

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ozempic 0,25 mg roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu  
Ozempic 0,5 mg roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu  
Ozempic 1 mg roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ozempic 0,25 mg roztwór do wstrzykiwań  
Jeden ml roztworu zawiera 1,34 mg semaglutylidu\*. Jeden fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 2 mg semaglutylidu\* w 1,5 ml roztworu. Każda dawka zawiera 0,25 mg semaglutylidu w 0,19 ml roztworu.

Ozempic 0,5 mg roztwór do wstrzykiwań  
Jeden ml roztworu zawiera 1,34 mg semaglutylidu\*. Jeden fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 2 mg semaglutylidu\* w 1,5 ml roztworu. Każda dawka zawiera 0,5 mg semaglutylidu w 0,37 ml roztworu.

Ozempic 1 mg roztwór do wstrzykiwań  
Jeden ml roztworu zawiera 1,34 mg semaglutylidu\*. Jeden fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 4 mg semaglutylidu\* w 3,0 ml roztworu. Każda dawka zawiera 1 mg semaglutylidu w 0,74 ml roztworu.

\* analog ludzkiego glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) otrzymywany w komórkach *Saccharomyces cerevisiae* metodą rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).  
Przezroczysty i bezbarwny lub prawie bezbarwny izotoniczny roztwór; pH = 7,4.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ozempic jest wskazany do stosowania u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym:

- w monoterapii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewskazane ze względu na nietolerancję lub istniejące przeciwwskazania,
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.

Wyniki badań uwzględniające leczenie skojarzone, wpływ na kontrolę glikemii, incydenty sercowo-naczyniowe oraz badane populacje, patrz punkty 4.4, 4.5 oraz 5.1.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

Dawka początkowa wynosi 0,25 mg semaglutynu raz na tydzień. Po 4 tygodniach dawkę należy zwiększyć do 0,5 mg raz na tydzień. Po co najmniej 4 tygodniach przyjmowania dawki 0,5 mg raz na tydzień, dawkę można zwiększyć do 1 mg raz na tydzień w celu dodatkowej poprawy kontroli glikemii.

Dawka 0,25 mg semaglutynu nie jest dawką podtrzymującą. Dawki większe niż 1 mg na tydzień nie są zalecane.

W przypadku dołączenia produktu leczniczego Ozempic do dotychczasowego leczenia metforminą i (lub) tiazolidynodionem lub inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) dotychczasowe dawki metforminy i (lub) tiazolidynodionu lub inhibitora SGLT2 mogą pozostać niezmiennione.

Należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkty 4.4 i 4.8) w przypadku dołączenia produktu leczniczego Ozempic do dotychczasowego leczenia pochodną sulfonilomocznika lub insuliną.

Samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi nie jest konieczne w celu dostosowania dawki produktu leczniczego Ozempic. Samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi jest konieczne w celu dostosowania dawki pochodnej sulfonilomocznika i insuliny, zwłaszcza gdy rozpoczęto leczenie produktem Ozempic i zmniejszono dawkę insuliny. Zalecane jest stopniowe zmniejszanie dawki insuliny.

### *Pominięta dawka*

W razie pominięcia dawki należy ją podać jak najszybciej, w ciągu 5 dni od daty pominięcia dawki. Jeśli upłynęło więcej niż 5 dni, nie należy przyjmować pominiętej dawki, zaś kolejną dawkę należy podać w uprzednio ustalonym dniu. W każdym przypadku pacjenci mogą wówczas powrócić do swojego dotychczasowego schematu dawkowania raz na tydzień.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki w związku z wiekiem pacjenta. Doświadczenie dotyczące stosowania produktu u pacjentów w wieku 75 lat i starszych jest ograniczone (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Doświadczenie w stosowaniu semaglutynu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone. Semaglutyn nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z chorobą nerek w stadium końcowym (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Doświadczenie w stosowaniu semaglutynu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczone. Leczenie tych pacjentów semaglutynem wymaga zachowania ostrożności (patrz punkt 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności semaglutynu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

### Sposób podawania

Produkt leczniczy Ozempic należy podawać raz na tydzień o dowolnej porze dnia, z posiłkiem lub bez posiłku.

Produkt leczniczy Ozempic należy wstrzykiwać podskórnie w brzuch, udo lub ramię. Miejsce wstrzyknięcia można zmienić bez dostosowywania dawki. Produktu leczniczego Ozempic nie należy podawać dożylnie ani domięśniowo.

Dzień tygodnia, w którym odbywa się podanie leku można w razie konieczności zmienić, o ile czas pomiędzy podaniem dwóch dawek wynosi co najmniej 3 dni (więcej niż 72 godziny). Po dokonaniu wyboru nowego dnia podawania, należy kontynuować podawanie produktu raz na tydzień.

Dalsze wskazówki dotyczące stosowania znajdują się w punkcie 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Semaglutynu nie należy stosować u chorych na cukrzycę typu 1 ani w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej. Semaglutyn nie jest zamiennikiem insuliny. U pacjentów zależnych od insuliny zgłaszano występowanie cukrzycowej kwasicy ketonowej w wyniku nagłego przerwania podawania lub zmniejszenia dawki insuliny po rozpoczęciu leczenia agonistą receptora GLP-1 (patrz punkt 4.2).

Nie ma doświadczenia w leczeniu pacjentów z zastoinową niewydolnością serca klasy IV według NYHA, dlatego nie zaleca się stosowania semaglutynu w tej grupie pacjentów.

#### Działanie na układ pokarmowy

Stosowanie agonistów receptora GLP-1 może wiązać się z reakcjami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego. Należy mieć to na uwadze podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ nudności, wymioty i biegunka mogą spowodować odwodnienie, które może być przyczyną pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 4.8).

#### Ostre zapalenie trzustki

Podczas stosowania agonistów receptora GLP-1 zaobserwowano występowanie ostrego zapalenia trzustki. Pacjentów należy poinformować o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy zaprzestać stosowania semaglutynu; po potwierdzeniu ostrego zapalenia trzustki leczenie semaglutynem nie powinno być wznowiane. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

#### Hipoglikemia

U pacjentów leczonych semaglutynem w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną może wystąpić zwiększone ryzyko hipoglikemii. Ryzyko hipoglikemii można zmniejszyć, obniżając dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny podczas rozpoczynania leczenia semaglutynem (patrz punkt 4.8).

#### Retinopatia cukrzycowa

U pacjentów z retinopatią cukrzycową leczonych insuliną i semaglutynem zaobserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań wynikających z retinopatii cukrzycowej (patrz punkt 4.8). Podczas stosowania semaglutynu u pacjentów z retinopatią cukrzycową leczonych insuliną należy zachować ostrożność. Takich pacjentów należy ściśle monitorować i prowadzić leczenie zgodnie z wytycznymi klinicznymi. Nagła poprawa kontroli glikemii jest związana z czasowym nasileniem retinopatii cukrzycowej, ale inne mechanizmy nie mogą być wykluczone.

#### Zawartość sodu

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Semaglutyd opóźnia opróżnianie żołądka i może wpływać na szybkość wchłaniania jednocześnie podawanych doustnych produktów leczniczych. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania semaglutydu u pacjentów otrzymujących doustne produkty lecznicze wymagające szybkiego wchłaniania w przewodzie pokarmowym.

### Paracetamol

Jak wskazuje ocena farmakokinetyki paracetamolu podczas badania wykonanego po spożyciu standardowego posiłku, semaglutyd opóźnia opróżnianie żołądka. Wartości  $AUC_{0-60min}$  oraz  $C_{max}$  paracetamolu zmniejszyły się odpowiednio o 27% i 23% po jednoczesnym zastosowaniu 1 mg semaglutydu. Całkowita ekspozycja na paracetamol ( $AUC_{0-5h}$ ) nie uległa zmianie. Nie ma konieczności dostosowywania dawki paracetamolu w przypadku podawania go jednocześnie z semaglutydem.

### Doustne środki antykoncepcyjne

Nie przewiduje się zmniejszenia działania doustnych środków antykoncepcyjnych w wyniku ich stosowania z semaglutydem, ponieważ semaglutyd nie zmienił całkowitej ekspozycji na etynyloestradiol i na lewonorgestrel w stopniu istotnym klinicznie podczas stosowania złożonego doustnego antykoncepcyjnego produktu leczniczego (0,03 mg etynyloestradiolu/0,15 mg lewonorgestrelu) jednocześnie z semaglutydem. Ekspozycja na etynyloestradiol nie uległa zmianie; zauważono wzrost ekspozycji na lewonorgestrel o 20% w stanie równowagi. Wartość  $C_{max}$  żadnego ze związków nie uległa zmianie.

### Atorwastatyna

Semaglutyd nie zmienił całkowitej ekspozycji na atorwastatynę po podaniu pojedynczej dawki atorwastatyny (40 mg). Wartość  $C_{max}$  atorwastatyny zmniejszyła się o 38%, co zostało ocenione jako nieistotne klinicznie.

### Digoksylna

Semaglutyd nie zmienił całkowitej ekspozycji na digoksylnę ani jej wartości  $C_{max}$  po podaniu pojedynczej dawki digoksylny (0,5 mg).

### Metformina

Semaglutyd nie zmienił całkowitej ekspozycji na metforminę ani jej wartości  $C_{max}$  po podawaniu dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 3,5 dnia.

### Warfaryna

Semaglutyd nie zmienił całkowitej ekspozycji na R-warfarynę i S-warfarynę ani wartości  $C_{max}$  R-warfaryny i S-warfaryny po podaniu pojedynczej dawki warfaryny (25 mg), zaś działanie farmakodynamiczne warfaryny zmierzone z zastosowaniem międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. International Normalised Ratio, INR) nie zmieniło się w sposób klinicznie istotny. Po rozpoczęciu leczenia semaglutydem u pacjentów przyjmujących warfarynę lub inne pochodne kumaryny zaleca się jednak częstsze monitorowanie INR.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobietom w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie antykoncepcji podczas leczenia semaglutydem.

### Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Dane dotyczące stosowania semaglutynu u kobiet w okresie ciąży są ograniczone, dlatego semaglutynu nie należy stosować w okresie ciąży. Jeśli pacjentka planuje zajść w ciążę lub jest w ciąży, należy zaprzestać stosowania semaglutynu. Należy zaprzestać stosowania semaglutynu co najmniej 2 miesiące przed planowaną ciążą z uwagi na jego długi okres półtrwania (patrz punkt 5.2).

### Karmienie piersią

U szczurów w okresie laktacji semaglutyn przenikał do mleka. Semaglutyn nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią, gdyż nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią.

### Płodność

Nie jest znany wpływ semaglutynu na płodność człowieka. Semaglutyn nie miał wpływu na płodność samców szczurów. U samic szczurów przy stosowaniu w dawkach powodujących zmniejszenie masy ciała matki, stwierdzano wydłużenie cyklu jajeczkowania oraz niewielkie zmniejszenie liczby owulacji (patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Semaglutyn nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku stosowania tego produktu w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności zapobiegania hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.4).

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W ośmiu badaniach klinicznych fazy IIIa semaglutyn otrzymywało 4792 pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi w czasie badań klinicznych działaniami niepożądanymi były zaburzenia żołądka i jelit, w tym nudności (bardzo często), biegunka (bardzo często) i wymioty (często). Objawy te były zwykle łagodne lub umiarkowane oraz krótkotrwałe.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 przedstawiono zestawienie działań niepożądanych zgłoszonych we wszystkich badaniach klinicznych fazy IIIa u pacjentów z cukrzycą typu 2 (co opisano dokładniej w punkcie 5.1). Częstość działań niepożądanych określono na podstawie zbiorczych danych z badań fazy IIIa, wykluczając badanie kliniczne oceniające incydenty sercowo-naczyniowe (więcej szczegółów zamieszczono pod tabelą).

Działania niepożądane wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. Częstość definiuje się w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana: częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych. W obrębie każdej grupy o tej samej częstości, działania niepożądane są przedstawione według zmniejszającej się ciężkości.

**Tabela 1 Działania niepożądane pochodzące z długotrwałych, kontrolowanych badań fazy IIIa, w tym z badania oceniającego incydenty sercowo-naczyniowe**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość <sup>c</sup>	reakcja anafilaktyczna	

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	hipoglikemia <sup>a</sup> podczas stosowania z insuliną lub pochodną sulfonylomocznika	hipoglikemia <sup>a</sup> podczas stosowania z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi zmniejszenie apetytu			
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		zawroty głowy	zaburzenia smaku		
<b>Zaburzenia oka</b>		powikłania wynikające z retinopatii cukrzycowej <sup>b</sup>			
<b>Zaburzenia serca</b>			przyspieszenie częstości akcji serca		
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	nudności biegunka	wymioty ból brzucha wzdęcie brzucha zaparcie dyspepsja zapalenie żołądka choroba refluksowa przełyku odbijanie się nadmierne wytwarzanie gazów jelitowych	ostre zapalenie trzustki		
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		kamica żółciowa			
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>					obrzęk naczynioruchowy <sup>d</sup>
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		zmęczenie	reakcje w miejscu wstrzyknięcia		
<b>Badania diagnostyczne</b>		zwiększona aktywność lipazy zwiększona aktywność amylazy zmniejszenie masy ciała			

<sup>a)</sup> Hipoglikemia zdefiniowana jako ciężka (wymagająca pomocy innej osoby) lub objawowa z jednoczesnym stężeniem glukozy we krwi <3,1 mmol/l.

<sup>b)</sup> Na powikłania wynikające z retinopatii cukrzycowej składają się: konieczność fotokoagulacji siatkówki, konieczność leczenia preparatami podawanymi do ciała szklistego, krwotok do ciała szklistego, utrata wzroku związana z cukrzycą (niezbyt często). Częstość określona na podstawie badania klinicznego oceniającego incydenty sercowo-naczyniowe.

<sup>c)</sup> Termin ogólny obejmujący także zdarzenia niepożądane związane z nadwrażliwością, takie jak wysypka i pokrzywka.

<sup>d)</sup> Na podstawie informacji uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

#### Trwające dwa lata badanie kliniczne oceniające incydenty sercowo-naczyniowe i bezpieczeństwo

W populacji pacjentów obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, profil działań niepożądanych był podobny do profilu zaobserwowanego w innych badaniach fazy IIIa (opisanych w punkcie 5.1).

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Hipoglikemia

Nie obserwowano przypadków ciężkiej hipoglikemii podczas stosowania semaglutynu w monoterapii. Ciężką hipoglikemię obserwowano głównie podczas stosowania semaglutynu w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika (1,2% pacjentów, 0,03 zdarzenia na pacjento-rok) lub insuliną

(1,5% pacjentów, 0,02 zdarzenia na pacjento-rok). Kilka przypadków (0,1% pacjentów, 0,001 zdarzenia na pacjento-rok) zaobserwowano podczas stosowania semaglutynu w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi innymi niż pochodne sulfonilomocznika.

Hipoglikemia, zgodnie z klasyfikacją ADA, wystąpiła u 11,3% pacjentów (0,3 zdarzenia na pacjento-rok) po dodaniu semaglutynu w dawce 1,0 mg do inhibitora SGLT2 w badaniu SUSTAIN 9 w porównaniu z 2,0% (0,04 zdarzenia na pacjento-rok) pacjentów otrzymujących placebo. Ciężką hipoglikemię odnotowano odpowiednio u 0,7% (0,01 zdarzenia na pacjento-rok) i 0% pacjentów.

#### Reakcje niepożądane ze strony układu pokarmowego

U odpowiednio 17,0% oraz 19,9% pacjentów leczonych semaglutynem w dawce 0,5 mg oraz 1 mg wystąpiły nudności, u 12,2% oraz 13,3% biegunka, zaś u 6,4% oraz 8,4% wymioty. W większości objawy były łagodne lub umiarkowane oraz krótkotrwałe. Doprowadziły one do zaprzestania leczenia u 3,9% oraz 5% pacjentów. Zdarzenia tego typu zgłaszano najczęściej w pierwszych miesiącach stosowania leczenia.

U pacjentów z małą masą ciała leczonych semaglutynem może wystąpić więcej objawów niepożądanych ze strony układu pokarmowego.

W przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorem SGLT2 w badaniu SUSTAIN 9, zaparcia i choroba refluksowa przełyku wystąpiły odpowiednio u 6,7% i 4% pacjentów leczonych semaglutynem w dawce 1,0 mg, w porównaniu z brakiem zdarzeń u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania tych zdarzeń nie uległa zmniejszeniu wraz z upływem czasu.

#### Ostre zapalenie trzustki

Częstość potwierdzonego rozpoznania ostrego zapalenia trzustki zgłaszanego w badaniach klinicznych fazy IIIa wynosiła odpowiednio 0,3% dla semaglutynu i 0,2% dla leku porównawczego. W trwającym dwa lata badaniu klinicznym oceniającym ryzyko sercowo-naczyniowe częstość potwierdzonego rozpoznania ostrego zapalenia trzustki wynosiła 0,5% dla semaglutynu i 0,6% dla placebo (patrz punkt 4.4).

#### Powikłania wynikające z retinopatii cukrzycowej

W trwającym dwa lata badaniu klinicznym wzięło udział 3297 pacjentów z cukrzycą typu 2 obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, z długim czasem trwania cukrzycy i nieprawidłowo kontrolowanym stężeniem glukozy we krwi. Oceniane w trakcie badania powikłania wynikające z retinopatii cukrzycowej wystąpiły u większej liczby pacjentów leczonych semaglutynem (3,0%) w porównaniu do placebo (1,8%). Zdarzenia te obserwowano u pacjentów z potwierdzoną retinopatią cukrzycową leczonych insuliną. Różnica pomiędzy leczonymi grupami pojawiła się na początku badania i utrzymywała się przez cały czas trwania badania. Systematyczna ocena powikłań wynikających z retinopatii cukrzycowej była przeprowadzana tylko w badaniu dotyczącym zdarzeń sercowo-naczyniowych. W badaniach klinicznych trwających do 1 roku obejmujących 4807 pacjentów z cukrzycą typu 2 działania niepożądane dotyczące retinopatii cukrzycowej zgłoszono w podobnym odsetku u osób leczonych semaglutynem (1,7%) i lekami porównawczymi (2,0%).

#### Odstawienie produktu w wyniku działania niepożądanego

Częstość przypadków odstawienia produktu na skutek działań niepożądanych wynosiła odpowiednio 6,1% i 8,7% w przypadku pacjentów leczonych dawką 0,5 mg i 1 mg semaglutynu w porównaniu do 1,5% w przypadku stosowania placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do odstawienia produktu były zaburzenia układu pokarmowego.

#### Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. wysypka w miejscu wstrzyknięcia, rumień) odnotowano u 0,6% i 0,5% pacjentów przyjmujących semaglutyn w dawkach odpowiednio 0,5 mg i 1 mg. Objawy te były zwykle łagodne.

#### Immunogenność

W związku z potencjalnymi właściwościami immunogennymi produktów leczniczych zawierających białka lub peptydy, u osób stosujących semaglutyn może dojść do wytworzenia przeciwciał przeciwko

semaglutydowi. Odsetek pacjentów z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko semaglutydowi w dowolnym czasie po zakończeniu badań był mały (1–2%); na końcu badania u żadnego z pacjentów nie występowały przeciwciała neutralizujące przeciwko semaglutydowi ani przeciwciała przeciwko semaglutydowi z neutralizującym wpływem na endogenny GLP-1.

#### Przyspieszenie częstości akcji serca

W przypadku stosowania agonistów receptora GLP-1 zaobserwowano przyspieszenie częstości akcji serca. U pacjentów leczonych produktem Ozempic w badaniach fazy IIIa zaobserwowano zwiększenie ilości uderzeń serca na minutę średnio o 1 do 6 uderzeń na minutę w stosunku do wartości wyjściowej od 72 do 76 uderzeń na minutę. W długoterminowym badaniu z udziałem osób z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, po 2 latach leczenia zaobserwowano przyspieszenie częstości akcji serca powyżej 10 uderzeń na minutę u 16% pacjentów leczonych produktem Ozempic w porównaniu do 11% pacjentów przyjmujących placebo.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

W trakcie badań klinicznych odnotowano przypadki przedawkowania pojedynczej dawki do 4 mg i do 4 mg w ciągu tygodnia. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były nudności. Wszyscy pacjenci powrócili do zdrowia bez powikłań.

Brak specjalnego antidotum w przypadku przedawkowania semaglutylidu. W przypadku przedawkowania należy podjąć odpowiednie leczenie objawowe w zależności od przedmiotowych i podmiotowych objawów klinicznych. Może istnieć konieczność przedłużenia obserwacji i leczenia objawów z uwagi na długi okres półtrwania semaglutylidu wynoszący około 1 tygodnia (patrz punkt 5.2).

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, analogi glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1), kod ATC: A10BJ06.

#### Mechanizm działania

Semaglutylid to analog GLP-1 wykazujący 94% homologii sekwencji z ludzkim GLP-1. Semaglutylid pełni rolę agonisty receptora GLP-1; selektywnie wiąże się z receptorem GLP-1 aktywując go, podobnie jak natywny GLP-1.

GLP-1 to fizjologiczny hormon o wielorakim działaniu w zakresie regulowania apetytu i stężenia glukozy oraz czynności układu sercowo-naczyniowego. Jego wpływ na stężenie glukozy i apetyt jest związany z receptorami GLP-1 znajdującymi się w trzustce i mózgu.

Semaglutylid zmniejsza stężenie glukozy we krwi w sposób zależny od stężenia glukozy poprzez pobudzenie wydzielania insuliny i zmniejszenie wydzielania glukagonu, gdy stężenie glukozy we krwi jest duże. Mechanizm zmniejszenia stężenia glukozy we krwi obejmuje również niewielkie opóźnienie we wczesnym poposiłkowym opróżnianiu żołądka. Podczas hipoglikemii semaglutylid zmniejsza wydzielanie insuliny, nie zaburzając wydzielania glukagonu.



Semaglutyd zmniejsza masę ciała i masę tłuszczową w wyniku zmniejszenia podaży kalorii, w tym hamowania apetytu. Ponadto semaglutyd zmniejsza ochotę na pokarmy wysokotłuszczowe.

Receptory GLP-1 występują również w sercu, naczyniach układu krążenia, układzie immunologicznym i nerkach.

W badaniach klinicznych semaglutyd wywierał korzystny wpływ na stężenie lipidów w osoczu, obniżał skurczowe ciśnienie krwi oraz zmniejszał stan zapalny. W badaniach na zwierzętach semaglutyd zmniejszał rozwój miażdżycy tętnic poprzez zapobieganie rozwojowi blaszki miażdżycowej i zmniejszanie stanu zapalnego blaszki.

#### Działanie farmakodynamiczne

Wszystkie oceny farmakodynamiczne wykonano po 12 tygodniach leczenia (włączając zwiększanie dawki) w stanie równowagi podczas stosowania dawki 1 mg semaglutylidu raz na tydzień.

#### Stężenie glukozy na czczo i po posiłkach

Semaglutyd zmniejsza stężenie glukozy na czczo i po posiłkach. U pacjentów z cukrzycą typu 2 stosowanie dawki 1 mg semaglutylidu powodowało bezwzględne zmniejszenie stężenia glukozy w stosunku do wartości wyjściowej (mmol/l) oraz względne zmniejszenie w porównaniu do placebo (%) w odniesieniu do glukozy na czczo (1,6 mmol/l; zmniejszenie o 22%), glukozy 2 godziny po posiłku (4,1 mmol/l; zmniejszenie o 37%), średniego stężenia glukozy w ciągu 24 godzin (1,7 mmol/l; zmniejszenie o 22%) i wahań stężenia glukozy po 3 posiłkach (0,6–1,1 mmol/l) w porównaniu do placebo. Semaglutyd zmniejszał stężenie glukozy na czczo po pierwszej dawce.

#### Czynność komórek beta i wydzielanie insuliny

Semaglutyd poprawia czynność komórek beta. W porównaniu do placebo semaglutyd poprawiał pierwszą i drugą fazę wydzielania insuliny, powodując odpowiednio trzykrotny i dwukrotny wzrost wydzielania oraz zwiększał maksymalną zdolność wydzielania w komórkach beta u pacjentów z cukrzycą typu 2. Ponadto w porównaniu do placebo semaglutyd zwiększał stężenie insuliny na czczo.

#### Wydzielanie glukagonu

Semaglutyd zmniejsza stężenie glukagonu na czczo i po posiłkach. U pacjentów z cukrzycą typu 2 semaglutyd powodował następujące względne zmniejszenie stężenia glukagonu w porównaniu do placebo: stężenie glukagonu na czczo (o 8–21%), stężenie glukagonu po posiłkach (o 14–15%) i średnie stężenie glukagonu w ciągu 24 godzin (o 12%).

#### Wydzielanie insuliny i glukagonu zależne od stężenia glukozy

Semaglutyd zmniejszał duże stężenia glukozy we krwi poprzez pobudzenie wydzielania insuliny i zmniejszenie wydzielania glukagonu w sposób zależny od stężenia glukozy. Podczas leczenia semaglutylidem szybkość wydzielania insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 2 była porównywalna do szybkości wydzielania insuliny u osób zdrowych.

Podczas wywołanej hipoglikemii semaglutyd w porównaniu do placebo nie zmienił przeciwwregulacyjnych odpowiedzi w postaci zwiększonego stężenia glukagonu i nie zaburzał zmniejszenia stężenia peptydu C u pacjentów z cukrzycą typu 2.

#### Opróżnianie żołądka

Semaglutyd wywoływał niewielkie opóźnienie we wczesnym poposiłkowym opróżnianiu żołądka, zmniejszając tym samym szybkość, z jaką glukoza pojawiała się we krwi krążącej po posiłku.

#### Apetyt, podaż kalorii i dobór pokarmów

W porównaniu z placebo semaglutyd powodował zmniejszenie przyjmowania kalorii w 3 kolejnych dowolnie złożonych posiłkach o 18–35%. Pozostawało to w zgodności z wywołanym przez semaglutyd hamowaniem apetytu na czczo i po posiłkach, lepszą kontrolą spożywania posiłków, mniejszą liczbą epizodów nagłego głodu oraz względnie mniejszą ochotą na pokarmy wysokotłuszczowe.

### Stężenie lipidów na czczo i po posiłkach

Semaglutyd w porównaniu do placebo zmniejszył stężenia triglicerydów i cholesterolu we frakcji lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL) odpowiednio o 12% i 21%. Poposiłkowa odpowiedź w postaci zmiany stężenia triglicerydów i VLDL po spożyciu wysokotłuszczowego posiłku uległa zmniejszeniu o >40%.

### Badanie elektrofizjologiczne serca (QTc)

Wpływ semaglutylu na repolaryzację serca analizowano w szczegółowym badaniu QTc. Semaglutyd w dawkach większych niż terapeutyczne (do maksymalnie 1,5 mg w stanie równowagi) nie wydłużał odstępów QTc.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Celem leczenia cukrzycy typu 2 jest zarówno poprawa kontroli glikemii, jak i zmniejszenie zachorowalności i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Ozempic w dawce 0,5 mg i 1 mg raz na tydzień oceniano w sześciu randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych fazy IIIa prowadzonych z udziałem 7215 pacjentów z cukrzycą typu 2 (4107 pacjentów leczonych semaglutylem). W pięciu badaniach (SUSTAIN 1–5) głównym celem była ocena skuteczności kontroli glikemii, zaś w jednym badaniu (SUSTAIN 6) głównym celem była ocena zdarzeń sercowo-naczyniowych.

W celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ozempic w dawce 0,5 mg i 1 mg raz na tydzień oraz dulaglutylu w dawce odpowiednio 0,75 mg i 1,5 mg raz na tydzień, przeprowadzono dodatkowo badanie kliniczne fazy IIIb (SUSTAIN 7) z udziałem 1201 pacjentów. Badanie fazy IIIb (SUSTAIN 9) przeprowadzono w celu zbadania skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylu jako leczenia dodanego do terapii inhibitorem SGLT2.

Podczas leczenia semaglutylem wykazano trwałe, statystycznie częstsze i klinicznie istotne zmniejszenie stężenia HbA<sub>1c</sub> i masy ciała w okresie do dwóch lat w porównaniu z placebo i leczeniem porównawczym (sitagliptyna, insulina glargine, eksenatyd ER i dulaglutyd).

Skuteczność semaglutylu była niezależna od wieku, płci, rasy, pochodzenia etnicznego, wyjściowej wartości BMI, wyjściowej masy ciała (kg), czasu trwania cukrzycy oraz stopnia zaburzenia czynności nerek.

Szczegółowe informacje zostały podane poniżej.

### SUSTAIN 1 – Monoterapia

W trwającym 30 tygodni badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, 388 pacjentów z cukrzycą w niewystarczającym stopniu kontrolowaną za pomocą diety i wysiłku fizycznego zrandomizowano do grup przyjmujących produkt leczniczy Ozempic w dawce 0,5 mg lub 1 mg raz na tydzień lub placebo.

**Tabela 2 SUSTAIN 1: Wyniki po 30 tygodniach badania**

	<b>Semaglutyd 0,5 mg</b>	<b>Semaglutyd 1 mg</b>	<b>Placebo</b>
Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (Intent-to-Treat, ITT) (N)	128	130	129
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Wartość wyjściowa (średnia)	8,1	8,1	8,0
Zmiana po 30 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-1,5	-1,6	0
Różnica w porównaniu z placebo [95% CI]	-1,4 [-1,7; -1,1] <sup>a</sup>	-1,5 [-1,8; -1,2] <sup>a</sup>	-

<b>Pacjenci (%), którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b>	74	72	25
<b>Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)</b>			
Wartość wyjściowa (średnia)	9,7	9,9	9,7
Zmiana po 30 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-2,5	-2,3	-0,6
<b>Masa ciała (kg)</b>			
Wartość wyjściowa (średnia)	89,8	96,9	89,1
Zmiana po 30 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-3,7	-4,5	-1,0
Różnica w porównaniu z placebo [95% CI]	-2,7 [-3,9; -1,6] <sup>a</sup>	-3,6 [-4,7; -2,4] <sup>a</sup>	-

<sup>a</sup>p <0,0001 (dwustronny) dla przewagi

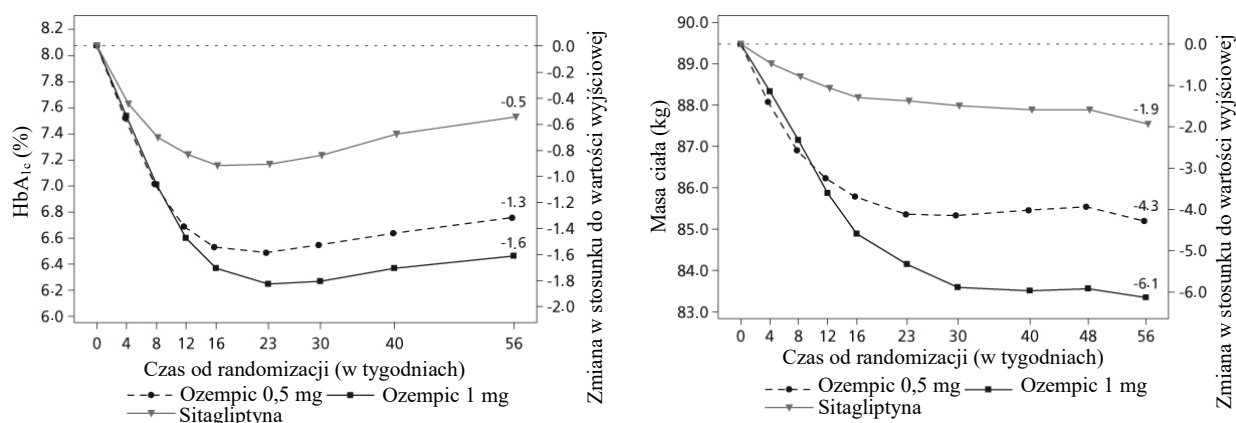
*SUSTAIN 2 – Ozempic w porównaniu do sitagliptyny, oba w skojarzeniu z 1–2 doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (metforminą i (lub) tiazolidynodionami)*

W trwającym 56 tygodni badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z aktywną kontrolą, populację 1231 pacjentów zrandomizowano do grup przyjmujących Ozempic w dawce 0,5 mg raz na tydzień, Ozempic w dawce 1 mg raz na tydzień lub sitagliptynę w dawce 100 mg raz na dobę, w skojarzeniu z metforminą (94%) i (lub) tiazolidynodionami (6%).

**Tabela 3 SUSTAIN 2: Wyniki po 56 tygodniach badania**

	<b>Semaglutyd 0,5 mg</b>	<b>Semaglutyd 1 mg</b>	<b>Sitagliptyna 100 mg</b>
Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (Intent-to-Treat, ITT) (N)	409	409	407
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Wartość wyjściowa (średnia)	8,0	8,0	8,2
Zmiana po 56 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-1,3	-1,6	-0,5
Różnica w porównaniu z sitagliptyną [95% CI]	-0,8 [-0,9; -0,6] <sup>a</sup>	-1,1 [-1,2; -0,9] <sup>a</sup>	-
<b>Pacjenci (%), którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b>	69	78	36
<b>Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)</b>			
Wartość wyjściowa (średnia)	9,3	9,3	9,6
Zmiana po 56 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-2,1	-2,6	-1,1
<b>Masa ciała (kg)</b>			
Wartość wyjściowa (średnia)	89,9	89,2	89,3
Zmiana po 56 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-4,3	-6,1	-1,9
Różnica w porównaniu z sitagliptyną [95% CI]	-2,3 [-3,1; -1,6] <sup>a</sup>	-4,2 [-4,9; -3,5] <sup>a</sup>	-

<sup>a</sup>p <0,0001 (dwustronny) dla przewagi



**Rysunek 1 Średnia zmiana wartości HbA<sub>1c</sub> (%) i masy ciała (kg) od poziomu wyjściowego do 56. tygodnia badania**

***SUSTAIN 7 – Ozempic w porównaniu do dulaglutynu, oba w skojarzeniu z metforminą***

W trwającym 40 tygodni badaniu prowadzonym metodą otwartej próby 1201 pacjentów, którzy przyjmowali metforminę zrandomizowano do równolicznych grup, w których pacjenci przyjmowali odpowiednio Ozempic w dawce 0,5 mg, dulaglutyd w dawce 0,75 mg, Ozempic w dawce 1 mg lub dulaglutyd w dawce 1,5 mg, wszystkie podawane raz na tydzień. W badaniu porównano Ozempic w dawce 0,5 mg do dulaglutynu w dawce 0,75 mg oraz Ozempic w dawce 1 mg do dulaglutynu w dawce 1,5 mg.

Zaburzenia żołądka i jelit były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi i występowały u podobnego odsetka pacjentów przyjmujących Ozempic w dawce 0,5 mg [129 pacjentów (43%)], Ozempic w dawce 1 mg [133 pacjentów (44%)] i dulaglutyd w dawce 1,5 mg [143 pacjentów (48%)]; zaburzenia żołądka i jelit wystąpiły u mniejszej liczby pacjentów, którzy przyjmowali dulaglutyd w dawce 0,75 mg [100 pacjentów (33%)].

W tygodniu 40. zanotowano przyspieszenie tętna w przypadku produktu Ozempic (0,5 mg i 1 mg) o odpowiednio 2,4 i 4,0 uderzeń/min oraz w przypadku dulaglutynu (0,75 mg i 1,5 mg) o odpowiednio 1,6 i 2,1 uderzeń/min.

**Tabela 4 SUSTAIN 7: Wyniki po 40 tygodniach badania**

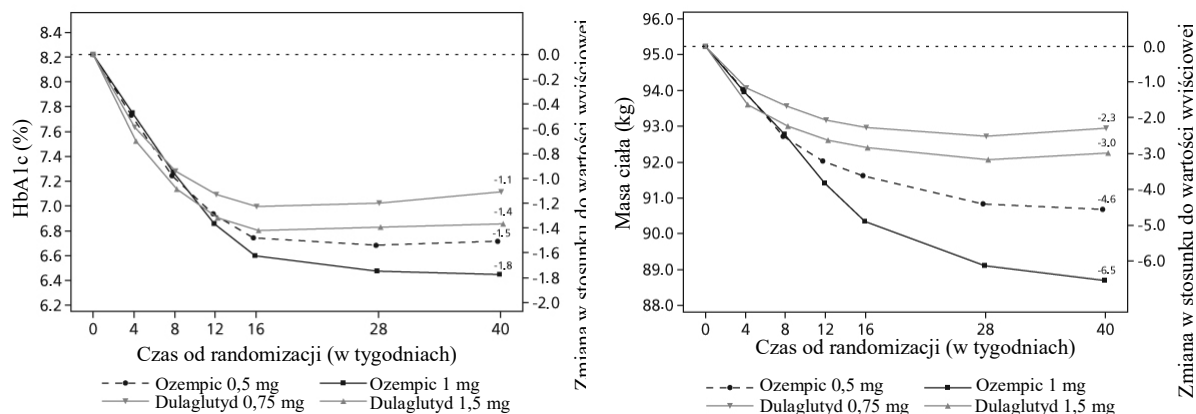
	<b>Semaglutyd 0,5 mg</b>	<b>Semaglutyd 1 mg</b>	<b>Dulaglutyd 0,75 mg</b>	<b>Dulaglutyd 1,5 mg</b>
Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (Intent-to-Treat, ITT) (N)	301	300	299	299
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				
Wartość wyjściowa (średnia)	8,3	8,2	8,2	8,2
Zmiana po 40 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-1,5	-1,8	-1,1	-1,4
Różnica w porównaniu z dulaglutynem [95% CI]	-0,4 <sup>b</sup> [-0,6, -0,2] <sup>a</sup>	-0,4 <sup>c</sup> [-0,6, -0,3] <sup>a</sup>	-	-
<b>Pacjenci (%), którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b>	68	79	52	67
<b>Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)</b>				
Wartość wyjściowa (średnia)	9,8	9,8	9,7	9,6
Zmiana po 40 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-2,2	-2,8	-1,9	-2,2
<b>Masa ciała (kg)</b>				
Wartość wyjściowa (średnia)	96,4	95,5	95,6	93,4
Zmiana po 40 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-4,6	-6,5	-2,3	-3,0

Różnica w porównaniu z dulaglutydem [95% CI]	-2,3 <sup>b</sup> [-3,0, -1,5] <sup>a</sup>	-3,6 <sup>c</sup> [-4,3, -2,8] <sup>a</sup>	-	-
--	--	--	---	---

<sup>a</sup>p <0,0001 (dwustronny) dla przewagi

<sup>b</sup>Ozempic 0,5 mg w porównaniu do dulaglutydu 0,75 mg

<sup>c</sup>Ozempic 1 mg w porównaniu do dulaglutydu 1,5 mg



**Rysunek 2 Średnia zmiana wartości HbA<sub>1c</sub> (%) i masy ciała (kg) od wartości wyjściowej do wartości w 40. tygodniu badania**

SUSTAIN 3 – Ozempic w porównaniu do eksenatydu ER, oba w skojarzeniu z metforminą lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika

W trwającym 56 tygodni badaniu prowadzonym metodą otwartej próby 813 pacjentów przyjmujących metforminę w monoterapii (49%) lub metforminę i pochodną sulfonilomocznika (45%) lub inne leki (6%) zrandomizowano do grup przyjmujących produkt leczniczy Ozempic w dawce 1 mg lub eksenatyd ER w dawce 2 mg raz na tydzień.

**Tabela 5 SUSTAIN 3: Wyniki po 56 tygodniach badania**

	<b>Semaglutyd 1 mg</b>	<b>Eksenatyd ER 2 mg</b>
Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (Intent-to-Treat, ITT) (N)	404	405
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Wartość wyjściowa (średnia)	8,4	8,3
Zmiana po 56 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-1,5	-0,9
Różnica w porównaniu z eksenatydem [95% CI]	-0,6 [-0,8; -0,4] <sup>a</sup>	-
<b>Pacjenci (%), którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b>	67	40
<b>Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)</b>		
Wartość wyjściowa (średnia)	10,6	10,4
Zmiana po 56 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-2,8	-2,0
<b>Masa ciała (kg)</b>		
Wartość wyjściowa (średnia)	96,2	95,4
Zmiana po 56 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-5,6	-1,9
Różnica w porównaniu z eksenatydem [95% CI]	-3,8 [-4,6; -3,0] <sup>a</sup>	-

<sup>a</sup>p <0,0001 (dwustronny) dla przewagi

SUSTAIN 4 – Ozempic w porównaniu do insuliny glargine, oba w skojarzeniu z 1–2 doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (metforminą lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika)

W trwającym 30 tygodni badaniu prowadzonym metodą otwartej próby z użyciem leku porównawczego, populację 1089 pacjentów zrandomizowano do grup przyjmujących produkt leczniczy Ozempic w dawce 0,5 mg raz na tydzień, produkt leczniczy Ozempic w dawce 1 mg raz na tydzień lub insulinę glargine raz na dobę łącznie z leczeniem podstawowym metforminą (48%) lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika (51%).

**Tabela 6 SUSTAIN 4: Wyniki po 30 tygodniach badania**

	<b>Semaglutyd 0,5 mg</b>	<b>Semaglutyd 1 mg</b>	<b>Insulina glargine</b>
Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (Intent-to-Treat, ITT) (N)	362	360	360
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Wartość wyjściowa (średnia)	8,1	8,2	8,1
Zmiana po 30 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-1,2	-1,6	-0,8
Różnica w porównaniu z insuliną glargine [95% CI]	-0,4 [-0,5; -0,2] <sup>a</sup>	-0,8 [-1,0; -0,7] <sup>a</sup>	-
<b>Pacjenci (%), którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b>	57	73	38
<b>Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)</b>			
Wartość wyjściowa (średnia)	9,6	9,9	9,7
Zmiana po 30 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-2,0	-2,7	-2,1
<b>Masa ciała (kg)</b>			
Wartość wyjściowa (średnia)	93,7	94,0	92,6
Zmiana po 30 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-3,5	-5,2	+1,2
Różnica w porównaniu z insuliną glargine [95% CI]	-4,6 [-5,3; -4,0] <sup>a</sup>	-6,34 [-7,0; -5,7] <sup>a</sup>	-

<sup>a</sup>p <0,0001 (dwustronny) dla przewagi

*SUSTAIN 5 – Ozempic w porównaniu do placebo, oba w skojarzeniu z insuliną bazową*

W trwającym 30 tygodni badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, 397 pacjentów z cukrzycą w niewystarczającym stopniu kontrolowaną insuliną bazową z metforminą lub bez metforminy, zrandomizowano do grup przyjmujących produkt leczniczy Ozempic w dawce 0,5 mg raz na tydzień, produkt leczniczy Ozempic w dawce 1 mg raz na tydzień lub placebo.

**Tabela 7 SUSTAIN 5: Wyniki po 30 tygodniach badania**

	<b>Semaglutyd 0,5 mg</b>	<b>Semaglutyd 1 mg</b>	<b>Placebo</b>
Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (Intent-to-Treat, ITT) (N)	132	131	133
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Wartość wyjściowa (średnia)	8,4	8,3	8,4
Zmiana po 30 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-1,4	-1,8	-0,1
Różnica w porównaniu z placebo [95% CI]	-1,4 [-1,6; -1,1] <sup>a</sup>	-1,8 [-2,0; -1,5] <sup>a</sup>	-
<b>Pacjenci (%), którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b>	61	79	11
<b>Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)</b>			
Wartość wyjściowa (średnia)	8,9	8,5	8,6

Zmiana po 30 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-1,6	-2,4	-0,5
<b>Masa ciała (kg)</b>			
Wartość wyjściowa (średnia)	92,7	92,5	89,9
Zmiana po 30 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-3,7	-6,4	-1,4
Różnica w porównaniu z placebo [95% CI]	-2,3 [-3,3; -1,3] <sup>a</sup>	-5,1 [-6,1; -4,0] <sup>a</sup>	-

<sup>a</sup>p <0,0001 (dwustronny) dla przewagi

### *SUSTAIN 9 - Ozempic w porównaniu do placebo jako leczenie dodane do inhibitora SGLT2 z lub bez metforminy lub sulfonylomocznika*

W trwającym 30 tygodni badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, 302 pacjentów z cukrzycą w niewystarczającym stopniu kontrolowaną podczas leczenia inhibitorem SGLT2 z lub bez metforminy lub sulfonylomocznika, przydzielono losowo do grupy otrzymującej semaglutyd w dawce 1,0 mg raz w tygodniu lub do grupy otrzymującej placebo.

**Tabela 8 SUSTAIN 9: Wyniki po 30 tygodniach badania**

	<b>Semaglutyd 1 mg</b>	<b>Placebo</b>
Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (Intent-to-Treat, ITT) (N)	151	151
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Wartość wyjściowa (średnia)	8,0	8,1
Zmiana po 30 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-1,5	-0,1
Różnica w porównaniu z placebo [95% CI]	-1,4 [-1,6, -1,2] <sup>a</sup>	-
<b>Pacjenci (%), którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b>	78,7	18,7
<b>Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)</b>		
Wartość wyjściowa (średnia)	9,1	8,9
Zmiana po 30 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-2,2	0,0
<b>Masa ciała (kg)</b>		
Wartość wyjściowa (średnia)	89,6	93,8
Zmiana po 30 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-4,7	-0,9
Różnica w porównaniu z placebo [95% CI]	-3,8 [-4,7, -2,9] <sup>a</sup>	-

<sup>a</sup>p <0,0001 (dwustronny) dla przewagi, skorygowany pod względem wielokrotności na podstawie hierarchicznego schematu badania wartości HbA<sub>1c</sub> i masy ciała

### *Leczenie skojarzone z pochodną sulfonylomocznika stosowaną w monoterapii*

W badaniu SUSTAIN 6 (patrz podpunkt „Choroby sercowo-naczyniowe”) 123 pacjentów wyjściowo przyjmowało pochodne sulfonylomocznika w monoterapii. Wyjściowe wartości HbA<sub>1c</sub> dla grup przyjmujących produkt leczniczy Ozempic w dawce 0,5 mg, produkt leczniczy Ozempic w dawce 1 mg i placebo wynosiły odpowiednio 8,2%, 8,4% i 8,4%. Zmiany wartości HbA<sub>1c</sub> po 30 tygodniach badania dla grup przyjmujących produkt leczniczy Ozempic w dawce 0,5 mg, produkt leczniczy Ozempic w dawce 1 mg i placebo wynosiły odpowiednio -1,6%, -1,5% i 0,1%.

### *Leczenie skojarzone mieszaną insulin ±1–2 doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi*

W badaniu SUSTAIN 6 (patrz podpunkt „Choroby sercowo-naczyniowe”) 867 pacjentów wyjściowo przyjmowało mieszaną insulin (w połączeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub bez). Wyjściowe wartości HbA<sub>1c</sub> dla grup przyjmujących produkt leczniczy Ozempic w dawce 0,5 mg,

produkt leczniczy Ozempic w dawce 1 mg i placebo wynosiły odpowiednio 8,8%, 8,9% i 8,9%. Zmiany wartości HbA<sub>1c</sub> po 30 tygodniach badania dla grup przyjmujących produkt leczniczy Ozempic w dawce 0,5 mg, produkt leczniczy Ozempic w dawce 1 mg i placebo wynosiły odpowiednio -1,3%, -1,8% i -0,4%.

#### Choroby układu sercowo-naczyniowego

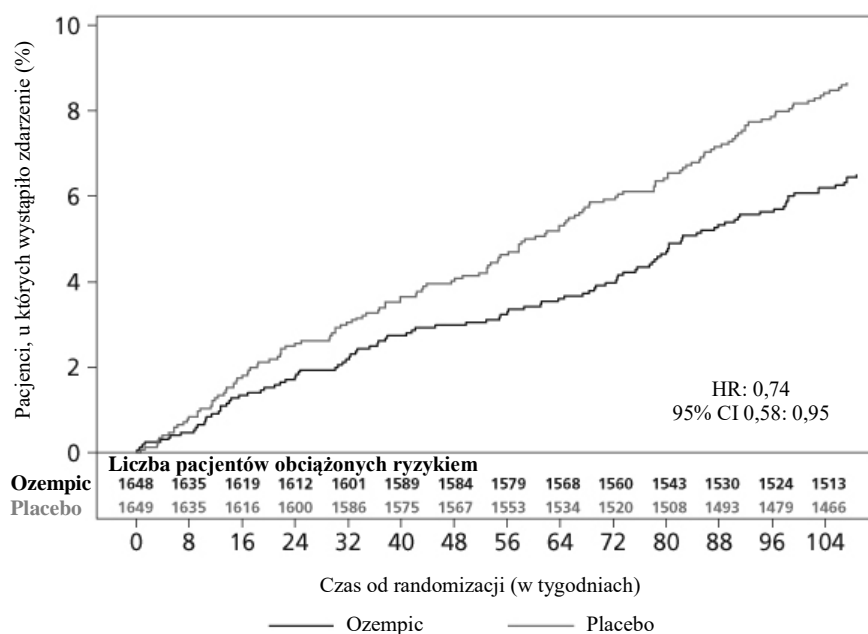
W trwającym 104 tygodnie badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (SUSTAIN 6), 3297 pacjentów z cukrzycą typu 2 obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym zrandomizowano do grup przyjmujących produkt leczniczy Ozempic w dawce 0,5 mg raz na tydzień, produkt leczniczy Ozempic w dawce 1 mg raz na tydzień lub placebo w połączeniu z leczeniem standardowym. Okres obserwacji trwał 2 lata. Badanie ukończyło 98% pacjentów, zaś stan zdrowia w punkcie końcowym badania był znany w przypadku 99,6% pacjentów.

W badanej populacji 1598 pacjentów (48,5%) było w wieku  $\geq 65$  lat, 321 (9,7%) pacjentów było w wieku  $\geq 75$  lat i 20 (0,6%) pacjentów było w wieku  $\geq 85$  lat. W grupie badanej było 2358 pacjentów z prawidłową czynnością lub łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, 832 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek oraz 107 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub chorobą nerek w stadium końcowym. W populacji pacjentów znalazło się 61% mężczyzn, średnia wieku wynosiła 65 lat, a średni wskaźnik BMI wynosił 33 kg/m<sup>2</sup>. Średni czas trwania cukrzycy wynosił 13,9 lat.

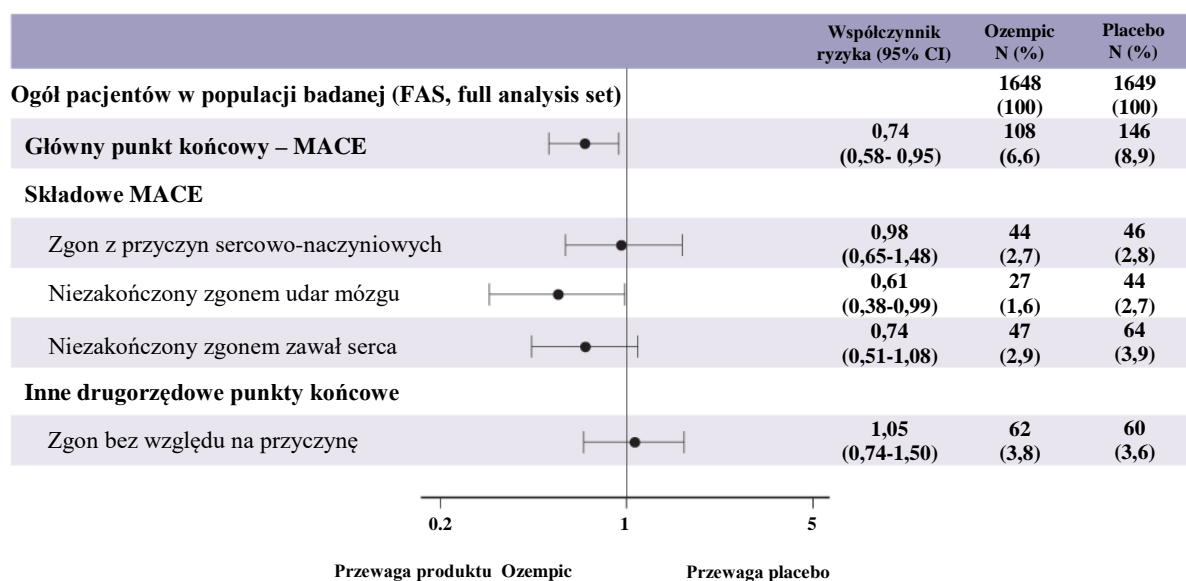
Głównym punktem końcowym był czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego ciężkiego niepożądanego incydentu sercowo-naczyniowego (MACE): zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończonego zgonem zawału serca lub niezakończonego zgonem udaru mózgu.

Całkowita liczba zdarzeń, które stanowiły główne elementy złożonego punktu końcowego MACE wyniosła 254, w tym 108 (6,6%) w grupie semaglutynu i 146 (8,9%) w grupie placebo. Wyniki dotyczące głównego i drugorzędowego punktu końcowego w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego przedstawiono na rysunku 4. Leczenie semaglutynem o 26% zmniejszyło ryzyko wystąpienia głównego złożonego punktu końcowego w postaci zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończonego zgonem zawału serca lub niezakończonego zgonem udaru mózgu. Całkowita liczba zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończonych zgonem zawałów serca lub niezakończonych zgonem udarów mózgu wyniosła odpowiednio 90, 111 i 71; w tym liczba pacjentów leczonych semaglutynem wyniosła odpowiednio 44 (2,7%), 47 (2,9%) i 27 (1,6%) (rysunek 4). Zmniejszenie ryzyka wystąpienia głównego złożonego punktu końcowego wynikało głównie ze zmniejszenia liczby niezakończonych zgonem udarów mózgu (o 39%) oraz zmniejszenia liczby niezakończonych zgonem zawałów serca (o 26%) (rysunek 3).





**Rysunek 3 Wykres Kaplana-Meiera dla czasu do pierwszego wystąpienia złożonego punktu końcowego: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawału serca lub niezakończony zgonem udaru mózgu (SUSTAIN 6)**



**Rysunek 4 Wykres drzewkowy (typu forest plot): analiza czasu do pierwszego wystąpienia złożonego punktu końcowego, jego składowych oraz zgonu bez względu na przyczynę (SUSTAIN 6)**

Stwierdzono 158 przypadków wystąpienia nefropatii lub pogorszenia istniejącej nefropatii. Współczynnik ryzyka [95% CI] dla czasu do wystąpienia nefropatii (wystąpienia nowych przypadków przetrwałej makroalbuminurii, trwałego podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy, konieczności ciągłej terapii nerkozastępczej lub zgonu w związku z chorobą nerek) wyniósł 0,64 [0,46; 0,88] i był głównie wynikiem wystąpienia nowych przypadków przetrwałej makroalbuminurii.

#### Masa ciała

Po roku leczenia zmniejszenie masy ciała o  $\geq 5\%$  i  $\geq 10\%$  uzyskano u większego odsetka pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Ozempic w dawce 0,5 mg (46% i 13%) oraz produkt leczniczy

Ozempic w dawce 1 mg (52 – 62% i 21 – 24%), w porównaniu z pacjentami przyjmującymi aktywne leki porównawcze: sitagliptynę (18% i 3%) lub eksenatyd ER (17% i 4%).

W trwającym 40 tygodni badaniu porównawczym z dulaglutydem, zmniejszenie masy ciała o  $\geq 5\%$  i  $\geq 10\%$  uzyskano u większego odsetka pacjentów przyjmujących Ozempic w dawce 0,5 mg (44% i 14%) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi dulaglutyd w dawce 0,75 mg (23% i 3%), jak również u większego odsetka pacjentów przyjmujących Ozempic w dawce 1 mg (do 63% i 27%) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi dulaglutyd w dawce 1,5 mg (30% and 8%).

W badaniu SUSTAIN 6 zaobserwowano istotne i trwałe zmniejszenie masy ciała w okresie od początku badania do 104. tygodnia badania u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Ozempic odpowiednio w dawce 0,5 mg i 1 mg w porównaniu z pacjentami przyjmującymi 0,5 mg i 1 mg placebo w połączeniu z leczeniem standardowym (odpowiednio -3,6 kg i -4,9 kg w porównaniu z -0,7 kg i -0,5 kg).

#### Ciśnienie krwi

Obserwowano istotne zmniejszenie średniego ciśnienia skurczowego krwi u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Ozempic w dawce 0,5 mg (3,5–5,1 mmHg) lub 1 mg (5,4–7,3 mmHg) w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną bazową. W odniesieniu do ciśnienia rozkurczowego nie obserwowano istotnych różnic między semaglutydem a lekami porównawczymi.

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań semaglutylu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

W porównaniu z natywnym GLP-1 semaglutylid charakteryzuje się wydłużonym okresem półtrwania wynoszącym około 1 tygodnia, co daje możliwość podawania podskórnego raz na tydzień. Głównym mechanizmem wydłużonego działania produktu jest wiązanie z albuminami, prowadzące do zmniejszenia klirensu nerkowego produktu oraz jego ochrony przed rozkładem metabolicznym. Ponadto semaglutylid wykazuje oporność na rozkład przez enzym DPP-4.

#### Wchłanianie

Maksymalne stężenie występowało po 1–3 dniach po podaniu dawki. Stan stacjonarny był osiągnięty po 4–5 tygodniach podawania leku w dawce raz na tydzień. U pacjentów z cukrzycą typu 2 średnie stężenia w stanie stacjonarny po podskórnym podawaniu semaglutylu w dawce 0,5 mg i 1 mg, wynosiły odpowiednio około 16 nmol/l i 30 nmol/l. Ekspozycja na semaglutylid zwiększała się dla dawek 0,5 mg i 1 mg w sposób proporcjonalny do dawki. Po podskórnym podawaniu semaglutylu w brzuch, udo lub ramię ekspozycja na lek była podobna. Bezwzględna biodostępność semaglutylu w podaniu podskórnym wyniosła 89%.

#### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji semaglutylu po podskórnym podaniu pacjentom z cukrzycą typu 2 wynosiła około 12,5 l. Semaglutylid był w znacznym stopniu (>99%) wiązany przez albuminy osocza.

#### Metabolizm

Przed wydalaniem semaglutylid jest intensywnie metabolizowany na drodze proteolitycznego rozkładu szkieletu peptydowego z następującą beta-oksydacją łańcucha bocznego kwasu tłuszczowego. Przypuszcza się, że w metabolizmie semaglutylu uczestniczy enzym obojętna endopeptydaza (NEP).

#### Eliminacja

W badaniu obejmującym podskórne podanie pojedynczej dawki znakowanego radioizotopem semaglutylu stwierdzono, że semaglutylid był wydalany głównie z moczem i kałem; około 2/3 było wydalane z moczem, zaś około 1/3 — z kałem. Około 3% dawki było wydalane z moczem jako

semaglutyd niezmieniony. U pacjentów z cukrzycą typu 2 klirens semaglutylu wynosił około 0,05 l/h. Przy okresie półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około 1 tydzień, semaglutyd powinien pozostawać w krążeniu przez około 5 tygodni po podaniu ostatniej dawki.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Osoby w podeszłym wieku

Jak stwierdzono na podstawie danych z badań fazy IIIa z udziałem pacjentów w wieku 20–86 lat, wiek pacjentów nie miał wpływu na farmakokinetykę semaglutylu.

##### Płeć, rasa i pochodzenie etniczne

Płeć, rasa (przedstawiciele rasy białej, rasy czarnej lub afroamerykańskiej, rasy azjatyckiej) i pochodzenie etniczne (Hiszpanie, Latynosi, osoby pochodzenia nie latynoskiego, nie hiszpańskiego) nie miały wpływu na farmakokinetykę semaglutylu.

##### Masa ciała

Masa ciała ma wpływ na ekspozycję na semaglutyd. Większa masa ciała prowadzi do zmniejszenia ekspozycji; 20-procentowa różnica masy między dwiema osobami prowadzi do około 16-procentowej różnicy w ekspozycji na lek. Dawki semaglutylu wynoszące 0,5 mg i 1 mg zapewniają odpowiednią ekspozycję ogólnoustrojową u pacjentów z masą ciała w zakresie od 40 do 198 kg.

##### Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek nie miały istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę semaglutylu. Wykazano to po podaniu pojedynczej dawki 0,5 mg semaglutylu pacjentom z różnym stopniem zaburzenia czynności nerek (pacjentom z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz pacjentom dializowanym) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Wykazano to również w przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2 i zaburzeniem czynności nerek na podstawie wyników badań klinicznych fazy IIIa, chociaż doświadczenie ze stosowaniem leku u pacjentów z chorobą nerek w stadium końcowym było ograniczone.

##### Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby nie miały wpływu na ekspozycję na semaglutyd. Farmakokinetykę semaglutylu oceniano u pacjentów z różnym stopniem zaburzenia czynności wątroby (pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby, w badaniu obejmującym podanie semaglutylu w pojedynczej dawce 0,5 mg.

##### Dzieci i młodzież

Nie badano stosowania semaglutylu u dzieci i młodzieży.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym lub genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Efektom działania leków z grupy agonistów receptora GLP-1 u gryzoni były niestanowiące zagrożenia dla życia guzy tarczycy wywodzące się z komórek C. W trwających dwa lata badaniach nad rakotwórczością, semaglutyd u szczurów i myszy przy klinicznie istotnej ekspozycji wywoływał guzy tarczycy wywodzące się z komórek C. Nie zaobserwowano występowania żadnych innych guzów związanych z leczeniem. Guzy z komórek C u gryzoni są wynikiem niegenotoksycznego, swoistego mechanizmu, w którym pośredniczy receptor GLP-1, a na który gryzonie są szczególnie wrażliwe. Znaczenie tego mechanizmu u ludzi uważa się za niewielkie, lecz nie można wykluczyć go całkowicie.

W badaniach płodności u szczurów semaglutyd nie wpływał na reprodukcyjność ani płodność samców. U samic przy dawkach powodujących zmniejszenie masy ciała matki stwierdzano wydłużenie cyklu jajeczkowania oraz niewielkie skrócenie fazy *cialka żółtego* (owulacji).

W badaniach rozwoju zarodkowo-płodowego szczurów semaglutyd wykazywał działanie embriotoksyczne przy ekspozycji mniejszej niż ekspozycja klinicznie istotna. Semaglutyd wywoływał znaczne zmniejszenie masy ciała matki oraz przeżywalności i wzrostu zarodków. U płodów obserwowano ciężkie deformacje szkieletowe i trzewne, w tym wpływ na kości długie, żebra, kręgi, ogon, naczynia krwionośne i komory mózgu. Wyniki oceny mechanistycznej wskazują, że mechanizm embriotoksyczności obejmował zachodzące za pośrednictwem receptorów GLP-1 zaburzenie podaży substancji odżywczych do zarodka poprzez szczurzy pęcherzyk żółtkowy. Ze względu na różnice w anatomii i czynności pęcherzyka żółtkowego między poszczególnymi gatunkami oraz ze względu na brak ekspresji receptora GLP-1 w pęcherzyku żółtkowym u naczelnych innych niż ludzie, uznaje się za mało prawdopodobne, że opisywany mechanizm może mieć znaczenie u ludzi. Jednakże, nie można wykluczyć bezpośredniego wpływu semaglutylu na płód.

W badaniach dotyczących szkodliwego wpływu semaglutylu na reprodukcję królików i małą *cynomolgus*, stwierdzono zwiększony odsetek poronień i nieznacznie zwiększoną częstość nieprawidłowości rozwoju płodu przy klinicznie istotnej ekspozycji na semaglutyd. Te obserwacje były zbieżne ze znacznym zmniejszeniem masy ciała matki, wynoszącym do 16%. Nie wiadomo, czy obserwowane skutki miały związek ze zmniejszonym spożyciem pokarmów przez matkę w związku z bezpośrednim działaniem na GLP-1.

Dokonano oceny wzrostu i rozwoju pourodzeniowego u małą *cynomolgus*. Stwierdzono nieznacznie mniejsze rozmiary niemowląt przy urodzeniu, jednak w okresie karmienia piersią różnice ulegały zatarciu.

U młodych szczurów semaglutyd powodował opóźnienie dojrzewania płciowego zarówno u samców, jak i u samic. Obserwowane opóźnienia nie miały wpływu na płodność i zdolność do reprodukcji u każdej z płci, jak również na zdolność utrzymania ciąży u samic.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Disodu fosforan dwuwodny  
Glikol propylenowy  
Fenol  
Kwas solny (do dostosowania pH)  
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

Okres ważności w trakcie stosowania: 6 tygodni.

Po pierwszym użyciu: przechowywać w temperaturze poniżej 30°C lub w lodówce (od 2°C do 8°C). Nie zamrażać ani nie stosować produktu Ozempic jeśli został on zamrożony. Jeśli wstrzykiwacz nie jest używany, należy nakładać nasadkę na wstrzykiwacz w celu ochrony przed światłem.

Po każdym wstrzyknięciu należy zdjąć igłę i przechowywać wstrzykiwacz bez nałożonej igły. Może to zapobiec blokowaniu się igieł, zanieczyszczeniu, zakażeniu, wyciekaniu roztworu i niedokładnemu dawkowaniu.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przed pierwszym użyciem: Przechowywać w lodówce (od 2°C do 8°C). Przechowywać z dala od elementu chłodzącego.

Nie zamrażać ani nie używać produktu Ozempic jeśli został on zamrożony.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

W celu ochrony przed światłem nakładać nasadkę na wstrzykiwacz.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Wkład szklany 1,5 ml lub 3 ml (szkło typu I) zamknięty z jednej strony tłokiem gumowym (chlorobutyl), zaś z drugiej strony nasadką aluminiową z laminowaną wkładką gumową (chlorobutyl/poliizopren). Wkład znajduje się w jednorazowym fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu wykonanym z polipropylenu, polioksymetylenu, poliwęglanu i kopolimeru akrylonitrylo-butadieno-styrenowego.

Wielkości opakowań:

Ozempic 0,25 mg roztwór do wstrzykiwań: każdy fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 1,5 ml roztworu i umożliwia podanie 4 dawek po 0,25 mg.

1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz i 4 jednorazowe igły NovoFine Plus.

Ozempic 0,5 mg roztwór do wstrzykiwań: każdy fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 1,5 ml roztworu i umożliwia podanie 4 dawek po 0,5 mg

1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz i 4 jednorazowe igły NovoFine Plus.

3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze i 12 jednorazowych igieł NovoFine Plus.

Ozempic 1 mg roztwór do wstrzykiwań: każdy fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 3 ml roztworu i umożliwia podanie 4 dawek po 1 mg

1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz i 4 jednorazowe igły NovoFine Plus.

3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze i 12 jednorazowych igieł NovoFine Plus.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Należy poinformować pacjenta, aby usuwał igłę po każdym wstrzyknięciu i przechowywał wstrzykiwacz bez nałożonej igły. Może to zapobiec blokowaniu się igieł, zanieczyszczeniu, zakażeniu, wyciekaniu roztworu i niedokładnemu dawkowaniu leku. Igły i inne odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Wstrzykiwacz może być stosowany tylko przez jedną osobę.

Produkt leczniczy Ozempic nie powinien być stosowany, jeśli nie jest przezroczysty i bezbarwny lub prawie bezbarwny.

Produktu leczniczego Ozempic nie należy stosować jeśli był zamrożony.

Produkt leczniczy Ozempic można podawać stosując igły o długości do 8 mm. Wstrzykiwacz jest przeznaczony do stosowania z jednorazowymi igłami NovoFine lub NovoTwist. W skład opakowania wchodzi igły NovoFine Plus.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Dania

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1251/002  
EU/1/17/1251/003  
EU/1/17/1251/004  
EU/1/17/1251/005  
EU/1/17/1251/006

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 lutego 2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.