

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ozempic® 0,25 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Ozempic® 0,5 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Ozempic® 1 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Ozempic® 2 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ozempic® 0,25 mg otopina za injekciju

Jedan ml otopine sadrži 1,34 mg semaglutida*. Jedna napunjena brizgalica sadrži 2 mg semaglutida* u 1,5 ml otopine. Jedna doza sadrži 0,25 mg semaglutida u 0,19 ml otopine.

Ozempic® 0,5 mg otopina za injekciju

Jedan ml otopine sadrži 1,34 mg semaglutida*. Jedna napunjena brizgalica sadrži 2 mg semaglutida* u 1,5 ml otopine. Jedna doza sadrži 0,5 mg semaglutida u 0,37 ml otopine.

Ozempic® 1 mg otopina za injekciju

Jedan ml otopine sadrži 1,34 mg semaglutida*. Jedna napunjena brizgalica sadrži 4 mg semaglutida* u 3 ml otopine. Jedna doza sadrži 1 mg semaglutida u 0,74 ml otopine.

Ozempic® 2 mg otopina za injekciju

Jedan ml otopine sadrži 2,68 mg semaglutida*. Jedna napunjena brizgalica sadrži 8 mg semaglutida* u 3 ml otopine. Jedna doza sadrži 2 mg semaglutida u 0,74 ml otopine.

*Analog ljudskog glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1) proizveden tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama *Saccharomyces cerevisiae*.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra i bezbojna ili gotovo bezbojna, izotonična otopina; pH=7,4.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ozempic® je indiciran za liječenje odraslih osoba s nedostatno kontroliranom šećernom bolešću tipa 2 kao dodatak dijeti i tjelovježbi

- kao monoterapija kada se metformin ne smatra prikladnim zbog nepodnošljivosti ili kontraindikacija
- kao dodatna terapija uz druge lijekove za liječenje šećerne bolesti.

Za rezultate ispitivanja s obzirom na kombinacije, učinke na kontrolu glikemije i kardiovaskularne događaje te ispitivane populacije, vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Početna doza je 0,25 mg semaglutida jedanput na tjedan. Nakon 4 tjedna dozu treba povećati na 0,5 mg jedanput na tjedan. Nakon najmanje 4 tjedna uz dozu od 0,5 mg jedanput na tjedan, doza se može povećati na 1 mg jedanput na tjedan kako bi se dodatno poboljšala regulacija glikemije. Nakon najmanje 4 tjedna uz dozu od 1 mg jedanput na tjedan, doza se može povećati na 2 mg jedanput na tjedan kako bi se dodatno poboljšala regulacija glikemije.

Semaglutid od 0,25 mg nije doza održavanja. Ne preporučuju se tjedne doze veće od 2 mg.

Kad se Ozempic® dodaje već postojećem liječenju metforminom i/ili tiazolidindionom ili inhibitorom suprijenosnika natrija i glukoze 2 (inhibitor SGLT2), postojeća doza metformina i/ili tiazolidindiona ili inhibitora SGLT2 može se nastaviti primjenjivati bez promjene.

Kad se Ozempic® dodaje postojećem liječenju sulfonilurejom ili inzulinom, treba razmotriti smanjenje doze sulfonilureje ili inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Nije potrebno samopraćenje glukoze u krvi radi prilagođavanja doze lijeka Ozempic®. Samopraćenje razine glukoze u krvi nužno je radi prilagođavanja doze sulfonilureje i inzulina, posebice ako je započeta terapija lijekom Ozempic®, a inzulin je smanjen. Preporučuje se smanjenje inzulina korak po korak.

Propuštena doza

Ako se propusti doza, potrebno ju je primijeniti što prije i u roku od 5 dana nakon propuštene doze. Ako je prošlo više od 5 dana, propuštenu dozu potrebno je preskočiti, a sljedeću je dozu potrebno primijeniti na dan redovite doze. U svakom slučaju, bolesnici potom mogu nastaviti s redovitim rasporedom doziranja jedanput na tjedan.

Promjena dana doziranja

Dan tjedne primjene može se po potrebi promijeniti, ali se mora paziti da je razmak između primjene dviju doza najmanje 3 dana (>72 sata). Nakon odabira novog dana za doziranje, potrebno je nastaviti s doziranjem jedanput na tjedan.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Nije potrebna prilagodba doze na temelju dobi. Terapijsko iskustvo u bolesnika u dobi ≥ 75 godina je ograničeno (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Iskustvo s primjenom semaglutida u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega je ograničeno. Ne preporučuje se primjena semaglutida u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Iskustvo s primjenom semaglutida u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre je ograničeno. Potreban je oprez kod liječenja tih bolesnika semaglutidom (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost semaglutida u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Supkutana primjena.

Ozempic® se primjenjuje supkutanom injekcijom u abdomen, bedro ili nadlakticu. Mjesto injiciranja može se mijenjati bez prilagođavanja doze. Ozempic® se ne smije primjenjivati intravenski ili intramuskularno.

Ozempic® se primjenjuje jedanput na tjedan u bilo koje doba dana, s ili bez obroka.

Za daljnje informacije o primjeni vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće informacije

Semaglutid se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 niti za liječenje dijabetičke ketoacidoze. Semaglutid nije zamjena za inzulin. Prijavljena je dijabetička ketoacidoza u bolesnika ovisnih o inzulinu nakon brzog prekida ili smanjenja doze inzulina kada se započelo liječenje agonistom GLP-1 receptora (vidjeti dio 4.2).

Nema iskustva u bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem stupnja IV prema NYHA (engl. *New York Heart Association*) klasifikaciji pa se stoga primjena semaglutida ne preporučuje u tih bolesnika.

Učinci na probavni sustav

Primjena agonista GLP-1 receptora može se povezati s gastrointestinalnim nuspojavama. To je potrebno uzeti u obzir pri liječenju bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega jer mučnina, povraćanje ili dijareja mogu uzrokovati dehidraciju koja može dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.8).

Akutni pankreatitis

Kod primjene agonista GLP-1 receptora primijećen je akutni pankreatitis. Bolesnike treba obavijestiti o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa. Ako se sumnja na pankreatitis, treba prekinuti primjenu semaglutida, a ako se pankreatitis potvrdi, liječenje semaglutidom ne smije se ponovno započeti. Oprez je nužan u bolesnika koji u anamnezi imaju pankreatitis.

Hipoglikemija

U bolesnika liječenih semaglutidom u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom moguć je povećani rizik od hipoglikemije. Rizik od hipoglikemije može se umanjiti smanjenjem doze sulfonilureje ili inzulina na početku liječenja semaglutidom (vidjeti dio 4.8).

Dijabetička retinopatija

U bolesnika s dijabetičkom retinopatijom liječenih inzulinom i semaglutidom zabilježen je povećani rizik od komplikacija dijabetičke retinopatije (vidjeti dio 4.8). Potreban je oprez pri primjeni semaglutida u bolesnika s dijabetičkom retinopatijom liječenih inzulinom. Te je bolesnike potrebno pažljivo nadzirati i liječiti u skladu s kliničkim smjernicama. Naglo poboljšanje regulacije glukoze povezano je s privremenim pogoršanjem dijabetičke retinopatije, ali drugi mehanizmi se ne mogu isključiti.

Nema iskustva s primjenom semaglutida 2 mg u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 s nekontroliranom ili potencijalno nestabilnom dijabetičkom retinopatijom i stoga se semaglutid 2 mg ne preporučuje u tih bolesnika.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Semaglutid odgađa pražnjenje želuca i može utjecati na brzinu apsorpcije istodobno primijenjenih peroralnih lijekova. Potreban je oprez pri primjeni semaglutida u bolesnika koji uzimaju peroralne lijekove koji zahtijevaju brzu gastrointestinalnu apsorpciju.

Paracetamol

Semaglutid usporava pražnjenje želuca, što je ispitano farmakokinetikom paracetamola tijekom testa sa standardiziranim obrokom. Nakon istodobne primjene semaglutida od 1 mg, $AUC_{0-60min}$ paracetamola smanjio se za 27%, a C_{max} za 23%. Nije bilo utjecaja na ukupnu izloženost paracetamolu (AUC_{0-5h}). Nije zabilježen klinički značajan učinak na brzinu pražnjenja želuca uz semaglutid 2,4 mg nakon 20 tjedana primjene semaglutida, vjerojatno zbog učinka tolerancije. Nije potrebna prilagodba doze paracetamola kad se primjenjuje sa semaglutidom.

Oralni kontraceptivi

Ne očekuje se da će semaglutid smanjiti učinak oralnih kontraceptiva jer nije promijenio ukupnu izloženost etinilestradiola i levonorgestrela u klinički značajnoj mjeri pri istodobnoj primjeni kombiniranog oralnog kontraceptiva (0,03 mg etinilestradiola/0,15 mg levonorgestrela) i semaglutida. Nije bilo utjecaja na izloženost etinilestradiolu; izloženost levonorgestrelu povećana je za 20% u stanju dinamičke ravnoteže. Nije bilo utjecaja na C_{max} za bilo koji od tih spojeva.

Atorvastatin

Semaglutid nije promijenio ukupnu izloženost atorvastatinu nakon primjene jedne doze atorvastatina (40 mg). C_{max} atorvastatina smanjio se za 38%. Procijenjeno je da to nije klinički značajno.

Digoksin

Semaglutid nije promijenio ukupnu izloženost ili C_{max} digoksina nakon primjene jedne doze digoksina (0,5 mg).

Metformin

Semaglutid nije promijenio ukupnu izloženost ili C_{max} metformina nakon primjene doze od 500 mg dvaput dnevno tijekom 3,5 dana.

Varfarin

Semaglutid nije promijenio ukupnu izloženost ili C_{max} R-varfarina i S-varfarina nakon primjene jedne doze varfarina (25 mg) i nije bilo klinički značajnog utjecaja na farmakodinamičke učinke varfarina izmjerene međunarodnim normaliziranim omjerom (engl. *International Normalised Ratio*, INR). Međutim, nakon uvođenja liječenja semaglutidom u bolesnika na varfarinu ili drugim kumarinskim derivatima preporučuje se češće praćenje INR-a.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Ženama reproduktivne dobi preporučuje se korištenje kontracepcije tijekom liječenja semaglutidom.

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Postoje ograničeni podaci o primjeni semaglutida u trudnica. Stoga se semaglutid ne smije primjenjivati tijekom trudnoće. Ako bolesnica planira trudnoću ili zatrudni, liječenje semaglutidom treba prekinuti. Liječenje semaglutidom treba prekinuti najmanje 2 mjeseca prije planirane trudnoće zbog dugog poluvijeka (vidjeti dio 5.2).

Dojenje

U štakora u laktaciji semaglutid se izlučivao u mlijeko. Budući da se ne može isključiti rizik za dojeno dijete, semaglutid se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Učinak semaglutida na plodnost u ljudi nije poznat. Semaglutid nije utjecao na plodnost mužjaka u štakora. U ženki štakora zabilježeno je povećanje duljine estrusa i malo smanjenje broja ovulacija pri dozama povezanim s gubitkom tjelesne težine majke (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Semaglutid ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Kada se primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom, bolesnike treba savjetovati da poduzmu mjere opreza kako bi izbjegli hipoglikemiju tijekom vožnje i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.4).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U 8 ispitivanja faze 3a, 4792 bolesnika bila su izložena semaglutidu u dozi do 1 mg. Najčešće prijavljene nuspojave tijekom kliničkih ispitivanja bile su poremećaji probavnog sustava, uključujući mučninu (vrlo često), proljev (vrlo često) i povraćanje (često). Općenito su te reakcije bile blage do umjerene težine i kratkog trajanja.

Tablični prikaz nuspojava

U tablici 1 navode se nuspojave utvrđene u svim ispitivanjima faze 3 (uključujući ispitivanje dugoročnih kardiovaskularnih ishoda) i iz prijava nakon stavljanja lijeka u promet zabilježenih u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (dodatno opisano u dijelu 5.1). Učestalosti nuspojava (izuzev komplikacija dijabetičke retinopatije, vidjeti napomenu u tablici 1) temelje se na skupini ispitivanja faze 3a, isključujući ispitivanje kardiovaskularnih ishoda (dodatne pojedinosti potražite u tekstu ispod tablice).

Nuspojave su navedene u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1 Učestalost nuspojava semaglutida

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost ^c	Anafilaktička reakcija	
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipoglikemija ^a kod primjene s inzulinom ili sulfonilurejom	Hipoglikemija ^a kod primjene s drugim oralnim antidijabeticima Smanjen apetit			
Poremećaji živčanog sustava		Omaglica	Disgeuzija		
Poremećaji oka		Komplikacije dijabetičke retinopatije ^b			
Srčani poremećaji			Povećana srčana frekvencija		
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina Proljev	Povraćanje Bol u abdomenu Distenzija abdomena Konstipacija Dispepsija Gastritis Gastroezofagealna refluksna bolest Eruktacija Flatulencija	Akutni pankreatitis Odgođeno pražnjenje želuca		
Poremećaji jetre i žuči		Kolelitijaza			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva					Angioedem ^d
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor	Reakcije na mjestu injiciranja		
Pretrage		Povišena lipaza Povišena amilaza Smanjenje težine			

^{a)} Hipoglikemija definirana kao teška (potrebna je pomoć druge osobe) ili simptomatska u kombinaciji s glukozom u krvi $< 3,1$ mmol/l.

^{b)} Komplikacije dijabetičke retinopatije uključuje sljedeće: retinalnu fotokoagulaciju, liječenje intravitrealnim lijekovima, krvarenje vitreusa, sljepoću povezanu sa šećernom bolešću (manje često). Učestalost utemeljena na ispitivanju kardiovaskularnih ishoda.

c) Grupni pojam koji također obuhvaća štetne događaje povezane s reakcijama preosjetljivosti kao što su osip i urtikarija.

d) Prijave nakon stavljanja lijeka u promet.

Dvogodišnje ispitivanje kardiovaskularnih ishoda i sigurnosti

Kod populacije s visokim kardiovaskularnim rizikom profil nuspojava bio je sličan onom zabilježenom u drugim ispitivanjima faze 3a (opisanima u dijelu 5.1).

Opis odabranih nuspojava

Hipoglikemija

Kada se semaglutid koristio u monoterapiji nisu zapažene epizode teške hipoglikemije. Teška hipoglikemija prije svega je zabilježena pri primjeni semaglutida sa sulfonilurejom (1,2% ispitanika, 0,03 događaja/bolesnik-godini) ili inzulinom (1,5% ispitanika, 0,02 događaja/bolesnik-godini). Nekoliko epizoda (0,1% ispitanika, 0,001 događaja/bolesnik-godini) zabilježeno je kad se semaglutid primjenjivao u kombinaciji s drugim oralnim antidijabeticima osim sulfonilureje.

Kada se u ispitivanju SUSTAIN 9 semaglutid u dozi od 1 mg dodao inhibitoru SGLT2 zabilježena je hipoglikemija u 11,3% bolesnika (0,3 događaja/bolesnik-godini), definirana prema Američkom dijabetološkom društvu (engl. *American Diabetes Association*, ADA), u usporedbi s 2,0% bolesnika liječenih placebom (0,04 događaja/bolesnik-godini). Teška hipoglikemija prijavljena je u 0,7% (0,01 događaja/bolesnik-godini) odnosno 0% bolesnika.

U 40-tjednom ispitivanju faze 3b, u bolesnika koji su primali semaglutid 1 mg i 2 mg, većina hipoglikemijskih epizoda (45 od 49 epizoda) zabilježena je kada se semaglutid primjenjivao u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom. Ukupno gledajući, nije zabilježen povećani rizik od pojave hipoglikemije uz semaglutid 2 mg.

Gastrointestinalne nuspojave

Mučnina se pojavila u 17% i 19,9% bolesnika liječenih semaglutidom 0,5 mg odnosno 1 mg, proljev u 12,2% i 13,3%, a povraćanje u 6,4% i 8,4%. Većina događaja bila je blage do umjerene težine i kratkog trajanja. Događaji su doveli do prekida liječenja u 3,9% i 5% bolesnika. Događaji su najčešće prijavljivani tijekom prvih mjeseci liječenja.

Bolesnici male tjelesne težine mogu imati više gastrointestinalnih nuspojava uz liječenje semaglutidom.

U 40-tjednom ispitivanju faze 3b, u bolesnika koji su primali semaglutid 1 mg i 2 mg, mučnina se pojavila u sličnim udjelima bolesnika liječenih semaglutidom 1 mg odnosno 2 mg. Proljev i povraćanje su zabilježeni u većem udjelu u bolesnika liječenih semaglutidom 2 mg u usporedbi s onima liječenima semaglutidom 1 mg. Gastrointestinalne nuspojave dovele su do prekida liječenja u sličnim omjerima u skupinama koje su liječene semaglutidom 1 mg i 2 mg.

Kod istodobne primjene s inhibitorom SGLT2 u ispitivanju SUSTAIN 9, u bolesnika liječenih semaglutidom u dozi od 1 mg zabilježene su konstipacija (6,7%) i gastroezofagealna refluksna bolest (4%) u usporedbi s bolesnicima bez događaja koji su primali placebo. Prevalencija ovih događaja nije se smanjila s vremenom.

Akutni pankreatitis

Učestalost neovisno potvrđenih slučajeva akutnog pankreatitisa prijavljenih u kliničkim ispitivanjima faze 3a bila je 0,3% uz semaglutid odnosno 0,2% uz lijek usporedbe. U dvogodišnjem ispitivanju kardiovaskularnih ishoda učestalost neovisno potvrđenih slučajeva akutnog pankreatitisa iznosila je 0,5% uz semaglutid, te 0,6% uz placebo (vidjeti dio 4.4).

Komplikacije dijabetičke retinopatije

U dvogodišnjem kliničkom ispitivanju sudjelovalo je 3297 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 s visokim kardiovaskularnim rizikom, dugotrajnom šećernom bolešću i slabom regulacijom glukoze u krvi. Tijekom ovog ispitivanja presudne komplikacije dijabetičke retinopatije pojavile su se u više

bolesnika liječenih semaglutidom (3%) u usporedbi s placebom (1,8%). To je zabilježeno u bolesnika liječenih inzulinom s poznatom dijabetičkom retinopatijom. Razlika u liječenju javila se rano i trajala je tijekom cijelog ispitivanja. Sistemska procjena komplikacije dijabetičke retinopatije provedena je jedino u ispitivanju kardiovaskularnih ishoda. U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 1 godine u kojima je sudjelovalo 4807 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, nuspojave povezane s dijabetičkom retinopatijom prijavljene su u sličnim omjerima ispitanika liječenih semaglutidom (1,7%) i lijekovima za usporedbu (2,0%).

Prekid liječenja zbog štetnog događaja

Incidencija prekida liječenja zbog štetnih događaja bila je 6,1% i 8,7% u bolesnika liječenih semaglutidom 0,5 mg odnosno 1 mg, naspram 1,5% za placebo. Najčešće prijavljeni štetni događaji koji su doveli do prekida liječenja bili su gastrointestinalni.

Reakcije na mjestu injiciranja

Reakcije na mjestu injiciranja (npr. osip na mjestu injiciranja, eritem) prijavilo je 0,6% i 0,5% bolesnika koji su primali semaglutid 0,5 mg odnosno 1 mg. Te su reakcije obično bile blage.

Imunogenost

Sukladno mogućim imunogenim svojstvima lijekova koji sadrže proteine ili peptide, u bolesnika se tijekom liječenja semaglutidom mogu razviti protutijela na semaglutid. Udio bolesnika koji su bili pozitivni na protutijela na semaglutid u bilo kojem trenutku nakon početka ispitivanja bio je nizak (1-3%) i ni u jednog bolesnika nisu se razvila neutralizacijska protutijela na semaglutid ni protutijela na semaglutid s neutralizacijskim učinkom na endogeni GLP-1 na kraju ispitivanja.

Povećana srčana frekvencija

Povećana srčana frekvencija primijećena je kod agonista receptora GLP-1. U ispitivanjima faze 3a, u ispitanika liječenih lijekom Ozempic® primijećena je srednja vrijednost porasta srčane frekvencije za 1 do 6 otkucaja u minuti (engl. *beat per minute*, bpm) u odnosu na početnu vrijednost od 72 do 76 bpm. U dugotrajnim ispitivanjima u ispitanika s kardiovaskularnim faktorima rizika nakon 2 godine liječenja, 16% ispitanika liječenih lijekom Ozempic® imalo je porast srčane frekvencije za >10 bpm u usporedbi s 11% ispitanika liječenih placebom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima prijavljena su predoziranja do 4 mg u jednoj dozi i do 4 mg u tjedan dana. Najčešća prijavljena nuspojava bila je mučnina. Svi bolesnici oporavili su se bez komplikacija.

Nema specifičnog protuotrova za predoziranje semaglutidom. U slučaju predoziranja treba započeti odgovarajuće potpuno liječenje prema bolesnikovim kliničkim znakovima i simptomima. Možda će biti potrebno dulje praćenje i liječenje tih simptoma, pri čemu je potrebno uzeti u obzir dugi poluvijek semaglutida u trajanju od približno 1 tjedan (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje šećerne bolesti, analozi glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1), ATK oznaka: A10BJ06

Mehanizam djelovanja

Semaglutid je analog GLP-1 s podudarnošću sekvence od 94% s ljudskim GLP-1. Semaglutid djeluje kao agonist GLP-1 receptora koji se selektivno veže i aktivira GLP-1 receptor, ciljno mjesto nativnog GLP-1.

GLP-1 je fiziološki hormon s višestrukim djelovanjem u regulaciji glukoze i apetita te kardiovaskularnom sustavu. Učinci na glukozu i apetit posebno su posredovani putem GLP-1 receptora u gušterači i mozgu.

Semaglutid snižava glukozu u krvi u ovisnosti o glukozu, poticanjem lučenja inzulina i snižavanjem lučenja glukagona kad je glukoza u krvi visoka. Mehanizam snižavanja glukoze u krvi također uključuje i blago odgođeno pražnjenje želuca u ranoj postprandijalnoj fazi. Tijekom hipoglikemije semaglutid smanjuje lučenje inzulina, ali ne remeti lučenje glukagona.

Semaglutid smanjuje tjelesnu težinu i količinu masnog tkiva sniženjem unosa energije koji obuhvaća općenito smanjeni apetit. Osim toga, semaglutid smanjuje želju za masnom hranom.

GLP-1 receptori eksprimiraju se i u srcu, krvnim žilama, imunološkom sustavu i bubrezima. U kliničkim ispitivanjima semaglutid je imao povoljan učinak na lipide u plazmi, snizio je sistolički krvni tlak i smanjio upalu. U ispitivanjima na životinjama semaglutid ublažava razvoj ateroskleroze sprječavanjem progresije plaka aorte i smanjenjem upale u plaku.

Farmakodinamički učinci

Sve farmakodinamičke procjene izvršene su nakon 12 tjedana liječenja (uključujući povećanje doze) u stanju dinamičke ravnoteže uz primjenu semaglutida 1 mg jedanput na tjedan.

Glukoza natašte i postprandijalno

Semaglutid snižava koncentracije glukoze natašte i postprandijalne glukoze. U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 liječenje semaglutidom 1 mg rezultiralo je smanjenjem glukoze u smislu apsolutne promjene od početne vrijednosti (mmol/l) i relativno smanjenje u usporedbi s placebom (%) za glukozu natašte (1,6 mmol/l; smanjenje 22%), postprandijalne glukoze nakon 2 sata (4,1 mmol/l; smanjenje 37%), srednju vrijednost koncentracije glukoze tijekom 24 sata (1,7 mmol/l; smanjenje 22%) i odstupanja u razinama postprandijalne glukoze tijekom 3 obroka (0,6-1,1 mmol/l) u usporedbi s placebom. Semaglutid je snizio glukozu natašte nakon prve doze.

Funkcija beta stanica i lučenje inzulina

Semaglutid poboljšava funkciju beta stanica. U usporedbi s placebom, semaglutid je trostruko odnosno dvostruko poboljšao prvu i drugu fazu inzulinskog odgovora te je povećao maksimalni kapacitet lučenja beta stanica u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Osim toga, liječenje semaglutidom povisilo je koncentracije inzulina natašte u usporedbi s placebom.

Izlučivanje glukagona

Semaglutid snižava koncentracije glukagona natašte i postprandijalnog glukagona. U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 primjena semaglutida rezultirala je sljedećim relativnim smanjenjem glukagona u usporedbi s placebom: glukagon natašte (8-21%), postprandijalni odgovor glukagona (14-15%) i srednja vrijednost koncentracija glukagona tijekom 24 sata (12%).

Lučenje inzulina i glukagona u ovisnosti od glukoze

Semaglutid snižava visoke koncentracije glukoze u krvi poticanjem lučenja inzulina i snižavanjem lučenja glukagona u ovisnosti o glukozu. Kod semaglutida, brzina izlučivanja inzulina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 bila je usporediva s onom zdravih ispitanika.

Tijekom inducirane hipoglikemije, semaglutid u usporedbi s placebom nije promijenio kontraregulatorne odgovore povećanog glukagona i nije narušio smanjenje C-peptida u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Pražnjenje želuca

Semaglutid je uzrokovao blagu odgodu ranog postprandijalnog pražnjenja želuca, smanjujući time brzinu postprandijalne pojave glukoze u krvotoku.

Apetit, unos energije i odabir hrane

Semaglutid u usporedbi s placebom snizio je unos energije 3 uzastopna *ad libitum* obroka za 18-35%. To je bilo potpomognuto smanjenjem apetita koje je inducirano semaglutidom, natašte kao i postprandijalno, poboljšanom kontrolom hranjenja, manjom željom za hranom i relativnom manjom preferencijom za masnom hranom.

Lipidi natašte i postprandijalno

Semaglutid u usporedbi s placebom snizio je koncentracije triglicerida i lipoproteina vrlo niske gustoće (VLDL) natašte za 12% odnosno 21%. Odgovor postprandijalnih glicerida i VLDL kolesterola na obrok s visokim udjelom masnoća smanjen je za >40%.

Elektrofiziologija srca (QTc)

Učinak semaglutida na repolarizaciju srca ispitan je tijekom detaljnog QTc ispitivanja. Semaglutid nije produljio QTc intervale pri razinama doze do 1,5 mg u stanju dinamičke ravnoteže.

Klinička djelotvornost i sigurnost

I poboljšanje regulacije glikemije i smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta sastavni su dio liječenja šećerne bolesti tipa 2.

Djelotvornost i sigurnost semaglutida 0,5 mg i 1 mg jedanput na tjedan procjenjivane su u šest randomiziranih, kontroliranih ispitivanja faze 3a koja su uključivala 7215 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (4107 liječenih semaglutidom). U pet ispitivanja (SUSTAIN 1-5) primarni je cilj bila procjena glikemijske djelotvornosti, a u jednom ispitivanju (SUSTAIN 6) primarni je cilj bio kardiovaskularni ishod.

Djelotvornost i sigurnost semaglutida 2 mg jedanput na tjedan procjenjivane su u ispitivanju faze 3b (SUSTAIN FORTE) koje je uključivalo 961 bolesnika.

Dodatno, provedeno je ispitivanje faze 3b (SUSTAIN 7) koje je uključivalo 1201 bolesnika, kako bi se usporedila djelotvornost i sigurnost semaglutida 0,5 mg naspram dulaglutida 0,75 mg oba jedanput na tjedan i semaglutida 1 mg naspram dulaglutida 1,5 mg oba jedanput na tjedan. Ispitivanje faze 3b (SUSTAIN 9) provedeno je kako bi se ispitala djelotvornost i sigurnost semaglutida kao dodatne terapije uz liječenje inhibitorom SGLT2.

Liječenje semaglutidom pokazalo je održana, statistički superiorna i klinički značajna smanjenja HbA_{1c} i tjelesne težine do 2 godine u usporedbi s placebom i aktivnim kontrolnim liječenjem (sitagliptin, glargin inzulin, eksenatid ER i dulaglutid).

Na djelotvornost semaglutida nisu utjecali dob, spol, rasa, etničko porijeklo, ITM na početku, tjelesna težina (kg) na početku, trajanje šećerne bolesti ni razina oštećenja bubrežne funkcije.

Rezultati su usmjereni na razdoblje liječenja u svih randomiziranih ispitanika (analize na temelju mješovitih modela za ponovljena mjerenja (engl. *mixed models for repeated measurements*) ili višestruke imputacije podataka).

Dodatno, provedeno je ispitivanje faze 3b (SUSTAIN 11) kako bi se ispitao učinak semaglutida naspram aspart inzulina, oba kao dodatna terapija uz metformin i optimizirani glargin inzulin (100 U).

Detaljne informacije navedene su niže.

SUSTAIN 1 – monoterapija

U 30-tjednom dvostruko slijepom placebo kontroliranom ispitivanju, 388 bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani prehranom i vježbom randomizirani su na semaglutid 0,5 mg ili semaglutid 1 mg jedanput tjedno ili placebo.

Tablica 2 SUSTAIN 1: Rezultati u 30. tjednu

	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1 mg	Placebo
Populacija predviđena za liječenje (engl. <i>intent-to-treat</i> , ITT) (N)	128	130	129
HbA_{1c} (%)			
Početna vrijednost (srednja)	8,1	8,1	8,0
Promjena od početne vrijednosti u 30. tjednu	-1,5	-1,6	0
Razlika u odnosu na placebo [95% CI]	-1,4 [-1,7; -1,1] ^a	-1,5 [-1,8; -1,2] ^a	-
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} <7%	74	72	25
Glukoza u plazmi natašte (mmol/l)			
Početna vrijednost (srednja)	9,7	9,9	9,7
Promjena od početne vrijednosti u 30. tjednu	-2,5	-2,3	-0,6
Tjelesna težina (kg)			
Početna vrijednost (srednja)	89,8	96,9	89,1
Promjena od početne vrijednosti u 30. tjednu	-3,7	-4,5	-1,0
Razlika u odnosu na placebo [95% CI]	-2,7 [-3,9; -1,6] ^a	-3,6 [-4,7; -2,4] ^a	-

^ap <0,0001 (dvostrano) za superiornost

SUSTAIN 2 – Semaglutid naspram sitagliptina oba u kombinaciji s 1-2 oralna antidiijabetika (metformin i/ili tiazolidindion)

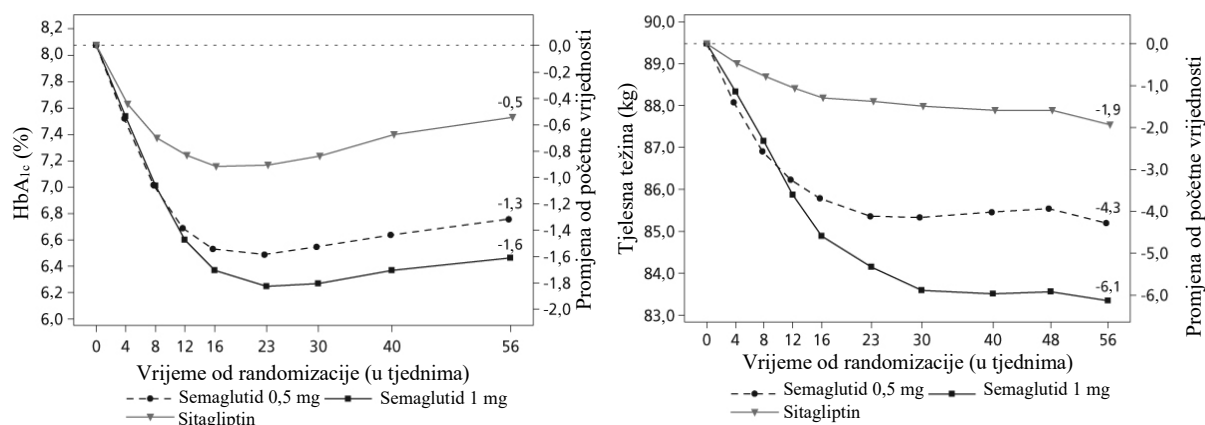
U 56-tjednom aktivno kontroliranom dvostruko slijepom ispitivanju, 1231 bolesnik randomiziran je na semaglutid 0,5 mg jedanput na tjedan, semaglutid 1 mg jedanput na tjedan ili sitagliptin 100 mg jedanput na dan, svi u kombinaciji s metforminom (94%) i/ili tiazolidindionom (6%).

Tablica 3 SUSTAIN 2: Rezultati u 56. tjednu

	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1 mg	Sitagliptin 100 mg
Populacija predviđena za liječenje (engl. <i>intent-to-treat</i> , ITT) (N)	409	409	407
HbA_{1c} (%)			
Početna vrijednost (srednja)	8,0	8,0	8,2
Promjena od početne vrijednosti u 56. tjednu	-1,3	-1,6	-0,5
Razlika u odnosu na sitagliptin [95% CI]	-0,8 [-0,9; -0,6] ^a	-1,1 [-1,2; -0,9] ^a	-
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} <7%	69	78	36
Glukoza u plazmi natašte (mmol/l)			
Početna vrijednost (srednja)	9,3	9,3	9,6
Promjena od početne vrijednosti u 56. tjednu	-2,1	-2,6	-1,1
Tjelesna težina (kg)			
Početna vrijednost (srednja)	89,9	89,2	89,3
Promjena od početne vrijednosti u 56. tjednu	-4,3	-6,1	-1,9

Razlika u odnosu na sitagliptin [95% CI]	-2,3 [-3,1; -1,6] ^a	-4,2 [-4,9; -3,5] ^a	-
---	--------------------------------	--------------------------------	---

^ap <0,0001 (dvostrano) za superiornost



Slika 1 Srednja vrijednost promjene HbA_{1c} (%) i tjelesne težine (kg) od početne vrijednosti do 56. tjedna

SUSTAIN 7 – Semaglutid naspram dulaglutid oba u kombinaciji s metforminom

U 40-tjednom otvorenom ispitivanju, 1201 bolesnik na metforminu randomizirani su 1:1:1:1, semaglutid 0,5 mg jedanput na tjedan, dulaglutid 0,75 mg jedanput na tjedan, semaglutid 1 mg jedanput na tjedan ili dulaglutid 1,5 mg jedanput na tjedan. Ispitivanje je uspoređivalo semaglutid 0,5 mg s dulaglutidom 0,75 mg te semaglutid 1 mg s dulaglutidom 1,5 mg.

Poremećaji probavnog sustava bili su najčešće nuspojave, a pojavili su se u sličnom udjelu bolesnika liječenih semaglutidom 0,5 mg (129 bolesnika [43%]), semaglutidom 1 mg (133 bolesnika [44%]) i dulaglutidom 1,5 mg (143 bolesnika [48%]). Manje bolesnika imalo je poremećaje probavnog sustava s dulaglutidom 0,75 mg (100 bolesnika [33%]).

U 40. tjednu, povećanje pulsa za semaglutid (0,5 mg i 1 mg) i dulaglutid (0,75 mg i 1,5 mg) iznosilo je 2,4; 4,0 otkucaja/min odnosno 1,6; 2,1 otkucaja/min.

Tablica 4 SUSTAIN 7: Rezultati u 40. tjednu

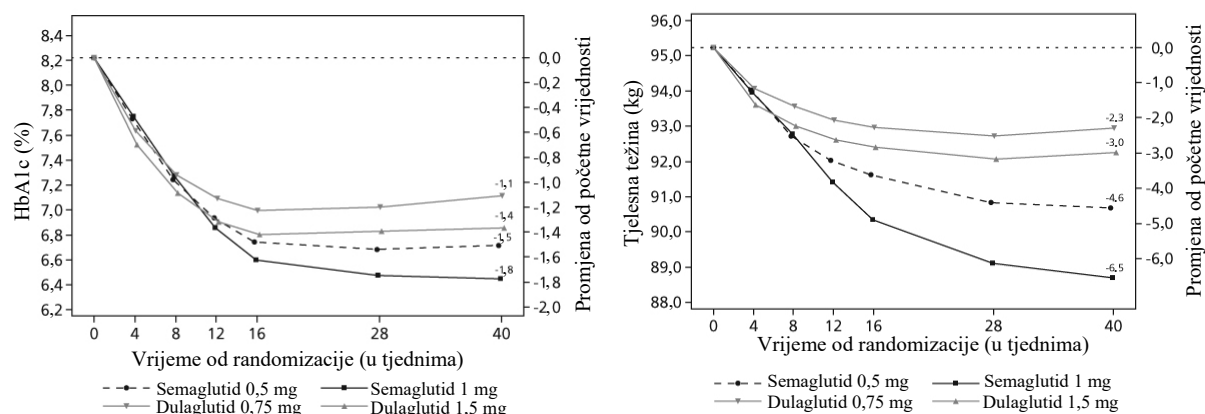
	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1 mg	Dulaglutid 0,75 mg	Dulaglutid 1,5 mg
Populacija predviđena za liječenje (engl. <i>intent-to-treat</i> , ITT)	301	300	299	299
HbA_{1c} (%)				
Početna vrijednost (srednja)	8,3	8,2	8,2	8,2
Promjena od početne vrijednosti u 40. tjednu	-1,5	-1,8	-1,1	-1,4
Razlika u odnosu na dulaglutid [95% CI]	-0,4 ^b [-0,6; -0,2] ^a	-0,4 ^c [-0,6; -0,3] ^a	-	-
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} <7%	68	79	52	67
Glukoza u plazmi natašte (mmol/l)				
Početna vrijednost (srednja)	9,8	9,8	9,7	9,6
Promjena od početne vrijednosti u 40. tjednu	-2,2	-2,8	-1,9	-2,2
Tjelesna težina (kg)				
Početna vrijednost (srednja)	96,4	95,5	95,6	93,4
Promjena od početne vrijednosti u 40. tjednu	-4,6	-6,5	-2,3	-3,0
Razlika u odnosu na dulaglutid	-2,3 ^b	-3,6 ^c	-	-

[95% CI]	[-3,0; -1,5] ^a	[-4,3; -2,8] ^a		
----------	---------------------------	---------------------------	--	--

^ap <0,0001 (dvostrano) za superiornost

^bsemaglutid 0,5 mg naspram dulaglutida 0,75 mg

^csemaglutid 1 mg naspram dulaglutida 1,5 mg



Slika 2 Srednja vrijednost promjene HbA_{1c} (%) i tjelesne težine (kg) od početne vrijednosti do 40. tjedna

SUSTAIN 3 – Semaglutid naspram eksenatida ER, oba u kombinaciji s metforminom ili metforminom sa sulfonilurejom

U 56-tjednom otvorenom ispitivanju, 813 bolesnika samo na metforminu (49%), na metforminu sa sulfonilurejom (45%) i ostali (6%) randomizirani su na semaglutid 1 mg ili eksenatid ER 2 mg jedanput na tjedan.

Tablica 5 SUSTAIN 3: Rezultati u 56. tjednu

	Semaglutid 1 mg	Eksenatid ER 2 mg
Populacija predviđena za liječenje (engl. <i>intent-to-treat</i> , ITT) (N)	404	405
HbA_{1c} (%)		
Početna vrijednost (srednja)	8,4	8,3
Promjena od početne vrijednosti u 56. tjednu	-1,5	-0,9
Razlika u odnosu na eksenatid [95% CI]	-0,6 [-0,8; -0,4] ^a	-
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} <7%	67	40
Glukoza u plazmi natašte (mmol/l)		
Početna vrijednost (srednja)	10,6	10,4
Promjena od početne vrijednosti u 56. tjednu	-2,8	-2,0
Tjelesna težina (kg)		
Početna vrijednost (srednja)	96,2	95,4
Promjena od početne vrijednosti u 56. tjednu	-5,6	-1,9
Razlika u odnosu na eksenatid [95% CI]	-3,8 [-4,6, -3,0] ^a	-

^ap <0,0001 (dvostrano) za superiornost

SUSTAIN 4 – Semaglutid naspram glargin inzulin oba u kombinaciji s 1-2 oralna antidijabetika (metformin ili metformin i sulfonilureja)

U 30-tjednom otvorenom usporednom ispitivanju, 1089 bolesnika randomizirano je na semaglutid 0,5 mg jedanput na tjedan, semaglutid 1 mg jedanput na tjedan ili glargin inzulin jedanput na dan u kombinaciji s metforminom (48%) ili metforminom i sulfonilurejom (51%).

Tablica 6 SUSTAIN 4: Rezultati u 30. tjednu

	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1 mg	Glargin inzulin
Populacija predviđena za liječenje (engl. <i>intent-to-treat</i> , ITT) (N)	362	360	360
HbA_{1c} (%)			
Početna vrijednost (srednja)	8,1	8,2	8,1
Promjena od početne vrijednosti u 30. tjednu	-1,2	-1,6	-0,8
Razlika u odnosu na glargin inzulin [95% CI]	-0,4 [-0,5; -0,2] ^a	-0,8 [-1,0; -0,7] ^a	-
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} <7%	57	73	38
Glukoza u plazmi natašte (mmol/l)			
Početna vrijednost (srednja)	9,6	9,9	9,7
Promjena od početne vrijednosti u 30. tjednu	-2,0	-2,7	-2,1
Tjelesna težina (kg)			
Početna vrijednost (srednja)	93,7	94,0	92,6
Promjena od početne vrijednosti u 30. tjednu	-3,5	-5,2	+1,2
Razlika u odnosu na glargin inzulin [95% CI]	-4,6 [-5,3; -4,0] ^a	-6,34 [-7,0; -5,7] ^a	-

^ap <0,0001 (dvostrano) za superiornost

SUSTAIN 5 – Semaglutid naspram placebo oba u kombinaciji s bazalnim inzulinom

U 30-tjednom dvostruko slijepom placebo kontroliranom ispitivanju, 397 bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani bazalnim inzulinom s metforminom ili bez njega randomizirano je na semaglutid 0,5 mg jedanput na tjedan ili semaglutid 1 mg jedanput na tjedan ili placebo.

Tablica 7 SUSTAIN 5: Rezultati u 30. tjednu

	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1 mg	Placebo
Populacija predviđena za liječenje (engl. <i>intent-to-treat</i> , ITT) (N)	132	131	133
HbA_{1c} (%)			
Početna vrijednost (srednja)	8,4	8,3	8,4
Promjena od početne vrijednosti u 30. tjednu	-1,4	-1,8	-0,1
Razlika u odnosu na placebo [95% CI]	-1,4 [-1,6; -1,1] ^a	-1,8 [-2,0; -1,5] ^a	-
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} <7%	61	79	11
Glukoza u plazmi natašte (mmol/l)			
Početna vrijednost (srednja)	8,9	8,5	8,6
Promjena od početne vrijednosti u 30. tjednu	-1,6	-2,4	-0,5
Tjelesna težina (kg)			
Početna vrijednost (srednja)	92,7	92,5	89,9
Promjena od početne vrijednosti u 30. tjednu	-3,7	-6,4	-1,4
Razlika u odnosu na placebo [95% CI]	-2,3 [-3,3; -1,3] ^a	-5,1 [-6,1; -4,0] ^a	-

^ap <0,0001 (dvostrano) za superiornost

SUSTAIN FORTE – Semaglutid 2 mg naspram semaglutida 1 mg

U 40-tjednom dvostruko slijepom ispitivanju 961 bolesnik koji nije odgovarajuće kontroliran metforminom sa sulfonilurejom ili bez nje randomiziran je na semaglutid 2 mg jedanput na tjedan ili semaglutid 1 mg jedanput na tjedan.

Liječenje semaglutidom 2 mg dovelo je do statistički superiornog smanjenja HbA_{1c} nakon 40 tjedana liječenja u usporedbi sa semaglutidom 1 mg.

Tablica 8 SUSTAIN FORTE: Rezultati u 40. tjednu

	Semaglutid 1 mg	Semaglutid 2 mg
Populacija predviđena za liječenje (engl. <i>intent-to-treat</i> , ITT) (N)	481	480
HbA_{1c} (%)		
Početna vrijednost (srednja)	8,8	8,9
Promjena od početne vrijednosti u 40. tjednu	-1,9	-2,2
Razlika u odnosu na semaglutid 1 mg [95% CI]	-	-0,2 [-0,4; -0,1] ^a
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} <7%	58	68
Glukoza u plazmi natašte (mmol/l)		
Početna vrijednost (srednja)	10,9	10,7
Promjena od početne vrijednosti u 40. tjednu	-3,1	-3,4
Tjelesna težina (kg)		
Početna vrijednost (srednja)	98,6	100,1
Promjena od početne vrijednosti u 40. tjednu	-6,0	-6,9
Razlika u odnosu na semaglutid 1 mg [95% CI]		-0,9 [-1,7; -0,2] ^b

^ap < 0,0001 (dvostrano) za superiornost

^bp < 0,05 (dvostrano) za superiornost

SUSTAIN 9 – Semaglutid naspram placeba kao dodatna terapija uz liječenje inhibitorom SGLT2 ± metformin ili sulfonilureja

U 30-tjednom dvostruko slijepom placebo kontroliranom ispitivanju, 302 bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani inhibitorom SGLT2_s metforminom ili sulfonilurejom ili bez njih randomizirano je na semaglutid 1 mg jedanput na tjedan ili placebo.

Tablica 9 SUSTAIN 9: Rezultati u 30. tjednu

	Semaglutid 1 mg	Placebo
Populacija predviđena za liječenje (engl. <i>intent-to-treat</i> , ITT) (N)	151	151
HbA_{1c} (%)		
Početna vrijednost (srednja)	8,0	8,1
Promjena od početne vrijednosti u 30. tjednu	-1,5	-0,1
Razlika u odnosu na placebo [95% CI]	-1,4 [-1,6; -1,2] ^a	-
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} <7%	78,7	18,7
Glukoza u plazmi natašte (mmol/l)		
Početna vrijednost (srednja)	9,1	8,9
Promjena od početne vrijednosti u 30. tjednu	-2,2	0,0
Tjelesna težina (kg)		
Početna vrijednost (srednja)	89,6	93,8
Promjena od početne vrijednosti u 30. tjednu	-4,7	-0,9
Razlika u odnosu na placebo [95% CI]	-3,8 [-4,7; -2,9] ^a	-

^ap < 0,0001 (dvostrano) za superiornost, prilagođeno za multiplicitet temeljem hijerarhijskog testiranja vrijednosti HbA_{1c} i tjelesne težine.

SUSTAIN 11 - Semaglutid naspram aspart inzulina kao dodatna terapija uz glargin inzulin i metformin

U 52-tjednom otvorenom ispitivanju, 1748 ispitanika s nedostatno kontroliranom šećernom bolešću tipa 2 nakon 12-tjedne prilagodbe na glargin inzulin i metformin, randomizirano je 1:1, na semaglutid jedanput na tjedan (0,5 mg ili 1,0 mg) ili aspart inzulin tri puta dnevno. Uključena populacija imala je srednju vrijednost trajanja šećerne bolesti od 13,4 godine te srednju vrijednost HbA_{1c} od 8,6%, s ciljnim HbA_{1c} od 6,5–7,5%.

Liječenje semaglutidom uzrokovalo je smanjenje HbA_{1c} u 52. tjednu (-1,5% za semaglutid naspram -1,2% za aspart inzulin).

Broj epizoda teške hipoglikemije u obje ispitivane skupine bio je nizak (4 epizode sa semaglutidom naspram 7 epizoda s aspart inzulinom).

Srednja vrijednost početne tjelesne težine smanjila se uz semaglutid (-4,1 kg), a povećala uz aspart inzulin (+2,8 kg), a procijenjena razlika u liječenju bila je -6,99 kg (95%CI -7,41 do -6,57) u 52. tjednu.

Kombinacija s monoterapijom sulfonilurejom

U ispitivanju SUSTAIN 6 (vidjeti odlomak „Kardiovaskularne bolesti”), 123 bolesnika primala su monoterapiju sulfonilurejom na početku. Vrijednosti HbA_{1c} su na početku bile 8,2% za semaglutid 0,5 mg, 8,4% za semaglutid 1 mg i 8,4% za placebo. U 30. tjednu promjena vrijednosti HbA_{1c} bila je -1,6% za semaglutid 0,5 mg, -1,5% za semaglutid 1 mg i 0,1% za placebo.

Kombinacija s predmiješanim inzulinom ± 1-2 oralna antidijabetika

U ispitivanju SUSTAIN 6 (vidjeti odlomak „Kardiovaskularne bolesti”), 867 bolesnika primalo je predmiješani inzulin (s oralnim antidijabetikom ili bez njega) na početku. HbA_{1c} je na početku bio 8,8% za semaglutid 0,5 mg, 8,9% za semaglutid 1 mg i 8,9% za placebo. U 30. tjednu promjena HbA_{1c} bila je -1,3% za semaglutid 0,5 mg, -1,8% za semaglutid 1 mg i -0,4% za placebo.

Kardiovaskularna bolest

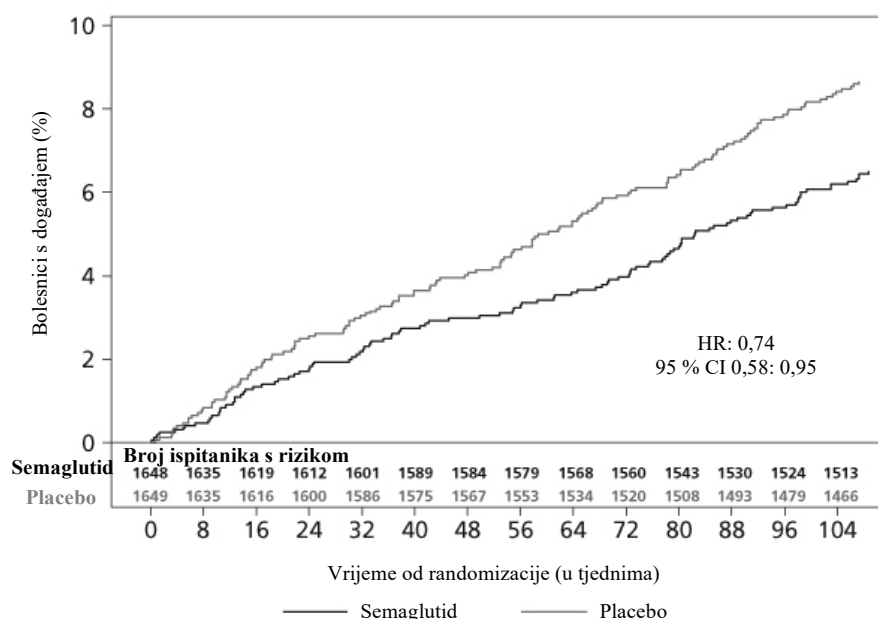
U 104-tjednom dvostruko slijepom ispitivanju (SUSTAIN 6), 3297 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i visokim kardiovaskularnim rizikom randomizirano je na semaglutid 0,5 mg jedanput na tjedan, semaglutid 1 mg jedanput na tjedan ili odgovarajući placebo kao dodatna terapija uz standardno liječenje, a zatim su praćeni tijekom 2 godine. Ukupno 98% bolesnika završilo je ispitivanje, a podaci o vitalnom statusu na kraju ispitivanja bili su poznati za 99,6% bolesnika.

Ispitivana populacija podijeljena je po dobi: 1598 bolesnika (48,5%) ≥65 godina, 321 (9,7%) ≥75 godina i 20 (0,6%) ≥85 godina. 2358 bolesnika imalo je normalnu funkciju bubrega ili blago oštećenje funkcije bubrega, 832 umjereno, a 107 teško oštećenje funkcije bubrega ili završni stadij bubrežnog oštećenja. 61% ispitanika bili su muškarci, srednja dob bila je 65 godina, a srednji ITM 33 kg/m². Srednja vrijednost trajanja šećerne bolesti iznosila je 13,9 godina.

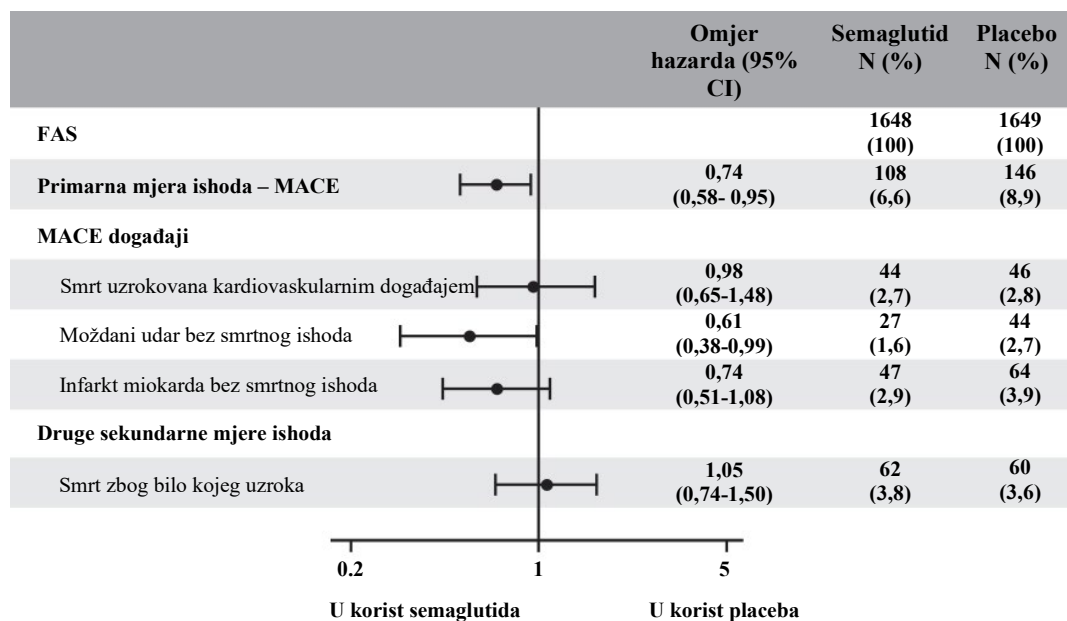
Primarna mjera ishoda bilo je vrijeme od randomizacije do prvog nastupa bilo kojeg velikog kardiovaskularnog štetnog događaja (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE): smrti uzrokovane kardiovaskularnim događajem, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda.

Ukupni broj primarnih sastavnica MACE mjera ishoda bio je 254, uključujući 108 (6,6%) uz semaglutid i 146 (8,9%) uz placebo. Vidjeti sliku 4 za rezultate primarnih i sekundarnih kardiovaskularnih mjera ishoda. Liječenje semaglutidom rezultiralo je 26-postotnim smanjenjem rizika primarnog kompozitnog ishoda smrti od kardiovaskularnih uzroka, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda. Ukupni broj smrti uzrokovanih kardiovaskularnim događajem, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda i moždanih udara bez smrtnog ishoda bio je 90, 111, odnosno 71, uključujući 44 (2,7%), 47 (2,9%), odnosno 27 (1,6%) uz semaglutid (slika 4). Smanjenje rizika primarnog kompozitnog ishoda uglavnom je nastalo zbog smanjenja stope

moždanih udara bez smrtnog ishoda (39%) i smanjenja infarkta miokarda bez smrtnog ishoda (26%) (slika 3).



Slika 3 Kaplan-Meierova krivulja vremena do prve pojave kompozitnog ishoda: smrti uzrokovane kardiovaskularnim događajem, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda (SUSTAIN 6)



Slika 4 Grafikon raspona pouzdanosti (engl. *forest plot*): analiza vremena do prve pojave kompozitnog ishoda, njegovih sastavnica i smrti zbog bilo kojeg uzroka (SUSTAIN 6)

Zabilježeno je 158 događaja novonastale nefropatije ili pogoršanja nefropatije. Omjer hazarda [95% CI] za vrijeme do nefropatije (nova pojava trajne makroalbuminurije, trajno udvostručena vrijednost kreatinina u serumu, nužno kontinuirano bubrežno nadomjesno liječenje i smrt zbog bolesti bubrega) bio je 0,64 [0,46; 0,88] uzrokovan novom pojavom trajne makroalbuminurije.

Tjelesna težina

Nakon godinu dana liječenja, smanjenje težine od $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$ postiglo je više ispitanika koji su primali semaglutid 0,5 mg (46% i 13%) i 1 mg (52–62% i 21–24%) u usporedbi s aktivnim lijekovima za usporedbu sitagliptinom (18% i 3%) i eksenatidom ER (17% i 4%).

U 40-tjednom ispitivanju uspoređujući dulaglutid, smanjenje tjelesne težine od $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$ postiglo je više ispitanika koji su primali semaglutid 0,5 mg (44% i 14%) u usporedbi s dulaglutidom 0,75 mg (23% i 3%) te semaglutid 1 mg (do 63% i 27%) u usporedbi s dulaglutidom 1,5 mg (30% i 8%).

U ispitivanju SUSTAIN-6 zabilježeno je značajno i održano smanjenje tjelesne težine od početnih vrijednosti do 104. tjedna sa semaglutidom 0,5 mg i 1 mg (-3,6 kg i -4,9 kg) u odnosu na placebo od 0,5 mg i 1 mg (-0,7 kg i -0,5 kg), kao dodatna terapija uz standardno liječenje.

Krvni tlak

Značajna smanjenja srednjeg sistoličkog krvnog tlaka su zabilježena pri primjeni semaglutida 0,5 mg (3,5–5,1 mmHg) i 1 mg (5,4–7,3 mmHg) u kombinaciji s oralnim antidijabetičkim lijekovima ili bazalnim inzulinom. Kad je riječ o dijastoličkom krvnom tlaku, nije bilo značajnih razlika između semaglutida i lijekova za usporedbu. Zabilježena smanjenja sistoličkog krvnog tlaka za semaglutid 2 mg i 1 mg u 40. tjednu iznosila su 5,3 mmHg odnosno 4,5 mmHg.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Ozempic® u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije sa šećernom bolešću tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

U usporedbi s nativnim GLP-1 semaglutid ima produljeni poluvijek od približno 1 tjedna, što ga čini prikladnim za supkutanu primjenu jedanput na tjedan. Glavni je mehanizam prolongacije vezanje albumina, što rezultira smanjenim bubrenim klirensom i zaštitom od metaboličke razgradnje. Osim toga, razgradnju semaglutida stabilizira enzim DPP-4.

Apsorpcija

Maksimalna koncentracija postignuta je 1 do 3 dana nakon doziranja. Izloženost u stanju dinamičke ravnoteže postignuta je nakon 4 do 5 tjedana primjene jedanput na tjedan. U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, srednje vrijednosti koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže nakon supkutane primjene semaglutida od 0,5 mg i 1 mg bile su približno 16 nmol/l, odnosno 30 nmol/l. U ispitivanju u kojem se uspoređivao semaglutid 1 mg i 2 mg, srednje vrijednosti koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su 27 nmol/l odnosno 54 nmol/l. Izloženost semaglutidu povećala se proporcionalno dozi za doze od 0,5 mg, 1 mg i 2 mg. Slična izloženost postignuta je supkutanom primjenom semaglutida u abdomen, bedro ili nadlakticu. Apsolutna bioraspoloživost supkutanog semaglutida bila je 89%.

Distribucija

Srednji volumen distribucije semaglutida nakon potkožne primjene u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 bio je približno 12,5 l. Semaglutid se u velikoj mjeri veže za albumin u plazmi (>99%).

Biotransformacija

Prije izlučivanja semaglutid se u velikoj mjeri metabolizira proteolitičkom razgradnjom peptidne veze i sekvencijalnom beta oksidacijom bočnog lanca masnih kiselina. Enzimski neutralna endopeptidaza (NEP) trebala bi sudjelovati u metabolizmu semaglutida.

Eliminacija

U ispitivanju s pojedinačnom potkožnom dozom radioaktivno obilježenog semaglutida utvrđeno je da su primarni putovi izlučivanja materijala povezanih sa semaglutidom bili putem urina i stolice; približno 2/3 materijala povezanih sa semaglutidom izlučeno je urinom, a približno 1/3 u stolici. Približno 3% doze izlučeno je kao nepromijenjeni semaglutid putem urina. U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 klirens semaglutida bio je približno 0,05 l/h. Uz poluvijek eliminacije od približno 1 tjedna, semaglutid će biti prisutan u krvotoku otprilike 5 tjedana nakon posljednje doze.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Dob nije imala nikakav učinak na farmakokinetiku semaglutida na temelju podataka iz ispitivanja faze 3a koja su obuhvaćala bolesnike u dobi od 20 do 86 godina.

Spol, rasa i etničko porijeklo

Spol, rasa (bijelci, crnci ili Amerikanci afričkog podrijetla, azijati) i etničko porijeklo (hispano/ne-hispano skupine) nisu imali nikakav učinak na farmakokinetiku semaglutida.

Tjelesna težina

Tjelesna težina ima učinak na izloženost semaglutidu. Veća tjelesna težina rezultira nižom izloženosti, a razlika od 20% u tjelesnoj težini između pojedinaca rezultirat će razlikom u izloženosti od približno 16%. Doze semaglutida od 0,5 mg i 1 mg pružaju odgovarajuću sistemsku izloženost za tjelesnu težinu u rasponu od 40 do 198 kg.

Oštećenje funkcije bubrega

Oštećenje funkcije bubrega nije utjecalo na farmakokinetiku semaglutida na klinički značajan način. To je pokazala jedna doza od 0,5 mg semaglutida za bolesnike s različitim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega (blago, umjereno, teško ili bolesnici na dijalizi) u usporedbi s ispitanicima s normalnom bubrežnom funkcijom. To se pokazalo i za ispitanike sa šećernom bolešću tipa 2 i oštećenjem funkcije bubrega na temelju podataka iz ispitivanja faze 3a, iako je iskustvo s bolesnicima sa završnim stadijem bubrežne bolesti bilo ograničeno.

Oštećenje funkcije jetre

Oštećenje funkcije jetre nije imalo nikakav utjecaj na izloženost semaglutidu. Farmakokinetika semaglutida za bolesnike procijenjena je u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije jetre (blago, umjereno, teško) u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre u ispitivanju s jednom dozom od 0,5 mg semaglutida.

Pedijatrijska populacija

Semaglutid nije ispitivan u pedijatrijskih bolesnika.

Imunogenost

Razvoj protutijela na semaglutid rijetko je zabilježen (vidjeti dio 4.8) prilikom liječenja semaglutidom u dozi od 1 mg i 2,4 mg i čini se da odgovor nije utjecao na farmakokinetiku semaglutida.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na posebne rizike za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza ili genotoksičnosti.

Nesmrtonosni tumori C-stanica štitnjače u glodavaca predstavljaju učinak skupine za agoniste receptora GLP-1. U 2-godišnjim ispitivanjima kancerogenosti u štakora i miševa semaglutid je uzrokovao tumore C-stanica štitnjače pri klinički značajnim izlaganjima. Nisu zabilježeni nikakvi drugi tumori povezani s liječenjem. Tumori C-stanica u glodavaca uzrokovani su ne-genotoksičnim, specifičnim mehanizmom posredovanim GLP-1 receptorom, na koji su glodavci osobito osjetljivi. Važnost tih nalaza za ljude smatra se malom, ali se ne može u potpunosti isključiti.

Ispitivanja plodnosti u štakora pokazala su da semaglutid nije utjecao na reproduktivno ponašanje ni na plodnost mužjaka. U ženki štakora zabilježeno je produljenje estrusa i malo smanjenje *corpora lutea* (ovulacija) pri dozama povezanim s gubitkom tjelesne težine majke.

U ispitivanjima embrio-fetalnog razvoja u štakora, semaglutid je uzrokovao embriotoksičnost ispod klinički značajnih izlaganja. Semaglutid je uzrokovao značajna smanjenja tjelesne težine majke i smanjenje preživljenja i rasta embrija. U fetusa su zabilježene velike koštane i visceralne malformacije, uključujući učinke na duge kosti, rebra, kralježnicu, rep, krvne žile i moždane komore. Mehanističke procjene pokazale su da je embriotoksičnost uključivala receptorom GLP-1 posredovano oštećenje opskrbe hranjivim tvarima za embrio putem žumanjčane vreće štakora. Zbog različite anatomije i funkcije žumanjčane vreće među vrstama te zbog nepostojanja eksprimiranja receptora GLP-1 u žumanjčanoj vreći neljudskih primata, smatra se da je malo vjerojatno da bi taj mehanizam mogao biti značajan za ljude. Međutim, direktan učinak semaglutida na fetus ne može se isključiti.

U ispitivanjima razvojne toksikosti u kunića i makaki majmuna zabilježen je povećani broj prekida trudnoće i malo povećana incidencija fetalnih abnormalnosti pri klinički značajnim izlaganjima. Ti su se rezultati poklopili sa značajnim gubitkom težine majki do 16%. Nije poznato jesu li ti učinci povezani s manjim unosom hrane majki kao izravni GLP-1 učinak.

Postnatalni rast i razvoj procijenjeni su u makaki majmuna. Mladunčad je bila malo manja pri porodu, ali se oporavila tijekom razdoblja laktacije.

U mladih štakora semaglutid je uzrokovao kasnije seksualno sazrijevanje u mužjaka i ženki. Ta kašnjenja nisu imala učinak na plodnost i reproduktivni kapacitet bilo kojeg spola, kao ni na sposobnost ženki da održe trudnoću.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev hidrogenfosfat dihidrat
propilenglikol
fenol
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Prije prve primjene

Ozempic[®] 0,25 mg, 0,5 mg i 1 mg
3 godine.

Ozempic[®] 2 mg
2 godine.

Nakon otvaranja

Rok valjanosti nakon otvaranja: 6 tjedana.

Čuvati na temperaturi ispod 30°C ili u hladnjaku (2°C–8°C). Nemojte zamrzavati Ozempic®. Kad brizgalicu ne upotrebljavate, zatvorite je zatvaračem brizgalice radi zaštite od svjetlosti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C). Držati dalje od odjeljka za zamrzavanje. Nemojte zamrzavati Ozempic®.

Držite zatvarač na brizgalici radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Stakleni uložak od 1,5 ml ili 3 ml (staklo tipa 1) zatvoren s jedne strane gumenim klipom (klorobutil) i aluminijskim zatvaračem s umetnutim pokrovom od laminirane gume (bromobutil/poliizopren). Uložak se nalazi u jednokratnoj, napunjenoj brizgalici od polipropilena, polioksimetilena, polikarbonata i akrilnitril butadien stirena.

Veličine pakiranja

Ozempic® 0,25 mg otopina za injekciju

Jedna napunjena brizgalica sadrži 1,5 ml otopine, za primjenu 4 doze od 0,25 mg.
1 napunjena brizgalica i 4 jednokratne igle NovoFine Plus

Ozempic® 0,5 mg otopina za injekciju

Jedna napunjena brizgalica sadrži 1,5 ml otopine, za primjenu 4 doze od 0,5 mg.
1 napunjena brizgalica i 4 jednokratne igle NovoFine Plus
3 napunjene brizgalice i 12 jednokratnih igala NovoFine Plus

Ozempic® 1 mg otopina za injekciju

Jedna napunjena brizgalica sadrži 3 ml otopine, za primjenu 4 doze od 1 mg.
1 napunjena brizgalica i 4 jednokratne igle NovoFine Plus
3 napunjene brizgalice i 12 jednokratnih igala NovoFine Plus

Ozempic® 2 mg otopina za injekciju

Jedna napunjena brizgalica sadrži 3 ml otopine, za primjenu 4 doze od 2 mg.
1 napunjena brizgalica i 4 jednokratne igle NovoFine Plus
3 napunjene brizgalice i 12 jednokratnih igala NovoFine Plus

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Bolesnika treba savjetovati da nakon svakog injiciranja iglu za injekciju zbrine, a brizgalicu spremi bez pričvršćene igle. Time možete spriječiti začepljenje igala, onečišćenje, infekciju, istjecanje otopine i neispravno doziranje.

Brizgalica je namijenjena za uporabu u samo jedne osobe.

Ozempic® se ne smije koristiti ako ne izgleda bistro i bezbojno ili gotovo bezbojno.

Ozempic® se ne smije koristiti ako je bio zamrznut.

Ozempic® se smije primjenjivati s jednokratnim iglama od 30G, 31G i 32G, duljine do 8 mm.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1251/002
EU/1/17/1251/003
EU/1/17/1251/004
EU/1/17/1251/005
EU/1/17/1251/006
EU/1/17/1251/010
EU/1/17/1251/011

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 8. veljače 2018.
Datum posljednje obnove odobrenja: 21. rujna 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

03/2023.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.