0,03 mg de etinilestradiol/0,15 mg de levonorgestrel) foi coadministrada com semaglutida. A exposição do etinilestradiol não foi afetada; um aumento de 20% foi observado na exposição de levonorgestrel no estado de equilíbrio. A C_{max} não foi afetada em qualquer um dos compostos.

Atorvastatina
Semaglutida não alterou a exposição global de atorvastatina após a administração de dose única de atorvastatina (40 mg). A C_{max} de atorvastatina reduziu em 38%. Isso foi avaliado como não clinicamente relevante.

Digoxina
Semaglutida não alterou a exposição global ou a C_{max} de digoxina após uma dose única de digoxina (0,5 mg).

Metformina
Semaglutida não alterou a exposição global ou a C_{max} de metformina após administração de 500 mg 2 vezes ao dia por 3,5 dias.

Varfarina
Semaglutida não alterou a exposição global ou a C_{max} de varfarina R e S após uma dose única de varfarina (25 mg) e os efeitos farmacodinâmicos da varfarina, conforme medidos pela razão normalizada internacional (RNI), não foram afetados de modo clinicamente relevante. No entanto, após o início do tratamento com semaglutida em pacientes tratados com varfarina ou outros derivados cumarínicos, o monitoramento frequente da RNI é recomendado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Prazo de validade: 36 meses.
Prazo de validade para o sistema de aplicação em uso: 6 semanas.

Antes de abrir (antes de iniciar o uso):

- Armazene em refrigerador (2 °C a 8 °C).
- Mantenha longe dos compartimentos próximos ao congelador.
- Mantenha o sistema de aplicação tampado para protegê-lo da luz.
- Não congele Ozempic® e não use se ele tiver sido congelado.

Durante o uso:

- Armazene abaixo de 30 °C ou em refrigerador (2°C a 8°C).
- Mantenha longe dos compartimentos próximos ao congelador.
- Não congele Ozempic® e não use se ele tiver sido congelado.
- Mantenha o sistema de aplicação tampado quando Ozempic® não estiver em uso para protegê-lo da luz.

Após aberto, válido por 6 semanas. **Após este período, Ozempic® deve ser descartado mesmo que ainda tenha produto na embalagem.**

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Ozempic® é uma solução isotônica límpida e incolor (pH=7,4).

Ozempic® deve ser protegido da luz e calor excessivos.

Transporte:
O transporte do medicamento deverá ser realizado através de uma embalagem que proporcione proteção térmica e evite alteração brusca de temperatura, incidência de luz direta e vibração excessiva. No caso de viagens aéreas, não despachar o produto dentro das malas. O compartimento de bagagem dos aviões atinge temperaturas muito baixas, podendo congelar o medicamento.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Método de administração
Ozempic® deve ser administrado uma vez por semana, a qualquer momento do dia, acompanhado ou não de refeição.
Ozempic® deve ser injetado por via subcutânea no abdome, na coxa ou na parte superior do braço. O local da injeção pode ser alterado sem ajuste de dose. Ozempic® não deve ser administrado por via intravenosa ou intramuscular.
O dia da administração semanal pode ser alterado, se necessário, contanto que o intervalo entre as duas doses seja de pelo menos 3 dias (> 72 horas). Após selecionar um novo dia para a aplicação, a administração semanal deve ser continuada.

Posologia
A dose inicial de Ozempic® é 0,25 mg, uma vez por semana. Após 4 semanas, a dose deve ser aumentada para 0,5 mg, uma vez por semana. Após pelo menos 4 semanas com uma dose de 0,5 mg, uma vez por semana, a dose pode ser aumentada para 1,0 mg, uma vez por semana, se um controle glicêmico adicional for necessário.

Ozempic® 0,25 mg não é uma dose de manutenção. Doses semanais maiores que 1,0 mg não são recomendadas.

Quando Ozempic® é adicionado à terapia existente de metformina e/ou tiazolidinediona, a dose de metformina e/ou tiazolidinediona pode continuar sem alterações.
Quando Ozempic® é adicionado à terapia existente de uma sulfonilureia ou insulina, a redução na dose de sulfonilureia ou insulina deve ser considerada para reduzir o risco de hipoglicemia (vide item "5. Advertências e Precauções"). A automonitorização da glicemia não é necessária para ajustar a dose de Ozempic®. A automonitorização da glicemia é necessária para ajustar a dose de sulfonilureia e insulina, particularmente quando Ozempic® é iniciado e a insulina é reduzida. Recomenda-se uma abordagem gradual para a redução da insulina.

Populações Especiais
- Pacientes idosos: Nenhum ajuste de dose é necessário com base na idade. A experiência terapêutica em pacientes ≥ 75 anos é limitada (vide item "3. Características farmacológicas").
- Pacientes com comprometimento hepático: Nenhum ajuste é necessário para pacientes com comprometimento hepático (vide item "3. Características farmacológicas"). A experiência com o uso de semaglutida em pacientes com insuficiência hepática grave é limitada. Deve-se ter cautela ao tratar estes pacientes com semaglutida.
- Pacientes com comprometimento renal: Nenhum ajuste é necessário para pacientes com comprometimento renal leve, moderado ou grave. A experiência com o uso de semaglutida em pacientes com doença renal grave é limitada. Semaglutida não é recomendada em pacientes com doença renal em estado terminal (vide item "3. Características farmacológicas").
- População pediátrica: A segurança e a eficácia de Ozempic® em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estudadas. Não há dados disponíveis.

Dose esquecida
Se esquecer de tomar uma dose, ela deverá ser administrada logo que possível e no prazo de 5 dias após a dose esquecida. Se mais de 5 dias tiverem passado, a dose esquecida deverá ser pulada e a dose seguinte administrada no dia anteriormente programado. Em todos os casos, os pacientes podem retomar o cronograma de administração regular de uma vez por semana.

Incompatibilidades
Na ausência de estudos de compatibilidade, Ozempic® não deve ser misturado com outros medicamentos.

Precauções para descarte
O paciente deve ser advertido a descartar a agulha da injeção após cada aplicação, e armazenar o sistema de aplicação sem a agulha acoplada. Isso previne: agulhas entupidas, contaminação, infecção, vazamento de solução e dosagem imprecisa.

O descarte de agulhas deve ser realizado através de embalagens coletoras resistentes, como latas e plásticos, para eliminar o risco de acidentes e contaminação. Os medicamentos usados, vencidos ou fora de uso, assim como seu sistema de aplicação e as embalagens coletoras contendo agulhas, devem ser descartados em Postos de Coleta localizados em Farmácias, Drogarias, Postos de Saúde ou Hospitais, que possuem coletores apropriados. O cartucho e a bula, que não possuem contato direto com o medicamento, podem ser descartados no lixo reciclável.
Não tente repor o conteúdo do sistema de aplicação ou reutilizá-lo. Uma vez vazio, ele deve ser descartado.

O sistema de aplicação Ozempic® é destinado somente ao uso individual.
Ozempic® não deve ser utilizado se não estiver límpido e incolor.
Ozempic® não deve ser utilizado se tiver sido congelado.
Ozempic® pode ser administrado com agulhas de até 8mm de comprimento. O sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizado com as agulhas descartáveis NovoFine®. As agulhas NovoFine® Plus são incluídas na embalagem.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Resumo do perfil de segurança
Nos 8 estudos de fase 3a, 4.792 pacientes foram expostos ao Ozempic®.
As reações adversas mais frequentemente relatadas nos estudos clínicos foram os distúrbios gastrointestinais, incluindo náusea (muito comum), diarreia (muito comum) e vômito (comum). Em geral, essas reações foram de gravidade leve a moderada e de curta duração.

Reações adversas tabuladas
A Tabela 7 lista as reações adversas identificadas nos estudos de fase 3a em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (para maiores informações, vide item "2. Resultados de Eficácia"). As frequências de reações adversas são baseadas em um agrupamento dos estudos de fase 3a, exceto o estudo de desfechos cardiovasculares (vide Tabela 7 abaixo para detalhes adicionais).
As reações são listadas abaixo pela classe de sistema orgânico e frequência absoluta. As frequências são definidas como: muito comum: (≥1/10); comum: (≥1/100 a <1/10); incomum (≥1/1.000 a <1/100); rara: (≥1/10.000 a <1/1.000); muito rara: (<1/10.000) e desconhecida: não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis. Dentro de cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 7. Reações adversas dos estudos de fase 3a controlados incluindo o estudo de desfecho cardiovascular

Classe de Sistema Orgânico do MedDRA	**Muito comum**	**Comum**	**Incomum**	**Rara**	**Desconhecida**
Distúrbios do sistema imunológico			Hipersensibilidade[c]	Reação anafilática	
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Hipoglicemia[a] quando utilizado com insulina ou sulfonilureia	Hipoglicemia[a] quando utilizado com outros ADOs Redução do apetite			
Distúrbios do sistema nervoso		Tontura	Disgeusia		
Distúrbios oftalmológicos		Complicações de retinopatia diabética[b]			
Distúrbios cardíacos			Aumento da frequência cardíaca		

Distúrbios gastrointestinais	Náusea Diarreia	Vômito Dor abdominal Distensão abdominal Constipação Dispepsia Gastrite Doença do refluxo gastroesofágico Eructação Flatulência	Pancreatite aguda		
Distúrbios hepatobiliares		Colelitíase			
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo					Angioedema[d]
Distúrbios gerais e condições do local de administração		Fadiga	Reações no local da injeção		
Investigações		Lipase aumentada Amilase aumentada Perda de peso			

[a)] Hipoglicemia definida como grave (necessita de assistência de outra pessoa) ou sintomática em associação com a glicemia < (55,8 mg/dL).

[b)] Complicações de retinopatia diabética é um composto de: necessidade de fotocoagulação da retina, tratamento com agentes intravítreos, hemorragia vítrea, início de cegueira relacionada ao diabetes (incomum). Frequência baseada no estudo de desfechos cardiovasculares.

[c)] Termo agrupado que abrange também eventos adversos relacionados à hipersensibilidade, como erupção cutânea e urticária.

[d)] A partir de relatos pós-comercialização.

Estudo de segurança e desfechos cardiovasculares de 2 anos

Em uma população com alto risco cardiovascular, o perfil de reação adversa foi similar ao observado em outros estudos de fase 3a (descrito no item "2. Resultados de Eficácia").

Hipoglicemia

Não foram observados episódios de hipoglicemia grave quando Ozempic® foi utilizado como monoterapia. Hipoglicemia grave foi principalmente observada quando Ozempic® foi utilizado com uma sulfonilureia (1,2% dos pacientes, 0,03 eventos/paciente-ano) ou insulina (1,5% dos pacientes, 0,02 eventos/paciente-ano). Poucos episódios (0,1% dos pacientes, 0,001 eventos/paciente-ano) foram observados com Ozempic® em associação com medicamentos antidiabéticos orais, exceto sulfonilureia.

Reações adversas gastrointestinais

Náusea ocorreu em 17,0% e 19,9% dos pacientes quando tratados com Ozempic® 0,5 mg e 1,0 mg, respectivamente, diarreia em 12,2% e 13,3% e vômito em 6,4% e 8,4%. A maioria dos eventos foi de gravidade leve a moderada e de curta duração. Os eventos levaram à descontinuação do tratamento em 3,9% e 5% dos sujeitos. Os eventos foram relatados com maior frequência durante os primeiros meses do tratamento. Pacientes com baixo peso corporal podem ter mais efeitos colaterais gastrointestinais quando tratados com semaglutida.

Pancreatite aguda

A frequência de pancreatite aguda confirmada por adjudicação relatada nos estudos clínicos de fase 3a foi de 0,3% para Ozempic® e de 0,2% para o comparador, respectivamente. No estudo de desfechos cardiovasculares de 2 anos, a frequência de pancreatite aguda confirmada por adjudicação foi de 0,5% para Ozempic® e 0,6% para o placebo (vide item "5. Advertências e Precauções").

Complicações da retinopatia diabética
Em um estudo clínico de 2 anos envolvendo 3.297 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e alto risco cardiovascular, longa duração de diabetes e glicemia mal controlada, eventos adjudicados de complicações da retinopatia diabética ocorreram em mais pacientes tratados com Ozempic® (3,0%) em comparação ao placebo (1,8%). Isto foi observado em pacientes tratados com insulina com conhecida retinopatia diabética. A diferença de tratamento apareceu cedo e persistiu durante todo o estudo. Uma avaliação sistemática da complicação da retinopatia diabética somente foi realizada nos desfechos cardiovasculares do estudo.
Em outros estudos clínicos de até 1 ano envolvendo 4.807 pacientes com diabetes mellitus tipo 2, eventos adversos relacionados à retinopatia diabética foram relatados em proporções similares de indivíduos tratados com Ozempic® (1,7%) e comparadores (2,0%).

Descontinuação em razão de evento adverso
A incidência de descontinuação do tratamento em razão de eventos adversos foi de 6,1% e 8,7% para pacientes tratados com Ozempic® 0,5 e 1,0 mg, versus 1,5% para placebo. Os eventos adversos mais frequentes levando à descontinuação foram gastrointestinais.

Reações no local de injeção
Reações no local de injeção (por exemplo erupção no local da injeção, eritema) foram reportadas por 0,6% e 0,5% de pacientes que receberam Ozempic® 0,5 mg e 1 mg, respectivamente. Essas reações geralmente foram leves.

Imunogenicidade
Consistente com as propriedades potencialmente imunogênicas dos medicamentos contendo proteínas ou peptídeos, os pacientes podem desenvolver anticorpos após o tratamento com semaglutida. A proporção de indivíduos com resultado positivo para anticorpos anti-semaglutida a qualquer momento após o período basal foi baixa (1−2%) e nenhum indivíduo possuía anticorpos neutralizantes anti-semaglutida ou anticorpos anti-semaglutida com efeito neutralizante de GLP-1 endógeno ao final do estudo.

Aumento da frequência cardíaca
Um aumento na frequência cardíaca foi observado com os agonistas do receptor do GLP-1. Nos estudos clínicos de fase 3a, foram observados aumentos médios de 1 a 6 batimentos por minuto (bpm) a partir do basal de 72 a 76 bpm em pacientes tratados com Ozempic®. Em um estudo clínico a longo prazo com pacientes com fatores de risco cardiovasculares, 16% dos pacientes tratados com Ozempic® tiveram um aumento na frequência cardíaca de > 10 bpm em comparação a 11% dos pacientes que receberam placebo após 2 anos de tratamento.

Resultado relatado por paciente
A notificação de suspeita de reações adversas do medicamento é importante. Isto permite uma monitorização contínua da relação benefício / risco do medicamento. Profissionais de saúde são alertados a relatarem qualquer suspeita de reação adversa.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
As superdosagens de até 4 mg em dose única, e até 4 mg em uma semana foram relatadas nos estudos clínicos. O evento adverso mais comumente relatado foi náusea. Todos os pacientes se recuperaram sem complicações.
Não há antídoto específico para superdosagem de Ozempic®. Em caso de superdosagem, deve-se iniciar um tratamento de suporte adequado de acordo com os sinais e sintomas clínicos do paciente. Um período prolongado de observação e tratamento desses sintomas pode ser necessário, considerando a meia-vida longa de Ozempic® de aproximadamente 1 semana (vide item 3. “Características Farmacológicas”).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro MS 1.1766.0036
Farmacêutico responsável
Luciane M. H. Fernandes – CRF/PR n° 6002
Fabricado por:
Novo Nordisk A/S
Bagsværd, Dinamarca
Registrado por:
Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Rua Prof. Francisco Ribeiro, 683
Araucária/PR
CNPJ: 82.277.955/0001-55
Importado por:
Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Rua Francisco Munõz Madrid, 625
São José dos Pinhais/PR

SAC: 0800 0144488

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 05/05/2021.

Ozempic® e NovoFine® são marcas registradas de propriedade da Novo Nordisk A/S, Dinamarca.

© 2021
Novo Nordisk A/S

Instruções sobre como usar Ozempic® 1 mg/dose de solução para injeção em sistema de aplicação preenchido

Leia essas instruções cuidadosamente antes de usar seu sistema de aplicação preenchido Ozempic®.

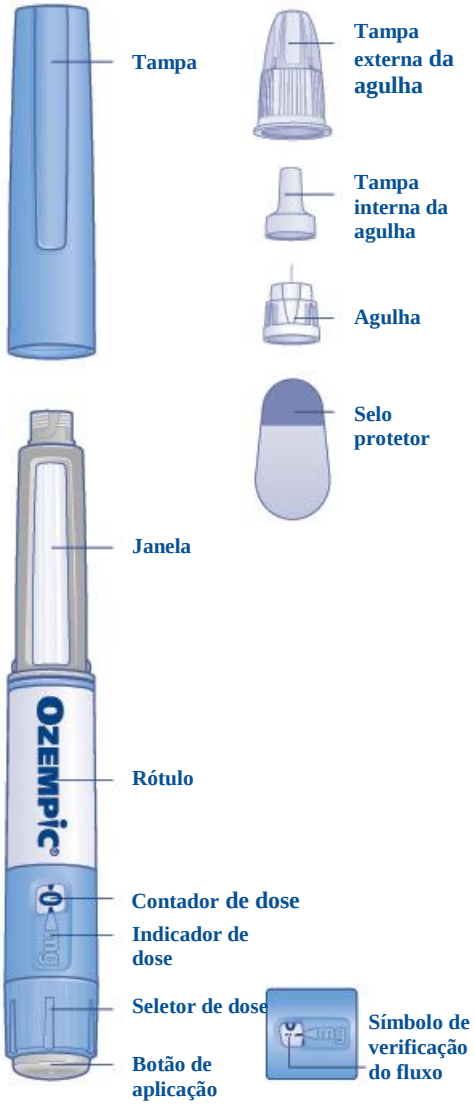
Não utilize o sistema de aplicação preenchido sem o treinamento adequado de seu médico ou enfermeiro. Somente use Ozempic® conforme prescrito.

Inicie verificando seu sistema de aplicação para **se certificar de que ele contém Ozempic® 1 mg/dose.** Em seguida olhe as ilustrações a seguir para conhecer as diferentes partes de seu sistema de aplicação e agulha.

Se você possui deficiência visual total ou parcial e não puder ler o contador de dose de seu sistema de aplicação, não utilize este sistema de aplicação sem ajuda. Peça ajuda de uma pessoa com boa visão e treinada para utilizar o sistema de aplicação Ozempic®.

Ozempic® é um sistema de aplicação preenchido de controle de dose. Ele contém 4 mg de semaglutida e você pode selecionar doses de 1 mg. Ozempic® pode ser administrado com agulhas de até 8mm de comprimento. Seu sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizado com agulhas descartáveis NovoFine®.
As agulhas descartáveis NovoFine® Plus estão incluídas na embalagem.

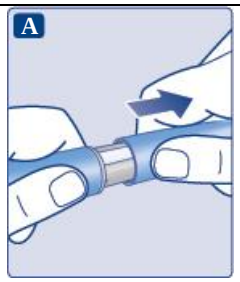
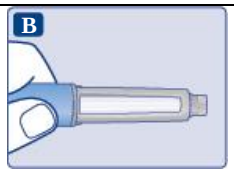
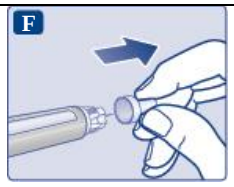
Ozempic® sistema de aplicação e agulhas (exemplo)



⚠ **Informações importantes**

Atente-se especialmente a estas observações, pois são importantes para o uso seguro do sistema de aplicação.

1. Prepare seu sistema de aplicação com uma agulha nova

• **Verifique o nome e o rótulo colorido** de seu sistema de aplicação para se certificar de que ele contém Ozempic® 1 mg/dose. Isso é especialmente importante se você tomar mais de um tipo de medicamento injetável. Usar o medicamento errado pode prejudicar sua saúde. • **Tire a tampa do sistema de aplicação.**	
• **Verifique se a solução no sistema de aplicação está límpida** e incolor. Olhe pela janela do sistema de aplicação. Se a solução parecer turva ou não for incolor, não use o sistema de aplicação.	
• **Pegue uma nova agulha.** Verifique se o selo protetor e a tampa externa da agulha possuem danos que possam afetar a esterilidade. Se houver qualquer dano visível, use uma nova agulha. • **Retire o selo protetor.**	
• **Pressione a agulha no sistema de aplicação. Gire até que esteja firme.**	
• **Retire a tampa externa da agulha e guarde-a**. Você precisará dela após a injeção para remover a agulha do sistema de aplicação de forma segura.	
• **Retire a tampa interna da agulha e descarte-a**. Se tentar recolocá-la, você poderá se ferir acidentalmente com a agulha. Uma gota da solução pode aparecer na ponta da agulha. Isso é normal, mas você deve verificar o fluxo se você estiver usando um sistema de aplicação novo pela primeira vez. Veja a etapa "2. Verifique o fluxo". **Não rosqueie uma nova agulha** no sistema de aplicação até que esteja pronto para a injeção.	
⚠ **Sempre use uma nova agulha para cada injeção.** Isso pode evitar agulhas entupidas, contaminação, infecção e administração imprecisa.	
⚠ **Nunca use uma agulha danificada ou torta.**	

2. Verifique o fluxo

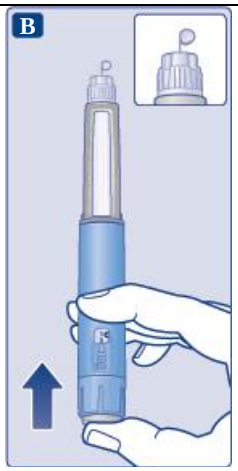
- **Antes da sua primeira injeção com cada sistema de aplicação novo, verifique o fluxo.** Se o sistema de aplicação já estiver em uso, vá para a etapa 3 “Selecione sua dose”.
- Gire o seletor de dose **até que o contador de dose mostre o símbolo de verificação de fluxo** ( ).



- Segure o sistema de aplicação com a agulha apontando para cima.

Pressione e segure o botão de aplicação até que o contador de dose retorne para “0” (zero). O “0” deve se alinhar com o indicador de dose.

Uma gota da solução deve aparecer na ponta da agulha.



Uma pequena gota pode permanecer na ponta da agulha, mas ela não será injetada.

Se nenhuma gota aparecer, repita a etapa 2 “Verifique o fluxo” até 6 vezes. Se a gota ainda não aparecer, troque a agulha e repita a etapa 2 “Verifique o fluxo” novamente.

Se uma gota ainda não aparecer, descarte o sistema de aplicação e use um novo.

⚠ **Certifique-se sempre de que uma gota apareça** na ponta da agulha antes de usar um novo sistema de aplicação pela primeira vez. Isso garante o fluxo da solução.

Se nenhuma gota aparecer, você **não** injetará o medicamento mesmo que o contador de dose se mova. **Isso pode indicar uma agulha entupida ou danificada.**

Se você não verificar o fluxo antes da sua primeira injeção com cada sistema de aplicação novo, você pode não receber a dose prescrita e o efeito pretendido de Ozempic®.

3. Selecione sua dose

- **Gire o seletor de dose para selecionar 1 mg.**

Continue girando até o contador de dose parar e mostrar 1 mg.



Somente o contador de dose e o indicador de dose mostrarão que 1 mg foi selecionado.

Você só pode selecionar 1 mg por dose. Quando o sistema de aplicação contém menos de 1 mg, o contador de dose para antes de

mostrar 1.

O seletor de dose clica de modo diferente quando é girado para frente, para trás ou quando passa o número de 1 mg. Não conte os cliques do sistema de aplicação.

⚠ **Sempre utilize o contador de dose e o indicador de dose para ver que 1 mg foi selecionado antes de injetar este medicamento.**

Não conte os cliques do sistema de aplicação.

Somente doses de 1 mg devem ser selecionadas com o seletor de dose. A dose de 1 mg deve se alinhar precisamente com o indicador de dose para garantir que está recebendo a dose correta.

Quanto de solução resta

- **Para ver quanto de solução resta**, use o contador de dose: Gire o seletor de dose até que o **contador de dose pare.**

  Se ele mostrar 1, **pelo menos 1 mg** resta no sistema de aplicação.

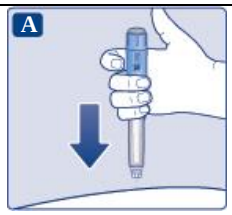
  Se o **contador de dose parar antes de 1 mg**, não há solução suficiente para uma dose completa de 1 mg.



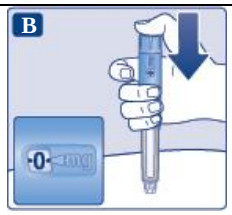
⚠ Se não houver solução suficiente no sistema de aplicação para uma dose completa, não o utilize. Use um novo sistema de aplicação Ozempic®.

4. Injete sua dose

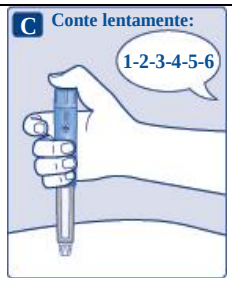
- **Insira a agulha na sua pele** como seu médico ou enfermeiro mostrou.
- **Certifique-se de que possa ver o contador de dose**. Não cubra o contador com seus dedos. Isso pode interromper a injeção.

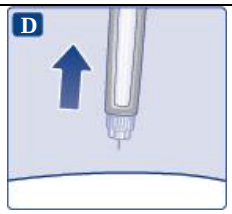


- **Pressione e segure o botão de aplicação até que o contador de dose mostre "0".** O "0" deve se alinhar com o indicador de dose. Você pode ouvir ou sentir um clique.

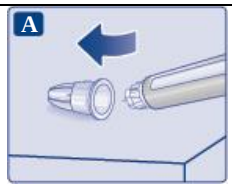
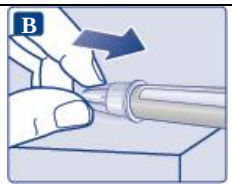
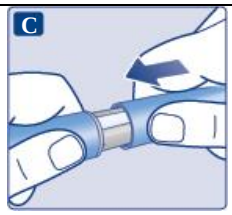


- **Mantenha a agulha na sua pele** após o contador de dose retornar ao "0" e **conte lentamente até 6.** Isso garante que você receba a dose completa.
- Se a agulha for removida antes, você poderá ver um fluxo de solução vindo da ponta da agulha. Se isso ocorrer, a dose completa não foi liberada.



<table>
<tr><td>• Retire a agulha da sua pele. Se aparecer sangue no local da injeção, pressione levemente. Não esfregue a área.</td><td>
</td></tr>
<tr><td colspan="2">Você pode ver uma gota de solução na ponta da agulha após a aplicação. Isso é normal e não afeta sua dose.</td></tr>
<tr><td colspan="2">⚠ Sempre observe o contador de dose para saber quanto mg você injeta. Pressione o botão de aplicação até que o contador de dose mostre “0”.

Como identificar uma agulha danificada ou entupida
– Se “0” não aparece no contador de dose após pressionar continuamente o botão de aplicação, você pode ter utilizado uma agulha entupida ou danificada.
– Nesse caso, você pode não ter recebido a medicação – mesmo que o contador de dose tenha movido da dose original que você ajustou.

Como manusear uma agulha entupida
Troque a agulha, conforme descrito na etapa 5 “Após sua injeção” e repita todas as etapas iniciando na etapa 1 “Prepare seu sistema de aplicação com uma nova agulha”. Certifique-se de que você selecionou a dose total que precisa.
Nunca toque no contador de dose ao injetar. Isso pode interromper a injeção.</td></tr>
<tr><td colspan="2">5. Após sua injeção</td></tr>
<tr><td>• Leve a ponta da agulha para a tampa externa da agulha em uma superfície plana sem tocar na agulha ou na tampa externa da agulha.</td><td>
</td></tr>
<tr><td>• Após cobrir a agulha, empurre cuidadosa e completamente a tampa externa da agulha.
• Desrosque a agulha e descarte-a cuidadosamente, conforme descrito no item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR” desta bula, na seção “Precauções para descarte”.</td><td>
</td></tr>
<tr><td>• Coloque a tampa do sistema de aplicação após cada uso para proteger a solução da luz.</td><td>
</td></tr>
<tr><td colspan="2">Sempre descarte a agulha após cada injeção para garantir injeções seguras e evitar agulhas entupidas. Se a agulha estiver entupida, você não injetará nenhum medicamento.
Quando o sistema de aplicação estiver vazio, descarte-o sem a agulha, conforme descrito no item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR” desta bula, na seção “Precauções para descarte”..</td></tr>
</table>

⚠ **Nunca tente recolocar a agulha na tampa interna da agulha**. Você pode se machucar com a agulha.

⚠ **Sempre retire a agulha do sistema de aplicação imediatamente após cada injeção.**

Isso pode evitar agulhas entupidas, contaminação, infecção, vazamento de solução e administração incorreta.

⚠ **Outras informações importantes**

Sempre mantenha o sistema de aplicação e agulhas **fora do alcance de terceiros**, especialmente de crianças.

- **Nunca compartilhe** o sistema de aplicação ou agulhas com outras pessoas.
- Cuidadores devem **ter cautela ao manusear as agulhas usadas** para evitar lesão e infecção cruzada.

Cuidados com o sistema de aplicação

Cuide de seu sistema de aplicação. O manuseio descuidado ou errado pode resultar na administração de dose imprecisa. Se isso acontecer, você pode não obter o efeito pretendido de Ozempic®

- **Não injete Ozempic® que foi congelado.** Se injetar, você pode não obter o efeito pretendido de Ozempic®
- **Não injete Ozempic® que foi exposto à luz solar direta**. Se injetar, você pode não obter o efeito pretendido de Ozempic®.
- **Não exponha o sistema de aplicação à poeira, sujeira ou líquidos.**
- **Não lave, mergulhe ou lubrifique o sistema de aplicação**. Se necessário, limpe-o com um pano úmido e detergente neutro.
- **Não derrube o sistema de aplicação** ou o bata contra superfícies duras. Se derrubar ou suspeitar de um problema, encaixe uma agulha nova e verifique o fluxo antes de injetar.
- **Não tente reutilizar o sistema de aplicação**. Depois de vazio, ele deve ser descartado.
- **Não tente reparar o sistema de aplicação** ou desmontá-lo.

ANEXO B
HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE TEXTO DE BULA

Ozempic® 1,34 mg/mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
03/05/2019	0394412/19-3	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	17/11/2017	2220573/17-0	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	06/08/2018	N/A	VP/VPS	0,25mg e 0,5 mg x 1,5 mL 1,0 mg x 3,0 mL
28/04/2020	1313318/20-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	28/04/2020	1313318/20-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	28/04/2020	4.O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas	VP/VPS	0,25mg e 0,5 mg x 1,5 mL 1,0 mg x 3,0 mL
11/05/2020	1467946/20-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	28/06/2019	0574076/19-2	11343 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de texto de bula relacionada a dados clínicos	16/04/2020	2. Resultados de Eficácia 9. Reações Adversas	VPS	0,25mg e 0,5 mg x 1,5 mL 1,0 mg x 3,0 mL
26/06/2020	2039226/20-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	26/06/2020	2039226/20-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	26/06/2020	5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Dizeres legais Instruções de uso 8. Posologia e modo de usar Dizeres legais Instruções de uso	VP/VPS	0,25mg e 0,5 mg x 1,5 mL 1,0 mg x 3,0 mL

09/12/2020	4353548/20-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/12/2020	4353548/20-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/12/2020	5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? Instruções de uso 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações Adversas Instruções de uso	VP/VPS	0,25mg e 0,5 mg x 1,5 mL 1,0 mg x 3,0 mL
05/05/2021	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/05/2021	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/05/2021	Composição 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. Reações Adversas	VP/VPS	0,25mg e 0,5 mg x 1,5 mL 1,0 mg x 3,0 mL