▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Wegovy 0,25 mg injekční roztok v předplněném peru
Wegovy 0,5 mg injekční roztok v předplněném peru
Wegovy 1 mg injekční roztok v předplněném peru
Wegovy 1,7 mg injekční roztok v předplněném peru
Wegovy 2,4 mg injekční roztok v předplněném peru
Wegovy 0,25 mg FlexTouch injekční roztok v předplněném peru
Wegovy 0,5 mg FlexTouch injekční roztok v předplněném peru
Wegovy 1 mg FlexTouch injekční roztok v předplněném peru
Wegovy 1,7 mg FlexTouch injekční roztok v předplněném peru
Wegovy 2,4 mg FlexTouch injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Předplněné pero, jednorázové použití

Wegovy 0,25 mg injekční roztok
Jedno jednodávkové předplněné pero obsahuje 0,25 mg semaglutidu* v 0,5 ml roztoku. Jeden ml roztoku obsahuje 0,5 mg semaglutidu*.

Wegovy 0,5 mg injekční roztok
Jedno jednodávkové předplněné pero obsahuje 0,5 mg semaglutidu* v 0,5 ml roztoku. Jeden ml roztoku obsahuje 1 mg semaglutidu*.

Wegovy 1 mg injekční roztok
Jedno jednodávkové předplněné pero obsahuje 1 mg semaglutidu* v 0,5 ml roztoku. Jeden ml roztoku obsahuje 2 mg semaglutidu*.

Wegovy 1,7 mg injekční roztok
Jedno jednodávkové předplněné pero obsahuje 1,7 mg semaglutidu* v 0,75 ml roztoku. Jeden ml roztoku obsahuje 2,27 mg semaglutidu*.

Wegovy 2,4 mg injekční roztok
Jedno jednodávkové předplněné pero obsahuje 2,4 mg semaglutidu* v 0,75 ml roztoku. Jeden ml roztoku obsahuje 3,2 mg semaglutidu*.

Předplněné pero, FlexTouch

Wegovy 0,25 mg FlexTouch injekční roztok v předplněném peru
Jedno předplněné pero obsahuje 1,0 mg semaglutidu* v 1,5 ml roztoku. Jeden ml roztoku obsahuje 0,68 mg semaglutidu*. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 0,25 mg.

Wegovy 0,5 mg FlexTouch injekční roztok v předplněném peru
1,5 ml: Jedno předplněné pero obsahuje 2 mg semaglutidu* v 1,5 ml roztoku. Jeden ml roztoku obsahuje 1,34 mg semaglutidu*. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 0,5 mg.

3 ml: Jedno předplněné pero obsahuje 2 mg semaglutidu* v 3 ml roztoku. Jeden ml roztoku obsahuje 0,68 mg semaglutidu*. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 0,5 mg.

Wegovy 1 mg FlexTouch injekční roztok v předplněném peru
Jedno předplněné pero obsahuje 4 mg semaglutidu* ve 3 ml roztoku. Jeden ml roztoku obsahuje 1,34 mg semaglutidu*. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 1 mg.

Wegovy 1,7 mg FlexTouch injekční roztok v předplněném peru
Jedno předplněné pero obsahuje 6,8 mg semaglutidu* ve 3 ml roztoku. Jeden ml roztoku obsahuje 2,27 mg semaglutidu*. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 1,7 mg.

Wegovy 2,4 mg FlexTouch injekční roztok v předplněném peru
Jedno předplněné pero obsahuje 9,6 mg semaglutidu* ve 3 ml roztoku. Jeden ml roztoku obsahuje 3,2 mg semaglutidu*. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 2,4 mg.

*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 izotonický roztok; pH = 7,4.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Přípravek Wegovy je indikován jako doplňková léčba k dietě se sníženým obsahem kalorií a zvýšené fyzické aktivitě za účelem úpravy tělesné hmotnosti, včetně úbytku tělesné hmotnosti a udržování tělesné hmotnosti u dospělých s počáteční hodnotou indexu tělesné hmotnosti (Body Mass Index, BMI)

- $\geq$30 kg/m^2 (obezita) nebo
- $\geq$27 kg/m^2 až <30 kg/m^2 (nadváha) za přítomnosti alespoň jedné komorbidity související s hmotností, např. s dysglykemií (prediabetes nebo diabetes mellitus 2. typu), hypertenzí, dyslipidemií, obstrukční spánkovou apnoí nebo kardiovaskulárním onemocněním.

Výsledky studií týkající se snížení kardiovaskulárního rizika, srdečního selhání souvisejícího s obezitou a studované populace viz bod 5.1.

Dospívající ($\geq$ 12 let)

Přípravek Wegovy je indikován jako doplňková léčba k dietě se sníženým obsahem kalorií a zvýšené fyzické aktivitě za účelem úpravy tělesné hmotnosti u dospívajících ve věku od 12 let s:

- obezitou* a
- tělesnou hmotností nad 60 kg.

Léčba přípravkem Wegovy má být přerušena a přehodnocena, pokud se u dospívajících pacientů po 12 týdnech léčby dávkou 2,4 mg nebo maximální tolerovanou dávkou nesníží BMI alespoň o 5 %.

*Obezita (BMI > 95. percentil) definovaná v růstových grafech BMI podle pohlaví a věku (CDC gov) (viz tabulka 1).

Tabulka 1: Hraniční body BMI pro obezitu (≥95. percentil) podle pohlaví a věku u pediatrických pacientů ve věku 12 let a starších (kritéria CDC)

Věk (roky)	BMI (kg/m^2) u 95. percentilu	
	Muži	Ženy
12	24,2	25,2
12,5	24,7	25,7
13	25,1	26,3
13,5	25,6	26,8
14	26,0	27,2
14,5	26,4	27,7
15	26,8	28,1
15,5	27,2	28,5
16	27,5	28,9
16,5	27,9	29,3
17	28,2	29,6
17,5	28,6	30,0

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Udržovací dávky semaglutidu 2,4 mg jednou týdně je dosaženo, pokud se začne s dávkou 0,25 mg. Aby se snížila pravděpodobnost gastrointestinálních příznaků, má být dávka po 16týdenním období zvýšena na udržovací dávku 2,4 mg jednou týdně (viz tabulka 2). V případě významných gastrointestinálních symptomů zvažte oddálení zvyšování dávky nebo snížení dávky na předchozí dávku, dokud se příznaky nezlepší. Týdenní dávky převyšující 2,4 mg se nedoporučují.

Tabulka 2: Harmonogram zvyšování dávky

Zvyšování dávky	Týdenní dávka
1. – 4. týden	0,25 mg
5. – 8. týden	0,5 mg
9. – 12. týden	1 mg
13. – 16. týden	1,7 mg
Udržovací dávka	2,4 mg

Dospívající

U dospívajících ve věku od 12 let je třeba použít stejný postup navyšování dávky jako u dospělých (viz tabulka 2). Dávka má být zvyšována až do dosažení 2,4 mg (udržovací dávka) nebo do dosažení maximální tolerované dávky. Týdenní dávky vyšší než 2,4 mg se nedoporučují.

Pacienti s diabetem 2. typu
Při zahájení léčby semaglutidem u pacientů s diabetem 2. typu zvažte snížení dávky souběžně podávaného inzulinu nebo inzulinových sekretagog (např. derivátů sulfonylurey), aby se snížilo riziko hypoglykemie, viz bod 4.4.

Opomenutá dávka
Jestliže dojde k opomenutí dávky, je třeba ji podat co nejdříve, a to do 5 dnů po vynechání dávky. Pokud uplynulo více než 5 dnů, opomenutá dávka přípravku 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. Pokud dojde k opomenutí více dávek, je třeba zvážit snížení počáteční dávky při opětovném zahájení.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (≥65 let)
Z důvodu věku není nutná žádná úprava dávkování. Terapeutické zkušenosti u pacientů ve věku ≥85 let jsou omezené.

Pacienti s poruchou funkce ledvin
U pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené. Semaglutid se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2), včetně pacientů v terminálním stadiu selhání ledvin (viz body 4.4, 4.8 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater
U pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce jater není doporučená žádná úprava dávkování. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce jater jsou omezené. Semaglutid se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater má být používán s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace
U dospívajících ve věku od 12 let není nutná žádná úprava dávky.
Bezpečnost a účinnost semaglutidu u dětí ve věku do 12 let nebyla dosud stanovena.

Způsob podání

Subkutánní podání.

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

Přípravek Wegovy se aplikuje subkutánní injekcí do břicha, stehna nebo nadloktí. Místo vpichu injekce lze změnit. Přípravek Wegovy se nesmí podávat intravenózně ani intramuskulárně.

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 je třeba pokračovat v dávkování jednou týdně.

Při aplikaci přípravku Wegovy v předplněném peru pro jednorázové použití je třeba pero pevně tisknout ke kůži, dokud se žlutý proužek nepřestane pohybovat. Injekce trvá přibližně 5–10 sekund.

Pacienti mají být poučeni, aby si před podáním léčivého přípravku pečlivě přečetli návod k použití, který je součástí příbalové informace.

Další informace před podáváním 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.

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).

Dehydratace

Použití agonistů receptoru GLP-1 může být spojeno s gastrointestinálními nežádoucími účinky, které mohou způsobit dehydrataci, což může ve vzácných případech vést ke zhoršení funkce ledvin. Pacienti musí být v souvislosti s gastrointestinálními nežádoucími účinky upozorněni na potenciální riziko dehydratace a musí učinit opatření, aby zabránili úbytku tekutin.

Akutní pankreatitida

Při použití agonistů receptoru GLP-1 byla pozorována akutní pankreatitida (viz bod 4.8). Pacienty je třeba informovat o charakteristických příznacích akutní pankreatitidy. Je-li podezření na pankreatitidu, je třeba semaglutid vysadit; pokud se pankreatitida potvrdí, nesmí být léčba semaglutidem znovu zahájena. U pacientů s pankreatitidou v anamnéze je nutno dbát zvláštní opatrnosti.
Při absenci dalších známek a příznaků akutní pankreatitidy není samotné zvýšení hladin pankreatických enzymů predikcí akutní pankreatitidy.

Pacienti s diabetem 2. typu

Semaglutid se nemá používat jako náhrada za inzulin u pacientů s diabetem 2. typu.

Semaglutid se nemá používat v kombinaci s jinými přípravky obsahujícími agonisty receptoru GLP-1. Taková kombinace nebyla hodnocena a je považováno za pravděpodobné zvýšené riziko nežádoucích účinků spojených s předávkováním.

Hypoglykemie u pacientů s diabetem 2. typu

Je známo, že inzulin a deriváty sulfonylurey způsobují hypoglykemii. 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 agonistou GLP-1 receptoru.

Diabetická retinopatie u pacientů s diabetem 2. typu

U pacientů s diabetickou retinopatií léčených semaglutidem bylo pozorováno zvýšené riziko rozvoje komplikací diabetické retinopatie (viz bod 4.8). Rychlé zlepšení kontroly glukózy bylo spojeno s dočasným zhoršením diabetické retinopatie, avšak ani jiné mechanismy nelze vyloučit. Pacienty s diabetickou retinopatií, kteří užívají semaglutid, je třeba pečlivě monitorovat a léčit podle klinických doporučení. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním přípravku Wegovy pacientům s diabetem 2. typu s nekontrolovanou nebo potenciálně nestabilní diabetickou retinopatií. U těchto pacientů se léčba přípravkem Wegovy nedoporučuje.

Populace, které nebyly studovány

Bezpečnost a účinnost přípravku Wegovy nebyla zkoumána u pacientů:
- léčených dalšími přípravky k úpravě tělesné hmotnosti,
- s diabetem 1. typu,
- s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2),
- s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2),
- s městnavým srdečním selháním třídy IV podle Newyorské kardiologické asociace (New York Heart Association, NYHA).

Použití u těchto pacientů se nedoporučuje.

S podáváním přípravku Wegovy jsou jen omezené zkušenosti u pacientů:
– ve věku 85 let nebo výše (viz bod 4.2),
– s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2),
– se zánětlivým střevním onemocněním,
– s diabetickou gastroparézou.
U těchto pacientů používejte přípravek s opatrností.

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 mohl by potenciálně ovlivnit absorpci současně podávaných perorálních léčivých přípravků. U semaglutidu 2,4 mg nebyl pozorován žádný klinicky významný účinek na rychlost vyprazdňování žaludku, pravděpodobně kvůli vlivu tolerance. 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 souběžném podávání 1 mg semaglutidu byla hodnota $AUC_{0–60\ min}$ paracetamolu snížena o 27 % a jeho a C_{max} byla snížena o 23 %. Celková expozice paracetamolu ($AUC_{0–5\ h}$) nebyla ovlivněna. U semaglutidu nebyl pozorován žádný klinicky relevantní účinek na paracetamol. Při podávání se semaglutidem není nutná žádná úprava dávky paracetamolu.

Perorální kontraceptiva

Neočekává se, že by semaglutid snižoval účinnost perorálních antikoncepčních přípravků. 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 nebyly ovlivněny v klinicky významné míře. Nicméně, při současném užívání acenokumarolu a semaglutidu byly hlášeny případy snížení mezinárodního normalizovaného poměru (INR). Po zahájení léčby semaglutidem u pacientů užívajících warfarin nebo jiné deriváty kumarinu se doporučuje časté monitorování INR.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženám ve fertilním věku se při léčbě semaglutidem doporučuje používat antikoncepci (viz bod 4.5).

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. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Semaglutid se v období kojení nesmí 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.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Semaglutid nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně hlavně během období zvyšování dávky se mohou vyskytnout závratě. Pokud se závratě objeví, je třeba řídit nebo obsluhovat stroje s opatrností.

Pacienti s diabetem 2. typu

Při použití semaglutidu v kombinaci s deriváty sulfonylurey nebo inzulinem se pacientům doporučuje provést opatření, aby během řízení a obsluhy strojů předešli hypoglykemii (viz bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Ve čtyřech studiích fáze 3a bylo přípravku Wegovy vystaveno 2 650 dospělých pacientů. Studie trvaly 68 týdnů. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly gastrointestinální poruchy včetně nauzey, průjmu, zácpy a zvracení.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V tabulce 3 jsou uvedeny nežádoucí účinky zjištěné v klinických hodnoceních u dospělých a postmarketingových sledování. Frekvence výskytu vycházejí ze souboru studií fáze 3a.

Nežádoucí účinky přípravku Wegovy jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu. Kategorie 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); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3: Frekvence nežádoucích účinků semaglutidu

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**	**Vzácné**	**Není známo**
Poruchy imunitního systému				Anafylaktická reakce	
Poruchy metabolismu a výživy		Hypoglykemie u pacientů s diabetem 2. typu[a]			
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy[b]	Závrať[b] Dysgeuzie[b,c] Dysestezie[a]			
Poruchy oka		Diabetická retinopatie u pacientů s diabetem 2. typu[a]			
Srdeční poruchy			Hypotenze Ortostatická hypotenze Zvýšená srdeční frekvence[a, c]		
Gastrointestinální poruchy	Zvracení[a, b] Průjem[a, b] Zácpa[a, b] Nauzea[a, b] Bolest břicha[b, c]	Gastritida[b, c] Gastroezofageální refluxní choroba[b] Dyspepsie[b] Říhání[b] Flatulence[b] Abdominální distenze[b]	Akutní pankreatitida[a] Opožděné vyprazdňování žaludku		Intestinální obstrukce
Poruchy jater a žlučových cest		Cholelitiáza[a]			
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vypadávání vlasů[a]		Angioedém	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava[b, c]	Reakce v místě injekce[c]			

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Vyšetření			Zvýšené hladiny amylázy[c] Zvýšené hladiny lipázy[c]		

[a)] Viz popis vybraných nežádoucích účinků níže
[b)] Pozorované zejména v období zvyšování dávky
[c)] Upřednostňované skupinové termíny

Popis vybraných nežádoucích účinků

Níže uvedené informace o konkrétních nežádoucích účincích, pokud není uvedeno jinak, se týkají studií fáze 3a.

Gastrointestinální nežádoucí účinky
Během 68 týdnů trvání studie se nauzea vyskytla u 43,9 % pacientů léčených semaglutidem (16,1 % u placeba), průjmy u 29,7 % (15,9 % u placeba) a zvracení u 24,5 % (6,3 % u placeba). Většina příhod byla lehká až středně závažná a trvala krátce. Zácpa vyskytla u 24,2 % pacientů léčených semaglutidem (11,1 % u placeba) a byla mírná až středně závažná a trvala déle. U pacientů léčených semaglutidem byl medián trvání nauzey 8 dní, zvracení 2 dny, průjem 3 dny a zácpa 47 dní.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR ≥30 až <60 ml/min/1,73 m^2) se může při léčbě semaglutidem projevit více gastrointestinálních účinků.

Gastrointestinální příhody vedly k trvalému přerušení léčby u 4,3 % pacientů.

Akutní pankreatitida
Frekvence výskytu akutní pankreatitidy potvrzené rozhodnutím hlášené v klinických hodnoceních fáze 3a, byla 0,2 % u semaglutidu a <0,1 % u placeba. Ve studii SELECT, hodnotící kardiovaskulární výsledky, byla frekvence akutní pankreatitidy potvrzená rozhodnutím 0,2 % pro semaglutid a 0,3 % pro placebo.

Akutní onemocnění žlučových kamenů/cholelitiáza
Cholelitiáza byla hlášena u 1,6 % a vedla k cholecystitidě u 0,6 % pacientů léčených semaglutidem. Cholelitiáza a cholecystitida byly hlášeny u 1,1 % pacientů léčených placebem a 0,3 % pacientů léčených placebem.

Vypadávání vlasů
Vypadávání vlasů bylo hlášeno u 2,5 % pacientů léčených semaglutidem a u 1,0 % pacientů léčených placebem. Příhody byly většinou mírné závažnosti a většina pacientů se během pokračující léčby zotavila. Vypadávání vlasů bylo hlášeno častěji u pacientů s větším úbytkem tělesné hmotnosti (≥20 %).

Zvýšená tepová frekvence
V klinických studiích fáze 3a bylo u pacientů léčených semaglutidem pozorováno průměrné zvýšení o 3 tepy/min oproti výchozímu průměru 72 tepů/min. Podíl subjektů se zvýšením tepu oproti výchozí hodnotě ≥10 tepů za minutu v kterémkoli časovém bodě během léčebného období byl 67,0 % ve skupině se semaglutidem oproti 50,1 % ve skupině s placebem.

Imunogenicita
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 (2,9 %) a žádní pacienti neměli na konci studie neutralizační protilátky proti semaglutidu ani protilátky proti semaglutidu s neutralizačním účinkem na endogenní GLP-1. Během léčby mohly vysoké koncentrace semaglutidu snižovat citlivost testů, a proto nelze vyloučit riziko falešně negativních výsledků. U subjektů, u nichž byly během léčby a po ní při testech zjištěny pozitivní protilátky, však byla přítomnost protilátek přechodná a bez zjevného vlivu na účinnost a bezpečnost.

Hypoglykemie u pacientů s diabetem 2. typu
Ve studii STEP 2 byla pozorována klinicky významná hypoglykemie u 6,2 % (0,1 příhod/pacientorok) subjektů léčených semaglutidem ve srovnání s 2,5 % (0,03 příhod/pacientorok) subjektů léčených placebem. Hypoglykémie u semaglutidu byla pozorována jak při současném užívání derivátů sulfonylurey, tak bez nich. Jedna epizoda (0,2 % subjektů, 0,002 příhod/pacientorok) byla hlášena jako závažná. Projevila se u subjektu, který neužíval současně deriváty sulfonylurey. Riziko hypoglykemie se zvýšilo při použití semaglutidu s deriváty sulfonylurey.

Ve studii STEP-HFpEF-DM byla pozorována klinicky významná hypoglykemie u 4,2 % subjektů jak ve skupině se semaglutidem, tak ve skupině s placebem při používání v kombinaci s deriváty sulfonylurey anebo inzulinem (0,065 příhod/pacientorok u semaglutidu a 0,098 příhod/pacientorok u placeba).

Diabetická retinopatie u pacientů s diabetem 2. typu
Ve 2letém klinickém hodnocení byl zkoumán semaglutid 0,5 mg a 1 mg v porovnání s placebem u 3 297 pacientů s diabetem 2. typu, s vysokým kardiovaskulárním rizikem, dlouhým trváním diabetu a špatně kompenzovanou glykemií. V této studii se vyskytly sledované příhody komplikací diabetické retinopatie u více pacientů léčených semaglutidem (3,0 %) než ve skupině s placebem (1,8 %). Bylo to pozorováno u pacientů léčených inzulinem se zjištěnou diabetickou retinopatií. Rozdíl v léčbě se objevil záhy a přetrvával po celou dobu studie. Ve studii STEP 2 byly poruchy sítnice hlášeny u 6,9 % pacientů léčených přípravkem Wegovy, u 6,2 % pacientů léčených semaglutidem 1 mg a u 4,2 % pacientů léčených placebem. Většina příhod byla hlášena jako diabetická retinopatie (4,0 %, 2,7 % a 2,7 %) a neproliferativní retinopatie (0,7 %, 0 % a 0 %).

Dysestezie
Příhody související s klinickým obrazem změněného kožního vnímání, jako je parestezie, bolestivost kůže, citlivá kůže, dysestezie, pocit pálení kůže, byly hlášeny u 2,1 % pacientů léčených semaglutidem 2,4 mg a u 1,2 % pacientů léčených placebem. Příhody byly lehké až středně závažné a většina pacientů se zotavila během pokračující léčby.

Pediatrická populace

V klinickém hodnocení provedeném u dospívajících ve věku od 12 do méně než 18 let s obezitou nebo s nadváhou s přítomností alespoň jedné komorbidity související s hmotností bylo přípravku Wegovy vystaveno 133 pacientů. Hodnocení trvalo 68 týdnů.

Celkově byla frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dospívajících srovnatelná s frekvencí, typem a závažností nežádoucích účinků pozorovaných u dospělé populace. Cholelitiáza byla nahlášena u 3,8 % pacientů léčených přípravkem Wegovy a u 0 % pacientů léčených placebem.

Po 68 týdnech léčby nebyly zjištěny žádné účinky na růst nebo pubertální vývoj.

Další zvláštní skupiny pacientů
Ve studiích SELECT a SUSTAIN 6 byl u dospělých s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním profil nežádoucích účinků podobný tomu, který byl pozorován ve studiích fáze 3a zaměřených na úpravu tělesné hmotnosti.

Ve studiích HFpEF u dospělých se srdečním selháním souvisejícím s obezitou se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF) byl profil nežádoucích účinků podobný tomu, který byl pozorován ve studiích fáze 3a zaměřených na úpravu tělesné hmotnosti.

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

Předávkování semaglutidem může být spojeno s gastrointestinálními poruchami, které mohou vést k dehydrataci. V případě předávkování je nutné pacienta sledovat s ohledem na klinické známky a má být zahájena vhodná podpůrná léčba.

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 regulátor chuti k jídlu a příjmu kalorií a receptor GLP-1 je přítomen v několika oblastech mozku, které se podílejí na regulaci chuti k jídlu.

Studie na zvířatech ukazují, že semaglutid působí v mozku prostřednictvím receptoru GLP-1. Semaglutid má přímý vliv na oblasti mozku, které se podílejí na homeostatické regulaci příjmu potravy v hypotalamu a mozkovém kmenu. Semaglutid může ovlivňovat systém hédonické odměny prostřednictvím přímých a nepřímých účinků v oblastech mozku včetně septa, thalamu a amygdaly.

Klinické studie ukazují, že semaglutid snižuje příjem energie, zvyšuje pocity sytosti, plnosti a kontroly nad jídlem, snižuje pocity hladu a četnost a intenzitu touhy. Kromě toho semaglutid snižuje preferenci potravin s vysokým obsahem tuku.

Semaglutid organizuje homeostatický a hédonický přínos s výkonnou funkcí regulující příjem kalorií, chuť k jídlu, odměnu a výběr jídla.

V klinických studiích se navíc prokázalo, že semaglutid snižuje glykemii v závislosti na koncentraci glukózy tak, že při vysoké glykemii stimuluje vylučování inzulinu a snižuje sekreci glukagonu. Mechanismus snižování glykemie zahrnuje rovněž mírné zpoždění vyprazdňování žaludku v časné postprandiální fázi. Při hypoglykemii snižuje semaglutid sekreci inzulinu a neovlivňuje sekreci glukagonu.

Receptory GLP-1 jsou rovněž exprimovány v srdci, cévách, imunitním systému a ledvinách. V klinických studiích má semaglutid příznivý vliv na plazmatické lipidy, snižuje systolický krevní tlak a redukuje zánět. Kromě toho studie na zvířatech ukázaly, že semaglutid zeslaboval rozvoj aterosklerózy a vykazoval protizánětlivý účinek v kardiovaskulárním systému.

Mechanismus účinku semaglutidu na snížení kardiovaskulárního rizika je pravděpodobně multifaktoriální, částečně způsobený účinky snížení tělesné hmotnosti a účinky na známé kardiovaskulární rizikové faktory (snížení krevního tlaku, zlepšení lipidového profilu a metabolismu

glukózy a protizánětlivé účinky, jak bylo prokázáno snížením vysoce citlivého C-reaktivního proteinu (hsCRP)). Přesný mechanismus snížení kardiovaskulárního rizika nebyl doposud stanoven.

Farmakodynamické účinky

Chuť k jídlu, příjem energie a volba jídla
Semaglutid snižuje chuť k jídlu tím, že zvyšuje pocit plnosti a sytosti a zároveň snižuje hlad a potenciální konzumaci jídla. Ve studii fáze 1 byl po 20 týdnech dávkování příjem energie během jídla *ad libitum* o 35 % nižší u semaglutidu ve srovnání s placebem. To bylo podpořeno lepší kontrolou nad jídlem, menší touhou po jídle a relativně nižší preferencí potravin s vysokým obsahem tuků. Touha po jídle byla dále hodnocena ve studii STEP 5 pomocí dotazníku o kontrole příjmu potravy (Control of Eating Questionnaire, CoEQ). Ve 104. týdnu byl odhadovaný rozdíl v léčbě jak pro kontrolu touhy po jídle, tak pro touhu po slaném jídle významně ve prospěch semaglutidu, zatímco pro touhu po sladkém jídle nebyl pozorován žádný jasný účinek.

Lipidy nalačno a po jídle
Semaglutid 1 mg ve srovnání s placebem snižoval koncentrace triglyceridů nalačno a lipoproteinů s velmi nízkou hustotou (VLDL) o 12 %, respektive 21 %. Postprandiální reakce triglyceridů a VLDL na jídlo s vysokým obsahem tuku se snížila o >40 %.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost semaglutidu pro úpravu tělesné hmotnosti ve spojení se sníženým příjmem kalorií a zvýšenou fyzickou aktivitou byly hodnoceny ve čtyřech 68 týdnů trvajících dvojitě zaslepených randomizovaných placebem kontrolovaných studiích fáze 3a (STEP 1–4). Do klinických hodnocení bylo zařazeno celkem 4 684 dospělých pacientů (2 652 randomizovaných k léčbě semaglutidem). Dále byla hodnocena dvouletá účinnost a bezpečnost semaglutidu ve srovnání s placebem v dvojitě zaslepené randomizované placebem kontrolované studii fáze 3b (STEP 5), do které bylo zařazeno 304 pacientů (152 na léčbu semaglutidem).

Léčba semaglutidem prokázala lepší, klinicky významný a trvalý úbytek hmotnosti ve srovnání s placebem u pacientů s obezitou (BMI ≥30 kg/m^2) nebo nadváhou (BMI ≥27 kg/m^2 až <30 kg/m^2) a nejméně jednou komorbiditou související s tělesnou hmotností. Navíc v rámci klinických hodnocení vyšší podíl pacientů ≥5 %, ≥10 %, ≥15 % a ≥20 % dosáhl úbytku tělesné hmotnosti se semaglutidem ve srovnání s placebem. Ke snížení tělesné hmotnosti došlo bez ohledu na přítomnost gastrointestinálních příznaků, jako je nauzea, zvracení nebo průjem.

Léčba semaglutidem také prokázala statisticky významné zlepšení obvodu pasu, systolického krevního tlaku a fyzických funkcí ve srovnání s placebem.

Účinnost byla prokázána bez ohledu na věk, pohlaví, rasu, etnický původ, výchozí tělesnou hmotnost, BMI, přítomnost diabetu 2. typu a úroveň renálních funkcí. Ve všech podskupinách existovaly rozdíly v účinnosti. Relativně větší úbytek tělesné hmotnosti byl pozorován u žen a u pacientů bez diabetu 2. typu a také u pacientů s nižší a vyšší výchozí tělesnou hmotností.

STEP 1: Úprava tělesné hmotnosti

V 68týdenní dvojitě zaslepené studii bylo randomizováno 1 961 pacientů s obezitou (BMI ≥30 kg/m^2) nebo s nadváhou (BMI ≥27 kg/m^2 až <30 kg/m^2) a nejméně jednou komorbiditou související s tělesnou hmotností do skupiny se semaglutidem nebo do skupiny s placebem. Všichni pacienti drželi po celou dobu studie dietu se sníženým obsahem kalorií a zvýšenou fyzickou aktivitou.

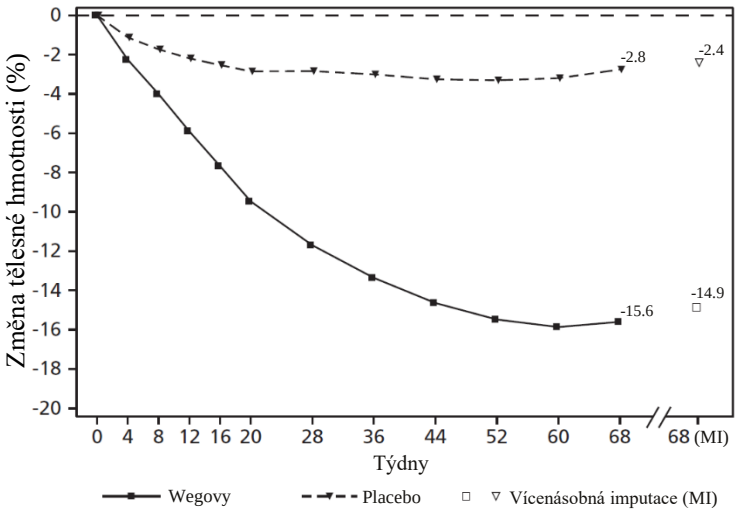
Brzy došlo k úbytku tělesné hmotnosti, který pokračoval v průběhu celého klinického hodnocení. Na konci léčby (68. týden) byl úbytek tělesné hmotnosti vyšší a klinicky významný ve srovnání s placebem (viz tabulka 4 a obrázek 1). Navíc vyšší podíl pacientů dosáhl ≥5 %, ≥10 %, ≥15 % a ≥20 % úbytku tělesné hmotnosti se semaglutidem ve srovnání s placebem (viz tabulka 4). U pacientů

s prediabetem na počátku léčby měl vyšší podíl pacientů na konci léčby semaglutidem normoglykemický stav ve srovnání s placebem (84,1 % vs. 47,8 %).

Tabulka 4 STEP 1: Výsledky v 68. týdnu

	Semaglutid 2,4 mg	**Placebo**
Úplný analyzovaný soubor (n)	1 306	655
Tělesná hmotnost		
Výchozí hodnota (kg)	105,4	105,2
Změna (%) oproti výchozí hodnotě[1, 2]	-14,9	-2,4
Rozdíl (%) oproti placebu[1] [95 % CI]	-12,4 [-13,4; -11,5]*	-
Změna (kg) oproti výchozí hodnotě	-15,3	-2,6
Rozdíl (%) oproti placebu[1] [95 % CI]	-12,7 [-13,7; -11,7]	-
Pacienti (%) dosahující úbytku tělesné hmotnosti ≥5 %[3]	83,5*	31,1
Pacienti (%) dosahující úbytku tělesné hmotnosti ≥10 %[3]	66,1*	12,0
Pacienti (%) dosahující úbytku tělesné hmotnosti ≥15 %[3]	47,9*	4,8
Obvod pasu (cm)		
Výchozí hodnota	114,6	114,8
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	-13,5	-4,1
Rozdíl oproti placebu[1] [95% CI]	-9,4 [-10,3; -8,5]*	-
Systolický krevní tlak (mm Hg)		
Výchozí hodnota	126	127
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	-6,2	-1,1
Rozdíl oproti placebu[1] [95% CI]	-5,1 [-6,3; -3,9]*	-

[*] p <0,0001 (neupravené 2stranné) pro superioritu.
[1] Odhad pomocí modelu ANCOVA s využitím vícenásobné imputace na základě všech dat bez ohledu na ukončení randomizované léčby nebo zahájení podávání jiných antiobezitik nebo bariatrické operace.
[2] V průběhu studie byla randomizovaná léčba trvale ukončena u 17,1 % a 22,4 % pacientů randomizovaných k léčbě semaglutidem 2,4 mg respektive placebem. Předpokládá se, že všichni randomizovaní pacienti zůstali v léčbě a nedostali další antiobezitní terapii, odhadované změny tělesné hmotnosti od randomizace do 68. týdne na základě smíšeného modelu opakovaných měření včetně všech pozorování až do prvního vysazení léčby byly -16,9 % a -2,4 % u semaglutidu 2,4 mg respektive placeba.
[3] Odhad z binárního regresního modelu založeného na stejném imputačním postupu jako v primární analýze.



Pozorované hodnoty u pacientů, kteří dokončili všechny plánované návštěvy, a odhady s vícenásobnými imputacemi (MI) z předčasných odstoupení

Obrázek 1 STEP 1: Průměrná změna tělesné hmotnosti (%) v 68. týdnu oproti výchozí hodnotě

Po 68 týdnech studie bylo provedeno 52týdenní prodloužení mimo léčbu, do kterého bylo zařazeno 327 pacientů, kteří dokončili hlavní období studie na udržovací dávce semaglutidu nebo placeba. V období mimo léčbu od 68. týdne do 120. týdne se průměrná tělesná hmotnost zvýšila v obou léčebných skupinách. U pacientů, kteří byli po dobu hlavního hodnocení léčeni semaglutidem, však zůstala hmotnost o 5,6 % nižší než výchozí hodnota ve srovnání s 0,1 % u skupiny s placebem.

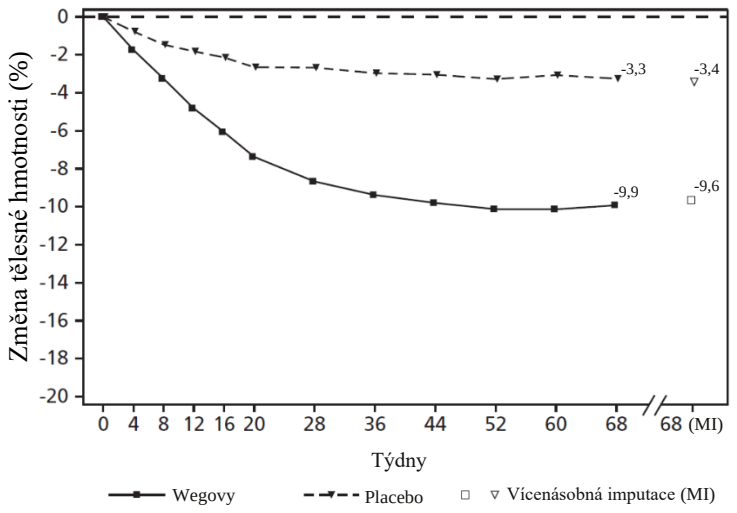
STEP 2: Úprava tělesné hmotnosti u pacientů s diabetem 2 typu
V 68týdenní, dvojitě zaslepené studii bylo 1210 pacientů s nadváhou nebo obezitou (BMI ≥27 kg/m^2) a diabetem 2. typu randomizováno k léčbě semaglutidem 2,4 mg, semaglutidem 1 mg jednou týdně nebo placebem. Pacienti zařazení do klinického hodnocení měli nedostatečně kontrolovaný diabetes (HbA_{1c} 7–10 %) a byli léčeni buď pouze dietou a cvičením, nebo 1–3 perorálními antidiabetiky. Všichni pacienti byli po celou dobu klinického hodnocení na dietě se sníženým obsahem kalorií a se zvýšenou fyzickou aktivitou.

Léčba semaglutidem po dobu 68 týdnů vedla k lepšímu a klinicky významnému snížení tělesné hmotnosti a HbA_{1c} ve srovnání s placebem (viz tabulka 5 a obrázek 2).

Tabulka 5 STEP 2: Výsledky v 68. týdnu

	Semaglutid 2,4 mg	**Placebo**
Úplný analyzovaný soubor (n)	404	403
Tělesná hmotnost		
Výchozí hodnota (kg)	99,9	100,5
Změna (%) oproti výchozí hodnotě[1, 2]	-9,6	-3,4
Rozdíl (%) oproti placebu[1] [95% CI]	-6,2 [-7,3; -5,2]*	-
Změna (kg) oproti výchozí hodnotě	-9,7	-3,5
Rozdíl (%) oproti placebu[1] [95% CI]	-6,1 [-7,2; -5,0]	-
Pacienti (%) dosahující úbytku tělesné hmotnosti ≥5 %[3]	67,4*	30,2
Pacienti (%) dosahující úbytku tělesné hmotnosti ≥10 %[3]	44,5*	10,2
Pacienti (%) dosahující úbytku tělesné hmotnosti ≥15 %[3]	25,0*	4,3
Obvod pasu (cm)		
Výchozí hodnota	114,5	115,5
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	-9,4	-4,5
Rozdíl oproti placebu[1] [95% CI]	-4,9 [-6,0; -3,8]*	-
Systolický krevní tlak (mm Hg)		
Výchozí hodnota	130	130
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	-3,9	-0,5
Rozdíl oproti placebu[1] [95% CI]	-3,4 [-5,6; -1,3]**	-
HbA_{1c} (mmol/mol (%))		
Výchozí hodnota	65,3 (8,1)	65,3 (8,1)
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	-17,5 (-1,6)	-4,1 (-0,4)
Rozdíl oproti placebu[1] [95% CI]	-13,5 [-15,5; -11,4] (-1,2 [-1,4; -1,1])*	- -

* p<0,0001 (neupravené 2stranné) pro superioritu; **p<0,05 (neupravené 2stranné) pro superioritu.
[1] Odhad pomocí modelu ANCOVA s využitím vícenásobné imputace na základě všech dat bez ohledu na ukončení randomizované léčby nebo zahájení podávání jiných antiobezitik nebo bariatrické operace.
[2] V průběhu studie byla randomizovaná léčba trvale ukončena u 11,6 % a 13,9 % pacientů randomizovaných k léčbě semaglutidem 2,4 mg respektive placebem. Předpokládá se, že všichni randomizovaní pacienti zůstali v léčbě a nedostali další antiobezitní terapii, odhadované změny tělesné hmotnosti od randomizace do 68. týdne na základě smíšeného modelu opakovaných měření včetně všech pozorování až do prvního vysazení léčby byly -10,6 % a -3,1 % u semaglutidu 2,4 mg respektive placeba.
[3] Odhad z binárního regresního modelu založeného na stejném imputačním postupu jako v primární analýze.



Pozorované hodnoty u pacientů, kteří dokončili všechny plánované návštěvy, a odhady s vícenásobnými imputacemi (MI) z předčasných odstoupení

Obrázek 2 STEP 2: Průměrná změna tělesné hmotnosti (%) v 68. týdnu oproti výchozí hodnotě

STEP 3: Úprava tělesné hmotnosti s intenzivní behaviorální terapií

V 68týdenním dvojitě zaslepeném klinickém hodnocení bylo randomizováno 611 pacientů s obezitou (BMI ≥30 kg/m^2) nebo s nadváhou (BMI ≥27 kg/m^2 až <30 kg/m^2) a nejméně jednou komorbiditou související s tělesnou hmotností do skupiny se semaglutidem nebo do skupiny s placebem. Během klinického hodnocení podstoupili všichni pacienti intenzivní behaviorální terapii (IBT), která se skládá z velmi restriktivní diety, zvýšené fyzické aktivity a poradenství v behaviorální oblasti.

Léčba semaglutidem a IBT po dobu 68 týdnů vedla k lepšímu a klinicky významnému snížení tělesné hmotnosti ve srovnání s placebem (viz tabulka 6).

Tabulka 6 STEP 3: Výsledky v 68. týdnu

	Semaglutid 2,4 mg	**Placebo**
Úplný analyzovaný soubor (n)	407	204
Tělesná hmotnost		
Výchozí hodnota (kg)	106,9	103,7
Změna (%) oproti výchozí hodnotě[1, 2]	-16,0	-5,7
Rozdíl (%) oproti placebu[1] [95% CI]	-10,3 [-12,0; -8,6]*	-
Změna (kg) oproti výchozí hodnotě	-16,8	-6,2
Rozdíl (%) oproti placebu[1] [95% CI]	-10,6 [-12,5; -8,8]	-
Pacienti (%) dosahující úbytku tělesné hmotnosti ≥5 %[3]	84,8*	47,8
Pacienti (%) dosahující úbytku tělesné hmotnosti ≥10 %[3]	73,0*	27,1
Pacienti (%) dosahující úbytku tělesné hmotnosti ≥15 %[3]	53,5*	13,2
Obvod pasu (cm)		
Výchozí hodnota	113,6	111,8
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	-14,6	-6,3
Rozdíl oproti placebu[1] [95% CI]	-8,3 [-10,1; -6,6]*	-
Systolický krevní tlak (mm Hg)		
Výchozí hodnota	124	124
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	-5,6	-1,6
Rozdíl oproti placebu[1] [95% CI]	-3,9 [-6,4; -1,5]*	-

* p<0,005 (neupravené 2stranné) pro superioritu.

[1] Odhad pomocí modelu ANCOVA s využitím vícenásobné imputace na základě všech dat bez ohledu na ukončení randomizované léčby nebo zahájení podávání jiných antiobezitik nebo bariatrické operace.

[2] V průběhu klinického hodnocení byla randomizovaná léčba trvale ukončena u 16,7 % a 18,6 % pacientů randomizovaných k léčbě semaglutidem 2,4 respektive placebem. Předpokládá se, že všichni randomizovaní pacienti zůstali v léčbě a nedostali další antiobezitní terapii, odhadované změny tělesné hmotnosti od randomizace do 68. týdne na základě modelu smíšeného modelu opakovaných měření, včetně všech pozorování až do prvního vysazení léčby, byly -17,6 % a -5,0 % u semaglutidu 2,4 mg respektive placeba.
[3] Odhad z binárního regresního modelu založeného na stejném imputačním postupu jako v primární analýze.

STEP 4: Trvalá úprava tělesné hmotnosti

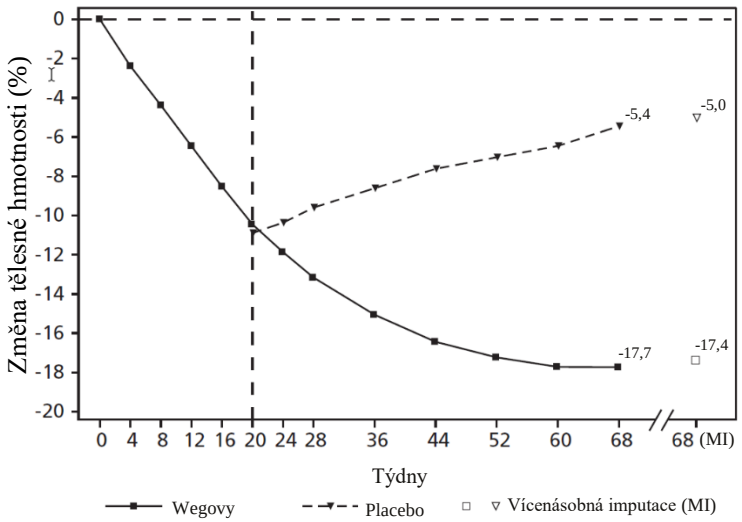
Do 68týdenního dvojitě zaslepeného klinického hodnocení bylo zařazeno 902 pacientů s obezitou (BMI ≥30 kg/m^2) nebo s nadváhou (BMI ≥27 kg/m^2 až <30 kg/m^2) a nejméně jednou komorbiditou související s tělesnou hmotností. Všichni pacienti byli po celou dobu klinického hodnocení na dietě se sníženým obsahem kalorií a se zvýšenou fyzickou aktivitou. Od 0. týdne do 20. týdne (přípravné období) dostávali všichni pacienti semaglutid. Ve 20. týdnu (výchozí hodnota) byli pacienti, kteří dosáhli udržovací dávky 2,4 mg, randomizováni k pokračování v léčbě nebo k přechodu na placebo. V 0. týdnu (začátek přípravného období) měli pacienti průměrnou tělesnou hmotnost 107,2 kg a průměrný BMI 38,4 kg/m^2.

Pacienti, kteří dosáhli udržovací dávky 2,4 mg ve 20. týdnu (výchozí hodnota) a pokračovali v léčbě semaglutidem po dobu 48 týdnů (20. – 68. týden), pokračovali v úbytku hmotnosti a dosáhli lepšího a klinicky významného snížení tělesné hmotnosti ve srovnání s pacienty převedenými na placebo (viz tabulka 7 a obrázek 3). Tělesná hmotnost se od 20. do 68. týdne trvale zvyšovala u pacientů, kteří přešli ve 20. týdnu (výchozí hodnota) na placebo. Nicméně průměrná tělesná hmotnost pozorovaná v 68. týdnu byla nižší než na začátku přípravného období (0. týden) (viz obrázek 3). Pacienti léčení semaglutidem od 0. týdne (přípravné období) do 68. týdne (konec léčby) dosáhli průměrné změny tělesné hmotnosti o -17,4 %, přičemž hmotnostního úbytku ≥5 % dosáhlo 87,8 %, ≥10 % dosáhlo 78,0 %, ≥15 % dosáhlo 62,2 % a ≥20 % 38,6 % těchto pacientů.

Tabulka 7 STEP 4: Výsledky od 20. týdne do 68. týdne

	Semaglutid 2,4 mg	**Placebo**
Úplný analyzovaný soubor (n)	535	268
Tělesná hmotnost		
Výchozí hodnota[1] (kg)	96,5	95,4
Změna (%) oproti výchozí hodnotě[1, 2, 3]	-7,9	6,9
Rozdíl (%) oproti placebu[2] [95% CI]	-14,8 [-16,0; -13,5]*	-
Změna (kg) oproti výchozí hodnotě	-7,1	6,1
Rozdíl (kg) oproti placebu[2] [95% CI]	-13,2 [-14,3; -12,0]	-
Obvod pasu (cm)		
Výchozí hodnota	105,5	104,7
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	-6,4	3,3
Rozdíl oproti placebu[2] [95% CI]	-9,7 [-10,9; -8,5]*	-
Systolický krevní tlak (mm Hg)		
Výchozí hodnota[1]	121	121
Změna oproti výchozí hodnotě[1, 2]	0,5	4,4
Rozdíl oproti placebu[2] [95% CI]	-3,9 [-5,8; -2,0]*	-

* p<0,0001 (neupravené 2stranné) pro superioritu.
[1] Výchozí hodnota = 20. týden
[2] Odhad pomocí modelu ANCOVA s využitím vícenásobné imputace na základě všech dat bez ohledu na ukončení randomizované léčby nebo zahájení podávání jiných antiobezitik nebo bariatrické operace.
[3]Během klinického hodnocení byla randomizovaná léčba trvale ukončena u 5,8 % a 11,6 % pacientů randomizovaných k léčbě semaglutidem 2,4 mg respektive placebem. Předpokládejme, že všichni randomizovaní pacienti zůstali v léčbě a nedostali další antiobezitní terapie, odhadované změny tělesné hmotnosti od randomizace do 68. týdne na základě smíšeného modelu opakovaných měření, včetně všech pozorování až do prvního vysazení, byly -8,8 % u semaglutidu 2,4 mg a 6,5 % u placeba.



Pozorované hodnoty u pacientů, kteří dokončili všechny plánované návštěvy, a odhady s vícenásobnými imputacemi (MI) z předčasných odstoupení

Obrázek 3 STEP 4: Průměrná změna tělesné hmotnosti (%) od 0. týdne do 68. týdne

STEP 5: Dvouleté údaje

Ve 104 týdnů trvající dvojitě zaslepené studii bylo 304 pacientů s obezitou (BMI ≥30 kg/m^2) nebo s nadváhou (BMI ≥27 až <30 kg/m^2) a alespoň jednou komorbiditou související s hmotností randomizováno k léčbě semaglutidem nebo placebem. Všichni pacienti drželi po celou dobu studie dietu se sníženým obsahem kalorií a zvýšenou fyzickou aktivitou. Na počátku studie měli pacienti průměrný BMI 38,5 kg/m^2 a průměrnou tělesnou hmotnost 106,0 kg.

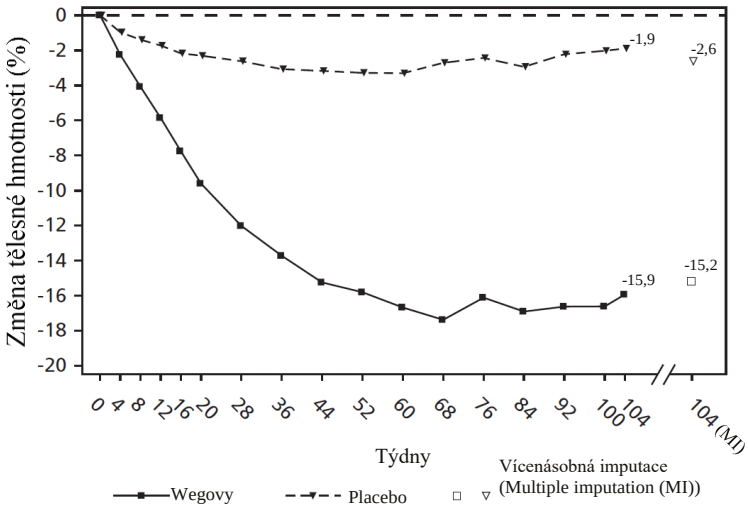
Léčba semaglutidem po dobu 104 týdnů vedla k lepšímu a klinicky významnému snížení tělesné hmotnosti ve srovnání s placebem. Průměrná tělesná hmotnost se snížila od výchozího stavu až do 68. týdne se semaglutidem, poté bylo dosaženo fáze plateau. U placeba se průměrná tělesná hmotnost snižovala méně a přibližně po 20 týdnech léčby bylo dosaženo fáze plateau (viz tabulka 8 a obrázek 4). Pacienti léčení semaglutidem dosáhli průměrné změny tělesné hmotnosti -15,2 %, přičemž poklesu hmotnosti o ≥5 % dosáhlo 74,7 %, o ≥10 % 59,2 % a o ≥15 % 49,7 % těchto pacientů. Mezi pacienty s prediabetem na počátku léčby dosáhlo normoglykemického stavu na konci léčby semaglutidem 80 % a placebem 37 %.

Tabulka 8 STEP 5: Výsledky ve 104. týdnu léčby

	Semaglutid 2,4 mg	**Placebo**
Úplný analyzovaný soubor (n)	152	152
Tělesná hmotnost		
Výchozí hodnota (kg)	105,6	106,5
Změna (%) oproti výchozí hodnotě[1, 2]	-15,2	-2,6
Rozdíl (%) oproti placebu[1] [95% CI]	-12,6 [-15,3; -9,8]*	-
Změna (kg) oproti výchozí hodnotě	-16,1	-3,2
Rozdíl (kg) oproti placebu[1] [95% CI]	-12,9 [-16,1; -9,8]	-
Pacienti (%) dosahující úbytku tělesné hmotnosti ≥5 %[3]	74,7*	37,3
Pacienti (%) dosahující úbytku tělesné hmotnosti ≥10 %[3]	59,2*	16,8
Pacienti (%) dosahující úbytku tělesné hmotnosti ≥15 %[3]	49,7*	9,2
Obvod pasu (cm)		
Výchozí hodnota	115,8	115,7
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	-14,4	5,2
Rozdíl oproti placebu[1] [95% CI]	-9,2 [-12,2; -6,2]*	-
Systolický krevní tlak (mmHg)		

Výchozí hodnota	126	125
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	-5,7	-1,6
Rozdíl oproti placebu[1] [95% CI]	-4,2 [-7,3; -1,0]*	-

* p<0,0001 (neupravené 2stranné) pro superioritu.
[1] Odhad pomocí modelu ANCOVA s využitím vícenásobné imputace na základě všech dat bez ohledu na ukončení randomizované léčby nebo zahájení podávání jiných antiobezitik nebo bariatrické operace.
[2] Během klinického hodnocení byla randomizovaná léčba trvale ukončena u 13,2 % a 27,0 % pacientů randomizovaných k léčbě semaglutidem respektive placebem. Předpokládejme, že všichni randomizovaní pacienti zůstali v léčbě a nedostali další antiobezitní terapie, odhadované změny tělesné hmotnosti od randomizace do 104. týdne na základě smíšeného modelu opakovaných měření, včetně všech pozorování až do prvního vysazení, byly -16,7 % u semaglutidu a -0,6 % u placeba.
[3] Odhadnuto z binárního regresního modelu na základě stejného postupu imputace jako v primární analýze.



Pozorované hodnoty u pacientů, kteří dokončili všechny plánované návštěvy, a odhady s vícenásobnými imputacemi (MI) z předčasných odstoupení.

Obrázek 4 STEP 5: Průměrná změna tělesné hmotnosti (%) od týdne 0 do týdne 104

STEP 8: semaglutid vs. liraglutid

V 68týdenní, randomizované, otevřené, párově placebem kontrolované studii bylo 338 pacientů s obezitou (BMI ≥30 kg/m^2) nebo s nadváhou (BMI ≥27 až <30 kg/m^2) a alespoň jednou komorbiditou související s hmotností randomizováno k léčbě semaglutidem jednou týdně, liraglutidem 3 mg jednou denně nebo placebem. Léčba semaglutidem jednou týdně a liraglutidem 3 mg byla otevřená, ale každá aktivní léčebná skupina byla dvojitě zaslepená vůči placebu podávanému se stejnou frekvencí dávkování. Všichni pacienti drželi po celou dobu studie dietu se sníženým obsahem kalorií a zvýšenou fyzickou aktivitou. Na počátku studie měli pacienti průměrný BMI 37,5 kg/m^2 a průměrnou tělesnou hmotnost 104,5 kg.

Léčba semaglutidem jednou týdně po dobu 68 týdnů vedla k lepšímu a klinicky významnému snížení tělesné hmotnosti ve srovnání s liraglutidem. Průměrná tělesná hmotnost se u semaglutidu snížila od výchozího stavu až do 68. týdne. U liraglutidu se průměrná tělesná hmotnost snížila méně (viz tabulka 9). U 37,4 % pacientů léčených semaglutidem došlo ke snížení tělesné hmotnosti o ≥20 % ve srovnání se 7,0 % pacientů léčených liraglutidem. Tabulka 9 uvádí výsledky potvrzujících koncových ukazatelů ≥10 %, ≥15 % a ≥20 % úbytku hmotnosti.

Tabulka 9 STEP 8: Výsledky 68týdenní studie porovnávající semaglutid s liraglutidem

	Semaglutid 2,4 mg	**liraglutid 3 mg**
Úplný analyzovaný soubor (n)	126	127
Tělesná hmotnost		
Výchozí hodnota (kg)	102,5	103,7
Změna (%) oproti výchozí hodnotě [2]	-15,8	-6,4
Rozdíl (%)oproti liraglutidu[1] [95% CI]	-9,4 [-12,0;-6,8]*	-
Změna (kg) oproti výchozí hodnotě	-15,3	-6,8
Rozdíl (kg) oproti liraglutidu[1] [95% CI]	-8,5 [-11,2;-5,7]	-
Pacienti (%) dosahující úbytku tělesné hmotnosti ≥10%[3]	69,4*	27,2
Pacienti (%) dosahující úbytku tělesné hmotnosti ≥15%[3]	54,0*	13,4
Pacienti (%) dosahující úbytku tělesné hmotnosti ≥20%[3]	37,4*	7,0

* p<0,0005 (neupravené 2stranné) pro superioritu.
[1] Odhad pomocí modelu ANCOVA s využitím vícenásobné imputace na základě všech dat bez ohledu na ukončení randomizované léčby nebo zahájení podávání jiných antiobezitik nebo bariatrické operace.
[2] Během studie byla randomizovaná léčba trvale ukončena u 13,5 % a 27,6 % pacientů randomizovaných k léčbě semaglutidem 2,4 mg respektive liraglutidem 3 mg. Předpokládejme, že všichni randomizovaní pacienti zůstali v léčbě a nedostali další antiobezitní terapie, odhadované změny tělesné hmotnosti od randomizace do 68. týdne na základě smíšeného modelu opakovaných měření, včetně všech pozorování až do prvního vysazení, byly -16,7 % u semaglutidu 2,4 mg a -6,7 % u liraglutidu 3 mg.
[3] Odhadnuto z binárního regresního modelu na základě stejného postupu imputace jako v primární analýze.

STEP 9: Úprava tělesné hmotnosti u pacientů s osteoartrózou kolene

V 68týdenní dvojitě zaslepené studii bylo 407 pacientů s obezitou a středně těžkou osteoartrózou (OA) kolene jednoho nebo obou kolen randomizováno do skupiny léčené buď semaglutidem, nebo placebem jako doplněk k poradenství o nízkokalorické dietě a zvýšené fyzické aktivitě. Účinek léčby na bolest kolene související s OA byl hodnocen indexem osteoartrózy 3.1 (WOMAC) Western Ontario and McMaster Universities. Tento index je určen k hodnocení změn symptomů a funkce dolních končetin spojených s léčbou u pacientů trpících OA kyčle anebo kolene. Na začátku studie měli pacienti průměrný BMI 40,3 kg/m^2 a průměrnou tělesnou hmotnost 108,6 kg. Všichni pacienti měli klinickou diagnózu OA kolene s průměrným výchozím skóre bolesti WOMAC 70,9 (na stupnici 0-100).

Léčba semaglutidem po dobu 68 týdnů vedla k superiornímu a klinicky významnému snížení tělesné hmotnosti ve srovnání s placebem (viz tabulka 10).
Léčba semaglutidem prokázala klinicky významné zlepšení bolesti kolene související s OA ve srovnání s placebem (viz tabulka 10). Zlepšení bolesti kolene související s OA pomocí semaglutidu bylo dosaženo bez zvýšení používání léků proti bolesti.

Tabulka 10 STEP 9: Výsledky v 68. týdnu

	Semaglutid 2,4 mg potahované tablety	**Placebo**
Kompletní analytický soubor (n)	271	136
Tělesná hmotnost		
Výchozí hodnota (kg)	108,7	108,5
Změna (%) oproti výchozí hodnotě[1,2]	-13,7	-3,2
Rozdíl (%) oproti placebu1 [95% CI]	-10,5 [-12,3; -8,6]*	-
Pacienti (%) dosáhli úbytku hmotnosti ≥5 %[3]	85,2*	33,6
Skóre bolesti WOMAC[4]		
Výchozí hodnota	72,8	67,2
Změna oproti výchozí hodnotě [2]	-41,7	-27,5
Rozdíl oproti placebu[1] [95% CI]	-14,1 [-20,0, -8,3]*	-
Pacienti (%) dosahující klinicky významného zlepšení [3, 5]	59,0	35,0

* p< 0,0001 (neupraveno 2stranně) pro nadřazenost (superioritu).

1 Odhad pomocí modelu ANCOVA s využitím vícenásobné imputace na základě všech údajů bez ohledu na ukončení randomizované léčby nebo zahájení jiných terapií proti obezitě nebo jiných intervencí OA kolene a bez ohledu na dodržování „wash out“ periody pro léky proti bolesti (ta je relevantní pouze pro cílový parametr související s WOMAC). V průběhu studie byla randomizovaná léčba trvale ukončena u 12,5 % pacientů randomizovaných do skupin léčených semaglutidem 2,4 mg a 21,3 % pacientů randomizovaných do skupin s placebem.
2 Na základě smíšeného modelu pro opakovaná měření za předpokladu, že všichni randomizovaní pacienti zůstali na léčbě a nedostávali další terapie proti obezitě ani další intervence OA kolene a dodržovali „wash out“ periodu pro léky proti bolesti (ta se týkala pouze bolesti související s OA kolene), včetně všech pozorování až do prvního vysazení, odhadované změny tělesné hmotnosti od výchozího stavu do 68. týdne byly -14,5 % a -2,3 % (semaglutid 2,4 mg a placebo) a pro skóre bolesti WOMAC: -43,0 a -28,3 (semaglutid 2,4 mg a placebo).
3 Odhadováno z logistického regresního modelu na základě stejného imputačního postupu jako pro primární analýzu.
4 Skóre WOMAC jsou prezentována na stupnici od 0 do 100, přičemž nižší skóre představuje menší postižení.
5 Změna skóre bolesti WOMAC z ≤ -37,3 byla použita jako práh pro smysluplné zlepšení. Prahová hodnota byla odvozena z údajů ze studie pomocí tzv. „anchor-based“ metod.

Vliv na tělesné složení
V podstudii STEP 1 (n = 140) bylo tělesné složení měřeno rentgenovou absorpciometrií s duální energií (dual energy X-ray absorptiometry, DEXA). Výsledky hodnocení DEXA ukázaly, že léčba semaglutidem byla po 68 týdnech doprovázena větším snížením tukové hmoty než netukové tělesné hmoty, což vedlo ke zlepšení tělesného složení ve srovnání s placebem. Kromě toho bylo toto snížení celkové tukové hmoty doprovázeno snížením viscerálního tuku. Tyto výsledky naznačují, že většina celkového úbytku hmotnosti byla způsobena zmenšením tukové tkáně, včetně viscerálního tuku.

Zlepšení fyzického fungování
Semaglutid vykázal malé zlepšení ve skóre fyzického fungování. Fyzické fungování bylo hodnoceno jak pomocí obecného dotazníku kvality života souvisejícího se zdravím (Short Form-36v2 Health Survey, Acute Version (SF-36v2)), tak pomocí dotazníku specifického pro obezitu (Impact of Weight on Quality of Life Lite Clinical Trials, IWQOL-Lite-CT).

Kardiovaskulární vyhodnocení

SELECT: Studie kardiovaskulárních výsledků u pacientů s nadváhou nebo obezitou

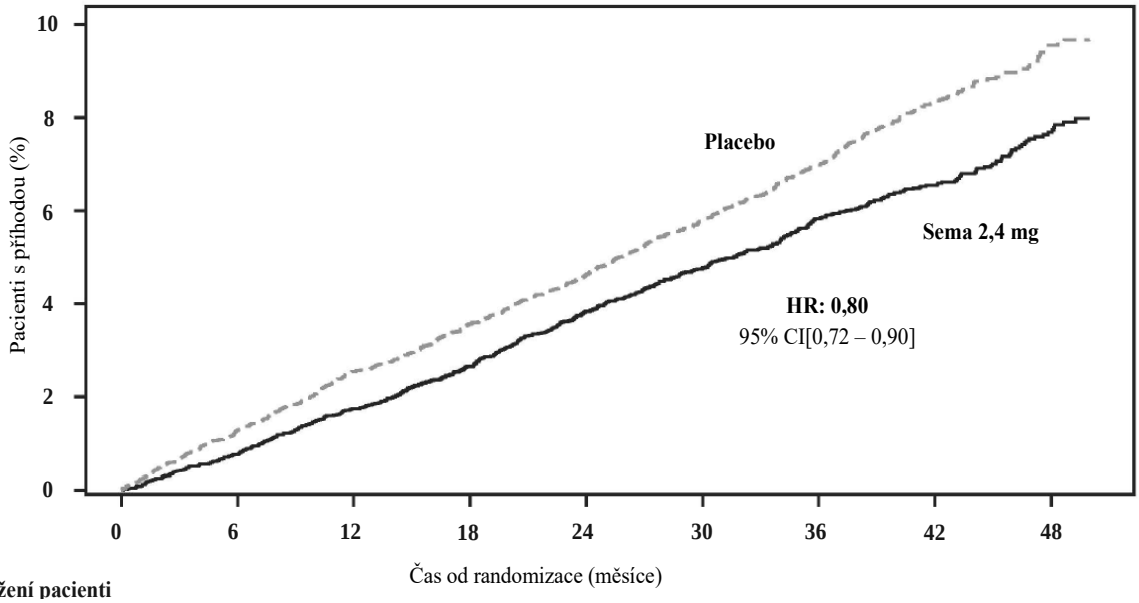
Studie SELECT byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, událostmi řízená studie, která zahrnovala 17 604 pacientů s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním a BMI ≥ 27 kg/m^2. Pacienti byli navíc ke standartní péči randomizováni buďto k léčbě semaglutidem 2,4 mg (n = 8803) nebo placebem (n = 8 801). Medián doby trvání studie byl 41,8 měsíce. Vitální stav byl k dispozici u 99,4 % subjektů ve studii.

Populace studie se skládala z 27,7 % žen a 72,3 % mužů s průměrným věkem 61,6 let, včetně 38,2 % pacientů ≥ 65 let (n = 6 728) a 7,8 % pacientů ≥ 75 let (n = 1 366). Průměrné BMI bylo 33,3 kg/m^2 a průměrná tělesná hmotnost byla 96,7 kg. Pacienti s anamnézou diabetu 1. a 2. typu byli vyloučeni.

Primárním cílovým parametrem byl čas od randomizace do prvního výskytu závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE), definovaných jako složený cílový parametr sestávající se z kardiovaskulárního úmrtí (včetně neurčené příčiny smrti), nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody. Primární cílový parametr, čas do prvního MACE, se vyskytl u 1 270 ze 17 604 pacientů zahrnutých do studie SELECT. Konkrétně bylo zaznamenáno 569 prvních MACE (6,5 %) u 8 803 pacientů léčených semaglutidem v porovnání se 701 prvních MACE (8,0 %) u 8 801 pacientů léčených placebem. Celkem 63 (11,1 %) prvních MACE se semaglutidem a 80 (11,4 %) s placebem mělo neurčenou příčinu smrti.

Pro MACE byla potvrzena superiorita semaglutidu 2,4 mg vs. placebo s poměrem rizik 0,80 [0,72; 0,90][95% CI], což odpovídá snížení relativního rizika u MACE o 20 % (viz obrázek 5). Vliv každé složky na snížení MACE je znázorněn na obrázku 6. Snížení MACE semaglutidem 2,4 mg nebylo ovlivněno věkem, pohlavím, rasou, etnickým původem, počáteční hodnotou BMI nebo úrovní poškození funkce ledvin.

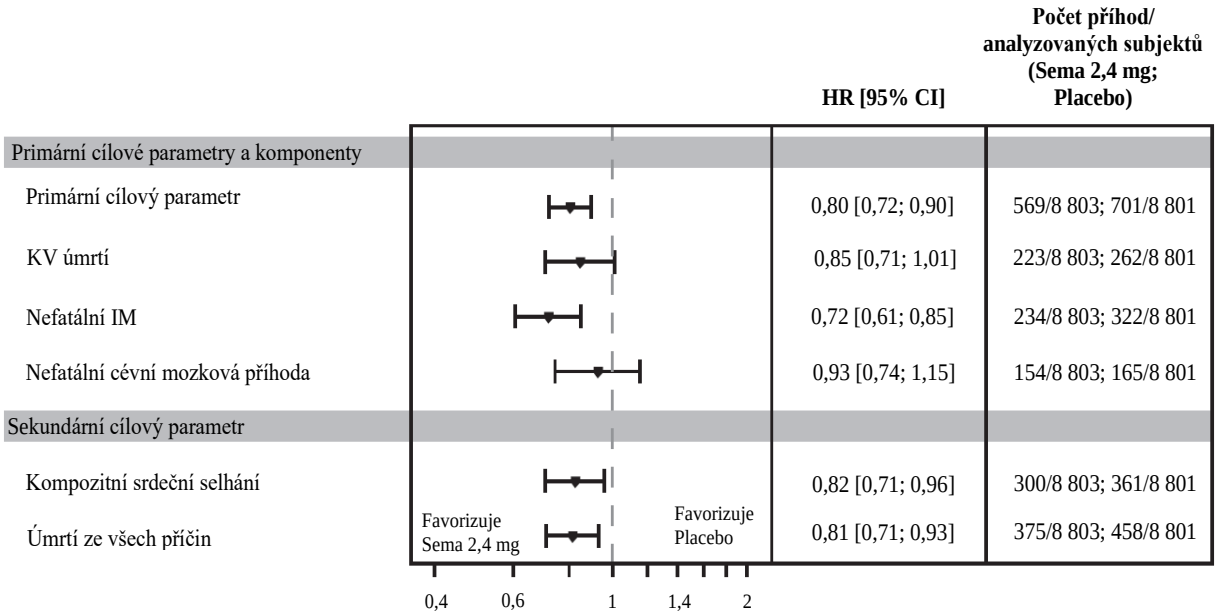
Analýza kardiovaskulárního úmrtí (první potvrzující sekundární cílový parametr) vedla k poměru rizika 0,85 [0,71; 1,01][95 % CI].



Ohrožení pacienti									
Sema 2,4 mg	8 803	8 695	8 561	8 427	8 254	7 229	5 777	4 126	1 734
Placebo	8 801	8 652	8 487	8 326	8 164	7 101	5 660	4 015	1 672

Údaje z období ve studii. Kumulativní odhady incidence jsou založeny na době od randomizace do prvního MACE potvrzeného EAC s non-KV úmrtím modelovaným jako konkurenční riziko pomocí Aalen-Johansenova odhadu. Subjekty bez relevantních příhod byly cenzorovány na konci období jejich pozorování ve studii. Doba od randomizace do prvního MACE byla analyzována pomocí Coxova modelu proporcionálních rizik s léčbou jako kategorickým fixním faktorem. Poměr rizik a interval spolehlivosti jsou upraveny pro sekvenční uspořádání skupiny pomocí řazení podle poměru pravděpodobnosti. Osa x je zkrácena na 50 měsíců, kdy přibližně 10 % populace bylo stále ve studii.
HR: poměr rizik CI: interval spolehlivosti, Sema 2,4 mg: semaglutid 2,4 mg.
KV: kardiovaskulární, EAC: komise posuzující příhody, MACE: závažná nežádoucí kardiovaskulární příhoda.

Obrázek 5: Čas od randomizace do první MACE graf kumulativní incidence



Údaje z období ve studii. Doba od randomizace do primárního cílového parametru byla analyzována pomocí Coxova modelu proporcionálních rizik s léčbou jako kategorickým fixním faktorem. Subjekty bez relevantních příhod byly na konci období jejich pozorování cenzorovány. Pro primární cílový parametr byly HR a CI upraveny pro sekvenční uspořádání skupiny pomocí řazení podle poměru pravděpodobnosti. Sekundární cílové parametry nejsou pod kontrolou multiplicity. KV úmrtí zahrnuje kardiovaskulární úmrtí i neurčenou příčinu smrti.
HR: poměr rizika CI: Interval spolehlivosti, Sema 2,4 mg: semaglutid 2,4 mg.
KV: kardiovaskulární, IM: infarkt myokardu, kompozitní srdeční selhání (HF) sestávající se z hospitalizace pro srdeční selhání, urgentní návštěvy se srdečním selháním nebo KV úmrtí.

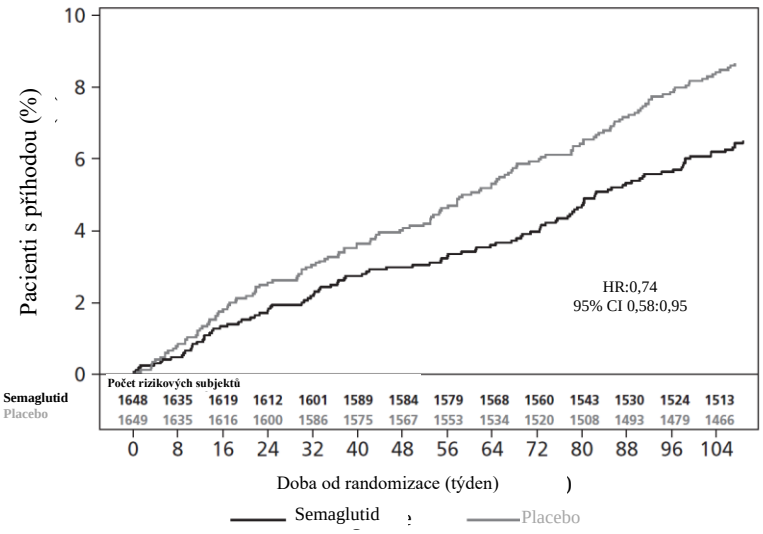
Obrázek 6: Čárový graf doby od randomizace do první MACE; složky MACE a sekundární potvrzovací parametry

SUSTAIN 6: Studie kardiovaskulárních výsledků u pacientů s diabetem 2. typu

V klinickém hodnocení SUSTAIN 6 bylo 3 297 pacientů s nedostatečně kontrolovaným diabetem 2. typu a s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod randomizováno navíc ke standardní péči k léčbě semaglutidem subkutánně (s. c.) 0,5 mg nebo 1 mg jednou týdně nebo placebem. Léčba trvala 104 týdny. Průměrný věk byl 65 let a průměrný BMI byl 33 kg/m^2.

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 MACE byl 254, z toho 108 (6,6 %) případů ve skupině semaglutidu a 146 (8,9 %) případů ve skupině s placebem.

Byla potvrzena kardiovaskulární bezpečnost léčby semaglutidem 0,5 nebo 1 mg, jelikož poměr rizik (HR) pro semaglutid vs. placebo byl 0,74, [0,58, 0,95] [95% CI], což bylo způsobeno snížením míry nefatální cévní mozkové příhody a nefatálního infarktu myokardu bez rozdílu v kardiovaskulárním úmrtí (viz obrázek 7).



Obrázek 7: Čas do prvního výskytu složeného výsledku: kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozková příhoda (SUSTAIN 6), křivka dle Kaplan Meiera

STEP-HFpEF a STEP-HFpEF-DM: Funkční studie hodnotící výsledky u pacientů se srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí bez a s diabetem 2. typu

Ve dvou 52týdenních dvojitě zaslepených klinických studiích bylo randomizováno 529 pacientů se srdečním selháním spojeným s obezitou se zachovalou ejekční frakcí (STEP-HFpEF) a 616 pacientů se HFpEF spojeným s obezitou a diabetem 2. typu (STEP-HFpEF-DM) k léčbě buď semaglutidem 2,4 mg, nebo placebem jednou týdně navíc k běžné standardní péči.

Na začátku bylo 66,2 % a 70,6 % pacientů klasifikováno podle klasifikace New York Heart Association (NYHA) jako třída II, 33,6 % a 29,2 % bylo klasifikováno jako NYHA třída III a 0,2 % a 0,2 % jako NYHA třída IV ve STEP-HFpEF a STEP-HFpEF-DM, resp. Průměrný věk u obou studií byl 68 let, medián ejekční frakce levé komory (LVEF) byl 57,0 % a 56,0 % a průměrné BMI bylo 38,5 kg/m² a 37,9 kg/m². Studie STEP-HFpEF zahrnovala 56,1 % žen, zatímco ve studii STEP-HFpEF-DM bylo 44,3 % žen. Vysoký podíl pacientů užíval kardiovaskulární léčiva, přičemž ~ 81 % bylo léčeno diuretiky, ~ 81 % beta-blokátory, ~ 34 % inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) a ~ 45 % blokátory angiotenzinových receptorů (ARB). Ve studii STEP-HFpEF-DM dostávali pacienti navíc standardní léčbu antidiabetiky, 32,8 % bylo léčeno inhibitorem sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2i) a 20,8 % bylo léčeno inzulinem.

Léčebný účinek semaglutidu 2,4 mg na symptomy srdečního selhání byl hodnocen pomocí klinického souhrnného skóre dotazníku Kansas City pro kardiomyopatii (KCCQ-CSS), který zahrnuje oblasti příznaků (frekvence a zátěž) a fyzického omezení. Skóre se pohybuje od 0 do 100, přičemž vyšší skóre představuje lepší zdravotní stav. Léčebný účinek semaglutidu 2,4 mg na vzdálenost ušlou za 6 minut (6MWD) byl hodnocen pomocí 6minutového testu chůze (6MWT). Výchozí hodnoty KCCQ-CSS a 6MWD odrážejí vysoce symptomatickou populaci.

V obou studiích léčba semaglutidem 2,4 mg vedla k lepším výsledkům jak pro KCCQ-CSS, tak pro 6MWD (tabulka 11). Přínosy byly pozorovány jak u symptomů srdečního selhání, tak u fyzických funkcí.

Tabulka 11 Výsledky 6MWD, KCCQ-CSS a tělesné hmotnosti ze dvou 52týdenních randomizovaných klinických studií (STEP-HFpEF a STEP-HFpEF-DM)

	STEP-HFpEF		**STEP-HFpEF-DM**	
-	**Semaglutid 2,4 mg**	**Placebo**	**Semaglutid 2,4 mg**	**Placebo**
Úplný analyzovaný soubor (n)	263	266	310	306
KCCQ-CSS (skóre)				
Výchozí hodnota (průměr)[1]	57,9	55,5	58,8	56,4
Změna oproti výchozí hodnotě[2]	16,6	8,7	13,7	6,4
Rozdíl oproti placebu[2] [95% CI]	7,8 [4,8; 10,9]		7,3 [4,1; 10,4]	
Pacienti (%) pociťující významnou změnu[3]	43,2	32,5	42,7	30,5
6MWD (m)				
Výchozí hodnota (průměr)[1]	319,6	314,6	279,7	276,7
Změna oproti výchozí hodnotě[2]	21,5	1,2	12,7	-1,6
Rozdíl oproti placebu[2] [95% CI]	20,3 [8,6; 32,1]		14,3 [3,7; 24,9]	
Pacienti (%) pociťující významnou změnu[4]	47,9	34,7	43,8	30,6
Tělesná hmotnost				
Výchozí hodnota (kg)[1]	108,3	108,4	106,4	105,2
Změna (%) oproti výchozí hodnotě[2]	-13,3	-2,6	-9,8	-3,4
Rozdíl (%) oproti placebu[2] [95% CI]	-10,7 [-11,9; -9,4]		-6,4 [-7,6; -5,2]	

1 Pozorovaný průměr.
2 Odhad pomocí modelu ANCOVA s využitím vícenásobné imputace pro KCCQ a 6MWD, také s využitím kompozitní imputace na základě všech dat bez ohledu na ukončení randomizované léčby nebo zahájení podávání jiných antiobezitik nebo bariatrické operace.
3 Významný mezní práh změny u pacientů byl 17,2 bodů pro studii STEP-HFpEF a 16,3 bodů pro studii STEP-HFpEF DM (odvozeno pomocí metody založené na zlepšení o 1 kategorii v celkovém dojmu pacienta na stav (PGI-S)). Procenta jsou založena na subjektech s pozorováním při návštěvě.
4 Významný mezní práh změny u pacientů byl 22,1 metrů pro studii STEP-HFpEF a 25,6 metrů pro studii STEP-HFpEF DM (odvozeno pomocí metody založené na dojmu „mírně lepší" v hodnocení PGI-C (Patient Global Impression of Change). Procenta jsou založena na subjektech s pozorováním při návštěvě

Léčebný přínos semaglutidu oproti placebu byl konzistentní napříč všemi subpopulacemi definovanými věkem, pohlavím, BMI, rasou, etnicitou, regionem, systolickým krevním tlakem (SBP), ejekční frakcí levé komory (LVEF) a současnou léčbou srdečního selhání.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Wegovy u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě úpravy tělesné hmotnosti (viz bod 4.2 použití u pediatrické populace).

STEP TEENS: Úprava tělesné hmotnosti u dospívajících pacientů

V 68týdenní dvojitě zaslepené studii bylo 201 dospívajících v pubertě, ve věku 12 až <18 let, s obezitou nebo s nadváhou a přítomností alespoň jedné komorbidity související s hmotností randomizováno v poměru 2:1 k léčbě semaglutidem nebo placebem. Všichni pacienti drželi po celou dobu studie dietu se sníženým obsahem kalorií a zvýšenou fyzickou aktivitou.

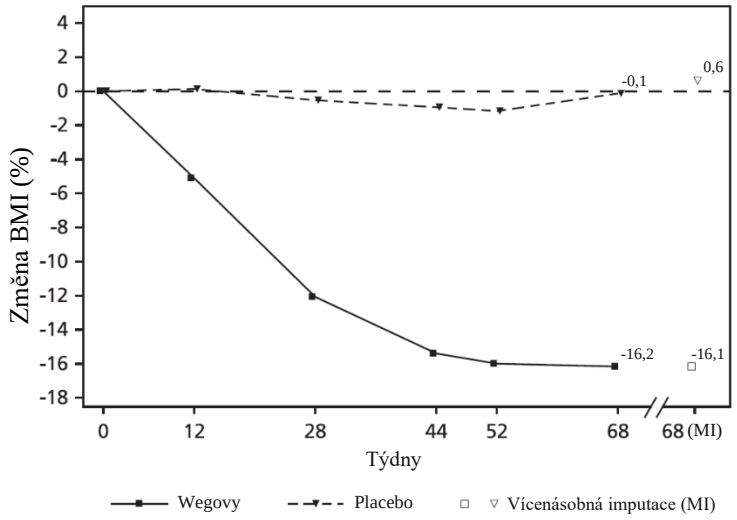
Na konci léčby (68. týden) bylo zlepšení BMI u semaglutidu superiorní a klinicky významné ve srovnání s placebem (viz tabulka 12 a obrázek 8). Navíc vyšší podíl pacientů dosáhl ≥5 %, 10 % a ≥15 % úbytku tělesné hmotnosti se semaglutidem ve srovnání s placebem (viz tabulka 12).

Tabulka 12 STEP TEENS: Výsledky v 68. týdnu léčby

	Semaglutid 2,4 mg	**Placebo**
Úplný analyzovaný soubor (n)	134	67
BMI		
Výchozí hodnota (BMI)	37,7	35,7
Změna (%) oproti výchozí hodnotě[1,2]	-16,1	0,6
Rozdíl (%) oproti placebu[1] [95% CI]	-16,7 [-20,3; -13,2][*]	-
Výchozí hodnota (BMI SDS)	3,4	3,1
Změna oproti výchozí hodnotě v BMI SDS[1]	-1,1	-0,1
Rozdíl oproti placebu[1] [95% CI]	-1,0 [-1,3; -0,8]	-
Tělesná hmotnost		
Výchozí hodnota (kg)	109,9	102,6
Změna (%) oproti výchozí hodnotě[1]	-14,7	2,8
Rozdíl (%) oproti placebu[1] [95% CI]	-17,4 [-21,1; -13,8]	-
Změna (kg) oproti výchozí hodnotě[1]	-15,3	2,4
Rozdíl (kg) oproti placebu[1] [95% CI]	-17,7 [-21,8; -13,7]	-
Pacienti (%) dosahující úbytku tělesné hmotnosti ≥5%[3]	72,5[*]	17,7
Pacienti (%) dosahující úbytku tělesné hmotnosti ≥10%[3]	61,8	8,1
Pacienti (%) dosahující úbytku tělesné hmotnosti ≥15%[3]	53,4	4,8
Obvod pasu (cm)		
Výchozí hodnota	111,9	107,3
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	-12,7	-0,6
Rozdíl oproti placebu[1] [95% CI]	-12,1 [-15,6; -8,7]	-
Systolický krevní tlak (mmHg)		
Výchozí hodnota	120	120
Změna oproti výchozí hodnotě[1]	-2,7	-0,8
Rozdíl oproti placebu[1] [95% CI]	-1,9 [-5,0; 1,1]	-

[*] p<0.0001 (neupravené 2stranné) pro superioritu.
[1] Odhad pomocí modelu ANCOVA s využitím vícenásobné imputace na základě všech dat bez ohledu na ukončení randomizované léčby nebo zahájení podávání jiných antiobezitik nebo bariatrické operace.
[2] Během studie byla randomizovaná léčba trvale ukončena u 10,4 % a 10,4 % pacientů randomizovaných k léčbě semaglutidem 2,4 mg respektive placebem. Za předpokladu, že všichni randomizovaní pacienti zůstali v léčbě a nedostali další antiobezitní terapie, byly odhadované změny BMI od randomizace do 68. týdne na základě smíšeného modelu opakovaných měření, včetně všech pozorování až do prvního přerušení léčby -17,9 % u semaglutidu 2,4 mg a 0,6 %

u placeba.
[3] Odhadnuto z logistického regresního modelu na základě stejného postupu imputace jako v primární analýze.



Pozorované hodnoty u pacientů, kteří dokončili všechny plánované návštěvy, a odhady s vícenásobnými imputacemi (MI) z předčasných odstoupení

Obrázek 8 STEP TEENS: Průměrná změna v BMI (%) v 68. týdnu oproti výchozí hodnotě

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ve srovnání 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 stabilizovaný proti degradaci enzymem DPP-4.

Absorpce

Průměrná koncentrace semaglutidu v ustáleném stavu po s. c. podání udržovací dávky semaglutidu byla přibližně 75 nmol/l u pacientů s nadváhou (BMI ≥27 kg/m^2 až <30 kg/m^2) nebo obezitou (BMI ≥30 kg/m^2) na základě údajů z klinických hodnocení fáze 3a, kde 90 % pacientů mělo průměrné koncentrace mezi 51 nmol/l a 110 nmol/l. Expozice semaglutidu v ustáleném stavu se úměrně zvyšovala při dávkách od 0,25 mg až po 2,4 mg jednou týdně. Expozice v ustáleném stavu byla stabilní s dobou hodnocenou až do 68. týdne. Při subkutánním podání semaglutidu do břicha, stehna nebo nadloktí bylo dosaženo obdobné expozice. Absolutní biologická dostupnost semaglutidu byla 89 %.

Distribuce

Průměrný distribuční objem semaglutidu po subkutánním podání pacientům s nadváhou nebo obezitou byl přibližně 12,4 l. Semaglutid se ve značné míře vázal na albumin v plazmě (>99 %).

Metabolismus/biotransformace

Před exkrecí se semaglutid ve značné míře metabolizuje cestou proteolytického štěpení hlavního peptidového řetězce a sekvenční beta-oxidací postranního řetězce mastné kyseliny. Enzym neutrální endopeptidáza (NEP) byl identifikován jako jeden z aktivních metabolických enzymů.

Eliminace

Primárními cestami exkrece materiálu souvisejícího se semaglutidem jsou moč a stolice. Přibližně 3 % absorbované dávky byla vyloučena močí ve formě intaktního semaglutidu.

Clearance semaglutidu u pacientů s nadváhou (BMI ≥27 kg/m^2 až <30 kg/m^2) nebo obezitou (BMI ≥30 kg/m^2) byla přibližně 0,05 l/h. Při poločasu eliminace přibližně 1 týden bude semaglutid přítomen v krevním oběhu asi 7 týdnů po poslední dávce 2,4 mg.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti
Podle údajů ze studií fáze 3, které zahrnovaly pacienty ve věku 18–86 let, neměl věk žádný vliv na farmakokinetiku semaglutidu.

Pohlaví, rasa a etnická příslušnost
Pohlaví, rasa (bílá, černá nebo afroamerická, asijská) ani etnická příslušnost (hispánská či latinskoamerická, nehispánská či nelatinskoamerická) neměly podle údajů ze studie fáze 3a žádný vliv na farmakokinetiku semaglutidu.

Tělesná hmotnost
Tělesná hmotnost měla vliv na expozici semaglutidu. Vyšší tělesná hmotnost vedla k nižší expozici; 20% rozdíl v tělesné hmotnosti jednotlivců povede přibližně k 18% rozdílu v expozici. Při týdenní dávce 2,4 mg semaglutidu byla v klinických hodnoceních zjištěna adekvátní systémová expozice v rozmezí tělesné hmotnosti 54,4−245,6 kg hodnocená pro odpověď na expozici.

Porucha funkce ledvin
Porucha funkce ledvin neovlivnila farmakokinetiku semaglutidu v klinicky významné míře. Tato skutečnost byla prokázána jednorázovou dávkou 0,5 mg semaglutidu pacientům s různými stupni poruchy funkce ledvin (lehkou, středně těžkou, těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů na dialýze) v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Toto bylo také prokázáno u pacientů s nadváhou (BMI ≥27 kg/m^2 až <30 kg/m^2) nebo obezitou (BMI ≥30 kg/m^2) a mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin na základě údajů ze studií fáze 3a.

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

Prediabetes a diabetes
Prediabetes a diabetes neměly na základě údajů ze studií fáze 3 žádný klinicky významný účinek na expozici semaglutidu.

Imunogenicita
Vývoj protilátek proti semaglutidu při léčbě semaglutidem se vyskytl jen zřídka (viz bod 4.8) a nezdálo se, že by tato reakce ovlivňovala farmakokinetiku semaglutidu.

Pediatrické populace
Farmakokinetické vlastnosti semaglutidu byly hodnoceny v klinickém hodnocení u dospívajících pacientů s obezitou nebo s nadváhou a alespoň jednou komorbiditou související s hmotností ve věku 12 až <18 let (124 pacientů, tělesná hmotnost 61,6-211,9 kg). Expozice semaglutidu u dospívajících byla podobná jako u dospělých s obezitou nebo nadváhou.
Bezpečnost a účinnost semaglutidu u dětí do 12 let nebyla hodnocena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a 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 kancerogenicity na potkanech 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 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 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 se hodnotil u makaků jávských. Mláďata byla při porodu trochu menší, ale během období kojení se zotavila.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

<u>Předplněné pero, jednodávkové</u>

Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Chlorid sodný
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

<u>Předplněné pero, FlexTouch</u>

Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Propylenglykol
Fenol
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (k úpravě 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

Předplněné pero, jednodávkové

1 rok.

Přípravek Wegovy lze uchovávat v nechlazeném stavu až 28 dnů při teplotě do 30 °C. Pokud bylo pero mimo chladničku déle než 28 dnů, zlikvidujte ho.

Předplněné pero, FlexTouch

Wegovy 0,25 mg FlexTouch injekční roztok v předplněném peru

Před použitím: 2 roky.
Po prvním použití: 6 týdnů. Uchovávejte při teplotě do 30 °C nebo v chladničce (2 ºC – 8 ºC).

Wegovy 0,5 mg FlexTouch injekční roztok v předplněném peru
Wegovy 1 mg FlexTouch injekční roztok v předplněném peru
Wegovy 1,7 mg FlexTouch injekční roztok v předplněném peru
Wegovy 2,4 mg FlexTouch injekční roztok v předplněném peru

Před použitím: 3 roky
Po prvním použití: 6 týdnů. Uchovávejte při teplotě do 30 °C nebo v chladničce (2 ºC – 8 ºC).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 ºC až 8 ºC). Neuchovávejte v blízkosti chladicího zařízení.
Chraňte před mrazem.

Předplněné pero, jednodávkové

Uchovávejte pero v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Předplněné pero, FlexTouch

Pokud pero nepoužíváte, ponechte na něm uzávěr, aby bylo chráněno před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Předplněné pero, jednodávkové

1ml skleněná injekční stříkačka (sklo třídy I) s připojenou jehlou z nerezové oceli, pevným krytem jehly (typ II/polyisopren) a pryžovým pístem (typ I/chlorbutyl).

Předplněné pero, FlexTouch (0,25 mg, 0,5 mg) 1,5 ml předplněné pero

1,5ml skleněná zásobní vložka (sklo třídy I) na jednom konci uzavřená pryžovým pístem (chlorbutyl) a na druhém konci hliníkovým víčkem s laminovaným pryžovým uzávěrem (brombutyl/polyisopren). Zásobní vložka se vkládá do jednorázového předplněného pera vyrobeného z polypropylenu, polyoxymethylenu, polykarbonátu a akrylonitrilbutadienstyrenu.

Předplněné pero, FlexTouch (0,5, 1, 1,7 a 2,4 mg) 3 ml předplněné pero

3ml skleněná zásobní vložka (sklo třídy I) na jednom konci uzavřená pryžovým pístem (chlorbutyl) a na druhém konci hliníkovým víčkem s laminovaným pryžovým uzávěrem (brombutyl/polyisopren). Zásobní vložka se vkládá do jednorázového předplněného pera vyrobeného z polypropylenu, polyoxymethylenu, polykarbonátu a akrylonitrilbutadienstyrenu.

Velikosti balení

Předplněné pero, jednodávkové(0,25, 0,5, 1, 1,7 a 2,4 mg)

Velikost balení 4 předplněná pera.

Předplněné pero, FlexTouch (0,25, 0,5, 1 a 1,7 mg)

Velikost balení 1 předplněné pero a 4 jednorázové jehly NovoFine Plus

Předplněné pero, FlexTouch (2,4 mg)

Velikost balení:
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

Přípravek Wegovy nesmí být použit v případě, že není čirý a bezbarvý.
Pero nesmí být použito v případě, že bylo zmrazeno.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Předplněné pero, jednodávkové

Pero je určeno pouze k jedné dávce.

Předplněné pero, FlexTouch

Pero je určeno k vícečetnému použití. Obsahuje 4 dávky.

Pacient má být poučen, aby po podání každé injekce zlikvidoval injekční jehlu v souladu s místními požadavky a pero s přípravkem Wegovy uchovával bez nasazené injekční jehly. Lze tím zamezit ucpání jehel, kontaminaci, infekci, unikání roztoku a nepřesnému dávkování.

Pero je určeno k použití pouze jednou osobou.

Přípravek Wegovy lze aplikovat jednorázovými jehlami 30G, 31G a 32G o délce do 8 mm.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1608/001
EU/1/21/1608/002

EU/1/21/1608/003
EU/1/21/1608/004
EU/1/21/1608/005
EU/1/21/1608/006
EU/1/21/1608/007
EU/1/21/1608/008
EU/1/21/1608/009
EU/1/21/1608/010
EU/1/21/1608/011
EU/1/21/1608/012

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. ledna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

10/2024

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