

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Ozempic[®] 0,25 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu

Ozempic[®] 0,5 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu

Ozempic[®] 1 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu

INN: semaglutid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ozempic, 0,25 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu:

Jedan mL rastvora za injekciju sadrži 1,34 mg semaglutida*. Jedan napunjen injekcioni pen sadrži 2 mg semaglutida* u 1,5 mL rastvora za injekciju. Jedna doza sadrži 0,25 mg semaglutida u 0,19 mL rastvora za injekciju.

Ozempic, 0,5 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu:

Jedan mL rastvora za injekciju sadrži 1,34 mg semaglutida*. Jedan napunjen injekcioni pen sadrži 2 mg semaglutida* u 1,5 mL rastvora za injekciju. Jedna doza sadrži 0,5 mg semaglutida u 0,37 mL rastvora za injekciju.

Ozempic, 1 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu:

Jedan mL rastvora za injekciju sadrži 1,34 mg semaglutida*. Jedan napunjen injekcioni pen sadrži 4 mg semaglutida* u 3,0 mL rastvora za injekciju. Jedna doza sadrži 1 mg semaglutida u 0,74 mL rastvora za injekciju.

*Analog humanog glukagonu-sličnog peptida-1 (GLP-1) proizveden tehnologijom rekombinantne DNK na ćelijama *Saccharomyces cerevisiae*.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu.

Bistar i bezbojan ili gotovo bezbojan, izotoničan rastvor; pH=7,4.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Ozempic je indikovano za lečenje dijabetes melitusa tip 2 koji nije odgovarajuće regulisan kod odraslih osoba kao dodatak dijeti i fizičkim vežbama

- kao monoterapija kada se primena metformina ne smatra prikladnom zbog nepodnošljivosti ili kontraindikacija

- kao dodatak drugim lekovima za lečenje dijabetesa.

Rezultate ispitivanja, uzimajući u obzir kombinovanu terapiju, efekte na kontrolu glikemije i kardiovaskularne događaje, kao i ispitivane populacije, videti u odeljcima 4.4, 4.5 i 5.1.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

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

Semaglutid jačine 0,25 mg nije doza održavanja. Ne preporučuju se nedeljne doze veće od 1 mg.

Kad se lek Ozempic dodaje već postojećoj terapiji metforminom i/ili tiazolidindionom, do tada primenjivana doza metformina i/ili tiazolidindiona može da ostane nepromenjena.

Kad se lek Ozempic dodaje postojećoj terapiji sulfonilureom ili insulinom, treba razmotriti smanjenje doze sulfoniluree ili insulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Nije potrebno da pacijent sprovodi samokontrolu koncentracije šećera u krvi, kako bi se podesila doza leka Ozempic. Međutim, kad se započinje lečenje lekom Ozempic u kombinaciji sa sulfonilureom ili insulinom, može biti neophodno da pacijenti redovno sprovode samokontrolu koncentracije šećera u krvi da bi se podesila doza sulfoniluree ili insulina, kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (videti odeljak 4.4).

Propuštena doza

Ako se propusti doza, potrebno je primeniti je što pre i u roku od 5 dana nakon propuštene doze. Ako je prošlo više od 5 dana, potrebno je preskočiti propuštenu dozu, a sledeću dozu je potrebno primeniti na dan redovne doze. U svakom slučaju, pacijenti nakon toga mogu nastaviti sa redovnim rasporedom doziranja jednom nedeljno.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze u zavisnosti od godina starosti. Terapijsko iskustvo kod pacijenata starosti ≥ 75 godina je ograničeno (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Iskustvo sa primenom semaglutida kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega je ograničeno. Ne preporučuje se primena semaglutida kod pacijenata u terminalnom stadijumu bubrežnog oboljenja (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Iskustvo sa primenom semaglutida kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre je ograničeno. Potreban je oprez kod lečenja ovih pacijenata semaglutidom (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost semaglutida kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Lek Ozempic se primenjuje jednom nedeljno u bilo koje doba dana, nezavisno od obroka.

Lek Ozempic se primenjuje supkutanom injekcijom u abdomen, butinu ili nadlakticu. Mesto primene injekcije može se menjati bez prilagođavanja doze. Lek Ozempic se ne sme primenjivati intravenski ili intramuskularno.

Dan u nedelji kada se lek primenjuje može se po potrebi promeniti ako je vreme između dve doze najmanje 3 dana (>72 sata). Nakon odabira novog dana za doziranje potrebno je nastaviti sa doziranjem jednom nedeljno.

Za detaljna uputstva o primeni, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Semaglutid se ne sme primenjivati kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 1 niti za lečenje dijabetesne ketoacidoze. Semaglutid nije zamena za insulin.

Ne postoje terapijska iskustva sa ovim lekom kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom stepena IV prema klasifikaciji NYHA (engl. *New York Heart Association*), i iz tog razloga primena semaglutida kod ovih pacijenata se ne preporučuje.

Dejstva na gastrointestinalni trakt

Primena agonista GLP-1 receptora može se povezati sa gastrointestinalnim neželjenim reakcijama. To je potrebno uzeti u obzir pri lečenju pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, jer mučnina, povraćanje ili dijareja mogu prouzrokovati dehidraciju koja može dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije (videti odeljak 4.8).

Akutni pankreatitis

Kod primene agonista GLP-1 receptora primećena je pojava akutnog pankreatitisa. Pacijentima treba predočiti karakteristične simptome akutnog pankreatitisa. Ako se sumnja na pankreatitis, treba prestati sa primenom semaglutida; a ukoliko se pankreatitis potvrdi, primena semaglutida ne sme se ponovno započeti. Potreban je poseban oprez kod pacijenata koji u anamnezi imaju pankreatitis.

Hipoglikemija

Pacijenti koji primenjuju semaglutid u kombinaciji sa sulfonilureom ili insulinom mogu biti pod većim rizikom od hipoglikemije. Rizik od hipoglikemije se može umanjiti smanjivanjem doze sulfoniluree ili insulina na početku lečenja semaglutidom (videti odeljak 4.8).

Dijabetesna retinopatija

Kod pacijenata sa dijabetesnom retinopatijom lečenih insulinom i semaglutidom zabeležen je povećani rizik od komplikacija dijabetesne retinopatije (videti odeljak 4.8). Potreban je oprez pri primeni semaglutida kod pacijenata sa dijabetesnom retinopatijom lečenih insulinom. Ove pacijente je potrebno pažljivo nadzirati i lečiti u skladu sa kliničkim smernicama. Naglo poboljšanje regulacije glukoze povezano je sa privremenim pogoršanjem dijabetesne retinopatije, ali ne može se isključiti mogućnost da do ove pojave dovode drugi mehanizmi.

Sadržaj natrijuma

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je “bez natrijuma”.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Semaglutid odlaže pražnjenje želuca i može uticati na brzinu resorpcije istovremeno primenjenih peroralnih lekova. Potreban je oprez prilikom primene semaglutida kod pacijenata koji uzimaju peroralne lekove koji zahtevaju brzu gastrointestinalnu resorpciju.

Paracetamol

Semaglutid odlaže brzinu pražnjenja želuca, na osnovu farmakokinetičkih ispitivanja paracetamola tokom testa sa standardizovanim obrokom. Nakon istovremene primene semaglutida od 1 mg, vrednost $AUC_{0-60min}$ paracetamola smanjila se za 27%, a vrednost C_{max} za 23%. Nije bilo uticaja na ukupnu izloženost paracetamolu (AUC_{0-5h}). Nije potrebno prilagođavanje doze paracetamola kad se primenjuje sa semaglutidom.

Oralni kontraceptivi

Ne očekuje se da će semaglutid smanjiti dejstvo oralnih kontraceptiva jer se nije promenila ukupna izloženost etinilestradiolu i levonorgestrelu u klinički značajnoj meri pri istovremenoj primeni kombinovanog oralnog kontraceptiva (0,03 mg etinilestradiola/0,15 mg levonorgestrela) i semaglutida.

Nije bilo uticaja na izloženost etinilestradiolu; izloženost levonorgestrelu povećana je za 20% u stanju ravnoteže. Nije bilo uticaja na vrednost C_{max} za bilo koju od ovih komponenata.

Atorvastatin

Semaglutid nije promenio ukupnu izloženost atorvastatinu nakon primene jedne doze atorvastatina (40 mg). Vrednost C_{max} atorvastatina bila je smanjena za 38%. Procenjeno je da to nije klinički značajno.

Digoksin

Semaglutid nije promenio ukupnu izloženost ili vrednost C_{max} digoksina nakon primene pojedinačne doze digoksina (0,5 mg).

Metformin

Semaglutid nije promenio ukupnu izloženost ili vrednost C_{max} metformina nakon primene doze od 500 mg dvaput dnevno tokom 3,5 dana.

Varfarin

Semaglutid nije promenio ukupnu izloženost ili vrednost C_{max} R- i S-varfarina nakon primene pojedinačne doze varfarina (25 mg) i nije bilo klinički značajnog uticaja na farmakodinamsko dejstvo varfarina na osnovu merenja vrednosti INR (engl. *International Normalised Ratio*). Međutim, nakon uvođenja terapije semaglutidom kod pacijenata na varfarinu ili drugim kumarinskim derivatima preporučuje se češće praćenje vrednosti INR.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Ženama u reproduktivnom periodu preporučuje se korišćenje kontracepcije tokom lečenja semaglutidom.

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Postoje ograničeni podaci o primeni semaglutida kod trudnica. Stoga, semaglutid ne treba primenjivati tokom trudnoće. Ako pacijentkinja planira trudnoću ili zatrudni, lečenje semaglutidom treba prekinuti. Lečenje semaglutidom treba

prekinuti najmanje 2 meseca pre planirane trudnoće zbog dugog poluvremena eliminacije (videti odeljak 5.2).

Dojenje

Kod pacova u periodu laktacije semaglutid se izlučivao u mleko. S obzirom na to da se ne može isključiti rizik za odojče, semaglutid ne treba primenjivati tokom dojenja.

Plodnost

Dejstvo semaglutida na plodnost kod ljudi nije poznato. Semaglutid nije uticao na plodnost mužjaka pacova. Kod ženki pacova zabeleženo je povećanje dužine estrusa i malo smanjenje broja ovulacija pri dozama povezanim sa gubitkom telesne mase majke (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Semaglutid nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Kada se primenjuje u kombinaciji sa sulfonilureom ili insulinom, pacijente treba savetovati da preduzmu mere opreza kako bi izbegli hipoglikemiju dok upravljaju vozilom i rukuju mašinama (videti odeljak 4.4).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

U 8 ispitivanja faze 3a, 4792 pacijenta bila su izložena semaglutidu. Najčešće prijavljivana neželjena dejstva u toku kliničkih ispitivanja bila su gastrointestinalni poremećaji, uključujući mučninu (veoma često), dijareju (veoma često) i povraćanje (često). Ove reakcije su obično bile blage do umerene težine i kratkog trajanja.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U Tabeli 1 su navedena neželjena dejstva utvrđena u svim ispitivanjima faze 3a kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 (dodatno opisano u odeljku 5.1). Učestalosti neželjenih dejstava zasnovana je na objedinjenim podacima iz ispitivanja faze 3a, isključujući ispitivanje kardiovaskularnih ishoda (dodatne pojedinosti potražite u tekstu ispod table).

Neželjena dejstva su u nastavku navedena prema klasifikaciji sistema organa i apsolutnoj učestalosti. Učestalost je definisana kao: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i veoma retko ($< 1/10000$). U okviru svake kategorije učestalosti, neželjena dejstva su prikazana u opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Tabela 1 Neželjena dejstva iz dugotrajnih kontrolisanih ispitivanja faze 3a, uključujući ispitivanje kardiovaskularnih ishoda

MedDRA klasifikacija sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko
Poremećaji imunskog sistema				Anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hipoglikemija ^a kod primene sa insulinom ili sulfonilureom	Hipoglikemija ^a kod primene sa drugim oralnim antidijabeticima Smanjen apetit		
Poremećaji nervnog sistema		Vrtoglavica	Disgeuzija	
Poremećaji oka		Komplikacije dijabetesne retinopatije ^b		

Kardiološki poremećaji			Ubrzan rad srca	
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina Dijareja	Povraćanje Bol u abdomenu Abdominalna distenzija Konstipacija Dispepsija Gastritis Gastroezofagealno refluksno oboljenje Eruktacija Flatulencija		
Hepatobilijarni poremećaji		Holelitijaza		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Umor	Reakcije na mestu primene injekcije	
Ispitivanja		Povećana vrednost lipaze Povećana vrednost amilaze Smanjenje telesne mase		

a) Hipoglikemija definisana kao teška (potrebna je pomoć druge osobe) ili simptomatska u kombinaciji sa koncentracijom glukoze u krvi <3,1 mmol/L

b) Komplikacije dijabetesne retinopatije uključuju sledeće: retinalnu fotokoagulaciju, lečenje intravitrealnim lekovima, krvarenje vitreusa, slepilo povezano sa dijabetes melitusom (povremeno). Učestalost zasnovana na ispitivanju kardiovaskularnih ishoda.

Dvogodišnje ispitivanje kardiovaskularnih ishoda i bezbednosti

Kod populacije sa visokim kardiovaskularnim rizikom profil neželjenih dejstava bio je sličan onom zabeleženom u drugim ispitivanjima faze 3a (opisanim u odeljku 5.1).

Opis odabranih neželjenih reakcija

Hipoglikemija

Kada se semaglutid koristio u monoterapiji nisu zapažene epizode teške hipoglikemije. Teška hipoglikemija je pre svega zabeležena pri primeni semaglutida sa sulfonilureom (1,2% ispitanika, 0,03 događaja/pacijent-godini) ili insulinom (1,5% ispitanika, 0,02 događaja/pacijent-godini). Nekoliko epizoda (0,1% ispitanika, 0,001 događaja/pacijent-godini) zabeleženo je kad se semaglutid primenjivao u kombinaciji sa drugim oralnim antidijabeticima osim sulfoniluree.

Gastrointestinalne neželjene reakcije

Mučnina se pojavila kod 17,0% odnosno 19,9% pacijenata lečenih semaglutidom u dozi od 0,5 mg odnosno 1 mg, dijareja u 12,2% odnosno 13,3%, a povraćanje u 6,4% odnosno 8,4%. Većina događaja bilo je blage do umerene težine i kratkog trajanja. Događaji su doveli do prekida lečenja kod 3,9% odnosno 5% pacijenata. Događaji su najčešće prijavljivani tokom prvih meseci lečenja. Pacijenti male telesne mase mogu imati više gastrointestinalnih neželjenih dejstava tokom lečenja semaglutidom.

Komplikacije dijabetesne retinopatije

U dvogodišnjem kliničkom ispitivanju učestvovalo je 3297 pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 sa visokim kardiovaskularnim rizikom, dugotrajnim dijabetes melitusom i slabom regulacijom koncentracije glukoze u krvi. Tokom ovog ispitivanja presudne komplikacije dijabetesne retinopatije pojavile su se kod više pacijenata lečenih semaglutidom (3,0%) u poređenju sa placebo (1,8%). To je zabeleženo kod pacijenata sa poznatom dijabetesnom retinopatijom koji su lečeni insulinom. Razlika u lečenju javila se rano

i trajala je tokom celog ispitivanja. Sistemska procena komplikacija dijabetesne retinopatije sprovedena je jedino u ispitivanju kardiovaskularnih ishoda. U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 1 godine u kojima je učestvovalo 4807 pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2, neželjena dejstva povezana sa dijabetesnom retinopatijom prijavljena su kod sličnog udela ispitanika lečenih semaglutidom (1,7%) i komparatorima (2,0%).

Prekid lečenja zbog neželjenog događaja

Incidenca prekida lečenja zbog neželjenog događaja bila je 6,1% i 8,7% kod pacijenata lečenih semaglutidom u dozi od 0,5 mg odnosno 1 mg, naspram 1,5% za placebo. Najčešće prijavljeni neželjeni događaji koji su doveli do prekida lečenja bili su gastrointestinalna neželjena dejstva.

Reakcije na mestu primene injekcije

Reakcije na mestu primene injekcije (npr. osip na mestu primene injekcije, eritem) prijavilo je 0,6% odnosno 0,5% pacijenata koji su primali semaglutid u dozi od 0,5 mg odnosno 1 mg. Ove reakcije su obično bile blage.

Imunogenost

U skladu sa mogućim imunogenim svojstvima lekova koji sadrže proteine ili peptide, kod pacijenata se tokom lečenja semaglutidom mogu razviti antitela na semaglutid. Udeo pacijenata koji su bili pozitivni na antitela na semaglutid u bilo kom trenutku nakon početka ispitivanja bio je nizak (1-2%) i ni kod jednog pacijenta nisu se razvila neutrališuća antitela na semaglutid, kao ni antitela na semaglutid sa neutrališućim dejstvom na endogeni GLP-1 na kraju ispitivanja.

Ubrzan rad srca

Ubrzan rad srca primećen je kod primene agonista GLP-1 receptora. Tokom ispitivanja u fazi 3a, kod ispitanika lečenih lekom Ozempic primećena je srednja vrednost porasta srčane frekvencije za 1 do 6 otkucaja u minuti (engl. *beat per minute*, bpm) u odnosu na početnu vrednost od 72 do 76 bpm. Tokom dugotrajnih ispitivanja kod ispitanika sa kardiovaskularnim faktorima rizika nakon 2 godine lečenja, 16% ispitanika lečenih lekom Ozempic imalo je porast srčane frekvencije za >10 bpm u poređenju sa 11% ispitanika lečenih placebo.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Tokom kliničkih ispitivanja prijavljeni su slučajevi predoziranja do 4 mg u pojedinačnoj dozi i do 4 mg u jednoj nedelji. Najčešće prijavljeno neželjeno dejstvo bila je mučnina. Svi pacijenti oporavili su se bez komplikacija.

Ne postoji specifičan antidot za predoziranje semaglutidom. U slučaju predoziranja treba započeti odgovarajuće lečenje u skladu sa kliničkom procenom stanja pacijenta i simptomima. Možda će biti potrebno

duže praćenje i lečenje tih simptoma, pri čemu je potrebno uzeti u obzir dugo poluvreme eliminacije semaglutida od približno 1 nedelje (videti odeljak 5.2).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji se upotrebljavaju u dijabetesu (antidijabetici), analozi glukagonu-sličnog peptida-1 (GLP-1)

ATC šifra: A10BJ06

Mehanizam dejstva

Semaglutid je GLP-1 analog, 94% sekvencijalni homolog humanog GLP-1. Semaglutid deluje kao agonist GLP-1 receptora koji se selektivno vezuje i aktivira GLP-1 receptor, ciljno mesto dejstva nativnog GLP-1.

GLP-1 je fiziološki hormon sa višestrukim delovanjem u regulaciji glukoze i apetita, kao i delovanjem na kardiovaskularni sistem. Dejstva na koncentraciju glukoze i apetit specifično se ostvaruju preko GLP-1 receptora u pankreasu i mozgu.

Semaglutid smanjuje koncentraciju glukoze u krvi tako što stimuliše izlučivanje insulina i smanjuje izlučivanje glukagona kad je koncentracija glukoze u krvi visoka. Mehanizam snižavanja koncentracije glukoze u krvi takođe uključuje i blago odloženo pražnjenje želuca u ranoj postprandijalnoj fazi. Za vreme hipoglikemije semaglutid smanjuje izlučivanje insulina, ali ne utiče na izlučivanje glukagona.

Semaglutid smanjuje telesnu masu i količinu masnog tkiva sniženjem unosa energije koji obuhvata smanjen apetit. Osim toga, semaglutid smanjuje želju za masnom hranom.

GLP-1 receptori su eksprimirani i u srcu, vaskularnom sistemu, imunskom sistemu i bubrezima.

U kliničkim ispitivanjima semaglutid je imao povoljan efekat na vrednost lipida u plazmi, snižavao je sistolni krvni pritisak i smanjivao inflamaciju. U ispitivanjima na životinjama, semaglutid ublažava razvoj ateroskleroze sprečavanjem progresije plaka aorte i smanjenjem inflamacije plaka.

Farmakodinamska dejstva

Sve farmakodinamske procene izvršene su nakon 12 nedelja lečenja (uključujući povećanje doze) u stanju ravnoteže uz primenu semaglutida u dozi od 1 mg jednom nedeljno.

Glukoza natašte i postprandijalno

Semaglutid snižava koncentraciju glukoze natašte i postprandijalno. Kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 lečenje semaglutidom u dozi od 1 mg rezultiralo je smanjenjem koncentracije glukoze u smislu apsolutne promene od početne vrednosti (mmol/L) i relativno smanjenje u poređenju sa placebom (%) za glukozu natašte (1,6 mmol/L; smanjenje 22%), postprandijalne koncentracije glukoze nakon 2 sata (4,1 mmol/L; smanjenje 37%), srednju vrednost koncentracije glukoze tokom 24 sata (1,7 mmol/L; smanjenje 22%) i odstupanja u vrednostima postprandijalne koncentracije glukoze tokom 3 obroka (0,6-1,1 mmol/L) u poređenju sa placebom. Semaglutid je snizio koncentraciju glukoze natašte nakon prve doze.

Funkcija beta ćelija i lučenje insulina

Semaglutid poboljšava funkciju beta ćelija. U poređenju sa placebom semaglutid je trostruko odnosno dvostruko poboljšao prvu i drugu fazu insulinskog odgovora, kao i povećao maksimalni kapacitet lučenja beta ćelija kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2. Osim toga, lečenje semaglutidom dovelo je do povećanja koncentracije insulina natašte u poređenju sa placebom.

Izlučivanje glukagona

Semaglutid snižava koncentraciju glukagona natašte i postprandijalno. Kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2, primena semaglutida dovela je do sledećih relativnih smanjenja koncentracija glukagona u

poređenju sa placebo: glukagon natašte (8-21%), postprandijalni odgovor glukagona (14-15%) i srednja vrednost koncentracija glukagona tokom 24 sata (12%).

Lučenje insulina i glukagona u zavisnosti od koncentracije glukoze u krvi

Semaglutid snižava visoke koncentracije glukoze u krvi tako što stimuliše lučenje insulina i snižava lučenje glukagona u zavisnosti od koncentracije glukoze u krvi. Kod semaglutida brzina izlučivanja insulina bila je uporediva kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i kod zdravih ispitanika.

Tokom indukovane hipoglikemije, u poređenju sa placebo semaglutid nije promenio kontraregulatorne odgovore povećane koncentracije glukagona i nije narušio smanjenje vrednosti C-peptida kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2.

Pražnjenje želuca

Semaglutid je prouzrokovao blago odloženo rano postprandijalno pražnjenje želuca, čime se smanjuje brzina postprandijalne pojave glukoze u krvotoku.

Apetit, unos energije i odabir hrane

U poređenju sa placebo, semaglutid je snizio unos energije od 3 uzastopna obroka u skladu sa potrebama za 18-35%. To je bilo potpomognuto smanjenjem apetita natašte kao i postprandijalno, što je indukovano delovanjem semaglutida, kao i poboljšanom kontrolom ishrane, smanjenom željom za hranom i relativno manjom preferencijom za masnom hranom.

Lipidi natašte i postprandijalno

U poređenju sa placebo, semaglutid je snizio koncentraciju triglicerida i VLDL holesterola (VLDL - lipoproteini vrlo niske gustine) natašte za 12% odnosno 21%. Odgovor postprandijalnih triglicerida i VLDL holesterola na obrok sa visokim udelom masnoća smanjen je za >40%.

Elektrofiziologija srca (QTc)

Dejstvo semaglutida na srčanu repolarizaciju ispitano je tokom detaljnog QTc ispitivanja. Semaglutid nije produžio QTc intervale pri supratrapijskim vrednostima doze (do 1,5 mg u stanju ravnoteže).

Klinička efikasnost i bezbednost

Poboljšanje regulacije glikemije i smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta sastavni su deo lečenja dijabetes melitusa tip 2.

Efikasnost i bezbednost leka Ozempic u dozama od 0,5 mg i 1 mg primenjenog jednom nedeljno procenjivani su u šest randomizovanih ispitivanja faze 3a koja su uključivala 7215 pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 (4107 lečenih semaglutidom). U pet ispitivanja (SUSTAIN 1-5) primarni cilj bila je procena glikemijske efikasnosti, a u jednom ispitivanju (SUSTAIN 6) primarni cilj bio je kardiovaskularni ishod.

Sprovedeno je dodatno ispitivanje koje je uključivalo 1201 pacijenta, kako bi se uporedile efikasnost i bezbednost leka Ozempic u dozi od 0,5 mg naspram dulaglutida u dozi od 0,75 mg oba primenjena jednom nedeljno i leka Ozempic u dozi od 1 mg naspram dulaglutida u dozi od 1,5 mg oba primenjena jednom nedeljno.

Lečenje semaglutidom pokazalo je održiva, statistički superiorna i klinički značajna smanjenja vrednosti HbA_{1c} i telesne mase u periodu do 2 godine u poređenju sa placebo i aktivnom kontrolnom terapijom (sitagliptin, insulin glargin, eksenatid ER i dulaglutid).

Na efikasnost semaglutida nisu uticale godine starosti, pol, rasa, etničko poreklo, vrednost ITM na početku, telesna masa (kg) na početku, trajanje dijabetes melitusa, niti stepen oštećenja funkcije bubrega.

SUSTAIN 1 – Monoterapija

U 30-nedeljnom dvostruko slepom placebo-kontrolisanom ispitivanju, 388 pacijenata koji nisu odgovarajuće regulisani dijetom i fizičkim vežbama randomizovani su na lek Ozempic u dozi od 0,5 mg ili lek Ozempic u dozi od 1 mg primenjen jednom nedeljno ili na placebo.

Tabela 2 SUSTAIN 1: Rezultati u 30. nedelji

	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1 mg	Placebo
Populacija predviđena za lečenje (engl. <i>intent-to-treat</i> , ITT) (N)	128	130	129
HbA_{1c} (%)			
Početna vrednost (srednja)	8,1	8,1	8,0
Promena od početne vrednosti u 30. nedelji	-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	-
Pacijenti (%) koji su postigli HbA_{1c}<7%	74	72	25
Glukoza u plazmi natašte (mmol/L)			
Početna vrednost (srednja)	9,7	9,9	9,7
Promena od početne vrednosti u 30. nedelji	-2,5	-2,3	-0,6
Telesna masa (kg)			
Početna vrednost (srednja)	89,8	96,9	89,1
Promena od početne vrednosti u 30. nedelji	-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	-

^a p <0,0001 (dvostrano) za superiornost

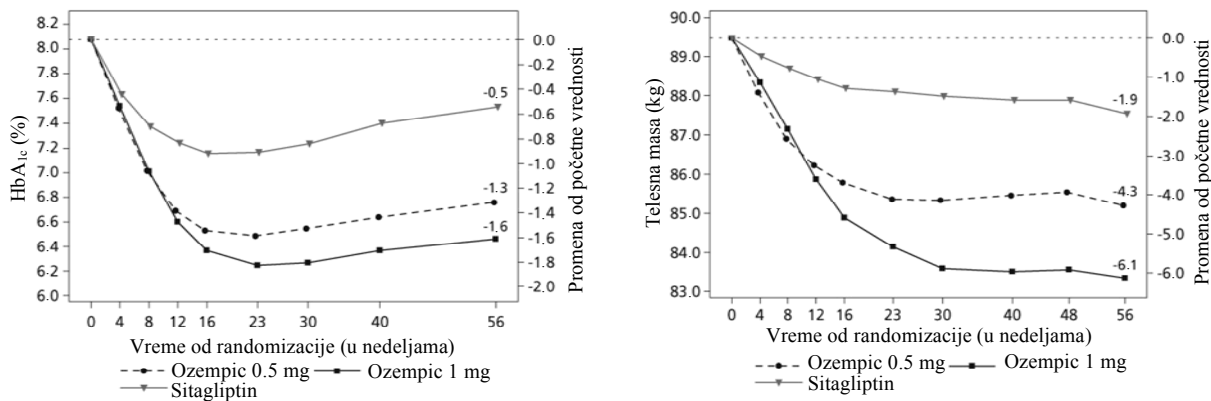
SUSTAIN 2 – Primena leka Ozempic naspram sitagliptina, oba u kombinaciji sa 1-2 oralna antidijabetika (metformin i/ili tiazolidindioni)

U 56-nedeljnom aktivno kontrolisanom dvostruko slepom ispitivanju, 1231 pacijent randomizovan je na lek Ozempic u dozi od 0,5 mg primenjen jednom nedeljno, lek Ozempic u dozi od 1 mg primenjen jednom nedeljno ili sitagliptin u dozi od 100 mg primenjen jednom dnevno, svi u kombinaciji sa metforminom (94%) i/ili tiazolidindionom (6%).

Tabela 3 SUSTAIN 2: Rezultati u 56. nedelji

	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1 mg	Sitagliptin 100 mg
Populacija predviđena za lečenje (engl. <i>intent-to-treat</i> , ITT) (N)	409	409	407
HbA_{1c} (%)			
Početna vrednost (srednja)	8,0	8,0	8,2
Promena od početne vrednosti u 56. nedelji	-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	-
Pacijenti (%) koji su postigli HbA_{1c}<7%	69	78	36
Glukoza u plazmi natašte (mmol/L)			
Početna vrednost (srednja)	9,3	9,3	9,6
Promena od početne vrednosti u 56. nedelji	-2,1	-2,6	-1,1
Telesna masa (kg)			
Početna vrednost (srednja)	89,9	89,2	89,3
Promena od početne vrednosti u 56. nedelji	-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	-

^a p <0,0001 (dvostrano) za superiornost



Slika 1 Srednja vrednost promene HbA_{1c} (%) i telesne mase (kg) od početne vrednosti do 56. nedelje

SUSTAIN 7 – Primena leka Ozempic naspram dulaglutida, oba u kombinaciji sa metforminom

U 40-nedeljnom otvorenom ispitivanju, 1201 pacijent na metforminu bio je randomizovan 1:1:1:1, na lek Ozempic u dozi od 0,5 mg jednom nedeljno, dulaglutid u dozi od 0,75 mg jednom nedeljno, lek Ozempic u dozi od 1 mg jednom nedeljno ili dulaglutid u dozi od 1,5 mg jednom nedeljno. Ispitivanje je poredilo lek Ozempic u dozi od 0,5 mg sa dulaglutidom u dozi od 0,75 mg i lek Ozempic u dozi od 1 mg sa dulaglutidom u dozi od 1,5 mg.

Gastrointestinalni poremećaji bili su najčešći neželjeni događaji, a pojavili su se u sličnom udelu kod pacijenata lečenih lekovima Ozempic u dozi od 0,5 mg (129 pacijenata [43%]), lekom Ozempic u dozi od 1 mg (133 pacijenta [44%]) i dulaglutidom u dozi od 1,5 mg (143 pacijenta [48%]). Manje pacijenata imalo je gastrointestinalne poremećaje sa dulaglutidom u dozi od 0,75 mg (100 pacijenata [33%]).

U 40. nedelji, povećanje pulsa za lek Ozempic (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.

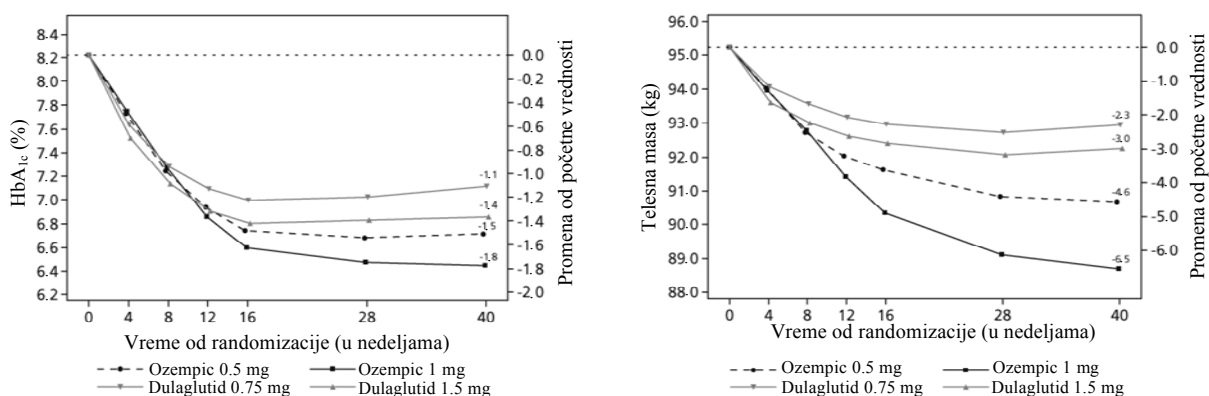
Tabela 4 SUSTAIN 7: Rezultati u 40. nedelji

	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1 mg	Dulaglutid 0,75 mg	Dulaglutid 1,5 mg
Populacija predviđena za lečenje (engl. <i>intent-to-treat</i> , ITT) (N)	301	300	299	299
HbA_{1c} (%)				
Početna vrednost (srednja)	8,3	8,2	8,2	8,2
Promena od početne vrednosti u 40. nedelji	-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	-	-
Pacijenti (%) koji su postigli HbA_{1c} <7%	68	79	52	67
Glukoza u plazmi natašte (mmol/L)				
Početna vrednost (srednja)	9,8	9,8	9,7	9,6
Promena od početne vrednosti u 40. nedelji	-2,2	-2,8	-1,9	-2,2
Telesna masa (kg)				
Početna vrednost (srednja)	96,4	95,5	95,6	93,4
Promena od početne vrednosti u 40. nedelji	-4,6	-6,5	-2,3	-3,0
Razlika u odnosu na dulaglutid [95% CI]	-2,3 ^b [-3,0; -1,5] ^a	-3,6 ^c [-4,3; -2,8] ^a	-	-

^a p <0,0001 (dvostrano) za superiornost

^b lek Ozempic u dozi od 0,5 mg naspram dulaglutid u dozi od 0,75 mg

^c lek Ozempic u dozi od 1 mg naspram dulaglutid u dozi od 1,5 mg



Slika 2 Srednja vrednost promene HbA_{1c} (%) i telesne mase (kg) od početne vrednosti do 40. nedelja

SUSTAIN 3 – Primena leka Ozempic naspram eksenatida ER, oba u kombinaciji sa metforminom ili metforminom sa sulfonilureom

U 56-nedeljnom otvorenom ispitivanju, 813 pacijenata samo na metforminu (49%), na metforminu sa sulfonilureom (45%) ili ostali (6%) bilo je randomizovano na lek Ozempic u dozi od 1 mg ili eksenatid ER u dozi od 2 mg, jednom nedeljno.

Tabela 5 SUSTAIN 3: Rezultati u 56. nedelji

	Semaglutid 1 mg	Eksenatid ER 2 mg
Populacija predviđena za lečenje (engl. <i>intent-to-treat</i> , ITT) (N)	404	405
HbA_{1c} (%)		
Početna vrednost (srednja)	8,4	8,3
Promena od početne vrednosti u 56. nedelji	-1,5	-0,9
Razlika u odnosu na eksenatid [95% CI]	-0,6 [-0,8; -0,4] ^a	-
Pacijenti (%) koji su postigli HbA_{1c} <7%	67	40
Glukoza u plazmi natašte (mmol/L)		
Početna vrednost (srednja)	10,6	10,4
Promena od početne vrednosti u 56. nedelji	-2,8	-2,0
Telesna masa (kg)		
Početna vrednost (srednja)	96,2	95,4
Promena od početne vrednosti u 56. nedelji	-5,6	-1,9
Razlika u odnosu na eksenatid [95% CI]	-3,8 [-4,6; -3,0] ^a	-

^a p <0,0001 (dvostrano) za superiornost

SUSTAIN 4 – Primena leka Ozempic naspram insulina glargina, oba u kombinaciji sa 1-2 oralna antidiijabetika (metformin ili metformin i sulfonilurea)

U 30-nedeljnom otvorenom uporednom ispitivanju, 1089 pacijenata bilo je randomizovano na lek Ozempic u dozi od 0,5 mg jednom nedeljno, lek Ozempic u dozi od 1 mg jednom nedeljno ili insulin glargin jednom dnevno u kombinaciji sa metforminom (48%) ili metforminom i sulfonilureom (51%).

Tabela 6 SUSTAIN 4: Rezultati u 30. nedelji

	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1 mg	Insulin glargin
Populacija predviđena za lečenje (engl. <i>intent-to-treat</i> , ITT) (N)	362	360	360
HbA_{1c} (%)			
Početna vrednost (srednja)	8,1	8,2	8,1

Promena od početne vrednosti u 30. nedelji	-1,2	-1,6	-0,8
Razlika u odnosu na glargin insulin [95% CI]	-0,4 [-0,5; -0,2] ^a	-0,8 [-1,0; -0,7] ^a	-
Pacijenti (%) koji su postigli HbA_{1c} <7%	57	73	38
Glukoza u plazmi natašte (mmol/L)			
Početna vrednost (srednja)	9,6	9,9	9,7
Promena od početne vrednosti u 30. nedelji	-2,0	-2,7	-2,1
Telesna masa (kg)			
Početna vrednost (srednja)	93,7	94,0	92,6
Promena od početne vrednosti u 30. nedelji	-3,5	-5,2	+1,2
Razlika u odnosu na glargin insulin [95% CI]	-4,6 [-5,3; -4,0] ^a	-6,34 [-7,0; -5,7] ^a	-

^a p <0,0001 (dvostrano) za superiornost

SUSTAIN 5 – Primena leka Ozempic naspram placebo, oba u kombinaciji sa bazalnim insulinom

U 30-nedeljnom dvostruko slepom placebo-kontrolisanom ispitivanju, 397 pacijenata koji nisu odgovarajuće kontrolisani bazalnim insulinom sa metforminom ili bez njega randomizovano je na lek Ozempic u dozi od 0,5 mg jednom nedeljno ili lek Ozempic u dozi od 1 mg jednom nedeljno ili placebo.

Tabela 7 SUSTAIN 5: Rezultati u 30. nedelji

	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1 mg	Placebo
Populacija predviđena za lečenje (engl. <i>intent-to-treat</i> , ITT) (N)	132	131	133
HbA_{1c} (%)			
Početna vrednost (srednja)	8,4	8,3	8,4
Promena od početne vrednosti u 30. nedelji	-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	-
Pacijenti (%) koji su postigli HbA_{1c} <7%	61	79	11
Glukoza u plazmi natašte (mmol/L)			
Početna vrednost (srednja)	8,9	8,5	8,6
Promena od početne vrednosti u 30. nedelji	-1,6	-2,4	-0,5
Telesna masa (kg)			
Početna vrednost (srednja)	92,7	92,5	89,9
Promena od početne vrednosti u 30. nedelji	-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	-

^a p <0,0001 (dvostrano) za superiornost

Kombinacija sa monoterapijom sulfonilureom

U ispitivanju SUSTAIN 6 (videti odeljak *Kardiovaskularna oboljenja*) 123 pacijenta primala su monoterapiju sulfonilureom na početku. Vrednosti HbA_{1c} su na početku bile 8,2% za lek Ozempic u dozi od 0,5 mg, 8,4% za lek Ozempic u dozi od 1 mg i 8,4% za placebo. U 30. nedelji promena vrednosti HbA_{1c} bila je -1,6% za lek Ozempic u dozi od 0,5 mg, -1,5% za lek Ozempic u dozi od 1 mg i 0,1% za placebo.

Kombinacija sa premiks insulinom ± 1-2 oralna antidijabetika

U ispitivanju SUSTAIN 6 (videti odeljak *Kardiovaskularna oboljenja*) 867 pacijenata primalo je premiks insulin (sa oralnim antidijabetikom ili bez njega) na početku. Vrednost HbA_{1c} je na početku bila 8,8% za lek Ozempic u dozi od 0,5 mg, 8,9% za lek Ozempic u dozi od 1 mg i 8,9% za placebo. U 30. nedelji promena vrednosti HbA_{1c} bila je -1,3% za lek Ozempic u dozi od 0,5 mg, -1,8% za lek Ozempic u dozi od 1 mg i -0,4% za placebo.

Kardiovaskularna oboljenja

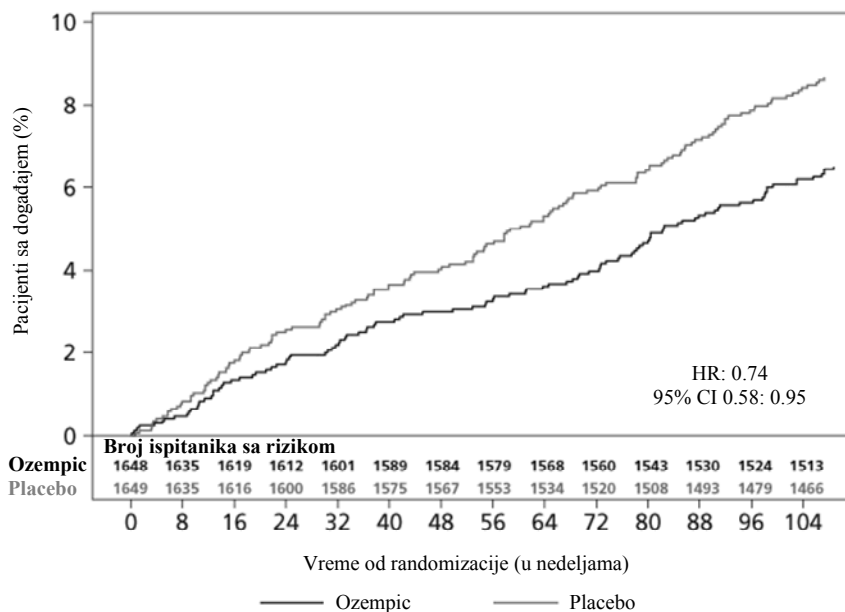
U 104-nedeljnom dvostruko slepom ispitivanju (SUSTAIN 6), 3297 pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i visokim kardiovaskularnim rizikom randomizovano je na lek Ozempic u dozi od 0,5 mg jednom nedeljno,

lek Ozempic u dozi od 1 mg jednom nedeljno ili odgovarajući placebo kao dodatak standardnom lečenju, a zatim su praćeni tokom 2 godine. Ukupno 98% pacijenata završilo je ispitivanje, a podaci o vitalnom statusu na kraju ispitivanja bili su poznati za 99,6% pacijenata.

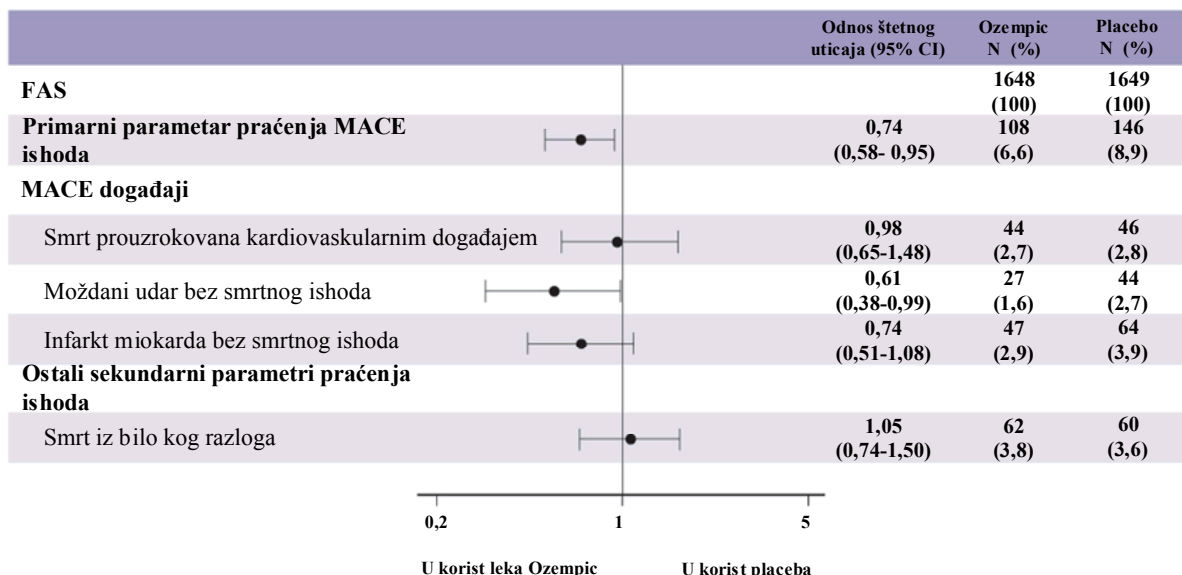
Ispitivana populacija podeljena je po godinama starosti: 1598 pacijenata (48,5%) ≥ 65 godina, 321 (9,7%) ≥ 75 godina i 20 (0,6%) ≥ 85 godina. 2358 pacijenata imalo je normalnu funkciju bubrega ili blago oštećenje funkcije bubrega, 832 umereno, a 107 teško oštećenje funkcije bubrega ili oštećenje bubrega u terminalnoj fazi. 61% ispitanika bili su muškarci, prosečne starosti 65 godina, a srednja vrednost ITM 33 kg/m². Srednja vrednost trajanja dijabetesa melitusa iznosila je 13,9 godina.

Primarni parametar praćenja ishoda bio je vreme od randomizacije do prvog ispoljavanja bilo kog velikog kardiovaskularnog neželjenog događaja (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE): smrti prouzrokovane kardiovaskularnim događajem, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda.

Ukupni broj primarnih parametara praćenja MACE ishoda bio je 254, uključujući 108 (6,6%) uz semaglutid i 146 (8,9%) uz placebo. Videti sliku 4 za rezultate primarnih i sekundarnih kardiovaskularnih parametara praćenja ishoda. Lečenje semaglutidom imalo je za rezultat 26% smanjenje rizika od kombinovanog primarnog ishoda smrti prouzrokovanih kardiovaskularnim događajem, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda. Ukupni broj smrti prouzrokovanih 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 od primarnog kombinovanog 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-Meier-ova kriva vremena do prve pojave kombinovanog ishoda: smrti prouzrokovane 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 kombinovanog ishoda, njegovih komponenta i smrti iz bilo kog razloga (SUSTAIN 6)

Zabeleženo je 158 događaja novonastale nefropatije ili pogoršanja nefropatije. Procenjen odnos rizika (engl. *hazard ratio*, HR) [95% CI] za vreme do nefropatije (nova pojava trajne makroalbuminurije, trajno udvostručena vrednost kreatinina u serumu, potreba za kontinuiranim lečenjem (supstitucija bubrežne funkcije) i smrt zbog bolesti bubrega) bio je 0,64 [0,46; 0,88] prouzrokovan novom pojavom trajne makroalbuminurije.

Telesna masa

Nakon godinu dana lečenja, smanjenje telesne mase od $\geq 5\%$ odnosno $\geq 10\%$ postiglo je više ispitanika koji su primali lek Ozempic u dozama od 0,5 mg (46% odnosno 13%) i 1 mg (52–62% odnosno 21–24%) u poređenju sa komparatorima sitagliptinom (18% odnosno 3%) i eksenatidom ER (17% odnosno 4%).

U 40-nedeljnom ispitivanju u poređenju sa dulaglutidom, smanjenje telesne mase od $\geq 5\%$ odnosno $\geq 10\%$ postiglo je više ispitanika koji su primali lek Ozempic u dozi od 0,5 mg (44% odnosno 14%) u poređenju sa dulaglutidom u dozi od 0,75 mg (23% odnosno 3%) i lek Ozempic u dozi od 1 mg (do 63% odnosno 27%) u poređenju sa dulaglutidom 1,5 mg (30% odnosno 8%).

U ispitivanju SUSTAIN-6 zabeleženo je značajno i održivo smanjenje telesne mase od početnih vrednosti do 104. nedelje sa lekom Ozempic u dozama od 0,5 mg i 1 mg (-3,6 kg odnosno -4,9 kg) u odnosu na placebo od 0,5 mg i 1 mg (-0,7 kg odnosno -0,5 kg), kao dodatak standardnom lečenju.

Krvni pritisak

Prilikom primene leka Ozempic u dozama od 0,5 mg (3,5–5,1 mmHg) i 1 mg (5,4–7,3 mmHg) u kombinaciji sa oralnim antidijabetesnim lekovima ili bazalnim insulinima, zabeležena su značajna smanjenja srednjeg sistolnog krvnog pritiska. Kad je reč o dijastolnom krvnom pritisku, nije bilo značajnih razlika između semaglutida i komparatora.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja primene semaglutida kod jedne ili više podgrupa pedijatrijske populacije sa dijabetes melitusom tip 2 (videti odeljak 4.2).

5.2. Farmakokinetički podaci

U poređenju sa nativnim GLP-1, semaglutid ima produženo poluvreme eliminacije od približno 1 nedelje, što ga čini pogodnim za supkutanu primenu jednom nedeljno. Glavni mehanizam prolongacije je vezivanje za albumine, što za rezultat ima smanjenje bubrežnog klirensa i zaštitu od metaboličke razgradnje. Osim toga, semaglutid stabilizuje enzim DPP-4, čime sprečava njegovu razgradnju.

Resorpcija

Maksimalna koncentracija postignuta je 1 do 3 dana nakon doziranja. Izloženost u stanju ravnoteže postignuta je nakon 4 do 5 nedelja primene jednom nedeljno. Kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 srednja koncentracija u stanju ravnoteže nakon supkutane primene semaglutida u dozama od 0,5 mg i 1 mg bila je približno 16 nanomola/L, odnosno 30 nanomola/L. Raspoloživost semaglutida povećala se proporcionalno sa povećanjem doze, za doze od 0,5 mg i 1 mg. Slična izloženost postignuta je supkutanom primenom semaglutida u abdomen, butinu ili nadlakticu. Apsolutna biološka raspoloživost semaglutida nakon supkutane primene bila je 89%.

Distribucija

Srednji volumen distribucije semaglutida nakon supkutane primene kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 bio je približno 12,5 L. Semaglutid se u velikoj meri vezuje za albumine plazme (>99%).

Metabolizam/biotransformacija

Pre izlučivanja, semaglutid se u velikoj meri metaboliše proteolitičkom razgradnjom peptidne veze i sekvencijalnom beta oksidacijom bočnog lanca masnih kiselina. Očekivano je da enzimski neutralna endopeptidaza (NEP) učestvuje u metabolizmu semaglutida.

Eliminacija

U ispitivanju sa pojedinačnom supkutanom dozom radioaktivno obeleženog semaglutida utvrđeno je da su primarni putevi izlučivanja semaglutida i njegovih metabolita bili putem urina i fecesa; približno 2/3 semaglutida i njegovih metabolita izlučeno je urinom, a približno 1/3 fecesom. Približno 3% doze izlučeno je kao nepromenjeni semaglutid putem urina. Kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 klirens semaglutida bio je približno 0,05 L/sat. Uz poluvreme eliminacije od približno 1 nedelje, semaglutid će biti prisutan u krvotoku otprilike 5 nedelja nakon poslednje doze.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Godine starosti nisu imale nikakav uticaj na farmakokinetiku semaglutida na osnovu podataka iz faze 3a ispitivanja koja su obuhvatala pacijente starosti od 20 do 86 godina.

Pol, rasa i etničko poreklo

Pol, rasa (belci, crnci ili Amerikanci afričkog porekla, azijati) i etničko poreklo (hispano ili latino, ne-hispano ili ne-latino) nisu imali nikakav uticaj na farmakokinetiku semaglutida.

Telesna masa

Telesna masa ima uticaj na raspoloživost semaglutida. Veća telesna masa kao rezultat ima nižu raspoloživost, a razlika od 20% u telesnoj masi između pojedinaca imaće za rezultat razliku u raspoloživosti od približno 16%. Doze semaglutida od 0,5 mg i 1 mg pružaju odgovarajuću sistemsku raspoloživost za telesnu masu u rasponu od 40 do 198 kg.

Oštećenje funkcije bubrega

Oštećenje funkcije bubrega nije uticalo na farmakokinetiku semaglutida na klinički značajan način. To je pokazala pojedinačna doza od 0,5 mg semaglutida za pacijente sa različitim stepenom oštećenja funkcije bubrega (blago, umereno, teško ili pacijenti na dijalizi) u poređenju sa ispitanicima sa normalnom bubrežnom funkcijom. To se pokazalo i za ispitanike sa dijabetes melitusom tip 2 i oštećenjem funkcije

bubrega na osnovu podataka iz faze 3a ispitivanja, iako je iskustvo sa pacijentima sa terminalnim stadijumom bubrežnog oboljenja bilo ograničeno.

Oštećenje funkcije jetre

Oštećenje funkcije jetre nije imalo nikakav uticaj na raspoloživost semaglutida. Farmakokinetika semaglutida procenjena je kod pacijenata sa različitim stepenom oštećenja funkcije jetre (blago, umereno, teško) u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom jetre, u ispitivanju sa pojedinačnom dozom od 0,5 mg semaglutida.

Pedijatrijska populacija

Primena semaglutida nije ispitivana kod pedijatrijskih pacijenata.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza ili genotoksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Tumori C-ćelija tireoidne žlezde koji ne ugrožavaju život uočeni kod glodara predstavljaju efekat klase agonista GLP-1 receptora. U dvogodišnjim studijama karcinogenosti na pacovima i miševima, semaglutid je prouzrokovao tumore C-ćelija tireoidne žlezde pri klinički značajnom izlaganju. Nije utvrđen nijedan drugi tumor koji se može povezati sa terapijom ovim lekom. Tumori C-ćelija kod glodara prouzrokovani su negenotoksičnim, specifičnim GLP-1 receptorskim mehanizmom na koji su glodari posebno osetljivi. Relevantnost ovih podataka za primenu kod ljudi bi trebalo da bude mala, ali se ne može potpuno isključiti.

Ispitivanja fertiliteta kod pacova pokazala su da semaglutid nije uticao na reproduktivno ponašanje, niti na plodnost mužjaka. Kod ženki pacova zabeleženo je produženje estrusa i malo smanjenje lutealne faze (ovulacije) pri dozama povezanim sa gubitkom telesne mase majke.

U ispitivanjima embrio-fetalnog razvoja kod pacova, semaglutid je prouzrokovao embriotoksičnost prilikom izlaganja ispod klinički značajnih vrednosti. Semaglutid je prouzrokovao značajno smanjenje telesne mase majke i smanjenje preživljavanja i rasta embriona. Kod fetusa su zabeležene velike koštane i visceralne malformacije, uključujući uticaj na duge kosti, rebra, kičmeni stub, rep, vaskularni sistem i moždane komore. Mehanističke procene pokazale su da je embriotoksičnost uključivala oštećenje snabdevanja hranjivim supstancama za embrion putem žumančane kese pacova, što je posredovano preko GLP-1 receptora. Zbog različite anatomije i funkcije žumančane kese među vrstama i zbog odsustva eksprimiranja receptora GLP-1 u žumančanoj kesi primata izuzev ljudi, smatra se da je malo verovatno da bi taj mehanizam mogao biti značajan za ljude. Međutim, direktan uticaj semaglutida na fetus ne može se isključiti.

U ispitivanjima razvojne toksičnosti kod zečeva i makaki majmuna (*cynomolgus*) zabeležen je povećani broj prekida trudnoće i malo povećana incidencija fetalnih abnormalnosti pri klinički značajnim izlaganjima. Navedeni rezultati su se poklopili sa značajnim gubitkom telesne mase majki do 16%. Nije poznato da li su ti efekti povezani sa manjim unosom hrane majki kao direktni GLP-1 efekat.

Postnatalni rast i razvoj procenjeni su kod makaki majmuna (*cynomolgus*). Mladunci su bili malo manji nakon porođaja, ali su se oporavili tokom perioda laktacije.

Kod mladih pacova, semaglutid je prouzrokovao odloženo seksualno sazrevanje kod mužjaka i ženki. Ta kašnjenja nisu imala uticaj na plodnost i reproduktivni kapacitet bilo kog pola, kao ni na sposobnost ženki da održe trudnoću.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Dinatrijum-fosfat, dihidrat;
Propilenglikol;
Fenol;
Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH);
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH);
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Rok upotrebe posle prvog otvaranja: 6 nedelja.

Nakon prvog otvaranja: Čuvati na temperaturi do 30°C ili u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C). Ne zamrzavati, niti primenjivati lek ako je bio zamrznut. Kad se ne koristi, pen čuvati sa postavljenim poklopcem radi zaštite od svetlosti.

Nakon svake primene injekcije uvek uklonite iglu za primenu injekcije i čuvajte pen bez postavljene igle. Na taj način možete sprečiti začepljenje igala, kontaminaciju, infekciju, curenje rastvora i netačno doziranje.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Pre prvog otvaranja: Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C). Držati dalje od rashladnog uređaja.

Lek Ozempic se ne sme zamrzavati, niti primenjivati ako je bio zamrznut.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

Pen čuvati sa postavljenim poklopcem radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Ozempic, 0,25 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu:

Unutrašnje pakovanje je stakleni uložak sa 1,5 mL rastvora za injekciju (staklo tip 1), zatvoren sa jedne strane gumenim klipom (hlorobutil), a sa druge strane aluminijskim zatvaračem sa laminiranim gumenim diskom (bromobutil/poliizopren). Uložak se nalazi u napunjenom injekcionom penu, koji je od polipropilena, polioksimetilena, polikarbonata i akrilonitril butadien stirena, koji se nakon što se potroši baca.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 napunjeni injekcioni pen sa 1,5 mL rastvora za injekciju (ukupno 4 doze od 0,25 mg), 4 igle za jednokratnu upotrebu NovoFine® Plus i Uputstvo za lek.

Ozempic, 0,5 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu:

Unutrašnje pakovanje je stakleni uložak sa 1,5 mL rastvora za injekciju (staklo tip 1), zatvoren sa jedne strane gumenim klipom (hlorobutil), a sa druge strane aluminijskim zatvaračem sa laminiranim gumenim diskom (bromobutil/poliizopren). Uložak se nalazi u napunjenom injekcionom penu za jednokratnu upotrebu, koji je od polipropilena, polioksimetilena, polikarbonata i akrilonitril butadien stirena.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 napunjeni injekcioni pen sa 1,5 mL rastvora za injekciju (ukupno 4 doze od 0,5 mg), 4 igle za jednokratnu upotrebu NovoFine Plus i Uputstvo za lek.

Ozempic, 1 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu:

Unutrašnje pakovanje je stakleni uložak sa 3 mL rastvora za injekciju (staklo tip 1), zatvoren sa jedne strane gumenim klipom (hlorobutil), a sa druge strane aluminijskim zatvaračem sa laminiranim gumenim diskom (bromobutil/poliizopren). Uložak se nalazi u napunjenom injekcionom penu za jednokratnu upotrebu, koji je od polipropilena, polioksimetilena, polikarbonata i akrilonitril butadien stirena.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 napunjeni injekcioni pen sa 3 mL rastvora za injekciju (ukupno 4 doze od 1 mg), 4 igle za jednokratnu upotrebu NovoFine Plus i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Pacijenta treba savetovati da nakon svake primene injekcije ukloni iglu za primenu injekcije, a pen čuva bez postavljene igle. Na taj način može se sprečiti začepljenje igala, kontaminacija, infekcija, curenje rastvora i netačno doziranje. Igle i ostali otpadni materijal potrebno je odbaciti u skladu sa lokalnim propisima.

Napunjen injekcioni pen je namenjen za upotrebu isključivo od strane jedne osobe.

Lek Ozempic se ne sme koristiti ako nije bistar i bezbojan ili gotovo bezbojan.

Lek Ozempic se ne sme koristiti ako je bio zamrznut.

Lek Ozempic se može primenjivati sa iglama dužine do 8 mm. Pen je namenjen za upotrebu sa iglama za jednokratnu upotrebu NovoFine® ili NovoTwist®. U pakovanju su priložene igle NovoFine® Plus.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

NOVO NORDISK PHARMA DOO BEOGRAD
Milutina Milankovića 9 b,
Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Ozempic, 0,25 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu:
515-01-02392-19-001

Ozempic, 0,5 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu:
515-01-02393-19-001

Ozempic, 1 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu:
515-01-02394-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 24.12.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2019.