

## Rezime karakteristika lijeka

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja neželjenih dejstava vidjeti dio 4.8.

### 1. NAZIV LIJEKA

Ozempic 0,25 mg rastvor za injekciju u napunjenom penu  
Ozempic 0,5 mg rastvor za injekciju u napunjenom penu  
Ozempic 1 mg rastvor za injekciju u napunjenom penu  
semaglutid

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ozempic 0,25 mg rastvor za injekciju  
Jedan ml rastvora sadrži 1,34 mg semaglutida\*. Jedan napunjeni pen sadrži 2 mg semaglutida\* u 1,5 ml rastvora. Jedna doza sadrži 0,25 mg semaglutida u 0,19 ml rastvora.

Ozempic 0,5 mg rastvor za injekciju  
Jedan ml rastvora sadrži 1,34 mg semaglutida\*. Jedan napunjeni pen sadrži 2 mg semaglutida\* u 1,5 ml rastvora. Jedna doza sadrži 0,5 mg semaglutida u 0,37 ml rastvora.

Ozempic 1 mg rastvor za injekciju  
Jedan ml rastvora sadrži 1,34 mg semaglutida\*. Jedan napunjeni pen sadrži 4 mg semaglutida\* u 3,0 ml rastvora. Jedna doza sadrži 1 mg semaglutida u 0,74 ml rastvora.

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

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju (injekcija).  
Bistar i bezbojan ili gotovo bezbojan, izotonični rastvor; pH=7,4.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Ozempic je indiciran za liječenje odraslih osoba s nedovoljno kontrolisanom šećernom bolešću tipa 2 kao dodatak dijeti i tjelovježbi

- kao monoterapija kada se metformin ne smatra prikladnim zbog nepodnošljivosti ili kontraindikacija
- kao dodatak drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti.

Za rezultate studija s obzirom na kombinacije, efekte 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 sedmično. Nakon 4 sedmice dozu treba povećati na 0,5 mg jedanput sedmično. Nakon najmanje 4 sedmice uz dozu od 0,5 mg jedanput sedmično, doza se može povećati na 1 mg jedanput sedmično kako bi se dodatno poboljšala regulacija glikemije.

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

Kad se Ozempic dodaje već postojećem liječenju metforminom i/ili tiazolidindionom ili liječenju inhibitorom kotransportera natrij-glukoza 2 (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 potrebna samokontrola glukoze u krvi radi prilagođavanja doze lijeka Ozempic. Samokontrola glukoze u krvi potrebna je da bi se podesila doza sulfoniluree i inzulina, posebno kada se počinje sa lijekom Ozempic, a inzulin se smanjuje. Preporučuje se postepeno smanjenje doze inzulina.

#### *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 redovne doze. U svakom slučaju, pacijenti potom mogu nastaviti s redovnim rasporedom doziranja jedanput sedmično.

#### Posebne populacije

##### *Stariji pacijenti*

Nije potrebno prilagođavanje doze prema dobi. Terapijsko iskustvo kod pacijenata u dobi  $\geq 75$  godina je ograničeno (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje bubrega*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata s blagim, srednje teškim ili teškim oštećenjem bubrega. Iskustvo s primjenom semaglutida kod pacijenata s teškim oštećenjem bubrega je ograničeno. Ne preporučuje se primjena semaglutida kod pacijenata sa završnim stadijem bolesti bubrega (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje jetre*

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata s oštećenjem jetre. Iskustvo s primjenom semaglutida kod pacijenata s teškim oštećenjem jetre je ograničeno. Potreban je oprez kod liječenja tih pacijenata semaglutidom (vidjeti dio 5.2).

##### *Pedijatrijska populacija*

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

#### Način primjene

Ozempic se primjenjuje jedanput sedmično u bilo koje doba dana, s ili bez obroka.

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.

Dan sedmične primjene može se po potrebi promijeniti ako je vrijeme između dvije doze najmanje 3 dana ( $>72$  sata). Nakon odabira novog dana za doziranje potrebno je nastaviti s doziranjem jedanput sedmično.

Za daljnje informacije o primjeni vidjeti dio 6.6.

#### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

##### **Sljedivost**

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu pacijenta.

Semaglutid se ne smije primjenjivati kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 1 niti za liječenje dijabetičke ketoacidoze. Semaglutid nije zamjena za inzulin. Kod pacijenata ovisnih o inzulinu je

prijavljena dijabetička ketoacidoza nakon brzog prekida ili smanjenja doze inzulina kada se počinje sa terapijom agonistima GLP-1 receptora (vidjeti dio 4.2).

Nema iskustva kod pacijenata s kongestivnim zatajenjem srca stepena IV prema NYHA (engl. *New York Heart Association*) klasifikaciji pa se stoga primjena semaglutida ne preporučuje kod tih pacijenata.

#### Efekti na probavni sistem

Primjena agonista receptora GLP-1 može se povezati s gastrointestinalnim neželjenim reakcijama. To je potrebno uzeti u obzir pri liječenju pacijenata s oštećenjem 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 receptora GLP-1 primijećen je akutni pankreatitis. Pacijente 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 ponovo započeti. Oprez je potreban kod pacijenata koji u anamnezi imaju pankreatitis.

#### Hipoglikemija

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

#### Dijabetička retinopatija

Kod pacijenata 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 kod pacijenata s dijabetičkom retinopatijom liječenih inzulinom. Te je pacijente 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.

#### 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 uticati na brzinu apsorpcije istodobno primijenjenih peroralnih lijekova. Potreban je oprez pri primjeni semaglutida kod pacijenata koji uzimaju peroralne lijekove koji zahtijevaju brzu gastrointestinalnu apsorpciju.

#### Paracetamol

Semaglutid odgađa brzinu pražnjenja želuca, što je ispitano farmakokinetikom paracetamola tokom testa sa standardizovanim obrokom. Nakon istodobne primjene semaglutida od 1 mg,  $AUC_{0-60min}$  paracetamola smanjio se za 27%, a  $C_{max}$  za 23%. Nije bilo uticaja na ukupnu izloženost paracetamolu ( $AUC_{0-5h}$ ). Nije potrebno prilagođavanje doze paracetamola kad se primjenjuje sa semaglutidom.

#### Oralni kontraceptivi

Ne očekuje se da će semaglutid smanjiti efekat 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 uticaja na izloženost etinilestradiolu; izloženost levonorgestrelu povećana je za 20% u stanju dinamičke ravnoteže. Nije bilo uticaja 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 tokom 3,5 dana.

## Varfarin

Semaglutid nije promijenio ukupnu izloženost ili  $C_{max}$  R- i S-varfarina nakon primjene jedne doze varfarina (25 mg) i nije bilo klinički značajnog uticaja na farmakodinamičke efekte varfarina izmjerene međunarodnim normaliziranim omjerom (engl. *International Normalised Ratio*, INR). Međutim, nakon uvođenja liječenja semaglutidom kod pacijenata 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 tokom liječenja semaglutidom.

### Trudnoća

Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Postoje ograničeni podaci o primjeni semaglutida kod trudnica. Stoga se semaglutid ne smije primjenjivati tokom trudnoće. Ako pacijentica planira trudnoću ili zatrudni, liječenje semaglutidom treba prekinuti. Liječenje semaglutidom treba prekinuti najmanje 2 mjeseca prije planirane trudnoće zbog dugog poluživota (vidjeti dio 5.2).

### Dojenje

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

### Plodnost

Efekat semaglutida na plodnost kod ljudi nije poznat. Semaglutid nije uticao na plodnost mužjaka kod štakora. Kod ženki štakora zabilježeno je povećanje dužine estrusa i malo smanjenje broja ovulacija pri dozama povezanim s gubitkom tjelesne težine majke (vidjeti dio 5.3).

## 4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

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

## 4.8 Neželjeni efekti

### Sažetak sigurnosnog profila

U 8 studija faze 3a, 4792 pacijenta izložena su semaglutidu. Najčešće prijavljene neželjene reakcije u kliničkim studijama bile su gastrointestinalni poremećaji, uključujući mučninu (vrlo česte), proljev (vrlo česte) i povraćanje (česte). Općenito su te reakcije bile blage do umjerene težine i kratkog trajanja.

### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U tabeli 1 navode se neželjene reakcije utvrđene u svim studijama faze 3a kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 (dodatno opisano u dijelu 5.1). Učestalosti neželjenih reakcija temelje se na skupini studija faze 3a, isključujući studiju kardiovaskularnih ishoda (dodatne pojedinosti potražite u tekstu ispod tabele).

Reakcije su navedene u nastavku prema klasifikaciji organskih sistema i apsolutnoj učestalosti. Učestalost je definisana 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: nije moguće procijeniti iz dostupnih podataka. Unutar svake grupe učestalosti neželjene reakcije su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tabela 1 Neželjene reakcije iz dugotrajnih kontroliranih studija faze 3a, uključujući studiju kardiovaskularnih ishoda**

MedDRA klasifikacija organskih sistema	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sistema			Preosjetljivost <sup>c</sup>	Anafilaktička reakcija	
Poremećaji metabolizma i	Hipoglikemija <sup>a</sup> kod primjene s	Hipoglikemija <sup>a</sup> kod primjene s			

ishrane	inzulinom ili sulfonilurejom	drugim oralnim antidijabeticima Smanjen apetit			
Poremećaji nervnog sistema		Nesvjestica	Disgeuzija		
Poremećaji oka		Komplikacije dijabetičke retinopatije <sup>b</sup>			
Srčani poremećaji			Povećana srčana frekvencija		
Poremećaji probavnog sistema	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 <sup>d</sup>
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor	Reakcije na mjestu injiciranja		
Pretrage		Povišena lipaza Povišena amilaza Smanjenje težine			

<sup>a)</sup> Hipoglikemija definisana kao teška (potrebna je pomoć druge osobe) ili simptomatska u kombinaciji s glukozom u krvi <3,1 mmol/l

<sup>b)</sup> Komplikacije dijabetičke retinopatije uključuju sljedeće: retinalnu fotokoagulaciju, liječenje intravitrealnim lijekovima, krvarenje vitreusa, sljepoću povezanu sa šećernom bolešću (manje često). Učestalost utemeljena na ispitivanju kardiovaskularnih ishoda.

<sup>c)</sup> Grupni pojam koji takođe pokriva neželjene reakcije povezane sa preosjetljivošću kao što su osip i koprivnjača

<sup>d)</sup> Iz post-marketinških izvještaja.

#### Dvogodišnja studija kardiovaskularnih ishoda i sigurnosti

Kod populacije s visokim kardiovaskularnim rizikom profil neželjenih reakcija bio je sličan onom zabilježenom u drugim studijama faze 3a (opisanim u dijelu 5.1).

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

##### 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/pacijent-godini) ili inzulinom (1,5% ispitanika, 0,02 događaja/pacijent-godini). Nekoliko epizoda (0,1% ispitanika, 0,001 događaja/pacijent-godini) zabilježeno je kad se semaglutid primjenjivao u kombinaciji s drugim oralnim antidijabeticima osim sulfonilureje.

Hipoglikemija klasifikovana po ADA pojavila se kod 11,3% (0,3 događaja/pacijent godina) pacijenata kada je semaglutid 1,0 mg dodat inhibitoru SGLT2 u studiji SUSTAIN 9 u poređenju sa 2,0% (0,04 događaja/pacijent godina) pacijenata koji su primili placebo. Teška hipoglikemija je prijavljena kod 0,7% (0,01 događaj/pacijent godina) odnosno 0% pacijenata.

### Gastrointestinalne neželjene reakcije

Mučnina se pojavila u 17,0% i 19,9% pacijenata 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 kod 3,9% i 5% pacijenata. Događaji su najčešće prijavljivani tokom prvih mjeseci liječenja.

Pacijenti male tjelesne težine mogu imati više gastrointestinalnih neželjenih efekata uz liječenje semaglutidom.

U istodobnoj primjeni sa inhibitorom SGLT2 u studiji SUSTAIN 9, konstipacija i gastroezofagialna refluksna bolest su se javile kod 6,7% odnosno 4% pacijenata liječenih semaglutidom 1,0 mg dok, poređenja radi, pacijenti koji su primali placebo nisu imali prijavljenih događaja. Učestalost ovih događaja nije se smanjivala tokom vremena.

### Akutni pankreatitis

Učestalost neovisno potvrđenih slučajeva akutnog pankreatitisa prijavljenih u kliničkim studijama faze 3a bila je 0.3% za semaglutid odnosno 0.2% za uporedni lijek. U dvogodišnjoj studiji kardiovaskularnih ishoda učestalost neovisno potvrđenih slučajeva akutnog pankreatitisa iznosila je 0.5% za semaglutid, te 0.6% za placebo (vidjeti dio 4.4).

### Komplikacije dijabetičke retinopatije

U dvogodišnjoj kliničkoj studiji sudjelovalo je 3297 pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 s visokim kardiovaskularnim rizikom, dugotrajnom šećernom bolešću i slabom regulacijom glukoze u krvi. Tokom ove studije presudne komplikacije dijabetičke retinopatije pojavile su se kod više pacijenata liječenih semaglutidom (3,0%) u poređenju sa placebom (1,8%). To je zabilježeno kod pacijenata liječenih inzulinom s poznatom dijabetičkom retinopatijom. Razlika u liječenju javila se rano i trajala je tokom cijele studije. Sistemska procjena komplikacije dijabetičke retinopatije provedena je jedino u studiji kardiovaskularnih ishoda. U kliničkim studijama u trajanju do 1 godine u kojima je sudjelovalo 4807 pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2, neželjeni događaji povezani s dijabetičkom retinopatijom prijavljeni su u sličnim omjerima ispitanika liječenih semaglutidom (1,7%) i lijekovima za poređenje (2,0%).

### Prekid liječenja zbog neželjenog događaja

Incidencija prekida liječenja zbog neželjenih događaja bila je 6,1% i 8,7% kod pacijenata liječenih semaglutidom 0,5 mg odnosno 1 mg, naspram 1,5% za placebo. Najčešće prijavljeni neželjeni 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% pacijenata koji su primali semaglutid 0,5 mg odnosno 1 mg. Te su reakcije obično bile blage.

### Imunogenost

U skladu sa mogućim imunogenim svojstvima lijekova koji sadrže proteine ili peptide, kod pacijenata se tokom liječenja semaglutidom mogu razviti antitijela na semaglutid. Udio pacijenata koji su bili pozitivni na antitijela na semaglutid u bilo kojem trenutku nakon početka studije bio je nizak (1-2%) i ni kod jednog pacijenta nisu se razvila neutralizirajuća antitijela na semaglutid ni antitijela na semaglutid s neutralizirajućim efektom na endogeni GLP-1 na kraju studije.

### Povećana srčana frekvencija

Povećana srčana frekvencija primijećena je kod agonista receptora GLP-1. U studijama faze 3a, kod 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 studijama kod ispitanika s kardiovaskularnim faktorima rizika nakon 2 godine liječenja, 16% ispitanika liječenih lijekom Ozempic imalo je porast srčane frekvencije za >10 bpm u poređenju s 11% ispitanika liječenih placebom.

### Prijavljivanje sumnji na neželjeno dejstvo lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba))

#### 4.9 Predoziranje

U kliničkim studijama prijavljena su predoziranja do 4 mg u jednoj dozi i do 4 mg u sedmici dana. Najčešća prijavljena neželjena reakcija bila je mučnina. Svi pacijenti oporavili su se bez komplikacija.

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

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1 Farmakodinamičke osobine

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

Ozempic je biološki lijek.

#### Mehanizam djelovanja

Semaglutid je analog GLP-1 s podudarnošću sekvence od 94% s humanim 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 sistemu. Efekti na glukozu i apetit posebno su posredovani putem GLP-1 receptora u gušterači i mozgu.

Semaglutid snižava glukozu u krvi u ovisnosti od glukoze poticanjem lučenja inzulina i snižavanjem lučenja glukagona kad je glukozu u krvi visoka. Mehanizam snižavanja glukoze u krvi također uključuje i blago odgođeno pražnjenje želuca u ranoj postprandijalnoj fazi. Tokom 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 sistemu i bubrežima. U kliničkim studijama semaglutid je imao povoljan efekat na lipide u plazmi, snizio je sistolički krvni pritisak i smanjio upalu. U studijama na životinjama semaglutid ublažava razvoj ateroskleroze sprječavanjem progresije plaka aorte i smanjenjem upale u plaku.

#### Farmakodinamički efekti

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

#### Glukoza natašte i postprandijalno

Semaglutid snižava koncentracije glukoze natašte i postprandijalne glukoze. Kod pacijenata 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 poređenju 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 tokom 24 sata (1,7 mmol/l; smanjenje 22%) i odstupanja u nivoima postprandijalne glukoze tokom 3 obroka (0,6-1,1 mmol/l) u poređenju s placebom. Semaglutid je snizio glukozu natašte nakon prve doze.

### Funkcija beta ćelija i lučenje inzulina

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

### Izlučivanje glukagona

Semaglutid snižava koncentracije glukagona natašte i postprandijalnog glukagona. Kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 primjena semaglutida rezultirala je sljedećim relativnim smanjenjem glukagona u poređenju s placebom: glukagon natašte (8-21%), postprandijalni odgovor glukagona (14-15%) i srednja vrijednost koncentracija glukagona tokom 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 od glukoze. Kod semaglutida brzina izlučivanja inzulina kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 bila je uporediva s onom zdravih ispitanika.

Tokom inducirane hipoglikemije semaglutid u poređenju s placebom nije promijenio kontraregulatorne odgovore povećanog glukagona i nije narušio smanjenje C-peptida kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2.

### Pražnjenje želuca

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

### Apetit, unos energije i odabir hrane

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

### Lipidi natašte i postprandijalno

Semaglutid u poređenju s placebom snizio je koncentracije triglicerida i holesterol lipoproteine vrlo niske gustoće (VLDL) natašte za 12% odnosno 21%. Odgovor postprandijalnih triglicerida i VLDL holesterola na obrok s visokim udjelom masnoća smanjena je za >40%.

### Elektrofiziologija srca (QTc)

Efekat semaglutida na repolarizaciju srca ispitan je tokom detaljne QTc studije. Semaglutid nije produžio QTc intervale pri supraterepeutskim nivoima doze (do 1,5 mg u stanju dinamičke ravnoteže).

### Klinička efikasnost i sigurnost

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

Efikasnost i sigurnost lijeka Ozempic 0,5 mg i 1 mg jedanput sedmično procjenjivani su u šest randomiziranih studija faze 3a koja su uključivala 7215 pacijenta sa šećernom bolešću tipa 2 (4107 liječenih semaglutidom). U pet studija (SUSTAIN 1-5) primarni je cilj bila procjena glikemijske efikasnosti, a u jednoj studiji (SUSTAIN 6) primarni je cilj bio kardiovaskularni ishod.

Dodatno je provedena studija faze 3b (SUSTAIN 7) koja je uključivala 1201 pacijenta, kako bi se uporedila efikasnost i sigurnost lijeka Ozempic 0,5 mg naspram dulaglutida 0,75 mg oba jedanput sedmično i Ozempic 1 mg naspram dulaglutida 1,5 mg oba jedanput sedmično. Studija faze 3b (SUSTAIN 9), provedena je kako bi se ispitala efikasnost i sigurnost semaglutida kao dodatka liječenju inhibitorima SGLT2.

Liječenje semaglutidom pokazalo je održana, statistički superiorna i klinički značajna smanjenja HbA<sub>1c</sub> i tjelesne težine do 2 godine u poređenju s placebom i aktivnim kontrolnim liječenjem (sitagliptin, glargin inzulini, eksenatid ER i dulaglutid).

Na efikasnost semaglutida nije uticala dob, spol, rasa, etničko porijeklo, ITM na početku, tjelesna težina (kg) na početku, trajanje šećerne bolesti ni nivo oštećenja bubrežne funkcije.



Detaljne informacije su prikazane u nastavku.

### SUSTAIN 1 - monoterapija

U 30-sedmičnoj dvostruko slijepoj placebo kontrolisanoj studiji, 388 pacijenta koji nisu odgovarajuće kontrolisani prehranom i vježbom randomizirani su na Ozempic 0,5 mg ili Ozempic 1 mg jedanput sedmično ili placebo.

**Tabela 2 SUSTAIN 1: Rezultati u 30. sedmici**

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

<sup>a</sup>p <0,0001 (dvostrano) za superiornost

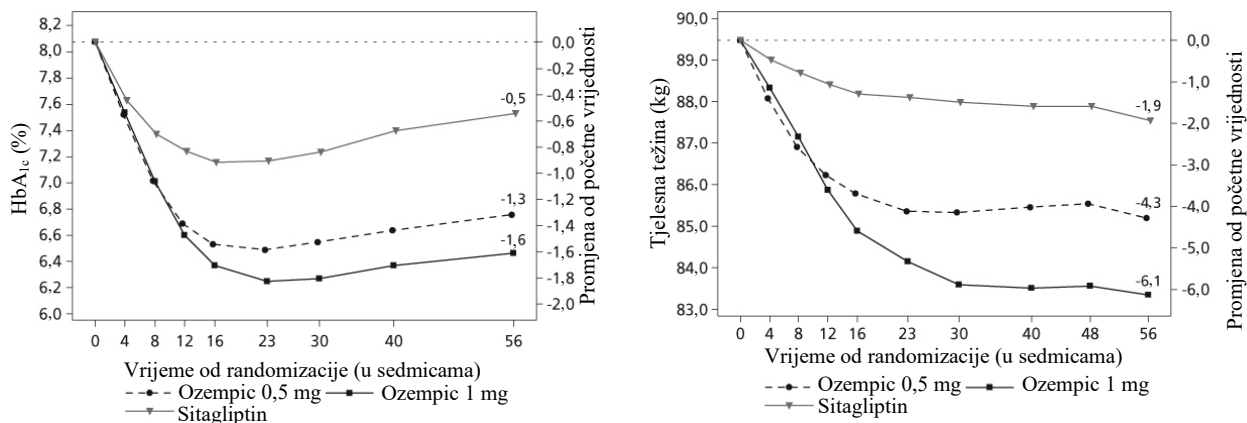
### SUSTAIN 2 - Ozempic naspram sitagliptin oba u kombinaciji s 1-2 oralna antidijabetika (metformin i/ili tiazolidindion)

U 56-sedmičnoj aktivno kontrolisanoj dvostruko slijepoj studiji, 1231 pacijent randomiziran je na Ozempic 0,5 mg jedanput sedmično, Ozempic 1 mg jedanput sedmično ili sitagliptin 100 mg jedanput na dan, svi u kombinaciji s metforminom (94%) i/ili tiazolidindionom (6%).

**Tabela 3 SUSTAIN 2: Rezultati u 56. sedmici**

	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
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Početna vrijednost (srednja)	8,0	8,0	8,2
Promjena od početne vrijednosti u 56. sedmici	-1,3	-1,6	-0,5
Razlika u odnosu na sitagliptin [95% CI]	-0,8 [-0,9; -0,6] <sup>a</sup>	-1,1 [-1,2; -0,9] <sup>a</sup>	-
<b>Pacijenti (%) koji su postigli HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b>	69	78	36
<b>Glukoza u plazmi natašte (mmol/l)</b>			
Početna vrijednost (srednja)	9,3	9,3	9,6
Promjena od početne vrijednosti u 56. sedmici	-2,1	-2,6	-1,1
<b>Tjelesna težina (kg)</b>			
Početna vrijednost (srednja)	89,9	89,2	89,3
Promjena od početne vrijednosti u 56. sedmici	-4,3	-6,1	-1,9
Razlika u odnosu na sitagliptin [95% CI]	-2,3 [-3,1; -1,6] <sup>a</sup>	-4,2 [-4,9; -3,5] <sup>a</sup>	-

<sup>a</sup>p <0,0001 (dvostrano) za superiornost



**Slika 1 Srednja vrijednost promjene HbA<sub>1c</sub> (%) i tjelesne težine (kg) od početne vrijednosti do 56. sedmice**

***SUSTAIN 7 - Ozempic naspram dulaglutida oba u kombinaciji s metforminom***

U 40-sedmičnoj otvorenoj studiji, 1201 pacijent na metforminu randomizirani su 1:1:1:1, Ozempic 0,5 mg jedanput sedmično, dulaglutid 0,75 mg jedanput sedmično, Ozempic 1 mg jedanput sedmično ili dulaglutid 1,5 mg jedanput sedmično. Studija je upoređivala Ozempic 0,5 mg s dulaglutidom 0,75 mg te Ozempic 1 mg s dulaglutidom 1,5 mg.

Gastrointestinalni poremećaji bili su najčešći neželjeni događaji, a pojavili su se u sličnom udjelu pacijenata liječenih lijekovima Ozempic 0,5 mg (129 pacijenata [43%]), Ozempic 1 mg (133 pacijenta [44%]) i dulaglutid 1,5 mg (143 pacijenta [48%]). Manje pacijenata imalo je gastrointestinalne poremećaje s dulaglutidom 0,75 mg (100 pacijenata [33%]).

U 40. sedmici, povećanje pulsa za 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.

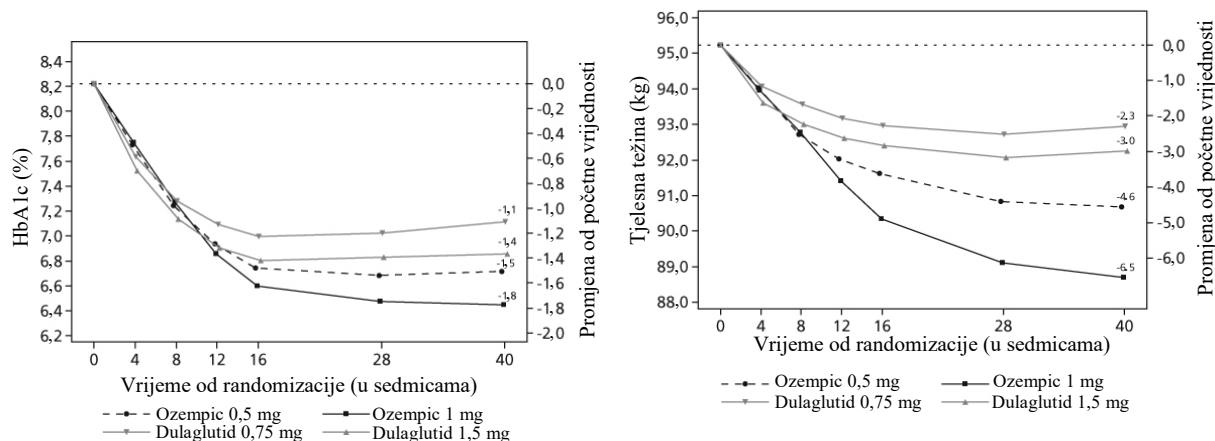
**Tabela 4 SUSTAIN 7: Rezultati u 40. sedmici**

	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
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				
Početna vrijednost (srednja)	8,3	8,2	8,2	8,2
Promjena od početne vrijednosti u 40. sedmici	-1,5	-1,8	-1,1	-1,4
Razlika u odnosu na dulaglutid [95% CI]	-0,4 <sup>b</sup> [-0,6; -0,2] <sup>a</sup>	-0,4 <sup>c</sup> [-0,6; -0,3] <sup>a</sup>	-	-
<b>Pacijenti (%) koji su postigli HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b>	68	79	52	67
<b>Glukoza u plazmi natašte (mmol/l)</b>				
Početna vrijednost (srednja)	9,8	9,8	9,7	9,6
Promjena od početne vrijednosti u 40. sedmici	-2,2	-2,8	-1,9	-2,2
<b>Tjelesna težina (kg)</b>				
Početna vrijednost (srednja)	96,4	95,5	95,6	93,4
Promjena od početne vrijednosti u 40. sedmici	-4,6	-6,5	-2,3	-3,0
Razlika u odnosu na dulaglutid [95% CI]	-2,3 <sup>b</sup> [-3,0; -1,5] <sup>a</sup>	-3,6 <sup>c</sup> [-4,3; -2,8] <sup>a</sup>	-	-

<sup>a</sup>p <0,0001 (dvostrano) za superiornost

<sup>b</sup> Ozempic 0,5 mg naspram dulaglutid 0,75 mg

<sup>c</sup> Ozempic 1 mg naspram dulaglutid 1,5 mg



**Slika 2 Srednja vrijednost promjene HbA<sub>1c</sub> (%) i tjelesne težine (kg) od početne vrijednosti do 40. sedmice**

***SUSTAIN 3 - Ozempic naspram eksenatid ER oba u kombinaciji s metforminom ili metforminom sa sulfonilurejom***

U 56-sedmičnoj otvorenoj studiji, 813 pacijenata samo na metforminu (49%), na metforminu sa sulfonilurejom (45%) i ostali (6%) randomizirani su na Ozempic 1 mg ili eksenatid ER 2 mg jedanput sedmično.

**Tabela 5 SUSTAIN 3: Rezultati u 56. sedmici**

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

<sup>a</sup>p <0,0001 (dvostrano) za superiornost

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

U 30-sedmičnoj otvorenoj uporednoj studiji, 1089 pacijenata randomizirano je na Ozempic 0,5 mg jedanput sedmično, Ozempic 1 mg jedanput sedmično ili glargin inzulin jedanput na dan u kombinaciji s metforminom (48%) ili metforminom i sulfonilurejom (51%).

**Tabela 6 SUSTAIN 4: Rezultati u 30. sedmici**

	<b>Semaglutid 0,5 mg</b>	<b>Semaglutid 1 mg</b>	<b>Glargin inzulin</b>
Populacija predviđena za liječenje (engl. <i>intent-to-treat</i> , ITT) (N)	362	360	360
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Početna vrijednost (srednja)	8,1	8,2	8,1
Promjena od početne vrijednosti u 30. sedmici	-1,2	-1,6	-0,8
Razlika u odnosu na glargin inzulin [95% CI]	-0,4 [-0,5; -0,2] <sup>a</sup>	-0,8 [-1,0; -0,7] <sup>a</sup>	-
<b>Pacijenti (%) koji su postigli HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b>	57	73	38
<b>Glukoza u plazmi natašte (mmol/l)</b>			

Početna vrijednost (srednja)	9,6	9,9	9,7
Promjena od početne vrijednosti u 30. sedmici	-2,0	-2,7	-2,1
<b>Tjelesna težina (kg)</b>			
Početna vrijednost (srednja)	93,7	94,0	92,6
Promjena od početne vrijednosti u 30. sedmici	-3,5	-5,2	+1,2
Razlika u odnosu na glargin inzulin [95% CI]	-4,6 [-5,3; -4,0] <sup>a</sup>	-6,34 [-7,0; -5,7] <sup>a</sup>	-

<sup>a</sup>p <0,0001 (dvostrano) za superiornost

*SUSTAIN 5 - Ozempic naspram placebo oba u kombinaciji s bazalnim inzulinom*

U 30-sedmičnoj dvostruko slijepoj placebo kontrolisanoj studiji, 397 pacijenata koji nisu odgovarajuće kontrolisani bazalnim inzulinom s metforminom ili bez njega randomizirano je na Ozempic 0,5 mg jedanput sedmično ili Ozempic 1 mg jedanput sedmično ili placebo.

**Tabela 7 SUSTAIN 5: Rezultati u 30. sedmici**

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

<sup>a</sup>p <0,0001 (dvostrano) za superiornost

*SUSTAIN 9 - Ozempic naspram placebo kao dodatak inhibitoru SGLT2 ± metformin ili SU*

U 30-sedmičnoj dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji, 302 pacijenta koji nisu bili adekvatno kontrolirani SGLT2 inhibitorom sa ili bez metformina ili SU randomizirani su na semaglutid 1,0 mg jednom sedmično ili placebo.

**Tabela 8 SUSTAIN9: Rezultati u 30. sedmici**

	Semaglutid 1 mg	Placebo
Populacija predviđena za liječenje (engl. <i>intent-to-treat</i> , ITT) (N)	151	151
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Početna vrijednost (srednja)	8.0	8.1
Promjena od početne vrijednosti u 30. sedmici	-1.5	-0.1
Razlika u odnosu na placebo [95% CI]	-1.4 [-1.6, -1.2] <sup>a</sup>	-
<b>Pacijenti (%) koji su postigli HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b>	78.7	18.7
<b>Glukoza u plazmi natašte (mmol/l)</b>		
Početna vrijednost (srednja)	9.1	8.9
Promjena od početne vrijednosti u 30. sedmici	-2.2	0.0
<b>Tjelesna težina (kg)</b>		
Početna vrijednost (srednja)	89.6	93.8
Promjena od početne vrijednosti u 30. sedmici	-4.7	-0.9

sedmici		
Razlika u odnosu na placebo [95% CI]	-3.8 [-4.7, -2.9] <sup>a</sup>	-

<sup>a</sup>p < 0,0001 (dvostrano) za superiornost, prilagođeno s obzirom na višestrukost na osnovu hijerarhijskog testiranja vrijednosti HbA<sub>1c</sub> i tjelesne težine

#### Kombinacija s monoterapijom sulfonilurejom

U studiji SUSTAIN 6 (vidjeti dio Kardiovaskularne bolesti) 123 pacijenta primala su monoterapiju sulfonilurejom na početku. Vrijednosti HbA<sub>1c</sub> su na početku bile 8,2% za Ozempic 0,5 mg, 8,4% za Ozempic 1 mg i 8,4% za placebo. U 30. sedmici promjena vrijednosti HbA<sub>1c</sub> bila je -1,6% za Ozempic 0,5 mg, -1,5% za Ozempic 1 mg i 0,1% za placebo.

#### Kombinacija s predmiješanim inzulinom ± 1-2 oralna antidijabetika

U studiji SUSTAIN 6 (vidjeti dio Kardiovaskularne bolesti) 867 pacijenata primalo je predmiješani inzulin (s oralnim antidijabetikom ili bez njega) na početku. HbA<sub>1c</sub> je na početku bio 8,8% za Ozempic 0,5 mg, 8,9% za Ozempic 1 mg i 8,9% za placebo. U 30. sedmici promjena HbA<sub>1c</sub> bila je -1,3% za Ozempic 0,5 mg, -1,8% za Ozempic 1 mg i -0,4% za placebo.

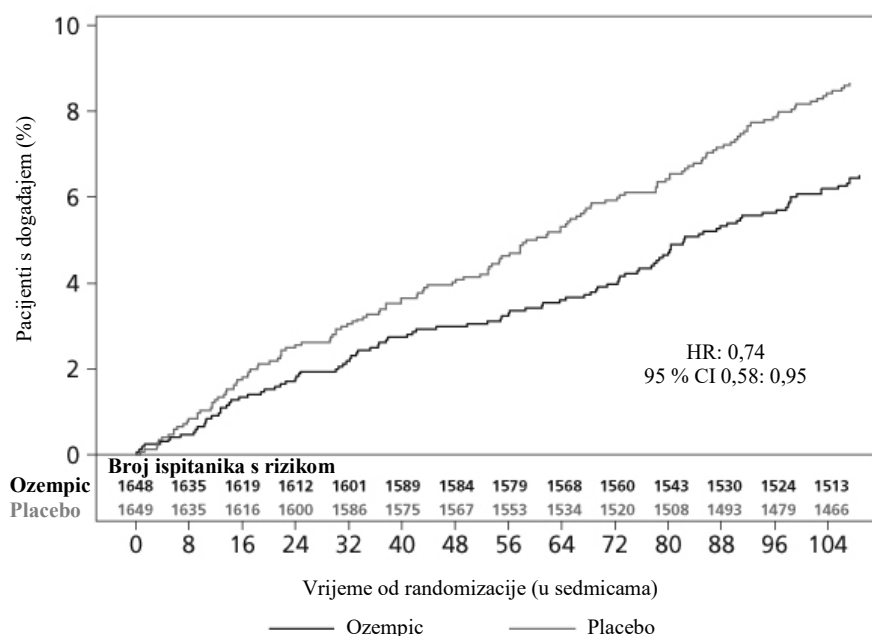
#### Kardiovaskularna bolest

U 104-sedmičnoj dvostruko slijepoj studiji (SUSTAIN 6), 3297 pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 i visokim kardiovaskularnim rizikom randomizirano je na Ozempic 0,5 mg jedanput sedmično, Ozempic 1 mg jedanput sedmično ili odgovarajući placebo kao dodatak standardnom liječenju, a zatim su praćeni tokom 2 godine. Ukupno 98% pacijenata završilo je studiju, a podaci o vitalnom statusu na kraju studije bili su poznati za 99,6% pacijenata.

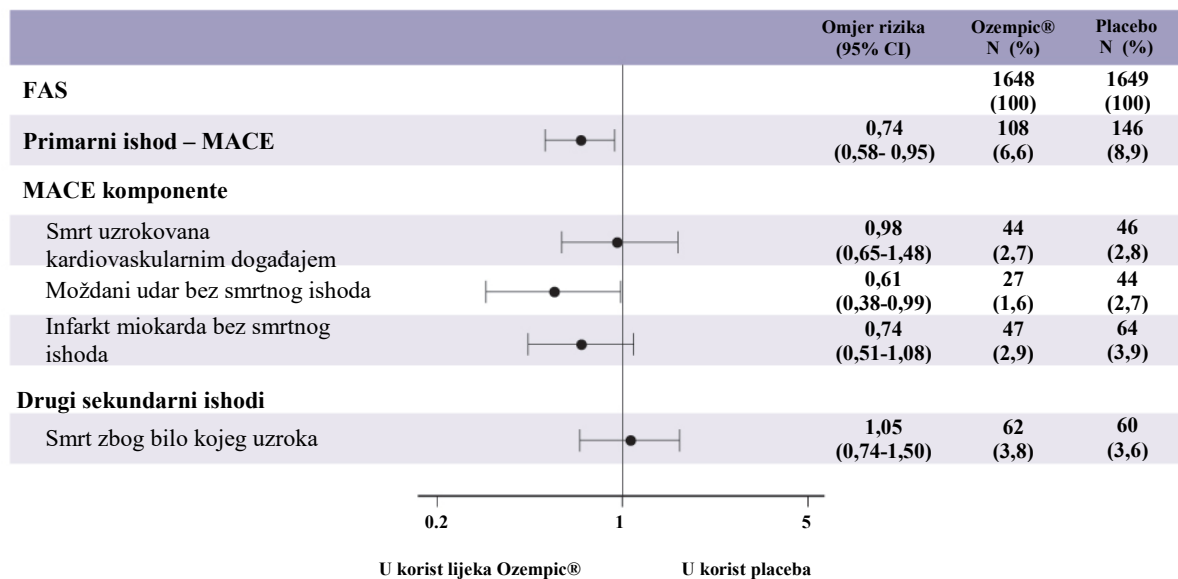
Ispitivana populacija podijeljena je po dobi: 1598 pacijenata (48,5%) ≥65 godina, 321 (9,7%) ≥75 godina i 20 (0,6%) ≥85 godina. 2358 pacijenata imalo je normalnu funkciju bubrega ili blago oštećenje funkcije bubrega, 832 srednje teško, a 107 teško oštećenje funkcije bubrega ili oštećenje bubrega u završnoj fazi. 61% ispitanika bili su muškarci, srednja dob bila je 65 godina, a srednji ITM 33 kg/m<sup>2</sup>. Srednja vrijednost trajanja šećerne bolesti iznosila je 13,9 godina.

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

Ukupni broj primarne komponente MACE 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 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 kriva 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 dijelova i smrti zbog bilo kojeg uzroka (SUSTAIN 6)**

Zabilježeno je 158 događaja novonastale nefropatije ili pogoršanja nefropatije. Omjer rizika [95% CI] za vrijeme do nefropatije (nova pojava trajne makroalbuminurije, trajno udvostručena vrijednost kreatinina u serumu, potrebno 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 Ozempic 0,5 mg (46% i 13%) i 1 mg (52-62% i 21-24%) u poređenju s aktivnim lijekovima za poređenje sitagliptinom (18% i 3%) i eksenatidom ER (17% i 4%).

U 40-sedmičnoj studiji koja je upoređivala dulaglutid, smanjenje tjelesne težine od  $\geq 5\%$  i  $\geq 10\%$  postiglo je više ispitanika koji su primali Ozempic 0,5 mg (44% i 14%) u poređenju s dulaglutidom 0,75 mg (23% i 3%) te Ozempic 1 mg (do 63% i 27%) u poređenju 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. sedmice s lijekom Ozempic 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 dodatak standardnom liječenju.

#### Krvni pritisak

Značajna smanjenja srednjeg sistoličkog krvnog pritiska su zabilježena pri primjeni lijeka Ozempic 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 pritisku, nije bilo značajnih razlika između semaglutida i lijekova za poređenje.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obavezu podnošenja rezultata studija semaglutida u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije sa šećernom bolešću tipa 2 (vidjeti dio 4.2).

## **5.2 Farmakokinetičke osobine**

U poređenju s nativnim GLP-1 semaglutid ima produženi poluživot od približno 1 sedmice, što ga čini prikladnim za supkutanu primjenu jedanput sedmično. Glavni je mehanizam prolongiranja vezanje albumina, što za rezultat ima smanjenje bubrežnog klirensa i zaštitu od metaboličke razgradnje. Osim toga, razgradnju semaglutida stabilizuje 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 sedmica primjene jedanput sedmično. Kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 srednje koncentracije 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. Izloženost semaglutidu povećala se proporcionalno dozi za doze od 0,5 mg i 1 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 kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 bio je približno 12,5 l. Semaglutid se u velikoj mjeri veže za albumin u plazmi (>99%).

#### Metabolizam/biotransformacija

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

#### Eliminacija

U ispitivanju sa pojedinačnom potkožnom dozom radioaktivno obilježenog semaglutida utvrđeno je da su primarni putevi 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. Kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 klirens semaglutida bio je približno 0,05 l/h. Uz poluživot eliminacije od približno 1 sedmice, semaglutid će biti prisutan u krvotoku otprilike 5 sedmica nakon posljednje doze.

#### Posebne populacije

##### Stariji pacijenti

Dob nije imala nikakav efekat na farmakokinetiku semaglutida na temelju podataka iz studija faze 3a koje su obuhvaćale pacijente u dobi od 20 do 86 godina.

##### Pol, rasa i etničko porijeklo

Pol, rasa (bijelci, crnci ili Amerikanci afričkog porijekla, azijati) i etničko porijeklo (hispano/ne-hispano grupe) nisu imali nikakav efekat na farmakokinetiku semaglutida.

##### Tjelesna težina

Tjelesna težina ima efekat na izloženost semaglutidu. Veća tjelesna težina dovodi do niže izloženosti, a razlika od 20% u tjelesnoj težini između pojedinaca dovest će do razlike 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 bubrega

Oštećenje bubrega nije uticalo na farmakokinetiku semaglutida na klinički značajan način. To je pokazala jedna doza od 0,5 mg semaglutida za pacijente s različitim stepenima oštećenja bubrega (blago, srednje teško, teško ili pacijenti na dijalizi) u poređenju sa ispitanicima s normalnom bubrežnom funkcijom. To se pokazalo i za ispitanike sa šećernom bolešću tipa 2 i oštećenjem bubrega na temelju podataka iz studija faze 3a, iako je iskustvo s pacijentima s bolešću bubrega u završnoj fazi bilo ograničeno.

### Oštećenje jetre

Oštećenje jetre nije imalo nikakav uticaj na izloženost semaglutidu. Farmakokinetika semaglutida za pacijente procijenjena je kod pacijenata s različitim stepenima oštećenja funkcije jetre (blago, srednje teško, teško) u poređenju s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre u studiji s jednom dozom od 0,5 mg semaglutida.

### Pedijatrijska populacija

Semaglutid nije ispitivan kod pedijatrijskih pacijenata.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

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

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

Studije plodnosti kod štakora pokazale su da semaglutid nije uticao na reproduktivno ponašanje ni na plodnost mužjaka. Kod ženki štakora zabilježeno je produženje estrusa i malo smanjenje *corpora lutea* (ovulacija) pri dozama povezanim s gubitkom tjelesne težine majke.

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

U studijama razvojne toksičnosti kod zečeva 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 tjelesne težine majki do 16%. Nije poznato jesu li ti efekti povezani s manjim unosom hrane majki kao direktni GLP-1 efekat.

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

Kod mladih štakora semaglutid je uzrokovao kasnije seksualno sazrijevanje kod mužjaka i ženki. Ta kašnjenja nisu imala efekat na plodnost i reproduktivni kapacitet bilo kojeg pola, kao ni na sposobnost ženki da održe trudnoću.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Lista pomoćnih supstanci**

dinatrijev fosfat dihidrat  
propilenglikol  
fenol



hloridna kiselina (za podešavanje pH)  
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)  
voda za injekcije

## 6.2 Inkompatibilnosti

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

## 6.3 Rok trajanja

3 godine.

Rok trajanja nakon otvaranja: 6 sedmica.

Nakon prve primjene: Čuvati na temperaturi ispod 30°C ili u frižideru (2°C do 8°C). Nemojte zamrzavati Ozempic niti ga primjenjivati ako je bio zamrznut. Kad pen ne upotrebljavate, zatvorite ga poklopcem pena radi zaštite od svjetlosti.

Nakon svakog injiciranja uvijek skinite iglu za injekciju i spremite pen bez pričvršćene igle. Time možete spriječiti začepljenje igala, onečišćenje, infekciju, isticanje rastvora i neispravno doziranje.

## 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Prije prve primjene: Čuvati u frižideru (2°C do 8°C). Držati dalje od dijela za hlađenje. Nemojte zamrzavati Ozempic niti ga primjenjivati ako je bio zamrznut.

Uslove čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

Poklopac držati na penu radi zaštite od svjetlosti.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Stakleni uložak od 1,5 ml ili 3 ml (staklo tipa 1) zatvoren s jedne strane gumenim klipom (hlorobutil) i aluminijskim poklopcem s umetnutim pokrovom od laminirane gume (bromobutil/poliizopren). Uložak se nalazi u jednokratnom, napunjenom penu od polipropilena, polioksimetilena, polikarbonata i akrilonitril butadien stirena.

### Veličine pakovanja:

Ozempic 0,25 mg rastvor za injekciju: Jedan napunjeni pen sadrži 1,5 ml rastvora, za primjenu 4 doze od 0,25 mg.

1 napunjeni pen i 4 jednokratne igle NovoFine Plus

Ozempic 0,5 mg rastvor za injekciju: Jedan napunjeni pen sadrži 1,5 ml rastvora, za primjenu 4 doze od 0,5 mg.

1 napunjeni pen i 4 jednokratne igle NovoFine Plus

Ozempic 1 mg rastvor za injekciju: Jedan napunjeni pen sadrži 3 ml rastvora, za primjenu 4 doze od 1 mg.

1 napunjeni pen i 4 jednokratne igle NovoFine Plus

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Pacijenta treba savjetovati da nakon svakog injiciranja iglu za injekciju baci, a pen spremi bez pričvršćene igle. Time možete spriječiti začepljenje igala, onečišćenje, infekciju, isticanje rastvora i neispravno doziranje. Igle i ostali otpadni materijal potrebno je baciti u skladu sa lokalnim propisima.

Pen je namijenjen za upotrebu 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 iglama dužine do 8 mm. Pen je namijenjen za upotrebu s jednokratnim iglama NovoFine ili NovoTwist. U pakovanju su priložene igle NovoFine Plus.

## 6.7 Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

**7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)**

Novo Nordisk A/S, Novo Alle, DK-2880 Bagsvaerd, Danska

**PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)**

Novo Nordisk A/S, Novo Alle, DK-2880 Bagsvaerd, Danska

**NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Novo Nordisk Pharma d.o.o

Trg solidarnosti 2

71 000 Sarajevo

Bosna i Hercegovina

**BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJENJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Ozempic 0,25 mg rastvor za injekciju u napunjenom penu:04-17.3-1-5703/19 od 29.08.2019.

Ozempic 0,5 mg rastvor za injekciju u napunjenom penu: 04-17.3-1-5704/19 od 29.08.2019.

Ozempic 1 mg rastvor za injekciju u napunjenom penu: 04-17.3-1-5705/19 od 29.08.2019.

**9. DATUM REVIDIRANJA TEKSTA**

10.04.2024.godine