

Збирен извештај со особините на лекот

Ozempic®/Оземпик® 0,25 mg/1,5 ml

Ozempic®/Оземпик® 0,5 mg/1,5 ml

Ozempic®/Оземпик® 1 mg/3 ml

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Ozempic®/Оземпик® 0,25 mg раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало

Ozempic®/Оземпик® 0,5 mg раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало

Ozempic®/Оземпик® 1 mg раствор за инјектирање во претходно наполнето пенкало



2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Оземпик® 0,25 mg раствор за инјектирање

Еден ml од растворот содржи 1,34 mg semaglutide*. Едно претходно наполнето пенкало содржи 2 mg semaglutide* во 1,5 ml раствор. Секоја доза содржи 0,25 mg semaglutide во 0,19 ml раствор.

Оземпик® 0,5 mg раствор за инјектирање

Еден ml од растворот содржи 1,34 mg semaglutide*. Едно претходно наполнето пенкало содржи 2 mg semaglutide* во 1,5 ml раствор. Секоја доза содржи 0,5 mg semaglutide во 0,37 ml раствор.

Оземпик® 1 mg раствор за инјектирање

Еден ml од растворот содржи 1,34 mg semaglutide*. Едно претходно наполнето пенкало содржи 4 mg semaglutide* во 3 ml раствор. Секоја доза содржи 1 mg semaglutide во 0,74 ml раствор.

*Аналог на хуманиот глюкагон-сличен пептид-1, Glucagon Like Peptid-1 (GLP-1) добиен со рекомбинантна ДНК технологија во клетки од *Saccharomyces cerevisiae*.

За целосната листа на помошни супстанции, погледнете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање (инјекција).

Бистар и безбоен или речиси безбоен, изотоничен раствор; pH=7,4.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Оземпик® е индициран за третман на возрасни со недоволно контролиран дијабетес мелитус тип 2 како надополнување на исхраната и физичката активност.

- Како монотерапија кога употребата на metformin се смета за несоодветна поради интолеранција или контраиндикации.
- Како надополнување на други медицински производи за третман на дијабетес.



За резултатите од студиите, земајќи ги предвид комбинираните терапии, ефектите врз гликемиската контрола, кардиоваскуларните болести и бубрежните настани, како и испитуваните популации, погледнете ги деловите 4.4, 4.5 и 5.1.

4.2 Дозирање и начин на администрација

Дозирање

Почетната доза е 0,25 mg semaglutide еднаш неделно. По 4 недели дозата треба да се зголеми на 0,5 mg еднаш неделно. По најмалку 4 недели со доза од 0,5 mg еднаш неделно, дозата може да се зголеми на 1 mg еднаш неделно за понатамошно подобрување на гликемиската контрола.

0,25 mg semaglutide не е доза за одржување. Не се препорачуваат неделни дози поголеми од 1 mg.

Кога Оземпик® се додава на веќе постоечка терапија со metformin и/или тиазолидиндион или на инхибитори на натриум-гликоза котранспортер 2 (SGLT2), дотогаш применуваната доза на metformin и/или тиазолидиндионот или SGLT2 инхибитор може да остане непроменета.

Кога Оземпик® се додава на веќе постоечка терапија со sulfonylurea или инсулин, треба да се земе предвид намалување на дозата на sulfonylurea или инсулинот со цел да се намали ризикот од појава на хипогликемија (погледнете ги деловите 4.4 и 4.8).

Не е потребна самоконтрола на нивото на гликоза во крвта за прилагодување на дозата на Оземпик®. Самоконтрола на нивото на гликоза во крвта е неопходно за да се прилагоди дозата на sulfonylurea или на инсулинот, особено кога се започнува со Оземпик® и се намалува инсулинот. Се препорачува постепено намалување на инсулинот.

Пропуштена доза

Ако се пропушти доза, таа треба да се администрира што е можно побрзо и во рок од 5 дена по пропуштената доза. Ако се поминати повеќе од 5 дена, пропуштената доза треба да се прескокне, а следната доза треба да се администрира во редовно предвидениот ден. И во двата случаи, пациентите можат да продолжат со редовниот режим на дозирање еднаш неделно.

Промена на денот за примање доза

Денот на неделната администрација може да се промени ако е потребно, доколку времето помеѓу две дози е најмалку 3 дена (>72 часа). По изборот на нов ден за примање доза, треба да се продолжи со режимот на еднаш неделно дозирање.

Посебни групи на пациенти

Возрасни пациенти

Не е потребно прилагодување на дозата во зависност од годините.



Ренално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со лесно, умерено или тешко ренално нарушување. Искуството од употребата на semaglutide кај пациенти со ренално нарушување во крајна фаза е ограничено.

Хепатално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со хепатално нарушување. Искуството од употребата на semaglutide кај пациенти со тешко хепатално нарушување е ограничено. Треба да се внимава кога овие пациенти се третираат со semaglutide (погледнете го делот 5.2).

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на semaglutide кај деца и адолесценти под 18 годишна возраст сè уште не е утврдена. Не се достапни податоци.

Начин на администрација

Супкутана употреба.

Оземпик® се инјектира супкутано во пределот на абдоменот, надколеницата или надлактицата. Местото на инјектирање може да се менува без прилагодување на дозата. Оземпик® не треба да се администрира интравенски или интрамускулно.

Оземпик® се администрира еднаш неделно во кое било време, независно од оброците.

За подетални информации за начинот на администрација, погледнете го делот 6.6.

4.3 Контраиндикации

Пречувствителност на активната супстанца или која било од помошните супстанции наведени во делот 6.1.

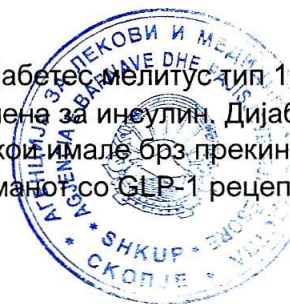
4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Следливост

Со цел да се подобри следливоста на биолошките лекови, името и бројот на серијата на администрираниот лек треба јасно да се евидентираат.

Општи информации

Semaglutide не треба да се употребува кај пациенти со дијабетес мелитус тип 1 или за третман на дијабетична кетоацидоза. Semaglutide не е замена за инсулин. Дијабетична кетоацидоза е забележана кај инсулин зависни пациенти кои имале брз прекин или намалување на дозата на инсулин кога започнале со третманот со GLP-1 рецептор агонисти (погледнете го делот 4.2).



Не постои искуство кај пациенти со конгестивна срцева слабост класа IV според Њујоршкото здружение за срце - New York Heart Association (NYHA) и од таа причина не се препорачува употребата на semaglutide кај овие пациенти.

Аспирација поврзана со општа анестезија или длабока седација

Случаи на пулмонална аспирација се пријавени кај пациенти кои примале GLP-1 рецептор агонисти и кои биле под општа анестезија или длабока седација. Затоа, зголемениот ризик од резидуална гастрична содржина поради одложено празнење на желудникот (погледнете го делот 4.8) треба да се земе предвид пред да се извршуваат процедури со општа анестезија или длабока седација.

Гастроинтестинални ефекти и дехидратација

Употребата на GLP-1 рецептор агонисти може да е поврзана со гастроинтестинални несакани реакции. Ова треба да се земе предвид при третирање пациенти со оштетена бубрежна функција, бидејќи гадењето, повраќањето и дијарејата може да предизвикаат дехидратација што во ретки случаи може да доведе до влошување на бубрежната функција (погледнете го делот 4.8). Пациентите кои се третираат со семаглутид треба да бидат информирани за потенцијалниот ризик од дехидратација во врска со гастроинтестиналните несакани ефекти и да преземат мерки за избегнување на губење на течности.

Акутен панкреатитис

Акутен панкреатитис е забележан при употреба на GLP-1 рецептор агонисти. Пациентите треба да се запознаени со карактеристичните симптоми на акутен панкреатитис. Доколку постои сомневање за панкреатитис, треба да се прекине употребата на semaglutide; доколку се потврди акутен панкреатитис, не треба повторно да се започнува со употреба на semaglutide. Треба да се внимава кај пациенти со историја на панкреатитис.

Хипогликемија

Пациентите кои земаат semaglutide во комбинација со sulfonylurea или инсулин може да имаат зголемен ризик од хипогликемија. Ризикот од хипогликемија може да се намали со намалување на дозата на sulfonylurea или инсулин кога се почнува со третман со semaglutide (погледнете го делот 4.8).

Дијабетична ретинопатија

Кај пациенти со дијабетична ретинопатија кои земале инсулин и semaglutide, бил забележан зголемен ризик од развој на компликации на дијабетичната ретинопатија (погледнете го делот 4.8). Треба да се внимава кога се употребува semaglutide кај пациенти со дијабетична ретинопатија кои земаат инсулин. Овие пациенти треба внимателно да се следат и да се третираат според клиничките упатства. Брзо подобрување на гликемиската контрола е поврзано со привремено влошување на дијабетичната ретинопатија, но други механизми не може да бидат исклучени.



Неартеритична предна исхемична оптичка невропатија (NAION)

Податоците од епидемиолошките студии укажуваат на зголемен ризик од неартеритична предна исхемична оптичка невропатија (NAION) за време на третманот со семаглутид. Не е идентификуван временски интервал кога NAION може да се развие после почетокот на третманот. При ненадејното губење на видот потребен е офталмолошки преглед и ако се потврди NAION третманот со semaglutide треба да се прекине (погледнете го делот 4.8).

Пациенти со гастропареза

Пациентите со гастропареза третирани со семаглутид може да искушат посериозни или потешки гастроинтестинални несакани настани. Кај овие пациенти семаглутид треба да се користи со претпазливост, а во случај на тешка гастропареза семаглутид не се препорачува (видете дел 4.8).

Содржина на натриум

Овој медицински производ содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по доза, поради што во основа се смета за „производ без натриум“.

4.5 Интеракција со други медицински производи и други форми на интеракција

Semaglutide го одложува желудочното празнење и има потенцијал да влијае врз апсорпцијата на оралните медицински производи кои истовремено се администрираат. Semaglutide треба да се употребува внимателно кај пациенти кои земаат орални медицински производи за кои е потребна брза гастроинтестинална апсорпција.

Paracetamol

Semaglutide ја одложува стапката на желудочното празнење, оценета преку фармакокинетиката на paracetamol за време на тест со стандардизиран оброк. $AUC_{0-60min}$ и C_{max} на paracetamol биле намалени за 27% и 23%, соодветно, по истовремена употреба на 1 mg semaglutide. Вкупната изложеност на paracetamol (AUC_{0-5h}) не била засегната. Не е потребно прилагодување на дозата на paracetamol кога се администрира со semaglutide.

Орални контрацептиви

Не се очекува semaglutide да го намали ефектот на оралните контрацептиви, бидејќи semaglutide не ја променил севкупната изложеност на ethinylestradiol и levonorgestrel до клинички значаен степен кога комбиниран орален контрацептивен медицински производ (0,03 mg ethinylestradiol/0,15 mg levonorgestrel) бил коадминистриран со semaglutide. Експозицијата на ethinylestradiol не била засегната; Забележано било зголемување од 20% на експозицијата на levonorgestrel во рамнотежна состојба. C_{max} не била засегната за ниту една од состојките.

Atorvastatin

Semaglutide не ја променил севкупната изложеност на atorvastatin по администрација на единечна доза atorvastatin (40 mg). $C_{\max}$ на atorvastatin бил намален за 38%. Ова било оценето дека не е клинички значајно.

Digoxin

Semaglutide не ја променил севкупната изложеност или $C_{\max}$ на digoxin по администрација на единечна доза digoxin (0,5 mg).

Metformin

Semaglutide не ја променил севкупната изложеност или $C_{\max}$ на metformin по администрација на доза од 500 mg два пати дневно во тек на 3,5 дена.

Warfarin и други деривати на кумарин

Semaglutide не ја променил севкупната изложеност или $C_{\max}$ на R- и S-warfarin по администрација на единечна доза warfarin (25 mg) и фармакодинамичките ефекти на warfarin измерени користејќи го меѓународниот нормализиран однос (INR) не биле засегнати на клинички значаен начин. Меѓутоа, биле пријавени случаи на намален INR при истовремена употреба на аспеносуларол и semaglutide. При започнување на третман со semaglutide кај пациенти кои земаат warfarin или други кумарински деривати, се препорачува често следење на INR.

4.6 Плодност, бременост и доење

Жени со репродуктивен потенцијал

Жените со репродуктивен потенцијал се препорачува да користат контрацепција во тек на третманот со semaglutide.

Бременост

Студиите врз животни покажале репродуктивна токсичност (погледнете го делот 5.3). Постојат ограничени податоци за употребата на semaglutide кај бремени жени. Поради тоа, semaglutide не треба да се употребува за време на бременост. Доколку пациентката сака да забремени или доколку забремени, земањето на semaglutide треба да се прекине. Земањето на semaglutide треба да се прекине најмалку 2 месеци пред планирана бременост поради долгиот полуживот (погледнете го делот 5.2).

Доење

Кај стаорци во период на доење, semaglutide се излучува во млекото. Бидејќи ризикот за доенчето не може да се исклучи, semaglutide не треба да се употребува за време на доење.

Плодност



Ефектот на semaglutide врз плодноста кај луѓето е непознат. Semaglutide не влијае на плодноста кај машки стаорци. Кај женски стаорци, биле забележани зголемување на еструсниот циклус и мало намалување на бројот на овулации при дози поврзани со намалување на телесната тежина на мајката (погледнете го делот 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење и ракување со машини

Semaglutide не влијае или незначително влијае врз способноста за возење и ракување со машини. Кога се користи во комбинација со sulfonylurea или инсулин, пациентите треба да се советуваат да преземат мерки на претпазливост за да избегнат појава на хипогликемија додека возат и ракуваат со машини (погледнете го делот 4.4).

4.8 Несакани дејства

Збирно резиме на безбедносниот профил

Во 8 клинички студии од фаза 3а, 4 792 пациенти биле изложени на semaglutide до 1 mg. Најчесто пријавувани несакани реакции за време на клиничките студии биле гастроинтестинални нарушувања, вклучително гадење (многу често), дијареја (многу често) и повраќање (често). Генерално, овие реакции биле лесни или умерени по тежина и со кратко траење.

Табеларен приказ на несакани реакции

Во Табела 1 се наведени несаканите реакции пријавени во сите клинички студии од фаза 3 (вклучително и студија за долгорочни кардиоваскуларни исходи) и постмаркетиншки извештаи кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 (подетално опишани во делот 5.1). Зачестеноста на несаканите реакции (со исклучок на компликациите поврзани со дијабетична ретинопатија, погледнете во објаснувањето во Табела 1) се базира на нивната инциденца во клиничките студии од фаза 3а, исклучувајќи ја студијата за кардиоваскуларни исходи (погледнете го текстот под табелата за дополнителни информации).

Реакциите се наведени подолу според органски системи и апсолутна зачестеност. Зачестеноста се дефинира како: многу вообичаено ($\geq 1/10$); вообичаено ($\geq 1/100$ до $<1/10$); невообичаено ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$); ретко ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$); многу ретко ($<1/10\,000$) и непознато: не може да се процени од достапните податоци. Во секоја од групите на зачестеност, несаканите реакции се прикажани според редоследот на опаѓање на сериозноста.

Табела 1 Зачестеност на несакани реакции од semaglutide

MedDRA класификација на органски системи	Многу чести	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки	Непознато
Нарушувања на имуниот систем			Хиперсензитивност ^c	Анафилактичка реакција		
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Хипогликемија ^a кога се користи со инсулин или со sulfonylurea	Хипогликемија ^a кога се користи со други орални антидијабетици (ОАД)				



		Намален апетит				
Нарушувања на нервниот систем		Вртоглавица Главоболка	Променет осет за вкус (Дисгезија)			
Нарушувања на очите		Компликации поврзани со дијабетична ретинопатија ^b			Неартеритична предна исхемична оптичка невропатија (NAION)	
Срцеви нарушувања			Забрзана фреквенција на срцето			
Гастроинтестинални нарушувања	Гадење Дијареја	Повраќање Абдоминална болка Абдоминална дистензија Констипација Диспепсија Гастритис Гастроезофагијален рефлукс Подригнување Надуеност	Акутен панкреатитис Одложено празнење на желудникот			Интестинална опструкција ^d
Хепатобилијар-ни заболувања		Холелитијаза				
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво						Ангиедем ^d
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација		Замор	Реакции на местото на инјектирање			
Испитувања		Зголемено ниво на липаза Зголемено ниво на амилаза Намалување на телесната тежина				

^a) Хипогликемија дефинирана како тешка (за која е потребна помош од друго лице) или симптоматска во комбинација со гликемија < 3,1 mmol/L.

^b) Компликациите поврзани со дијабетична ретинопатија се состојат од: ретинална фотокоагулација, третман со интравитреални агенси, витреална хеморагија, слепило поврзано со дијабетесот (невообичаено). Зачестеноста е врз основа на клиничка студија за кардиоваскуларни исходи.

^c) Групен термин којшто се однесува на несакани реакции поврзани со хиперсензитивност, како што се осип и уртикарија.

^d) Од постмаркетиншки извештаи.

2-годишни студии за кардиоваскуларни исходи и безбедност

Кај популацијата со висок кардиоваскуларен ризик профилот на несакани реакции бил сличен на оној кој е забележан во другите клинички студии од фаза 3а (описани во делот 5.1).

Опис на избрани несакани реакции



Хипогликемија

Не биле забележани епизоди на тешка хипогликемија кога semaglutide се користел како монотерапија. Тешка хипогликемија примарно е забележана кога semaglutide се користел со sulfonylurea (1,2% од испитаниците, 0,03 настани/пациентова година) или инсулин (1,5% од испитаниците, 0,02 настани/пациентова година). Неколку епизоди (0,1% од испитаниците, 0,001 настани/пациентова година) биле забележани кога semaglutide се користел во комбинација со други орални антидијабетици освен sulfonylurea.

Хипогликемија според класификација по Американската асоцијација за дијабетес (ADA) се појавила кај 11,3% (0,3 настани/пациентова година) од пациентите кога semaglutide со јачина од 1 mg бил додаден на SGLT2 инхибитори во SUSTAIN 9 во споредба со 2,0% (0,04 настани/пациентова година) од пациентите третирани со плацебо. Тешка хипогликемија била пријавена кај 0,7% (0,01 настани/пациентова година) и 0% од пациентите, соодветно.

Гастроинтестинални несакани реакции

Гадење се појавило кај 17% и 19,9% од пациентите кои земале 0,5 mg и 1 mg semaglutide, соодветно, дијареја кај 12,2% и 13,3% и повраќање кај 6,4% и 8,4%. Повеќето настани биле лесни до умерени во однос на сериозноста и со кратко траење. Настаните довеле до прекинување на третманот кај 3,9% и 5% од испитаниците. Несаканите реакции најчесто биле пријавувани за време на првите месеци од третманот. Пациентите со мала телесна тежина може да почувствуваат повеќе гастроинтестинални несакани ефекти кога земаат semaglutide.

При истовремена употреба со SGLT2 инхибитор во SUSTAIN 9, констипација и гастроезофагијален рефлукс се појавиле кај 6,7% и 4%, соодветно од пациентите третирани со semaglutide 1 mg во споредба со пациентите третирани со плацебо кај кои не се појавиле какви било настани. Преваленцата на овие настани не се намалува со текот на времето.

Пациентите со гастропареза можат да почувствуваат повеќе сериозни или тешки гастроинтестинални ефекти при третман со семаглутид.

Акутен панкреатитис

Зачестеноста на потврден акутен панкреатитис пријавен во клинички студии од фаза 3a била 0,3% за semaglutide и 0,2% за компараторот, соодветно. Во 2-годишна студија за кардиоваскуларни исходи честотата на потврден акутен панкреатитис била 0,5% за semaglutide и 0,6% за плацебо (погледнете го делот 4.4).

Компликации поврзани со дијабетична ретинопатија

Во 2-годишна клиничка студија биле испитувани 3 297 пациенти со дијабетес тип 2, со висок кардиоваскуларен ризик, на кои подолго време им бил дијагностициран дијабетес и имале слабо контролирана гликемија. Во оваа студија, адјудиирани настани на компликации поврзани со дијабетична ретинопатија се појавиле кај повеќе пациенти кои земале semaglutide (3%) споредено со плацебо (1,8%). Ова било забележано кај пациенти кои земале инсулин, со позната дијабетична ретинопатија. Разликата од третманот се појавила рано и траела во текот на испитувањето. Системска проценка на

компликацијата - дијабетична ретинопатија била извршена само во студијата за кардиоваскуларни исходи. Во клиничките студии до 1 година кои вклучуваат 4 807 пациенти со дијабетес тип 2, несакани реакции поврзани со дијабетична ретинопатија биле пријавени кај сличен процент на испитаници кои земале semaglutide (1,7%) и компараторски производи (2,0%).

Неартеритична предна исхемична оптичка невропатија (NAION)

Резултатите од неколку големи епидемиолошки студии укажуваат дека изложеноста на semaglutide кај возрасни со дијабетес тип 2 е поврзана со приближно двојно зголемување на релативниот ризик од развој на NAION, што одговара на приближно еден дополнителен случај на 10 000 лица-години третман.

Прекин на терапијата како резултат на несакана реакција

Инциденцата на прекин на терапијата поради несакани реакции била 6,1% и 8,7% кај пациенти кои земале 0,5 mg и 1 mg semaglutide, соодветно, наспроти 1,5% кај пациенти кои земале плацебо. Најчести несакани реакции што довеле до прекин на терапијата биле гастроинтестиналните.

Реакции на местото на инјектирање

Реакции на местото на инјектирање (на пр. осип на местото на инјектирање, еритема) биле забележани кај 0,6% и 0,5% од пациентите кои земале 0,5 mg и 1 mg semaglutide, соодветно. Овие реакции вообичаено биле благи.

Имуногеност

Во согласност со потенцијално имуногените својства на медицинските производи што содржат протеини или пептиди, пациентите може да развијат антитела после третманот со semaglutide. Процентот на пациенти позитивни на анти-semaglutide антитела во кое било време од почетокот на испитувањето бил низок (1-3%) и на крајот на испитувањето кај ниту еден пациент немало анти-semaglutide неутрализирачки антитела или анти-semaglutide антитела со ендеген GLP-1 неутрализирачки ефект.

Зголемена фреквенција на срцето

Зголемена фреквенција на срцето била забележана при употреба на GLP-1 рецептор агонисти. Во испитувањата од фаза 3а, било забележано просечно зголемување од 1 до 6 удари во минута (bpm) од почетните 72 до 76 bpm кај испитаниците кои земале Ozempic®. Во долготрајни испитувања кај испитаници со кардиоваскуларни ризик фактори, 16% од испитаниците кои земале Ozempic® имале зголемена на фреквенцијата на срцето од >10 bpm споредено со 11% од испитаниците кои земале плацебо по 2 години третман.

Пријавување сомнеж за несакани реакции

Пријавувањето сомнежи за несакани реакции по одобрување на медицинскиот производ е важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот корист-ризик за медицинскиот производ. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. „Кирил и Методиј“ бр. 54, кат 1) или по електронски пат преку веб страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.



Со пријавување на несаканите реакции, вие поаѓате во добивање на повеќе податоци за безбедноста на овој лек.

4.9 Предозирање

Предозирања до 4 mg во единечна доза и до 4 mg во една недела биле пријавени во клиничките студии. Најчесто пријавувана несакана реакција била гадење. Сите пациенти закрепнале без компликации.

Не постои специфичен антидот за предозирање со semaglutide. Во случај на предозирање, треба да се примени соодветен супортивен третман во зависност од клиничките знаци и симптоми на пациентот. Може да биде потребен продолжен период на следење и третирање на овие симптоми, земајќи го предвид долгиот полуживот на semaglutide од приближно 1 недела (погледнете го делот 5.2).

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Лекови кои се користат при дијабетес, аналози на глукагон сличниот пептид-1 (Glucagon Like Peptid - GLP-1), АТС код: A10BJ06

Механизам на дејство

Semaglutide е GLP-1 аналог со 94% секвенциона хомологност со хуманиот GLP-1. Semaglutide дејствува како GLP-1 рецептор агонист кој селективно се врзува и го активира GLP-1 рецепторот, кој е целно место за нативниот GLP-1.

GLP-1 е физиолошки хормон кој има повеќе дејства во регулирање на гликемијата и апетитот, во кардиоваскуларниот систем и бубрезите. Ефектите врз гликемијата и апетитот се специфично посредувани преку GLP-1 рецепторите во панкреасот и мозокот.

Semaglutide го намалува нивото на гликозата во крвта на гликозно-зависен начин стимулирајќи секреција на инсулин и намалувајќи ја секрецијата на глукагон кога нивото на гликозата во крвта е високо. Механизмот на намалување на нивото на гликозата во крвта исто така вклучува мало одложување на желудочното празнење во раната постпрандијална фаза. За време на хипогликемија, semaglutide ја намалува секрецијата на инсулинот и не ја нарушува секрецијата на глукагон.

Semaglutide ја намалува телесната тежина и маснотиите во телото преку намалување на енергетскиот внес, вклучително и преку севкупно намалување на апетитот. Покрај тоа, semaglutide ја намалува склоноста кон високо масна храна.

GLP-1 рецепторите исто така се наоѓаат во срцето, васкулатурата, имунолошкиот систем и бубрезите. Механизмот на дејствување на semaglutide веројатно е мултифакторен. Индиректни ефекти се гледаат од поволниот ефект на semaglutide на плазматските липиди, намалениот систоличен крвен притисок и намалената



инфламација во клиничките студии, но веројатно се вклучени и директни ефекти. Во студиите врз животни, semaglutide го ублажил развојот на атеросклероза преку спречување на прогресијата на аортните плаки и преку намалување на воспалението во плаките.

Клиничките податоци покажуваат дека semaglutide ја намалува албуминуријата кај пациентите со бубрежни заболувања.

Фармакодинамски ефекти

Сите фармакодинамски проценки биле извршени по 12 неделен третман (вклучително и зголемување на дозата) во рамнотежна состојба со 1 mg semaglutide еднаш неделно.

Гликемија на гладно и постпрандијална гликемија

Semaglutide ја намалува концентрацијата на гликозата на гладно и постпрандијалната концентрација на гликозата. Кај пациенти со дијабетес тип 2 третманот со 1 mg semaglutide резултирал со намалување на гликемијата како апсолутна промена од почетното ниво (mmol/L) и релативно намалување во однос на плацебо (%) за гликемија на гладно (1,6 mmol/L; 22% намалување), 2 часовна постпрандијална гликемија (4,1 mmol/L; 37% намалување), просечна 24 часовна концентрација на гликозата (1,7 mmol/L; 22% намалување) и постпрандијални гликозни екскурзии по 3 оброци (0,6-1,1 mmol/L) споредено со плацебо. Semaglutide ја намалил гликемијата на гладно по првата доза.

Функција на бета-клетките и инсулинска секреција

Semaglutide ја подобрува функцијата на бета-клетките. Во споредба со плацебо, semaglutide ја подобрува првата- и втората-фаза на инсулинскиот одговор со 3- или 2-пати зголемување, соодветно и максимално зголемување на капацитетот на секрецијата на бета-клетките кај пациентите со дијабетес тип 2. Покрај тоа, третманот со semaglutide ја зголемува концентрацијата на инсулин на гладно во споредба со плацебо.

Секреција на глюкагон

Semaglutide ја намалува концентрацијата на глюкагон на гладно и постпрандијалната концентрација. Кај пациенти со дијабетес тип 2, semaglutide резултирал со следниве релативни намалувања на глюкагонот во споредба со плацебо: глюкагон на гладно (8-21%), постпрандијален одговор на глюкагонот (14-15%) и просечна 24 часовна концентрација на глюкагон (12%).

Гликозно зависна секреција на инсулин и глюкагон

Semaglutide ја намалува високата концентрација на гликозата во крвта преку стимулирање на секрецијата на инсулин и намалување на секрецијата на глюкагон на гликозно-зависен начин. Со semaglutide, стапката на секреција на инсулинот кај пациенти со дијабетес тип 2 била споредлива со онаа на здрави испитаници.

За време на индуцирана хипогликемија, semaglutide во споредба со плацебо не ги изменил контра-регулаторните одговори на зголемен глюкагон и не го нарушил намалувањето на С-пептидот кај пациенти со дијабетес тип 2.

Желудочно празнење



Semaglutide предизвикува мало одложување на раното постпрандијално желудочното празнење, оттука и стапката со која гликозата се појавува постпрандијално во циркулацијата.

Апетит, енергетски внес и избор на храната

Semaglutide во споредба со плацебо го намалил енергетскиот внес на 3 последователни оброци по избор за 18-35%. Ова било помогнато од semaglutide-индуцирана супресија на апетитот во состојба на гладување како и постпрандијално, подобрена контрола на јадењето, намалена желба за храна и релативно намалена склоност кон високо масна храна.

Липиди на гладно и постпрандијални

Semaglutide во споредба со плацебо ги намалил триглицеридите на гладно и концентрацијата на VLDL холестеролот (VLDL-липопротеини со многу мала густина) за 12% и 21%, соодветно. Постпрандијалниот одговор на триглицеридите и VLDL холестеролот на високо масни оброци бил намален за 40%.

Срцева електрофизиологија (QTc)

Ефектот на semaglutide врз срцевата реполаризација била испитувана со темелно испитувања на QTc. Semaglutide не ги продолжил QTc интервалите на супратерапевтско ниво на дозата до 1,5 mg во рамнотежна состојба.

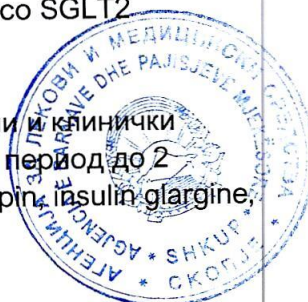
Клиничка ефикасност и безбедност

Подобрување на гликемијата, намалување на кардиоваскуларниот морбидитет и морталитет, губиток на телесна тежина и намалување на ризикот од напредување на хроничната бубрежна болест се составни делови од третманот на дијабетес тип 2.

Ефикасноста и безбедноста на 0,5 mg и 1 mg Оземпик® еднаш неделно биле проценети во шест рандомизирани, контролирани клинички студии од фаза 3а кои вклучувале 7 215 пациенти со дијабетес мелитус тип 2 (4 107 третирани со semaglutide). Пет клинички студии (SUSTAIN 1-5) имале примарна цел да ја оценат гликемиската ефикасност, додека на едно клиничко испитување (SUSTAIN 6) примарна цел му бил кардиоваскуларниот исход.

Дополнителна клиничка студија од фаза 3а (SUSTAIN 7) која вклучувала 1201 пациенти била спроведена за да се спореди ефикасноста и безбедноста на 0,5 mg и 1 mg semaglutide еднаш неделно со 0,75 mg и 1,5 mg dulaglutide еднаш неделно, соодветно. Клиничка студија од фаза 3а (SUSTAIN 9), била спроведена за да се испита ефикасноста и безбедноста на semaglutide како додаток на терапија со SGLT2 инхибитори.

Третманот со semaglutide покажал одржливи, статистички супериорни и клинички значајни резултати во намалувањето на HbA_{1c} и телесната тежина во период до 2 години во споредба со плацебо и активен контролен третман (sitagliptin, insulin glargine, exenatide ER и dulaglutide).



На ефикасноста на semaglutide не влијаеле возраста, полот, расата, етничката припадност, почетниот BMI, почетната телесна тежина, времетраењето на дијабетесот и нивото на оштетување на реналната функција.

Резултатите се од периодот на третман кај сите рандомизирани испитаници (анализи врз основа на мешани модели за повторувачки мерења или повеќекратна импутација).

Покрај тоа, клиничка студија фаза 3b (SUSTAIN 11), беше спроведена за да се испита ефектот на semaglutide наспроти insulin aspart, како додаток на metformin и оптимизирана доза insulin glargine (100E).

За да се испитаат ефектите на semaglutide 1 mg еднаш неделно во споредба со плацебо врз прогресијата на оштетувањето на бубрезите кај пациентите со дијабетес тип 2 и хронична бубрежна болест, беше спроведена клиничка студија фаза 3b (FLOW) која вклучува 3 533 пациенти.

За да се испитаат ефектите на semaglutide 1 mg еднаш неделно во споредба со плацебо кај пациенти со дијабетес тип 2 и периферна артериска болест, беше спроведена клиничка студија за функционален капацитет, фаза 3b (STRIDE), во која учествуваша 792 пациенти.

Во продолжение се дадени детални информации.

SUSTAIN 1 – Монотерапија

Во 30-неделна двојно слепа, плацебо-контролирана клиничка студија, 388 пациенти кои биле несоодветно контролирани со исхрана и вежбање, биле рандомизирани да земаат 0,5 mg semaglutide или 1 mg semaglutide еднаш неделно или плацебо.

Табела 2 SUSTAIN 1: Резултати во 30тата недела

	Semaglutide 0,5 mg	Semaglutide 1 mg	Плацебо
Популација со намера да се третира (ITT популација) (N)	128	130	129
HbA_{1c} (%)			
Почетен (просечен)	8,1	8,1	8,0
Промена од почетниот во 30тата недела	-1,5	-1,6	0
Разлика од плацебо [95% CI]	-1,4 [-1,7, -1,1] ^a	-1,5 [-1,8, -1,2] ^a	
Пациенти (%) кои постигнале HbA_{1c} <7%	74	72	25
FPG (mmol/L)			
Почетна (просечна)	9,7	9,9	9,7
Промена од почетната во 30тата недела	-2,5	-2,3	-0,6
Телесна тежина (kg)			
Почетна (просечна)	89,8	96,9	89,1
Промена од почетната во 30тата недела	-3,7	-4,5	-1,0

Разлика од плацебо [95% CI]	-2,7 [-3,9, -1,6] ^a	-3,6 [-4,7, -2,4] ^a	-
-----------------------------	--------------------------------	--------------------------------	---

^ap <0,0001 (2-страно) за супериорност

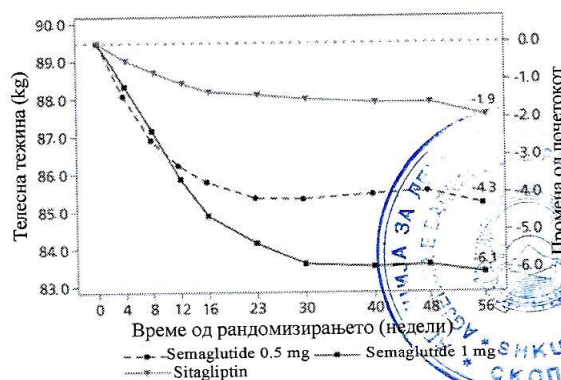
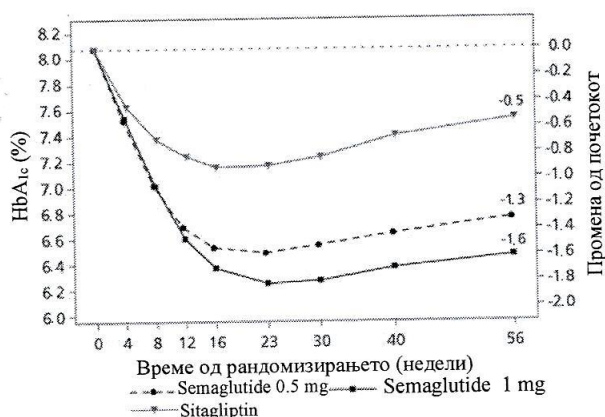
SUSTAIN 2 - Semaglutide наспроти sitagliptin, и двата во комбинација со 1-2 орални антидијабетици (metformin и/или thiazolidinedion-и)

Во 56-неделна активно-контролирана, двојно-слепа клиничка студија, 1 231 пациент биле рандомизирани да земаат 0,5 mg semaglutide или 1 mg semaglutide еднаш неделно или sitagliptin 100 mg еднаш дневно, сите во комбинација со metformin (94%) и/или thiazolidinedion-и (6%).

Табела 3 SUSTAIN 2: Резултати во 56тата недела

	Semaglutide 0,5 mg	Semaglutide 1 mg	Sitagliptin 100 mg
Популација со намера да се третира (ITT популација) (N)	409	409	407
HbA_{1c} (%)			
Почетен (просечен)	8,0	8,0	8,2
Промена од почетниот во 56тата недела	-1,3	-1,6	-0,5
Разлика од sitagliptin [95% CI]	-0,8 [-0,9, -0,6] ^a	-1,1 [-1,2, -0,9] ^a	-
Пациенти (%) кои постигнале HbA_{1c}<7%	69	78	36
FPG (mmol/L)			
Почетна (просечна)	9,3	9,3	9,6
Промена од почетната во 56тата недела	-2,1	-2,6	-1,1
Телесна тежина (kg)			
Почетна (просечна)	89,9	89,2	89,3
Промена од почетната во 56тата недела	-4,3	-6,1	-1,9
Разлика од sitagliptin [95% CI]	-2,3 [-3,1, -1,6] ^a	-4,2 [-4,9, -3,5] ^a	-

^ap <0,0001 (2-страно) за супериорност



Слика 1 Просечна промена на HbA_{1c} (%) и телесната тежина (kg) од почетната во 56тата недела

SUSTAIN 7 - Semaglutide наспроти dulaglutide, и двата во комбинација со metformin

Во 40-неделна, отворена клиничка студија, 1201 пациент кои земале metformin биле рандомизирани 1:1:1:1 да земаат еднаш неделно 0,5 mg semaglutide, 0,75 mg dulaglutide, 1 mg semaglutide или 1,5 mg dulaglutide, соодветно. Во клиничката студија биле споредувани 0,5 mg semaglutide со 0,75 mg dulaglutide и 1 mg semaglutide со 1,5 mg dulaglutide.

Најчесто пријавувани несакани реакции биле гастроинтестиналните нарушувања, и се појавиле кај сличен процент на пациенти кои примале 0,5 mg semaglutide (129 пациенти [43%]), 1 mg semaglutide (133 пациенти [44%]) и 1,5 mg dulaglutide (143 пациенти [48%]); помалку пациенти имале гастроинтестинални нарушувања со 0,75 mg dulaglutide (100 пациенти [33%]).

Во 40тата недела, зголемувањето на стапката на пулсот за semaglutide (0,5 mg и 1 mg) и dulaglutide (0,75 mg и 1,5 mg) било 2,4; 4,0 и 1,6; 2,1, удари/минута, соодветно.

Табела 4 SUSTAIN 7: Резултати во 40тата недела

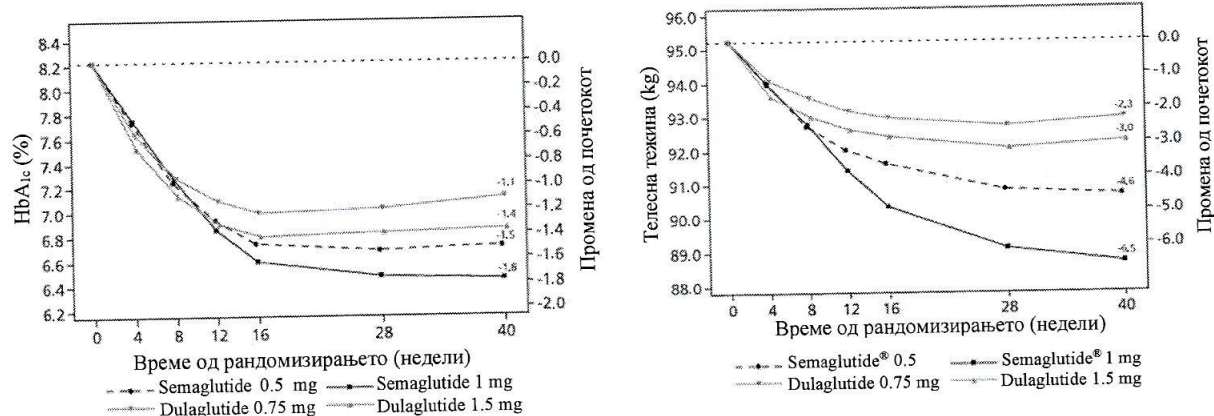
	Semaglutide 0,5 mg	Semaglutide 1 mg	Dulaglutide 0,75 mg	Dulaglutide 1,5 mg
Популација со намера да се третира (ITT популација) (N)	301	300	299	299
HbA_{1c} (%)				
Почетен (просечен)	8,3	8,2	8,2	8,2
Промена од почетниот во 40тата недела	-1,5	-1,8	-1,1	-1,4
Разлика од dulaglutide [95% CI]	-0,4 ^b [-0,6, -0,2] ^a	-0,4 ^c [-0,6, -0,3] ^a	-	-
Пациенти (%) кои постигнале HbA_{1c}<7%	68	79	52	67
FPG (mmol/L)				
Почетна (просечна)	9,8	9,8	9,7	9,6
Промена од почетната во 40тата недела	-2,2	-2,8	-1,9	-2,2
Телесна тежина (kg)				
Почетна (просечна)	96,4	95,5	95,6	95,4
Промена од почетната во 40тата недела	-4,6	-6,5	-2,3	-3,0
Разлика од dulaglutide [95% CI]	-2,3 ^b [-3,0, -1,5] ^a	-3,6 ^c [-4,3, -2,8] ^a	-	-

^ap <0,0001 (2-страно) за супериорност

^b0,5 mg semaglutide наспроти 0,75 mg dulaglutide

^c1mg semaglutide наспроти 1,5 mg dulaglutide





Слика 2 Просечна промена на HbA_{1c} (%) и телесната тежина (kg) од почетната во 40тата недела

SUSTAIN 3 - Semaglutide наспроти exenatide ER, и двата во комбинација со metformin или metformin со sulfonylurea

Во 56-неделна отворена клиничка студија, 813 пациенти кои земале само metformin (49%), metformin со sulfonylurea (45%) или друго (6%) беа рандомизирани да земаат 1 mg semaglutide или 2 mg exenatide ER еднаш неделно.

Табела 5 SUSTAIN 3: Резултати во 56тата недела

	Semaglutide 1 mg	Exenatide ER 2 mg
Популација со намера да се третира (ITT популација) (N)	404	405
HbA_{1c} (%)		
Почетен (просечен)	8,4	8,3
Промена од почетниот во 56тата недела	-1,5	-0,9
Разлика од exenatide [95% CI]	-0,6 [-0,8, -0,4] ^a	-
Пациенти (%) кои постигнале $HbA_{1c} < 7\%$	67	40
FPG (mmol/L)		
Почетна (просечна)	10,6	10,4
Промена од почетната во 56тата недела	-2,8	-2,0
Телесна тежина (kg)		
Почетна (просечна)	96,2	95,4
Промена од почетната во 56тата недела	-5,6	
Разлика од exenatide [95% CI]	-3,8 [-4,6, -3,0] ^a	

^ap < 0,0001 (2-страно) за супериорност

SUSTAIN 4 - Semaglutide наспроти insulin glargine, и двата во комбинација со орални антидијабетици (metformin или metformin и sulfonylurea)

Во 30-неделна отворена клиничка студија 1 089 пациенти биле рандомизирани да земаат 0,5 mg semaglutide еднаш неделно, 1 mg Semaglutide еднаш неделно или insulin

glargine еднаш дневно како дополнување на metformin (48%) или metformin и sulfonylurea (51%).

Табела 6 SUSTAIN 4: Резултати во 30тата недела

	Semaglutide 0,5 mg	Semaglutide 1mg	Insulin Glargine
Популација со намера да се третира (ITT популација) (N)	362	360	360
HbA_{1c} (%)			
Почетен (просечен)	8,1	8,2	8,1
Промена од почетниот во 30тата недела	-1,2	-1,6	-0,8
Разлика од insulin glargine [95% CI]	-0,4 [-0,5, -0,2] ^a	-0,8 [-1,0, -0,7] ^a	-
Пациенти (%) кои постигнале HbA_{1c}<7%	57	73	38
FPG (mmol/L)			
Почетна (просечна)	9,6	9,9	9,7
Промена од почетната во 30тата недела	-2,0	-2,7	-2,1
Телесна тежина (kg)			
Почетна (просечна)	93,7	94,0	92,6
Промена од почетната во 30тата недела	-3,5	-5,2	+1,2
Разлика од insulin glargine [95% CI]	-4,6 [-5,3, -4,0] ^a	-6,34 [-7,0, -5,7] ^a	-

^ap <0,0001 (2-страно) за супериорност

SUSTAIN 5 - Semaglutide наспроти плацебо, и двата во комбинација со базален инсулин

Во 30-неделна двојно слепа, плацебо-контролирана клиничка студија, 397 пациенти кои биле несоодветно контролирани со базален инсулин со или без metformin биле рандомизирани да земаат 0,5 mg semaglutide еднаш неделно, 1 mg semaglutide еднаш неделно или плацебо.

Табела 7 SUSTAIN 5: Резултати во 30тата недела

	Semaglutide 0,5 mg	Semaglutide 1 mg	Placebo
Популација со намера да се третира (ITT популација) (N)	132	131	133
HbA_{1c} (%)			
Почетен (просечен)	8,4	8,3	8,4
Промена од почетниот во 30тата недела	-1,4	-1,8	-0,1
Разлика од плацебо [95% CI]	-1,4 [-1,6, -1,1] ^a	-1,8 [-2,0, -1,5] ^a	-
Пациенти (%) кои постигнале HbA_{1c}<7%	61	79	11
FPG (mmol/L)			
Почетна (просечна)	8,9	8,5	8,6
Промена од почетната во 30тата недела	-1,6	-2,4	-0,5
Телесна тежина (kg)			
Почетна (просечна)	92,7	92,5	89,9
Промена од почетната во 30тата недела	-3,7	-6,4	-1,4

Разлика од плацебо [95% CI]	-2,3 [-3,3, -1,3] ^a	-5,1 [-6,1, -4,0] ^a	-
-----------------------------	--------------------------------	--------------------------------	---

^ap <0,0001 (2-страно) за супериорност

SUSTAIN 9 - Semaglutide наспроти плацебо, и двата во комбинација со SGLT2 инхибитори ± metformin или sulfonylurea

Во 30-неделна двојно слепа, плацебо-контролирана клиничка студија, 302 пациенти кои биле несоодветно контролирани со SGLT2 инхибитори со или без metformin или sulfonylurea биле рандомизирани да земаат 1mg semaglutide еднаш неделно или плацебо.

Табела 8 SUSTAIN 9: Резултати во 30тата недела

	Semaglutide 1 mg	Placebo
Популација со намера да се третира (ITT популација) (N)	151	151
HbA_{1c} (%)		
Почетен (просечен)	8,0	8,1
Промена од почетниот во 30тата недела	-1,5	-0,1
Разлика од плацебо [95% CI]	-1,4 [-1,6, -1,2] ^a	-
Пациенти (%) кои постигнале HbA_{1c}<7%	78,7	18,7
FPG (mmol/L)		
Почетна (просечна)	9,1	8,9
Промена од почетната во 30тата недела	-2,2	0,0
Телесна тежина (kg)		
Почетна (просечна)	89,6	93,8
Промена од почетната во 30тата недела	-4,7	-0,9
Разлика од плацебо [95% CI]	-3,8 [-4,7, -2,9] ^a	-

^ap <0,0001 (2-страно) за супериорност, прилагодено во однос на мултиплицитет врз основа на хиерархиско тестирање на вредноста на HbA_{1c} и телесната тежина.

SUSTAIN 11 - Semaglutide наспроти insulin aspart како додаток на insulin glargine + metformin

Во 52-неделна отворена клиничка студија, 1 748 испитаници со несоодветно контролиран дијабетес мелитус тип 2, по 12-неделен run-in период на терапија со insulin glargine и metformin биле рандомизирани 1:1 да земаат или еднаш неделно semaglutide (0,5 mg или 1 mg) или insulin aspart три пати дневно. Вклучената популација имала дијабетес со просечно времетраење од 13,4 години и просечна вредност на HbA_{1c} од 8,6%, со цел за HbA_{1c} од 6,5-7,5%.

Третманот со semaglutide резултирал со намалување на HbA_{1c} во 52-та недела (-1,5% за semaglutide наспроти -1,2% за insulin aspart).

Бројот на тешки епизоди на хипогликемија во двете гранки на третманот бил мал (4 епизоди со semaglutide наспроти 7 епизоди со insulin aspart).



Почетната, просечна телесна тежина се намалила (-4,1 kg) со semaglutide и зголемила (+2,8 kg) со insulin aspart и проценетата разлика во третманите била -6,99 kg (95%CI - 7.41 до -6.57) во 52-та недела.

Комбинација со монотерапија со sulfonylurea

Во SUSTAIN 6 (погледнете го делот Кардиоваскуларни заболувања) 123 пациенти на почетокот земале монотерапија со sulfonylurea. HbA_{1c} на почетокот бил 8,2%, 8,4% и 8,4% за 0,5 mg semaglutide, 1 mg semaglutide и плацебо, соодветно. Во 30тата недела, промената во HbA_{1c} била -1,6%, -1,5% и 0,1% за 0,5 mg semaglutide, 1 mg semaglutide и плацебо, соодветно.

Комбинација со премиксен инсулин ± 1-2 орални антидијабетици

Во SUSTAIN 6 (погледнете го делот Кардиоваскуларни заболувања) 867 пациенти на почетокот земале премиксен инсулин (со или без OAD(s)). HbA_{1c} на почетокот бил 8,8%, 8,9% и 8,9% за 0,5 mg semaglutide, 1 mg semaglutide и плацебо, соодветно. Во 30тата недела, промената во HbA_{1c} била -1,3%, -1,8% и 0,4% за 0,5 mg semaglutide, 1 mg semaglutide и плацебо, соодветно.

Кардиоваскуларни заболувања

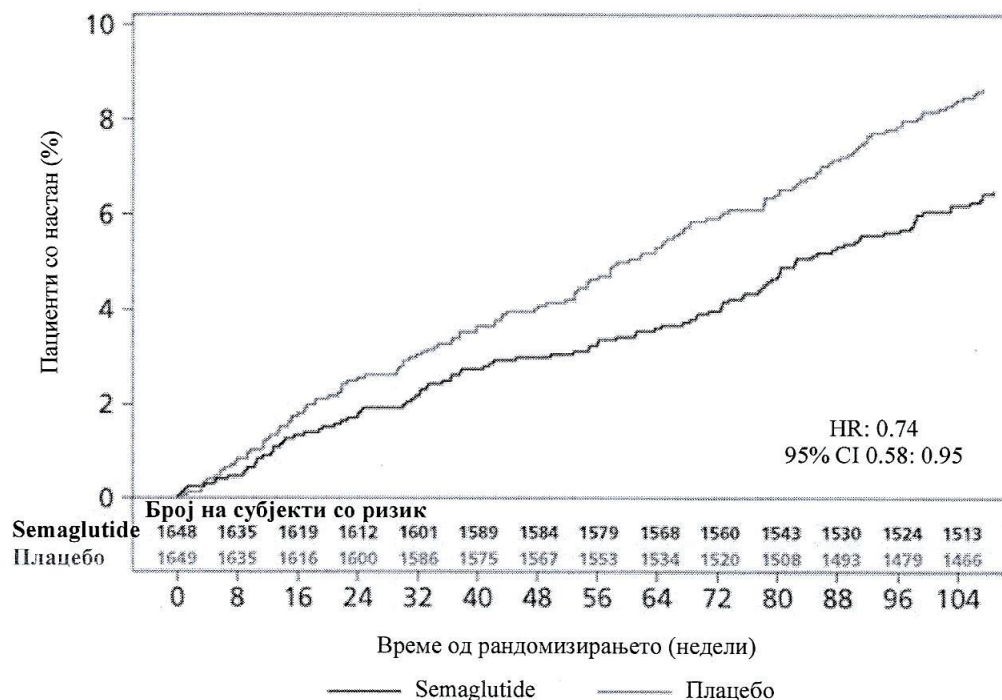
Во 104-неделна двојно слепа клиничка студија (SUSTAIN 6), 3 297 пациенти со дијабетес мелитус тип 2 со висок кардиоваскуларен ризик биле рандомизирани да земаат 0,5 mg semaglutide еднаш неделно, 1 mg semaglutide еднаш неделно или соодветно плацебо, покрај стандардната грижа, следено 2 години. Вкупно 98% од пациентите ја завршиле клиничката студија и виталниот статус бил познат на крајот од клиничката студија за 99,6% од пациентите.

Популацијата која учествувала во клиничката студија била распределена според годините: 1598 пациенти (48,5%) ≤65 години, 321 (9,7%) 65-75 години и 20 (0,6%) ≥75 години. Имало 2358 пациенти со нормална бубрежна функција или лесно оштетување на бубрезите, 832 со умерено и 107 со тешко или ренално оштетување во краен стадиум. Имало 61% мажи, просечната возраст била 65 години и просечниот BMI бил 33 kg/m². Просечното времетраење на дијабетесот било 13,9 години.

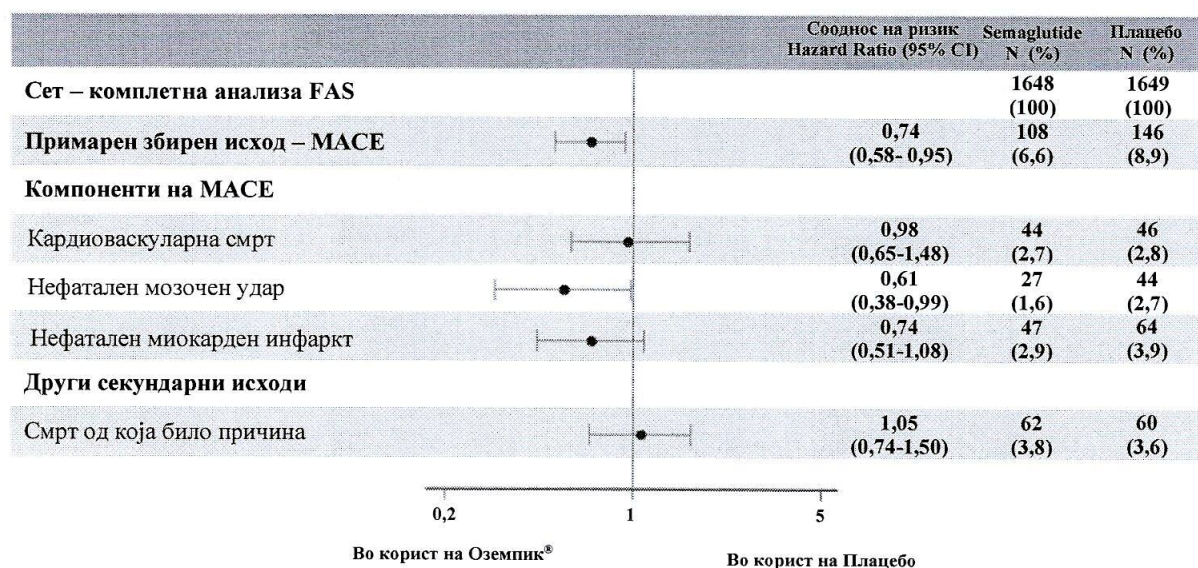
Примарен краен исход било времето од рандомизацијата до првото настанување на каков било голем несакан кардиоваскуларен настан (MACE): кардиоваскуларна смрт, нефатален миокарден инфаркт или нефатален мозочен удар.

Вкупниот број на исходи на примарните MACE компоненти бил 254, вклучувајќи 108 (6,6%) со semaglutide и 146 (8,9%) со плацебо. Погледнете ја сликата 4 за резултатите од примарните и секундарните кардиоваскуларни исходи. Третманот со semaglutide резултирал со 26% намалување на ризикот за примарниот композитен исход (смрт од кардиоваскуларни причини, нефатален миокарден инфаркт или нефатален мозочен удар). Вкупниот број на настани на кардиоваскуларна смрт, нефатален миокарден инфаркт и нефатален мозочен удар бил 90, 111 и 71, соодветно, вклучително и 44 (2,7%), 47 (2,9%) и 27 (1,6%), соодветно со semaglutide (слика 4). Намалувањето на ризикот за примарниот композитен исход воглавно се должел на намалување на

стапката на нефатален мозочен удар (39%) и нефатален миокарден инфаркт (26%) (слика 3).



Слика 3 Каплан – Мајеров графикон на времето до првото настанување на примарниот композитен исход: кардиоваскуларна смрт, нефатален миокарден инфаркт или нефатален мозочен удар (SUSTAIN 6)



Слика 4 Forest plot Графикон: Анализи на времето до првото настанување на композитниот исход, поединечните компоненти и смрт од која било причина (SUSTAIN 6)

Во тек на испитувањето имало 158 настани на нова или влошена нефропатија. Соодносот на ризик [95% CI] за времето до појава на нефропатија (нова појава на



перзистентна макроалбуминурија, перзистентно удвојување на серумскиот креатинин, потреба за континуирана бубрежна заместителна терапија и смрт поради бубрежна болест) изнесувал 0,64 [0,46; 0,88] кој се должел воглавно на нова појава на перзистентна макроалбуминурија.

Во 52-неделно двојно слепо испитување (STRIDE, NCT04560998), 792 пациенти со дијабетес тип 2 и периферна артериска болест со интермитентна клаудикација, Фонтен стадиум IIa, беа рандомизирани или на semaglutide 1 mg еднаш неделно или на плацебо, покрај стандардна грижа. Примарната крајна точка беше промената во максималното растојание на одење на тест со константно оптоварување на лента за трчање, од почетокот до 52-рата недела. Потврдните секундарни крајни точки беа промената во резултатот од Прашалникот за васкуларен квалитет на живот-6 (VascuQoL-6) од почетокот до 52-рата недела и промената во растојанието на одење без болка од почетокот до 52-рата недела. VascuQoL-6 е прашалник кој ги вклучува домените болка, социјално и емоционално влијание и ограничувања на активноста. Резултатот се движи од 6 до 24, при што повисоките резултати укажуваат на подобра здравствена состојба. Просечната возраст на популацијата во испитувањето беше 67 години, а 75,4% од пациентите беа мажи. Просечниот BMI беше 29,6 kg/m², а просечното времетраење на дијабетесот беше 13,3 години.

Во STRIDE, третманот со semaglutide 1 mg еднаш неделно резултираше со статистички значајно подобрување на резултатите од функционалниот капацитет (максимално растојание на одење, растојание на одење без болка) и симптомите и влијанијата на интермитентна клаудикација пријавени од пациентите (вкупен резултат на VascuQoL-6) во 52-та недела во споредба со плацебо. Релативното подобрување од 13% претставува медијанска промена во максималното растојание на одење од 26 метри на лента за трчање со константно оптоварување [12-41] 95% CI (Табела 10).

Табела 10: Резултати за функционален капацитет и вкупен резултат на VascuQoL-6 од STRIDE

Намера на лекување ^a	Оземпик N = 396	Плацебо N = 396
Максимално растојание за пешачење (метри), 52-ра недела		
Медијана основна ^b	184.50	185.75
Однос кон почетната медијана	1.21	1.08
Сооднос на третман (HL проценка) [95% CI] ^c	1.13 [1.056, 1.211] *	
Пациенти (%) кои доживеале значајна промена ^d	49.1	35.1
Растојание на одење без болка (метри), 52-ра недела		
Медијана основна ^b	119.00	109.00
Однос кон почетната медијана	1.21	1.10
Сооднос на третман (HL проценка) [95% CI] ^c	1.11 [1.033, 1.197] *	



Вкупен резултат на VasuQol-6, 52-ра недела		
Медијана основна ^b	15.0	15.0
Однос кон почетната медијана	2.0	1.0
Сооднос на третман (HL проценка) [95% CI] ^c	1.00 [0.478, 1.518]*	

HL = (Hodges-Lehmann) Хоџис-Леман-ова проценка на поместувањето на локацијата (медијана на сите парни разлики помеѓу semaglutide и плацебо);

CI = (confidence interval) интервал на доверба.

^a Популацијата со намера за лекување ги вклучува сите рандомизирани пациенти. Податоците кои недостасуваат во 52-та недела поради смрт или физичка неможност за вршење проценки на тестот на лента за трчање беа обработени со користење на композитна стратегија. Податоците кои недостасуваат по почетната посетата од други причини беа импутирани со користење на повеќекратна импутација во рамките на групи дефинирани со рандомизираниот третман и статусот на завршување во 52-та недела.

^b Почетната состојба беше дефинирана како просек од мерењата на растојанието на одење направени на почетната посета (недела 0).

^c 95% CI беа проценети со методот Хоџис-Леман.

* $p < 0,05$ (двострано) за супериорност на semaglutide наспроти плацебо добиено со Wilcoxon-rank sum тест, прилагодено за мултипликација.

^d Значајната промена кај пациентот за максималното растојание на одење во 52-та недела е дефинирана како подобрување од најмалку 1,2 (20%) во однос на почетното растојание на одење. Овие проценки се добиени од анализата базирана на сидро (anchor-based analysis), базирана на подобрување од 1-категорија на скалата PGI-S (Patient Global Impression of Severity-глобален впечаток за сериозност на пациентот). Бинарната крајна точка е анализирана со користење на логистички регресионен модел со рандомизираниот третман како фиксен фактор.

Ефекти врз бубрежите

Во двојно слепа студија за бубрежниот исход (FLOW), 3 533 пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и хронична бубрежна болест со eGFR од 50-75 ml/min/1,73 m² и UACR >300 и <5000 mg/g, или eGFR 25-<50 ml/min/1,73 m² и UACR од >100 и <5000 mg/g, беа рандомизирани да примаат semaglutide 1 mg еднаш неделно или соодветно плацебо покрај стандардната грижа.

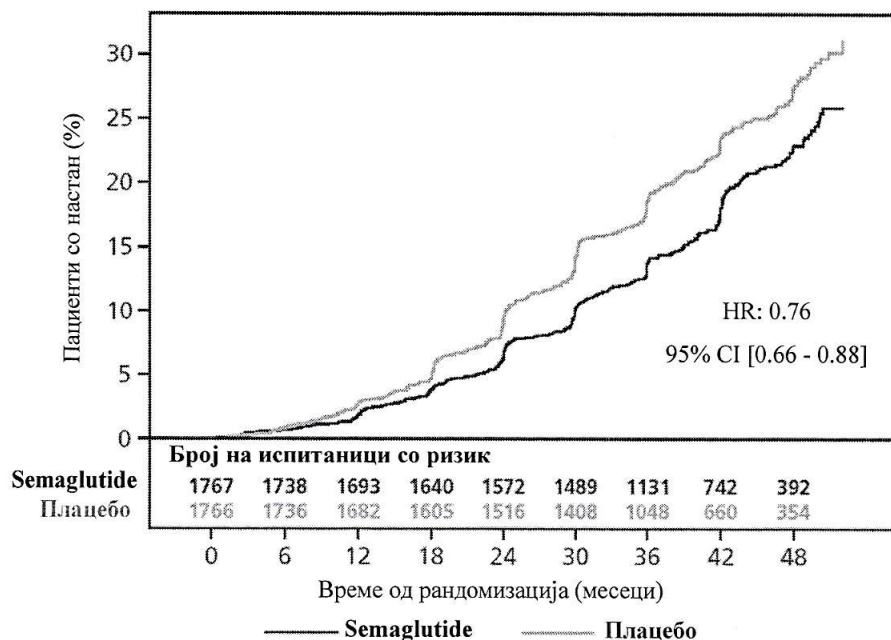
Истражувањето беше прекинато порано поради ефикасноста, следејќи ја планираната интерим анализа базирана на препораката од независниот Комитет за мониторинг на податоци. Медијаната на времето на следење беше 40,9 месеци.

Просечната возраст на популацијата беше 66,6 години, а 69,7% од испитаниците беа мажи. Просечниот BMI на почетокот беше 32,0 kg/m².

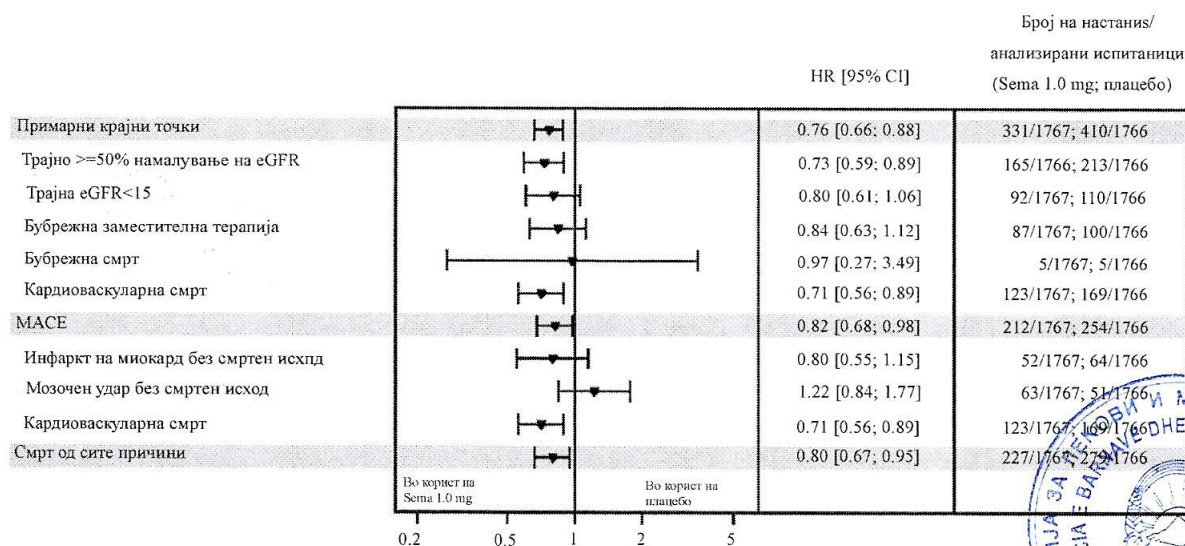
Просечното времетраење на дијабетесот на почетокот беше 17,4 години, а просечниот HbA1c на почетокот беше 7,8% (61,5 mmol/mol). Просечната вредност на eGFR на почетокот беше 47 ml/min/1,73 m², а медијаната на UACR беше 568 mg/g. На почетокот, околу 95% од пациентите беа третирани со инхибитори на ренин-ангиотензин-алдостеронскиот систем, а 16% со SGLT2 инхибитори.

Semaglutide се покажа супериорен во однос на плацебо, дополнително на стандардната грижа, во спречување на примарниот композитен исход на трајно намалување на eGFR $\geq 50\%$, појава на трајна eGFR <15 ml/min/1,73 m², иницирање на хронична бубрежна заместителна терапија, бубрежна смрт или кардиоваскуларна смрт со сооднос на ризик од 0,76 [0,66; 0,88]_{95% CI}, што одговара на релативно намалување на ризикот од напредување на бубрежната болест од 24% (види слика 5). Индивидуалните компоненти на примарниот композитен исход придонесоа за ефектот на третманот, но имаше неколку смртни случаи поради бубрежни заболувања (види слика 6).

Semaglutide покажа супериорност во однос на плацебо, дополнително на стандардната грижа, во намалување на годишната стапка на промена во eGFR со проценета разлика во третманот од 1,16 (ml/min/1,73m²/година) [0,86; 1,47]^{95%} CI. Третманот со semaglutide го подобри вкупното преживување со значително намалување на смртноста од сите причини (види слика 6).



Слика 5: Кумулативна функција на инцидената на времето до првата појава на примарниот составен исход: појава на трајно намалена eGFR $\geq 50\%$, појава на траен eGFR < 15 ml/min/1,73 m², иницирање хронична бубрежна заместителна терапија, смрт поради бубрежна болест или кардиоваскуларна смрт (FLOW)



Слика 6 Линиски графикон: анализи на времето до појава на првиот примарен композитен исход и неговите компоненти, појава на прв MACE и неговите компоненти и смрт од сите причини (FLOW)

Телесна тежина

По една година третман, намалување на телесната тежина од $\geq 5\%$ и $\geq 10\%$ било постигнато кај повеќе пациенти кои земале 0,5 mg semaglutide (46% и 13%) и 1 mg (52-62% и 21-24%) во споредба со активните компаратори sitagliptin (18% и 3%) и exenatide ER (17% и 4%).

Во 40-неделна клиничка студија наспроти dulaglutide намалување на телесната тежина од $\geq 5\%$ и $\geq 10\%$ било постигнато за повеќе пациенти кои земале 0,5 mg semaglutide (44% и 14%) во споредба со 0,75 mg dulaglutide (23% и 3%) и 1 mg semaglutide (до 63% и 27%) во споредба со 1,5 mg dulaglutide (30% и 8%).

Значајно и одржливо намалување на телесната тежина од првичната до 104тата недела било забележано со 0,5 mg semaglutide и 1 mg semaglutide наспроти 0,5 mg и 1 mg плацебо, како надополување на стандардната грижа (-3,6 kg и -4,9 kg наспроти -0,7 kg и -0,5 kg, соодветно) во SUSTAIN 6.

Во клиничкото истражување за исходот врз бубрезите, FLOW, третманот со semaglutide 1 mg резултираше со одржливо намалување на телесната тежина во 104-та недела во споредба со плацебо, дополнително на стандардната грижа (-5,6 kg за semaglutide и -1,4 kg за плацебо).

Крвен притисок

Значајно намалување на средниот систолен крвен притисок било забележано кога 0,5 mg semaglutide (3,5-5,1 mmHg) и 1 mg semaglutide (5,4-7,3 mmHg) биле користени во комбинација со орални антидијабетични медицински производи или базален инсулин. За дијастолниот крвен притисок, немало значајни разлики помеѓу semaglutide и компараторот.

Педијатриска популација

Европската агенција за лекови ја одложи обврската за поднесување на резултати од студиите со semaglutide кај една или повеќе подгрупи на педијатриска популација со дијабетес тип 2 (погледнете го делот 4.2).

5.2 Фармакокинетски својства

Во споредба со нативниот GLP-1, semaglutide има продолжен полуживот од околу 1 недела што е соодветно за супкутана администрација еднаш неделно. Главниот механизам за продолжувањето е врзување за албумините, што резултира со намален ренален клиренс и заштита од метаболичка деградација. Исто така, semaglutide е стабилизан, односно не подлежи на деградација од страна на ензимот DPP-4.

Апсорпција

Максимална концентрација била постигната 1 до 3 дена по дозирањето. Рамнотежна состојба била постигната по 4-5 недели еднаш неделна администрација. Кај пациенти со дијабетес тип 2, просечната концентрација во рамнотежна состојба по супкутана администрација на 0,5 mg и 1 mg semaglutide била приближно 16 nmol/L и 30 nmol/L,

соодветно. Изложеноста на semaglutide се зголемувала пропорционално со дозата, за дозите од 0,5 mg и 1 mg. Слична изложеност била постигната со супкутана администрација на semaglutide во абдоменот, надколеницата или надлактицата. Апсолутната биорасположливост на semaglutide по поткожна администрација била 89%.

Дистрибуција

Просечниот волумен на дистрибуција на semaglutide по поткожна администрација кај пациенти со дијабетес тип 2 бил приближно 12,5 L. Semaglutide значително се врзува за плазма албумините (>99%).

Метаболизам/Биотрансформација

Пред екскреција, semaglutide значително се метаболизира преку протеолитичко разложување на пептидниот скелет и секвенционална бета-оксидација на масните киселини во страничниот ланец. Ензимот неутрална ендопептидаза (NEP) се очекува да биде вклучен во метаболизмот на semaglutide.

Елиминација

Во студија со единечна супкутана доза на радиоактивно-означен semaglutide, откриено е дека главни патишта на екскреција на semaglutide-поврзани супстанции се екскреција преку урина и фецес; приближно 2/3 од semaglutide-поврзаните супстанции се екскретираат преку урината и приближно 1/3 преку фецесот. Приближно 3% од дозата била елиминирана како интактен semaglutide преку урината. Кај пациенти со дијабетес тип 2 клиренсот на semaglutide бил приближно 0,05 L/h. Со полуживот на елиминација од приближно 1 недела, semaglutide ќе биде присутен во циркулацијата 5 недели по последната доза.

Посебна група на пациенти

Возрасни

Возраста немала ефект врз фармакокинетиката на semaglutide, врз основа на резултатите од студиите од фаза 3а кои вклучувале пациенти на возраст од 20-86 години.

Пол, раса и етничка припадност

Полот, расата (Бела, Црна или Афроамериканска, Азијска) и етничката припадност (Хиспанска или Латино, не-Хиспанска или –Латино) немаа ефект врз фармакокинетиката на semaglutide.

Телесна тежина

Телесната тежина има ефект врз изложеноста на semaglutide. Повисоката телесна тежина резултира со помала изложеност; 20% разлика во телесната тежина кај поединците ќе резултира со приближно 16% разлика во изложеноста. Дозите на semaglutide од 0,5 mg и 1 mg обезбедуваат соодветна системска изложеност во опсег на телесната тежина од 40-198 kg.



Ренални нарушувања

Реналното нарушување не влијае на фармакокинетиката на semaglutide на клинички значаен начин. Ова било прикажано со единечна доза од 0,5 mg semaglutide за пациенти со различни степени на ренално оштетување (лесно, умерено, тешко или пациенти на дијализа) во споредба со лица со нормална ренална функција. Ова било покажано и кај субјекти со дијабетес тип 2 и со ренално нарушување врз основа на податоците од студиите од фаза 3а, иако искуството кај пациентите со ренална болест во краен стадиум било ограничено.

Хепатални нарушувања

Хепаталното нарушување немало никакво влијание на изложеноста на semaglutide. Фармакокинетиката на semaglutide била оценета во студија со единечна доза од 0,5 mg semaglutide, кај пациенти со различни степени на хепатално оштетување (лесно, умерено, тешко) во споредба со лица со нормална хепатална функција.

Педијатриска популација

Semaglutide не е испитуван кај педијатриски пациенти.

Имуногеност

Развојот на анти-semaglutide антитела при третман со 1 mg semaglutide се појавува ретко (погледнете во дел 4.8) и одговорот не влијае на фармакокинетика на semaglutide.

5.3 Предклинички податоци за безбедност

Предклиничките податоци не откриваат посебни штетни дејства врз луѓето базирано на конвенционални студии за безбедност во фармакологијата, токсичноста од повторени дози или генотоксичност.

Несмртоносни тиреоидни С-клеточни тумори забележани кај глодари се класен ефект за GLP-1 рецептор агонистите. Во двегодишни студии за канцерогеност кај стаорци и глупци, semaglutide предизвикал несмртоносни тиреоидни С-клеточни тумори при клинички значајна изложеност. Не биле забележани други тумори поврзани со третманот. С-клеточниот тумор кај глодарите е предизвикан преку не-генотоксичен, специфичен GLP-1 рецептор-посредуван механизам, кон кои глодарите се особено чувствителни. Релевантноста за луѓето се смета за ниска, но сепак не може комплетно да се исклучи.

Во студиите за плодност кај стаорци, semaglutide не влијаел врз процесот на парење или на машката плодност. Кај женски стаорци, зголемување на должината на еструсниот циклус и мало намалување на согрома lutea (овулациите) биле забележани при дози поврзани со намалување на телесната тежина на мајките.

Во студиите за ембрио-фетален развој кај стаорци, semaglutide предизвикал ембриотоксичност при подклинички значајна изложеност. Semaglutide предизвикал значително намалување на телесната тежина на мајките и намалување на ембрионалниот опстанок и раст. Кај фетусите, забележани се големи скелетни и висцерални малформации, вклучувајќи ефекти врз долгите коски, ребрата, пршлените,

опашката, крвните садови и коморите на мозокот. Механистичките проценки покажаа дека ембриотоксичноста вклучува GLP-1 рецептор посредувани оштетувања на снабдувањето со хранливи материи на ембрионот низ жолчната кеса (yolk sac) на стаорецот. Поради специфичните разлики во анатомијата и функцијата на жолчната кеса и како резултат на недостаток на GLP-1 рецепторна експресија во жолчната кеса на не-човечки примати, овој механизам се смета дека е малку веројатно да биде од значење за луѓето. Сепак, директниот ефект на semaglutide врз фетусите не може комплетно да се исклучи.

Во развојни студии на токсичност кај зајаци и *супомолгус* мајмуни, забележан е зголемен број на прекинувања на бременоста и лесно зголемена инциденца на абнормалности кај фетусот при клинички значајна изложеност. Резултатите се совпаднале со значително намалување на телесната тежина кај мајките до 16%. Не е познато дали овие ефекти се поврзани со намалената консумација на храна кај мајките како директен GLP-1 ефект.

Постнаталниот раст и развој биле оценувани кај *супомолгус* мајмуни. Доенчињата биле малку помали при породувањето, но закрепнале за време на периодот на лактација.

Кај млади стаорци, semaglutide предизвикал одложено сексуално созревање и кај мажјаците и кај женките. Тоа одложување немало никакво влијание врз плодноста и репродуктивниот капацитет на ниту еден пол, ниту врз способноста на женките за одржување на бременоста.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ СОСТОЈКИ

6.1 Листа на помошни супстанции

Динатриум фосфат дихидрат
Пропилен гликол
Фенол
Хлороводородна киселина (за прилагодување на pH)
Натриум хидроксид (за прилагодување на pH)
Вода за инјекции

6.2 Некомпатибилности

Во отсуство на студии за компатибилност, овој медицински производ не смее да се меша со други медицински производи.

6.3 Рок на траење

Пред првото отворање

Оземпик® 0,25 mg, Оземпик® 0,5 mg и Оземпик® 1 mg
3 години.



По првото отворање

Рок на траење по првото отворање: 6 недели.

Да се чува на температура под 30°C или во фрижидер (2°C до 8°C). Не го замрзнувајте Оземпик®. Кога не го употребувате пенкалото, чувајте го затворено со капачето за да го заштитите од светлина.

6.4 Посебни мерки на претпазливост при чување

Да се чува во фрижидер (2°C до 8°C). Да се чува подалеку од делот за замрзнување. Не го замрзнувајте Оземпик®.

Чувајте го капачето на пенкалото за да го заштитите од светлина.

За условите на чување по првото отворање на медицинскиот производ, погледнете го делот 6.3.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Стаклен патрон од 1,5 ml или 3 ml (стакло тип 1) затворен на едниот крај со гумен клип (хлоробутил), а на другиот крај со алуминиумско капаче со ламинирана гумена мембрана (бромобутил/полиизопрен). Патронот е сместен во претходно наполнето пенкало за еднократна употреба направено од полипропилен, полиоксиметилен, поликарбонат и акрилонитрил бутадиен стирен.

Големина на пакувања:

0,25 mg Оземпик® раствор за инјектирање

Секое претходно наполнето пенкало содржи 1,5 ml раствор, со кое може да се инјектираат 4 дози од 0,25 mg.

1 претходно наполнето пенкало и 4 НовоФаин® Плус игли за еднократна употреба.

0,5 mg Оземпик® раствор за инјектирање

Секое претходно наполнето пенкало содржи 1,5 ml раствор, со кое може да се инјектираат 4 дози од 0,5 mg.

1 претходно наполнето пенкало и 4 НовоФаин® Плус игли за еднократна употреба.

1 mg Оземпик® раствор за инјектирање

Секое претходно наполнето пенкало содржи 3 ml раствор, со кое може да се инјектираат 4 дози од 1 mg.

1 претходно наполнето пенкало и 4 НовоФаин® Плус игли за еднократна употреба.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување и друго ракување со лекот

Пациентот треба да се советува да ја фрли иглата за инјектирање после секое инјектирање и да го чува пенкалото без прикачена игла за инјектирање на него. Ова



може да спречи блокирање на иглите, контаминација, инфекција, истекување на раствор и погрешно дозирање.

Пенкалото треба да го употребува само едно лице.

Оземпик® не треба да се користи ако растворот не е бистар и безбоен или речиси безбоен.

Оземпик® не треба да се користи ако веќе бил замрзнат.

Оземпик® може да се администрира со 30G, 31G и 32G игли за еднократна употреба со должина до 8 mm.

Неискористениот медицински производ и друг отпаден материјал треба да се отстранат во согласност со локалните барања.

7. НАЧИН НА ИЗДАВАЊЕ НА ЛЕКОТ

Лекот се издава во аптека само на рецепт (P).

8. НОСИТЕЛ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Ново Нордиск Фарма ДООЕЛ
ул. „Никола Кљусев“ бр. 11
1000 Скопје
РС Македонија

9. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

11-8876/2 од 14.11.2024 – Оземпик® 0,25 mg
11-8875/2 од 14.11.2024 – Оземпик® 0,5 mg
11-8874/2 од 14.11.2024 – Оземпик® 1 mg
11-8734/1 од 16.07.2025 – Оземпик® 0,25 mg
11-8735/1 од 16.07.2025 – Оземпик® 0,5 mg
11-7636/1 од 16.07.2025 – Оземпик® 1 mg

10. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

За Оземпик® 0,25 mg - 11-8876/2; Оземпик® 0,5 mg - 11-8875/2 и
Оземпик® 1 mg - 11-8874/2:

Датум на првото одобрение: 21.11.2019 година

Датум на обнова на одобрението: 14.11.2024 година

За Оземпик® 0,25 mg - 11-8734/1; Оземпик® 0,5 mg - 11-8735/1 и
Оземпик® 1 mg - 11-7636/1:

Датум на првото одобрение: 16.07.2025

11. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Мај 2026



