



Live webinar

„KARDIOVASKULARNI UČINCI LIJEKOVA IZ SKUPINE AGONISTA GLP-1 RECEPTORA“

Zagreb, 12. studeni 2020; 14.00-15.30 sati

Putem poveznice: <https://us02web.zoom.us/j/86879002568>

u organizaciji Hrvatskog društva farmakologa (HDF) i Hrvatskog društva za kliničku farmakologiju i terapiju (HDKFiT), Hrvatskog liječničkog zbora, 12. studenog 2020. održat će se *live webinar* pod nazivom „Kardiovaskularni učinci lijekova iz skupine agonista GLP-1 receptora“, uz sudjelovanje eminentnih stručnjaka iz područja:

- Doc. dr. sc. Jelena Barilar Osmanović, dr. med.

(*Zavod za farmakologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu*)

OPĆI PRINCIPI GLP-1 SIGNALIZACIJE

- Doc. dr. sc. Miro Bakula, dr.med.

(*Odjel za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinička bolnica „Sveti duh“*)

ZAŠTO SU KARDIOVASKULARNI UČINCI AGONISTA GLP-1 RECEPTORA ZNAČAJNI ZA KLINIČKE ISHODE?

- Dr. sc. Viktorija Erdeljić-Turk, dr. med.

(*Zavod za kliničku farmakologiju, Klinički bolnički centar Zagreb*)

FARMAKOEKONOMSKI ASPEKTI PRIMJENE AGONISTA GLP-1 RECEPTORA



Osnovna tema webinar-a:

„Glucagon-like peptide 1“ (GLP-1), endogeni je peptid koji uz glukagon vezanjem na GLP-1 receptor na β stanicama u gušteriči regulira proizvodnju inzulina. U bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 opaženo je smanjenje koncentracije endogenog GLP-1 te su zbog toga razvijeni brojni agonisti GLP-1 receptora koji se koriste u terapiji, a pokazuju niz prednosti pred starijim generacijama antidiabetika.

Organizacioni odbor webinar-a:

Jasenka Mršić-Pelčić

Dinko Vitezić

Melita Šalković-Petrišić

Dubravka Švob Štrac

Viktorija Erdeljić-Turk

Jelena Barilar Osmanović

Miro Bakula

Matea Nikolac Perković

Generalni sponzor:

NOVO NORDISK

Zlatni sponzor:

ELI LILLY

Sponzor:

SANOFI

Medijski pokrovitelj:

PHARMABIZ

SAŽETCI IZLAGANJA

Doc. dr. sc. Jelena Osmanović Barilar

Zavod za farmakologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

OPĆI PRINCIPI GLP-1 SIGNALIZACIJE

Glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1) je peptidni hormon koji nastaje posttranslacijskom modifikacijom proglukagona. U najvećoj se mjeri sintetizira i luči iz enteroendokrinih L-stanica smještenih u crijevima i iz određenih neurona unutar jezgre tracta solitariusa u moždanom deblu i u hipotalamusu. Međutim, endogeni GLP-1 se brzo razgrađuje prvenstveno dipeptidil peptidazom-4 (DPP-4), te mu je poluživot svega 2 minute. Svoje učinke ostvaruje vežući se na G –proteinski glukagonu sličan peptid-1 receptor (GLP-1R) te dovodi do aktivacije niza drugih glasnika. GLP-1R se nalazi u mnogim tkivima: gušterići, probavnom sustavu, mozgu, srcu, bubrežima, masnom tkivu, plućima, kostima i mišićima te vrlo zanimljivo i na stanicama imunološkog sustava. Vezanje GLP-1 na GLP-1R može dovesti do aktivacije adenilat ciklaze koja povećava proizvodnju cAMP, dovodeći do povišene razine unutarstaničnog Ca²⁺, što na primjer u gušterići pojačava lučenje inzulina. Dodatno GLP-1 u drugim tkivima može aktivirati β-arestin 1 i 2 te MAP kinazni sustav, te tako modulirati staničnu proliferaciju i apoptozu. U mozgu GLP-1 regulira tjelesnu težinu, osjećaj sitosti, kao i određene neuroendokrine i bihevioralne funkcije. Uz insulinotropne učinke, periferna aktivacija GLP-1 signalnog puta ima učinak na razne organe, a posebno je zanimljiv njegov učinak na srce i krvne žile, obzirom da baš taj organski sustav najviše strada kod pacijenata s dijabetesom. U endotelu krvnih žila aktivira cGMP dovodeći do povećanog stvaranje NO i vazodilatacije. U pretkliničkim istraživanjima GLP-1 agonisti povećavaju kontraktilnost lijeve klijetke (LV) i smanjuju puls u mirovanju (HR) te imaju blagotvorne učinke na oporavak nakon ishemije/reperfuzijske ozljede. GLP-1 je važan ne samo za održavanje homeostaze glukoze u organizmu i regulaciju tjelesne težine, nego ima i povoljan učinak na kardiovaskularni sustav.

Doc. dr. sc. Miro Bakula, dr.med.

(*Odjel za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinička bolnica „Sveti duh“*)

**ZAŠTO SU KARDIOVASKULARNI UČINCI AGONISTA GLP-1 RECEPTORA
ZNAČAJNI ZA KLINIČKE ISHODE?**

Šećerna bolest tipa 2 je kronična bolest s visokom prevalencijom koja kontinuirano raste. Vodeći uzrok smrtnosti osoba oboljelih od šećerne bolesti je i nadalje kardiovaskularna bolest. Pri odabiru antidiabetika primarni cilj bi trebao biti njihov učinak na prevenciju kardiovaskularnih komplikacija i kardiovaskularna sigurnost. Šećerna bolest tipa 2 nosi povećan rizik od kardiovaskularnih (KV) (infarkt miokarda, moždani udar i periferna vaskularna bolest) i mikrovaskularnih (retinopatija, nefropatija, neuropatija) komplikacija. Regulacija glikemije je učinkovita strategija u prevenciji mikrovaskularnih komplikacija, no njen učinak na smanjenje KV komplikacija je manje siguran. Agonisti peptida-1 sličnog glukagonu (GLP-1) učinkovito snizuju razinu glukoze u krvi, ali imaju i potencijalno pozitivan učinak na druge tradicionalne (tjelesna masa, krvni tlak i LDL kolesterol) i netradicionalne čimbenike rizika (upala, disfukcija endotela, vazodilatacija, natriureza, koronarna ishemija, srčana slabost, povećanje razine dušičnog oksida, inhibicija adhezijskih molekula i prokoagulantnih čimbenika te smanjenje oksidativnog stresa). Aktualno su dostupni rezultati šest velikih KV studija s agonistima GLP-1 receptora. Uspoređivani su liksisenatid (ELIXA), liraglutid (LEADER), semaglutid (SUSTAIN-6), dugodjelujući eksenatid (EXSCEL), albiglutid (HARMONY) i dulaglutid (REWIND) s placebom i standardnim liječenjem tijekom 2-5 godina. Rezultati studija LEADER, SUSTAIN-6, HARMONY i REWIND su pokazali smanjenje učestalosti velikih KV ishoda u bolesnika aktivno liječenih agonistima GLP-1 receptora, dok ELIXA i EXSCEL nisu. Povoljni KV učinak je specifičan za molekule koje omogućuju duže djelujući agonizam na GLP-1 receptor. Istraživači nisu identificirali značajnu heterogenost zaštitnog učinka agonista GLP-1 receptora na rizik od velikih KV događaja u osoba sa i onih bez poznate KV bolesti što ukazuje na povoljne učinke i u primarnoj i sekundarnoj prevenciji. Zaključno, obzirom da agonisti GLP-1 receptora, povrh svog metaboličkog učinka na glukoregulaciju, imaju direktni povoljan učinak na kardiovaskularne kliničke ishode, međunarodne smjernice preporučuju propisivanje agonista GLP-1 receptora već u prvoj liniji s metforminom u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i visokim KV rizikom ili u prvoj liniji bolesnika koji ne podnose metformin.

Dr. sc. Viktorija Erdeljić-Turk, dr. med.

(Zavod za kliničku farmakologiju, Klinički bolnički centar Zagreb)

FARMAKOEKONOMSKI ASPEKTI PRIMJENE AGONISTA GLP-1 RECEPTORA

Povećani pritisci na zdravstveni budžet, kako trenutačno zbog pandemije COVID-19 tako i zbog limitiranih mogućnosti za njegovo povećanje u budućnosti, nalažu racionalno trošenje ograničenih sredstava. Dijabetes je složena i progresivna bolest povezana sa značajnim kliničkim i ekonomskim teretom. Procjenjuje se da troškovi za lijekove u liječenju dijabetesa predstavljaju manje od 10% ukupnog ekonomskog tereta bolesti, dok predominantni trošak čini liječenje komplikacija bolesti. Rizik mikro i makrovaskularnih komplikacija može se smanjiti dobrom regulacijom glikemije te kontrolom rizičnih čimbenika kao što su tjelesna težina, hipertenzija i hiperlipidemija. Agonisti glukagonu sličnog peptida 1 (GLP-1 agonisti) (na našem tržištu su dostupni dulaglutid, eksenatid, liksisenatid, liraglutid, semaglutid) u većine bolesnika se ne propisuju kao inicijalna terapija dijabetesa tipa 2. U bolesnika koji nemaju zadovoljavajuću glukoregulaciju uz inicijalnu terapiju, GLP-1 agonisti mogu se propisati uz metformin i/ili druge antidiabetike u bolesnika u kojih je primarni cilj izbjegavanje hipoglikemije, redukcija tjelesne težine te u bolesnika s čimbenicima rizika za kardiovaskularnu bolest. Unatoč visokoj cijeni liječenja, većina farmakoekonomskih studija potvrdila je troškovnu učinkovitost ovih lijekova u odnosu na derivate sulfanilureje, inhibitore dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4) te primjenu bazalnog inzulina. Pri tome su ključni parametri za troškovnu učinkovitost bili veća redukcija u razini HbA1C, vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka te izbjegavanje vaskularnih komplikacija u odnosu na komparatore. Većina studija troškovne učinkovitosti rezultirala je većim dobitkom u kvaliteti prilagođenim godinama života (*engl. Quality Adjusted Life Years*) uz manji ili veći dodatni trošak za jednu kvalitetom prilagođenu godinu života od iznosa ispod praga spremnosti za plaćanje društva (*engl. Willingness-To-Pay Threshold*). Rezultati farmakoekonomskih studija koje su uspoređivale troškovnu učinkovitost GLP-1 agonista s drugim novijim antidiabeticima nisu jednoznačni; neke su potvrstile a neke nisu troškovnu učinkovitost GLP-1 agonista u odnosu na druge novije antidiabetike (Inhibitori kotransportera natrija i glukoze 2). Rezultati navedenih studija osjetljivi su kako na cijenu liječenja tako i na odabrani vremenski horizont te će nastavak istraživanja bolje odrediti troškovnu učinkovitost strategija liječenja novijim antidiabeticima. Zaključno, u bolesnika s dijabetesom tipa 2 kojima je klinički važno smanjenje tjelesne težine, izbjegavanje hipoglikemije te povoljan učinak na kardiovaskularne ishode, izbor GLP-1 agonista u 2. ili 3. liniji terapije pokazao se kao troškovno učinkovit odabir pri čemu su, uz cijenu lijeka, redukcija razine HbA1C i vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka te izbjegavanje vaskularnih komplikacija, glavni parametri zaslužni za povoljne rezultate studija troškovne učinkovitosti.

Generalni sponzor: Novo Nordisk





Bolesnici sa šećernom bolešću
tipa 2 trebaju očekivati više
nakon metformina

OSTVARITE POTENCIJAL

Ozempic®

Terapija za primjenu jedanput na tjedan
koja objedinjuje superiornu djelotvornost
i korisne KV učinke¹⁻⁵



SUPERIORNA REGULACIJA GLIKEMIJE^{1,2*}

Sniženje vrijednosti HbA_{1c} za 1,8% uz Ozempic® 1 mg
naspram 1,4% uz dulaglutid 1,5 mg²



SUPERIORNO I ODRŽANO SMANJENJE TEŽINE^{1-3*}

Više nego dvostruko veće smanjenje tjelesne težine u odnosu na dulaglutid²
(-6,5 kg uz Ozempic® 1 mg naspram -3,0 kg uz dulaglutid 1,5 mg)



DOKAZANI KORISNI KV UČINCI^{1,3†}

Smanjenje KV rizika za 26%^{1,3‡}
(primarni objedinjeni ishod koji uključuje smrt zbog KV uzroka, IM bez
smrtnog ishoda i moždani udar bez smrtnog ishoda)

KV=kardiovaskularni; IM=infarkt miokarda; ADA=Američko dijabetičko društvo;
EASD=Europsko društvo za istraživanje šećerne bolesti; GLP-1=glukagonu sličan peptid 1.

*Rezultati se odnose na Ozempic® u ispitivanjima iz programa SUSTAIN, u kojima su se primjenjivali placebo, Januvia®, Trulicity®, Bydureon® i Lantus®.^{1,2}

¹U ispitivanju SUSTAIN 6, Ozempic® je smanjio rizik od KV događaja (smrti zbog KV uzroka, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda) u odnosu na placebo u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i visokim KV rizikom koji su primali standardno liječenje.¹

²Kao dodatak standardnom liječenju, koje je uključivalo oralne antidiabetike, inzulin, antihipertenzive, diuretike i lijekove sa snižavanjem razine lipida.⁷



Za odrasle osobe sa šećernom bolešću tipa 2 i postojećom KV bolešću
usuglašene ADA/EASD smjernice iz 2018. preporučuju terapiju
agonistima GLP-1 receptora s dokazanim korisnim KV učincima⁶



HR200ZM00015, Datum sastavljanja: 10/2020.
SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

JEDANPUT NA TJEDAN
OZEMPIC®
semaglutid

Skraćeni sažetak opisa svojstava lijeka

Naziv lijeka: Ozempic® 0,25 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici; Ozempic® 0,5 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici; Ozempic® 1 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

Međunarodni naziv djelatne tvari: semaglutid. **Odobrene indikacije:** liječenje odraslih osoba s nedostatno kontroliranom šećernom bolešću tipa 2 kao dodatak dijeti i tjelovježbi

- kao monoterapija kada se metformin ne smatra prikladnim zbog nepodnošljivosti ili kontraindikacija
 - kao dodatak drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti. Za rezultate ispitivanja s obzirom na kombinacije, učinke na kontrolu glikemije i kardiovaskularne događaje te ispitivane populacije, vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1. sažetka opisa svojstava lijeka.
- Kontraindikacije:** Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:** Semaglutid se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 niti za liječenje dijabetičke ketoacidoze. Semaglutid nije zamjena za inzulin. Prijavljena je dijabetička ketoacidoza u bolesnika ovisnih o inzulinu nakon brzog prekida ili smanjenja doze inzulina kada se započelo liječenje agonistom GLP-1 receptora. Nema iskustva u bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem stupnja IV prema NYHA klasifikaciji pa se stoga primjena semaglutida ne preporučuje u tih bolesnika. Primjena agonista receptora GLP-1 može se povezati s gastrointestinalnim nuspojavama. To je potrebno uzeti u obzir pri liječenju bolesnika s oštećenjem bubrega jer mučnina, povraćanje ili dijareja mogu uzrokovati dehidraciju koja može dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije. Kod primjene agonista receptora GLP-1 primjećen je akutni pankreatitis. Bolesnike treba obavijestiti o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa. Ako se sumnja na pankreatitis, treba prekinuti primjenu semaglutida, a ako se pankreatitis potvrdi, liječenje semaglutidom ne smije se ponovno započeti. Oprez je nužan u bolesnika koji u anamnezi imaju pankreatitis. U bolesnika liječenih semaglutidom u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom moguć je povećani rizik od hipoglikemije. Rizik od hipoglikemije može se smanjiti smanjenjem doze sulfonilureje ili inzulina na početku liječenja semaglutidom. U bolesnika s dijabetičkom retinopatijom liječenih inzulinom i semaglutidom zabilježen je povećani rizik od komplikacija dijabetičke retinopatije. Po-

treban je oprez pri primjeni semaglutida u bolesnika s dijabetičkom retinopatijom liječenih inzulinom. Te je bolesnike potrebno pažljivo nadzirati i liječiti u skladu s kliničkim smjernicama. Naglo poboljšanje regulacije glukoze povezano je s privremenim pogoršanjem dijabetičke retinopatije, ali drugi mehanizmi se ne mogu isključiti. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Plodnost, trudnoća i dojenje: Ženama reproduktivne dobi preporučuje se korištenje kontracepcije tijekom liječenja semaglutidom.

Semaglutid se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće niti dojenja. Učinak semaglutida na plodnost u ljudi nije poznat. **Nuspojave:** Vrlo često: hipoglikemija kod primjene s inzulinom ili sulfonilurejom; mučnina, proljev; Često: hipoglikemija kod primjene s drugim oralnim antidiabeticima, smanjen apetit; omaglica; komplikacije dijabetičke retinopatije; povraćanje, bol u abdomenu, distenzija abdomena, konstipacija, dispepsija, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolest, eruktacija, flatulencija; kolelitijaza; umor; povišena lipaza, povišena amilaza, smanjenje težine *Manje često:* preosjetljivost; disgeuzija; povećana srčana frekvencija; akutni pankreatitis; reakcije na mjestu injiciranja *Rijetko:* anafilaktička reakcija. **Doziranje:** Početna doza je 0,25 mg semaglutida jedanput na tjedan. Nakon 4 tjedna dozu treba povećati na 0,5 mg jedanput na tjedan. Nakon najmanje 4 tjedna uz dozu od 0,5 mg jedanput na tjedan, doza se može povećati na 1 mg jedanput na tjedan kako bi se dodatno poboljšala regulacija glikemije. Semaglutid od 0,25 mg nije doza održavanja. Ne preporučuju se tjedne doze veće od 1 mg. Kad se Ozempic® dodaje već postojećem liječenju metforminom i/ili tiazolidindionom, postojeća doza metformina i/ili tiazolidindiona može se nastaviti primjenjivati bez promjene. Kad se Ozempic® dodaje postojećem liječenju sulfonilurejom ili inzulinom, treba razmotriti smanjenje doze sulfonilureje ili inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije. Nije potrebno samopraćenje glukoze u krvi radi prilagođavanja doze lijeka Ozempic®. Samopraćenje razine glukoze u krvi nužno je radi prilagođavanja doze sulfonilureje i inzulina, posebice ako je započeta terapija lijekom Ozempic®, a inzulin je smanjen. Preporučuje se smanjenje inzulina korak po korak. Nije potrebno prilagođavanje doze prema dobi niti u bolesnika s blagim,

umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega. Nije potrebno prilagodavati dozu u bolesnika s oštećenjem jetre. Iskustvo s primjenom semaglutida u bolesnika s teškim oštećenjem jetre je ograničeno. Sigurnost i djelotvornost semaglutida u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. **Način primjene:** Ozempic® se primjenjuje jedan put na tjedan u bilo koje doba dana, s ili bez obroka. Ozempic® se primjenjuje supkutanom injekcijom u abdomen, bedro ili nadlakticu. Mjesto injiciranja može se mijenjati bez prilagođavanja doze. Ozempic® se ne smije primjenjivati intravenski ili intramuskularno. **Broj odobrenja:** EU/1/17/1251/002-003, EU/1/17/1251/005. **Način izdavanja:** na recept. **Nositelj odobrenja:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danska. **Datum revizije sažetka:** 09/2020.

Prije propisivanja lijeka Ozempic® obvezno proučite posljednji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka te posljednju odobrenu uputu o lijeku.

Ozempic®, NovoFine® Plus, NovoFine® i NovoTwist® su zaštićeni žigovi u vlasništvu društva Novo Nordisk A/S.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Upute za prijavljivanje nuspojava dostupne su na www.halmed.hr.

Reference: 1. Sažetak opisa svojstava lijeka Ozempic®, 03/2020. Bagsværd, Danska: Novo Nordisk A/S 2. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):275-286. 3. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834-1844. 4. Posljednji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka Bydureon®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bydureon-epar-product-information_hr.pdf 5. Posljednji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka Trulicity®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_hr.pdf 6. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018. doi:10.2337/dc18-0033. 7. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(suppl 1):S1-S108.



HR20OZM00015, Datum sastavljanja: 10/2020.
SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

JEDANPUT NA TJEDAN
OZEMPIC®
semaglutid

Zlatni sponzor: Eli Lilly





trulicity®
dulaglutid - injekcija jednom tjedno



Sve u jednom
KLIKU



Snažna učinkovitost od prve doze^{1,*}



Primjena jedanput tjedno u brizgalici spremnoj za uporabu^{1,2}



Smanjenje KV rizika kod bolesnika sa i bez utvrđene KV bolesti^{3,†}



Dugotrajni učinak^{1,||}

Reference:

1. Zadnji odobreni sažetak svojstava opisa lijeka Trulicity

2. Upute za uporabu lijeka Trulicity

3. Gerstein HC et al. Lancet. 2019 Jun 7. [Epub ahead of print].

*Smanjenje vrijednosti glukoze natašte, prije obroka i nakon jela, †Kod osoba sa ŠBT2, || U 104 tijedna praćenja, KV = kardiovaskularni

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

PP-DG-HR-0300, 24.1.2020.

Eli Lilly (Suisse) S.A. Predstavništvo u RH, Ulica grada Vukovara 269 G, 10 000 Zagreb
Tel: +385 1 2350 999, Fax: +385 1 2305 870

Lilly

Trulicity 0,75 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica sadrži 0,75 mg dulaglutida u 0,5 ml otopine.

Trulicity 1,5 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica sadrži 1,5 mg dulaglutida u 0,5 ml otopine.

Terapijske indikacije:**Šećerna bolest tipa 2**

Trulicity je indiciran za liječenje odraslih osoba s nedovoljno dobro kontroliranom šećernom bolešću tipa 2, kao dodatak dijeti i tjelovježbi:

- kao monoterapija kada se primjena metformina ne smatra prikladnom zbog nepodnošljivosti ili kontraindikacija
- kao dodatak drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti.

Za rezultate ispitivanja koji se odnose na primjenu u kombinaciji s drugim lijekovima, učinke na regulaciju glikemije i kardiovaskularne događaje te ispitivane populacije vidjeti puni sažetak opisa svojstava lijeka, dijelove 4.4, 4.5 i 5.1.

Doziranje: Monoterapija - Preporučena doza je 0,75 mg jedanput na tjedan.

Dodatna terapija - Preporučena doza je 1,5 mg jedanput na tjedan. Za potencijalno osjetljive populacije može se razmotriti početna doza od 0,75 mg jedanput na tjedan.

Oštećenje funkcije bubrega: Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije ($eGFR < 90 \text{ i } \geq 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Izkustvo u bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti ($< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) vrlo je ograničeno pa se primjena lijeka Trulicity u toj populaciji ne može preporučiti.

Način primjene: Trulicity se primjenjuje supkutanom injekcijom u abdomen, bedro ili nadlakticu. Ne smije se primjenjivati intravenski niti intramuskularno. Doza se može primijeniti u bilo koje doba dana, neovisno o obrocima.

Kontraindikacije: Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari.

Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi:

Dulaglutid se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 niti za liječenje dijabetičke ketoacidoze. Dulaglutid nije zamjena za inzulin. Dijabetička ketoacidoza prijavljena je u bolesnika ovisnih o inzulinu nakon brzog prekida ili smanjenja doze inzulina. U bolesnika liječenih dulaglutidom prijavljena je dehidracija, posebice u početku liječenja, koja je ponekad dovela do akutnog zatajenja bubrega ili pogoršanja oštećenja bubrežne funkcije. Mnogi od prijavljenih bubrežnih štetnih događaja nastupili su u bolesnika koji su imali mučninu, povraćanje, proljev ili dehidraciju. Bolesnike koji se liječe dulaglutidom treba upozoriti na mogući rizik od dehidracije, osobito u slučaju gastrointestinalnih nuspojava, te im savjetovati da poduzmu odgovarajuće mjere opreza kako ne bi došlo do deplecije tekucine. Dulaglutid nije ispitivan u bolesnika s teškom bolešću probavnog sustava, uključujući tešku gastroparezu, pa se njegova primjena u tih bolesnika ne preporučuje.

Akutni pankreatitis Primjena agonista GLP-1 receptora povezuje se s rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. U kliničkim je ispitivanjima prijavljen akutni pankreatitis povezan s primjenom dulaglutida. Bolesnike se mora upozoriti na karakteristične simptome akutnog pankreatitisa. Posumnja li se na pankreatitis, mora se prekinuti liječenje dulaglutidom. Ako se pankreatitis potvrdi, liječenje dulaglutidom ne smije se ponovno započeti. Ako nisu prisutni drugi znakovi i simptomi akutnog pankreatitisa, povišene vrijednosti gušteričnih enzima nisu same po sebi pretkazatelj akutnog pankreatitisa.

Hipoglikemija U bolesnika koji primaju dulaglutid u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom može postojati povećan rizik od hipoglikemije. Rizik od hipoglikemije može se umanjiti smanjenjem doze sulfonilureje ili inzulina.

Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija: Dulaglutid odgadja pražnjenje želuca, što može utjecati na brzinu apsorpcije istodobno primijenjenih peroralnih lijekova. U kliničkim farmakološkim ispitivanjima opisanima u nastavku dulaglutid nije u klinički značajnoj mjeri utjecao na apsorpciju ispitivanih peroralno primijenjenih lijekova. Međutim, u bolesnika koji uzimaju perorale lijekove koji zahtijevaju brzu gastrointestinalnu apsorpciju ili formulacije s produljenim oslobađanjem treba uzeti u obzir mogućnost promijenjene izloženosti lijeku.

Plodnost, trudnoća i dojenje: Nema podataka ili su podaci o primjeni dulaglutida u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost. Stoga, ne preporučuje se koristiti dulaglutid tijekom trudnoće. Nije poznato izlučuje li se dulaglutid u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Dulaglutid se ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja. Nije poznat učinak dulaglutida na plodnost u ljudi. U štakora nije zabilježen izravan učinak na parenje ni plodnost nakon liječenja dulaglutidom.

Nuspojave: U završenim inicijalnim registracijskim ispitivanjima faze II i faze III, 4006 bolesnika bilo je izloženo dulaglutidu u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje razine glukozе. Najčešće prijavljene nuspojave u kliničkim ispitivanjima bile su gastrointestinalne nuspojave, uključujući mučninu, povraćanje i proljev. Te su nuspojave u načelu bile blage ili umjerene težine te prolazne naravi. Tim su nalazima odgovarali i rezultati dugoročnog ispitivanja kardiovaskularnih ishoda, u kojem je 4949 bolesnika bilo randomizirano za primanje dulaglutida i praćeno tijekom medijana od 5,4 godine.

Datum revizije Sažetka opisa svojstava lijeka: 21. listopad 2019.

Broj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

EU/1/14/956/001 2 brizgalice sa 0,75 mg dulaglutida

EU/1/14/956/006 2 brizgalice sa 1,5 mg dulaglutida

Datum prvog odobrenja za stavljanje lijeka u promet: 21. studenoga 2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23. kolovoza 2019.

Način i mjesto izdavanja lijeka: Lijek se izdaje na recept.

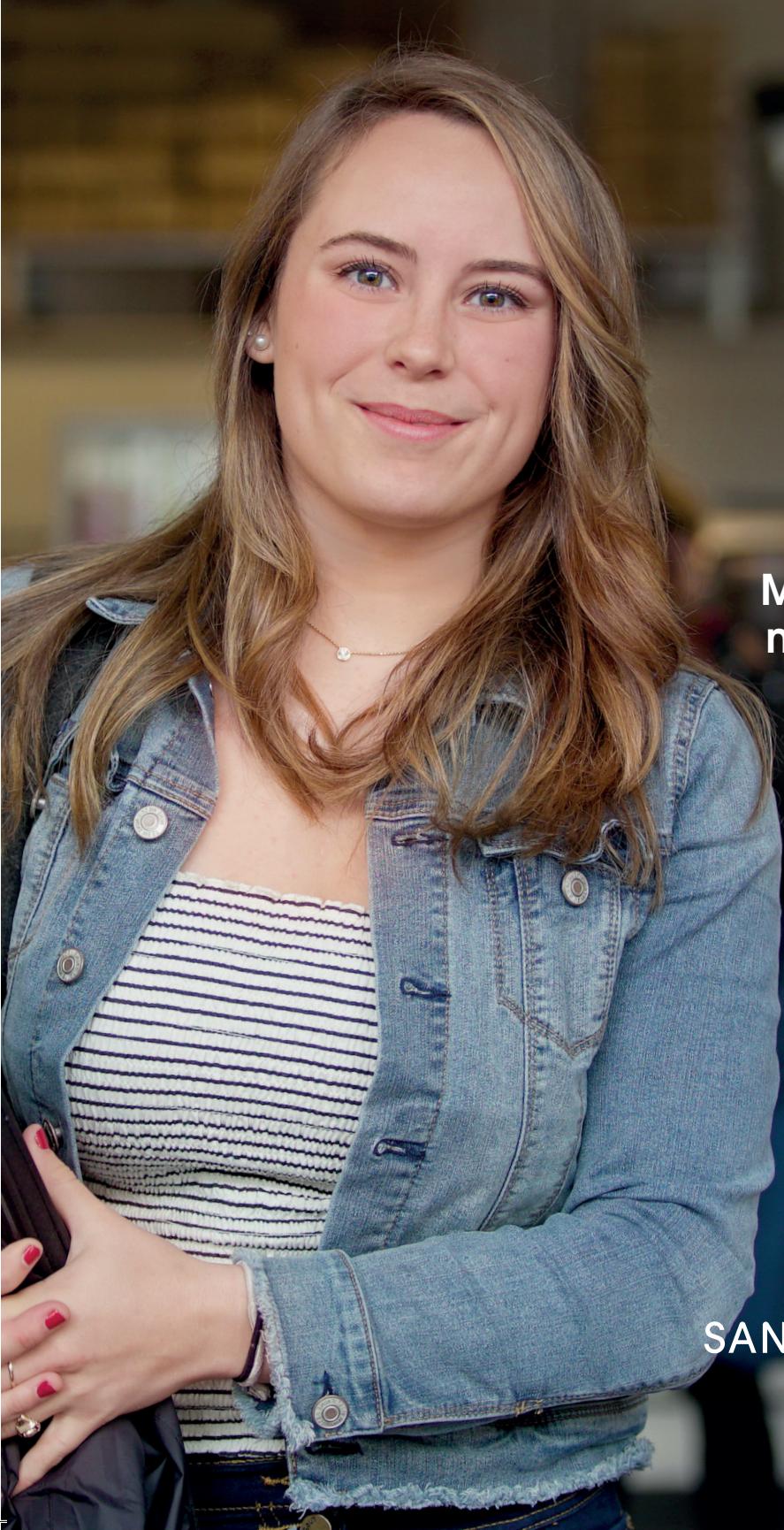
Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemska.



Sponzor: Sanofi



DIJABETES TVÓJ TIP



Sanofi kao pouzdan partner u dijabetesu donosi nove mogućnosti u liječenju i zalaže se za individualiziranu skrb svakog pojedinca, kako bi oboljeli od dijabetesa mogli kvalitetno živjeti, usprkos svojoj bolesti.

Mi vjerujemo u bolje mogućnosti za bolju kontrolu dijabetesa

SANOFI  Empowering Life

MAT-HR-2000422-1.0-11/2020