

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Suliqua SoloStar 100 jedinica/mL + 50 mikrograma/mL rastvor za injekciju u napunjenom penu
Suliqua SoloStar 100 jedinica/mL + 33 mikrograma/mL rastvor za injekciju u napunjenom penu

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Suliqua SoloStar 100 jedinica/ml + 50 mikrograma/ml rastvor za injekciju u napunjenom penu
Svaki napunjeni pen sadrži 300 jedinica inzulina glargina* i 150 mikrograma liksisenatida u 3 mL rastvora.

Svaki ml sadrži 100 jedinica inzulina glargina i 50 mikrograma liksisenatida.

Svaki dozni korak sadrži 1 jedinicu inzulina glargina i 0,5 mikrograma liksisenatida

Suliqua SoloStar 100 jedinica/ml + 33 mikrograma/ml rastvor za injekciju u napunjenom penu

Svaki napunjeni pen sadrži 300 jedinica inzulina glargina i 100 mikrograma liksisenatida u 3 mL rastvora.

Svaki mL sadrži 100 jedinica inzulina glargina i 33 mikrograma liksisenatida.

Svaki dozni korak sadrži 1 jedinicu inzulina glargina i 0,33 mikrograma liksisenatida

* Inzulin glargin je proizveden tehnologijom rekombinantne DNK na bakteriji Escherichia coli.

Prozorčić za doze na penu pokazuje broj doznih koraka.

Pomoćna(e) supstance sa poznatim djelovanjima:

Svaki mL sadrži 2,7 miligrama metakrezola.

Za potpuni popis pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju

Bistar, bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Suliqua SoloStar je indicirana za liječenje dijabetes melitusa tip 2 kod odraslih osoba kako bi poboljšala kontrolu glikemije kao dodatak dijeti i tjelovježbi uz metformin sa ili bez inhibitora SGLT-2. (Za rezultate ispitivanja koji se odnose na glikemijsku kontrolu i podatke o ispitivanoj populaciji, (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Suliqua SoloStar je dostupna u dva pena, svaki sa različitim doznim opcijama, tj. Suliqua SoloStar (10-40) pen, odnosno Suliqua SoloStar (30-60) pen.

Razlika između jačine penova se zasniva na njihovom doznom rasponu.

- Suliqua SoloStar 100 jedinica/mL + 50 mikrograma/mL napunjeni pen omogućava ubrizgavanje doznih koraka od **10-40 jedinica** inzulina glargina u kombinaciji sa **5-20 mcg** liksisenatida (Suliqua SoloStar (10-40) pen).
- Suliqua SoloStar 100 jedinica/mL + 33 mikrograma/mL napunjeni pen omogućava ubrizgavanje doznih koraka od **30-60 jedinica** inzulina glargina u kombinaciji sa **10-20 mcg** liksisenatida (Suliqua SoloStar (30-60) pen).

Da bi izbjegli medikacijske greške u primjeni lijeka, ordinirajući ljekar mora na receptu napisati tačnu jačinu i broj doznih koraka (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Doziranje je potrebno prilagoditi svakom bolesniku na osnovu kliničkog odgovora. Doza se titrira na osnovu bolesnikove potrebe za inzulinom. Doza liksisenatida se povećava ili smanjuje zajedno sa dozom inzulina glargina, te zavisi i od pena koji se koristi.

Početna doza

Prije uvođenja Suliqua SoloStar-a potrebno je prekinuti liječenje bazalnim inzulinom ili agonistima receptora glukagonu sličnog peptida -1 (GLP-1) ili oralnim lijekovima za snižavanje glukoze u krvi, osim metformina i inhibitora SGLT-2.

Početna doza Suliqua SoloStar-a je zasnovana na prethodnoj antidijabetičkoj terapiji, kako se ne bi prekoračila preporučena početna doza liksisenatida od 10 mcg:

		Prethodna terapija		
		Bolesnici koji prethodno nisu primjenjivali inzulin (Liječenje oralnim antidijabeticima ili agonistima GLP-1 receptora)	Inzulin glargin (100 jedinica/mL)** ≥20 do <30 jedinica	Inzulin glargin (100 jedinica/mL)** ≥30 do ≤60 jedinica
Početna doza i pen	Suliqua SoloStar (10-40) pen	10 doznih koraka (10 jedinica/5 mcg)*	20 doznih koraka (20 jedinica/10 mcg)*	
	Suliqua SoloStar (30-60) pen			30 doznih koraka (30 jedinica/10 mcg)*

* jedinica inzulina glargina (100 jedinica/mL)/mcg liksisenatida

**** Ako se koristio drugi bazalni inzulini:**

- Bolesnicima koji prelaze sa primjene bazalnog inzulina ili inzulina glargina dvaput dnevno (300 jedinica/mL), preporučuje se da se početna doza Suliqua SoloStar-a smanji za 20% u odnosu na ukupnu dnevnu dozu bazalnog inzulina ili inzulina glargina.
- Za bilo koji drugi bazalni inzulini, treba primijeniti isto pravilo kao i za inzulini glargin (100 jedinica/mL).

Maksimalna dnevna doza iznosi 60 jedinica inzulina glargina i 20 mcg liksisenatida što odgovara količini od 60 doznih koraka.

Suliqua SoloStar se treba ubrizgati jednom dnevno, u roku od sat vremena prije obroka. Poželjno je da se prandijalna injekcija ubrizga prije istog obroka svaki dan, kad se odabere najprikladniji obrok.

Titracija doze

Suliqua SoloStar se treba dozirati u skladu sa bolesnikovom potrebom za inzulinom. Preporučuje se optimizirati glikemijsku kontrolu putem prilagođavanja doze na osnovu vrijednosti glukoze u krvi natašte (vidjeti dio 5.1).

Tokom prelaska sa jednog na drugi lijek, te u prvih nekoliko sedmica nakon toga, preporučuje se pažljivo praćenje glukoze.

- Ako bolesnik počinje sa primjenom pena Suliqua SoloStar (10-40), doza se može titrirati do 40 doznih koraka sa ovim penom.
- Za doze više od 40 doznih koraka dnevno, titracija se mora nastaviti sa penom Suliqua SoloStar (30-60).
- Ako bolesnik počinje sa primjenom Suliqua SoloStar pena (30-60), doza se može titrirati do 60 doznih koraka sa ovim penom.
- Za ukupne dnevne doze koje prelaze >60 doznih koraka dnevno, ne smije se koristiti Suliqua SoloStar.

Bolesnici koji se prilagođavaju na novu količinu lijeka ili vrijeme primjene moraju biti pod medicinskim nadzorom uz adekvatno praćenje glukoze (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starije osobe (≥ 65 godina)

Suliqua SoloStar se može koristiti kod stajijih bolesnika. Dozu treba prilagoditi svakom bolesniku na osnovu praćenja nivoa glukoze. Kod starijih osoba progresivno pogoršanje bubrežne funkcije može dovesti do stalnog smanjenja potrebe za inzulinom. U slučaju liksisenatida, nije potrebno prilagođavati dozu na osnovu godina starosti. Ograničeno je terapijsko iskustvo primjene Suliqua SoloStar-a kod bolesnika ≥75 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Suliqua SoloStar se ne preporučuje bolesnicima sa teškim oštećenjem funkcije bubrega i bolešću bubrega u terminalnoj fazi, jer nema dovoljno terapijskog iskustva s upotrebom liksisenatida.

Nije potrebno prilagođavati dozu liksisenatida kod bolesnika sa blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Kod bolesnika sa oštećenjem funkcije bubrega potrebe za inzulinom mogu biti smanjene zbog usporenog metabolizma inzulina.

Kod bolesnika sa blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega koji primjenjuju Suliqua SoloStar, može biti neophodno vršiti česta kontrole glukoze i prilagoditi dozu lijeka.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu liksisenatida kod bolesnika sa oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Kod bolesnika sa oštećenjem funkcije jetre potrebe za inzulinom mogu biti smanjene zbog smanjenog kapaciteta glukoneogeneze te usporenog metabolizma inzulina. Kod bolesnika sa oštećenjem funkcije jetre koji primjenjuju Suliqua SoloStar, može biti neophodno vršiti česte kontrole glukoze i prilagoditi dozu lijeka

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene Suliqua SoloStar-a u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

Suliqua SoloStar se primjenjuje subkutano u abdomen, deltoidni mišić ili butinu.

Mjesto injiciranja se mora mijenjati kod svake injekcije unutar preporučenog područja davanja (abdomen, deltoidni mišić ili butina) od injekcije do injekcije kako bi se smanjio rizik od lipodistrofije i kožne amiloidoze (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Bolesnike treba savjetovati da uvijek koriste novu iglu. Ponovno korištenje igala inzulinskih šprica povećava rizik od začepljenja igala, što može uzrokovati subdoziranje ili predoziranje. U slučaju začepljenih igala, bolesnici moraju slijediti upute opisane u Uputstvu za upotrebu koje su priložene uz Uputstvo za pacijenta (vidjeti dio 6.6).

Suliqua SoloStar se ne smije izvlačiti iz uloška napunjenog pena u špricu kako bi se izbjegle greške u doziranju i moguće predoziranje (vidjeti dio 4.4.).

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 lijeka

Sljedivost

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

Suliqua SoloStar se ne smije koristiti kod bolesnika sa dijabetes melitusom tip 1 ili za liječenje dijabetičke ketoacidoze.

Bolesnike se mora savjetovati da neprekidno mijenjaju mjesto injiciranja kako bi se smanjio rizik od nastanka lipodistrofije i kožne amiloidoze. Na područjima na kojima su se javile te reakcije moguć je potencijalni rizik od odgode apsorpcije inzulina i pogoršanja regulacije glikemije nakon primjene injekcija inzulina. Zabilježeno je da iznenadna promjena mjesta injekcije i primjena na nezahvaćenom području dovode do hipoglikemije. Nakon promjene mjesta injiciranja preporučuje se praćenje nivoa glukoze u krvi, a može se razmotriti prilagodba doze antidijabetika.

Hipoglikemija

Najčešće primijećeni neželjeni efekat u liječenju Suliqua SoloStar-om bila je hipoglikemija (vidjeti dio 4.8). Hipoglikemija se može pojaviti ako je doza Suliqua SoloStar-a viša od neophodne.

Faktori koji povećavaju vjerovatnost od pojave hipoglikemije zahtijevaju posebno praćenje i mogu usloviti prilagođavanje doze. Ti faktori uključuju:

- promjena područja ubrizgavanja lijeka
- povećana osjetljivost na inzulini (npr. uklanjanje stresnih faktora)
- neuobičajena, pojačana ili produžena fizička aktivnost
- interkurentna bolest (npr. povraćanje, proljev)
- nedovoljan unos hrane
- preskakanje obroka
- konzumacija alkohola,
- neke nekompensirane endokrine poremećaje (npr. kod hipotireoze i insuficijencije adenohipofize ili kore nadbubrežne žlijezde),
- istovremeno liječenje određenim drugim lijekovima (vidjeti dio 4.5),
- liksisenatid i/ili inzulini u kombinaciji sa sulfonilureom može dovesti do povećanog rizika od hipoglikemija stoga se Suliqua SoloStar ne smije primjenjivati u kombinaciji sa sulfanilureom.

Doza Suliqua SoloStar-a se mora odrediti posebno za svakog bolesnika zavisno od kliničkog odgovora, te titrirati na osnovu bolesnikove potrebe za inzulinom (vidjeti dio 4.2).

Akutni pankreatitis

Primjena agonista GLP-1 receptora je povezana sa rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. Prijavljeno je nekoliko slučajeva akutnog pankreatitisa tokom primjene liksisenatida, iako uzročna veza nije utvrđena. Bolesnici se trebaju upozoriti na karakteristične simptome akutnog pankreatitisa: uporna, jaka bol u stomaku. Ako se sumnja na pankreatitis, treba prestati s primjenom Suliqua SoloStar-a. Ako se potvrdi akutni pankreatitis, ne smije se početi s ponovnom primjenom liksisenatida. Potreban je oprez kod bolesnika sa pankreatitisom u anamnezi.

Teška gastrointestinalna oboljenja

Upotreba agonista GLP-1 receptora može biti povezana sa gastrointestinalnim neželjenim efektima. Nisu rađena ispitivanja primjene Suliqua SoloStar-a na bolesnicima sa teškim gastrointestinalnim oboljenjima, uključujući tešku gastroparezu. Stoga se primjena Suliqua SoloStar-a ne preporučuje kod ovakvih bolesnika.

Teška renalna insuficijencija

Nema terapijskog iskustva kod bolesnika sa teškom renalnom insuficijencijom (klirens kreatinina manji od 30 mL/min) ili kod bolesnika sa bubrežnim oboljenjem u terminalnoj fazi. Ne preporučuje se primjena kod bolesnika sa oštećenjem funkcije bubrega ili završnom fazom bubrežnog oboljenja (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Istovremena primjena sa drugim lijekovima

Usporeno pražnjene želuca zbog liksisenatidina može smanjiti brzinu apsorpcije drugih oralnih lijekova. Bolesnici koji uzimaju druge oralne lijekove koji se moraju brzo apsorbarati u gastrointestinalnom traktu, koji zahtijevaju pažljivo kliničko praćenje ili imaju uzak terapijski indeks, trebaju sa oprezom uzimati Suliqua SoloStar. Posebne preporuke o unosu takvih lijekova date su u dijelu 4.5.

Aspiracija povezana s opštom anestezijom ili dubokom sedacijom

U bolesnika liječenih agonistima GLP-1 receptora koji su podvrgnuti opštoj anesteziji ili dubokoj sedaciji zabilježeni su slučajevi plućne aspiracije. Stoga bi, prije provođenja postupaka pod opštom anestezijom ili dubokom sedacijom trebalo razmotriti povećan rizik od rezidualnog sadržaja zbog odgođenog pražnjenja želuca (vidjeti dio 4.8).

Dehidracija

Bolesnici koji se liječe Suliqua SoloStar-om trebaju se upozoriti na potencijalni rizik od dehidracije, a koja je povezana sa gastrointestinalnim neželjenim efektima, te preduzeti mjere opreza kako bi je izbjegli.

Stvaranje antitijela

Primjena Suliqua SoloStar-a može uzrokovati stvaranje antitijela na inzulin i/ili antitijela na liksisenatid. U rijetkim slučajevima, prisustvo tih antitijela može zahtijevati prilagođavanje doze Suliqua SoloStar-a kako bi se korigirala sklonost hiperglikemiji ili hipoglikemiji.

Prevenција medikacijskih grešaka

Bolesnike se mora uputiti da uvijek provjere naljepnicu na penu prije svakog injiciranja, kako bi se izbjegle slučajne zamjene između dvije jačine Suliqua SoloStar-a i zamjene sa drugim antidiabetičkim lijekovima koji se ubrizgavaju.

Kako bi izbjegli greške u doziranju i eventualno predoziranje, bolesnici i zdravstveni radnici nikada ne bi smjeli koristiti špricu kako bi izvlačili ovaj lijek iz napunjenog pena u špricu.

Populacije koje nisu ispitivane

Suliqua SoloStar nije ispitivana u kombinaciji sa dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4) inhibitorima, sulfonilureama, glinidima i pioglitazonom.

Pomoćne supstance

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. može se smatrati lijekom koji ne sadrži natrij.

Ovaj lijek sadrži metakrezol koji može uzorkovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Nisu rađene interakcijske studije sa Suliqua SoloStar-om. Dole navedene informacije se zasnivaju na studijama koje su rađene sa svakom od komponenata ovog lijeka.

Farmakodinamičke interakcije

Brojne supstance utiču na metabolizam glukoze i mogu zahtijevati prilagođavanje doze Suliqua SoloStar-a.

Supstance koje mogu pojačati efekat snižavanja nivoa glukoze u krvi i povećati sklonost ka hipoglikemiji uključuju antihiperglikemike, inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE), dizopiramid, fibrate, fluoksetin, inhibitore monoamino oksidaze (MAO inhibitore), pentoksifilin, propoksifen, salicilate i sulfonamidske antibiotike.

Supstance koje mogu smanjiti efekat snižavanje nivoa glukoze u krvi uključuju kortikosteroide, danazol, diazoksid, diuretike, glukagon, izoniazid, estrogene i progestagene, derivate fenotiazina, somatropin, simpatomimetičke lijekove (npr. epinefrin [adrenalin], salbutamol, terbutalin), hormone štitnjače, atipične antipsihotike (npr. klozapin i olanzapin) te inhibitore proteaze.

Beta blokatori, klonidin, soli litija ili alkohol mogu pojačati ili oslabiti efekat inzulina na snižavanje nivoa glukoze u krvi. Pentamidin može uzrokovati hipoglikemiju, nakon koje može uslijediti hiperglikemija.

Osim toga, pod uticajem simpatolitika, poput beta blokatora, klonidina, gvanetidina i rezerpina, mogu oslabiti ili potpuno izostati znakovi adrenergičke proturegulacije.

Farmakokinetičke interakcije

Liksisenatid je peptid koji se ne metabolizira citohromom P450. U ispitivanjima in vitro liksisenatid nije uticao na aktivnost ispitivanih izoenzima citohroma P450 ni humanih prenosnika.

Nisu poznate farmakokinetičke interakcije za inzulini glargin.

Uticaj pražnjenja želuca na oralne lijekove

Liksisenatid usporava pražnjenje želuca, što može smanjiti brzinu apsorpcije oralno primijenjenih lijekova. Bolesnike koji primaju lijekove koji imaju uzak terapijski indeks ili zahtijevaju pažljiv klinički nadzor mora se pažljivo pratiti, posebno u vrijeme započinjanja liječenja liksisenatidom. Navedene lijekove treba uzimati na uobičajen način u odnosu na liksisenatid. Ako se takvi lijekovi moraju uzimati

sa hranom, bolesnicima treba savjetovati da ih po mogućnosti uzimaju uz onaj obrok uz koji ne primjenjuju liksisenatid.

Bolesnicima treba savjetovati da oralne lijekove čija efikasnost uveliko zavisi o graničnim koncentracijama, poput antibiotika, uzmu najmanje 1 sat prije ili 4 sata nakon injekcije liksisenatida.

Gastrorezistentne formulacije koje sadrže supstance osjetljive na razgradnju u želucu moraju se primijeniti 1 sat prije ili 4 sata nakon injekcije liksisenatida.

Paracetamol

Paracetamol je korišten kao model lijeka za ocjenu uticaja liksisenatida na pražnjenje želuca. Nakon primjene jedne doze paracetamola od 1000 mg, AUC i $t_{1/2}$ paracetamola su ostali nepromijenjeni, nezavisno o vremenu primjene (prije ili nakon injekcije liksisenatida). Nakon primjene paracetamola 1 sat odnosno 4 sata nakon primjene 10 mcg liksisenatida, C_{max} paracetamola se smanjio za 29% odnosno 31%, a srednji t_{max} se produžio za 2,0 odnosno 1,75 sati. Očekuje se još duži t_{max} i još niži C_{max} paracetamola nakon primjene doze održavanja od 20 mcg.

Nisu primijećeni efekti na C_{max} ni t_{max} paracetamola nakon njegove primjene 1 sat prije liksisenatida.

S obzirom na navedene rezultate, nije potrebno prilagođavati dozu paracetamola, ali se produženje t_{max} primijećeno kod primjene paracetamola 1-4 sata nakon liksisenatida mora uzeti u obzir kada je za efikasnost potreban brz početak djelovanja.

Oralni kontraceptivi

Nakon primjene jedne doze oralnog kontraceptiva (etinilestradiol 0,03 mg/levonorgestrel 0,15 mg) 1 sat prije ili 11 sati nakon primjene 10 mcg liksisenatida, C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ i t_{max} etinilestradiola i levonorgestrela ostali su nepromijenjeni.

Primjena oralnog kontraceptiva 1 sat prije odnosno 4 sata nakon liksisenatida nije uticala na AUC ni $t_{1/2}$ etinilestradiola i levonorgestrela, ali je smanjila C_{max} etinilestradiola za 52% odnosno 39% te C_{max} levonorgestrela za 46% odnosno 20%, dok je srednji t_{max} bio produžen za 1-3 sata.

Smanjenje vrijednosti C_{max} ima ograničen klinički značaj i ne zahtijeva prilagođavanje doze oralnih kontraceptiva.

Atorvastatin

Istovremena jutarnja primjena liksisenatida u dozi od 20 mcg i atorvastatina u dozi od 40 mg tokom 6 dana nije uticala na izloženost atorvastatinu, ali je smanjila njegov C_{max} za 31% i produžila t_{max} za 3,25 sati.

Takvo povećanje vrijednosti t_{max} nije primijećeno kada je atorvastatin primijenjen navečer, a liksisenatid ujutro, ali se AUC atorvastatina povećao za 27%, a C_{max} za 66%.

Navedene promjene nisu klinički značajne i stoga nije potrebno prilagođavati dozu atorvastatina pri istovremenoj primjeni sa liksisenatidom.

Varfarin i drugi kumarinski derivati

Nakon istovremene primjene varfarina u dozi od 25 mg i ponovljenih doza liksisenatida od 20 mcg nisu primijećeni efekti na AUC ni INR (internacionalni normalizirani omjer), ali se C_{max} smanjio za 19%, a t_{max} produžio za 7 sati.

S obzirom na navedene rezultate, nije potrebno prilagođavanje doze varfarina pri istovremenoj primjeni sa liksisenatidom. Međutim, kod bolesnika koji primaju varfarin i/ili kumarinske derivate preporučuje se učestalo praćenje INR-a na početku i na završetku liječenja liksisenatidom

Digoksin

Istovremena primjena liksisenatida u dozi od 20 mcg i digoksina u dozi od 0,25 mg u stanju dinamičke ravnoteže nije uticala na AUC digoksina. Vrijednost t_{max} digoksina povećala se za 1,5 sati, a C_{max} se smanjio za 26%.

S obzirom na navedene rezultate, nije potrebno prilagođavati dozu digoksina pri istovremenoj primjeni sa liksisenatidom.

Ramipril

Nakon istovremene primjene liksisenatida u dozi od 20 mcg i ramiprila u dozi od 5 mg tokom 6 dana, AUC ramiprila povećao se za 21%, a C_{max} se smanjio za 63%. Nije bilo uticaja na AUC ni C_{max} aktivnog metabolita (ramiprilata). Vrijednost t_{max} ramiprila i ramiprilata se povećala za približno 2,5 sati. S obzirom na navedene rezultate, nije potrebno prilagođavati dozu ramiprila pri istovremenoj primjeni sa liksisenatidom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Suliqua SoloStar se ne preporučuje ženama reproduktivne dobi koje ne primjenjuju kontracepciju.

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni Suliqua SoloStar-a, inzulin glargina ili liksisenatida kod trudnica.

Velika količina podataka o trudnicama (više od 1000 iznesenih trudnoća) ukazuje na to da inzulin glargin ne pokazuje specifične štetne efekte na trudnoću te da ne uzrokuje specifične malformacije niti fetoneonatalnu toksičnost. Istraživanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost.

Nema odgovarajućih podataka o primjeni liksisenatida kod trudnica. Istraživanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Suliqua SoloStar se ne smije uzimati u trudnoći. Ako bolesnica želi zatrudnjeti ili zatrudni, treba prekinuti liječenje Suliqua SoloStar-om.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se inzulin glargin ili liksisenatid u majčino mlijeko. Suliqua SoloStar se ne smije primjenjivati tokom dojenja.

Plodnost

Istraživanja na životinjama sa inzulinom glarginom ili liksisenatidom ne ukazuju na direktne štetne efekte na plodnost.

4.7 Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama

Suliqua SoloStar ne utiče ili zanemarljivo utiče na sposobnost upravljanja motornim vozilima ili rukovanja mašinama. Međutim, bolesnikova sposobnost koncentracije i reakcije može biti umanjena zbog hipoglikemije ili hiperglikemije ili, na primjer, zbog oštećenja vida. To može predstavljati rizik u situacijama u kojima su takve sposobnosti posebno važne (na primjer, vožnja ili rad sa mašinama).

Bolesnicima treba savjetovati da poduzmu mjere kako bi izbjegli hipoglikemiju tokom vožnje. To je posebno važno kod osoba kod kojih su upozoravajući simptomi hipoglikemije slabije izraženi ili izostaju te kod osoba s čestim epizodama hipoglikemije. Treba razmotriti je li preporučljivo u takvim okolnostima upravljati vozilom ili raditi sa mašinama.

4.8 Neželjeni efekti

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešći neželjeni efekti zabilježeni tokom liječenja Suliqua SoloStar-om su bili hipoglikemija i gastrointestinalne reakcije (vidjeti dio „Opis odabranih neželjenih efekata“).

Tabelarni spisak neželjenih efekata

U donjoj tabeli su prikazani neželjeni efekti podijeljeni u grupe prema organskim sistemima i prema učestalosti, od najučestalije prema rijetkima: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); manje česti ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$); rijetki ($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$); veoma rijetki ($< 1/10000$).

Tabela 1: Prijavljene nuspojave

Organski sistem	Učestalost				
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije			Nazofaringitis, Infekcije gornjih disajnih puteva		
Poremećaji imunog sistema			Urtikarija		
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipoglikemija				
Poremećaji nervnog sistema		Omaglica	Glavobolja Disgeuzija		
Gastrointestinalni poremećaji		Mučnina Proljev povraćanje	Dispepsija Bol u abdomenu	Odgođeno pražnjenje želuca	
Poremećaji jetre i žuči			Holelitijaza holecistitis		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva					Kožna amiloidoza Lipodistrofija
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Reakcije na mjestu injekcije	Umor,		

Opis odabranih neželjenih efekata

Hipoglikemija

Sljedeća tabela pokazuje stopu dokumentovane simptomatične hipoglikemije (≤ 3.9 mmol/L) i teške hipoglikemije za lijek Suliqua SoloStar i uporedni lijek.

Tabela 2: Dokumentovani neželjeni efekti simptomatična ili teška hipoglikemija

	Bolesnici koji nisu prije bili liječeni inzulinom			Prelazak sa bazalnog inzulina		Prelazak sa agonista GLP-1 receptora	
	Suliqua SoloStar	Inzulin glargin	Liksisenatid	Suliqua SoloStar	Inzulin glargin	Suliqua SoloStar	Agonisti GLP-1 receptora
N	469	467	233	365	365	255	256
Dokumentovana simptomatična hipoglikemija*							
Pacijenti sa događajem, n (%)	120 (25,6%)	110 (23,6%)	15 (6,4%)	146 (40,0)	155 (42,5)	71 (27,8%)	6 (2,3%)
Događaji prema pacijent-godina, n	1,44	1,22	0,34	3,03	4,22	1,54	0,08
Teška hipoglikemija **							
Događaji prema pacijent-godina, n	0	<0,01	0	0,02	<0,01	<0,01	0

* Dokumentovana simptomatična hipoglikemija je bila događaj tokom koje su tipični simptomi hipoglikemije bili praćeni izmjerenom glukozom u krvi od $\leq 3,9$ mmol/L.

** Teška simptomatična hipoglikemija je bila događaj koji je zahtijevao da druga osoba pruži pomoć u vidu davanja ugljikohidrata, glukagona, ili druge akcije spašavanja.

Gastrointestinalni poremećaji

Često zabilježeni neželjeni efekti tokom terapije su bili gastrointestinalne prirode (mučnina, povraćanje i dijareja). Kod bolesnika liječenih Suliqua SoloStar-om, incidenca povezane mučnine, dijareje i povraćanje je iznosila 8,4%, 2,2% odnosno 2,2%. Gastrointestinalni neželjeni efekti su bili uglavnom blage prirode i prolazni.

Poremećaji imunog sistema

Alergijska reakcija (urtikarija) koja je vjerovatno bila povezana sa primjenom Suliqua SoloStar-a zabilježena je kod 0,3% bolesnika. Tokom postmarketinške upotrebe inzulina glargina i liksisenatida, zabilježeni su slučajevi generaliziranih alergijskih reakcija uključujući anafilaktičke reakcije i angioedem.

Imunogenost

Primjena Suliqua SoloStar-a može dovesti do stvaranja antitijela na inzulina glargin i/ili liksisenatid.

Incidenca stvaranja antitijela na inzulina glargin je iznosila 21,0% odnosno 26,2%. Kod skoro 93% bolesnika, antitijela na inzulina glargin su pokazala unakrsne reakcije sa humanim inzulinom. Incidenca stvaranja antitijela na liksisenatid je iznosila oko 43%. Status antitijela na inzulina glargin odnosno antitijela na liksisenatid nemaju klinički relevantan uticaj na sigurnost primjene i efikasnost ovog lijeka.

Poremećaji kože i podkožnog tkiva

Na mjestu injekcije može doći do lipodistrofije, koja može odgoditi lokalnu apsorpciju inzulina. Neprestano mijenjanje mjesta injiciranja unutar preporučenih područja može pomoći u ublažavanju ili sprečavanju takvih reakcija (vidjeti dio 4.4).

Reakcije na mjestu injekcije

Kod nekih (1,7%) bolesnika koji su u sklopu svoje terapije ubrizgavali inzulina, uključujući Suliqua SoloStar, na mjestu primjene su se pojavili eritem (crvenilo kože), lokalni edem i pruritus.

Srčana frkevencija

Zabilježeno je povećanje srčane frekvencije kod upotrebe agonista GLP-1 receptora, a zabilježeno je i prolazno povećanje u nekim ispitivanjima sa liksisenatidom. Nije primijećeno povećanje u srednoj vrijednosti srčane frekvencije u svim fazama 3 ispitivanja sa Suliqua SoloStar-om.

Prijavljivanje sumnji na neželjene efekte lijeka

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

Proces prijave sumnji na neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni sigurnosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeni efekat lijeka direktno ALMBiH.

Prijava se može dostaviti putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba

Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Mogu se pojaviti hipoglikemija i gastrointestinalne neželjene reakcije u slučaju da bolesnik uzme više Suliqua SoloStar-a nego što je potrebno.

Blage epizode hipoglikemije obično se mogu liječiti oralnim uzimanjem ugljikohidrata. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu lijeka, raspored obroka ili fizičke aktivnosti.

Teže epizode praćene komom, konvulzijama ili neurološkim oštećenjima mogu se liječiti glukagonom ili intravenskom primjenom koncentrisane glukoze. Možda će biti potrebno održavati unos ugljikohidrata i nadzirati bolesnika jer se nakon prividnog kliničkog poboljšanja hipoglikemija može ponovno pojaviti.

U slučaju gastrointestinalnih neželjenih reakcija, treba uvesti adekvatno suportivno liječenje u skladu sa kliničkim znacima i simptomima kod bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti; inzulini i analozi za injiciranje, dugog djelovanja. ATC kod: A10AE54.

Mehanizam djelovanja

Suliqua SoloStar kombinuje dvije aktivne supstance sa komplementarnim mehanizmom djelovanja koje poboljšavaju glikemijsku kontrolu: inzulin glargin, analog bazalnog inzulina (uglavnom djeluje na nivo glukoze u plazmi natašte) i liksisenatid, agonist GLP-1 receptora (uglavnom djeluje na postprandijalnu glukozu).

Inzulin glargin

Primarna aktivnost inzulina, uključujući inzulin glargina, jeste regulacija metabolizma glukoze. Primarna aktivnost inzulina, uključujući inzulin glargina, jeste regulacija metabolizma glukoze. Inzulin i njegovi analozi smanjuje nivo glukoze tako što stimulišu periferni unos glukoze, posebno skeletalnih mišića i masti, te inhibiraju proizvodnju hepatičke glukoze. Inzulin inhibira lipolizu i proteolizu i pojačava sintezu proteina.

Liksisenatid

Liksisenatid je agonist GLP-1 receptora. GLP-1 receptor je ciljno mjesto za prirodni GLP-1, endogeni inkretinski hormon koji pojačava o glukozi zavisno lučenje inzulina iz beta stanica gušterače i suprimira glukagon iz alfa stanica gušterače.

Liksisenatid potiče lučenje inzulina u slučaju povišenih koncentracija glukoze u krvi, ali ne i u slučaju normoglikemije, što smanjuje rizik od hipoglikemije. Istovremeno se suprimira lučenje glukagona. U slučaju hipoglikemije, mehanizam spašavanja lučenjem glukagona ostaje očuvan.

Preprandijalna injekcija liksisenatida usporava pražnjenje želuca i tako smanjuje brzinu kojom glukoza iz obroka dolazi u krvotok.

Farmakodinamički efekti

Suliqua SoloStar

Kombinacija inzulina glargina i liksisenatida nema uticaja na farmakodinamiku inzulina glargina. Uticaj kombinacije inzulina glargina i liksisenatida na farmakodinamiku liksisenatida nije ispitan u fazi 1 studije.

U skladu sa relativno konstantnom koncentracijom/vremenskim profilom inzulina glargina u trajanju od 24 sata bez izraženih vršnih koncentracija kad se primjenjuje samostalno, profil brzine/vremena iskorištavanja glukoze je bio sličan onom u kombinaciji inzulina glargina/liksisenatida.

Vrijeme djelovanja inzulina, uključujući Suliqua SoloStar, može se razlikovati od bolesnika do bolesnika, pa čak varirati i kod iste osobe.

Inzulin glargin

U kliničkim ispitivanjima inzulina glargina (100 jedinica/mL) efekat snižavanja glukoze na molarnoj osnovi (tj. kad je primijenjen u istim dozama) intravenskog inzulina glargina bio je približno isti kao i za humani inzulin.

Liksisenatid

U 28-dnevnom placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju, kod bolesnika sa dijabetesom tipa 2, primjena 5 mcg do 20 mcg liksisenatida rezultirala je statistički značajnim smanjenjem postprandijalnog nivoa glukoze u krvi nakon doručka, ručka i večere.

Pražnjenje želuca

Nakon standardiziranog i označenog testnog obroka, u ispitivanju koje je navedeno iznad, potvrđeno je da liksisenatid usporava pražnjenje želuca, te time smanjuje brzinu apsorpcije glukoze nakon obroka. Efekat usporavanja pražnjenja želuca je bio održan na kraju ispitivanja.

Klinička efikasnost i sigurnost

Sigurnost i efikasnost Suliqua SoloStar-a u kontroli glikemije ocijenjena je u tri randomizirana klinička ispitivanja na bolesnicima sa dijabetes melitusom tipa 2:

- Dodatak metforminu [bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni inzulinom]
- Prelaz sa bazalnog inzulina
- Prelaz sa agonista GLP-1 receptora

U svakom od aktivno kontroliranih ispitivanja, liječenje Suliqua SoloStar-om dovelo je do klinički i statistički značajnog poboljšanja vrijednosti hemoglobina A1c (HbA1c).

Dosezanje nižih vrijednosti HbA1c i postizanje većeg smanjenja vrijednosti HbA1c nije povećalo stopu hipoglikemije u kombinovanom liječenju u odnosu na sami inzulin glargin (vidjeti dio 4.8).

U kliničkom ispitivanju lijeka koji se koristio kao dodatak metforminu, liječenje je započelo sa 10 doznih koraka (10 jedinica inzulina glargina i 5 mcg liksisenatida). U kliničkom ispitivanju gdje su bolesnici prešli sa bazalnog inzulina, početna je doza bila 20 doznih koraka (20 jedinica inzulina glargina i 10 mcg liksisenatida) ili 30 doznih koraka (30 jedinica inzulina glargina i 10 mcg liksisenatida), vidjeti dio

4.2, ovisno o prethodnoj dozi inzulina. U oba ispitivanja je doza titrirana jednom sedmično, na osnovu samoizmjenjenih vrijednosti glukoze u plazmi.

Dodatak metforminu [bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni inzulinom]

Kliničko ispitivanje na bolesnicima sa dijabetesom tipa 2, kod kojih dijabetes nije bio dovoljno kontrolisan oralnim antidijabeticima

Ukupno 1170 bolesnika sa dijabetesom tipa 2 randomizirano je u otvorenom, 30-sedmičnom, aktivno kontrolisanom ispitivanju kako bi se procijenila efikasnost i sigurnost Suliqua SoloStar-a u poređenju sa svakim od aktivnih supstanci ovog lijeka, inzulinom glarginom (100 jedinica/mL) i liksisenatidom (20 mcg).

Bolesnici sa dijabetesom tipa 2, liječeni samo metforminom ili metforminom i drugim oralnim antidijabeticom koji je mogao biti sulfonilureja, glinid, inhibitor kotransportera natrija i glukoze-2 (SGLT-2, engl. *sodium-glucose co-transporter-2*) ili inhibitor dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4), i kod kojih dijabetes nije bio adekvatno kontrolisan ovakvim liječenjem (raspon HbA1c bio je od 7,5% do 10% za bolesnike prethodno liječene samo metforminom i 7,0% do 9% za bolesnike prethodno liječene metforminom i drugim oralnim antidijabeticom) uključeni su u 4-sedmični uvodni period.

Tokom uvodnog perioda, optimizirano je liječenje metforminom i prekinuto je liječenje bilo kojim drugim oralnim antidijabeticom. Na kraju uvodnog perioda, bolesnici koji su ostali nedovoljno regulisani (HbA1c između 7% i 10%) randomizirani su na Suliqua SoloStar, inzulin glargin ili liksisenatid. Od 1479 bolesnika koji su započeli uvodni period, randomizirano je njih 1170. Glavni razlozi neulaska u randomiziranu fazu bili su nivo glukoze u plazmi natašte >13,9 mmol/l i vrijednost HbA1c <7% ili >10% na kraju uvodnog perioda.

Randomizirana populacija sa dijabetesom tipa 2 imala je sljedeća obilježja: srednja starosna dob je bila 58,4 godina s većinom (57,1%) između 50 i 64 godine, a 50,6% su bili muškarci. Srednja vrijednost ITM-a u početku je bila 31,7 kg/m², sa 63,4% bolesnika kojima je ITM ≥30kg/m². Srednje trajanje dijabetesa bilo je otprilike 9 godina. Metformin je bio obavezna osnovna terapija i 58% bolesnika primilo je drugi oralni antidijabetik na skriningu, a to je bila sulfonilurea kod 54% bolesnika.

U 30. sedmici, primjena Suliqua SoloStar-a dovela je do statistički značajnog poboljšanja HbA1c (p-vrijednost <0,0001) u poređenju sa svakim od aktivnih supstanci lijeka pojedinačno. U prethodno određenoj analizi ove mjere primarnog ishoda, primijećene razlike su bile dosljedne s obzirom na početnu vrijednost HbA1c (<8% ili ≥8%) ili na početnu primjenu oralnih antidijabetika (samo metformin ili metformin uz drugi oralni antidijabetik).

Vidjeti tabelu i sliku u nastavku za druge mjere ishoda u ovom ispitivanju

Tabela 3: Rezultati u 30. sedmici -Kliničko ispitivanje lijeka kao dodatka metforminu - (modificirana populacija predviđena za liječenje (engl. *modified-intent-to-treat* - mITT populacija))

	Suliqua SoloStar	Inzulin glargin	Liksisenatid
Broj ispitanika (mITT)	468	466	233
HbA1c (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost; nakon uvodnog perioda)	8,1	8,1	8,1
Kraj ispitivanja (srednja vrijednost)	6,5	6,8	7,3
Promjena od početne vrijednosti dobivena metodom najmanjih kvadrata (srednja vrijednost)	-1,6	-1,3	-0,9
Razlika naspram inzulina glargina [95% interval pouzdanosti] (p-vrijednost)		-0,3 [-0,4, -0,2] (<0,0001)	

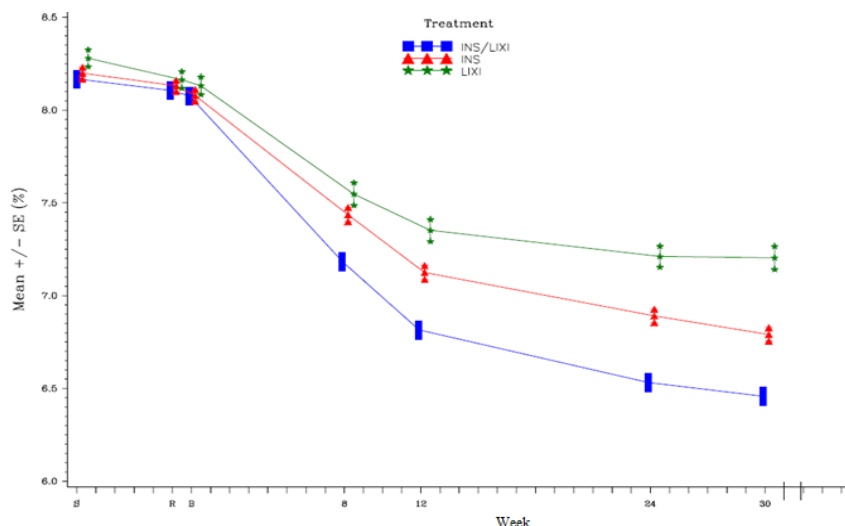
Razlika naspram liksisenatida [95% interval pouzdanosti] (p-vrijednost)			-0,8 [-0,9, -0,7] ($<0,0001$)
Broj bolesnika (%) koji su dosegli vrijednost HbA1c $<7\%$ u 30. sedmici*	345 (74%)	277 (59%)	77 (33%)
Nivo glukoze u plazmi natašte (mmol/l)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	9,88	9,75	9,79
Kraj ispitivanja (srednja vrijednost)	6,32	6,53	8,27
Promjena od početne vrijednosti dobivena metodom najmanjih kvadrata (srednja vrijednost)	-3,46	-3,27	-1,50
Razlika dobivena metodom najmanjih kvadrata naspram glargina (srednja vrijednost) [95% interval pouzdanosti] (p-vrijednost)		-0,19 [-0,420 do 0,038] (0,1017)	
Razlika dobivena metodom najmanjih kvadrata naspram liksisenatida (srednja vrijednost) [95% interval pouzdanosti] (p-vrijednost)			-1,96 [-2,246 do -1,682] ($<0,0001$)
Postprandijalni nivo glukoze u plazmi nakon 2 sata (mmol/L) **			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	15,19	14,61	14,72
Kraj ispitivanja (srednja vrijednost)	9,15	11,35	9,99
Promjena od početne vrijednosti dobivena metodom najmanjih kvadrata	-5,68	-3,31	-4,58
Razlika dobivena metodom najmanjih kvadrata naspram glargina (srednja vrijednost) [95% interval pouzdanosti]		-2,38 (-2,79 do -1,96)	
Razlika dobivena metodom najmanjih kvadrata naspram liksisenatida (srednja vrijednost) [95% interval pouzdanosti]			-1,10 (-1,63 do -0,57)
Srednja vrijednost tjelesne težine (kg)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	89,4	89,8	90,8
Promjena od početne vrijednosti dobivena metodom najmanjih kvadrata (srednja vrijednost)	-0,3	1,1	-2,3
Uporedba naspram inzulina glargina [95% interval pouzdanosti] (p-vrijednost)		-1,4 [-1,9 do -0,9] ($<0,0001$)	
Uporedba naspram liksisenatida [95% interval pouzdanosti] *			2,01 [1,4 do 2,6]
Broj (%) bolesnika koji su postigli vrijednost HbA1c $<7,0\%$ bez povećanja tjelesne težine u 30. sedmici	202 (43,2%)	117 (25,1%)	65 (27,9%)
Razlika udjela naspram inzulina glargina [95% interval pouzdanosti] (p-vrijednost)		18,1 [12,2 do 24,0] ($<0,0001$)	
Razlika udjela naspram liksisenatida [95% interval pouzdanosti] *			15,2 [8,1 do 22,4]

Dnevna doza inzulina glargina			
Doza inzulina dobivena metodom najmanjih kvadrata u 30. sedmici (srednja vrijednost)	39,8	40,5	NP

* Nije uključeno u unaprijed određenom *step-down* postupku

** Vrijednost glukoze 2h nakon obroka minus vrijednost glukoze prije obroka

Slika 1: Srednja vrijednost HbA1c (%) po posjeti tokom 30-sedmičnog randomiziranog perioda ispitivanja - mITT populacija



Bolesnici koji su bili u grupi koja je primala Suliqua SoloStar, prijavili su statistički značajno veće smanjenje u prosječnom profilu niova glukoze u sedam tačaka dobivenih samomjerenjem (engl. *7-point self-monitored plasma glucose (SMPG)*) od početka do 30. sedmice (-3,35 mmol/l) u poređenju s bolesnicima u grupi koja je primala inzulin glargin (-2,66mmol/l; razlika -0,69 mmol/l) i s bolesnicima u grupi koja je primala liksisenatid (-1,95mmol/l; razlika -1,40mmol/l) ($p < 0,0001$ za obje usporedbe). U svim vremenski tačkama, srednje vrijednosti glukoze u plazmi tokom 30 sedmica su bile niže u grupi i koja je primala Suliqua SoloStar nego u grupi koja je primala inzulin glargin i grup koja je primala liksisenatid, uz jedini izuzetak vrijednosti prije doručka koje su bile slične u grupi koja je primala Suliqua SoloStar i u grupi koja je primala inzulin glargin.

Prelaz sa bazalnog inzulina

Kliničko ispitivanje na bolesnicima sa dijabetesom tipa 2 nedovoljno kontrolisanim bazalnim inzulinom Ukupno 736 bolesnika sa dijabetesom tipa 2 učestvovalo je u randomiziranom, 30. sedmičnom, aktivno kontrolisanom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju sa paralelnim grupama, u 2 grupe liječenja kako bi se procijenila efikasnost i sigurnost Suliqua SoloStar u poređenju s inzulinom glarginom (100 jedinica/mL).

Odabrani bolesnici sa dijabetesom tipa 2 koji su liječeni bazalnim inzulinom barem 6 mjeseci, primajući stabilne dnevne doze od 15 do 40 jedinica samostalno ili u kombinaciji sa jednim ili dva oralna antidijabetika (metformin, ili sulfonilureja, ili glinid, ili SGLT-2 inhibitor, ili DPP-4 inhibitor), imali su vrijednosti HbA1c između 7,5% i 10% (srednja vrijednost HbA1c 8,5% na skriningu) i vrijednosti glukoze u plazmi natašte manje ili jednake 10,0 mmol/l ili 11,1 mmol/l, ovisno o njihovom prethodnom liječenju antidijabeticima.

Nakon skrininga, bolesnici koji su zadovoljavali uslove (n=1018) ušli su 6-sedmični uvodni period, u kojem su bolesnici ostali na inzulinu glarginu ili su se prebacili na inzulin glargin, u slučaju da su prethodno primali drugi bazalni inzulin, i njihova je doza inzulina titrirana/stabilizirana, dok su nastavili

s primjenom metformina (ako je prethodno primjenjivan). Prekinuto je liječenje bilo kojim drugim oralnim antidijabetikom.

Na kraju uvodnog perioda, bolesnici s vrijednostima HbA1c između 7% i 10%, glukozom u plazmi natašte $\leq 7,77$ mmol/l i dnevnom dozom inzulina glargina od 20 do 50 jedinica, randomizirani su na Suliqua SoloStar (n=367) ili na inzulin glargin (n=369).

Ova populacija sa dijabetesom tipa 2 imala je sljedeće karakteristike: srednja starosna dob je bila 60 godina s većinom bolesnika (56,3%) između 50 i 64 godine, a 53,3% bile su žene. Srednja vrijednost ITM-a na početku bila je 31,1 kg/m², s 57,3% bolesnika s vrijednošću ITM-a ≥ 30 kg/m².

Srednje trajanje dijabetesa bilo je približno 12 godina i srednje trajanje prethodnog liječenja bazalnim inzulinom bilo je približno 3 godine. Na skriningu je 64,4% bolesnika primalo inzulin glargin kao bazalni inzulin i 95,0% je istovremenoj primalo barem 1 oralni antidijabetik.

U 30. sedmici primjene Suliqua SoloStar-a došlo je do statistički značajnog poboljšanja HbA1c (p-vrijednost $< 0,0001$) u poređenju s inzulinom glarginom.

Vidjeti tabelu i brojke navedene u nastavku za druge mjere ishoda u ovom ispitivanju.

Tabela 4: Rezultati u 30. sedmici - Ispitivanje dijabetesa tipa 2 nedovoljno kontrolisanog bazalnim inzulinom (mITT populacija)

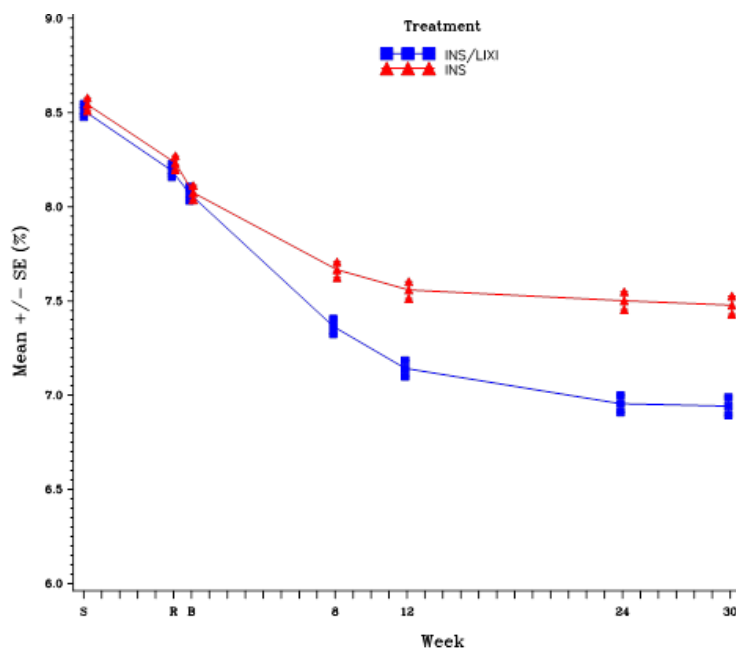
	Suliqua SoloStar	Inzulin glargine
Broj ispitanika (mITT)	366	365
HbA1c (%)		
Početna vrijednost (srednja vrijednost; nakon uvodnog perioda)	8,1	8,1
Kraj ispitivanja (srednja vrijednost)	6,9	7,5
Promjena od početne vrijednosti dobivena metodom najmanjih kvadrata (srednja vrijednost)	-1,1	-0,6
Razlika naspram inzulina glargina [95% interval pouzdanosti] (p-vrijednost)		-0,5 [-0,6, -0,4] ($< 0,0001$)
Bolesnici [n (%)] koji su dosegli vrijednost HbA1c $< 7\%$ u 30. sedmici*	201 (54,9%)	108 (29,6%)
Nivo glukoze u plazmi natašte (mmol/l)		
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,33	7,32
Kraj ispitivanja (srednja vrijednost)	6,78	6,69
Promjena od početne vrijednosti dobivena metodom najmanjih kvadrata (srednja vrijednost)	-0,35	-0,46
Razlika naspram inzulina glargina [95% interval pouzdanosti]		0,11 (-0,21 do 0,43)
Postprandijalna vrijednost glukoze u plazmi 2 sata nakon obroka (mmol/L) **		
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	14,85	14,97
Kraj ispitivanja (srednja vrijednost)	9,91	13,41
Promjena od početne vrijednosti dobivena metodom najmanjih kvadrata (srednja vrijednost)	-4,72	-1,39
Razlika dobivena metodom najmanjih kvadrata naspram glargina (srednja vrijednost) [95% interval pouzdanosti]		-3,33 (-3,89 do -2,77)
Srednja vrijednost tjelesne težine (kg)		
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	87,8	87,1

Promjena od početne vrijednosti dobivena metodom najmanjih kvadrata (srednja vrijednost)	-0,7	0,7
Uporedba naspram inzulina glargina [95% interval pouzdanosti] d (p-vrijednost)	-1,4 [-1,8 do -0,9] ($<0,0001$)	
Broj (%) bolesnika koji su postigli vrijednost HbA1c $<7,0\%$ bez povećanja tjelesne težine u 30. sedmici	125 (34,2%)	49 (13,4%)
Razlika udjela naspram inzulina glargina [95% interval pouzdanosti] (p-vrijednost)	20,8 [15,0 do 26,7] ($<0,0001$)	
Dnevna doza inzulina glargina		
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	35,0	35,2
Kraj ispitivanja (srednja vrijednost)	46,7	46,7
Promjena doze inzulina u 30sedmici dobivena metodom najmanjih kvadrata (srednja vrijednost)	10,6	10,9

*nije uključeno u unaprijed određenom *step-down* postupku

**vrijednost glukoze 2h nakon obroka minus vrijednost glukoze prije obroka

Slika 2: srednja vrijednost HbA1c (%) po posjeti tokom 30-sedmičnog randomiziranog perioda ispitivanja - mITT populacija



Prelaz sa agonista GLP-1 receptora

Kliničko ispitivanje u bolesnika sa dijabetes melitusom tipa 2 nedovoljno kontrolisanih agonistima GLP-1 receptora

Efikasnost i sigurnost Suliqua SoloStar-a u poređenju sa nastavkom liječenja agonistima GLP-1 receptora primjenjivanim i prije ispitivanja, ispitivani su u 26-sedmičnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju. Ispitivanje je uključivalo 514 bolesnika sa neodgovarajuće regulisanim dijabetes melitusom tipa 2 (nivo HbA1c između 7% i 9%, uključujući obje granične vrijednosti) koji su najmanje 4 mjeseca liječeni liraglutidom ili eksenatidom, ili najmanje 6 mjeseci sa najvećom podnošljivom dozom dulaglutida, albiglutida ili eksenatida sa produženim oslobađanjem i metforminom samim ili metforminom u kombinaciji sa pioglitazonom, inhibitorom SGLT-2 ili sa oboje. Bolesnici koji su zadovoljavali ulazne kriterije bili su randomizirani tako da ili prime Suliqua SoloStar ili nastave sa

svojim prethodnim liječenjem agonistima GLP-1 receptora, oboje kao dodatak njihovom prethodnom liječenju oralnim antidijabeticima.

Na skriningu je 59,7% ispitanika primalo agoniste GLP-1 receptora jednom ili dvaput dnevno, a 40,3% je primalo agoniste GLP-1 receptora jednom sedmično. Na skriningu je 6,6% ispitanika primalo pioglitazon, dok ih je 10,1% primalo inhibitor SGLT-2 u kombinaciji s metforminom. Ispitivana populacija imala je sljedeća obilježja: srednja vrijednost dobi bila je 59,6 godina, a 52,5% ispitanika bili su muškarci.

Srednja vrijednost trajanja dijabetesa bila je 11 godina, srednje trajanje prethodnog liječenja agonistima GLP-1 receptora bilo je 1,9 godina, srednja vrijednost BMI bila je otprilike 32,9 kg/m², srednja procijenjena brzina glomerularne filtracije (*eng. estimated glomerular filtration rate*, eGFR) bila je 87,3 mL/min/1,73 m², a 90,7% bolesnika imalo je eGFR ≥ 60 mL/min

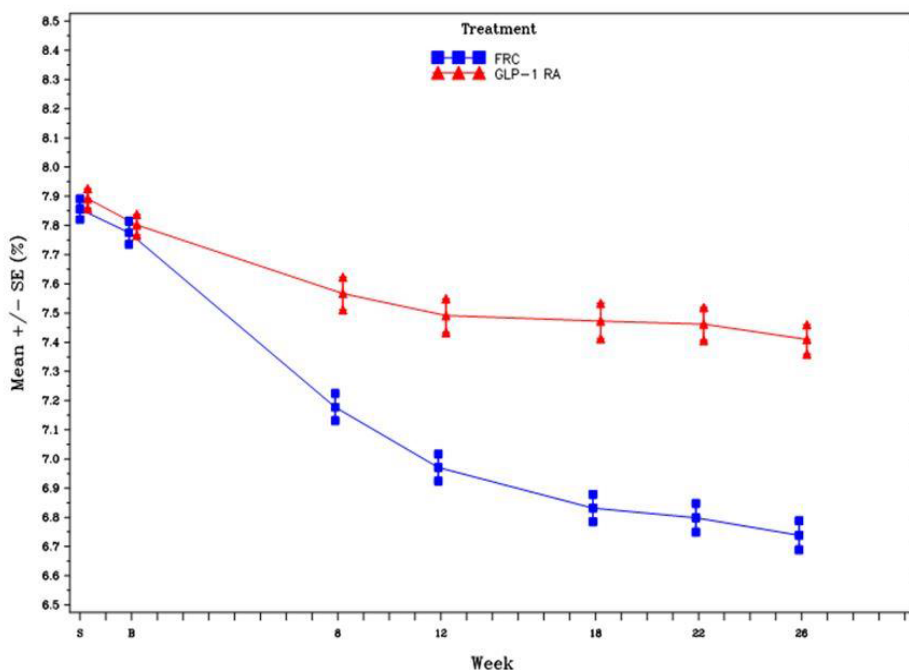
U 26. sedmici, primjena Suliqua SoloStar-a dovela je do statistički značajnog poboljšanja HbA1c (p<0,0001). Prethodno definisana analiza prema podtipu agonista GLP-1 receptora (jednom/dvaput dnevno ili sedmična formulacija) primjenjivanog prilikom skrininga pokazala je da je promjena vrijednosti HbA1c u 26. sedmici bila slična za svaku podgrupu i u skladu s primarnom analizom za cjelokupnu populaciju. Srednja dnevna doza Suliqua SoloStar-a u 26. sedmici bila je 43,5 odmjernih koraka.

Vidjeti tablicu i sliku u nastavku za druge mjere ishoda u ovom ispitivanju.

Tabela 5: Rezultati u 26. Sedmici - Ispitivanje bolesnika sa dijabetes melitusom tipa 2 nedovoljno kontrolisanih na terapiji agonistima GLP-1 receptora (mITT populacija)

	Suliqua SoloStar	Agonist receptora GLP-1
Broj ispitanika (mITT)	252	253
HbA1c (%)		
Početna vrijednost (srednja vrijednost; nakon uvodnog perioda)	7,8	7,8
Kraj ispitivanja (srednja vrijednost)	6,7	7,4
Promjena od početne vrijednosti dobivena metodom najmanjih kvadrata (srednja vrijednost)	-1,0	-0,4
Razlika naspram agonista GLP-1 receptora [95% interval pouzdanosti] (p-vrijednost)	-0,6 [-0,8, -0,5] (<0,0001)	
Bolesnici [n (%)] koji su dostigli vrijednost HbA1c <7% u 26. Sedmici	156 (61,9%)	65 (25,7%)
Razlika udjela (95% interval pouzdanosti) naspram agonista GLP-1 receptora	36,1% (28,1% do 44,0%)	
p-vrijednost	<0,0001	
Nivo glukoze u plazmi natašte (mmol/l)		
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	9,06	9,45
Kraj ispitivanja (srednja vrijednost)	6,86	8,66
Promjena od početne vrijednosti dobivena metodom najmanjih kvadrata (srednja vrijednost)	-2,28	-0,60
Razlika naspram agonista GLP-1 receptora (srednja vrijednost) [95% interval pouzdanosti] (p-vrijednost)	-1,67 (-2,00 do -1,34) (<0,0001)	
Postprandijalni nivo glukoze u plazmi 2 sata nakon obroka (mmol/L) *		
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	13,60	13,78
Kraj ispitivanja (srednja vrijednost)	9,68	12,59
Promjena od početne vrijednosti dobivena metodom najmanjih kvadrata (srednja vrijednost)	-4,0	-1,11

Razlika dobivena metodom najmanjih kvadrata naspram agonista GLP-1 receptora (srednja vrijednost) [95% interval pouzdanosti] (p-vrijednost)	-2,9 (-3,42 do -2,28) (<0,0001)	
Srednja vrijednost tjelesne težine (kg)	93,01	95,49
Promjena od početne vrijednosti dobivena metodom najmanjih kvadrata (srednja vrijednost)	1,89	-1,14



Usporedba naspram agonista GLP-1 receptora [95% interval pouzdanosti] (p-vrijednost)	-3,03 (2,417 do 3,643) (<0,0001)
--	--

* Vrijednost glukoze 2 sata nakon obroka minus vrijednost glukoze prije obroka

Slika 3: Srednja vrijednost HbA1c (%) po posjeti tijekom 26-sedmičnog randomiziranog perioda ispitivanja - mITT populacija

Istovremena primjena Suliqua SoloStar-a sa inhibitorima SGLT-2 (SGLT2i)

Analize podgrupa iz tri randomizirana klinička ispitivanja faze 3 (119 ispitanika na kombinaciji inzulina glargin/liksisenatid u fiksnom omjeru koji su također primali inhibitore SGLT-2) bile su suportivne za istovremenu primjenu Suliqua SoloStar-a sa inhibitorima SGLT-2

Jedno ispitivanje provedeno u Europi i sjevernoj Americi uključivalo je podatke 26 bolesnika (10,1%) koji su istovremeno primali kombinaciju inzulina glargin/liksisenatid fiksnog omjera, metformin i inhibitore SGLT-2. Dodatna dva ispitivanja faze 3, iz posebnog Japanskog razvojnog kliničkog programa, provedena su kod bolesnika koji su primali oralne antidijabetike, ali nisu postigli dovoljnu kontrolu glikemije, omogućila su podatke za 59 ispitanika (22,7%) i 34 ispitanika (21,1%) koji su istovremeno primali inhibitore SGLT-2 i kombinaciju inzulina glargin/liksisenatid u fiksnom omjeru.

Podaci iz ova 3 ispitivanja pokazuju da uvođenje Suliqua SoloStar-a kod neadekvatno kontrolisanih bolesnika koji su prethodno imali u terapiji inhibitore SGLT-2 dovodi do poboljšanja HbA1c u odnosu na lijekove komparatore. Nije bilo povećanog rizika od hipoglikemije niti značajnih razlika u ukupnom sigurnosnom profilu ispitanika koji su primjenjivali inhibitore SGLT-2 u poređenju sa onima koji ih nisu primjenjivali.

Ispitivanja kardiovaskularnog ishoda

Kardiovaskularna sigurnost inzulina glargina utvrđena je u kliničkom ispitivanju ORIGIN, a kardiovaskularna sigurnost liksisenatida utvrđena je u kliničkom ispitivanju ELIXA. Nije provedeno nijedno kliničko ispitivanje kardiovaskularnog ishoda sa Suliqua SoloStar-om.

Inzulini glargin

Ispitivanje ORIGIN (engl. *Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention*) bilo je otvoreno, randomizirano ispitivanje sa 12 537 bolesnika koje je poredilo lijek LANTUS sa standardnim liječenjem u vremenu do prve pojave velikog štetnog kardiovaskularnog događaja (engl. *major adverse cardiovascular event, MACE*). MACE je definiran kao kompozit kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara. Medijan trajanja praćenja ispitivanja bio je 6,2 godine. Incidenca MACE-a bila je slična između LANTUSA i standardnog liječenja u ispitivanju ORIGIN [omjer hazarda (95% IP) za MACE; 1,02 (0,94, 1,11)].

Liksisenatid

ELIXA ispitivanje bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolisano, multinacionalno ispitivanje koje je procijenilo kardiovaskularne (KV) ishode tokom liječenja liksisenatidom kod bolesnika (n = 6068) sa dijabetesom tipa 2 koji su nedavno imali akutni koronarni sindrom. Primarni kompozitni ishod efikasnosti bilo je vrijeme do prve pojave bilo kojeg od sljedećih događaja: kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar ili hospitalizacija zbog nestabilne angine. Medijan trajanja praćenja ispitivanja bio je 25,8 mjeseci za skupinu liječenu s liksisenatidom i 25,7 mjeseci za placebo skupinu.

Incidenca primarnog ishoda bila je slična u skupinama za liksisenatid (13,4%) i placebo (13,2%): omjer hazarda (OH) za liksisenatid u poređenju s placebom bio je 1,017, s dvostranim 95% intervalom pouzdanosti (IP) od 0,886 do 1,168.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove je izuzela obavezu podnošenja rezultata ispitivanja Suliqua SoloStar-a u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje dijabetesa tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetički podaci

Apsorpcija

Omjer inzulina glargina i liksisenatida nema značajan uticaj na farmakokinetiku inzulina glargina i liksisenatida u Suliqua SoloStar-u.

Nakon subkutane primjene kombinacije inzulina glargina i liksisenatida bolesnicima sa dijabetesom tipa 1, inzulin glargin nije pokazao izraženu maksimalnu koncentraciju. Izloženost inzulinu glarginu nakon primjene kombinacije inzulina glargina i liksisenatida iznosila je 86-88% u odnosu na zasebnu istovremenu primjenu injekcija inzulina glargina i liksisenatida. Ova razlika se ne smatra klinički značajnom.

Nakon subkutane primjene kombinacije inzulina glargina i liksisenatida bolesnicima sa dijabetesom tipa 1, medijan t_{max} liksisenatida je bio u rasponu 2,5-3,0 sata. Iako je bilo prisutno malo smanjenje C_{max} liksisenatida od 22-34% u odnosu na zasebnu istovremenu primjenu inzulina glargina i liksisenatida koje se ne smatra klinički značajnim, površina ispod krivulje (AUC) je bila uporediva.

Nema klinički značajnih razlika u brzini apsorpcije kada se liksisenatid kao monoterapija primjenjuje subkutano u abdomen, deltoidni mišić ili butinu.

Distribucija

Liksisenatid se u maloj mjeri veže (55%) za protein kod ljudi. Vidljiv volumen distribucije liksisenatida nakon subkutane primjene kombinacije inzulina glargina i liksisenatida (V_z/F) iznosi približno 100 l. Vidljiv volumen distribucije inzulina glargina nakon subkutane primjene kombinacije inzulina glargina i liksisenatida (V_{ss}/F) iznosi približno 1700 l.

Biotransformacija i eliminacija

Ispitivanje metabolizma kod oboljelih od dijabetesa koji su primili samo inzulin glargin ukazuje da se inzulin glargin brzo metabolizira na karboksilnim krajevima B lanca pri čemu nastaju dva aktivna metabolita: M1 (21A-Gly-inzulin) i M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-inzulin). Glavni cirkulirajući metabolit u plazmi je M1. Farmakokinetički i farmakodinamički nalazi pokazuju da se efekat subkutane injekcije inzulina glargina uglavnom zasniva na izloženosti metabolitu M1.

Kao peptid, liksisenatid se eliminiše glomerularnom filtracijom nakon čega slijedi tubularna reapsorpcija i zatim metabolička razgradnja, što rezultira nastankom manjih peptida i aminokiselina, koji ponovo ulaze u metabolizam proteina. Nakon primjene višekratnih doza kod bolesnika dijabetesom tipa 2, srednja vrijednost terminalnog poluživota iznosila je približno 3sata, a prividni srednji klirens (CL/F) približno 35 l/h.

Posebne populacije

Bolesnici sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod ispitanika s blagim (klirens kreatinina 60-90mL/min izračunat prema Cockcroft-Gaultovoj formuli), umjerenim (klirens kreatinina 30-60 mL/min) i teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15-30mL/min) AUC liksisenatida je bio povećan za 46%, 51% odnosno 87%. Inzulin glargin nije ispitan kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Međutim, kod bolesnika sa oštećenjem funkcije bubrega potreba za inzulinom može biti smanjena zbog smanjenog metabolizma inzulina.

Bolesnici sa oštećenjem funkcije jetre

Budući da se klirens liksisenatida odvija prvenstveno putem bubrega, nisu provedena farmakokinetička ispitivanja kod bolesnika s akutnim ili hroničnim oštećenjem funkcije jetre. Ne očekuje se da bi oštećenje funkcije jetre moglo uticati na farmakokinetiku liksisenatida.

Inzulin glargin nije ispitan kod bolesnika sa dijabetesom i oštećenjem funkcije jetre. Međutim, kod bolesnika sa oštećenjem funkcije jetre potreba za inzulinom može biti smanjena zbog smanjenog kapaciteta za glukoneogenezu i smanjenog metabolizma inzulina.

Dob, rasa, spol i tjelesna težina

Inzulin glargin

Uticaj dobi, rase i spola na farmakokinetiku inzulina glargina nije procijenjen. U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima odraslih osoba liječenih inzulinom glarginom (100 jedinica/mL), analiza podskupina prema dobi, rasi i spolu nije ukazala na razlike u sigurnosti i efikasnosti.

Liksisenatid

Dob nema klinički značajan uticaj na farmakokinetiku liksisenatida. U farmakokinetičkom ispitivanju starijih osoba koje ne boluju od dijabetesa, primjena liksisenatida u dozi od 20 µg dovela je do srednjeg povećanja AUC-a liksisenatida od 29% u starijoj populaciji (11 ispitanika u dobi od 65 do 74 godina i 7 ispitanika u dobi od ≥ 75 godina) u usporedbi sa 18 ispitanika u dobi od 18 do 45 godina, što je vjerovatno povezano sa smanjenom funkcijom bubrega u starijoj dobnoj skupini.

S obzirom na rezultate farmakokinetičkih ispitivanja provedenih s ispitanicima bijele rase te japanskog i kineskog porijekla, etničko porijeklo nema klinički značajan uticaj na farmakokinetiku liksisenatida.

Spol nema klinički značajan uticaj na farmakokinetiku liksisenatida.

Tjelesna težina nema klinički značajan uticaj na AUC liksisenatida.

Imunogenost

U prisutnosti antitijela na liksisenatid, izloženost liksisentidu i varijabilnost u izloženosti se značajno povećavaju neovisno o dozi.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja sa Suliqua SoloStar-om kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti lijeka

Nisu provedena ispitivanja na životinjama sa kombinacijom inzulina glargina i liksisenatida kako bi se ocijenila toksičnost ponovljenih doza, kancerogenosti, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti.

Inzulin glargin

Neklinički podaci za inzulin glargin ne upućuju na posebnu opasnost za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti.

Liksisenatid

U 2-godišnjim ispitivanjima kancerogenosti nakon subkutane primjene na štakorima i miševima primijećeni su nesmrtonosni tumori C-stanica štitnjače za koje se smatra da su uzrokovani

negenotoksičnim mehanizmom posredovanim receptorom GLP-1, na koji su glodavci iznimno osjetljivi. Kod štakora su pri svim dozama primijećeni hiperplazija C-stanica i adenom, a nivo izloženosti pri kojoj nisu primijećeni štetni efekti (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) nije se mogla utvrditi. Kod miševa su se ti efekti javili kod nivoa izloženosti od 9,3 puta većeg od onog koji se postiže kod ljudi nakon primjene terapijske doze. Karcinom C-stanica nije zabilježen kod miševa, a kod štakora se javio kod nivoa izloženosti približno 900 puta većeg od izloženosti kod ljudi nakon primjene terapijske doze.

U 2-godišnjem ispitivanju kancerogenosti nakon subkutane primjene na miševima, u skupini koja je primala srednju dozu, primijećena su 3 slučaja adenokarcinoma u endometriju, uz statistički značajan porast koji odgovara omjeru izloženosti od 97 puta. Nisu opaženi efekti povezani s liječenjem.

Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na direktne štetne efekte na plodnost kod mužjaka i ženki štakora. Kod pasa liječenih liksisenatidom primijećene su reverzibilne lezije na testisima i epididimisu. Kod zdravih muškaraca nije primijećen uticaj na spermatogenezu.

U ispitivanjima embriofetalnog razvoja opažene su malformacije, zastoje u rastu, zakašnjelo okoštavanje i uticaj na razvoj skeleta pri svim dozama liksisenatida kod štakora (omjer izloženosti 5puta veći od onog kod ljudi) te pri visokim dozama liksisenatida kod kunića (omjer izloženosti 32 puta veći od onog kod ljudi). U obje vrste primijećena je blaga toksičnost po majku koja se manifestovala niskim unosom hrane i smanjenom tjelesnom težinom. Neonatalni rast je bio smanjen kod mužjaka štakora izloženih visokim dozama liksisenatida tokom kasne gestacije i laktacije, a primijećeno je i blago povećanje smrtnosti mladunčadi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Glicerol 85%

Metionin

Metakrezol

Cink hlorid

Koncentrisana hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH)

Natrij hidroksid (za podešavanje pH)

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ovaj lijek se ne smije miješati sa drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Rok valjanosti nakon prve upotrebe pena: 28 dana

Za penove u upotrebi

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Ne držati u frižideru. Ne zamrzavati.

Pen ne čuvati sa pričvršćenom iglom.

Pen čuvati dalje od izravnog izvora toplote i svjetlosti. Nakon svake injekcije, zatvarač pena se mora vratiti na pen radi zaštite od svjetlosti.

6.4 Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Neotvoreni penovi

Čuvati u frižideru(2°C - 8°C).

Ne zamrzavati ili stavljati kraj odjeljka za zamrzavanje ili rashladnog uloška.

Napunjeni pen čuvati u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Za uslove čuvanja nakon otvaranja, pogledajte dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj kontaktne ambalaže

Patrona od bezbojnog stakla tipa I sa crnim klipom (brombutilna guma) te prstenastim zatvaračem (aluminij) i umetnutim laminiranim zaštitnim pločicama (brombutilna guma sa strane okrenute prema lijeku i poliizopren s vanjske strane) koji sadrži 3 mL rastvora. Svaka patrona je ugrađena u pen za jednokratnu uporabu.

Igle nisu uključene u pakovanje.

Pakovanja sa 3 i 5 napunjenih penova. (U BiH dostupno pakiranje od 3 pena)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sva pakovanja lijeka.

6.6 Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka

Prije prve upotrebe, pen se mora izvaditi iz frižidera i čuvati 1 do 2 sata na temperaturi ispod 25°C.

Patronu treba pregledati prije upotrebe. Smije se upotrijebiti samo ako je rastvor bistar, bezbojan, ako nema vidljivih čvrstih čestica i ako je vodenaste konzistencije.

Suliqua SoloStar se ne smije miješati ni s jednim drugim inzulinom niti razrjeđivati. Miješanje ili razrjeđivanje može promijeniti vrijeme i način djelovanja lijeka, a miješanje može uzrokovati taloženje.

Prije svake upotrebe mora se pričvrstiti nova igla. Igle se ne smiju ponovo upotrebljavati. Nakon svake injekcije, bolesnik treba baciti iglu.

U slučaju začepljenja igle, bolesnici se moraju pridržavati uputa opisanih u "Instrukcijama za upotrebu" koje dolazi zajedno s Uputstvom za pacijenta.

Prazni penovi se ne smiju nikada ponovo upotrijebiti i moraju se propisno zbrinuti/baciti.

Da bi se spriječio mogući prenos bolesti, svaki pen smije koristiti samo jedan bolesnik.

Prije svake injekcije uvijek se mora provjeriti naljepnica na penu kako ne bi došlo do medikacijskih pogrešaka zbog zamjene Suliqua SoloStar-a i drugih antijabetičkih lijekova koji se injiciraju, a to uključuje i dva različita pena Suliqua SoloStar-a (vidjeti dio 4.4).

Uputstvo za upotrebu koje dolazi zajedno s Uputstvom o lijeku mora se pažljivo pročitati prije upotrebe lijeka Suliqua SoloStar.

6.7 Režim izdavanja

Rp - Lijek se izdaje uz lječarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA I NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Proizvođač (administrativno sjedište)

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail

94250 Gentilly
Francuska

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja serija u promet):

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
Brüningstrasse 50
65926 Frankfurt am Main
Njemačka

Nositelj odobrenja u Bosni i Hercegovini:

Amicus Pharma d.o.o.
Fra Anđela Zvizdovića 1
71000 Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM IZDAVANJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U BOSNI I HERCEGOVINI

Suliqua SoloStar 100 jedinica/mL + 33 mikrograma/mL rastvor za injekciju u napunjenom penu, 3x3 mL: 04-07.3-2-7874/22, od 27.11.2023. godine

Suliqua SoloStar 100 jedinica/mL + 50 mikrograma/mL rastvor za injekciju u napunjenom penu 3x3 mL: 04-07.3-2-7875/22, od 27.11.2023. godine

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE TEKSTA

07.03.2025.godine