

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite

identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt

rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Wegovy 0,25 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Wegovy 0,5 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Wegovy 1 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Wegovy 1,7 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Wegovy 2,4 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Wegovy 0,25 mg FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Wegovy 0,5 mg FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Wegovy 1 mg FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Wegovy 1,7 mg FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Wegovy 2,4 mg FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Stilou injector (pen) preumplut, doză unică

Wegovy 0,25 mg soluție injectabilă

Fiecare doză unică a stiloului injector (pen-ului) preumplut conține semaglutidă* 0,25 mg în 0,5 ml

soluție. Un ml soluție conține semaglutidă* 0,5 mg.

Wegovy 0,5 mg soluție injectabilă

Fiecare doză unică a stiloului injector (pen- ului) preumplut conține semaglutidă* 0,5 mg în 0,5 ml

soluție. Un ml soluție conține semaglutidă* 1 mg.

Wegovy 1mg soluție injectabilă

Fiecare doză unică a stiloului injector (pen- ului) preumplut conține semaglutidă* 1 mg în 0,5 ml

soluție. Un ml soluție conține semaglutidă* 2 mg.

Wegovy 1,7mg soluție injectabilă

Fiecare doză unică a stiloului injector (pen- ului) preumplut conține semaglutidă* 1,7 mg în 0,75 ml

soluție. Un ml soluție conține semaglutidă* 2,27 mg.

Wegovy 2,4mg soluție injectabilă

Fiecare doză unică a stiloului injector (pen- ului) preumplut conține semaglutidă* 2,4 mg în 0,75 ml

soluție. Un ml soluție conține semaglutidă* 3,2 mg.

Stilou injector (pen) preumplut, FlexTouch

Wegovy 0,25 mg FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține semaglutidă* 1 mg în 1,5 ml soluție. Un ml soluție

conține semaglutidă* 0,68 mg. Un stilou injector (pen) preumplut conține 4 doze de 0,25 mg.

Wegovy 0,5 mg FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

1,5 ml: Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține semaglutidă* 2 mg în 1,5 ml soluție. Un ml

soluție conține semaglutidă* 1,34 mg. Un stilou injector (pen) preumplut conține 4 doze de 0,5 mg.

3 ml: Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține semaglutidă* 2 mg în 3 ml soluție. Un ml soluție

conține semaglutidă* 0,68 mg. Un stilou injector (pen) preumplut conține 4 doze de 0,5 mg

Wegovy 1 mg FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține semaglutidă* 4 mg în 3 ml soluție. Un ml soluție

conține semaglutidă* 1,34 mg. Un stilou injector (pen) preumplut conține 4 doze de 1 mg.

Wegovy 1,7 mg FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stiloul injector (pen) preumplut conține semaglutidă* 6,8 mg în 3 ml soluție. Un ml soluție

conține semaglutidă* 2,27 mg. Un stilou injector (pen) preumplut conține 4 doze de 1,7 mg.

Wegovy 2,4 mg FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține semaglutidă* 9,6 mg în 3 ml soluție. Un ml soluție

conține semaglutidă* 3,2 mg. Un stilou injector (pen) preumplut conține 4 doze de 2,4 mg.

*analog al peptidei umane 1, asemănătoare glucagonului (GLP- 1), produs pe celulele de

Saccharomyces cerevisiae, prin tehnologia ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție limpede și incoloră, izotonă;
pH=7,4.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Wegovy este indicat ca adjuvant la un regim alimentar hipocaloric și la o activitate fizică crescută

pentru gestionarea greutatei corporale, inclusiv scăderea în greutate și menținerea greutatei, la adulți cu

un indice de masă corporală (IMC) inițial de

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obezitate), sau
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ până la $< 30 \text{ kg/m}^2$ (supraponderalitate) în prezența cel puțin a unei comorbidități

legate de greutate, de exemplu, disglucemie (pre-diabet sau diabet zaharat de tip 2),

hipertensiune, dislipidemie, apnee în somn de tip obstructiv sau boli cardiovasculare.

Pentru rezultatele studiilor privind reducerea riscului cardiovascular, insuficiența cardiacă legată de

obezitate și populațiile studiate, vezi pct. 5.1

Adolescenți (≥ 12 ani)

Wegovy este indicat ca adjuvant la un regim alimentar hipocaloric și la o activitate fizică crescută,

pentru gestionarea greutății corporale, la adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste cu:

- obezitate* și
- greutate corporală de peste 60 kg.

Tratamentul cu Wegovy trebuie întrerupt și reevaluat dacă pacienților adolescenți nu le-a scăzut IMC

cu cel puțin 5% după 12 săptămâni de administrare a dozei de 2,4 mg, sau a dozei maxime tolerate.

*Obezitate (IMC $\geq$ percentila 95) cum sunt definite în graficele de creștere a IMC specifice sexului și vârstei (CDC.gov)

(vezi Tabelul 1).

Tabelul 1 Punctele limită ale IMC pentru obezitate ($\geq$ percentila 95) în funcție de sex și vârstă, la

pacienții adolescenți cu vârstă de 12 ani și peste (criteriile CDC)

Vârsta (ani)	IMC (kg/m ²) la percentila 95	
	Bărbați	Femei
12	24,2	25,2
12,5	24,7	25,7
13	25,1	26,3
13,5	25,6	26,8
14	26,0	27,2
14,5	26,4	27,7
15	26,8	28,1
15,5	27,2	28,5
16	27,5	28,9
16,5	27,9	29,3
17	28,2	29,6
17,5	28,6	30,0

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza de întreținere de 2,4 mg semaglutidă, administrată o dată pe săptămână, este atinsă începând cu o

doză de 0,25 mg. Pentru a reduce probabilitatea apariției simptomelor gastrointestinale, doza trebuie

crescută pe o perioadă de 16 săptămâni până la doza de întreținere de 2,4 mg semaglutidă, administrată o dată pe săptămână (vezi Tabelul 2). În caz de simptome gastrointestinale semnificative, luați în considerare întârzierea creșterii dozei sau scăderea dozei la cea anterioară până la ameliorarea

simptomelor. Administrarea de doze săptămânale mai mari de 2,4 mg nu este recomandată.

Tabelul 2 Program de creștere treptată a dozei

Creșterea dozei	Doză săptămânală
Săptămânile 1- 4	0,25 mg
Săptămânile 5-8	0,5 mg
Săptămânile 9-12	1 mg
Săptămânile 13- 16	1,7 mg

Doză de întreținere	2,4 mg
---------------------	--------

Pentru adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, trebuie aplicat același program de creștere a dozei ca și

pentru adulți (vezi Tabelul 2). Doza trebuie crescută până la 2,4 mg (doza de întreținere) sau până la

doza maximă tolerată. Administrarea de doze săptămânale mai mari de 2,4 mg nu este recomandată.

Pacienți cu diabet de tip 2

La inițierea tratamentului cu semaglutidă, la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, trebuie luată în

considerare scăderea dozei de insulină sau de medicamente care stimulează secreția de insulină,

administrare concomitent (cum ar fi sulfoniluree) pentru a reduce riscul de hipoglicemie, vezi pct. 4.4.

Doză omisă

Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil și în decurs de 5 zile după

doza omisă. Dacă au trecut mai mult de 5 zile, trebuie să se renunțe la doza omisă, iar următoarea doză trebuie administrată în ziua programată. În fiecare caz, pacienții își pot relua schema terapeutică

obișnuită, cu administrare o dată pe săptămână. Dacă se omit mai multe doze, trebuie luată în

considerare reducerea dozei inițiale pentru reinițiere.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (vârsta ≥ 65 de ani)

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Experiența terapeutică la pacienții cu vârstă ≥ 85

de ani este limitată, iar o sensibilitate mai mare a anumitor persoane în vârstă nu poate fi exclusă.

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată nu este necesară ajustarea dozei. Experiența

privind utilizarea semaglutidei la pacienții cu insuficiență renală severă este limitată. Semaglutida nu

este recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/minut/1,73 m²), inclusiv

pacienți cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată nu este necesară ajustarea dozei. Experiența

privind utilizarea semaglutidei la pacienții cu insuficiență hepatică severă este limitată. Semaglutida

nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă și trebuie utilizată cu precauție la

pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Nu este necesară ajustarea dozei pentru adolescenți cu vârstă de 12 ani și peste.

Siguranța și eficacitatea semaglutidei la copii cu vârstă sub 12 ani nu au fost stabilite.

Mod de administrare

Administrare subcutanată.

Wegovy se administrează o dată pe săptămână, la orice oră, cu sau fără alimente.

Acesta se injectează subcutanat la nivelul abdomenului, coapsei sau în partea superioară a brațului.

Locul injecției poate fi schimbat. Nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.

Ziua administrării săptămânale poate fi modificată dacă este necesar, atât timp cât intervalul dintre

două doze este de cel puțin 3 zile (> 72 de ore). După selectarea unei noi zile de administrare, trebuie

continuată administrarea o dată pe săptămână.

La administrarea Wegovy stilou injector (pen) preumplut, de unică folosință, stiloul injector (pen- ul)

trebuie apăsăat ferm pe piele până când bara galbenă nu se mai mișcă.

Injecția durează aproximativ

5- 10 secunde.

Pacienții trebuie sfătuiți să citească cu atenție instrucțiunile de utilizare incluse în prospect înainte de

administrarea medicamentului.

Pentru informații suplimentare, înainte de administrare vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului

medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Aspirație în asociere cu anestezia generală sau sedarea profundă

S-au raportat cazuri de aspirație pulmonară la pacienți tratați cu agoniști ai receptorilor GLP- 1 sub

anestezie generală sau sedare profundă. Prin urmare, riscul crescut de conținut gastric rezidual din

cauza golirii gastrice întârziate (vezi pct. 4.8) trebuie luat în considerare înainte de efectuarea

procedurilor cu anestezie generală sau sedare profundă.

Deshidratare

Utilizarea agoniștilor receptorului GLP- 1 poate fi asociată cu reacții adverse gastrointestinale care pot

cauza deshidratare, care, în cazuri rare, poate duce la deteriorarea funcției renale. Pacienții trebuie

avertizați asupra riscului potențial de deshidratare în relație cu reacțiile adverse gastrointestinale și

trebuie să ia măsuri de precauție pentru a evita pierderea de lichide.

Pancreatită acută

Pancreatită acută a fost observată în asociere cu utilizarea agoniștilor receptorului GLP- 1. Pacienții

trebuie informați cu privire la simptomatologia caracteristică pancreatitei acute. Dacă se suspectează

pancreatita, administrarea semaglutidei trebuie întreruptă; dacă este confirmată, administrarea

semaglutidei nu trebuie reluată. La pacienții cu antecedente de pancreatită se recomandă prudență.

În absența altor semne și simptome de pancreatită acută, doar creșterile nivelurilor enzimelor

pancreatice nu sunt predictive pentru pancreatita acută.

Pacienți cu diabet zaharat de tip 2

Semaglutida nu trebuie utilizată ca substitut pentru insulină la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Semaglutida nu trebuie utilizată în combinație cu alți agoniști ai receptorului GLP- 1. Acest aspect nu a

fost evaluat și se ia în considerație posibilitatea creșterii riscului apariției reacțiilor adverse din cauza

supradozării.

Hipoglicemie la pacienții cu diabet zaharat de tip 2

Se cunoaște că insulina și sulfonilureea cauzează hipoglicemie. Pacienții tratați cu semaglutidă în

asociere cu o sulfoniluree sau insulină pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie. Riscul de

hipoglicemie poate fi redus prin scăderea dozei de sulfoniluree sau insulină la inițierea tratamentului

cu un agonist al receptorului GLP- 1.

Retinopatie diabetică la pacienții cu diabet zaharat de tip 2

La pacienții cu retinopatie diabetică tratați cu insulină și semaglutidă s-a observat un risc crescut de apariție a complicațiilor retinopatiei diabetice. Îmbunătățirea rapidă a controlului glicemic a fost asociată cu o agravare temporară a retinopatiei diabetice, dar nu pot fi excluse alte mecanisme.

Pacienții cu retinopatie diabetică care utilizează semaglutidă trebuie monitorizați cu atenție și tratați în

conformitate cu recomandările clinice. Nu există nicio experiență privind tratamentul cu Wegovy la

pacienții cu diabet de tip 2 cu retinopatie diabetică necontrolată sau potențial instabilă. În cazul acestor

pacienți, tratamentul cu Wegovy nu este recomandat.

Grupe de pacienți care nu au fost studiate

Siguranța și eficacitatea Wegovy nu au fost investigate la pacienți:

- tratați cu alte produse pentru gestionarea greutateii corporale,
- cu diabet de tip 1,
- cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2),
- cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2),
- cu insuficiență cardiacă congestivă clasa IV conform Asociației Cardiologice din New York

(NYHA, New York Heart Association).

Nu se recomandă utilizarea la acești pacienți.

Există o experiență limitată cu Wegovy la pacienți:

- cu vârsta de 85 de ani sau peste (vezi pct. 4.2),
- cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 4.2),
- cu boală inflamatorie intestinală,
- cu pareză gastrică diabetică.

Se va utiliza cu precauție la acești pacienți.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Semaglutida poate întârzia evacuarea gastrică și poate influența absorbția medicamentelor administrate

concomitent, pe cale orală. Nu s-a observat niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra ratei

de evacuare gastrică, la pacienții tratați cu semaglutidă 2,4 mg, probabil datorită unui efect de

toleranță. Semaglutida trebuie utilizată cu prudență la pacienții cărora li se administrează medicamente

pe cale orală, care necesită o absorbție gastrointestinală rapidă.

Paracetamol

Semaglutida reduce viteza de evacuare gastrică, fapt evaluat prin farmacocinetica paracetamolului în

timpul unui test alimentar standardizat. $ASC_{0-60min}$ și C_{max} ale paracetamolului au scăzut cu 27% și,

respectiv, 23%, după administrarea concomitentă de semaglutidă 1 mg. Expunerea totală la

paracetamol (ASC_{0-5h}) nu a fost modificată. De reținut că nu s-a observat niciun efect relevant din

punct de vedere clinic asupra paracetamolului administrat concomitent cu semaglutidă. Nu este

necesară ajustarea dozei de paracetamol, atunci când se administrează concomitent cu semaglutidă.

Contraceptive orale

Nu este de așteptat ca semaglutida să diminueze eficacitatea contraceptivelor orale. Aceasta nu a

modificat expunerea totală la etinilestradiol și levonorgestrel la un nivel relevant din punct de vedere

clinic, atunci când s-a administrat concomitent un medicament contraceptiv oral combinat

(0,03 etinilestradiol/ 0,15 mg levonorgestrel) cu semaglutida. Expunerea la etinilestradiol nu a fost

modificată; la starea de echilibru, a fost observată o creștere de 20% a expunerii la levonorgestrel. $C_{\max}$

nu a fost influențată, pentru niciuna dintre substanțele active.

Atorvastatină

Semaglutida nu a modificat expunerea totală la atorvastatină după administrarea unei doze unice de

atorvastatină (40 mg). $C_{\max}$ a atorvastatinei a fost scăzută cu 38%. Acest lucru a fost considerat

irelevant din punct de vedere clinic.

Digoxină

Semaglutida nu a modificat expunerea totală la digoxină sau $C_{\max}$ a digoxinei după administrarea unei

doze unice de digoxină (0,5 mg).

Metformină

Semaglutida nu a modificat expunerea totală la metformină sau $C_{\max}$ a metforminei, după

administrarea unei doze de 500 mg, de două ori pe zi, timp de 3,5 zile.

Warfarină și alți derivați cumarinici

Semaglutida nu a modificat expunerea totală la R- și S- warfarină sau $C_{\max}$ ale R- și S- warfarinei după

administrarea unei doze unice de warfarină (25 mg), iar efectele farmacodinamice ale warfarinei,

măsurate prin raportul internațional normalizat (INR), nu au fost modificate într-o manieră relevantă

din punct de vedere clinic. Cu toate acestea, s- au raportat cazuri în care valorile INR au scăzut în

timpul utilizării concomitente de acenocumarol și semaglutidă. După inițierea tratamentului cu

semaglutidă, la pacienții tratați cu warfarină sau cu alți derivați cumarinici, se recomandă monitorizarea frecvența a INR.

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Se recomandă ca femeile aflate la vârsta fertilă să utilizeze măsuri contraceptive pe durata

tratamentului cu semaglutidă.

Sarcina

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Datele

provenite din utilizarea semaglutidei la femeile gravide sunt limitate. De aceea, semaglutida nu trebuie

utilizată în timpul sarcinii. Dacă o pacientă intenționează să rămână gravidă sau este gravidă,

tratamentul cu semaglutidă trebuie întrerupt. Administrarea de semaglutidă trebuie întreruptă cu cel

puțin 2 luni înainte de o sarcină planificată, din cauza timpului de înjumătățire plasmatică prelungit

(vezi pct. 5.2).

Alăptarea

La femelele șobolan cu lactație, semaglutida a fost excretată în lapte. Nu se poate exclude un risc

pentru un copil hrănit la sân. Semaglutida nu trebuie utilizată în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu se cunoaște efectul semaglutidei asupra fertilității la om. Semaglutida nu a afectat fertilitatea la

șobolanii masculi. La femelele șobolan, s-a observat o creștere a perioadei de receptivitate și o ușoară

micșorare a numărului de ovulații, în cazul administrării de doze asociate cu pierderea de masă

corporală maternă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Semaglutida nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce

vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pot să apară amețeli, mai ales, în timpul perioadei de

creștere a dozei. Dacă apar amețeli, conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor trebuie să fie

efectuată cu precauție.

Pacienți cu diabet de tip 2

Dacă semaglutida se utilizează în asociere cu o sulfoniluree sau insulină, pacienții trebuie informați

despre măsurile de precauție necesare pentru a evita hipoglicemia atunci când conduc vehicule și

folosesc utilaje (vezi pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În patru studii de fază 3a, 2650 de pacienți adulți au fost expuși la Wegovy. Durata studiilor a fost de 68 de săptămâni. Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost tulburările gastrointestinale,

inclusiv greața, diareea, constipația și vărsăturile.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În tabelul 3 sunt prezentate reacțiile adverse identificate în studiile clinice la adulți și în raportările de după punerea pe piață a medicamentului. Frecvențele reacțiilor adverse se bazează pe un grup de studii de fază 3a.

Reacțiile adverse asociate cu Wegovy sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea de aparate,

sisteme și organe și în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite după următoarea

convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$

până la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută

(care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3 Frecvența reacțiilor adverse raportate pentru semaglutidă

Baza de date	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Frecvență necunoscută
MedDRA pe aparate,					

sisteme și organe					
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacție anafilactică	
Tulburări metabolice și de nutriție		Hipoglicemii la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 ^a			
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee ^b	Amețeli ^b Disgeuzie (tulburare de percepție a gustului) ^b Disestezie ^a (tulburare de percepție a senzațiilor)			
Tulburări oculare		Retinopatie diabetică la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 ^a			

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Frecvență necunoscută
Tulburări cardiace			Hipotensiune arterială Hipotensiune arterială ortostatică Creșterea frecvenței cardiace ^{a,c}		
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături ^a , ^b Diaree ^{a,b} Constipație ^{a,b} Greață ^{a,b} Durere abdominală ^{b,c}	Gastrită ^b , ^c Boală de reflux gastroesofagian ^b Dispepsie ^b Eructație ^b Flatulență ^b Distensie abdominală ^b	Pancreatită acută ^a Evacuare gastrică întârziată		Ocluzie intestinală
Tulburări hepatobiliare		Litiază biliară ^a			

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Căderea părului ^a		Angioedem	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală ^{b,c}	Reacții adverse la nivelul locului de injectare ^c			
Investigații diagnostice			Valori crescute ale amilazemiei ^c Valori crescute ale lipazemiei ^c		

^{a)} vezi descrierea reacțiilor adverse selectate mai jos

^{b)} observate mai ales în perioada de creștere a dozei

^{c)} Termeni grupați preferați

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Informațiile de mai jos privind reacțiile adverse specifice se referă la studiile de fază 3a, dacă nu se

specifică altfel.

Reacții adverse gastrointestinale

Pe parcursul a 68 de săptămâni, greața a apărut la 43,9% dintre pacienții tratați cu semaglutidă (16,1%

dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo), diareea la 29,7% (15,9% dintre pacienții cărora li s-a

administrat placebo) și vărsăturile la 24,5% (6,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo).

Majoritatea acestor evenimente au avut severitate ușoară sau moderată și au fost de durată scurtă.

Constipația a apărut la 24,2% dintre pacienții tratați cu semaglutidă (11,1% dintre pacienții cărora li s-

a administrat placebo) și a fost de severitate ușoară până la moderată și de durată mai lungă. La

pacienții tratați cu semaglutidă, durata medie a grețurilor a fost de 8 zile, a vărsăturilor de 2 zile, a

diareei de 3 zile și a constipației de 47 de zile.

Pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG ≥ 30 până la < 60 ml/minut/1,73 m²) pot prezenta mai

multe reacții adverse gastrointestinale atunci când sunt tratați cu semaglutidă.

Evenimentele gastrointestinale au dus la întreruperea permanentă a tratamentului la 4,3% dintre

pacienți.

Pancreatită acută

Frecvența pancreatitei acute confirmate prin adjudecare, raportată în cadrul studiilor clinice de fază 3a,

a fost de 0,2% pentru pacienții tratați cu semaglutidă și respectiv $< 0,1\%$ pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. În studiul SELECT, privind rezultatele cardiovasculare, frecvența pancreatitei

acute confirmată prin adjudecare a fost de 0,2% pentru semaglutidă și de 0,3% pentru placebo.

Boală biliară acută/Litiază biliară

Litiază biliară a fost raportată la 1,6% și a condus la colecistită la 0,6% dintre pacienții tratați cu

semaglutidă. Litiază biliară și colecistita au fost raportate la 1,1% și respectiv 0,3% dintre pacienții

cărora li s-a administrat placebo.

Căderea părului

Căderea părului a fost raportată la 2,5% dintre pacienții tratați cu semaglutidă și la 1,0% dintre

pacienții cărora li s-a administrat placebo. Evenimentele au fost, în principal, de severitate ușoară și

majoritatea pacienților s-au recuperat în timpul tratamentului continuu. Căderea părului a fost

raportată cel mai frecvent la pacienții cu o scădere mai mare în greutate ($\geq 20\%$).

Creșterea frecvenței cardiace

În studiile de fază 3a, a fost observată la pacienții tratați cu semaglutidă, o creștere medie de 3 bătăi pe minut (bpm) de la o valoare de bază de 72 bpm. Procentele de subiecți cu o creștere maximă de la

valoarea de bază ≥ 10 bpm, în orice moment în timpul perioadei de tratament, au fost de 67,0% în

grupul tratați cu semaglutidă, comparativ cu 50,1% în grupul cărora li s-a administrat placebo.

Imunogenitate

În concordanță cu proprietățile potențial imunogene ale medicamentelor care conțin proteine sau peptide, pacienții pot dezvolta anticorpi ca urmare a tratamentului cu semaglutidă. Procentul de

pacienți testați pozitiv pentru anticorpi anti- semaglutidă, în orice moment după momentul inițial, a fost

redus (2,9%) și, la sfârșitul studiului, niciun pacient nu a prezentat anticorpi neutralizanți anti- semaglutidă sau anticorpi anti- semaglutidă cu efect neutralizant asupra GLP- 1 endogen. În timpul tratamentului, concentrațiile crescute de semaglutidă ar putea reduce sensibilitatea tesului, prin

urmare, nu poate fi exclus riscul de rezultate fals negative. Cu toate acestea, la subiecții testați pozitiv

pentru anticorpi în timpul tratamentului și după tratament, prezența anticorpilor a fost tranzitorie și nu

a avut niciun impact aparent asupra eficacității și siguranței.

Hipoglicemie la pacienții cu diabet zaharat de tip 2

În studiul STEP 2, a fost observată o hipoglicemie semnificativă din punct de vedere clinic la 6,2% (0,1 evenimente/pacient și an) dintre subiecții tratați cu semaglutidă, comparativ cu 2,5%

(0,03 evenimente/pacient și an) dintre subiecții cărora li s-a administrat placebo. Apariția

hipoglicemiei la subiecții tratați cu semaglutidă a fost observat atât în cazul administrării semaglutidei

în asociere cu o sulfoniluree cât și în lipsa asocierii cu aceasta. Un episod (0,2% dintre subiecți,

0,002 evenimente/pacient și an) a fost raportat ca fiind sever la un subiect care nu a fost tratat

concomitent cu o sulfoniluree. Riscul de hipoglicemie a crescut atunci când semaglutida a fost administrată în asociere cu o sulfoniluree.

În studiul STEP- HFpEF- DM, a fost observată o hipoglicemie semnificativă din punct de vedere clinic la 4,2% dintre subiecți, atât din grupul subiecților cărora li s-a administrat semaglutidă, cât și din

grupul subiecților cărora li s-a administrat placebo, atunci când semaglutida a fost administrată în

asociere cu sulfoniluree și/sau insulină (0,065 evenimente/an pacient cu semaglutidă și

0,098 evenimente/an pacient cu placebo).

Retinopatie diabetică la pacienții cu diabet zaharat de tip 2

Un studiu clinic cu durata de 2 ani a investigat semaglutida 0,5 mg și semaglutida 1 mg comparativ cu

placebo, la 3297 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, cu risc cardiovascular crescut, cu un istoric îndelungat de diabet și cu valori ale glicemiei slab controlate. În acest studiu, au apărut evenimente considerate a fi complicații ale retinopatiei diabetice la mai mulți pacienți tratați cu semaglutidă

(3,0%) comparativ cu placebo (1,8%). Acest lucru a fost observat la pacienții cu retinopatie diabetică

cunoscută, tratați cu insulină. Diferența de tratament a apărut devreme și a persistat pe tot parcursul studiului. În studiul STEP 2, tulburările retiniene au fost raportate de 6,9% dintre pacienții tratați cu Wegovy, 6,2% dintre pacienții tratați cu semaglutidă 1 mg și 4,2% dintre pacienții cărora li s-a

administrat placebo. Majoritatea evenimentelor au fost raportate ca retinopatie diabetică (4,0%, 2,7%

și, respectiv, 2,7%) și retinopatie neproliferativă (0,7%, 0% și, respectiv, 0%).

Disestezie

La 2,1% dintre pacienții tratați cu semaglutidă 2,4 mg și la 1,2% dintre pacienții cărora li s-a

administrat placebo, au fost raportate evenimente legate de tabloul clinic al modificărilor sensibilității

cutanate, cum sunt parestezie, alodinie, piele sensibilă, disestezie și senzație de arsură la nivel cutanat.

Evenimentele au fost de severitate ușoară până la moderată și majoritatea pacienților s-au recuperat la continuarea tratamentului.

Copii și adolescenți

Într-un studiu clinic efectuat la adolescenți cu vârsta de 12 ani până la 18 ani, cu obezitate sau supraponderali cu cel puțin o comorbiditate legată de greutate, 133 de pacienți au fost expuși la

tratamentul cu Wegovy. Durata studiului clinic a fost de 68 de săptămâni.

În general, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la adolescenți au fost comparabile cu cele observate la populația adultă. Litiata biliară a fost raportată la 3,8% dintre

pacienții tratați cu Wegovy

și la 0% dintre pacienții tratați cu placebo.

Nu s-au constatat efecte asupra creșterii sau dezvoltării pubertare după 68 de săptămâni de expunere la tratament.

Alte grupe speciale de pacienți

În studiile clinice SELECT și SUSTAIN 6, la adulții cu o boală cardiovasculară (BCV) cunoscută, profilul reacțiilor adverse a fost similar cu cel observat în studiile de faza 3a de gestionare a greutateii

corporale.

În studiile clinice HFpEF, la adulții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție prezervată (ICFEP) legată de obezitate, profilul reacțiilor adverse a fost similar cu cel observat în studiile de faza 3a de

abordare terapeutică a greutateii.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru

permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului

național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu semaglutidă poate fi asociat cu tulburări gastrointestinale, ce pot duce la deshidratare.

În caz de supradozaj, pacientul trebuie observat pentru depistarea oricăror semne clinice și trebuie inițiat tratamentul de susținere corespunzător.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate în diabetul zaharat, analogi ai peptidei 1

asemănătoare glucagonului (GLP- 1), codul ATC: A10BJ06

Mecanism de acțiune

Semaglutida este un analog GLP- 1, cu structură identică în proporție de 94% cu GLP- 1 uman.

Semaglutida acționează ca agonist al receptorului GLP- 1 ce se leagă selectiv și activează receptorul

GLP- 1, ținta pentru GLP- 1 nativ.

GLP- 1 este un regulator fiziologic al apetitului și al aportului de calorii, fiind prezent în mai multe

zone ale creierului implicat în reglarea apetitului.

Studiile la animale arată că semaglutida acționează în creier prin intermediul receptorului GLP- 1.

Semaglutida are efecte directe asupra zonelor din creier implicate în reglarea homeostatică a aportului

alimentar în hipotalamus și trunchiul cerebral. Semaglutida poate afecta sistemul de recompensă

hedonic prin efecte directe și indirecte în zonele cerebrale precum septul, talamusul și amigdala.

Studiile clinice arată că semaglutida reduce aportul de energie, crește senzațiile de sațietate, plinătate și control al alimentației, reduce senzațiile de foame și frecvența și intensitatea poftelor. În plus, semaglutida scade preferința pentru alimentele bogate în grăsimi.

Semaglutida orchestrează contribuțiile homeostatice și hedonice cu funcție executivă pentru reglarea

aportului caloric, a apetitului, a recompensei și alegerii alimentelor.

În plus, în studiile clinice s-a demonstrat că semaglutida reduce glicemia într-un mod dependent de concentrația plasmatică de glucoză prin stimularea secreției de insulină și prin reducerea secreției de

glucagon, atunci când glicemia are valori mari. Mecanismul de scădere a glicemiei implică, de

asemenea, o ușoară încetinire a evacuării gastrice în faza postprandială precocă. În caz de

hipoglicemie,
semaglutida reduce secreția de insulină și nu inhibă secreția de glucagon.

Receptorii GLP- 1 sunt exprimați, de asemenea, la nivelul cordului, sistemului vascular, sistemului

imunitar și rinichilor. Semaglutida are un efect benefic asupra concentrațiilor plasmatică ale lipidelor,

a scăzut tensiunea arterială sistolică și a redus inflamația în studiile clinice. În plus, studiile la animale au arătat că semaglutida a atenuat dezvoltarea aterosclerozei și a avut o acțiune antiinflamatoare în sistemul cardiovascular.

Mecanismul de acțiune al semaglutidei pentru reducerea riscului cardiovascular este probabil

multifactorial, în parte determinat de efectele de scădere în greutate și de efectele asupra factorilor de

risc cardiovascular cunoscuți (reducerea tensiunii arteriale, îmbunătățirea profilului lipidic și a

metabolismului glucozei și efectele antiinflamatoare, așa cum este demonstrat de reduceri ale proteinei

C reactive de înaltă sensibilitate (hsCRP)). Mecanismul exact de reducere a riscului cardiovascular nu a fost stabilit.

Efecte farmacodinamice

Apetitul, aportul de energie și alegerea alimentelor

Semaglutida scade pofta de mâncare prin creșterea senzațiilor de plinătate și sațietate, reducând în același timp foamea și consumul potențial de alimente. Într- un studiu clinic de fază 1, aportul de energie în timpul unei mese ad libitum a fost cu 35% mai scăzut cu semaglutidă comparativ cu

placebo, după 20 de săptămâni de administrare. Această scădere a fost susținută de un control

îmbunătățit al alimentației, o poftă mai mică pentru alimente și o preferință relativ scăzută pentru

alimentele bogate în grăsimi. Pofta de mâncare a fost evaluată și în cadrul studiului clinic STEP 5 utilizând Chestionarul de Control al Alimentației (CoEQ - Control of Eating Questionnaire). În săptămâna 104, diferența de tratament estimată atât pentru controlul poftelor, cât și pentru pofta de

alimente sărate, a favorizat semnificativ semaglutida, în schimb, nu s-a observat niciun efect clar al

semaglutidei asupra poftei de alimente dulci.

Repausul alimentar și lipidele postprandiale

Semaglutida 1mg, comparativ cu placebo, a redus concentrațiile de trigliceride și lipoproteine cu

densitate foarte mică (VLDL) după repaus alimentar cu 12% și, respectiv, 21%.
Răspunsul

postprandial al trigliceridelor și VLDL la un aport alimentar cu conținut crescut de grăsimi a fost redus
cu > 40%.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța semaglutidei pentru gestionarea greutateii corporale în combinație cu un aport

redus de calorii și o activitate fizică crescută au fost evaluate în patru studii clinice, cu o durată de 68

de săptămâni, dublu- orb, randomizate, controlate cu placebo, de fază 3a (STEP 1- 4). În total, au fost

incluși în studiile clinice 4684 de pacienți adulți (2652 randomizați pentru tratamentul cu semaglutidă). În plus, eficacitatea și siguranța pe doi ani a semaglutidei comparativ cu placebo au fost

evaluate într- un studiu dublu- orb, randomizat, controlat cu placebo, de fază 3b (STEP 5), care a inclus

304 pacienți (152 pacienți sub tratament cu semaglutidă).

Tratamentul cu semaglutidă a demonstrat o scădere în greutate susținută, superioară statistic și

semnificativă clinic, comparativ cu placebo, la pacienții cu obezitate ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) sau

supraponderalitate ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ până la $< 30 \text{ kg/m}^2$) și cel puțin o comorbiditate legată de greutate.

În plus, în cadrul studiilor, o proporție mai mare de pacienți au obținut o scădere în greutate $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ și $\geq 20\%$ cu semaglutidă comparativ cu placebo. Reducerea greutateii corporale a avut loc

indiferent de prezența simptomelor gastrointestinale, cum ar fi greața, vărsăturile sau diareea.

Tratamentul cu semaglutidă a demonstrat, de asemenea, îmbunătățiri semnificative statistic ale circumferinței taliei, tensiunii arteriale sistolice și a funcției fizice comparativ cu placebo. În plus,

semaglutida 2,4 mg a avut un efect benefic general asupra lipidelor plasmatiche comparativ cu placebo.

Eficacitatea a fost demonstrată indiferent de vârstă, sex, rasă, etnie, greutate corporală la momentul

inițial, IMC, prezența diabetului zaharat de tip 2 și nivelul funcției renale. În cadrul tuturor subgrupurilor au existat variații ale eficacității. S-a observat o scădere relativ mai mare în greutate la

femei și la pacienții fără diabet zaharat de tip 2, precum și la pacienții cu o greutate corporală mai

scăzută față de cei cu o greutate corporală mai crescută la momentul inițial.

Studiul clinic STEP- 1: Gestionarea greutății corporale

Într- un studiu dublu- orb, cu durata de 68 de săptămâni, 1961 de pacienți cu obezitate ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$)

sau supraponderalitate ($IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ până la $< 30 \text{ kg/m}^2$) și cel puțin o comorbiditate legată de

greutate, au fost randomizați pentru administrarea de semaglutidă sau placebo.

Toți pacienții au avut o

dietă cu conținut redus de calorii și o activitate fizică crescută pe parcursul studiului.

Scăderea în greutate a avut loc timpuriu și a continuat pe toată durata studiului. La sfârșitul

tratamentului (săptămâna 68), scăderea în greutate a fost superioară și semnificativă din punct de

vedere clinic comparativ cu placebo (vezi Tabelul 4 și Figura 1). În plus, o proporție mai mare de

pacienți au obținut o scădere în greutate $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ și $\geq 20\%$ cu semaglutidă comparativ cu

placebo (vezi Tabelul 4). Dintre pacienții cu prediabet la momentul inițial, o proporție mai mare de

pacienți aveau un status normoglicemic la sfârșitul tratamentului cu semaglutidă comparativ cu

pacienții cărora li s-a administrat placebo (84,1% față de 47,8%).

Tabelul 4 STEP 1: Rezultate în săptămâna 68

	Semaglutidă 2,4 mg	Placebo
Set complet de analiză (N)	1306	655
Greutate corporală		
Valoare inițială (kg)	105,4	105,2
Modificare (%) față de valoarea inițială ^{1,2}	- 14,9	- 2,4

	Semaglutidă 2,4 mg	Placebo
Diferență (%) față de placebo ₁ [ÎI 95%]	- 12,4 [- 13,4; - 11,5] *	-
Modificare (kg) față de valoarea inițială	- 15,3	- 2,6
Diferență (kg) față de placebo ₁ [ÎI 95%]	- 12,7 [- 13,7; - 11,7]	-
Pacienți (%) care au obținut o scădere în greutate ≥ 5% ₃	83,5*	31,1
Pacienți (%) care au obținut o scădere în greutate ≥ 10% ₃	66,1*	12,0
Pacienți (%) care au obținut o scădere în greutate ≥ 15% ₃	47,9*	4,8
Circumferința taliei (cm)		
Valoare inițială	114,6	114,8
Modificare față de valoarea inițială ₁	- 13,5	- 4,1
Diferență față de placebo ₁ [ÎI 95%]	- 9,4 [- 10,3; - 8,5]*	-
Tensiune arterială sistolică (mmHg)		
Valoare inițială	126	127
Modificare față de valoarea inițială ₁	- 6,2	- 1,1
Diferență față de placebo ₁ [ÎI 95%]	- 5,1 [- 6,3; - 3,9]*	-

*p<0,0001 (neajustat bilateral) pentru superioritate.

₁ Estimată utilizând un model ANCOVA care presupune imputarea multiplă pe baza tuturor datelor, indiferent de

întreruperea tratamentului randomizat, inițierea altor medicamente anti-obezitate sau efectuarea unei intervenții chirurgicale bariatrice.

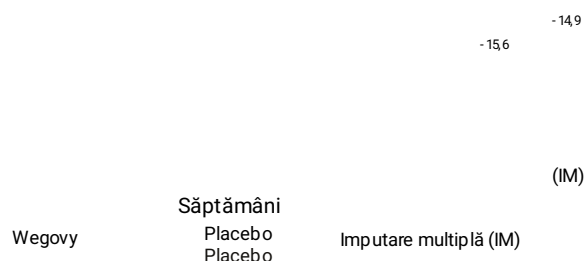
₂ În timpul studiului, tratamentul randomizat a fost întrerupt permanent de 17,1% și 22,4% dintre pacienții randomizați la semaglutidă 2,4 mg și respectiv placebo. Presupunând că toți pacienții randomizați au rămas sub tratament și nu li s-au

administrat tratamente anti-obezitate suplimentare, modificările greutății corporale de la randomizare până în săptămâna 68

estimate pe baza unui Model Mixt pentru Măsurători Repetate, incluzând toate observațiile până la prima întrerupere a

tratamentului, au fost de - 16,9% și - 2,4% pentru semaglutidă 2,4 mg și respectiv placebo.

₃ Estimată din modelul de regresie binară bazat pe aceeași procedură de imputare ca în cadrul analizei primare.



Valori observate pentru pacienții care au efectuat fiecare vizită programată și estimări cu imputări multiple (IM) din retragerile recuperate

Figura 1 STEP 1: Modificarea medie a greutateii corporale (%) de la momentul inițial până în

săptămâna 68

În continuarea studiului de 68 de săptămâni, a fost efectuat un studiu de extensie, cu durata de 52 de săptămâni, în care nu s-a administrat tratament, în care au fost incluși 327 pacienți, care au încheiat

perioada principală de studiu pe tratament cu semaglutidă cu doză de întreținere sau cărora li s-a administrat placebo. În perioada în care nu s-a administrat tratament, de la săptămâna 68 până la săptămâna 120, greutatea corporală medie a crescut în ambele grupuri de tratament. Cu toate acestea,

pentru pacienții care au fost tratați cu semaglutidă pe parcursul perioadei principale de studiu,

greutatea corporală a acestora s-a menținut la 5,6% sub valoarea inițială, comparativ cu 0,1% pentru

grupul la care s-a administrat placebo.

Studiul clinic STEP 2: Gestionarea greutateii corporale la pacienții cu diabet zaharat de tip 2
Într-un studiu dublu- orb cu durata de 68 de săptămâni, 1210 de pacienți cu supraponderalitate sau obezitate ($IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$) și diabet zaharat de tip 2 au fost randomizați fie pentru administrarea de

semaglutidă 2,4 mg, fie pentru administrarea de semaglutidă 1 mg o dată pe săptămână sau placebo.

Pacienții incluși în studiu aveau diabet insuficient controlat (HbA_{1c} 7–10%) și au fost tratați: fie doar

cu dietă și exerciții fizice, fie cu 1- 3 medicamente antidiabetice administrate pe cale orală. Toți

pacienții au avut o dietă cu conținut redus de calorii și o activitate fizică crescută pe parcursul studiului.

Tratamentul cu semaglutidă timp de 68 de săptămâni a dus la o reducere superioară și semnificativă

clinic a greutateii corporale și a HbA_{1c} comparativ cu placebo (vezi Tabelul 5 și Figura 2).

Tabelul 5 STEP 2: Rezultate în săptămâna 68

	Semaglutidă 2,4 mg	Placebo
Set complet de analiză (N)	404	403
Greutate corporală		
Valoare inițială (kg)	99,9	100,5
Modificare (%) față de valoarea inițială ₂	- 9,6	- 3,4
Diferență (%) față de placebo ₁ [Î 95%]	- 6,2 [- 7,3; - 5,2]*	-
Modificare (kg) față de valoarea inițială	- 9,7	- 3,5
Diferență (kg) față de placebo ₁ [Î 95%]	- 6,1 [- 7,2; - 5,0]	-
Pacienți (%) care au obținut o scădere în greutate $\geq 5\%$ ₃	67,4*	30,2
Pacienți (%) care au obținut o scădere în greutate $\geq 10\%$ ₃	44,5*	10,2
Pacienți (%) care au obținut o scădere în greutate $\geq 15\%$ ₃	25,0*	4,3
Circumferința taliei (cm)		
Valoare inițială	114,5	115,5
Modificare față de valoarea inițială ₁	- 9,4	- 4,5
Diferență față de placebo ₁ [Î 95%]	- 4,9 [- 6,0; - 3,8]*	-
Tensiune arterială sistolică (mmHg)		
Valoare inițială	130	130
Modificare față de valoarea inițială ₁	- 3,9	- 0,5
Diferență față de placebo ₁ [Î 95%]	- 3,4 [- 5,6; - 1,3]**	-

HbA _{1c} (mmol/mol (%))		
Valoare inițială	65,3 (8,1)	65,3 (8,1)
Modificare față de valoarea inițială ₁	- 17,5 (- 1,6)	- 4,1 (- 0,4)
Diferență față de placebo ₁ [Î 95%]	- 13,5 [- 15,5; - 11,4] (- 1,2 [- 1,4; - 1,1])*	- -

* p<0,0001 (neajustat bilateral) pentru superioritate; **p<0,05 (neajustat bilateral) pentru superioritate.

₁ Estimată utilizând un model ANCOVA care presupune imputarea multiplă pe baza tuturor datelor, indiferent de

întreruperea tratamentului randomizat, inițierea altor medicamente anti- obezitate sau efectuarea unei intervenții chirurgicale bariatrice.

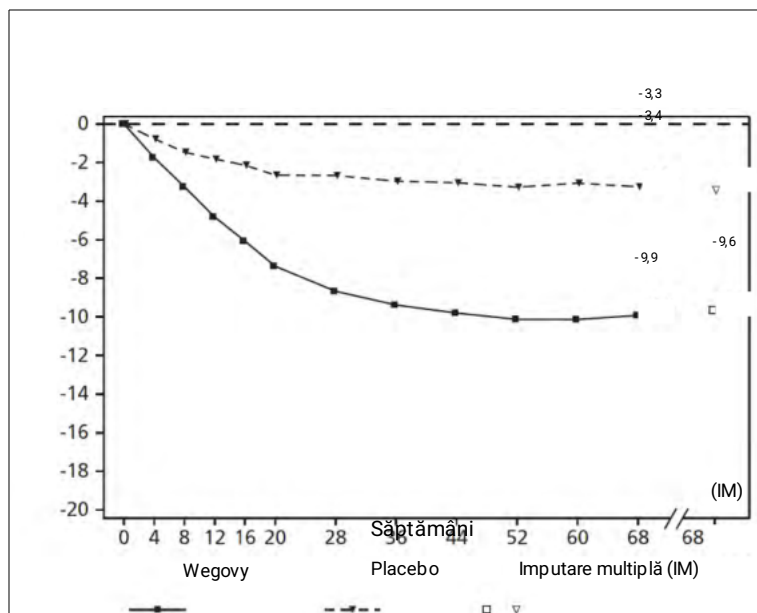
₂ În timpul studiului, tratamentul randomizat a fost întrerupt permanent de 11,6% și 13,9% dintre pacienții randomizați pentru administrarea de semaglutidă 2,4 mg și respectiv placebo. Presupunând că toți pacienții randomizați au rămas sub tratament

și nu li s- au administrat tratamente anti- obezitate suplimentare, modificările greutateii corporale de la randomizare până în

săptămâna 68 estimate pe baza unui Model Mixt pentru Măsurători Repetate, incluzând toate observațiile până la prima

întrerupere a tratamentului, au fost de - 10,6% și - 3,1% pentru semaglutidă 2,4 mg și respectiv placebo.

₃ Estimat din modelul de regresie binară bazat pe aceeași procedură de imputare ca în cadrul analizei primare.



Valori observate pentru pacienții care au efectuat fiecare vizită programată și estimări cu imputări multiple (IM) din retragerile recuperate

Figura 2 STEP 2: Modificarea medie a greutății corporale (kg) de la momentul inițial până în săptămâna 68

Studiul clinic STEP 3: Gestionarea greutății corporale cu terapie comportamentală intensivă
Într-un studiu dublu- orb, cu durata de 68 de săptămâni, 611 pacienți cu obezitate ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) sau supraponderalitate ($IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ până la $< 30 \text{ kg/m}^2$) și cu cel puțin o comorbiditate legată de greutate au fost randomizați pentru administrarea de semaglutidă sau placebo. În timpul studiului, toți pacienții au beneficiat de terapie comportamentală intensivă (TCI) constând dintr-o dietă foarte restrictivă, activitate fizică crescută și consiliere comportamentală.

Tratamentul cu semaglutidă și TCI timp de 68 de săptămâni au dus la o reducere superioară și semnificativă clinic a greutății corporale comparativ cu placebo (vezi Tabelul 6).

Tabelul 6 STEP 3: Rezultate în săptămâna 68

	Semaglutidă 2,4 mg	Placebo
Set complet de analiză (N)	407	204
Greutate corporală		
Valoare inițială (kg)	106,9	103,7
Modificare (%) față de valoarea inițială ²	- 16,0	- 5,7
Diferență (%) față de placebo ¹ [Îl 95%]	- 10,3[- 12,0;- 8,6] *	-
Modificare (kg) față de valoarea inițială	- 16,8	- 6,2
Diferență (kg) față de placebo ¹ [Îl 95%]	- 10,6 [- 12,5; - 8,8]	-
Pacienți (%) care au obținut o scădere în greutate $\geq 5\%$ ³	84,8*	47,8
Pacienți (%) care au obținut o scădere în greutate $\geq 10\%$ ³	73,0*	27,1

Pacienți (%) care au obținut o scădere în greutate $\geq 15\%$ ₃	53,5*	13,2
Circumferința taliei (cm)		
Valoare inițială	113,6	111,8
Modificare față de valoarea inițială	- 14,6	- 6,3
Diferență față de placebo ₁ [Î 95%]	- 8,3 [- 10,1; - 6,6]*	-
Tensiune arterială sistolică(mmHg)		
Valoare inițială	124	124
Modificare față de valoarea inițială ₁	- 5,6	- 1,6
Diferență față de placebo ₁ [Î 95%]	- 3,9 [- 6,4; - 1,5]*	-

* p<0,005 (neajustat bilateral) pentru superioritate.

¹ Estimată utilizând un model ANCOVA care presupune imputarea multiplă pe baza tuturor datelor, indiferent de

întreruperea tratamentului randomizat, inițierea altor medicamente anti- obezitate sau efectuarea unei intervenții chirurgicale bariatrice.

² În timpul studiului, tratamentul randomizat a fost întrerupt permanent de 16,7% și 18,6% dintre pacienții randomizați pentru administrarea de semaglutidă 2,4 mg și respectiv placebo. Presupunând că toți pacienții randomizați au rămas sub tratament

și nu li s- au administrat tratamente anti- obezitate suplimentare, modificările greutateii corporale de la randomizare până în

săptămâna 68 estimate pe baza unui Model Mixt pentru Măsurători Repetate, incluzând toate observațiile până la prima

întrerupere a tratamentului, au fost de - 17,6% și - 5,0% pentru semaglutidă 2,4 mg și respectiv placebo.

³ Estimat din modelul de regresie bazat pe aceeași procedură de imputare ca în cadrul analizei primare.

Studiul clinic STEP 4:Gestionarea susținută a greutateii corporale

Într- un studiu dublu- orb cu durata de 68 de săptămâni, au fost incluși în studiu 902 pacienți cu

obezitate ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) sau supraponderalitate ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ până la $< 30 \text{ kg/m}^2$) și cu cel puțin

o comorbiditate legată de greutate. Toți pacienții au avut o dietă cu conținut redus de calorii și o

activitate fizică crescută pe parcursul studiului. Din săptămâna 0 până în săptămâna 20 (inducere),

tuturor pacienților li s- a administrat semaglutidă. În săptămâna 20 (momentul inițial), pacienții care au

atins doza de întreținere de 2,4 mg au fost randomizați pentru a continua tratamentul sau pentru a trece

la placebo. În săptămâna 0 (începutul perioadei de inducere), pacienții au avut o greutate corporală

medie de 107,2 kg și un IMC mediu de 38,4 kg/m^2 .

Pacienții care au atins doza de întreținere de 2,4 mg în săptămâna 20 (momentul inițial) și au continuat

tratamentul cu semaglutidă timp de 48 de săptămâni (săptămânile 20–68) au continuat să scadă în

greutate și au prezentat o reducere superioară și semnificativă clinic a greutateii corporale comparativ

cu cei care au trecut la placebo (vezi Tabelul 7 și Figura 3). Greutatea corporală a crescut constant din

săptămâna 20 până în săptămâna 68 la pacienții care au trecut la placebo în săptămâna 20 (momentul

inițial). Cu toate acestea, greutatea corporală medie observată a fost mai mică în săptămâna 68 decât la

începutul perioadei de inducere (săptămâna 0) (vezi Figura 3). Pacienții tratați cu semaglutidă din

săptămâna 0 (inducere) până în săptămâna 68 (sfârșitul tratamentului) au atins o modificare medie a

greutății corporale de - 17,4%, cu scădere în greutate $\geq 5\%$ obținută de 87,8% dintre acești pacienți,

$\geq 10\%$ obținută de 78,0% dintre acești pacienți, $\geq 15\%$ obținută de 62,2% dintre acești pacienți și $\geq 20\%$

obținută de 38,6% dintre acești pacienți.

Tabelul 7 STEP 4: Rezultate din săptămâna 20 până în săptămâna 68

	Semaglutidă 2,4 mg	Placebo
Set complet de analiză (N)	535	268
Greutate corporală		
Valoare inițială ₁ (kg)	96,5	95,4
Modificare (%) față de valoarea inițială _{1,2,3}	- 7,9	6,9
Diferență (%) față de placebo ₂ [Î 95%]	- 14,8 [- 16,0; - 13,5]*	-
Modificare (kg) față de valoarea inițială	- 7,1	6,1
Diferență (kg) față de placebo ₂ [Î 95%]	- 13,2 [- 14,3; - 12,0]	-
Circumferința taliei (cm)		
Valoare inițială	105,5	104,7
Modificare față de valoarea inițială ₁	- 6,4	3,3
Diferență față de placebo ₂ [Î 95%]	- 9,7 [- 10,9; - 8,5]*	-
Tensiune arterială sistolică(mmHg)		
Valoare inițială ₁	121	121
Modificare față de valoarea inițială _{1,2}	0,5	4,4
Diferență față de placebo ₂ [Î 95%]	- 3,9 [- 5,8; - 2,0]*	-

* $p < 0,0001$ (neajustat bilateral) pentru superioritate.

₁ Momentul inițial = săptămâna 20

₂ Estimată utilizând un model ANCOVA care presupune imputarea multiplă pe baza tuturor datelor, indiferent de

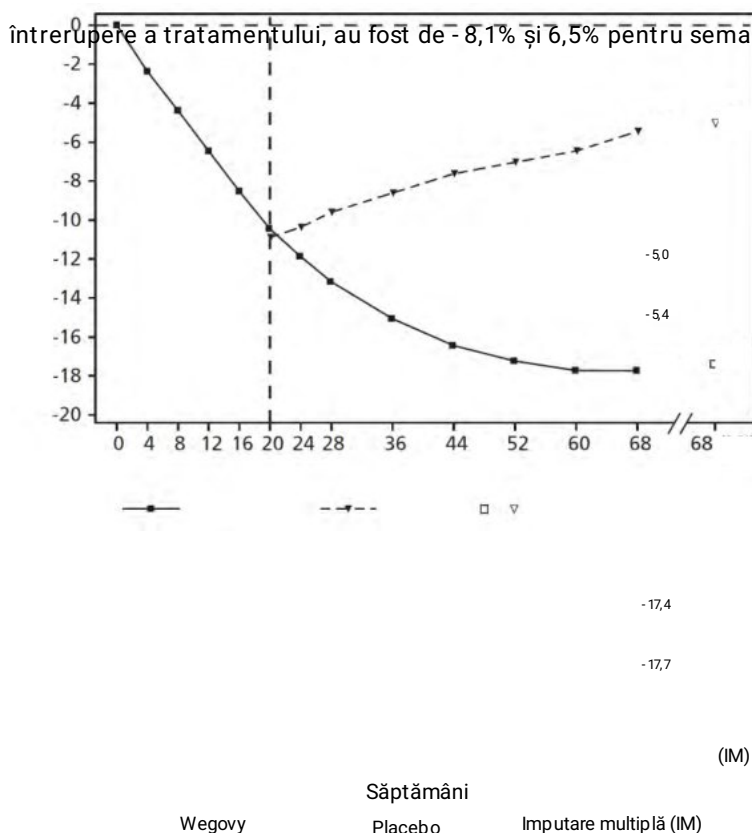
întreruperea tratamentului randomizat, inițierea altor medicamente anti- obezitate sau efectuarea unei intervenții chirurgicale bariatrice.

₃ În timpul studiului, tratamentul randomizat a fost întrerupt permanent de 5,8% și 11,6% dintre pacienții randomizați pentru administrarea de semaglutidă 2,4 mg și respectiv placebo. Presupunând că toți pacienții randomizați au rămas sub tratament și

nu li s- au administrat tratamente anti- obezitate suplimentare, modificările greutății corporale de la randomizare până în

săptămâna 68 estimate pe baza unui Model Mixt pentru Măsurători Repetate, incluzând toate observațiile până la prima

întrerupere a tratamentului, au fost de -8,1% și 6,5% pentru semaglutidă 2,4 mg și respectiv placebo.



Valori observate pentru pacienții care au efectuat fiecare vizită programată și estimări cu imputări multiple (IM) din retragerile recuperate

Figura 3 STEP 4: Modificarea medie a greutateii corporale (%) din săptămâna 0 până în

săptămâna 68

Studiul clinic STEP 5: date pe 2 ani

Într-un studiu dublu- orb cu durată de 104 săptămâni, 304 pacienți cu obezitate ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) sau supraponderalitate ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ până la $< 30 \text{ kg/m}^2$) și cel puțin o comorbiditate legată de greutate,

au fost randomizați pentru administrarea de semaglutidă sau placebo. Toți pacienții au urmat o dietă cu

conținut scăzut de calorii și au crescut activitatea fizică pe parcursul studiului. La momentul inițial,

pacienții aveau un IMC mediu de $38,5 \text{ kg/m}^2$ și o greutate corporală medie de 106,0 kg.

Tratamentul cu semaglutidă timp de 104 săptămâni a dus la o reducere superioară și semnificativă

clinic a greutateii corporale comparativ cu placebo. La pacienții tratați cu semaglutidă, greutatea

corporală medie a scăzut de la momentul inițial până la săptămâna 68, după care s-a atins un platou.

La pacienții cărora li s-a administrat placebo, greutatea corporală medie a scăzut mai puțin și a fost

atins un platou după aproximativ 20 de săptămâni de administrare de placebo (vezi Tabelul 8 și

Figura 4). Pacienții tratați cu semaglutidă au atins o modificare medie a greutății corporale de - 15,2%,

cu scădere în greutate $\geq 5\%$ obținută de 74,7% dintre acești pacienți, $\geq 10\%$ obținută de 59,2% dintre

acești pacienți și $\geq 15\%$ obținută de 49,7% dintre acești pacienți. Dintre pacienții cu prediabet la

momentul inițial, 80% au obținut un status normoglicemic la sfârșitul tratamentului cu semaglutidă și

respectiv 37% din cei cărora li s-a administrat placebo.

Tabelul 8 STEP 5: Rezultate în săptămâna 104

	Semaglutidă 2,4 mg	Placebo
Set complet de analiză (N)	152	152
Greutate corporală		
Valoare inițială (kg)	105,6	106,5
Modificare (%) față de valoarea inițială _{1,2}	- 15,2	- 2,6
Diferență (%) față de placebo ₁ [Î 95%]	- 12,6 [- 15,3; - 9,8]*	-
Modificare (kg) față de valoarea inițială	- 16,1	- 3,2
Diferență (kg) față de placebo ₁ [Î 95%]	- 12,9 [- 16,1; - 9,8]	-
Pacienți (%) care au obținut o scădere în greutate $\geq 5\%$ ₃	74,7*	37,3
Pacienți (%) care au obținut o scădere în greutate $\geq 10\%$ ₃	59,2*	16,8
Pacienți (%) care au obținut o scădere în greutate $\geq 15\%$ ₃	49,7*	9,2
Circumferința taliei (cm)		
Valoare inițială	115,8	115,7

	Semaglutidă 2,4 mg	Placebo
Modificare față de valoarea inițială ₁	- 14,4	5,2
Diferență față de placebo ₁ [Îl 95%]	- 9,2 [- 12,2; - 6,2]*	-
Tensiune arterială sistolică(mmHg)		
Valoare inițială	126	125
Modificare față de valoarea inițială ₁	- 5,7	- 1,6
Diferență față de placebo ₁ [Îl 95%]	- 4,2 [- 7,3; - 1,0]*	-

* p<0,0001 (neajustat bilateral) pentru superioritate,

₁ Estimată utilizând un model ANCOVA care presupune imputarea multiplă pe baza tuturor datelor, indiferent de

întreruperea tratamentului randomizat, inițierea altor medicamente anti- obezitate sau efectuarea unei intervenții chirurgicale

bariatrice

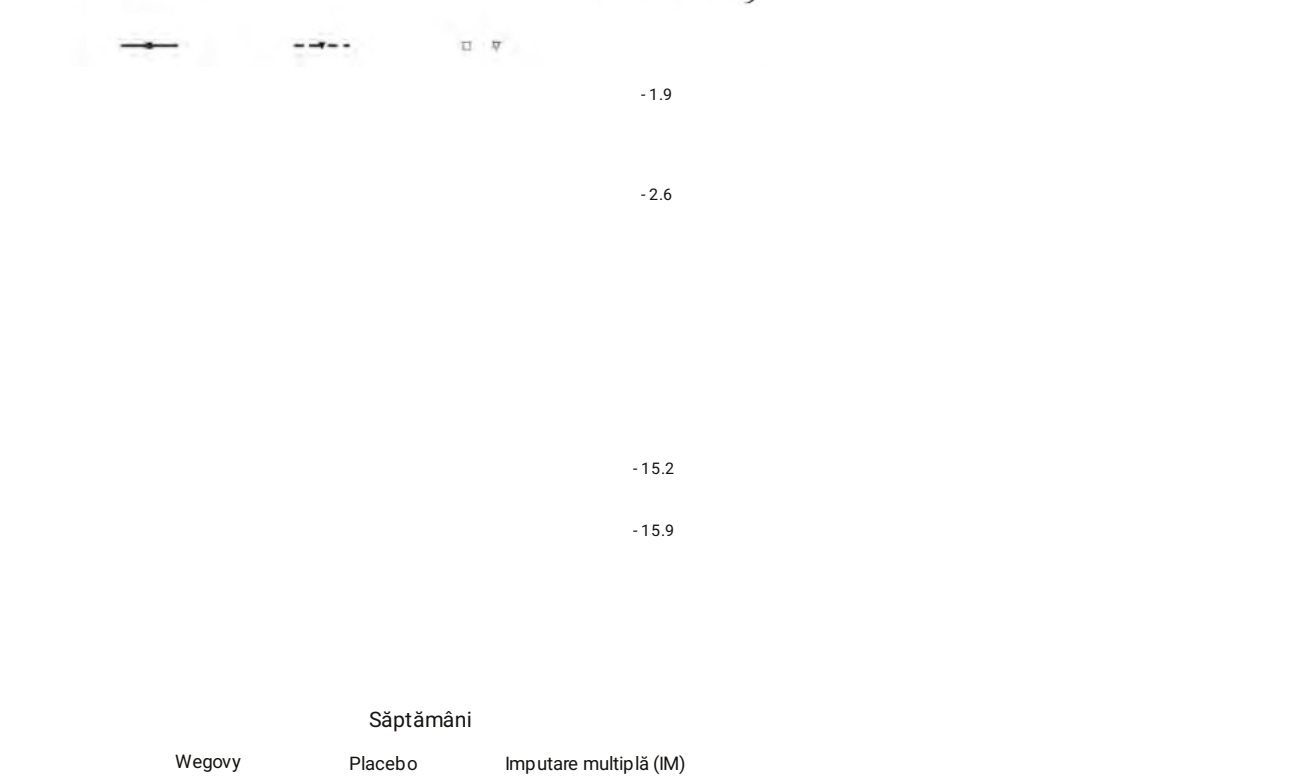
₂ În timpul studiului, tratamentul randomizat a fost întrerupt permanent de 13,2% și 27,0% dintre pacienții randomizați pentru administrarea de și respectiv placebo. Presupunând că toți pacienții randomizați au rămas sub tratament și nu li s’au

administrat tratamente anti- obezitate suplimentare, modificările greutateii corporale de la randomizare până în săptămâna 104

estimare pe baza unui Model Mixt pentru Măsurători Repetate, incluzând toate observațiile până la prima întrerupere a

tratamentului, au fost de -16,7% și -0,6% pentru semaglutidă și respectiv placebo.

₃ Estimat din modelul de regresie binară bazat pe aceeași procedură de imputare ca în cadrul analizei primare.



Valori observate pentru pacienții care au efectuat fiecare vizită programată și estimări cu imputări multiple (IM) din retragerile recuperate

Figura 4 STEP 5: Modificarea medie a greutateii corporale (%) din săptămâna 0 până în săptămâna 104

Studiul clinic STEP 8: comparativ cu liraglutid

Într-un studiu de 68 de săptămâni, randomizat, în regim deschis, controlat cu placebo, în perechi,

338 pacienți cu obezitate ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) sau supraponderalitate ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ până la $< 30 \text{ kg/m}^2$)

și cel puțin o comorbiditate legată de greutate, au fost randomizați pentru administrarea de o dată pe

săptămână, liraglutid 3 mg o dată pe zi sau placebo. Studiile în care semaglutida a fost administrată o

dată pe săptămână și liraglutid 3 mg a fost administrat o dată pe zi, la aceeași frecvență de

administrare a dozei, au fost studii în regim deschis și fiecare grup de tratament activ a fost dublu-orb

față de placebo. Toți pacienții au urmat o dietă cu conținut scăzut de calorii și au crescut activitatea

fizică pe parcursul studiului. La momentul inițial, pacienții aveau un IMC mediu de $37,5 \text{ kg/m}^2$ și o

greutate corporală medie de $104,5 \text{ kg}$.

Tratamentul cu semaglutidă o dată pe săptămână timp de 68 de săptămâni a dus la o reducere

superioară și semnificativă clinic a greutateii corporale comparativ cu liraglutid. La pacienții tratați cu

semaglutidă, greutatea corporală medie a scăzut de la momentul inițial până la săptămâna 68. La

pacienții tratați cu liraglutid, greutatea corporală medie a scăzut mai puțin (vezi Tabelul 9). $37,4\%$

dintre pacienții tratați cu au obținut o scădere în greutate $\geq 20\%$, comparativ cu $7,0\%$ dintre pacienții

tratați cu liraglutid. Tabelul 9 prezintă rezultatele obiectivelor de confirmare a scăderii în greutate

$\geq 10\%$, $\geq 15\%$ și $\geq 20\%$.

Tabelul 9 STEP 8: Rezultate în săptămâna 68 a studiului, care a comparat semaglutida cu

liraglutid

	Semaglutidă 2,4 mg	Liraglutid 3 mg
Set complet de analiză (N)	126	127
Greutate corporală		
Valoare inițială (kg)	102,5	103,7
Modificare (%) față de valoarea inițială ^{1,2}	- 15,8	- 6,4
Diferență (%) față de liraglutid ¹ [Î 95%]	- 9,4 [- 12,0; - 6,8]*	-
Modificare (kg) față de valoarea inițială	- 15,3	- 6,8
Diferență (kg) față de liraglutid ¹ [Î 95%]	- 8,5 [- 11,2; - 5,7]	-
Pacienți (%) care au obținut o scădere în greutate ≥ 10% ³	69,4*	27,2
Pacienți (%) care au obținut o scădere în greutate ≥ 15% ³	54,0*	13,4
Pacienți (%) care au obținut o scădere în greutate ≥ 20% ³	37,4*	7,0

* p < 0,005 (neajustat bilateral) pentru superioritate.

¹ Estimată utilizând un model ANCOVA care presupune imputarea multiplă pe baza tuturor datelor, indiferent de întreruperea

tratamentului randomizat, inițierea altor medicamente anti- obezitate sau efectuarea unei intervenții chirurgicale bariatrice.

² În timpul studiului, tratamentul randomizat a fost întrerupt permanent de 13,5% și 27,6% dintre pacienții randomizați pentru administrarea de semaglutidă 2,4 mg și, respectiv, liraglutid 3 mg. Presupunând că toți pacienții randomizați au rămas sub

tratament și că nu li s- au administrat tratamente anti- obezitate suplimentare, modificările greutății corporale de la

randomizare până în săptămâna 68 estimate pe baza unui Model Mixt pentru Măsurători Repetate, incluzând toate

observațiile până la prima întrerupere a tratamentului, au fost de - 16,7% și - 6,7% pentru semaglutidă 2,4 mg și, respectiv,

liraglutid 3 mg.

³ Estimat din modelul de regresie binară bazat pe aceeași procedură de imputare ca în cadrul analizei primare.

Studiul clinic STEP 9: Managementul greutății la pacienții cu artroză a genunchiului

Într- un studiu dublu- orb cu durata de 68 de săptămâni, 407 pacienți cu obezitate și artroză (OA)

moderată a genunchiului, la nivelul unuia sau ambilor genunchi, au fost randomizați pentru

administrarea de semaglutidă sau placebo, ca adjuvant la consilierea pentru o dietă cu conținut scăzut

de calorii și activitate fizică crescută. Efectul tratamentului asupra durerii legate de OA genunchiului a

fost evaluat cu ajutorul scorului WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis

3.1 Index - WOMAC). Acest index este conceput pentru a evalua modificările simptomelor și

funcționarea extremităților inferioare asociate cu tratamentul la pacienții care suferă de OA la nivelul

șoldului și/sau genunchiului. La momentul inițial, pacienții aveau un IMC mediu de 40,3 kg/m² și o

greutate corporală medie de 108,6 kg. Toți pacienții au avut un diagnostic clinic de OA la nivelul

genunchiului cu un scor al durerii WOMAC mediu de 70,9 (pe o scară de la 0 la 100).

Tratamentul cu semaglutidă timp de 68 de săptămâni a dus la o reducere superioară și semnificativă

din punct de vedere clinic a greutății corporale comparativ cu placebo (vezi Tabelul 10).

Tratamentul cu semaglutidă a demonstrat o îmbunătățire semnificativă clinic a durerii asociate cu OA la nivelul genunchiului comparativ cu placebo (vezi Tabelul 10). Îmbunătățirile durerii asociate cu OA la nivelul genunchiului cu semaglutidă au fost obținute fără o creștere a utilizării medicamentelor

pentru durere.

Tabelul 10 STEP 9: Rezultate în săptămâna 68

	Semaglutidă 2,4 mg	Placebo
Set complet de analiză (N)	271	136
Greutate corporală		
Valoare inițială (kg)	108,7	108,5
Modificare (%) față de valoarea inițială ^{1,2}	- 13,7	- 3,2
Diferență (%) față de placebo ¹ [Î 95%]	- 10,5 [- 12,3; - 8,6]*	-
Pacienți (%) care au obținut o scădere în greutate ≥ 5% ³	85,2*	33,6

	Semaglutidă 2,4 mg	Placebo
Scorul WOMAC pentru durere ⁴		
Valoare inițială	72,8	67,2
Modificare față de valoarea inițială ^{1,2}	- 41,7	- 27,5
Diferență față de placebo ¹ [Îl 95%]	- 14,1 [- 20,0, - 8,3]*	-
Pacienți (%) care au obținut îmbunătățire semnificativă clinic ^{3, 5}	59,0	35,0

* $p < 0,005$ (neajustat bilateral) pentru superioritate.

¹ Estimată utilizând un model ANCOVA care presupune imputarea multiplă pe baza tuturor datelor, indiferent de întreruperea tratamentului

randomizat, inițierea altor medicamente anti-obezitate sau efectuarea altor intervenții pentru OA genunchiului și indiferent de respectarea perioadei de eliminare a medicamentelor pentru durere (acesta din urmă relevant doar pentru obiectivul asociat WOMAC). În timpul studiului, tratamentul randomizat a fost întrerupt definitiv de 12,5% și 21,3% dintre pacienții randomizați pentru administrarea de

semaglutidă 2,4 mg și, respectiv, placebo.

² Pe baza unui Model Mixt pentru Măsurători Repetate, presupunând că toți pacienții randomizați au rămas sub tratament și că nu li s-au

administrat tratamente anti-obezitate suplimentare sau efectuat intervenții adiționale pentru OA genunchiului și s-a respectat perioada de

eliminare a medicamentelor pentru durere (acesta din urmă relevant doar pentru obiectivul asociat WOMAC), incluzând toate observațiile

până la prima întrerupere a tratamentului, modificările estimate de la valoarea inițială până la săptămâna 68 pentru greutatea corporală au fost

- 14,5% și - 2,3% (semaglutidă 2,4 mg și, respectiv, placebo) și pentru scorul durerii WOMAC: - 43,0 și - 28,3 (semaglutidă 2,4 mg și placebo,

respectiv).

³ Estimată din modelul de regresie bazat pe aceeași procedură de imputare ca în cadrul analizei primare.

⁴ Scorurile WOMAC sunt prezentate pe o scară de la 0 la 100, scorurile mai mici reprezentând o dizabilitate mai mică.

⁵ Modificarea scorului durerii WOMAC de $\leq -37,3$ a fost utilizată ca prag pentru îmbunătățirea semnificativă. Pragul a fost derivat din datele studiului folosind metode cu ancoră.

Efect asupra compoziției corporale

Într-un substudiu din STEP 1 (N = 140), compoziția corporală a fost măsurată folosind absorbtimetrie duală cu raze X (DEXA). Rezultatele evaluării DEXA au arătat că tratamentul cu

semaglutidă a fost însoțit de o reducere mai mare a masei de grăsime decât a masei corporale slabe,

ceea ce a dus la o îmbunătățire a compoziției corporale comparativ cu placebo după 68 de săptămâni.

În plus, această reducere a masei totale de grăsime a fost însoțită de o reducere a grăsimii viscerale.

Aceste rezultate sugerează că cea mai mare parte a scăderii totale în greutate a fost atribuită unei

reduceri a țesutului adipos, inclusiv a grăsimii viscerale.

Îmbunătățirea funcției fizice

Tratamentul cu semaglutidă a dus la mici îmbunătățiri ale scorurilor funcției fizice. Funcția fizică a

fost evaluată folosind atât chestionarul general privind calitatea vieții legată de sănătate forma scurtă

cu 36 de itemi a Sondajului privind starea de sănătate, versiunea 2 (SF-36v2), cât și chestionarul

specific pentru obezitate Impactul Greutății Corporale asupra Calității Vieții
Versiunea pentru Studii

Clinice Lite (IGCCV- Lite- SC/ IWQOL- Lite- CT).

Evaluare cardiovasculară

SELECT: Studiu privind rezultatele cardiovasculare la pacienții supraponderali sau cu obezitate

SELECT a fost un studiu randomizat, dublu- orb, controlat cu placebo, bazat pe evenimente, care a

inclus 17604 pacienți cu o afecțiune cardiovasculară cunoscută și $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$. Pacienții au fost

randomizați pentru administrarea de semaglutidă 2,4 mg ($n = 8803$) sau placebo ($n = 8801$), în plus

față de standardul de îngrijire. Perioada medie de observare a fost de 41,8 luni. Starea vitală a fost

disponibilă pentru 99,4% dintre subiecții din studiu.

Populația studiată a fost formată din 27,7 % femei și 72,3 % bărbați, cu o vârstă medie de 61,6 ani,

incluzând 38,2 % pacienți ≥ 65 ani ($n = 6728$) și 7,8 % pacienți ≥ 75 ani ($n = 1366$). Valoarea medie a

IMC a fost de $33,3 \text{ kg/m}^2$ și greutatea corporală medie a fost de 96,7 kg. Pacienții cu istoric de diabet

zaharat de tip 1 și tip 2 au fost excluși.

Criteriul principal de evaluare a fost timpul de la randomizare până la prima apariție a evenimentelor

adverse cardiovasculare majore (EACM), definit ca un criteriu principal compus constând din deces de

cauză cardiovasculară, infarct miocardic non-letal sau accident vascular cerebral non-letal.

Criteriul principal de evaluare, timpul până la primul EACM, a apărut la 1 270 dintre cei 17 604

pacienți incluși în studiul SELECT. Mai exact, 569 primele EACM (6,5%) au fost înregistrate printre

cei 8 803 pacienți tratați cu semaglutidă, comparativ cu 701 primele EACM (8,0%) dintre cei 8 801

pacienți tratați cu placebo. Un total de 63 (11,1%) dintre primele EACM cu semaglutidă și 80 (11,4%)

cu placebo au fost decese din cauze nedeterminate.

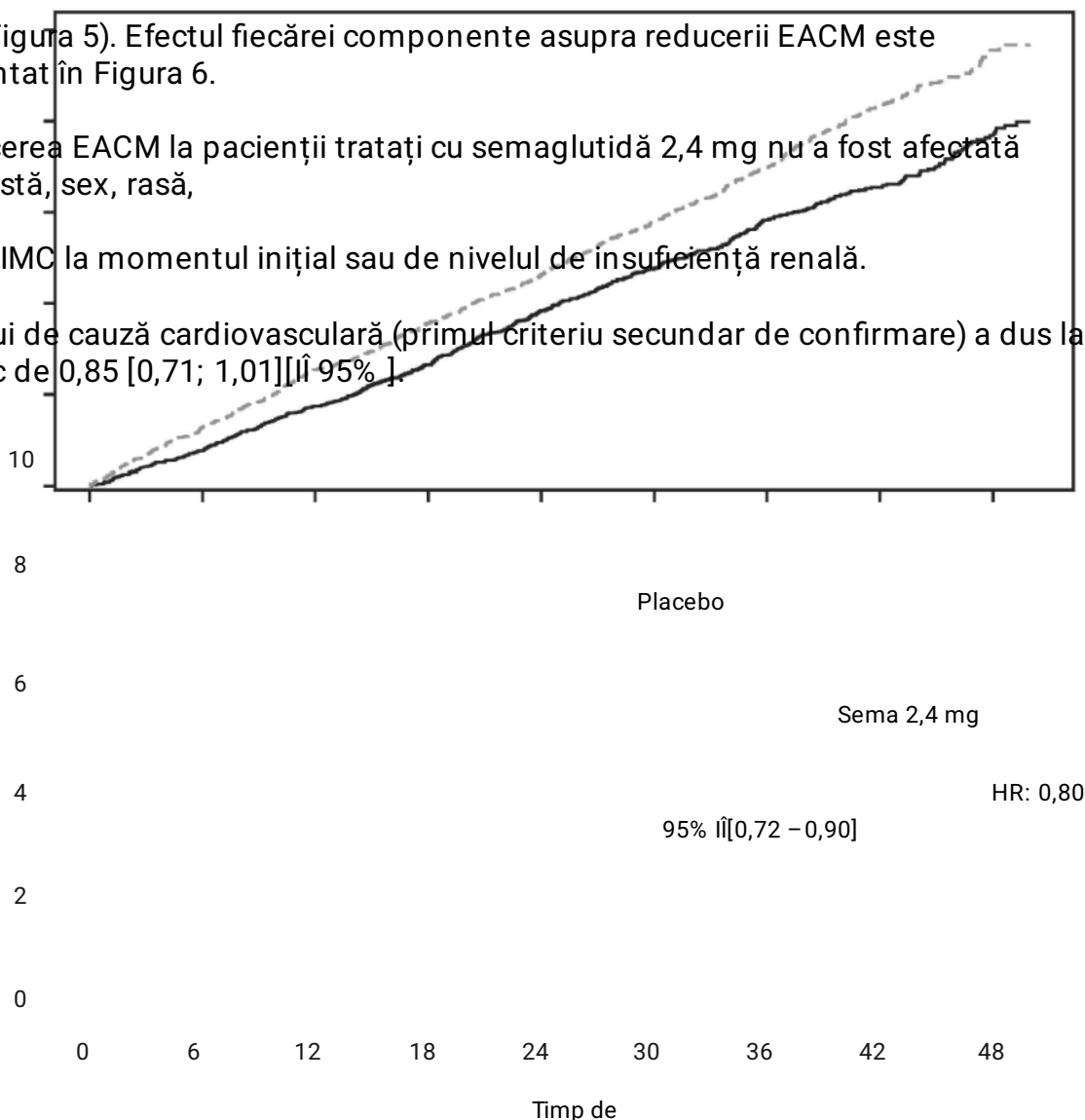
Superioritatea semaglutidei 2,4 mg față de placebo pentru EACM a fost confirmată cu un raport de risc de 0,80 [0,72; 0,90][Î 95%], care corespunde unei reduceri relative a riscului în EACM de 20%

(vezi Figura 5). Efectul fiecărei componente asupra reducerii EACM este prezentat în Figura 6.

Reducerea EACM la pacienții tratați cu semaglutidă 2,4 mg nu a fost afectată de vârstă, sex, rasă,

etnie, IMC la momentul inițial sau de nivelul de insuficiență renală.

Analiza decesului de cauză cardiovasculară (primul criteriu secundar de confirmare) a dus la un raport de risc de 0,85 [0,71; 1,01][Î 95%].



la randomizare (luni)

Pacienți la risc

Sema 2,4 mg	8 803	8 695	8 561	8 427	8 254	7 229	5 777	4 126	1 734
Placebo	8 801	8 652	8 487	8 326	8 164	7 101	5 660	4 015	1 672

Date din perioada de desfășurare a studiului. Estimările incidenței cumulate se bazează pe timpul de la randomizare până la

primul EACM confirmat CAE cu deces din cauză non- CV ca risc concurent folosind estimatorul Aalen-Johansen. Subiecții

fără evenimente de interes au fost cenzurați la sfârșitul perioadei lor de observație din studiu. Timpul de la

randomizare până

la primul EACM a fost analizat utilizând un model de risc proporțional Cox, cu tratamentul ca factor fix categoric. Raportul

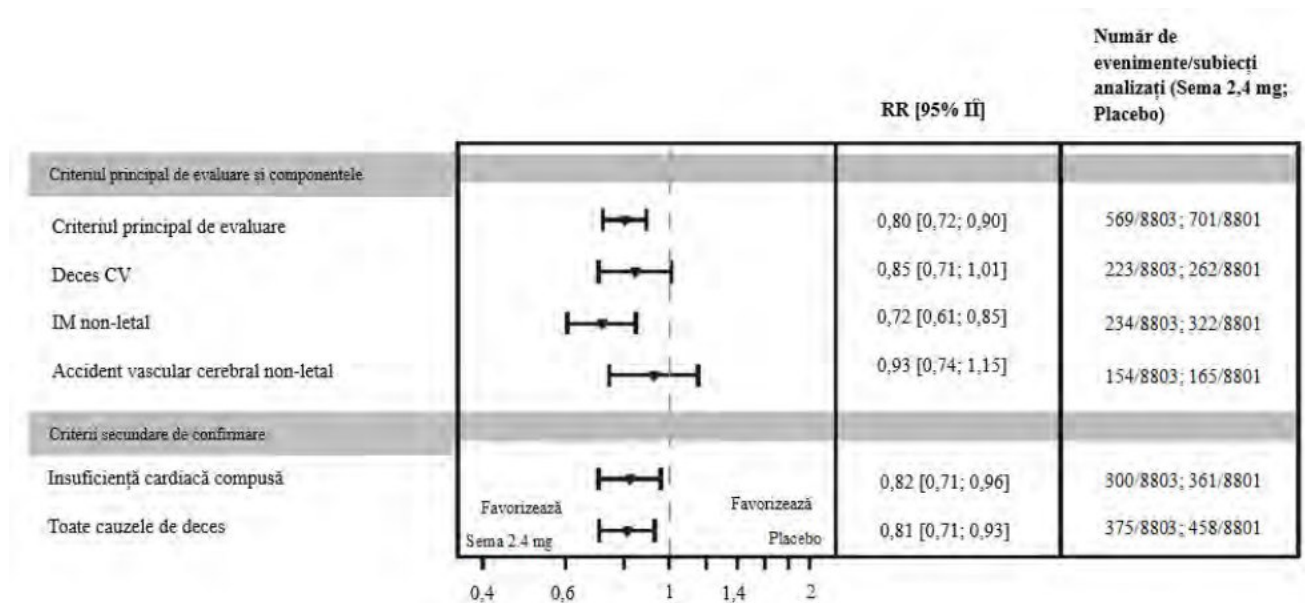
risc și intervalul de încredere sunt ajustate pentru proiectarea secvențială a grupului utilizând ordonarea raportului de

probabilitate. Axa X este trunchiată la 50 de luni, unde aproximativ 10% din populație se afla încă în studiu.

RR: raportul de risc; ÎI: interval de încredere, Sema 2,4 mg: semaglutidă 2,4 mg.

CV: cardiovascular; CAE: comitet de adjudecare a evenimentului; EACM: eveniment cardiovascular advers major.

Figura 5: Timpul de la randomizare până la primul EACM. Graficul incidenței cumulate



Date din perioada de desfășurare a studiului. Timpul de la randomizare până la fiecare criteriu de evaluare a fost analizat utilizând un model de risc proporțional

Cox, cu tratamentul ca factor fix categoric. Subiecții fără evenimente de interes au fost cenzurați la sfârșitul perioadei lor de observație din studiu. Pentru criteriul

principal de evaluare, raportul de risc și intervalul de încredere au fost ajustate pentru proiectarea secvențială a grupului utilizând ordonarea raportului de

probabilitate. Criteriul secundar de evaluare nu se află sub controlul multiplicității. Decesul de cauză CV include atât decesul din cauză cardiovasculară cât și decesul din cauză nedeterminată.

RR: raportul de risc; II: interval de încredere, Sema 2,4 mg: semaglutidă 2,4 mg.

CV: cardiovascular; IM: infarct miocardic, Insuficiență cardiacă (IC) compusă constând în spitalizare IC, vizită urgentă IC sau deces CV.

Figura 6: Diagrama forest reprezentând timpul de la randomizare până la primul EACM,

componentele EACM și criteriile secundare de evaluare

SUSTAIN 6: Studiu privind rezultatele cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2

În studiul SUSTAIN 6, 3297 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat și cu risc crescut de evenimente cardiovasculare au fost randomizați pentru administrarea de semaglutidă s.c.

0,5 mg sau 1 mg o dată pe săptămână sau placebo, urmând un regim igienico-dietetic standard. Durata

tratamentului a fost de 104 săptămâni. Vârsta medie a fost de 65 de ani și valoarea medie a IMC a fost

de 33 kg/m².

Criteriul principal de evaluare primar a fost timpul de la randomizare până la

apariția primului

eveniment advers cardiovascular major (EACM): decesul de cauză cardiovasculară, infarctul

miocardic non-letal sau accidentul vascular cerebral non-letal. Numărul total de EACM a fost de 254,

incluzând 108 pacienți (6,6%) tratați cu semaglutidă și 146 (8,9%) la care s-a administrat placebo.

Siguranța cardiovasculară a tratamentului cu semaglutidă 0,5 mg sau 1 mg a fost confirmată, deoarece

raportul de risc (RR) pentru semaglutidă comparativ cu placebo a fost de 0,74, [0,58, 0,95] [Îl 95%],

dată de o scădere a ratei de accident vascular cerebral non-letal și de infarct miocardic non-letal fără

nicio diferență în decesul de cauză cardiovasculară (vezi Figura 7).

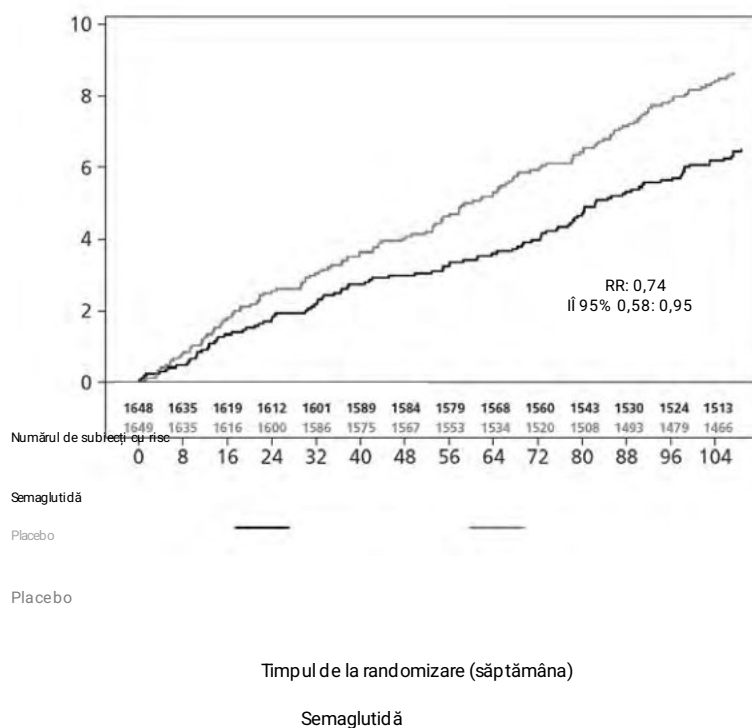


Figura 7: Diagrama Kaplan- Meier a timpului până la prima apariție a criteriului de evaluare

final compus: deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic non- letal sau accident vascular

cerebral non- letal (SUSTAIN 6)

STEP- HFpEF și STEP- HFpEF- DM: Studii privind rezultatele funcționale la pacienții cu insuficiență

cardiacă cu fracție de ejeecție prezervată fără și cu diabet de tip 2

În două studii clinice dublu- orb, cu durata de 52 săptămâni, 529 pacienți cu insuficiență cardiacă cu

fracție de ejeecție prezervată, legată de obezitate (STEP- HFpEF) și 616 pacienți cu ICfEP legată de

obezitate și diabet de tip 2 (STEP- HFpEF- DM) au fost randomizați pentru administrarea de

semaglutidă 2,4 mg sau placebo o dată pe săptămână, în plus față de tratamentul standard de îngrijire.

La momentul inițial, 66,2% și 70,6% dintre pacienți au fost clasificați în clasa II NYHA conform

Asociației Cardiologice din New York (NYHA, New York Heart Association), 33,6% și 29,2% au fost

clasa III NYHA și 0,2% și 0,2% au fost clasa IV NYHA, în studiile clinice STEP- HFpEF și respectiv

STEP HFpEF- DM. Vârsta medie a fost de 68 ani în ambele studii clinice, fracția mediană de ejeecție a

ventriculului stâng (FEVS) a fost de 57,0% și 56,0%, iar IMC mediu a fost de 38,5 kg/m² și

37,9 kg/m². Studiul clinic STEP- HFpEF a inclus 56,1% femei, în timp ce în studiul clinic STEP-

HFpEF- DM 44,3% au fost femei. O proporție mare de pacienți se aflau sub tratament cu medicamente

cardiovasculare, incluzând ~ 81% sub tratament cu medicamente diuretice, ~ 81% sub tratament cu

medicamente beta- blocante, ~ 34% sub tratament cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei

(IECA) și ~ 45% sub tratament cu blocante ale receptorilor angiotensinei (BRA).

În studiul clinic STEP- HFpEF- DM, pacienții au primit, de asemenea, tratamentul standard de îngrijire cu medicamente pentru scăderea glicemiei, dintre care 32,8% au fost tratați cu inhibitor al co-

transportorului 2 de sodiu- glucoză (SGLT2i) și 20,8% au fost tratați cu insulină.

Efectul tratamentului cu semaglutidă 2,4 mg asupra simptomelor de insuficiență cardiacă a fost evaluat

utilizând Scorul Rezumatului Clinic al chestionarului Kansas City pentru evaluarea cardiomiopatiei

(KCCQ- CSS), care include domeniile simptomelor (frecvența și sarcina) și limitarea fizică. Scorul

variază de la 0 la 100, scorurile mai mari reprezentând o stare de sănătate mai bună. Efectul

tratamentului cu semaglutidă 2,4 mg pe distanța de mers pe 6 minute (6- Minute Walk Distance,

6MWD) a fost evaluat prin testul de mers pe jos de 6 minute (6- Minute Walk Test, 6MWT). Valorile

inițiale ale KCCQ- CSS și 6MWD reflectă o populație foarte simptomatică.

În ambele studii clinice, tratamentul cu semaglutidă 2,4 mg a dus la un efect superior atât asupra

KCCQ- CSS, cât și asupra 6MWD (Tabelul 11). Beneficiile au fost observate atât la nivelul

simptomelor insuficienței cardiace, cât și în ceea ce privește funcția fizică.

Tabelul 11 Rezultate privind 6MWD, KCCQ- CSS și greutatea corporală din cele două studii

clinice randomizate, cu durata de 52 săptămâni (STEP- HFpEF și STEP- HFpEF-DM)

	STEP- HFpEF		STEP- HFpEF- DM	
	Semaglutid ă 2,4 mg	Placebo	Semaglutid ă 2,4 mg	Placebo
Set complet de analiză (N)	263	266	310	306
KCCQ- CSS (scor)				
Valoare inițială (media) ¹	57,9	55,5	58,8	56,4
Modificare față de valoarea inițială ²	16,6	8,7	13,7	6,4
Modificare față de placebo ² [95% Î]	7,8[4,8; 10,9]		7,3 [4,1; 10,4]	
Pacienți (%) care prezintă schimbare semnificativă ³	43,2	32,5	42,7	30,5
6MWD (metri)				
Valoare inițială (media) ¹	319,6	314,6	279,7	276,7
Modificare față de valoarea inițială ²	21,5	1,2	12,7	- 1,6
Modificare față de placebo ² [95% Î]	20,3[8,6; 32,1]		14,3 [3,7; 24,9]	
Pacienți (%) care prezintă schimbare semnificativă ⁴	47,9	34,7	43,8	30,6
Greutate corporală				
Valoare inițială (kg) ¹	108,3	108,4	106,4	105,2
Modificare (%) față de valoarea inițială ²	- 13,3	- 2,6	- 9,8	- 3,4
Modificare (%) față de placebo ² [95% Î]	- 10,7 [- 11,9; - 9,4]		- 6,4 [- 7,6; - 5,2]	

¹Media observată.

²Estimată utilizând un model ANCOVA care presupune imputarea multiplă și pentru KCCQ și 6MWD, și de asemenea imputarea compusă

pe baza tuturor datelor indiferent de întreruperea tratamentului randomizat, inițierea altor medicamente anti- obezitate sau efectuarea unei

intervenții chirurgicale bariatrice.

³Semnificativ în cadrul pragului de schimbare a pacientului de 17,2 puncte pentru studiul clinic STEP- HFpEF și 16,3 puncte pentru studiul

clinic STEP- HFpEF- DM (derivat folosind o metodă cu ancoră bazată pe o îmbunătățire cu 1 categorie a chestionarului referitor la Impresia

Globală a Pacientului privind Statusul (Patient Global Impression of Status, PGI-S). Procentele se bazează pe subiecții cu o observație la vizită.

4Semnificativ în cadrul pragului de schimbare a pacientului de 22,1 metri pentru studiul clinic STEP- HFpEF și 25,6 metri pentru studiul

clinic STEP- HFpEF- DM (derivat folosind o metodă cu ancoră utilizând "moderat mai bine" în chestionarul referitor la Impresia Globală a

Pacientului privind Modificările (Patient Global Impression of Change, PGI-C). Procentele se bazează pe subiecții cu o observație la vizită.

Beneficiul tratamentului cu semaglutidă față de placebo a fost consecvent în toate subpopulațiile

definite în funcție de vârstă, sex, IMC, rasă, etnie, regiune, tensiunea arterială sistolică (TAS), FEVS și terapia concomitentă a insuficienței cardiace.

Copii si adolescenți

Agentia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor

studiilor efectuate cu Wegovy la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul de

gestionare a greutateii corporale (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Studiul clinic STEP TEENS: Gestionarea greutateii corporale la pacienți adolescenți

Într-un studiu dublu- orb cu durată de 68 de săptămâni, 201 de pacienți adolescenți puberi cu vârsta de

12 ani până la 18 ani, cu obezitate sau supraponderalitate și cu cel puțin o comorbiditate legată de

greutatea corporală, au fost randomizați 2:1 pentru administrarea de semaglutidă sau placebo. Toți

pacienții au urmat o dietă cu conținut scăzut de calorii și au crescut activitatea fizică pe parcursul studiului.

La sfârșitul tratamentului (săptămâna 68), modificarea valorilor IMC la pacienții expuși la tratament

cu semaglutidă a fost superioară și semnificativă din punct de vedere clinic comparativ cu placebo

(vezi Tabelul 12 și Figura 8). În plus, o proporție mai mare de pacienți au obținut o scădere în greutate cu semaglutidă $\geq 5\%$, $\geq 10\%$ și $\geq 15\%$, comparativ cu placebo (vezi Tabelul 12).

Tabelul 12 STEP TEENS: Rezultate în săptămâna 68

	Semaglutidă 2,4 mg	Placebo
Set complet de analiză (N)	134	67
IMC		
Valoare inițială (IMC)	37,7	35,7
Modificare (%) față de valoarea inițială _{1,2}	- 16,1	0,6
Diferență (%) față de placebo ₁ [ÎI 95%]	- 16,7 [- 20,3; - 13,2]*	-
Valoare inițială (IMC SDS)	3,4	3,1
Modificare (%) față de valoarea inițială IMC SDS ₁	- 1,1	- 0,1
Diferență (%) față de placebo ₁ [ÎI 95%]	- 1,0 [- 1,3; - 0,8]	-
Greutate corporală		
Valoare inițială (kg)	109,9	102,6
Modificare (%) față de valoarea inițială ₁	- 14,7	2,8
Diferență (%) față de placebo ₁ [ÎI 95%]	- 17,4 [- 21,1; - 13,8]	-
Modificare (kg) față de valoarea inițială ₁	- 15,3	2,4
Diferență (kg) față de placebo ₁ [ÎI 95%]	- 17,7 [- 21,8; - 13,7]	-
Pacienți (%) care au obținut o scădere în greutate $\geq 5\%$ ₃	72,5*	17,7
Pacienți (%) care au obținut o scădere în greutate $\geq 10\%$ ₃	61,8	8,1
Pacienți (%) care au obținut o scădere în greutate $\geq 15\%$ ₃	53,4	4,8

Circumferința taliei (cm)		
Valoare inițială	111,9	107,3
Modificare față de valoarea inițială ₁	- 12,7	- 0,6
Diferență față de placebo ₁ [Î 95%]	- 12,1 [- 15,6; - 8,7]	-
Tensiune arterială sistolică(mmHg)		
Valoare inițială	120	120
Modificare față de valoarea inițială ₁	- 2,7	- 0,8
Diferență față de placebo ₁ [Î 95%]	- 1,9 [- 5,0; 1,1]	-

* $p < 0,0001$ (neajustat bilateral) pentru superioritate.

₁ Estimată utilizând un model ANCOVA care presupune imputarea multiplă pe baza tuturor datelor, indiferent de

întreruperea tratamentului randomizat, inițierea altor medicamente anti- obezitate sau efectuarea unei intervenții chirurgicale bariatrice.

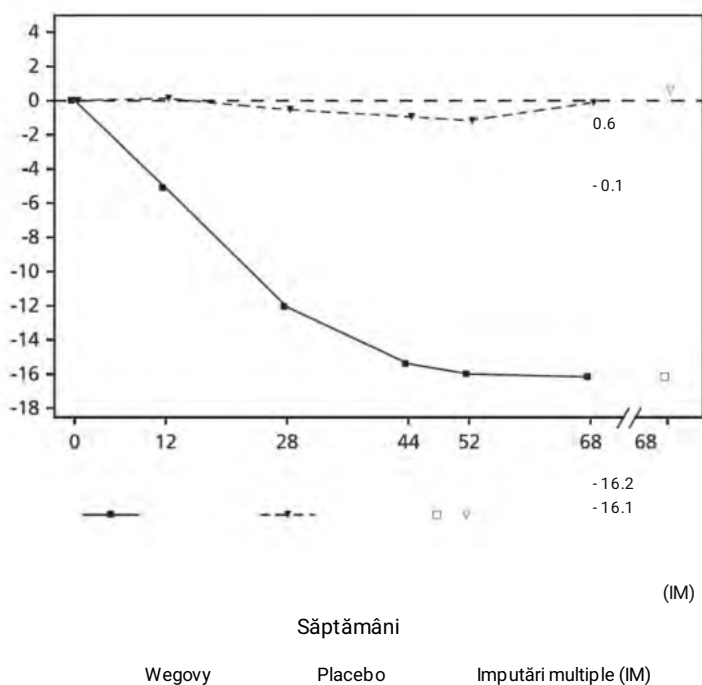
₂ În timpul studiului, tratamentul randomizat a fost întrerupt permanent de 10,4% și 10,4% dintre pacienții randomizați pentru administrarea de semaglutidă 2,4 mg și respectiv placebo. Presupunând că toți pacienții randomizați au rămas sub tratament și

nu li s- au administrat tratamente anti- obezitate suplimentare, modificările greutateii corporale de la randomizare până în

săptămâna 68 estimate pe baza unui Model Mixt pentru Măsurători Repetate, incluzând toate observațiile până la prima

întrerupere a tratamentului, au fost de - 17,9% și 0,6% pentru semaglutidă 2,4 mg și respectiv placebo.

₃ Estimat din modelul de regresie bazat pe aceeași procedură de imputare ca în cadrul analizei primare.



Valori observate pentru pacienții care au efectuat fiecare vizită programată și estimări cu imputări multiple (IM) din retragerile recuperate

Figura 8 STEP TEENS: Modificarea medie a greutatei corporale (%) din săptămâna 0 până în

săptămâna 68

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În comparație cu GLP- 1 nativ, semaglutida are un timp de înjumătățire plasmatică prelungit, de aproximativ 1 săptămână, ceea ce o face potrivită pentru administrarea subcutanată o dată pe

săptămână. Mecanismul principal al prelungirii acțiunii este legarea de albumină, care determină

scăderea clearance-ului renal și protecția împotriva degradării metabolice. Mai mult, semaglutida este

stabilizată împotriva degradării de către enzima DPP- 4.

Absorbție

Concentrația medie în stare de echilibru a semaglutidei după administrarea s.c. de semaglutidă a fost

de aproximativ 75 nmol/l la pacienții cu supraponderalitate ($IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ până la $< 30 \text{ kg/m}^2$) sau

obezitate ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) pe baza datelor din studiile de fază 3a, în care 90% dintre pacienți au

prezentat concentrații medii între 51 nmol/l și 110 nmol/l. Expunerea la semaglutidă în stare de

echilibru a crescut proporțional cu dozele, de la 0,25 mg până la 2,4 mg o dată pe săptămână.

Expunerea în stare de echilibru a fost stabilă în timp, conform evaluării efectuate până în săptămâna

68. Prin administrarea subcutanată a semaglutidei la nivelul abdomenului, coapsei sau părții superioare

a brațului au fost obținute expuneri similare. Biodisponibilitatea absolută a semaglutidei a fost de 89%.

Distribuție

Volumul mediu de distribuție al semaglutidei, după administrarea subcutanată la pacienții cu

supraponderalitate sau obezitate, a fost de aproximativ 12,4 l. Semaglutida se leagă în proporție foarte

mare de proteinele plasmatică (> 99%).

Metabolizare/Biotransformare

Înainte de excreție, semaglutida este metabolizată în proporție foarte mare prin clivarea proteolitică a

catenei peptidice și beta-oxidarea secvențială a lanțului lateral al acidului gras. Endopeptidaza neutră

(NEP) a fost identificată ca fiind una dintre enzimele metabolice active.

Eliminare

Principalele căi de excreție ale compusului semaglutidic sunt prin urină și materiile fecale.

Aproximativ 3% din doza absorbită a fost excretată sub formă de semaglutidă nemetabolizată prin urină.

Clearance- ul semaglutidei la pacienții cu supraponderalitate ($IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ până la $< 30 \text{ kg/m}^2$) sau

obezitate ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) a fost de aproximativ 0,05 l/oră. Având un timp de înjumătățire plasmatică

prin eliminare de aproximativ 1 săptămână, semaglutida va fi prezentă în circulația sanguină timp de

aproximativ 7 săptămâni după administrarea ultimei doze de 2,4 mg.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Vârșta nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii semaglutidei, pe baza datelor din studiile de fază

3 ce au inclus pacienți cu vârșta cuprinsă între 18 și 86 de ani.

Sex, rasă și etnie

Sexul, rasa (albă, de culoare sau afro- americani, asiatică) și etnia (hispanic sau latino, non- hispanic sau

- latino) nu au avut niciun efect asupra farmacocineticii semaglutidei pe baza datelor din studiile de fază 3a.

Greutate corporală

Greutatea corporală are efect asupra expunerii la semaglutidă. O greutate corporală mai mare a fost

asociată cu o expunere mai scăzută; o diferență de greutate corporală de 20% între indivizi va

determina o diferență de aproximativ 18% a expunerii. Doza săptămânală de semaglutidă de 2,4 mg a

asigurat expuneri sistemice adecvate pentru greutatea corporale cuprinse între 54,4–245,6 kg evaluate

pentru răspunsul la expunere în studiile clinice.

Insuficiență renală

Insuficiența renală nu a influențat farmacocinetica semaglutidei într- un mod relevant din punct de

vedere clinic. Acest lucru a fost demonstrat în cazul administrării unei doze unice de semaglutidă

0,5 mg la pacienți cu grade diferite de insuficiență renală (ușoară, moderată, severă sau pacienți care

efectuează ședințe de dializă) comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. De asemenea, acest

lucru a fost demonstrat la pacienții cu supraponderalitate ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ până la $< 30 \text{ kg/m}^2$) sau

obezitate ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) și insuficiență renală ușoară până la moderată, pe baza datelor din studiile de fază 3a.

Insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică nu a avut niciun impact asupra expunerii la semaglutidă. Farmacocinetica

semaglutidei a fost evaluată la pacienți cu grade diferite de insuficiență hepatică (ușoară, moderată,

severă), comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală, într-un studiu în care s-a administrat o

doză unică de semaglutidă 0,5 mg.

Prediabet și diabet

Prediabetul și diabetul nu au avut niciun efect relevant clinic asupra expunerii la semaglutidă, pe baza datelor din studiile de fază 3.

Imunogenitate

Dezvoltarea anticorpilor anti-semaglutidă în urma tratamentului cu semaglutidă s-a produs rar (vezi

pct. 4.8), iar răspunsul nu a părut să influențeze farmacocinetica semaglutidei.

Copii și adolescenți

Proprietățile farmacocinetice pentru semaglutidă au fost evaluate într-un studiu clinic pentru pacienții

adolescenți cu obezitate sau supraponderalitate și cel puțin o comorbiditate legată de greutate, cu

vârste cuprinse între 12 și < 18 ani (124 pacienți, greutate corporală cuprinsă între 61,6- 211,9 kg).

Expunerea la semaglutidă la adolescenți a fost similară cu cea de la adulții cu obezitate sau

supraponderalitate.

Siguranța și eficacitatea semaglutidei la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost studiate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat riscuri speciale pentru om pe baza studiilor convenționale

farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate sau genotoxicitatea.

Tumorile tiroidiene non-letale din celule C observate la rozătoare sunt un efect de clasă pentru
agoniștii receptorului GLP- 1. În studiile pentru determinarea caracterului cancerigen, efectuate pe o
durată de 2 ani la șobolan și șoarece, semaglutida a provocat tumori non-letale ale celulelor C ale

tiroidiei la expuneri relevante clinic. Nu au fost observate alte tumori apărute în urma tratamentului.

Tumorile din celule C la rozătoare sunt determinate printr-un mecanism non-genotoxic, mediat de un

receptor specific al GLP- 1, la care rozătoarele sunt deosebit de sensibile. Relevanța pentru om este

considerată a fi mică, dar nu poate fi exclusă complet.

În studiile de fertilitate efectuate la șobolan, semaglutida nu a afectat performanța de împerechere
sau

fertilitatea la șobolanii masculi. La femelele șobolan, s-a observat o creștere a perioadei de

receptivitate și o ușoară reducere a numărului de corpi luteali (ovulații), la doze asociate cu pierderea

în greutate corporală maternă.

În studiile de dezvoltare embrio-fetală efectuate la șobolan, semaglutida a determinat
embriotoxicitate

la valori sub expunerile relevante din punct de vedere clinic. Semaglutida a determinat reduceri

semnificative ale greutății corporale materne, și reducerea supraviețuirii și creșterii embrionare. La

fetuși s-au observat malformații scheletale și viscerale majore, incluzând efecte asupra oaselor lungi,

coastelor, vertebrelor, cozii, vaselor de sânge și ventriculilor cerebrali. La șobolan, evaluările

mecanismelor au indicat că embriotoxicitatea a implicat o afectare mediată de receptorul GLP- 1 a

alimentării cu nutrienți a embrionului în sacul vitelin. Datorită diferențelor

anatomice și funcționale

ale sacului vitelin între specii precum și datorită lipsei expresiei receptorului GLP- 1 în sacul vitelin la

primatelor non- umanoide, se consideră că este puțin probabil ca acest mecanism să fie relevant pentru

om. Cu toate acestea, nu poate fi exclus un efect direct al semaglutidei asupra fătului.

În studiile de toxicitate asupra dezvoltării efectuate la iepuri și maimuțe *Cynomolgus*, a fost observată

o creștere a incidenței avorturilor și o incidență ușor crescută a anomaliilor fetale, la expuneri

relevante clinic. Constatările au coincis cu o pierdere marcată a greutatei corporale materne de până la

16%. Nu se cunoaște dacă aceste efecte sunt legate de scăderea consumului alimentar matern, ca efect direct al GLP- 1.

Creșterea și dezvoltarea postnatală au fost evaluate la maimuțele *Cynomolgus*. Puii au fost puțin mai

mici la naștere, dar au recuperat în timpul perioadei de alăptare.

La puii de șobolan, semaglutida a determinat maturizare sexuală întârziată atât la masculi, cât și la

femele. Aceste întârzieri nu au avut niciun impact asupra fertilității și capacității de reproducere,

indiferent de sex, sau de capacitatea femelelor de a menține sarcina.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Stilou injector (pen) preumplut, doză unică

Fosfat disodic dihidrat

Clorură de sodiu

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH- ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH- ului)

Apă pentru preparate injectabile

Stilou injector (pen) preumplut, FlexTouch

Fosfat disodic dihidrat

Propilenglicol

Fenol

Acid clorhidric (pentru ajustarea
pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea
pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Stilou injector (pen) preumplut, doză unică

1 an.

Wegovy poate fi păstrat nerefrigerat până la 28 de zile la o temperatură care nu depășește 30°C.

Aruncați la deșeuri stiloul injector (pen- ul) dacă a fost păstrat în afara frigiderului pentru mai mult de 28 de zile.

Stilou injector (pen) preumplut, FlexTouch

Wegovy 0,25 mg FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Înainte de utilizare: 2 ani.

După prima utilizare: 6 săptămâni. A se păstra la temperaturi sub 30°C sau la frigider (2°C – 8°C).

Wegovy 0,5 mg FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Wegovy 1 mg FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Wegovy 1,7 mg FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Wegovy 2,4 mg FlexTouch soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Înainte de utilizare: 3 ani.

După prima utilizare: 6 săptămâni. A se păstra la temperaturi sub 30°C sau la frigider (2°C –

8°C).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A se păstra la distanță de elementul de răcire.

A nu se congela.

Stilou injector (pen) preumplut, doză unică

A se păstra stiloul injector (pen- ul) în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Stilou injector (pen) preumplut, FlexTouch

A se păstra stiloul injector (pen- ul), atunci când nu este utilizat, acoperit cu capacul, pentru a fi

protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Stilou injector (pen) preumplut, doză unică

Seringă de sticlă (sticlă de tip I) de 1 ml cu ac din oțel inoxidabil atașat, capac rigid pentru ac

(tip II/poliizopren) și un piston din cauciuc (de tip I/clorobutil).

Stilou injector (pen) preumplut 1,5 ml, FlexTouch (0,25 mg, 0,5 mg)

Cartuș din sticlă (sticlă de tip I) de 1,5 ml închis la un capăt cu un piston din cauciuc (clorobutil) și la

celălalt capăt cu un capac de aluminiu la care s-a inserat o folie laminată din cauciuc

(brombutil/poliizopren). Cartușul este asamblat într-un stilou injector (pen) preumplut de unică

folosință, din polipropilenă, polioximetilenă, policarbonat și acrilonitril-butadien-stiren.

Stilou injector (pen) preumplut 3 ml, FlexTouch (0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg și 2,4 mg)

Cartuș din sticlă (sticlă de tip I) de 3 ml închis la un capăt cu un piston din cauciuc (clorobutil) și la

celălalt capăt cu un capac de aluminiu la care s-a inserat o folie laminată din cauciuc

(brombutil/poliizopren). Cartușul este asamblat într-un stilou injector (pen) preumplut de unică

folosință, din polipropilenă, polioximetilenă, policarbonat și acrilonitril-butadien-stiren.

Mărimi de ambalaj

Stilou injector (pen) preumplut, doză unică (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg și 2,4 mg)

Ambalaj cu 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute.

Stilou injector (pen) preumplut, FlexTouch (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg și 1,7 mg)

Ambalaj cu 1 stilou injector (pen) preumplut și 4 ace de unică folosință NovoFine Plus.

Stilou injector (pen) preumplut, FlexTouch (2,4 mg)

Ambalaje cu:

1 stilou injector (pen) preumplut și 4 ace de unică folosință NovoFine Plus

3 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute și 12 ace de unică folosință NovoFine Plus.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

manipulare

Wegovy nu trebuie utilizat dacă soluția nu este limpede și incoloră.

Stiloul injector (pen- ul) nu trebuie utilizat dacă a fost congelat.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Stilou injector (pen) preumplut, doză unică

Stiloul injector (pen- ul) este doar de doză unică.

Stilou injector (pen) preumplut, FlexTouch

Acest stilou injector (pen) este pentru mai multe utilizări. El conține 4 doze.

Pacientul trebuie sfătuit să arunce acul de injectare după fiecare injectare, în conformitate cu

reglementările locale, și să păstreze stiloul injector (pen- ul) Wegovy fără ac atașat. Acest lucru poate

preveni blocarea acelor, contaminarea, infectarea, scurgerea de soluție și administrarea de doze incorecte.

Stiloul injector (pen- ul) este pentru utilizare de către o singură persoană.

Wegovy poate fi administrat cu acele de unică folosință 30G, 31G și 32G cu o lungime de până la 8 mm.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK- 2880 Bagsværd

Danemarca

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII
AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 06 ianuarie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile
pe site- ul Agenției Europene pentru

Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.