

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ozempic 0,25 mg injekční roztok v předplněném peru
Ozempic 0,5 mg injekční roztok v předplněném peru
Ozempic 1 mg injekční roztok v předplněném peru
Ozempic 2 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ozempic 0,25 mg injekční roztok

Jeden ml roztoku obsahuje 1,34 mg semaglutidu*. Jedno předplněné pero obsahuje 2 mg semaglutidu* v 1,5 ml roztoku. Jedna dávka obsahuje 0,25 mg semaglutidu v 0,19 ml roztoku.

Ozempic 0,5 mg injekční roztok

1,5 ml: Jeden ml roztoku obsahuje 1,34 mg semaglutidu*. Jedno předplněné pero obsahuje 2 mg semaglutidu* v 1,5 ml roztoku. Jedna dávka obsahuje 0,5 mg semaglutidu v 0,37 ml roztoku.

3 ml: Jeden ml roztoku obsahuje 0,68 mg semaglutidu*. Jedno předplněné pero obsahuje 2 mg semaglutidu* ve 3 ml roztoku. Jedna dávka obsahuje 0,5 mg semaglutidu v 0,74 ml roztoku.

Ozempic 1 mg injekční roztok

Jeden ml roztoku obsahuje 1,34 mg semaglutidu*. Jedno předplněné pero obsahuje 4 mg semaglutidu* ve 3 ml roztoku. Jedna dávka obsahuje 1 mg semaglutidu v 0,74 ml roztoku.

Ozempic 2 mg injekční roztok

Jeden ml roztoku obsahuje 2,68 mg semaglutidu*. Jedno předplněné pero obsahuje 8 mg semaglutidu* ve 3 ml roztoku. Jedna dávka obsahuje 2 mg semaglutidu v 0,74 ml roztoku.

*Analog lidského glukagonu podobného peptidu-1 (GLP-1) vyrobený rekombinantní DNA technologií v buňkách *Saccharomyces cerevisiae*.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý a bezbarvý či téměř bezbarvý izotonický roztok; pH = 7,4.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ozempic je indikován k léčbě dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu jako doplněk k dietním opatřením a cvičení

- jako monoterapie, pokud je metformin považován za nevhodný v důsledku nesnášenlivosti nebo kontraindikací
- jako doplněk k ostatním antidiabetikům.

Výsledky klinického hodnocení týkající se kombinací, vlivů na kontrolu glykemie, na kardiovaskulární příhody a příhody týkající se ledvin a studované populace viz body 4.4, 4.5 a 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Počáteční dávka je 0,25 mg semaglutidu jednou týdně. Po 4 týdnech se má dávka zvýšit na 0,5 mg jednou týdně. Minimálně po 4 týdnech s dávkou 0,5 mg jednou týdně se pro další zlepšení kontroly glykemie může zvýšit dávka na 1 mg jednou týdně. Minimálně po 4 týdnech s dávkou 1 mg jednou týdně se pro další zlepšení kontroly glykemie může zvýšit dávka na 2 mg jednou týdně.

Dávka 0,25 mg semaglutidu není udržovací dávkou. Týdenní dávky vyšší než 2 mg se nedoporučují.

V případě, že je přípravek Ozempic přidán ke stávající terapii metforminem a/nebo thiazolidindiony nebo k inhibitoru sodíko-glukózoového kotransportéru 2 (SGLT2), může se aktuální dávka metforminu a/nebo thiazolidindionů nebo inhibitoru SGLT2 ponechat beze změn.

V případě, že je přípravek Ozempic přidán ke stávající terapii deriváty sulfonylurey nebo inzulinem, je třeba zvážit snížení dávky derivátů sulfonylurey nebo inzulinu, aby se snížilo riziko hypoglykemie (viz body 4.4 a 4.8).

Selfmonitoring glukózy v krvi pro nastavení dávky přípravku Ozempic není nutný. Selfmonitoring glukózy v krvi je nezbytný k nastavení dávky derivátů sulfonylurey a inzulinu, zejména při zahájení léčby přípravkem Ozempic a při snížení inzulinu. Doporučuje se postupný přístup ke snižování inzulinu.

Opomenutá dávka

Jestliže dojde k opomenutí dávky, je třeba ji podat co nejdříve, a to do 5 dnů po opomenutí dávky. Pokud uplynulo více než 5 dní, opomenutá dávka léku se má vynechat a další dávka se má podat v den, na který byla původně naplánována. V každém případě pak pacienti mohou pokračovat v pravidelném schématu dávkování jednou týdně.

Změna dne podávání

Den podávání týdenní dávky lze v případě potřeby změnit za předpokladu, že doba mezi dvěma dávkami je alespoň 3 dny (>72 hodin). Po zvolení nového dne podávání se má pokračovat v dávkování jednou týdně.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší osoby

Z důvodu věku není nutná žádná úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s podáváním semaglutidu u pacientů v konečném stádiu poruchy funkce ledvin jsou omezené.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce jater jsou omezené. Při léčbě těchto pacientů semaglutidem je třeba dbát opatrnosti (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost semaglutidu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Subkutánní podání

Přípravek Ozempic se aplikuje subkutánní injekcí do břicha, stehna nebo horní části paže. Místo aplikace injekce může být změněno bez úpravy dávkování. Přípravek Ozempic se nesmí podávat intravenózně ani intramuskulárně.

Přípravek Ozempic se podává jednou týdně v kteroukoli denní dobu, s jídlem nebo bez jídla.

Další informace o podávání viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Obecné

Semaglutid se nesmí používat u pacientů s diabetem mellitem 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy. Semaglutid není náhrada za inzulín. Diabetická ketoacidóza byla hlášena u pacientů závislých na inzulínu, u nichž došlo k rychlému přerušování léčby nebo ke snížení dávky inzulínu při zahájení léčby agonistou receptoru GLP-1 (viz bod 4.2).

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním pacientům s městnavým srdečním selháním NYHA třídy IV. Semaglutid proto není u těchto pacientů doporučován.

Aspirace ve spojení s celkovou anestézií nebo hlubokou sedací

U pacientů, kterým byly podávány agonisté receptoru GLP-1 a kteří podstoupili celkovou anestezii nebo hlubokou sedaci, byly hlášeny případy plicní aspirace. Před provedením zákroků s celkovou anestézií nebo hlubokou sedací je proto zapotřebí zvážit zvýšené riziko reziduálního obsahu žaludku v důsledku opožděného vyprazdňování žaludku (viz bod 4.8).

Gastrointestinální účinky

Použití agonistů receptoru GLP-1 může být spojeno s gastrointestinálními nežádoucími účinky. To je třeba zohlednit při léčbě pacientů s poruchou funkce ledvin, neboť nauzea, zvracení a průjem mohou způsobit dehydrataci, která může vést ke zhoršení funkce ledvin (viz bod 4.8).

Akutní pankreatitida

Při použití agonistů receptoru GLP-1 byla pozorována akutní pankreatitida. Pacienty je třeba informovat o charakteristických příznacích akutní pankreatitidy. Je-li podezření na pankreatitidu, je třeba semaglutid vysadit. Pokud je potvrzena, nesmí být léčba semaglutidem znovu zahájena. U pacientů s pankreatitidou v anamnéze je nutno dbát zvláštní opatrnosti.

Hypoglykemie

Pacienti léčení semaglutidem v kombinaci s deriváty sulfonylurey nebo inzulinem mohou mít zvýšené riziko hypoglykemie. Riziko hypoglykemie se může zmenšit snížením dávky derivátů sulfonylurey nebo inzulinu při zahájení léčby semaglutidem (viz bod 4.8).

Diabetická retinopatie

U pacientů s diabetickou retinopatií léčených inzulinem a semaglutidem bylo pozorováno zvýšené riziko rozvoje komplikací diabetické retinopatie (viz bod 4.8). Při používání semaglutidu u pacientů s diabetickou retinopatií, kteří jsou léčení inzulinem, je třeba dbát opatrnosti. Tyto pacienty je třeba pečlivě monitorovat a léčit podle klinických doporučení. Rychlé zlepšení kontroly glykemie bylo spojeno s dočasným zhoršením diabetické retinopatie, avšak ani jiné mechanismy nelze vyloučit. Nejsou žádné zkušenosti se semaglutidem 2 mg u pacientů s diabetem 2. typu s nekontrolovanou nebo potenciálně nestabilní diabetickou retinopatií a proto se u těchto pacientů semaglutid 2 mg nedoporučuje.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Semaglutid zpožďuje vyprazdňování žaludku a má potenciál ovlivnit rychlost absorpce současně podávaných perorálních léčivých přípravků. Semaglutid se musí používat s opatrností u pacientů, kteří dostávají perorální léčivé přípravky vyžadující rychlou gastrointestinální absorpci.

Paracetamol

Semaglutid zpožďuje rychlost vyprazdňování žaludku, jak bylo zjištěno podle farmakokinetiky paracetamolu při standardizovaném testu s jídlem. Po současném podávání 1 mg semaglutidu byla hodnota $AUC_{0-60min}$ paracetamolu snížena o 27 % a jeho C_{max} byla snížena o 23 %. Celková expozice paracetamolu (AUC_{0-5h}) nebyla ovlivněna. Po 20 týdnech podávání semaglutidu nebyl u semaglutidu 2,4 mg pozorován žádný klinicky významný účinek na rychlost vyprazdňování žaludku, pravděpodobně v důsledku tolerančního efektu. Při podávání se semaglutidem není nutná žádná úprava dávky paracetamolu.

Perorální kontraceptiva

Neočekává se, že by semaglutid snižoval účinek perorálních antikoncepčních přípravků, protože semaglutid neměnil celkovou expozici ethinylestradiolu a levonorgestrelu v klinicky významné míře, pokud byl podáván současně s perorálními kombinovanými antikoncepčními léčivými přípravky (0,03 mg ethinylestradiolu/0,15 mg levonorgestrelu). Expozice ethinylestradiolu nebyla ovlivněna; 20% zvýšení bylo pozorováno u expozice levonorgestrelu v ustáleném stavu. Hodnota C_{max} nebyla u žádné z látek ovlivněna.

Atorvastatin

Semaglutid neměnil celkovou expozici atorvastatinu po podání jednorázové dávky atorvastatinu (40 mg). Hodnota C_{max} atorvastatinu byla snížena o 38 %. Toto snížení bylo vyhodnoceno jako klinicky nevýznamné.

Digoxin

Semaglutid neměnil celkovou expozici ani hodnotu C_{max} digoxinu po podání jednorázové dávky digoxinu (0,5 mg).

Metformin

Semaglutid neměnil celkovou expozici ani hodnotu C_{\max} metforminu po podávání 500 mg dvakrát denně po dobu 3,5 dne.

Warfarin a další deriváty kumarinu

Semaglutid neměnil celkovou expozici ani hodnotu C_{\max} R- a S-warfarinu po jednorázové dávce warfarinu (25 mg); farmakodynamické účinky warfarinu měřené podle mezinárodně normalizovaného poměru (international normalised ratio, INR) nebyly ovlivněny v klinicky významné míře. Nicméně, při současném užívání acenokumarolu a semaglutidu byly hlášeny případy snížení INR. Po zahájení léčby semaglutidem se však u pacientů užívajících warfarin nebo další deriváty kumarinu doporučuje časté monitorování INR.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženám ve fertilním věku se při léčbě semaglutidem doporučuje používat antikoncepci.

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Údaje o podávání semaglutidu těhotným ženám jsou omezené. Semaglutid se proto nesmí v těhotenství používat. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo otěhotní, léčba semaglutidem se musí přerušit. Vzhledem k dlouhému poločasu se léčba semaglutidem musí přerušit nejméně 2 měsíce před plánovaným těhotenstvím (viz bod 5.2).

Kojení

U laktujících potkanů byl semaglutid vylučován do mléka. Jelikož nelze vyloučit riziko pro kojené dítě, nesmí se semaglutid v období kojení používat.

Fertilita

Účinek semaglutidu na fertilitu u člověka není znám. Semaglutid neovlivnil fertilitu u potkaních samců. U potkaních samic bylo při dávkách, které byly spojeny s úbytkem tělesné hmotnosti matky, pozorováno prodloužení říje a malý pokles počtu ovulací (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Semaglutid nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při použití v kombinaci s deriváty sulfonylurey nebo inzulinem se pacientům doporučuje provést opatření, aby během řízení a obsluhy strojů předešli hypoglykémii (viz bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V 8 studiích fáze 3a bylo semaglutidu v dávce až 1 mg vystaveno 4 792 pacientů. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích byly gastrointestinální poruchy, včetně nauzey (velmi časté), průjmu (velmi časté) a zvracení (časté). Tyto účinky byly obecně lehké nebo středně závažné a měly krátkou dobu trvání.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky zjištěné ve všech studiích fáze 3 (včetně výsledků dlouhodobé kardiovaskulární studie) a z poregistračních hlášení u pacientů s diabetem mellitem 2. typu (dále popsáno v bodě 5.1). Frekvence výskytu nežádoucích účinků (vyjma komplikací

diabetické retinopatie, viz poznámka pod čarou v tabulce 1) vycházejí ze souboru studií fáze 3a s výjimkou kardiovaskulární studie (další podrobnosti viz text pod tabulkou).

Účinky uvedené níže jsou řazeny podle třídy orgánových systémů a absolutní frekvence výskytu. Frekvence výskytu jsou definovány takto: velmi časté: ($\geq 1/10$), časté: ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté: ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné: ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné: ($< 1/10\ 000$) a není známo: (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Frekvence nežádoucích účinků semaglutidu

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita ^c	Anafylaktická reakce	
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie ^a při použití s inzulínem nebo deriváty sulfonylurey	Hypoglykemie ^a při použití s jinými perorálními antidiabetiky (PAD) Snížená chuť k jídlu			
Poruchy nervového systému		Závrať	Dysgeuzie		
Poruchy oka		Komplikace diabetické retinopatie ^b			
Srdeční poruchy			Zvýšená srdeční frekvence		
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Průjem	Zvracení Bolest břicha Břišní distenze Zácpa Dyspepsie Gastritida Refluxní choroba jícnu Řihání Flatulence	Akutní pankreatitida Opožděné vyprazdňování žaludku		Intestinální obstrukce ^d
Poruchy jater a žlučových cest		Cholelitiáza			
Poruchy kůže a podkožní tkáně					Angioedém ^d
Celkové poruchy a reakce		Únava	Reakce v místě injekce		

v místě aplikace					
Vyšetření		Zvýšené hladiny lipázy Zvýšené hladiny amylázy Snížená tělesná hmotnost			

a) Hypoglykemie definovaná jako závažná (vyžadující pomoc další osoby) nebo symptomatická v kombinaci s hladinou glukózy v krvi <3,1 mmol/l.

b) Komplikace diabetické retinopatie se skládá z: fotokoagulace sítnice, léčby intravitreálními přípravky, sklivcového krvácení, slepoty spojené s diabetem (méně časté). Frekvence výskytu vycházejí z kardiovaskulární studie.

c) Skupinový termín zahrnující také nežádoucí účinky související s hypersenzitivitou, jako je vyrážka a kopřivka.

d) Z postmarketingových zdrojů.

2letá kardiovaskulární a bezpečnostní studie

V populaci s vysokým kardiovaskulárním rizikem byl profil nežádoucích účinků obdobný jako profil pozorovaný v ostatních studiích fáze 3a (popsáno v bodě 5.1).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypoglykemie

Při použití semaglutidu v monoterapii nebyly pozorovány žádné epizody závažné hypoglykemie. Závažná hypoglykemie byla pozorována především, když byl semaglutid používán s deriváty sulfonylurey (1,2 % subjektů, 0,03 příhod/pacientorok) nebo inzulinem (1,5 % subjektů, 0,02 příhod/pacientorok). Bylo pozorováno několik epizod (0,1 % subjektů, 0,001 příhod/pacientorok) při podávání semaglutidu v kombinaci s jinými perorálními antidiabetiky, než s deriváty sulfonylurey.

Hypoglykemie klasifikovaná podle Americké diabetologické společnosti (American Diabetes Association, ADA) se vyskytla u 11,3 % (0,3 příhody/pacientorok) pacientů, když byl ve studii SUSTAIN 9 přidán semaglutid 1 mg k inhibitoru SGLT2 v porovnání s 2,0 % (0,04 příhody/pacientorok) pacientů léčených placebem. Těžká hypoglykemie byla hlášena u 0,7 % (0,01 příhody/pacientorok) a 0 % u pacientů s placebem.

Ve 40týdenní studii fáze 3b u pacientů, kteří dostávali semaglutid 1 mg a 2 mg, došlo k většině hypoglykemických příhod (45 ze 49 příhod) při podávání semaglutidu v kombinaci s deriváty sulfonylurey nebo inzulinem. Celkově nebylo u semaglutidu 2 mg zaznamenáno zvýšené riziko hypoglykemie.

Gastrointestinální nežádoucí účinky

Při léčbě 0,5 mg, semaglutidu se nauzea vyskytla u 17 % pacientů, průjem u 12,2 % pacientů a zvracení u 6,4 % pacientů. Při léčbě 1 mg semaglutidu se nauzea vyskytla u 19,9 % pacientů, průjem u 13,3 % pacientů a zvracení u 8,4 % pacientů. Většina příhod byla lehká až středně závažná a měla krátkou dobu trvání. Příhody vedly k přerušení léčby u 3,9 % a u 5 % pacientů. Příhody byly nejčastěji hlášeny v průběhu prvních měsíců léčby.

U pacientů s nízkou tělesnou hmotností se může při léčbě semaglutidem projevit více gastrointestinálních nežádoucích účinků.

Ve 40týdenní studii fáze 3b se u pacientů, kteří dostávali semaglutid 1 mg a 2 mg vyskytla nauzea u podobného podílu pacientů léčených semaglutidem 1 mg a 2 mg. Průjem a zvracení se vyskytly u vyššího podílu pacientů léčených semaglutidem 2 mg než u pacientů léčených semaglutidem 1 mg. Gastrointestinální nežádoucí účinky vedly k přerušení léčby u podobného podílu pacientů v léčebných skupinách se semaglutidem 1 mg a 2 mg.

Při současném používání s inhibítorem SGLT2 ve studii SUSTAIN 9 se zácpa a gastroezofageální refluxní choroba vyskytly u 6,7 % respektive 4 % pacientů léčených semaglutidem 1 mg ve srovnání s žádnými příhodami u pacientů léčených placebem. Prevalence těchto příhod v průběhu času neklesla.

Akutní pankreatitida

Frekvence výskytu akutní pankreatitidy potvrzené rozhodnutím, hlášené v klinických studiích fáze 3a, byla 0,3 % u semaglutidu a 0,2 % u komparátoru. Ve 2leté kardiovaskulární studii byla frekvence výskytu akutní pankreatitidy potvrzené rozhodnutím 0,5 % u semaglutidu a 0,6 % u placeba (viz bod 4.4).

Komplikace diabetické retinopatie

V 2leté klinické studii bylo hodnoceno 3 297 pacientů s diabetem 2. typu, s vysokým kardiovaskulárním rizikem, dlouhou dobou trvání diabetu a nedostatečně kontrolovanou hladinou glukózy v krvi. V této studii se posuzované příhody komplikací diabetické retinopatie vyskytly více u pacientů léčených semaglutidem (3 %) v porovnání s placebem (1,8 %). Tyto příhody byly pozorovány u pacientů na inzulínové léčbě se známou diabetickou retinopatií. Léčebný rozdíl se projevil záhy a přetrvával po celou dobu studie. Systematické vyhodnocování komplikací diabetické retinopatie bylo prováděno pouze v kardiovaskulární studii. V klinických studiích, které trvaly až 1 rok a zahrnovaly 4 807 pacientů s diabetem 2. typu, byly nežádoucí příhody související s diabetickou retinopatií hlášeny u obdobného podílu subjektů léčených semaglutidem (1,7 %) a komparátory (2 %).

Přerušeni léčby z důvodu nežádoucí příhody

Četnost přerušeni léčby z důvodu nežádoucí příhody byla 6,1 % u pacientů léčených 0,5 mg semaglutidu a 8,7 % u pacientů léčených 1 mg semaglutidu v porovnání s 1,5 % u placeba. Nejčastější nežádoucí příhody vedoucí k přerušeni léčby byly gastrointestinální.

Reakce v místě injekce

Reakce v místě injekce (např. vyrážka v místě injekce, erytém) byly hlášeny u 0,6 % pacientů, kteří dostávali 0,5 mg semaglutidu a u 0,5 % pacientů, kteří dostávali 1 mg semaglutidu. Tyto reakce byly obvykle mírné.

Imunogenicitá

V souladu s potenciálně imunogenními vlastnostmi léčivých přípravků obsahujících proteiny nebo peptidy se mohou u pacientů léčených semaglutidem tvořit protilátky. Podíl pacientů s pozitivními výsledky testů na protilátky proti semaglutidu v kterémkoli časovém bodě po zahájení léčby byl nízký (1-3 %) a žádní pacienti neměli na konci studie neutralizační protilátky proti semaglutidu ani protilátky proti semaglutidu s neutralizačním účinkem na endogenní GLP-1.

Zvýšená tepová frekvence

U agonistů receptoru GLP-1 bylo pozorováno zvýšení tepové frekvence. V klinických studiích fáze 3a bylo u subjektů léčených přípravkem Ozempic pozorováno průměrné zvýšení o 1 až 6 tepů/min oproti výchozí hodnotě ze 72 na 76 tepů/min. V dlouhodobé studii se subjekty s kardiovaskulárními rizikovými faktory mělo po dvou letech léčby 16 % subjektů léčených přípravkem Ozempic nárůst tepové frekvence o >10 tepů/min ve srovnání s 11 % subjektů ve skupině s placebem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických studiích bylo hlášeno předávkování až 4 mg v jediné dávce a až 4 mg v týdnu. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla nauzea. Všichni pacienti se zotavili bez komplikací.

Pro předávkování semaglutidem neexistuje žádné specifické antidotum. V případě předávkování musí být zahájena vhodná podpůrná léčba podle klinických známek a příznaků, které se u pacienta vyskytnou. Může být nutné tyto příznaky sledovat a léčit po delší období s ohledem na dlouhý poločas semaglutidu, který je přibližně 1 týden (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii diabetu, analoga GLP-1 (peptidu podobného glukagonu 1), ATC kód: A10BJ06

Mechanismus účinku

Semaglutid je analog GLP-1 s 94% sekvenční homologií s lidským GLP-1. Semaglutid působí jako agonista receptoru GLP-1, který se selektivně váže na receptor GLP-1, cíl přirozeného GLP-1, a aktivuje jej.

GLP-1 je fyziologický hormon, který má více úloh v regulaci glukózy a chuti k jídlu, v kardiovaskulárním systému a v ledvinách. Účinky na glukózu a chuť k jídlu jsou specificky zprostředkovány receptory GLP-1 v pankreatu a mozku.

Semaglutid snižuje hladinu glukózy v krvi v závislosti na koncentraci glukózy tak, že při vysoké hladině glukózy v krvi stimuluje sekreci inzulínu a snižuje sekreci glukagonu. Mechanismus snižování koncentrace glukózy v krvi zahrnuje rovněž mírné zpoždění vyprazdňování žaludku v časné postprandiální fázi. Při hypoglykémii snižuje semaglutid sekreci inzulínu a neovlivňuje sekreci glukagonu.

Semaglutid snižuje tělesnou hmotnost a množství tělesného tuku prostřednictvím snížení příjmu energie, což zahrnuje celkové snížení chuti k jídlu. Kromě toho semaglutid snižuje preferenci potravin s vysokým obsahem tuku.

Receptory GLP-1 jsou také přítomny v srdci, cévách, imunitním systému a ledvinách. Mechanismus účinku semaglutidu je pravděpodobně multifaktoriální. V klinických studiích jsou nepřímé účinky indikovány příznivým účinkem semaglutidu na lipidy v plazmě, snížením systolického krevního tlaku a redukcí zánětu, ale pravděpodobně se jedná i o účinky přímé. Ve studiích na zvířatech semaglutid snižuje vznik aterosklerózy tím, že zabraňuje progresi aortálního plaku a redukuje zánětlivou reakci v plaku.

Klinické údaje prokázaly, že semaglutid snižuje albuminurii u pacientů s onemocněním ledvin.

Farmakodynamické účinky

Všechna farmakodynamická hodnocení byla provedena po 12 týdnech léčby (včetně eskalace dávky) v ustáleném stavu při dávce 1 mg semaglutidu jednou týdně.

Hladiny glukózy nalačno a postprandiálně

Semaglutid snižuje koncentrace glukózy nalačno i postprandiálně. U pacientů s diabetem 2. typu vedla léčba s 1 mg semaglutidu ke snížení hladin glukózy z hlediska absolutní změny oproti výchozímu stavu (mmol/l) a k relativnímu snížení v porovnání s placebem (%) u hladiny glukózy nalačno (1,6 mmol/l; 22% snížení), u postprandiální hladiny glukózy 2 hodiny po jídle (4,1 mmol/l; 37% snížení), u průměrné koncentrace glukózy za 24 hodin (1,7 mmol/l; 22% snížení) a u výkyvů postprandiální hladiny glukózy po 3 jídlech (0,6–1,1 mmol/l) v porovnání s placebem. Semaglutid snížil hladinu glukózy nalačno po první dávce.

Funkce beta-buněk a sekrece inzulínu

Semaglutid zlepšuje funkci beta-buněk. V porovnání s placebem semaglutid zlepšil inzulinovou odpověď první a druhé fáze s 3násobným, respektive 2násobným zvýšením a zvýšil maximální sekreční kapacitu beta-buněk u pacientů s diabetem 2. typu. Kromě toho léčba semaglutidem zvýšila koncentrace inzulinu nalačno v porovnání s placebem.

Sekrece glukagonu

Semaglutid snižuje koncentrace glukagonu nalačno i postprandiálně. U pacientů s diabetem 2. typu vedl semaglutid k následujícím relativním snížením hladin glukagonu v porovnání s placebem: hladina glukagonu nalačno (8-21 %), postprandiální glukagonová odpověď (14-15 %) a průměrná koncentrace glukagonu za 24 hodin (12 %).

Sekrece glukózo-dependentního inzulinu a glukagonu

Semaglutid snížil vysoké koncentrace glukózy v krvi tak, že v závislosti na koncentraci glukózy stimuluje sekreci inzulinu a snižuje sekreci glukagonu. Při léčbě semaglutidem byla míra sekrece inzulinu u pacientů s diabetem 2. typu srovnatelná se zdravými subjekty.

Během navozené hypoglykemie neměnil semaglutid v porovnání s placebem kontraregulační odpovědi zvýšené hladiny glukagonu a neměl vliv na snížení hladiny C-peptidu u pacientů s diabetem 2. typu.

Vyprazdňování žaludku

Semaglutid způsobil mírné zpoždění časného postprandiálního vyprazdňování žaludku, což snížilo rychlost, jakou se glukóza postprandiálně dostává do krevního oběhu.

Chut' k jídlu, příjem energie a volba jídla

Semaglutid v porovnání s placebem snížil příjem energie ze 3 po sobě jdoucích *ad libitum* jídel o 18-35 %. Tento účinek byl podpořen potlačením chuti k jídlu způsobeným semaglutidem ve stavu nalačno i postprandiálně, zlepšenou kontrolou konzumace jídla, menší touhou po jídle a relativně nižší preferencí potravin s vysokým obsahem tuku.

Hladiny lipidů nalačno a postprandiálně

Semaglutid v porovnání s placebem snižoval koncentrace triglyceridů a VLDL cholesterolu nalačno o 12 % a 21 %. Postprandiální odezva triglyceridů a VLDL cholesterolu na jídlo s vysokým obsahem tuku byla snížena o >40 %.

Srdeční elektrofyzologie QTc

Účinek semaglutidu na repolarizaci srdce byl hodnocen podrobným QTc testem. Semaglutid neprodlužoval intervaly QTc při hladinách dávky až 1,5 mg v ustáleném stavu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Zlepšení kontroly glykemie, snížení kardiovaskulární morbidity a mortality, snížení hmotnosti a snížení rizika progresu chronického onemocnění ledvin jsou nedílnou součástí léčby diabetu 2. typu.

Účinnost a bezpečnost semaglutidu v dávce 0,5 mg a 1 mg jednou týdně byly hodnoceny v šesti randomizovaných kontrolovaných studiích fáze 3a, které zahrnovaly 7 215 pacientů s diabetem mellitem 2. typu (4 107 léčených semaglutidem). V pěti studiích (SUSTAIN 1–5) bylo hodnocení glykemické účinnosti primárním cílem, zatímco v jedné studii (SUSTAIN 6) byly primárním cílem kardiovaskulární parametry.

Účinnost a bezpečnost semaglutidu 2 mg jednou týdně byly hodnoceny ve studii fáze 3b (SUSTAIN FORTE), která zahrnovala 961 pacientů.

Navíc byla provedena klinická studie fáze 3b (SUSTAIN 7) s 1 201 pacientem za účelem srovnání účinnosti a bezpečnosti semaglutidu 0,5 mg a 1 mg podávaného jednou týdně s dulaglutidem 0,75 mg a 1,5 mg podávaným jednou týdně. Byla provedena studie fáze 3b (SUSTAIN 9), která zkoumala účinnost a bezpečnost semaglutidu jako doplňkové léčby k léčbě inhibitory SGLT2.

Léčba semaglutidem vykazala trvalá, statisticky superiorní a klinicky významná snížení HbA_{1c} a tělesné hmotnosti po dobu až 2 let v porovnání s placebem a s aktivní kontrolní léčbou (sitagliptinem, inzulinem glargin, exenatidem s prodlouženým uvolňováním [extended release, ER] a dulaglutidem).

Účinnost semaglutidu nebyla ovlivněna věkem, pohlavím, rasou, etnickou příslušností, indexem BMI ve výchozím stavu, tělesnou hmotností (kg) ve výchozím stavu, dobou trvání diabetu ani stupněm poškození funkce ledvin.

Výsledky jsou zaměřeny na období léčby u všech randomizovaných subjektů (analýzy vycházející ze smíšených modelů pro opakovaná měření nebo s vícečetnou imputací).

Navíc byla provedena klinická studie fáze 3b (SUSTAIN 11), která zkoumala účinnost semaglutidu oproti inzulinu aspart, a to jako doplňkové léčby k léčbě metforminem a optimalizovanému inzulinu glargin (U100).

Byla provedena klinická studie fáze 3b (FLOW), která hodnotila renální výsledky a zahrnovala 3 533 pacientů. Studie zkoumala účinky semaglutidu 1 mg jednou týdně oproti placebo na progresi poškození ledvin u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin.

Podrobné informace jsou uvedeny níže.

SUSTAIN 1 – monoterapie

Ve 30týdenní dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii bylo 388 pacientů s nedostatečnou kontrolou pomocí diety a cvičení randomizováno do skupiny se semaglutidem 0,5 mg nebo se semaglutidem 1 mg jednou týdně nebo s placebem.

Tabulka 2 SUSTAIN 1: Výsledky v 30. týdnu

	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1 mg	Placebo
Populace Intent-to-Treat (ITT), (n)	128	130	129
HbA_{1c} (%)			
Výchozí hodnota (průměr)	8,1	8,1	8,0
Změna oproti výchozí hodnotě v 30. týdnu	-1,5	-1,6	0
Rozdíl oproti placebu [95 % CI]	-1,4 [-1,7; -1,1] ^a	-1,5 [-1-,8; -1,2] ^a	–
Pacienti (%), kteří dosáhli HbA_{1c} <7 %	74	72	25
FPG (mmol/l)			
Výchozí hodnota (průměr)	9,7	9,9	9,7
Změna oproti výchozí hodnotě v 30. týdnu	-2,5	-2,3	-0,6
Tělesná hmotnost (kg)			
Výchozí hodnota (průměr)	89,8	96,9	89,1
Změna oproti výchozí hodnotě v 30. týdnu	-3,7	-4,5	-1,0
Rozdíl oproti placebu [95 % CI]	-2,7 [-3,9; -1,6] ^a	-3,6 [-4,7; -2,4] ^a	–

^a p<0,0001 (2stranné) pro superioritu

SUSTAIN 2 – Semaglutid vs. sitagliptin – oba v kombinaci s 1–2 perorálními antidiabetiky (metforminem a/nebo thiazolidindiony)

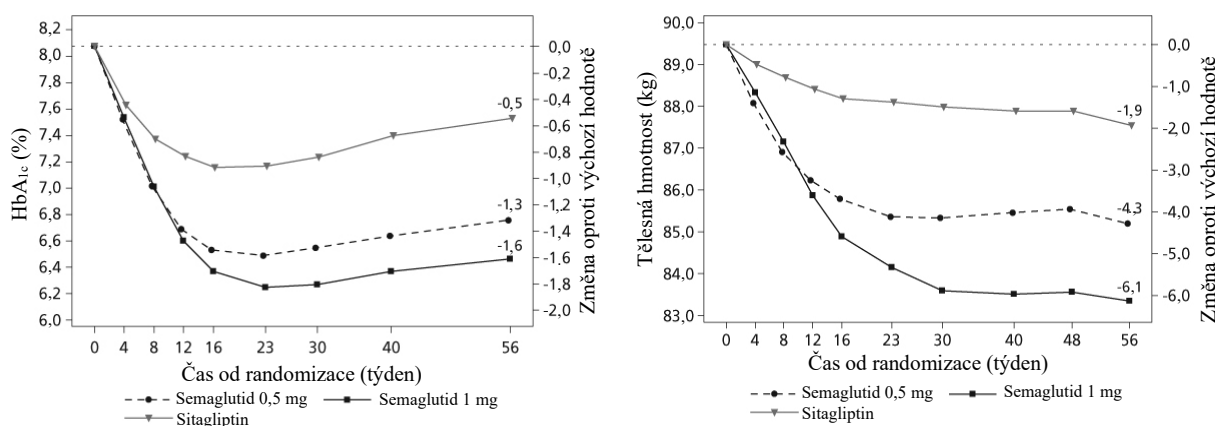
V 56týdenní aktivně kontrolované, dvojitě zaslepené studii bylo 1 231 pacientů randomizováno do skupiny se semaglutidem 0,5 mg jednou týdně, se semaglutidem 1 mg jednou týdně nebo se 100 mg sitagliptinu jednou denně, vždy v kombinaci s metforminem (94 %) a/nebo thiazolidindiony (6 %).

Tabulka 3 SUSTAIN 2: Výsledky v 56. týdnu

	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1 mg	Sitagliptin 100 mg
--	------------------------------	----------------------------	-------------------------------

Populace Intent-to-Treat (ITT), (n)	409	409	407
HbA_{1c} (%)			
Výchozí hodnota (průměr)	8,0	8,0	8,2
Změna oproti výchozí hodnotě v 56. týdnu	-1,3	-1,6	-0,5
Rozdíl oproti sitagliptinu [95 % CI]	-0,8 [-0,9; -0,6] ^a	-1,1 [-1,2; -0,9] ^a	–
Pacienti (%), kteří dosáhli HbA_{1c} <7 %	69	78	36
FPG (mmol/l)			
Výchozí hodnota (průměr)	9,3	9,3	9,6
Změna oproti výchozí hodnotě v 56. týdnu	-2,1	-2,6	-1,1
Tělesná hmotnost (kg)			
Výchozí hodnota (průměr)	89,9	89,2	89,3
Změna oproti výchozí hodnotě v 56. týdnu	-4,3	-6,1	-1,9
Rozdíl oproti sitagliptinu [95 % CI]	-2,3 [-3,1; -1,6] ^a	-4,2 [-4,9; -3,5] ^a	–

^a p<0,0001 (2stranné) pro superioritu



Obrázek 1 Průměrná změna HbA_{1c} (%) a tělesné hmotnosti (kg) oproti výchozí hodnotě v 56. týdnu

SUSTAIN 7 – Semaglutid vs. dulaglutid – oba v kombinaci s metforminem

V 40týdenní otevřené klinické studii bylo 1 201 pacientů užívajících metformin randomizováno v poměru 1:1:1:1 do skupin léčených 0,5 mg semaglutidu, 0,75 mg dulaglutidu, 1 mg semaglutidu nebo 1,5 mg dulaglutidu podávanými jednou týdně. Studie porovnávala semaglutid v dávce 0,5 mg s dulaglutidem v dávce 0,75 mg a semaglutid v dávce 1 mg s dulaglutidem v dávce 1,5 mg.

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly gastrointestinální potíže, které se objevovaly v podobných podílech u pacientů léčených semaglutidem 0,5 mg (129 pacientů [43 %]), semaglutidem 1 mg (133 [44 %]) a dulaglutidem 1,5 mg (143 [48 %]). Menší počet pacientů trpěl gastrointestinálními potížemi při podání 0,75 mg dulaglutidu (100 [33 %]).

Ve 40. týdnu byl nárůst tepové frekvence pro semaglutid 0,5 mg 2,4 tepů/min, pro semaglutid 1 mg 4,0 tepů/min, pro dulaglutid 0,75 mg 1,6 tepů/min a dulaglutid 1,5 mg 2,1 tepů/min.

Tabulka 4 SUSTAIN 7: výsledky ve 40. týdnu

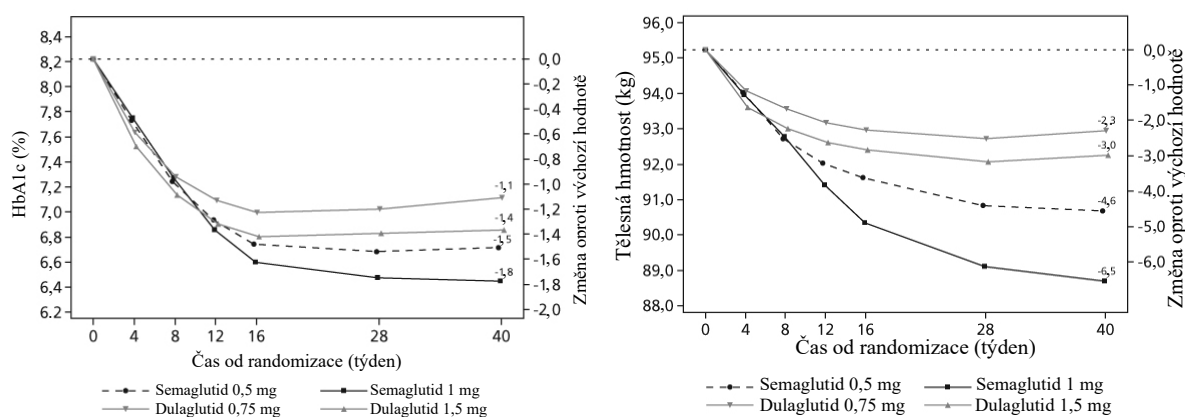
	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1 mg	Dulaglutid 0,75 mg	Dulaglutid 1,5 mg
Intent-to-Treat (ITT) Populace (N)	301	300	299	299
HbA_{1c} (%)				
Výchozí stav (průměr)	8,3	8,2	8,2	8,2

Změna oproti výchozímu stavu ve 40. týdnu	-1,5	-1,8	-1,1	-1,4
Rozdíl oproti dulaglutidu [95% CI]	-0,4 ^b [-0,6; -0,2] ^a	-0,4 ^c [-0,6; -0,3] ^a	-	-
Pacienti (%) dosahující HbA_{1c} <7 %	68	79	52	67
FPG (mmol/l)				
Výchozí stav (průměr)	9,8	9,8	9,7	9,6
Změna oproti výchozímu stavu ve 40. týdnu	-2,2	-2,8	-1,9	-2,2
Tělesná hmotnost (kg)				
Výchozí stav (průměr)	96,4	95,5	95,6	93,4
Změna oproti výchozímu stavu ve 40. týdnu	-4,6	-6,5	-2,3	-3,0
Rozdíl oproti dulaglutidu [95% CI]	-2,3 ^b [-3,0; -1,5] ^a	-3,6 ^c [-4,3; -2,8] ^a	-	-

^ap <0,0001 (2stranné) pro superioritu

^bsemaglutid 0,5 mg vs. dulaglutid 0,75 mg

^csemaglutid 1 mg vs. dulaglutid 1,5 mg



Obrázek 2 Průměrná změna HbA_{1c} (%) a tělesná hmotnosti (kg) oproti výchozí hodnotě ve 40. týdnu

SUSTAIN 3 – Semaglutid vs. exenatid ER – oba v kombinaci s metforminem nebo s metforminem s deriváty sulfonylurey

V 56týdenní otevřené studii bylo 813 pacientů léčených metforminem samotným (49 %), metforminem s deriváty sulfonylurey (45 %) nebo jinými přípravky (6 %) randomizováno do skupiny se semaglutidem 1 mg nebo s 2 mg exenatidu ER jednou týdně.

Tabulka 5 SUSTAIN 3: Výsledky v 56. týdnu

	Semaglutid 1 mg	Exenatid ER 2 mg
Populace Intent-to-Treat (ITT), (n)	404	405
HbA_{1c} (%)		
Výchozí hodnota (průměr)	8,4	8,3
Změna oproti výchozí hodnotě v 56. týdnu	-1,5	-0,9
Rozdíl oproti exenatidu [95 % CI]	-0,6 [-0,8; -0,4] ^a	-
Pacienti (%), kteří dosáhli HbA_{1c} <7 %	67	40
FPG (mmol/l)		
Výchozí hodnota (průměr)	10,6	10,4
Změna oproti výchozí hodnotě v 56. týdnu	-2,8	-2,0
Tělesná hmotnost (kg)		

Výchozí hodnota (průměr)	96,2	95,4
Změna oproti výchozí hodnotě v 56. týdnu	-5,6	-1,9
Rozdíl oproti exenatidu [95 % CI]	-3,8 [-4,6; -3,0] ^a	–

^a p<0,0001 (2stranné) pro superioritu

SUSTAIN 4 – Semaglutid vs. inzulin glargin – oba v kombinaci s 1–2 perorálními antidiabetiky (metforminem nebo metforminem a deriváty sulfonylurey)

Ve 30týdenní otevřené komparační studii bylo 1 089 pacientů randomizováno do skupiny s 0,5 mg semaglutidu jednou týdně, s 1 mg semaglutidu jednou týdně nebo s inzulinem glargin jednou denně s dosavadní léčbou metforminem (48 %) nebo metforminem a deriváty sulfonylurey (51 %).

Tabulka 6 SUSTAIN 4: Výsledky v 30. týdnu

	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1 mg	Inzulin glargin
Populace Intent-to-Treat (ITT), (n)	362	360	360
HbA_{1c} (%)			
Výchozí hodnota (průměr)	8,1	8,2	8,1
Změna oproti výchozí hodnotě v 30. týdnu	-1,2	-1,6	-0,8
Rozdíl oproti inzulinu glargin [95 % CI]	-0,4 [-0,5; -0,2] ^a	-0,8 [-1,0; -0,7] ^a	–
Pacienti (%), kteří dosáhli HbA_{1c} <7 %	57	73	38
FPG (mmol/l)			
Výchozí hodnota (průměr)	9,6	9,9	9,7
Změna oproti výchozí hodnotě v 30. týdnu	-2,0	-2,7	-2,1
Tělesná hmotnost (kg)			
Výchozí hodnota (průměr)	93,7	94,0	92,6
Změna oproti výchozí hodnotě v 30. týdnu	-3,5	-5,2	+1,2
Rozdíl oproti inzulinu glargin [95 % CI]	-4,6 [-5,3; -4,0] ^a	-6,34 [-7,0; -5,7] ^a	–

^a p < 0,0001 (2stranné) pro superioritu

SUSTAIN 5 – Semaglutid vs. placebo – obojí v kombinaci s bazálním inzulinem

Ve 30týdenní dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii bylo 397 pacientů s nedostatečnou kontrolou pomocí bazálního inzulinu s metforminem nebo bez něj randomizováno do skupiny se semaglutidem 0,5 mg jednou týdně, se semaglutidem 1 mg jednou týdně nebo s placebem.

Tabulka 7 SUSTAIN 5: Výsledky v 30. týdnu

	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1 mg	Placebo
Populace Intent-to-Treat (ITT), (n)	132	131	133
HbA_{1c} (%)			
Výchozí hodnota (průměr)	8,4	8,3	8,4
Změna oproti výchozí hodnotě v 30. týdnu	-1,4	-1,8	-0,1
Rozdíl oproti placebu [95 % CI]	-1,4 [-1,6; -1,1] ^a	-1,8 [-2,0; -1,5] ^a	–
Pacienti (%), kteří dosáhli HbA_{1c} <7 %	61	79	11
FPG (mmol/l)			
Výchozí hodnota (průměr)	8,9	8,5	8,6
Změna oproti výchozí hodnotě v 30. týdnu	-1,6	-2,4	-0,5
Tělesná hmotnost (kg)			
Výchozí hodnota (průměr)	92,7	92,5	89,9
Změna oproti výchozí hodnotě v 30. týdnu	-3,7	-6,4	-1,4
Rozdíl oproti placebu [95 % CI]	-2,3 [-3,3; -1,3] ^a	-5,1 [-6,1; -4,0] ^a	–

^a p < 0,0001 (2stranné) pro superioritu

SUSTAIN FORTE – 2 mg semaglutidu vs. 1 mg semaglutidu

Ve 40týdenní dvojitě zaslepené studii bylo 961 pacientů s nedostatečnou kontrolou pomocí metforminu s deriváty sulfonylurey či bez nich randomizováno k podávání 2 mg semaglutidu jednou týdně nebo 1 mg semaglutidu jednou týdně.

Léčba semaglutidem 2 mg vedla ke statisticky vyššímu snížení HbA_{1c} po 40 týdnech léčby oproti léčbě semaglutidem 1 mg.

Tabulka 8 SUSTAIN FORTE: Výsledky ve 40. týdnu

	Semaglutid 1 mg	Semaglutid 2 mg
Populace Intent-to-Treat (ITT), (n)	481	480
HbA_{1c} (%)		
Výchozí hodnota (průměr)	8,8	8,9
Změna oproti výchozí hodnotě ve 40. týdnu	-1,9	-2,2
Rozdíl oproti semaglutidu 1 mg [95 % CI]	-	-0,2 [-0,4, -0,1] ^a
Pacienti (%), kteří dosáhli HbA_{1c} < 7 %	58	68
FPG (mmol/l)		
Výchozí hodnota (průměr)	10,9	10,7
Změna oproti výchozí hodnotě ve 40. týdnu	-3,1	-3,4
Tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota (průměr)	98,6	100,1
Změna oproti výchozí hodnotě ve 40. týdnu	-6,0	-6,9
Rozdíl oproti semaglutidu 1 mg [95 % CI]		-0,9 [-1,7; -0,2] ^b

^a p < 0,001 (2stranná) pro superioritu

^b p < 0,05 (2stranná) pro superioritu

SUSTAIN 9 – Semaglutid vs. placebo jako doplněk k inhibitoru SGLT2 ± metformin nebo deriváty sulfonylurey

V 30týdenní dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii bylo 302 pacientů s nedostatečnou kontrolou pomocí inhibitoru SGLT2 s metforminem nebo deriváty sulfonylurey nebo bez nich randomizováno do skupiny se semaglutidem 1,0 mg jednou týdně nebo s placebem.

Tabulka 9 SUSTAIN 9: Výsledky ve 30. týdnu

	Semaglutid 1 mg	Placebo
Populace Intent-to-Treat (ITT), (n)	151	151
HbA_{1c} (%)		
Výchozí hodnota (průměr)	8,0	8,1
Změna oproti výchozí hodnotě v 30. týdnu	-1,5	-0,1
Rozdíl oproti placebu [95 % CI]	-1,4 [-1,6; -1,2] ^a	-
Pacienti (%), kteří dosáhli HbA_{1c} < 7 %	78,7	18,7
FPG (mmol/l)		
Výchozí hodnota (průměr)	9,1	8,9
Změna oproti výchozí hodnotě ve 30. týdnu	-2,2	0,0
Tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota (průměr)	89,6	93,8
Změna oproti výchozí hodnotě ve 30. týdnu	-4,7	-0,9

Rozdíl oproti placebu [95 % CI]	-3,8 [-4,7; -2,9] ^a	-
---------------------------------	--------------------------------	---

^ap < 0,0001 (2stranné) pro superioritu, upraveno s ohledem na multiplicitu na základě hierarchického testování hodnoty HbA_{1c} a tělesné hmotnosti

SUSTAIN-11 - Semaglutid vs. inzulin aspart jako doplněk inzulinu glargin + metformin

V 52týdenní otevřené studii bylo 1 748 subjektů s nedostatečně kontrolovaným T2D po 12týdenním zaváděcím období, kdy byl podáván inzulin glargin a metformin, randomizováno 1:1 k podávání buď semaglutidu jednou týdně (0,5 mg nebo 1,0 mg), nebo inzulinu aspart třikrát denně. Zahrnutá populace měla průměrnou dobu trvání diabetu 13,4 let a průměrný HbA_{1c} 8,6 %, s cílovým HbA_{1c} 6,5 – 7,5 %.

Léčba semaglutidem vedla ke snížení HbA_{1c} v 52. týdnu (-1,5 % pro semaglutid vs. -1,2 % pro inzulin aspart).

Počet těžkých hypoglykemických epizod v obou léčebných ramenech byl nízký (4 epizody se semaglutidem vs. 7 epizod s inzulinem aspartem).

Průměrná výchozí tělesná hmotnost se se semaglutidem snížila (-4,1 kg) a s inzulinem aspart zvýšila (+2,8 kg) a odhadovaný rozdíl v léčbě byl -6,99 kg (95% CI -7,41 až -6,57) v 52. týdnu.

Kombinace s monoterapií deriváty sulfonylurey

Na počátku studie SUSTAIN 6 (viz podbod „Kardiovaskulární onemocnění“) bylo 123 pacientů na monoterapii deriváty sulfonylurey. Výchozí hodnota HbA_{1c} byla 8,2 % u semaglutidu 0,5 mg, 8,4 % u semaglutidu 1 mg a 8,4 % u placeba. Změna hodnoty HbA_{1c} v 30. týdnu byla -1,6 % u semaglutidu 0,5 mg, -1,5 % u semaglutidu 1 mg a 0,1 % u placeba.

Kombinace s premixovaným inzulinem ± 1–2 PAD

Na počátku studie SUSTAIN 6 (viz podbod „Kardiovaskulární onemocnění“) bylo 867 pacientů na premixovaném inzulinu (s PAD nebo bez PAD). Výchozí hodnota HbA_{1c} byla 8,8 % u semaglutidu 0,5 mg, 8,9 % u semaglutidu 1 mg a 8,9 % u placeba. Změna hodnoty HbA_{1c} v 30. týdnu byla -1,3 % u semaglutidu 0,5 mg, -1,8 % u semaglutidu 1 mg a -0,4 % u placeba.

Kardiovaskulární onemocnění

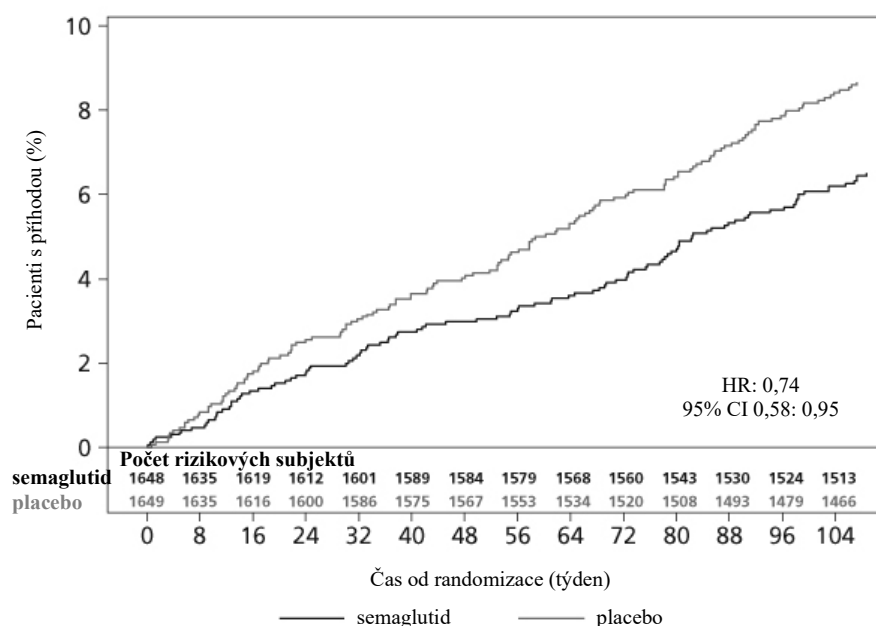
Ve 104týdenní dvojité zaslepené studii (SUSTAIN 6) bylo 3 297 pacientů s diabetem mellitem 2. typu s vysokým kardiovaskulárním rizikem randomizováno buď do skupiny se semaglutidem 0,5 mg jednou týdně, se semaglutidem 1 mg jednou týdně, nebo s odpovídajícím placebem navíc ke standardní terapii s dalším sledováním po dobu 2 let. Studii dokončilo celkem 98 % pacientů a stav vitality na konci studie byl znám u 99,6 % pacientů.

Populace ve studii byla rozdělena podle věku: 1 598 pacientů (48,5 %) ve věku ≥65 let, 321 (9,7 %) ve věku ≥75 let a 20 (0,6 %) ve věku ≥85 let. Ve studii bylo 2 358 pacientů s normální funkcí ledvin nebo s lehkou poruchou funkce ledvin, 832 pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a 107 pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo s poruchou funkce ledvin v terminálním stádiu. Mužů bylo 61 %, průměrný věk byl 65 let a průměrný BMI byl 33 kg/m². Průměrná doba trvání diabetu byla 13,9 let.

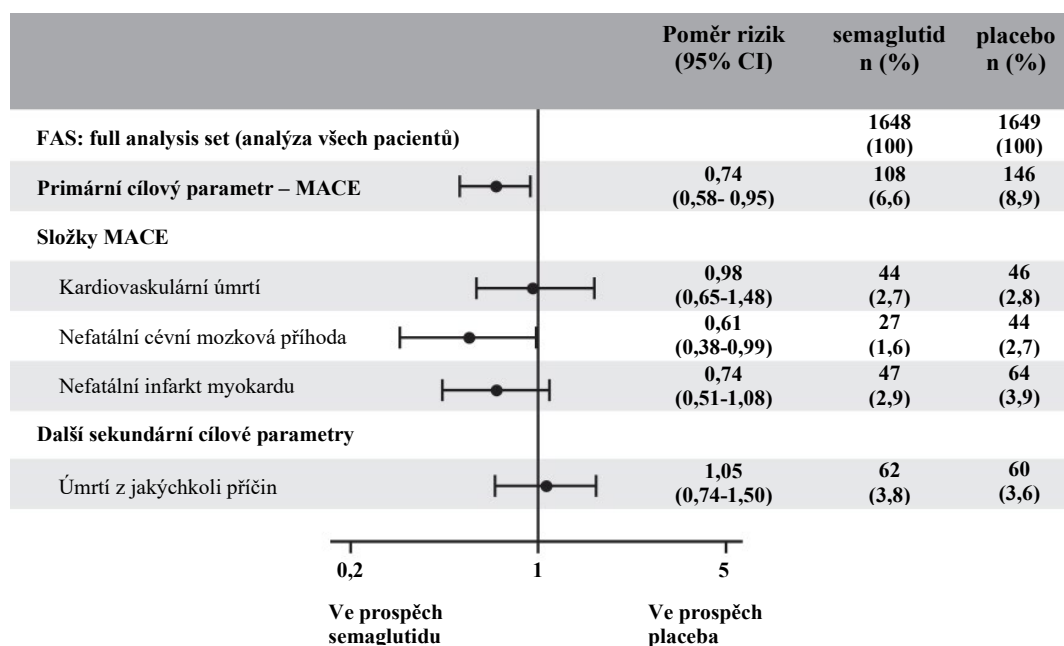
Primární cílový parametr byl čas od randomizace do prvního výskytu závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE): kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozková příhoda.

Celkový počet výskytu primárních komponent cílových parametrů MACE byl 254, z toho 108 (6,6 %) případů ve skupině semaglutidu a 146 (8,9 %) případů ve skupině placeba. Výsledky primárních a sekundárních kardiovaskulárních cílových parametrů viz obrázek 4. Léčba semaglutidem vedla ke 26% snížení rizika v primárním sloučeném cílovém parametru zahrnujícím kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozkovou příhodu. Celkové počty kardiovaskulárních úmrtí byly 90 včetně 44 (2,7 %) u semaglutidu, 111 nefatálních infarktů myokardu včetně 47 (2,9 %) u semaglutidu a 71 nefatálních cévních mozkových příhod včetně 27 (1,6 %) u semaglutidu (obrázek 4). Snížení rizika v primárním sloučeném cílovém parametru bylo ovlivněno zejména

snížením četnosti nefatální cévní mozkové příhody (39%) a snížením nefatálního infarktu myokardu (26%) (obrázek 3).



Obrázek 3 Čas do prvního výskytu sloučeného cílového parametru: kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozková příhoda (SUSTAIN 6), křivka dle Kaplan Meiera



Obrázek 4 Čárový graf: analýza času do prvního výskytu sloučeného cílového parametru, jeho složek a úmrtí z jakýchkoli příčin (SUSTAIN 6)

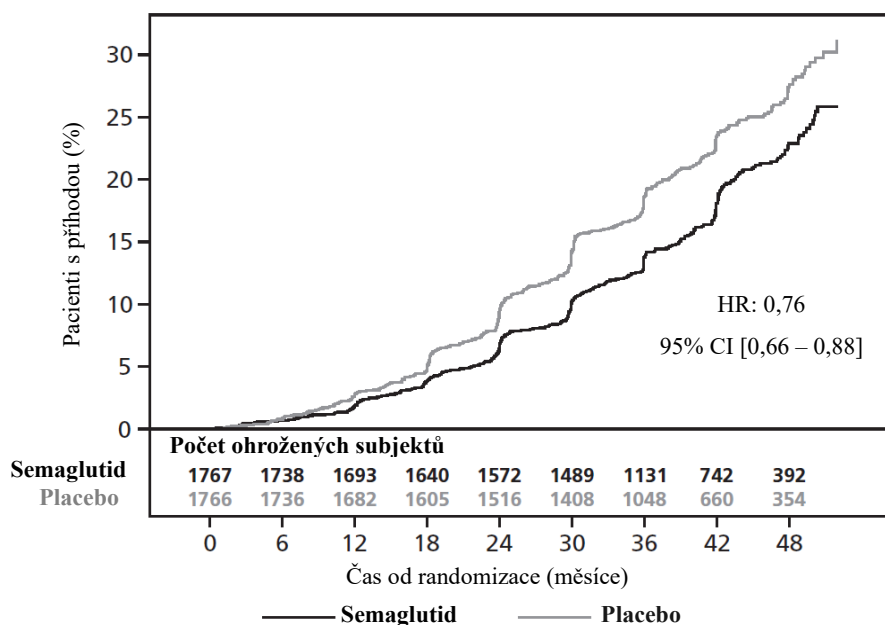
Bylo zaznamenáno 158 případů nové nebo zhoršující se nefropatie. Poměr rizik [95 % CI] pro čas do výskytu nefropatie (nový nástup přetrvávající makroalbuminurie, přetrvávající dvojnásobná hladina sérového kreatininu, potřeba kontinuální renální substituční léčby a úmrtí v důsledku onemocnění ledvin) byl 0,64 [0,46; 0,88] z důvodu nového nástupu přetrvávající makroalbuminurie.

Renální výsledky

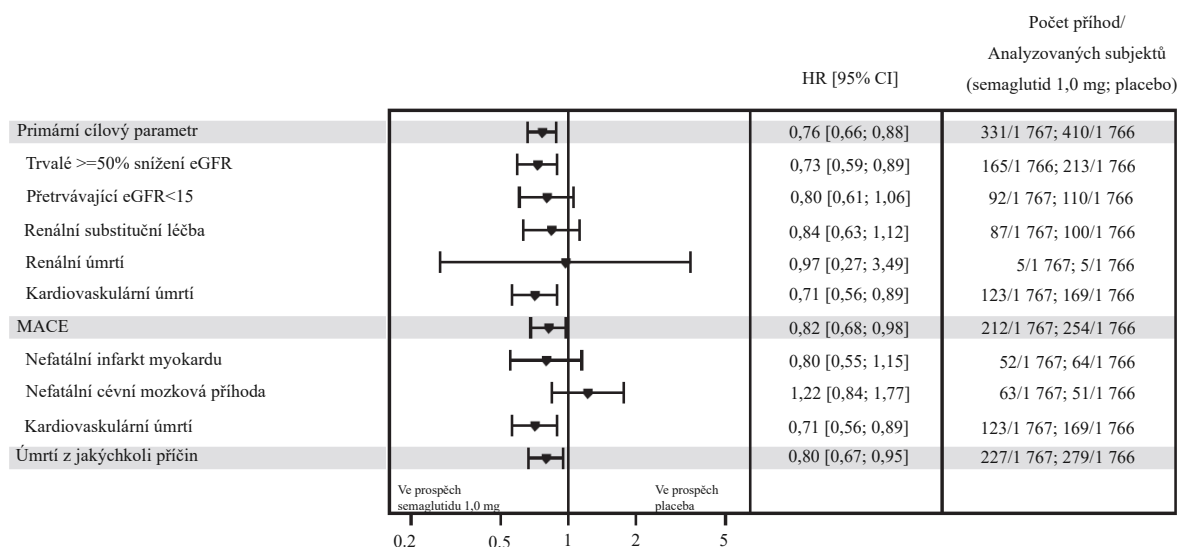
Ve dvojité zaslepené studii (FLOW) hodnotící renální výsledky bylo 3 533 pacientů s diabetem mellitem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin s eGFR 50-75 ml/min/1,73 m² a UACR >300

a <5 000 mg/g nebo eGFR 25-<50 ml/min/1,73 m² a UACR >100 a <5 000 mg/g randomizováno k léčbě semaglutidem 1 mg jednou týdně, nebo s odpovídajícím placebem navíc ke standardní terapii. Studie byla na základě doporučení nezávislého výboru pro monitorování údajů po plánované průběžné analýze pro účinnost předčasně ukončena. Medián doby sledování byl 40,9 měsíce. Průměrný věk populace byl 66,6 let a 69,7 % tvořili muži. Průměrná výchozí hodnota BMI byla 32,0 kg/m². Průměrná délka trvání diabetu na počátku studie byla 17,4 roku a průměrná výchozí hodnota HbA_{1c} byla 7,8 % (61,5 mmol/mol). Průměrná výchozí eGFR byla 47 ml/min/1,73 m² a medián UACR byl 568 mg/g. Na počátku léčby bylo přibližně 95 % pacientů léčeno inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteronu a 16 % inhibitory SGLT2.

Semaglutid byl superiorní oproti placebu, navíc ke standardní terapii, v prevenci primárního sloučeného cílového parametru, kterým bylo trvalé $\geq 50\%$ snížení eGFR, nástupu přetrvávajícího eGFR <15 ml/min/1,73 m², zahájení chronické renální substituční léčby, renální úmrtí nebo kardiovaskulární úmrtí, s poměrem rizika 0,76 [0,66; 0,88] 95% CI, což odpovídá snížení relativního rizika progresu onemocnění ledvin o 24 % (viz obrázek 5). Jednotlivé složky primárního sloučeného cílového parametru přispěly k účinku léčby, ale došlo k malému počtu renálních úmrtí (viz obrázek 6). Semaglutid prokázal superioritu oproti placebu, navíc ke standardní terapii, ve snížení roční míry změny eGFR s odhadovaným rozdílem léčby 1,16 (ml/min/1,73m²/rok) [0,86; 1,47] 95%CI. Léčba semaglutidem zlepšila celkové přežití a významně snížila mortalitu z jakýchkoli příčin (viz obrázek 6).



Obrázek 5 Funkce kumulativní incidence času do prvního výskytu primárního sloučeného cílového parametru: nástup trvalého $\geq 50\%$ snížení eGFR, nástup přetrvávajícího eGFR <15 ml/min/1,73 m², zahájení chronické renální substituční léčby, renální úmrtí nebo kardiovaskulární úmrtí (FLOW).



Obrázek 6 Čárový graf: analýza času do prvního výskytu primárního sloučeného cílového parametru, jeho složek, prvního výskytu MACE a jeho složek a úmrtí z jakýchkoli příčin (FLOW)

Tělesná hmotnost

Po jednom roce léčby bylo úbytku hmotnosti o $\geq 5\%$ a $\geq 10\%$ dosaženo u více subjektů se semaglutidem 0,5 mg (46 % a 13 %) a se semaglutidem 1 mg (52-62 % a 21-24 %) v porovnání s aktivními komparátory sitagliptinem (18 % a 3 %) a exenatidem ER (17 % a 4 %).

Ve 40týdenní srovnávací studii s dulaglutidem bylo u semaglutidu dosaženo úbytku hmotnosti u většího počtu subjektů. Úbytku $\geq 5\%$ dosáhlo 44 % subjektů u semaglutidu v dávce 0,5 mg oproti 23 % u dulaglutidu v dávce 0,75 mg, úbytku $\geq 10\%$ dosáhlo 14 % subjektů u semaglutidu v dávce 0,5 mg oproti 3 % u dulaglutidu v dávce 0,75 mg. U dávky 1 mg semaglutidu to bylo 63 % a 27 % v porovnání s dulaglutidem v dávce 1,5 mg (30 % a 8 %).

Ve studii SUSTAIN 6 bylo do 104. týdne u semaglutidu, jako doplňkové léčby ke standardní terapii, pozorováno oproti výchozí hodnotě významné a trvalé snížení tělesné hmotnosti: u semaglutidu 0,5 mg v porovnání s 0,5 mg placebo to bylo -3,6 kg oproti -0,7 kg a u semaglutidu 1 mg v porovnání s 1 mg placebo to bylo -4,9 kg oproti -0,5 kg.

Ve studii FLOW hodnotící renální výsledky vedla léčba semaglutidem 1 mg k trvalému snížení tělesné hmotnosti ve 104. týdnu oproti placebo, navíc ke standardní terapii (-5,6 kg u semaglutidu a -1,4 kg u placeba).

Krevní tlak

Významná snížení průměrného systolického krevního tlaku byla pozorována při podávání semaglutidu 0,5 mg (3,5-5,1 mmHg) a 1 mg (5,4-7,3 mmHg) v kombinaci s perorálními antidiabetiky nebo bazálním inzulímem. U diastolického krevního tlaku nebyly zjištěny žádné významné rozdíly mezi semaglutidem a komparátory. Ve 40. týdnu bylo pozorováno snížení systolického krevního tlaku -5,3 mmHg při podávání semaglutidu 2 mg a -4,5 mmHg při podávání semaglutidu 1 mg.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií přípravku Ozempic u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s diabetem 2. typu (informace o pediatrickém použití viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V porovnání s přirozeným GLP-1 má semaglutid prodloužený poločas přibližně na 1 týden, takže je vhodný pro subkutánní podávání jednou týdně. Základní mechanismus prodloužení délky účinku je

vazba na albumin, což vede ke snížené renální clearance a ochraně před metabolickou degradací. Kromě toho je semaglutid stabilizován proti degradaci enzymem DPP-4.

Absorpce

Maximální koncentrace bylo dosaženo za 1 až 3 dny po podání dávky. Expozice v ustáleném stavu bylo dosaženo po 4–5 týdnech při podávání jednou týdně. U pacientů s diabetem 2. typu byly průměrné koncentrace v ustáleném stavu po subkutánním podání 0,5 mg semaglutidu přibližně 16 nmol/l a po subkutánním podání 1 mg semaglutidu přibližně 30 nmol/l. Ve studii porovnávací dávky semaglutidu byly průměrné koncentrace v ustáleném stavu 27 nmol/l pro semaglutid 1 mg a 54 nmol/l pro semaglutid 2 mg. Expozice semaglutidu se při dávkách 0,5 mg, 1 mg a 2 mg zvyšovala úměrně dávce. Při subkutánním podání semaglutidu do břicha, stehna nebo horní části paže bylo dosaženo obdobné expozice. Absolutní biologická dostupnost semaglutidu po subkutánním podání byla 89 %.

Distribuce

Průměrný distribuční objem semaglutidu po subkutánním podání pacientům s diabetem 2. typu byl přibližně 12,5 l. Semaglutid se ve značné míře vázal na albumin v plazmě (>99 %).

Biotransformace

Před exkrecí je semaglutid ve značné míře metabolizován cestou proteolytického štěpení hlavního peptidového řetězce a sekvenční beta-oxidací postranního řetězce mastné kyseliny. Předpokládá se, že na metabolizaci semaglutidu se podílí enzym-neutrální endopeptidáza (NEP).

Eliminace

V klinickém hodnocení s jednorázovou subkutánní dávkou radioaktivně značeného semaglutidu bylo zjištěno, že primárními cestami exkrece materiálu souvisejícího se semaglutidem byly moč a stolice; přibližně 2/3 materiálu souvisejícího se semaglutidem bylo vyloučeno v moči a přibližně 1/3 ve stolici. Přibližně 3 % dávky byla vyloučena v moči ve formě intaktního semaglutidu. U pacientů s diabetem 2. typu byla clearance semaglutidu přibližně 0,05 l/h. S poločasem eliminace přibližně 1 týden bude semaglutid přítomen v krevním oběhu asi 5 týdnů po poslední dávce.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Podle údajů ze studií fáze 3a, které zahrnovaly pacienty ve věku 20–86 let, neměl věk žádný vliv na farmakokinetiku semaglutidu.

Pohlaví, rasa a etnická příslušnost

Pohlaví, rasa (bílá, černá nebo afroamerická, asijská) ani etnická příslušnost (hispanšská či latinskoamerická, nehispanšská či nelatinskoamerická) neměly žádný vliv na farmakokinetiku semaglutidu.

Tělesná hmotnost

Tělesná hmotnost má vliv na expozici semaglutidu. Vyšší tělesná hmotnost vede k nižší expozici; 20% rozdíl v tělesné hmotnosti jednotlivců povede přibližně k 16% rozdílu v expozici. Dávky semaglutidu 0,5 mg a 1 mg poskytují adekvátní systémovou expozici při tělesné hmotnosti v rozsahu 40-198 kg.

Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin neovlivnila farmakokinetiku semaglutidu v klinicky významné míře. Tato skutečnost byla prokázána s jednorázovou dávkou 0,5 mg semaglutidu u pacientů s různými stupni poruchy funkce ledvin (lehkou, středně těžkou, těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů na dialýze) v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Toto bylo také prokázáno na základě údajů

ze studií fáze 3a u subjektů s diabetem 2. typu a s poruchou funkce ledvin, avšak zkušenosti u pacientů s terminálním selháním ledvin byly omezené.

Porucha funkce jater

Porucha funkce jater neměla žádný vliv na expozici semaglutidu. Farmakokinetika semaglutidu byla hodnocena v klinickém hodnocení s jednorázovou dávkou 0,5 mg semaglutidu u pacientů s různými stupni poruchy funkce jater (lehkou, středně těžkou, těžkou poruchou) v porovnání se subjekty s normální funkcí jater.

Pediatrická populace

Semaglutid nebyl u pediatrických pacientů hodnocen.

Imunogenita

K tvorbě protilátek proti semaglutidu docházelo při léčbě semaglutidem v dávkách 1 mg a 2,4 mg jen zřídka (viz bod 4.8) a nezdálo se, že by odpověď měla vliv na farmakokinetiku semaglutidu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání či genotoxicity neodhalily žádná zvláštní rizika pro člověka.

Nonletální tumory C-buněk štítné žlázy pozorované u hlodavců jsou skupinovým účinkem agonistů receptoru GLP-1. Ve 2letých studiích kancerogenity na potkaních a myších způsoboval semaglutid při klinicky významných expozicích tumory C-buněk štítné žlázy. Žádné jiné tumory spojené s léčbou nebyly pozorovány. Tumory C-buněk u hlodavců jsou způsobeny nongenotoxickým, specifickým receptorem GLP-1 zprostředkovaným mechanismem, na který jsou hlodavci zvláště citliví. Význam pro člověka je považován za nízký, ale nemůže být zcela vyloučen.

Ve studiích fertility u potkanů neovlivnil semaglutid páření ani samčí fertilitu. U potkaních samic bylo při dávkách, které byly spojeny s úbytkem tělesné hmotnosti matky, pozorováno prodloužení estrálního cyklu a malý pokles žlutých tělísek (ovulací).

Ve studiích embryofetálního vývoje u potkanů způsoboval semaglutid embryotoxicitu při nižších než klinicky významných expozicích. Semaglutid způsoboval značnou snižování tělesné hmotnosti matek a snižoval přežívání a růst embryí. U plodů byly pozorovány závažné kosterní a viscerální malformace, včetně účinků na dlouhé kosti, žebra, obratle, ocas, krevní cévy a mozkové komory. Hodnocení mechanismu naznačují, že na embryotoxicitě se podílela receptorem GLP-1 zprostředkovaná porucha nutričního zásobování embrya přes žloutkový váček potkanů. Vzhledem k druhovým rozdílům v anatomii a funkci žloutkového váčku a vzhledem k nedostatečné expresi receptoru GLP-1 v žloutkovém váčku nehumánních primátů se má za to, že tento mechanismus pravděpodobně není pro člověka významný. Přímý účinek semaglutidu na plod však nelze vyloučit.

Ve studiích vývojové toxicity u králíků a makaků jávských byla při klinicky významných expozicích pozorována zvýšená ztráta březosti a mírně zvýšený výskyt fetálních abnormalit. Tato zjištění jsou ve shodě se značným úbytkem tělesné hmotnosti matek až o 16 %. Zda mají tyto účinky souvislost se sníženým příjmem potravy u matek v důsledku přímého vlivu GLP-1, není známo.

Postnatální růst a vývoj byly hodnoceny u makaků jávských. Mláďata byla při porodu trochu menší, ale během období kojení se zotavila.

U juvenilních potkanů semaglutid způsoboval opožděné pohlavní dospívání u samců i u samic. Toto opoždění nemělo žádný dopad na fertilitu a reprodukční schopnost žádného z pohlaví ani na schopnost samic donosit plod.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Propylenglykol
Fenol
Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Před prvním použitím

Ozempic 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg a 2 mg
3 roky.

Po prvním otevření

Doba použitelnosti po prvním otevření: 6 týdnů.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C nebo v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte přípravek Ozempic před mrazem. Pokud pero nepoužíváte, ponechte uzávěr na peru, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Neuchovávejte v blízkosti chladicího zařízení. Chraňte přípravek Ozempic před mrazem.

Ponechávejte uzávěr na peru, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1,5ml nebo 3ml skleněná zásobní vložka (sklo třídy I) uzavřená na jednom konci pryžovým pístem (chlorobutyl) a na druhém konci hliníkovým víčkem s laminovaným pryžovým uzávěrem (bromobutyl/polyisopren). Zásobní vložka je vložena do jednorázového předplněného pera zhotoveného z polypropylenu, polyoxymethylenu, polykarbonátu a akrylonitrilbutadienstyrenu.

Velikosti balení

Ozempic 0,25 mg injekční roztok

Jedno předplněné pero obsahuje 1,5 ml roztoku, umožňující podání 4 dávek po 0,25 mg.
1 předplněné pero a 4 jednorázové jehly NovoFine Plus

Ozempic 0,5 mg injekční roztok

1,5 ml: Jedno předplněné pero obsahuje 1,5 ml roztoku, umožňující podání 4 dávek po 0,5 mg.
1 předplněné pero a 4 jednorázové jehly NovoFine Plus
3 předplněná pera a 12 jednorázových jehel NovoFine Plus

3 ml: Jedno předplněné pero obsahuje 3 ml roztoku, umožňující podání 4 dávek po 0,5 mg.
1 předplněné pero a 4 jednorázové jehly NovoFine Plus
3 předplněná pera a 12 jednorázových jehel NovoFine Plus

Ozempic 1 mg injekční roztok

Jedno předplněné pero obsahuje 3 ml roztoku, umožňující podání 4 dávek po 1 mg.
1 předplněné pero a 4 jednorázové jehly NovoFine Plus
3 předplněná pera a 12 jednorázových jehel NovoFine Plus

Ozempic 2 mg injekční roztok

Jedno předplněné pero obsahuje 3 ml roztoku, umožňující podání 4 dávek po 2 mg.
1 předplněné pero a 4 jednorázové jehly NovoFine Plus
3 předplněná pera a 12 jednorázových jehel NovoFine Plus

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pacienta je třeba poučit, že má injekční jehlu po každé injekci zlikvidovat a pero má uchovávat bez nasazené injekční jehly. Tím se může předejít ucpaní jehel, kontaminaci, infekci, úniku roztoku a nepřesnému dávkování.

Pero je určeno k použití pouze jednou osobou.

Přípravek Ozempic nesmí být použit v případě, že není čirý a bezbarvý či téměř bezbarvý.

Přípravek Ozempic nesmí být použit v případě, že byl zmrazen.

Přípravek Ozempic lze podávat s jednorázovými jehlami 30G, 31G a 32G o délce do 8 mm.

Nepoužitý léčivý přípravek a ostatní odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/17/1251/002
EU/1/17/1251/003
EU/1/17/1251/004
EU/1/17/1251/005
EU/1/17/1251/006
EU/1/17/1251/010
EU/1/17/1251/011
EU/1/17/1251/012
EU/1/17/1251/013

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. února 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 21. září 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

02/2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.