1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rybelsus 3 mg tablety
Rybelsus 7 mg tablety
Rybelsus 14 mg tablety
Rybelsus 25 mg tablety
Rybelsus 50 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Rybelsus 3 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 3 mg semaglutidu*.

Rybelsus 7 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 7 mg semaglutidu*.

Rybelsus 14 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 14 mg semaglutidu*.

Rybelsus 25 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 25 mg semaglutidu*.

Rybelsus 50 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 50 mg semaglutidu*.

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

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta, bez ohledu na sílu semaglutidu, obsahuje 23 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Rybelsus 3 mg tablety

Bílá až světle žlutá tableta oválného tvaru (7,5 mm × 13,5 mm) s vyraženým označením „3“ na jedné straně a „novo“ na druhé straně.

Rybelsus 7 mg tablety

Bílá až světle žlutá tableta oválného tvaru (7,5 mm × 13,5 mm) s vyraženým označením „7“ na jedné straně a „novo“ na druhé straně.

Rybelsus 14 mg tablety

Bílá až světle žlutá tableta oválného tvaru (7,5 mm × 13,5 mm) s vyraženým označením „14“ na jedné straně a „novo“ na druhé straně.

Rybelsus 25 mg tablety

Bílá až světle žlutá tableta oválného tvaru (6,8 mm x 12 mm) s vyraženým označením „25“ na jedné straně a „novo“ na druhé straně.

Rybelsus 50 mg tablety

Bílá až světle žlutá tableta oválného tvaru (6,8 mm x 12 mm) s vyraženým označením „50“ na jedné straně a „novo“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rybelsus je indikován k léčbě dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu ke zlepšení kontroly glykémie jako doplněk k dietním opatřením a cvičení

- jako monoterapie, pokud je metformin považován za nevhodný v důsledku nesnášenlivosti nebo kontraindikací
- v kombinaci s jinými léčivými přípravky k léčbě diabetu.

Výsledky studie týkající se kombinací, účinků na kontrolu glykemie a na kardiovaskulární příhody a hodnocené populace viz body 4.4, 4.5 a 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Počáteční dávka semaglutidu je 3 mg jednou denně po dobu jednoho měsíce. Po jednom měsíci se má dávka zvýšit na udržovací dávku 7 mg jednou denně.V případě potřeby lze přechod na další udržovací dávku provést minimálně po jednom měsíci užívání současné dávky. Doporučené jednorázové denní udržovací dávky jsou 7 mg, 14 mg, 25 mg nebo 50 mg.

Maximální doporučená jednorázová dávka semaglutidu je 50 mg. Rybelsus má být vždy užíván jako jedna tableta jednou denně. Nemá se užívat více než jedna tableta jednou denně za účelem dosažení účinku vyšší dávky.

Přechod ze subkutánního na perorální semaglutid
Účinek přechodu mezi perorálním a subkutánním semaglutidem nelze snadno předvídat, protože perorální semaglutid vykazuje vyšší farmakokinetickou variabilitu v absorpci ve srovnání se subkutánním semaglutidem.

Pacienti léčení subkutánním semaglutidem 0,5 mg jednou týdně mohou být převedeni na perorální semaglutid 7 mg nebo 14 mg jednou denně.
Pacienti léčení subkutánním semaglutidem 1 mg jednou týdně mohou být převedeni na perorální semaglutid 14 mg nebo 25 mg jednou denně.
Pacienti léčení subkutánním semaglutidem 2 mg jednou týdně mohou být převedeni na perorální semaglutid 25 mg nebo 50 mg jednou denně.
Pacienti mohou začít užívat perorální semaglutid (Rybelsus) jeden týden po poslední dávce subkutánního semaglutidu.

V případě, že se semaglutid používá v kombinaci s metforminem a/nebo inhibitorem sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2i) nebo thiazolidindionem, může se pokračovat s aktuální dávkou metforminu a/nebo SGLT2i nebo thiazolidindionu.

V případě, že se semaglutid používá v kombinaci s deriváty sulfonylurey nebo inzulinem, lze zvážit snížení dávky derivátů sulfonylurey nebo inzulinu, aby se zmenšilo riziko hypoglykemie (viz body 4.4 a 4.8).

Selfmonitoring glukózy v krvi pro nastavení dávky semaglutidu není nutný. Selfmonitoring glukózy v krvi je nezbytný k nastavení dávky s deriváty sulfonylurey a inzulinem, zejména při zahájení léčby semaglutidem a při snížení inzulinu. Doporučuje se postupný přístup ke snižování inzulinu.

Vynechaná dávka
V případě vynechání dávky se má zapomenutá dávka vynechat a další dávka se má užít následující den.

Starší pacienti
Z důvodu věku není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s léčbou pacientů ve věku ≥ 75 let jsou omezené (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin
U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené. Semaglutid se nedoporučuje u pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin (viz bod 5.2).

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 přípravku Rybelsus u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Rybelsus je tableta k perorálnímu podání jednou denně.

– Tento léčivý přípravek se má užívat na lačný žaludek po doporučené době nalačno alespoň 8 hodin (viz bod 5.2).
– Tableta se má polykat celá a zapít douškem vody (až polovinou sklenice vody odpovídající 120 ml). Tablety se nesmí dělit, drtit ani kousat, protože není známo, zda to má vliv na absorpci semaglutidu.
– Pacienti mají počkat nejméně 30 minut před jídlem, pitím nebo užitím jiných perorálních léčivých přípravků. Čekání kratší než 30 minut snižuje absorpci semaglutidu (viz body 4.5 a 5.2).

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.

Všeobecné

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

Nejsou žádné zkušenosti s léčbou pacientů s městnavým srdečním selháním třídy IV podle NYHA, a proto se semaglutid u těchto pacientů nedoporučuje.

Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s bariatrickou operací nejsou k dispozici.

Aspirace ve spojení s celkovou anestezií 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 anestezií nebo hlubokou sedací je proto zapotřebí zvážit zvýšené riziko reziduálního obsahu žaludku v důsledku opožděného vyprazdňování žaludku (viz bod 4.8).

Gastrointestinální účinky a dehydratace

Použití agonistů receptoru GLP-1 může být spojeno s gastrointestinálními nežádoucími účinky, které mohou způsobit dehydrataci, což ve vzácných případech může vést ke zhoršení funkce ledvin (viz bod 4.8). Pacienti léčení semaglutidem mají být poučeni o možném riziku dehydratace ve vztahu k vedlejším gastrointestinálním účinkům a mají učinit preventivní opatření, aby nedošlo ke ztrátě tekutin.

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 třeba dbát opatrnosti.

Hypoglykemie

Pacienti léčení semaglutidem v kombinaci s deriváty sulfonylurey nebo inzulinem mohou mít zvýšené riziko hypoglykemie (viz bod 4.8). Riziko hypoglykemie se může zmenšit snížením dávky derivátů sulfonylurey nebo inzulinu při zahájení léčby semaglutidem (viz bod 4.2).

Diabetická retinopatie

U pacientů s diabetickou retinopatií léčených inzulinem a subkutánním semaglutidem bylo pozorováno zvýšené riziko rozvoje komplikací diabetické retinopatie, riziko, které nelze vyloučit u perorálně podávaného semaglutidu (viz bod 4.8). Při používání semaglutidu u pacientů s diabetickou retinopatií 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. Dlouhodobá glykemická kontrola snižuje riziko diabetické retinopatie.

Nejsou žádné zkušenosti s perorálním semaglutidem 25 mg a 50 mg u pacientů s diabetem 2. typu s nekontrolovanou nebo potenciálně nestabilní diabetickou retinopatií.

Léčebná odpověď

Pro optimální účinek semaglutidu se doporučuje dodržování dávkovacího režimu. Pokud je léčebná odpověď semaglutidu nižší, než se očekávalo, má ošetřující lékař vědět, že absorpce semaglutidu je vysoce variabilní a může být minimální (2-4 % pacientů nebude mít žádnou expozici), a že absolutní biologická dostupnost semaglutidu je nízká.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 23 mg sodíku v jedné tabletě, což odpovídá 1 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Semaglutid zpožďuje vyprazdňování žaludku, což může ovlivnit absorpci jiných perorálních léčivých přípravků.

Účinky semaglutidu na jiné léčivé přípravky

Thyroxin
Celková expozice (plocha pod křivkou (AUC)) thyroxinu (po úpravě na endogenní hladiny) byla po podání jednorázové dávky levothyroxinu zvýšena o 33 %. Maximální expozice (C_{max}) byla beze změny. Při léčbě pacientů semaglutidem a současně levothyroxinem je třeba zvážit monitorování parametrů štítné žlázy.

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

Rosuvastatin
AUC rosuvastatinu byla při souběžném podávání se semaglutidem zvýšena o 41 % [90 % CI: 24;60]. Vzhledem k širokému terapeutickému indexu rosuvastatinu se rozsah změn v expozici nepovažuje za klinicky relevantní.

Digoxin, perorální antikoncepce, metformin, furosemid
Při souběžném podávání se semaglutidem nebyla pozorována žádná klinicky relevantní změna AUC ani C_{max} digoxinu, perorální antikoncepce (obsahující ethinylestradiol a levonorgestrel), metforminu, nebo furosemidu.

Interakce s léčivými přípravky s velmi nízkou biologickou dostupností (1 %) nebyly hodnoceny.

Účinky jiných léčivých přípravků na semaglutid

Omeprazol
Při užívání s omeprazolem nebyla pozorována žádná klinicky relevantní změna AUC ani C_{max} semaglutidu.

Ve studii hodnotící farmakokinetiku semaglutidu souběžně podávaného s pěti dalšími tabletami se AUC semaglutidu snížila o 34 % a C_{max} o 32 %. Z toho vyplývá, že přítomnost několika tablet v žaludku ovlivňuje absorpci semaglutidu, pokud jsou podány souběžně ve stejnou dobu. Po podání semaglutidu mají pacienti počkat 30 minut před užitím dalších perorálních léčivých přípravků (viz bod 4.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby semaglutidem používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

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

Kojení

V mateřském mléce kojících žen nebyly zjištěny žádné měřitelné koncentrace semaglutidu. Natrium-salkaprozát byl přítomen v mateřském mléce a některé jeho metabolity byly vylučovány do mateřského mléka v nízkých koncentracích. Jelikož riziko pro kojené dítě nelze vyloučit, nemá se přípravek Rybelsus během kojení podávat.

Fertilita

Účinek semaglutidu na fertilitu u člověka není znám. Semaglutid neovlivnil fertilitu u samců potkanů. U samic potkanů bylo při dávkách, které byly spojeny s úbytkem tělesné hmotnosti u 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 a obsluhovat stroje. Nicméně, zejména během zvyšování dávky se mohou vyskytnout závratě. Pokud se vyskytnou závratě, je třeba řídit nebo obsluhovat stroje s opatrností.

Při použití v kombinaci s deriváty sulfonylurey nebo inzulinem je třeba pacienty poučit, aby přijali opatření k prevenci hypoglykemie během řízení a obsluhy strojů (viz bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V 10 studiích fáze 3a bylo 5 707 pacientů vystaveno semaglutidu samotnému nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky ke snížení hladiny glukózy. Doba trvání léčby byla v rozsahu od 26 týdnů do 78 týdnů. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích byly gastrointestinální poruchy, včetně nauzey (velmi časté), průjmu (velmi časté) a zvracení (časté).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky zjištěné ve studiích fáze 3 (dále popsáno v bodě 5.1) a hlášeních po uvedení přípravku na trh u pacientů s diabetem mellitem 2. typu. Frekvence výskytu nežádoucích účinků (kromě komplikací diabetické retinopatie a dysestezie, viz poznámky pod čarou u tabulky 1) vycházejí ze souboru studií fáze 3a s výjimkou kardiovaskulární studie.

Účinky uvedené níže jsou řazeny podle třídy orgánových systémů a absolutní frekvence výskytu. Frekvence výskytu jsou definovány takto: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 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 perorálního 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 při použití s inzulinem nebo deriváty sulfonylurey[a]	Hypoglykemie při použití s jinými perorálními antidiabetiky[a] Snížená chuť k jídlu			
Poruchy nervového systému		Závrať Dysestezie[e] Bolest hlavy	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 Flatulence	Říhání Opožděné vyprazdňování žaludku	Akutní pankreatitida	Intestinální obstrukce[d,f]
Poruchy jater a žlučových cest			Cholelitiáza		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava			
Vyšetření		Zvýšené hladiny lipázy Zvýšené hladiny amylázy	Snížená tělesná hmotnost		

[a)] Hypoglykemie definovaná jako hladina glukózy v krvi < 3,0 mmol/l nebo < 54 mg/dl.
[b)] Komplikace diabetické retinopatie se skládají z fotokoagulace sítnice, léčby intravitreálními přípravky, sklivcového krvácení a slepoty spojené s diabetem (méně časté). Frekvence výskytu vychází z kardiovaskulární studie se subkutánním semaglutidem; nelze však vyloučit, že zjištěné riziko komplikací diabetické retinopatie neplatí také pro přípravek Rybelsus.
[c)] Skupinový termín, který také zahrnuje nežádoucí účinky související s přecitlivělostí, jako je vyrážka a kopřivka.
[d)] Z postmarketingových sledování.
[e)] Frekvence je založena na výsledcích studie PIONEER PLUS pro 25 mg a 50 mg. Další informace naleznete v podnadpisu dysestezie níže.
f) Seskupený termín zahrnující PT „intestinální obstrukce“, „ileus“ a „obstrukce tenkého střeva“.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypoglykemie
Závažná hypoglykemie byla pozorována především, když byl semaglutid používán s deriváty sulfonylurey (< 0,1 % subjektů, < 0,001 příhod/pacientorok) nebo inzulinem (1,1 % subjektů, 0,013 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.

Gastrointestinální nežádoucí účinky
Při léčbě semaglutidem se u 15 % pacientů vyskytla nauzea, u 10 % pacientů průjem a u 7 % pacientů zvracení. Většina příhod byla lehká až středně závažná a měla krátkou dobu trvání. Příhody vedly k přerušení léčby u 4 % subjektů. Příhody byly nejčastěji hlášeny v průběhu prvních měsíců léčby.

Ve studii PIONEER PLUS se při léčbě semaglutidem 25 mg a 50 mg objevila nauzea u 27 % a 27 %, průjem u 13 % a 14 % a zvracení u 17 % a 18 % pacientů, resp. Tyto příhody vedly k přerušení léčby u 6 % a 8 % pacientů, resp.

Většina příhod byla lehká až středně závažná a měla krátkou dobu trvání. Tyto příhody byly nejčastěji hlášeny během zvyšování dávky v prvních měsících léčby.

Akutní pankreatitida potvrzená rozhodnutím byla hlášena v klinických studiích fáze 3a, semaglutid (<0,1 %) a komparátor (0,2 %). V kardiovaskulární studii byla frekvence výskytu akutní pankreatitidy potvrzené rozhodnutím 0,1 % u semaglutidu a 0,2 % u placeba (viz bod 4.4).

Komplikace diabetické retinopatie
V 2leté klinické studii se subkutánním semaglutidem 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 u více pacientů léčených subkutánním semaglutidem (3,0 %) v porovnání s placebem (1,8 %). Tyto příhody byly pozorovány u pacientů na inzulinové 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 se subkutánním semaglutidem. V klinických studiích s přípravkem Rybelsus, které trvaly až 18 měsíců a zahrnovaly 6 352 pacientů s diabetem 2. typu, byly nežádoucí příhody související s diabetickou retinopatií hlášeny u obdobného podílu subjektů léčených semaglutidem (4,2 %) a komparátory (3,8 %).

Imunogenita
V souladu s potenciálními imunogenními vlastnostmi léčivých přípravků obsahujících proteiny nebo peptidy se mohou u pacientů léčených semaglutidem tvořit protilátky. Podíl subjektů s pozitivními výsledky testů na protilátky proti semaglutidu v kterémkoli časovém bodě po zahájení léčby byl nízký (0,5 %) a žádné subjekty neměly na konci studie neutralizační protilátky proti semaglutidu ani protilátky proti semaglutidu s neutralizačním účinkem na endogenní GLP-1.

Zvýšená srdeční frekvence
Při použití agonistů receptoru GLP-1 byla pozorována zvýšená srdeční frekvence. Ve studiích fáze 3a byly u pacientů léčených přípravkem Rybelsus pozorovány průměrné změny o 0 až 4 tepy za minutu oproti výchozím 69 až 76 tepům za minutu.

Dysestezie
Příhody související s klinickým obrazem změněného kožního vnímání, jako je parestezie, bolest kůže, citlivá kůže, dysestezie a pocit pálení kůže, byly hlášeny u 2,1 % a 5,2 % pacientů léčených perorálním semaglutidem 25 mg a 50 mg, resp. Příhody byly lehké až středně závažné a většina pacientů se zotavila během pokračující léčby.

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

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

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 a v kardiovaskulárním systému. 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 inzulinu a snižuje sekreci glukagonu. Mechanismus snižování hladiny glukózy v krvi zahrnuje rovněž mírné zpoždění vyprazdňování žaludku v časné postprandiální fázi. Při hypoglykemii snižuje semaglutid sekreci inzulinu a neovlivňuje sekreci glukagonu. Mechanismus účinku semaglutidu je nezávislý na cestě podání.

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 přítomny v srdci, cévách, imunitním systému a ledvinách. Semaglutid má v klinických studiích přínosný účinek na lipidy v plazmě, snižuje systolický krevní tlak a redukuje zánět. Ve studiích na zvířatech semaglutid oslabuje rozvoj aterosklerózy tím, že zabraňuje progresi aortálního plaku a redukuje zánět v plaku.

Farmakodynamické účinky

Níže popsaná farmakodynamická hodnocení byla provedena po 12 týdnech léčby perorálně podávaným semaglutidem.

Hladiny glukózy nalačno a postprandiálně
Semaglutid snižuje koncentrace glukózy nalačno i postprandiálně. U pacientů s diabetem 2. typu vedla léčba semaglutidem v porovnání s placebem k relativnímu snížení hladiny glukózy o 22 % [13; 30] nalačno a o 29 % [19; 37] postprandiálně.

Sekrece glukagonu
Semaglutid snižuje postprandiální koncentrace glukagonu. U pacientů s diabetem 2. typu vedl semaglutid k následujícím relativním snížením hladin glukagonu v porovnání s placebem: postprandiální glukagonová odpověď o 29 % [15; 41].

Vyprazdňování žaludku

Semaglutid způsobuje mírné zpoždění časného postprandiálního vyprazdňování žaludku, s expozicí paracetamolu (AUC_{0-1h}) 31 % [13; 46] nižší v první hodině po jídle, čímž se snižuje rychlost, jakou se glukóza postprandiálně dostává do krevního oběhu.

Hladiny lipidů nalačno a postprandiálně
Semaglutid v porovnání s placebem snižoval koncentrace triglyceridů a VLDL cholesterolu nalačno o 19 % [8; 28] a 20 % [5; 33]. Postprandiální odpověď triglyceridů a VLDL cholesterolu na jídlo s vysokým obsahem tuku byla snížena o 24 % [9; 36] a 21 % [7; 32]. Hladina ApoB48 byla snížena ve stavu nalačno i postprandiálně o 25 % [2; 42] a 30 % [15; 43].

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku Rybelsus byla hodnocena v osmi globálních randomizovaných kontrolovaných studiích fáze 3a. Studie fáze 3a byly provedeny s tabletami obsahujícími 3 mg, 7 mg a 14 mg semaglutidu, které jsou bioekvivalentní k 1,5 mg, 4 mg a 9 mg semaglutidu. V sedmi studiích bylo primárním cílem hodnocení glykemické účinnosti; v jedné studii bylo primárním cílem hodnocení kardiovaskulárních parametrů.

Studie zahrnovaly 8 842 randomizovaných pacientů s diabetem 2. typu (5 169 léčených semaglutidem), včetně 1 165 pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin. Průměrný věk pacientů byl 61 let (rozmezí 18 až 92 let), přičemž 40 % pacientů bylo ve věku ≥ 65 let a 8 % pacientů ve věku ≥ 75 let. Účinnost semaglutidu byla porovnávána s placebem nebo aktivními kontrolami (sitagliptinem, empagliflozinem a liraglutidem).

Účinnost a bezpečnost semaglutidu 25 mg a 50 mg jednou denně byla hodnocena ve studii fáze 3b (PIONEER PLUS) zahrnující 1 606 randomizovaných pacientů.

Účinnost semaglutidu nebyla ovlivněna výchozím věkem, pohlavím, rasou, etnickou příslušností, tělesnou hmotností, indexem BMI, dobou trvání diabetu, onemocněním horního gastrointestinálního traktu ani úrovní funkce ledvin.

PIONEER 1 – monoterapie
Ve 26týdenní dvojitě zaslepené studii bylo 703 pacientů s diabetem 2. typu s nedostatečnou kontrolou pomocí diety a cvičení randomizováno do skupiny se 3 mg semaglutidu, 7 mg semaglutidu, 14 mg semaglutidu nebo placebem jednou denně.

Tabulka 2 Výsledky 26týdenní studie porovnávající monoterapii semaglutidem s placebem (PIONEER 1)

	Semaglutid 7 mg	**Semaglutid 14 mg**	**Placebo**
Celý analyzovaný soubor (n)	175	175	178
HbA_{1c} (%)			
Výchozí hodnota	8,0	8,0	7,9
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	−1,2	−1,4	−0,3
Rozdíl oproti placebu[1] [95% CI]	−0,9 [−1,1; −0,6]*	−1,1 [−1,3; −0,9]*	-
Pacienti (%), kteří dosáhli HbA_{1c} < 7,0 %	69[§]	77[§]	31
FPG (mmol/l)			
Výchozí hodnota	9,0	8,8	8,9
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	−1,5	−1,8	−0,2
Rozdíl oproti placebu[1] [95% CI]	−1,4 [−1,9; −0,8][§]	−1,6 [−2,1; −1,2][§]	-
Tělesná hmotnost (kg)			
Výchozí hodnota	89,0	88,1	88,6
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	−2,3	−3,7	−1,4
Rozdíl oproti placebu[1] [95% CI]	−0,9 [−1,9; 0,1]	−2,3 [−3,1; −1,5]*	-

[1] Bez ohledu na přerušení léčby nebo zahájení záchranné medikace (model smíšených vzorců za použití mnohonásobné imputace). * p < 0,001 (neupravená 2stranná hodnota) pro superioritu, kontrolováno z hlediska mnohonásobnosti. § p < 0,05, nekontrolováno z hlediska mnohonásobnosti; u pacientů, kteří dosáhli HbA_{1c} < 7,0 %, je hodnota p pro poměr pravděpodobnosti.

PIONEER 2 – semaglutid vs. empagliflozin, oba v kombinaci s metforminem
V 52týdenní otevřené studii bylo 822 pacientů s diabetem 2. typu randomizováno do skupiny se 14 mg semaglutidu jednou denně nebo s 25 mg empagliflozinu jednou denně, vždy v kombinaci s metforminem.

Tabulka 3 Výsledky 52týdenní studie porovnávající semaglutid s empagliflozinem (PIONEER 2)

	Semaglutid 14 mg	**Empagliflozin 25 mg**
Celý analyzovaný soubor (n)	411	410
26. týden		
HbA_{1c} (%)		
Výchozí hodnota	8,1	8,1
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	−1,3	−0,9
Rozdíl oproti empagliflozinu[1] [95% CI]	−0,4 [−0,6; −0,3]*	-
Pacienti (%), kteří dosáhli HbA_{1c} < 7,0 %	67§	40
FPG (mmol/l)		
Výchozí hodnota	9,5	9,7
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	−2,0	−2,0
Rozdíl oproti empagliflozinu[1] [95% CI]	0,0 [−0,2; 0,3]	-
Tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota	91,9	91,3
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	−3,8	−3,7
Rozdíl oproti empagliflozinu[1] [95% CI]	−0,1 [−0,7; 0,5]	-
52. týden		
HbA_{1c} (%)		
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	−1,3	−0,9
Rozdíl oproti empagliflozinu[1] [95% CI]	−0,4 [−0,5; −0,3]§	-
Pacienti (%), kteří dosáhli HbA_{1c} < 7,0 %	66§	43
Tělesná hmotnost (kg)		
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	−3,8	−3,6
Rozdíl oproti empagliflozinu[1] [95% CI]	−0,2 [−0,9; 0,5]	-

[1] Bez ohledu na přerušení léčby nebo zahájení záchranné medikace (model smíšených vzorců za použití mnohonásobné imputace). * p < 0,001 (neupravená 2stranná hodnota) pro superioritu, kontrolováno z hlediska mnohonásobnosti. § p < 0,05, nekontrolováno z hlediska mnohonásobnosti; u pacientů, kteří dosáhli HbA_{1c} < 7,0 %, je hodnota p pro poměr pravděpodobnosti.

PIONEER 3 – semaglutid vs. sitagliptin, vždy v kombinaci s metforminem nebo s metforminem a deriváty sulfonylurey
V 78týdenní dvojitě zaslepené, dvojitě maskované studii bylo 1 864 pacientů s diabetem 2. typu randomizováno do skupiny se 3 mg semaglutidu, 7 mg semaglutidu, 14 mg semaglutidu nebo 100 mg sitagliptinu jednou denně, vždy v kombinaci s metforminem samotným nebo s metforminem a deriváty sulfonylurey. Snížení HbA_{1c} a tělesné hmotnosti byla udržena po celou dobu trvání studie v délce 78 týdnů.

Tabulka 4 Výsledky 78týdenní studie porovnávající semaglutid se sitagliptinem (PIONEER 3)

	Semaglutid 7 mg	**Semaglutid 14 mg**	**Sitagliptin 100 mg**
Celý analyzovaný soubor (n)	465	465	467
26. týden			
HbA_{1c} (%)			
Výchozí hodnota	8,4	8,3	8,3

Změna oproti výchozí hodnotě[1]	−1,0	−1,3	−0,8
Rozdíl oproti sitagliptinu[1] [95% CI]	−0,3 [−0,4; −0,1]*	−0,5 [−0,6; −0,4]*	-
Pacienti (%), kteří dosáhli HbA_{1c} < 7,0 %	44§	56§	32
FPG (mmol/l)			
Výchozí hodnota	9,4	9,3	9,5
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	−1,2	−1,7	−0,9
Rozdíl oproti sitagliptinu[1] [95% CI]	−0,3 [−0,6; 0,0]§	−0,8 [−1,1; −0,5]§	-
Tělesná hmotnost (kg)			
Výchozí hodnota	91,3	91,2	90,9
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	−2,2	−3,1	−0,6
Rozdíl oproti sitagliptinu[1] [95% CI]	−1,6 [−2,0; −1,1]*	−2,5 [−3,0; −2,0]*	-
78. týden			
HbA_{1c} (%)			
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	−0,8	−1,1	−0,7
Rozdíl oproti sitagliptinu[1] [95% CI]	−0,1 [−0,3; 0,0]§	−0,4 [−0,6; −0,3]§	-
Pacienti (%), kteří dosáhli HbA_{1c} < 7,0 %	39§	45§	29
Tělesná hmotnost (kg)			
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	−2,7	−3,2	−1,0
Rozdíl oproti sitagliptinu[1] [95% CI]	−1,7 [−2,3; −1,0]§	−2,1 [−2,8; −1,5]§	-

[1] Bez ohledu na přerušení léčby nebo zahájení záchranné medikace (model smíšených vzorců za použití mnohonásobné imputace). * p < 0,001 (neupravená 2stranná hodnota) pro superioritu, kontrolováno z hlediska mnohonásobnosti. § p < 0,05, nekontrolováno z hlediska mnohonásobnosti; u pacientů, kteří dosáhli HbA_{1c} < 7,0 %, je hodnota p pro poměr pravděpodobnosti.

PIONEER 4 – semaglutid vs. liraglutid a placebo, vždy v kombinaci s metforminem nebo s metforminem a inhibitorem SGLT2

V 52týdenní dvojitě zaslepené, dvojitě maskované studii bylo 711 pacientů s diabetem 2. typu randomizováno do skupiny se 14 mg semaglutidu, 1,8 mg liraglutidu podávaného subkutánní injekcí nebo placebem jednou denně, vždy v kombinaci s metforminem nebo s metforminem a inhibitorem SGLT2.

Tabulka 5 Výsledky 52týdenní studie porovnávající semaglutid s liraglutidem a placebem (PIONEER 4)

	Semaglutid 14 mg	**Liraglutid 1,8 mg**	**Placebo**
Celý analyzovaný soubor (n)	285	284	142
26. týden			
HbA_{1c} (%)			
Výchozí hodnota	8,0	8,0	7,9
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	−1,2	−1,1	−0,2
Rozdíl oproti liraglutidu[1] [95% CI]	−0,1 [−0,3; 0,0]	-	-
Rozdíl oproti placebu[1] [95% CI]	−1,1 [−1,2; −0,9]*	-	-
Pacienti (%), kteří dosáhli HbA_{1c} < 7,0 %	68§,a	62	14
FPG (mmol/l)			
Výchozí hodnota	9,3	9,3	9,2
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	−2,0	−1,9	−0,4
Rozdíl oproti liraglutidu[1] [95% CI]	−0,1 [−0,4; 0,1]	-	-
Rozdíl oproti placebu[1] [95% CI]	−1,6 [−2,0; −1,3]§	-	-
Tělesná hmotnost (kg)			
Výchozí hodnota	92,9	95,5	93,2
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	−4,4	−3,1	−0,5
Rozdíl oproti liraglutidu[1] [95% CI]	−1,2 [−1,9; −0,6]*	-	-
Rozdíl oproti placebu[1] [95% CI]	−3,8 [−4,7; −3,0]*	-	-
52. týden			

HbA_{1c} (%)			
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	−1,2	−0,9	−0,2
Rozdíl oproti liraglutidu[1] [95% CI]	−0,3 [−0,5; −0,1][§]	-	-
Rozdíl oproti placebu[1] [95% CI]	−1,0 [−1,2; −0,8][§]	-	-
Pacienti (%), kteří dosáhli HbA_{1c} < 7,0 %	61[§,a]	55	15
Tělesná hmotnost (kg)			
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	−4,3	−3,0	−1,0
Rozdíl oproti liraglutidu[1] [95% CI]	−1,3 [−2,1; −0,5][§]	-	-
Rozdíl oproti placebu[1] [95% CI]	−3,3 [−4,3; −2,4][§]	-	-

[1] Bez ohledu na přerušení léčby nebo zahájení záchranné medikace (model smíšených vzorců za použití mnohonásobné imputace). [*] p < 0,001 (neupravená 2stranná hodnota) pro superioritu, kontrolováno z hlediska mnohonásobnosti. [§] p < 0,05, nekontrolováno z hlediska mnohonásobnosti; u pacientů, kteří dosáhli HbA_{1c} < 7,0 %, je hodnota p pro poměr pravděpodobnosti.

PIONEER 5 – semaglutid vs. placebo, vždy v kombinaci s bazálním inzulinem samotným, metforminem a bazálním inzulinem nebo s metforminem a/nebo deriváty sulfonylurey, u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin

Ve 26týdenní dvojitě zaslepené studii bylo 324 pacientů s diabetem 2. typu a středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m^2) randomizováno do skupiny se 14 mg semaglutidu nebo placebem jednou denně. Hodnocený přípravek se přidával ke stabilnímu režimu antidiabetické léčby pacienta před studií.

Tabulka 6 Výsledky 26týdenní studie porovnávající semaglutid s placebem u pacientů s diabetem 2. typu a středně těžkou poruchou funkce ledvin (PIONEER 5)

	Semaglutid 14 mg	**Placebo**
Celý analyzovaný soubor (n)	163	161
HbA_{1c} (%)		
Výchozí hodnota	8,0	7,9
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	−1,0	−0,2
Rozdíl oproti placebu[1] [95% CI]	−0,8 [−1,0; −0,6][*]	-
Pacienti (%), kteří dosáhli HbA_{1c} < 7,0 %	58[§]	23
FPG (mmol/l)		
Výchozí hodnota	9,1	9,1
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	−1,5	−0,4
Rozdíl oproti placebu[1] [95% CI]	−1,2 [−1,7; −0,6][§]	-
Tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota	91,3	90,4
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	−3,4	−0,9
Rozdíl oproti placebu[1] [95% CI]	−2,5 [−3,2; −1,8][*]	-

[1] Bez ohledu na přerušení léčby nebo zahájení záchranné medikace (model smíšených vzorců za použití mnohonásobné imputace). [*] p < 0,001 (neupravená 2stranná hodnota) pro superioritu, kontrolováno z hlediska mnohonásobnosti. [§] p < 0,05, nekontrolováno z hlediska mnohonásobnosti; u pacientů, kteří dosáhli HbA_{1c} < 7,0 %, je hodnota p pro poměr pravděpodobnosti.

PIONEER 7 – semaglutid vs. sitagliptin, vždy v kombinaci s metforminem, inhibitory SGLT2, deriváty sulfonylurey nebo thiazolidindiony. Studie s flexibilní úpravou dávky

V 52týdenní otevřené studii bylo 504 pacientů s diabetem 2. typu randomizováno do skupiny se semaglutidem (flexibilní úprava dávky 3 mg, 7 mg a 14 mg jednou denně) nebo se 100 mg sitagliptinu jednou denně, vždy v kombinaci s 1–2 perorálními léčivými přípravky snižujícími hladinu glukózy (metforminem, inhibitory SGLT2, deriváty sulfonylurey nebo thiazolidindiony). Dávka semaglutidu se upravovala každých 8 týdnů podle glykemické odpovědi a snášenlivosti pacienta. Dávka 100 mg sitagliptinu byla fixní. Účinnost a bezpečnost semaglutidu byla hodnocena v 52. týdnu.

V 52. týdnu byl podíl pacientů léčených 3 mg, 7 mg a 14 mg semaglutidu přibližně 10 %, respektive 30 % a 60 %.

Tabulka 7 Výsledky 52týdenní studie s flexibilní úpravou dávky porovnávající semaglutid se sitagliptinem (PIONEER 7)

	Semaglutid Flexibilní dávka	**Sitagliptin 100 mg**
Celý analyzovaný soubor (n)	253	251
HbA_{1c} (%)		
Výchozí hodnota	8,3	8,3
Pacienti (%), kteří dosáhli HbA_{1c} <7,0 %[1]	58*	25
Tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota	88,9	88,4
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	−2,6	−0,7
Rozdíl oproti sitagliptinu[1] [95% CI]	−1,9 [−2,6; −1,2]*	-

[1] Bez ohledu na přerušení léčby (16,6 % pacientů s flexibilní dávkou semaglutidu a 9,2 % pacientů se sitagliptinem, přičemž 8,7 %, respektive 4,0 % bylo z důvodu nežádoucích příhod) nebo zahájení záchranné medikace (model smíšených vzorců za použití mnohonásobné imputace). * p < 0,001 (neupravená 2stranná hodnota) pro superioritu, kontrolováno z hlediska mnohonásobnosti (u pacientů, kteří dosáhli HbA_{1c} < 7,0 %, je hodnota p pro poměr pravděpodobnosti).

PIONEER 8 – semaglutid vs. placebo, vždy v kombinaci s inzulinem a metforminem nebo bez metforminu

Ve 52týdenní dvojitě zaslepené studii bylo 731 pacientů s diabetem 2. typu nedostatečně kompenzovaným pomocí inzulinu (bazálního, bazálního/bolusového nebo premixovaného) s metforminem nebo bez metforminu randomizováno do skupiny se 3 mg semaglutidu, 7 mg semaglutidu, 14 mg semaglutidu nebo placebem jednou denně.

Tabulka 8 Výsledky 52týdenní studie porovnávající semaglutid s placebem v kombinaci s inzulinem (PIONEER 8)

	Semaglutid 7 mg	**Semaglutid 14 mg**	**Placebo**
Celý analyzovaný soubor (n)	182	181	184
26. týden (dávka inzulinu omezena na maximálně výchozí úroveň)			
HbA_{1c} (%)			
Výchozí hodnota	8,2	8,2	8,2
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	−0,9	−1,3	−0,1
Rozdíl oproti placebu[1] [95% CI]	−0,9 [−1,1; −0,7]*	−1,2 [−1,4; −1,0]*	-
Pacienti (%), kteří dosáhli HbA_{1c} < 7,0 %	43§	58§	7
FPG (mmol/l)			
Výchozí hodnota	8,5	8,3	8,3
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	−1,1	−1,3	0,3
Rozdíl oproti placebu[1] [95% CI]	−1,4 [−1,9; −0,8]§	−1,6 [−2,2; −1,1]§	-
Tělesná hmotnost (kg)			
Výchozí hodnota	87,1	84,6	86,0
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	−2,4	−3,7	−0,4
Rozdíl oproti placebu[1] [95% CI]	−2,0 [−3,0; −1,0]*	−3,3 [−4,2; −2,3]*	-
52. týden (dávka inzulinu neomezena)+			
HbA_{1c} (%)			
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	−0,8	−1,2	-0,2
Rozdíl oproti placebu[1] [95% CI]	−0,6 [−0,8; −0,4]§	−0,9 [−1,1; −0,7]§	-
Pacienti (%), kteří dosáhli HbA_{1c} < 7,0 %	40§	54§	9
Tělesná hmotnost (kg)			
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	−2,0	−3,7	0,5

Rozdíl oproti placebu[1] [95% CI]	−2,5 [−3,6; −1,4][§]	−4,3 [−5,3; −3,2][§]	-

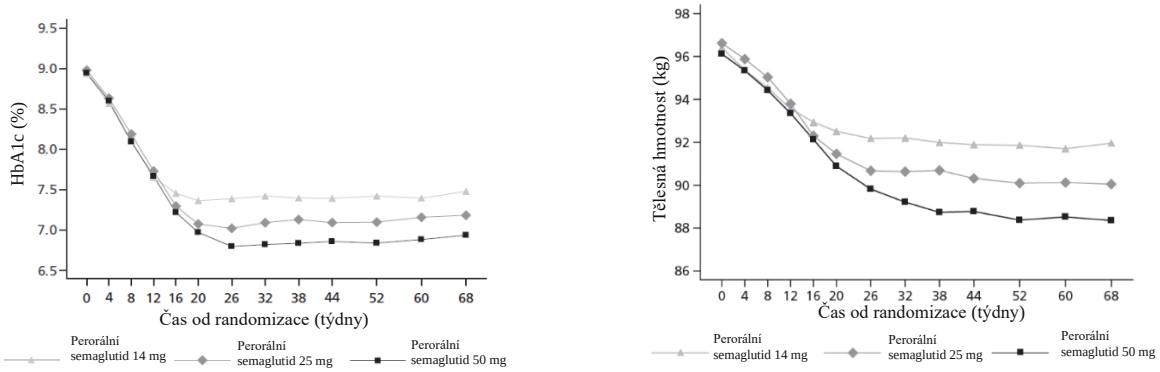
[1] Bez ohledu na přerušení léčby nebo zahájení záchranné medikace (model smíšených vzorců za použití mnohonásobné imputace). * p < 0,001 (neupravená 2stranná hodnota) pro superioritu, kontrolováno z hlediska mnohonásobnosti. § p < 0,05, nekontrolováno z hlediska mnohonásobnosti; u pacientů, kteří dosáhli HbA_{1c} < 7,0 %, je hodnota p pro poměr pravděpodobnosti. + Celková denní dávka inzulinu byla v 52. týdnu statisticky významně nižší u semaglutidu než u placeba.

PIONEER PLUS – Účinnost a bezpečnost semaglutidu 25 mg a 50 mg ve srovnání se semaglutidem 14 mg jednou denně u subjektů s diabetem 2. typu

V 68týdenní dvojitě zaslepené klinické studii bylo 1 606 pacientů s diabetem 2. typu na stabilních dávkách 1-3 perorálních antidiabetik (metformin, deriváty sulfonylurey, inhibitory SGLT2 nebo inhibitory DPP-4*) randomizováno k podávání udržovacích dávek buď semaglutidu 14 mg, semaglutidu 25 mg nebo semaglutidu 50 mg jednou denně.

*DPP-4 inhibitory měly být přerušeny při randomizaci.

Léčba semaglutidem 25 mg a 50 mg jednou denně byla superiorní ve snížení HbA_{1c} a tělesné hmotnosti ve srovnání se semaglutidem 14 mg (viz tabulka 9). Údaje z týdne 68 podporují trvalý účinek perorálního semaglutidu 14 mg, 25 mg a 50 mg na HbA_{1c} a tělesnou hmotnost (viz obrázek 1).



Obrázek 1 Průměrné HbA_{1c} a průměrná tělesná hmotnost (kg) od výchozího stavu do 68. týdne

Tabulka 9 Výsledky 52týdenní studie porovnávající semaglutid 25 mg a 50 mg se semaglutidem 14 mg (PIONEER PLUS)

	Semaglutid 14 mg[2] (Bioekvivalentní k 9 mg)	**Semaglutid 25 mg**	**Semaglutid 50 mg**
Celý analyzovaný soubor (n)	536	535	535
Týden 52			
HbA_{1c} (%)			
Výchozí hodnota	8,9	9,0	8,9
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	-1,5	-1,8	-2,0
Rozdíl oproti přípravku Rybelsus 14 mg [1] [95% CI]		-0,27 [-0,42; -0,12]*	-0,53 [-0,68: -0,38]*
Pacienti (%), kteří dosáhli HbA_{1c} < 7.0%	39,0[§]	50,5[§]	63,0[§]
Pacienti (%), kteří dosáhli $HbA_{1c} \leq 6.5\%$	25,8[§]	39,6[§]	51,2[§]
FPG (mmol/l)			
Výchozí hodnota	10,8	11,0	10,8
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	-2,3	-2,8	-3,2
Rozdíl oproti přípravku Rybelsus 14 mg [1] [95% CI]		-0,46 [-0,79; -0,13][§]	-0,82 [-1,15; -0,49][§]
Tělesná hmotnost (kg)			
Výchozí hodnota	96,4	96,6	96,1
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	-4,4	-6,7	-8,0
Rozdíl oproti přípravku Rybelsus 14 mg [1] [95% CI]		-2,32 [-3,11: 1,53]*	-3,63 [-4,42; -2,84]*

[1]Bez ohledu na přerušení léčby nebo zahájení záchranné medikace (model smíšených vzorů za použití mnohonásobné imputace). * p< 0,001 (neupravená 2stranná hodnota) pro superioritu, kontrolováno z hlediska mnohonásobnosti. § p< 0,05, nekontrolováno z hlediska mnohonásobnosti; u pacientů, kteří dosáhli HbA1c < 7,0 % je hodnota p pro poměr pravděpodobnosti. 2 Byla potvrzena bioekvivalence mezi dávkami 9 mg a 14 mg, viz bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti.

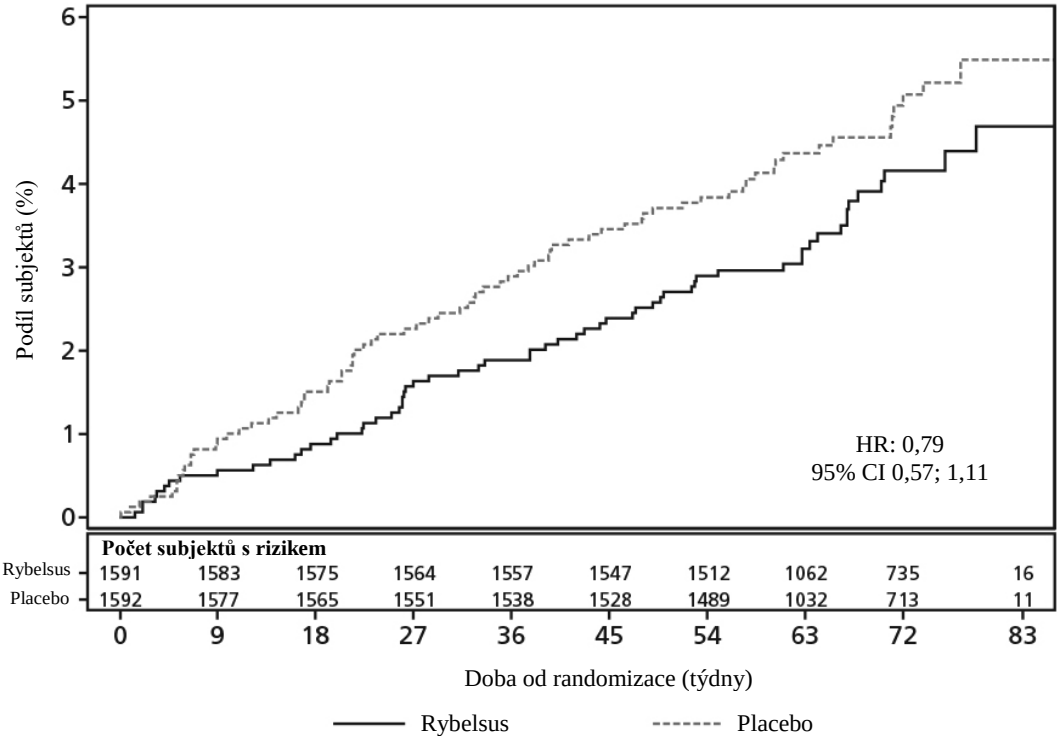
Kardiovaskulární zhodnocení

Ve dvojitě zaslepené studii (PIONEER 6) bylo 3 183 pacientů s diabetem 2. typu s vysokým kardiovaskulárním rizikem randomizováno do skupiny se 14 mg přípravku Rybelsus jednou denně nebo s placebem navíc ke standardní terapii. Medián doby sledování byl 16 měsíců.

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

Pacienti způsobilí pro vstup do studie byli: ve věku 50 let nebo více a se stanoveným kardiovaskulárním onemocněním a/nebo chronickým onemocněním ledvin nebo ve věku 60 let nebo více a pouze s kardiovaskulárními rizikovými faktory. Celkem mělo 1 797 (56,5 %) pacientů stanovené kardiovaskulární onemocnění bez chronického onemocnění ledvin, 354 (11,1 %) pacientů mělo pouze chronické onemocnění ledvin a 544 (17,1 %) pacientů mělo jak kardiovaskulární onemocnění, tak i onemocnění ledvin. 488 (15,3 %) pacientů mělo pouze kardiovaskulární rizikové faktory. Průměrný věk ve výchozím stavu byl 66 let a 68 % pacientů byli muži. Průměrná doba trvání diabetu byla 14,9 let a průměrný index BMI byl 32,3 kg/m^2. Zdravotní anamnéza zahrnovala cévní mozkovou příhodu (11,7 %) a infarkt myokardu (36,1 %).

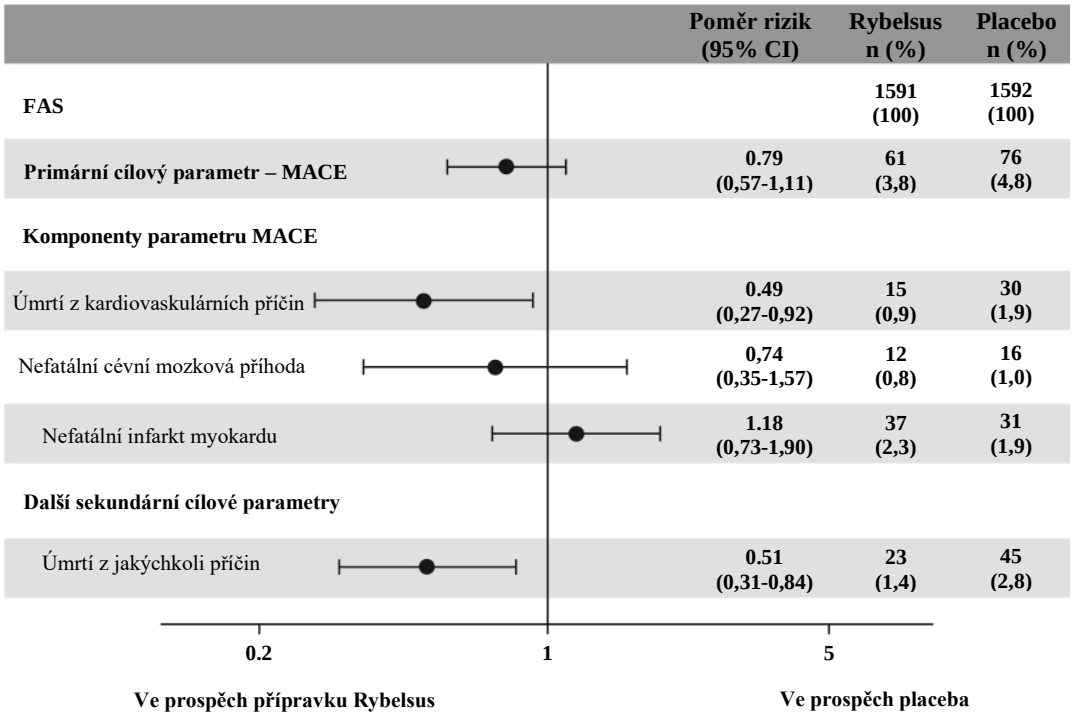
Celkový počet prvních příhod MACE byl 137: 61 (3,8 %) u semaglutidu a 76 (4,8 %) u placeba. Analýza času do první příhody MACE měla za výsledek HR 0,79 [0,57; 1,11]$_{95\% CI}$.



Graf kumulativní incidence primárního parametru (soubor parametrů úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody) s konkurenčním rizikem úmrtí z jiných než kardiovaskulárních příčin.
Zkratky: CI: interval spolehlivosti, HR: poměr rizik

Obrázek 2 Kumulativní incidence prvního výskytu příhody MACE ve studii PIONEER 6

Léčebný účinek z hlediska primárního kombinovaného parametru a jeho komponent ve studii PIONEER 6 znázorňuje Obrázek 3.



Obrázek 3 Léčebný účinek z hlediska primárního kombinovaného parametru, jeho komponent a úmrtí z jakýchkoli příčin (PIONEER 6)

Tělesná hmotnost

Na konci léčby semaglutidem dosáhlo 27–65,7 % pacientů váhového úbytku ≥ 5 % a 6–34,7 % pacientů dosáhlo váhového úbytku ≥ 10 %, ve srovnání s 12–39 % respektive 2–8 % s aktivními komparátory.

Krevní tlak

Léčba semaglutidem snížila systolický krevní tlak o 2–7 mmHg.

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Existují dvě lékové formy tablet se semaglutidem:
- 1,5 mg, 4 mg a 9 mg (kulaté tablety)
- 3 mg, 7 mg a 14 mg (oválné tablety)

U obou lékových forem lze očekávat podobnou účinnost a bezpečnost. Bioekvivalentní dávky obou lékových forem jsou uvedeny v tabulce níže.

Tabulka 10 Stejná účinnost u obou perorálních lékových forem

Dávka	**Jedna kulatá tableta**		**Jedna oválná tableta**
Počáteční dávka	1,5 mg	Stejná účinnost jako	3 mg
Udržovací dávky	4 mg	Stejná účinnost jako	7 mg

	9 mg	Stejná účinnost jako	14 mg

Absorpce

Perorálně podávaný semaglutid má nízkou absolutní biologickou dostupnost a variabilní absorpci. Denní podávání podle doporučeného dávkování v kombinaci s dlouhým poločasem snižuje každodenní fluktuaci expozice.

Farmakokinetika semaglutidu byla rozsáhle popsána u zdravých subjektů a u pacientů s diabetem 2. typu. Po perorálním podání semaglutidu bylo dosaženo maximální plazmatické koncentrace přibližně za 1 hodinu po podání dávky. Expozice v ustáleném stavu bylo dosaženo po 4-5 týdnech při podávání jednou denně. U pacientů s diabetem 2. typu byly průměrné koncentrace v ustáleném stavu přibližně jak je uvedeno níže:
7 mg: Průměrná koncentrace byla 7 nmol/l, přičemž 90 % subjektů léčených semaglutidem 7 mg mělo průměrnou koncentraci mezi 2 a 22 nmol/l.
14 mg: Průměrná koncentrace byla 15 nmol/l, přičemž 90 % subjektů léčených semaglutidem 14 mg mělo průměrnou koncentraci mezi 4 a 45 nmol/l.
25 mg: Průměrná koncentrace byla 47 nmol/l, přičemž 90 % subjektů léčených semaglutidem 25 mg mělo průměrnou koncentraci mezi 11 a 142 nmol/l.
50 mg: Průměrná koncentrace byla 92 nmol/l, přičemž 90 % subjektů léčených semaglutidem 50 mg mělo průměrnou koncentraci mezi 23 a 279 nmol/l.

Systémová expozice semaglutidu se zvyšovala úměrně dávce u jednotlivých lékových forem (tj. mezi 7 mg a 14 mg a mezi 25 mg a 50 mg), s vyšší biologickou dostupností pro síly 25 a 50 mg.

Podle údajů získaných *in vitro* přispívá natrium-salkaprozát k absorpci semaglutidu. K absorpci semaglutidu dochází převážně v žaludku.

Odhadovaná biologická dostupnost semaglutidu po perorálním podání je přibližně 1 % pro síly 3 mg, 7 mg a 14 mg a až 2 % pro síly 25 mg a 50 mg. Variabilita absorpce mezi subjekty byla vysoká (variační koeficient byl přibližně 100 %). Odhad variability biologické dostupnosti u subjektů nebyl spolehlivý.

Absorpce semaglutidu se snižuje, pokud se užívá s jídlem nebo s velkým množstvím vody. Byly zkoumány různé režimy dávkování semaglutidu. Studie ukazují, že delší období nalačno před a po podání dávky vede k vyšší absorpci (viz bod 4.2).

Distribuce

Odhadovaný absolutní distribuční objem u subjektů s diabetem 2. typu je přibližně 8 l. Semaglutid se ve značné míře váže na plazmatické proteiny (> 99 %).

Biotransformace

Semaglutid je 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

Primárními cestami exkrece materiálu souvisejícího se semaglutidem je moč a stolice. Přibližně 3 % absorbované dávky se vylučuje v moči ve formě intaktního semaglutidu.

S poločasem eliminace přibližně 1 týden bude semaglutid přítomen v krevním oběhu asi 5 týdnů po poslední dávce. Clearance semaglutidu u pacientů s diabetem 2. typu je přibližně 0,04 l/h.

Zvláštní populace

Starší pacienti
Podle údajů z klinických studií, které zahrnovaly pacienty ve věku až 92 let, neměl věk žádný vliv na farmakokinetiku semaglutidu.

Pohlaví
Pohlaví nemělo žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku semaglutidu.

Rasa a etnická příslušnost
Rasa (bílá, černá nebo afroamerická, asijská) ani etnická příslušnost (hispánská či latinskoamerická, jiná než hispánská či latinskoamerická) neměly žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku semaglutidu.

Tělesná hmotnost
Tělesná hmotnost měla vliv na expozici semaglutidu. Vyšší tělesná hmotnost byla spojena s nižší expozicí. Semaglutid poskytoval adekvátní systémovou expozici při tělesné hmotnosti v rozsahu 40–212 kg hodnoceném v klinických studiích.

Porucha funkce ledvin
Porucha funkce ledvin neovlivnila farmakokinetiku semaglutidu v klinicky relevantní míře. Farmakokinetika semaglutidu byla hodnocena ve studii s 10 po sobě následujícími dny podávání semaglutidu jednou denně u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin na dialýze v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. To bylo na základě údajů ze studií fáze 3a prokázáno také u subjektů s diabetem 2. typu a poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater
Porucha funkce jater neovlivnila farmakokinetiku semaglutidu v klinicky relevantní míře. Farmakokinetika semaglutidu byla hodnocena ve studii s 10 po sobě následujícími dny podávání semaglutidu jednou denně u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater v porovnání se subjekty s normální funkcí jater.

Onemocnění horního gastrointestinálního traktu
Onemocnění horního gastrointestinálního traktu (chronická gastritida a/nebo refluxní choroba jícnu) neovlivnila farmakokinetiku semaglutidu v klinicky relevantní míře. Farmakokinetika byla hodnocena u pacientů s diabetem 2. typu s onemocněním horního gastrointestinálního traktu nebo bez něj, kterým byl podáván semaglutid jednou denně po dobu 10 po sobě následujících dní. To bylo na základě údajů ze studií fáze 3a prokázáno také u subjektů s diabetem 2. typu a onemocněním horního gastrointestinálního traktu.

Pediatrická populace

Semaglutid nebyl u pediatrických pacientů hodnocen.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání nebo genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Nonletální tumory C-buněk štítné žlázy pozorované u hlodavců jsou skupinovým účinkem agonistů receptoru GLP-1. Ve 2letých studiích kancerogenity na potkanech a myších způsoboval semaglutid při klinicky relevantních 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 značná snížení 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 relevantní. Přímý účinek semaglutidu na plod však nelze vyloučit.

Ve studiích vývojové toxicity u králíků a makaků jávských byla při klinicky relevantních expozicích pozorována zvýšená ztráta březosti a mírně zvýšená incidence 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 účinku 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

3 mg, 7 mg a 14 mg:
Natrium-salkaprozát
Povidon K 90
Mikrokrystalická celulosa
Magnesium-stearát

25 mg a 50 mg:
Natrium-salkaprozát
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním blistrovém obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistry.

Velikosti balení: 10, 30, 60, 90 a 100 tablet.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo 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/1/20/1430/001
EU/1/20/1430/002
EU/1/20/1430/003
EU/1/20/1430/004
EU/1/20/1430/005
EU/1/20/1430/006
EU/1/20/1430/007
EU/1/20/1430/008
EU/1/20/1430/009
EU/1/20/1430/010
EU/1/20/1430/011
EU/1/20/1430/012
EU/1/20/1430/013
EU/1/20/1430/014
EU/1/20/1430/015
EU/1/20/1430/031
EU/1/20/1430/032
EU/1/20/1430/033
EU/1/20/1430/034
EU/1/20/1430/035
EU/1/20/1430/036
EU/1/20/1430/037
EU/1/20/1430/038
EU/1/20/1430/039
EU/1/20/1430/040

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 03. dubna 2020
Datum posledního prodloužení registrace: 22. listopadu 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

05/2025

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