

▼ 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 1,5 mg tablety
Wegovy 4 mg tablety
Wegovy 9 mg tablety
Wegovy 25 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Wegovy 1,5 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 1,5 mg semaglutidu*.

Wegovy 4 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 4 mg semaglutidu*.

Wegovy 9 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 9 mg semaglutidu*.

Wegovy 25 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 25 mg semaglutidu*.

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

Pomocná látka se známým účinkem

Wegovy 25 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 23 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6. 1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Wegovy 1,5 mg tablety

Bílá až světle žlutá tableta kulatého tvaru (6,5 mm v průměru) s vyraženým označením „1,5“ na jedné straně a „novo“ na druhé straně.

Wegovy 4 mg tablety

Bílá až světle žlutá tableta kulatého tvaru (6,5 mm v průměru) s vyraženým označením „4“ na jedné straně a „novo“ na druhé straně.

Wegovy 9 mg tablety

Bílá až světle žlutá tableta kulatého tvaru (6,5 mm v průměru) s vyraženým označením „9“ na jedné straně a „novo“ na druhé straně.

Wegovy 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.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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)

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obezita) nebo
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ až $< 30 \text{ kg/m}^2$ (nadváha) za přítomnosti alespoň jedné komorbidity související s tělesnou hmotností, např. dysglykemie (prediabetes nebo diabetes mellitus 2. typu), hypertenze, dyslipidemie, obstrukční spánkové apnoe nebo kardiovaskulárního onemocnění.

Výsledky studií s ohledem na studované populace viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Počáteční dávka perorálně podávaného semaglutidu je 1,5 mg jednou denně. Po čtyřech týdnech užívání této dávky se dávka perorálně podávaného semaglutidu jednou denně zvyšuje na 4 mg, 9 mg a 25 mg, přičemž každá dávka se užívá po dobu nejméně čtyř týdnů. Dávka se má zvyšovat až na 25 mg (udržovací dávka). V případě potřeby lze dávku ponechat na předchozí úrovni.

Maximální doporučená jednorázová denní dávka perorálně podávaného semaglutidu je 25 mg. Perorálně podávaný semaglutid 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 subkutánním a perorálním semaglutidem nelze snadno předvídat, protože perorální semaglutid vykazuje vyšší farmakokinetickou variabilitu v absorpci ve srovnání se subkutánním semaglutidem.

Pacienti léčení subkutánním semaglutidem v dávce 2,4 mg jednou týdně mohou být převedeni na perorální semaglutid 25 mg jednou denně.

Pacienti mohou zahájit léčbu perorálním semaglutidem (tablety Wegovy) jeden týden po podání poslední dávky subkutánního semaglutidu.

Pacienti s diabetem 2. typu

Riziko hypoglykemie lze snížit snížením dávky derivátů sulfonylurey nebo inzulínu při zahájení léčby semaglutidem (viz body 4.4 a 4.8).

Opomenutá dávka

Jestliže dojde k opomenutí dávky, opomenutá dávka se má vynechat a další dávka se má podat následující den.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (ve věku ≥ 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 m²), 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 nutná 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

Bezpečnost a účinnost perorálně podávaného semaglutidu u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Tableta Wegovy je určena k perorálnímu podání.

- Tento léčivý přípravek se má užívat na lačný žaludek po doporučené době nalačno alespoň 8 hodin (viz bod 5.2).
- Tableta se má polykat v celku 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.

Aspirace ve spojení s celkovou anestezií nebo hlubokou sedací

U pacientů, kterým byly podávány agonisté receptoru GLP-1 a kteří podstoupili celkovou anestezií nebo hlubokou sedací, byly hlášeny případy plicní aspirace. Před provedením výkonů 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. To je potřeba zohlednit při léčbě pacientů s poruchou funkce ledvin, protože nauzea, zvracení a průjem

mohou způsobit dehydrataci, což může ve vzácných případech vést ke zhoršení funkce ledvin (viz bod 4.8). Pacienti léčení semaglutidem mají být v souvislosti s gastrointestinálními nežádoucími účinky upozorněni na potenciální riziko dehydratace a musí učinit opatření, aby zabránili ztrátě 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.

Neareritická přední optická ischemická neuropatie (NAION)

Výsledky epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko vzniku neareritické přední optické ischemické neuropatie (NAION) během léčby semaglutidem. Nebyl stanoven časový interval, kdy se NAION po zahájení léčby může rozvinout. Pokud dojde k náhlé ztrátě zraku, je třeba provést oftalmologické vyšetření a v případě, že je NAION potvrzen, má být léčba semaglutidem ukončena (viz bod 4.8).

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.

Pro dosažení optimálního účinku semaglutidu se doporučuje dodržování dávkovacího režimu. Pokud je léčebná odpověď na podání semaglutidu nižší, než se očekávalo, má ošetřující lékař vědět, že absorpce semaglutidu je vysoce variabilní a může být minimální a že absolutní biologická dostupnost semaglutidu je nízká.

Navíc se předpokládá, že u pacientů s diabetem je expozice léčivého přípravku nižší a úbytek tělesné hmotnosti menší, než u pacientů bez diabetu.

U pacientů s diabetem 2. typu, u nichž perorální semaglutid nevyvolává dostatečnou odezvu, zvažte přechod na subkutánní podávání semaglutidu.

Hypoglykemie u pacientů s diabetem 2. typu

Je známo, že inzulin a deriváty sulfonylurey způsobují hypoglykémii. 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.

Pacienti s gastroparézou

U pacientů s gastroparézou, kteří jsou léčeni semaglutidem, se mohou vyskytnout závažnější nebo těžší gastrointestinální nežádoucí účinky. Semaglutid má být u těchto pacientů používán s opatrností a v případě těžké gastroparézy se jeho použití nedoporučuje (viz bod 4.8).

Populace, které nebyly studovány

Bezpečnost a účinnost subkutánního nebo perorálního semaglutidu 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.

Se subkutánním nebo perorálním semaglutidem 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 diabetem 2. typu a $HbA_{1c} < 8 \%$ u perorálního semaglutidu o síle 25 mg,
- s diabetem 2. typu, u nichž je současně podáván inzulin s perorálním semaglutidem o síle 25 mg.

U těchto pacientů používejte přípravek s opatrností.

Pomocná látka se známým účinkem

Sodík

Wegovy 1,5 mg, 4 mg a 9 mg tablety obsahují méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že jsou v podstatě „bez sodíku“.

Wegovy 25 mg tablety obsahují 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 mezinárodního normalizovaného poměru (*international normalised ratio*, INR) nebyly ovlivněny klinicky relevantním způsobem. Nicméně, při současném užívání acenokumarolu a semaglutidu byly hlášeny případy snížení INR. Po zahájení léčby semaglutidem se 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).

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 nemá 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

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 novorozence/děti nelze vyloučit, nemá se přípravek Wegovy v období kojení podávat.

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 hypoglykémii (viz bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly gastrointestinální poruchy včetně nauzey, průjmu, zácpy, bolesti břicha, dyspepsie a zvracení. Tyto nežádoucí účinky se vyskytovaly hlavně v období zvyšování dávky (viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“).

Bezpečnostní profil perorálního semaglutidu byl shodný s bezpečnostním profilem subkutánního semaglutidu.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky zjištěné v klinických hodnoceních u dospělých a z postmarketingových hlášení. Pokud není uvedeno jinak, frekvence výskytu vycházejí ze souboru studií fáze 3a se subkutánně podávaným semaglutidem (STEP 1–4), kde bylo přípravku Wegovy vystaveno 2 650 dospělých pacientů. Studie trvaly 68 týdnů. Nežádoucí účinky zaznamenané ve studii OASIS 4 (204 dospělých osob s obezitou nebo nadváhou, u nichž se vyskytovala alespoň jedna komorbidita související s nadváhou, bylo po dobu 64 týdnů léčeno perorálním semaglutidem) se vyskytovaly s podobnou četností jako ve studiích fáze 3a u subkutánního podání, s výjimkou dyspepsie, u níž byla zaznamenána vyšší kategorie frekvence. Údaje, které nejsou relevantní pro perorální podání, jsou v následujícím přehledu vynechány.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA a frekvence výskytu. Kategorie frekvence výskytu jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$), velmi vzácné ($<1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci jednotlivých frekvenčních kategorií jsou nežádoucí účinky seřazeny dle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi 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	Závrat ^b Dysgeuzie ^{b,c} Dysestezie ^{a,c,g}				

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy oka		Diabetická retinopatie u pacientů s diabetem 2. typu ^a			Neareritická přední optická ischemická neuropatie (NAION)	
Srdeční poruchy			Zvýšená srdeční frekvence ^{a, c}			
Cévní poruchy			Hypotenze Ortostatická hypotenze			
Gastrointestinální poruchy	Zvracení ^{a, b} Průjem ^{a, b} Zácpa ^{a, b} Dyspepsie ^{b, d} Nauzea ^{a, b} Bolest břicha ^{b, c}	Gastritida ^{b, c} Gastroezofageální refluxní choroba ^b Říhání ^b Flatulence ^b Abdominální distenze ^b	Akutní pankreatitida ^a Opožděné vyprazdňování žaludku			Střevní obstrukce ^{c, e, f}
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}					
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

^{d)} Frekvence je založena na výsledcích studie fáze 3 OASIS 4 s perorálním semaglutidem.

^{e)} Z postmarketingových hlášení

^{f)} Seskupený termín zahrnující PT střevní obstrukce, ileus a obstrukce tenkého střeva

^{g)} Seskupený termín zahrnující PT dysestezie, hyperestezie, parestezie, pocit pálení kůže, pocit pálení, bolestivost kůže, citlivá kůže, kožní diskomfort, senzibilizace kůže, alodynie a hyperpatie

Popis vybraných nežádoucích účinků

Níže uvedené nežádoucí účinky souvisejí s perorálním semaglutidem. Frekvence konkrétních nežádoucích účinků, pokud není uvedeno jinak, se týkají studie fáze 3 OASIS 4.

Gastrointestinální nežádoucí účinky

K těmto nežádoucím účinkům nejčastěji docházelo během období zvyšování dávky. Během 68 týdnů trvání studie se nauzea vyskytla u 46,6 % pacientů léčených perorálním semaglutidem (18,6 % u placeba), zvracení u 30,9 % pacientů (5,9 % u placeba), dyspepsie u 18,1 % pacientů (8,8 % u placeba), průjem u 17,6 % pacientů (8,8 % u placeba) a bolest břicha u 16,7 % pacientů (7,8 % u placeba). Většina příhod byla mírná až středně závažná a trvala krátce. Zácpa se vyskytla u 20,1 % pacientů léčených semaglutidem (9,8 % u placeba) a byla mírná až středně závažná a trvala déle.

Pacienti s gastroparézou v anamnéze mohou při léčbě semaglutidem pociťovat závažnější nebo těžší gastrointestinální účinky.

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

Gastrointestinální příhody vedly k trvalému ukončení léčby u 3,4 % pacientů léčených perorálním semaglutidem.

Akutní pankreatitida

Akutní pankreatitida byla hlášena u 0 % u pacientů léčených perorálním semaglutidem a u 1 % pacientů léčených placebem. Frekvence výskytu akutní pankreatitidy potvrzené odborným posouzením hlášené v klinických hodnoceních fáze 3a studie STEP, byla 0,2 % u semaglutidu a $< 0,1$ % u placeba. Ve studii SELECT, hodnotící kardiovaskulární výsledky, byla frekvence akutní pankreatitidy potvrzené odborným posouzením 0,2 % pro semaglutid a 0,3 % pro placebo.

Akutní onemocnění související se žlučovými kameny / cholelitiáza

Cholelitiáza byla hlášena u 2,5 % pacientů a vedla k cholecystitidě u 0 % pacientů léčených perorálním semaglutidem. Cholelitiáza byla hlášena u 1 % pacientů léčených placebem a cholecystitida u 0 % pacientů léčených placebem.

Vypadávání vlasů

Vypadávání vlasů bylo hlášeno u 6,4 % pacientů léčených perorálním semaglutidem a u 2,0 % pacientů léčených placebem. Všechny příhody byly mírné až střední závažnosti a polovina pacientů se do konce klinické studie zotavila. Vypadávání vlasů bylo hlášeno častěji u pacientů s větším úbytkem tělesné hmotnosti (≥ 20 %).

Zvýšená srdeční frekvence

U pacientů léčených perorálním semaglutidem bylo pozorováno průměrné zvýšení o 2 tepy/min oproti výchozímu průměru 72 tepů/min. Podíl subjektů se zvýšením tepu oproti výchozí hodnotě ≥ 20 tepů za minutu v kterémkoli časovém bodě během léčebného období byl 26,5 % ve skupině se semaglutidem oproti 20,8 % ve skupině s placebem.

Imunogenita

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 při dávce 14 mg a 50 mg perorálně v kterémkoli časovém bodě po zahájení léčby byl nízký (0,5 % u tablet Rybelsus a 0,3 % u tablet Wegovy) a žádný pacient neměl 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 proti semaglutidu, však byla přítomnost těchto protilátek 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 subkutánním semaglutidem ve srovnání s 2,5 % (0,03 příhod/pacientorok) subjektů léčených placebem. Hypoglykemie 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 těžká. Projevila se u subjektu, který neužíval současně deriváty sulfonylurey. Riziko hypoglykemie se zvýšilo při použití semaglutidu s deriváty sulfonylurey.

Diabetická retinopatie u pacientů s diabetem 2. typu

Ve 2letém klinickém hodnocení byl zkoumán subkutánní 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 kontrolovanou glykemií. V této studii se vyskytly příhody komplikací

diabetické retinopatie potvrzené odborným posouzením 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 semaglutidem 2,4 mg, u 6,2 % pacientů léčených subkutánním semaglutidem 1 mg a u 4,2 % pacientů léčených placebem. Většina příhod byla hlášena jako diabetická retinopatie (4,0 %, 2,7 %, resp. 2,7 %) a neproliferativní retinopatie (0,7 %, 0 %, resp. 0 %).

Dysestezie

Příhody související s klinickým obrazem změněného kožního vnímání, jako je citlivá kůže, hyperstezie, parestezie, pocit pálení kůže a alodynies, byly hlášeny u 4,9 % pacientů léčených perorálním semaglutidem. U pacientů léčených placebem nebyly hlášeny žádné příhody. Příhody byly lehké až středně závažné a většina pacientů se zotavila během pokračující léčby.

Nearteritická přední optická ischemická neuropatie (NAION)

Výsledky z několika rozsáhlých epidemiologických studií naznačují, že expozice semaglutidu u dospělých pacientů s diabetem 2. typu je spojena s přibližně dvojnásobným zvýšením relevantního rizika vzniku NAION. To odpovídá přibližně jednomu nadpočetnému případu na 10 000 pacientoroků léčby.

Další zvláštní skupiny pacientů

Ve studii SELECT byl u dospělých s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním profil nežádoucích účinků podobný tomu, který byl pozorován ve studiích fáze 3a zaměřených na úpravu tělesné hmotnosti u semaglutidu podávaného subkutánně.

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 mozковém 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 zeslabuje rozvoj aterosklerózy a vykazuje 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.

Lipidy nalačno a po jídle

U pacientů s diabetem 2. typu snížil perorálně podávaný semaglutid v dávce odpovídající 9 mg v porovnání s placebem koncentrace triacylglycerolů a VLDL cholesterolu nalačno o 19 % [8; 28], resp. 20 % [5; 33]. Postprandiální odpověď triacylglycerolů a VLDL cholesterolu na jídlo s vysokým obsahem tuku byla snížena o 24 % [9; 36], resp. 21 % [7; 32]. Hladina ApoB48 byla snížena ve stavu nalačno i postprandiálně o 25 % [2; 42], resp. 30 % [15; 43].

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost perorálně podávaného semaglutidu (tablety) v dávce 25 mg jednou denně pro úpravu tělesné hmotnosti ve spojení se sníženým příjmem kalorií a zvýšenou fyzickou aktivitou byly hodnoceny v 64 týdnů trvajících dvojitě zaslepené randomizované placebem kontrolované studii fáze 3b (OASIS 4), do které bylo zařazeno 307 pacientů (205 randomizovaných k léčbě perorálně podávaným semaglutidem).

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

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

Účinnost perorálního semaglutidu 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 oproti vyšší výchozí tělesné hmotnosti.

Kromě toho byly účinnost a bezpečnost subkutánně podávaného semaglutidu pro úpravu tělesné hmotnosti ve spojení se sníženým příjmem kalorií a zvýšenou fyzickou aktivitou hodnoceny ve čtyřech 68 týdnů trvajících dvojité zaslepených randomizovaných placebem kontrolovaných studiích fáze 3a (STEP 1–4). Do těchto klinických hodnocení bylo zařazeno celkem 4 684 dospělých pacientů (2 652 randomizovaných k léčbě subkutánně podávaným semaglutidem). Účinnost a bezpečnost byly ve studiích OASIS 4 a STEP 1 podobné bez ohledu na cestu podání.

OASIS 4: Úprava tělesné hmotnosti – Wegovy 25 mg tableta jednou denně (semaglutid 25 mg)

V 64týdenní studii fáze 3b bylo randomizováno 307 pacientů s obezitou ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) nebo s nadváhou ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ až $< 30 \text{ kg/m}^2$) a nejméně jednou komorbiditou související s tělesnou hmotností do skupiny s perorálně podávaným semaglutidem jednou denně nebo do skupiny s placebem. Všichni pacienti drželi po celou dobu studie dietu se sníženým obsahem kalorií a měli zvýšenou fyzickou aktivitu.

Brzy došlo k úbytku tělesné hmotnosti, který pokračoval v průběhu celého klinického hodnocení. Na konci léčby (64. týden) byl úbytek tělesné hmotnosti superiorní a klinicky významný ve srovnání s placebem (viz tabulka 2 a obrázek 1).

Navíc vyšší podíl pacientů dosáhl úbytku tělesné hmotnosti $\geq 5 \%$, $\geq 10 \%$, $\geq 15 \%$ a $\geq 20 \%$ s perorálně podávaným semaglutidem ve srovnání s placebem (viz tabulka 2). U pacientů s prediabetem na počátku léčby měl vyšší podíl pacientů na konci léčby s perorálně podávaným semaglutidem normoglykemický stav ve srovnání s placebem (71,1 % vs. 33,3 %).

Tabulka 2 OASIS 4: Výsledky v 64. týdnu

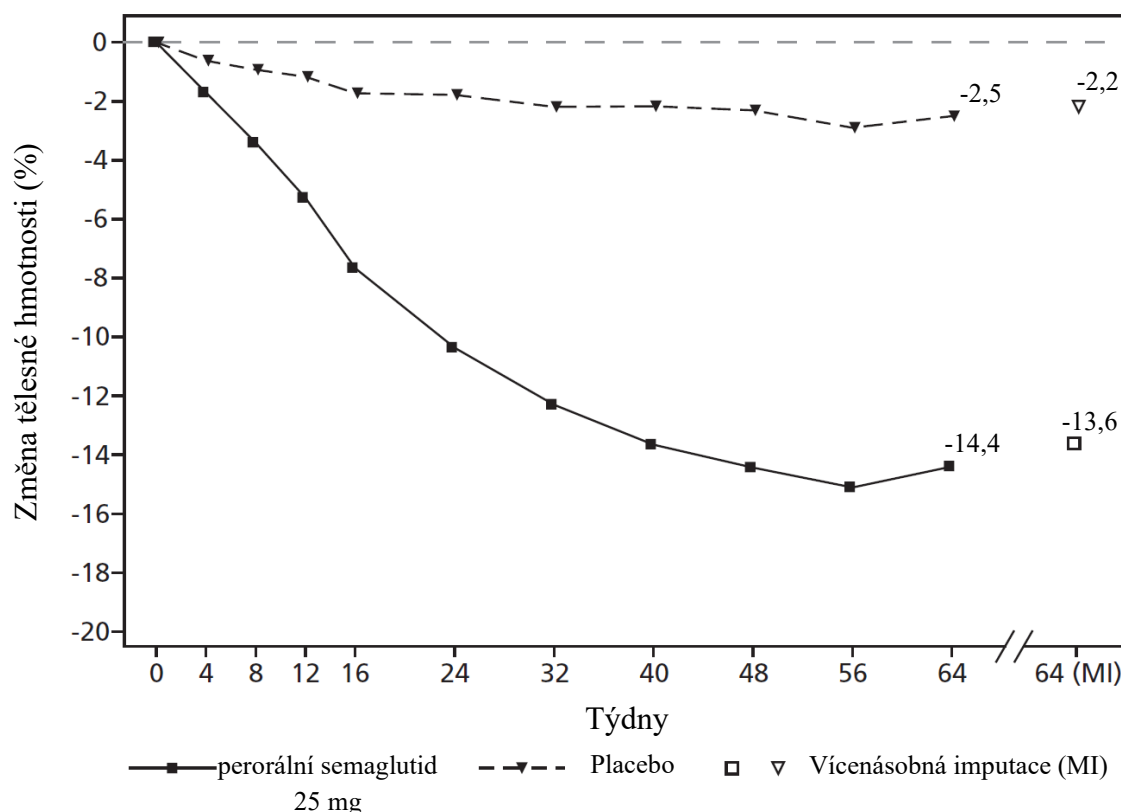
	Semaglutid 25 mg tableta	Placebo
Úplný analyzovaný soubor (n)	205	102
Tělesná hmotnost		
Výchozí hodnota (kg)	106,4	104,8
Změna (%) oproti výchozí hodnotě ^{1,2}	-13,6	-2,2
Rozdíl (%) oproti placebo ¹ [95 % CI]	-11,4 [-13,9; -9]*	
Změna (kg) oproti výchozí hodnotě	-14,2	-2,2
Rozdíl (%) oproti placebo ¹ [95 % CI]	-12,0 [-14,6; -9,5]*	
Pacienti (%) dosahující úbytku tělesné hmotnosti $\geq 5\%$ ³	76,3*	30,5
Pacienti (%) dosahující úbytku tělesné hmotnosti $\geq 10\%$ ³	59,8*	14,1
Pacienti (%) dosahující úbytku tělesné hmotnosti $\geq 15\%$ ³	47,0*	5,4
Pacienti (%) dosahující úbytku tělesné hmotnosti $\geq 20\%$ ³	27,5*	3
Obvod pasu (cm)		
Výchozí hodnota	114	113,6
Změna oproti výchozí hodnotě ¹	-12,2	-2,8
Rozdíl oproti placebo ¹ [95% CI]	-9,5 [-12,4; -6,6]*	
Systolický krevní tlak (mm Hg)		
Výchozí hodnota	131	131
Změna oproti výchozí hodnotě ¹	-6,8	-5,4
Rozdíl oproti placebo ¹ [95% CI]	-1,4 [-4,6; 1,8]	

* $p < 0,0001$ (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 18 % a 25,5 % pacientů randomizovaných k léčbě perorálním semaglutidem 25 mg respektive placebem. Předpokládá se, že všichni randomizovaní pacienti zůstali v léčbě a nedostali další antiobezitní terapii, odhadované změny tělesné hmotnosti od randomizace do 64. týdne na základě smíšeného modelu opakovaných měření včetně všech pozorování až do prvního vysazení léčby byly -16,6 % a -2,8 % u perorálního semaglutidu 25 mg respektive placebo.

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 OASIS 4: Průměrná změna tělesné hmotnosti (%) v 64. týdnu oproti výchozí hodnotě

Ačkoli u některých pacientů nebylo dosaženo stejné expozice u perorálního semaglutidu v dávce 25 mg a subkutánního semaglutidu v dávce 2,4 mg, údaje z následujících studií se subkutánní formou se považují za relevantní i pro perorální formu.

STEP 1: Úprava tělesné hmotnosti

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

Brzy došlo k úbytku tělesné hmotnosti, který pokračoval v průběhu celého klinického hodnocení. Na konci léčby (68. týden) byl úbytek tělesné hmotnosti superiorní a klinicky významný ve srovnání s placebem. Navíc vyšší podíl pacientů dosáhl úbytku tělesné hmotnosti $\geq 5 \%$, $\geq 10 \%$, $\geq 15 \%$ a $\geq 20 \%$ se semaglutidem ve srovnání s placebem.

STEP 2: Úprava tělesné hmotnosti u pacientů s diabetem 2. typu

V 68týdenní, dvojité zaslepené studii bylo 1210 pacientů s nadváhou nebo obezitou ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) 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 drželi po celou dobu klinického hodnocení dietu se sníženým obsahem kalorií a měli zvýšenou fyzickou aktivitu.

Léčba semaglutidem po dobu 68 týdnů vedla k superiornímu a klinicky významnému snížení tělesné hmotnosti a HbA_{1c} ve srovnání s placebem.

STEP 3: Úprava tělesné hmotnosti s intenzivní behaviorální terapií

V 68týdenním dvojitě zaslepeném klinickém hodnocení bylo randomizováno 611 pacientů s obezitou ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) nebo s nadváhou ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ až $< 30 \text{ kg/m}^2$) a nejméně jednou komorbiditou související s tělesnou hmotností do skupiny se subkutánním 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 superiornímu a klinicky významnému snížení tělesné hmotnosti ve srovnání s placebem.

STEP 4: Trvalá úprava tělesné hmotnosti

Do 68týdenního dvojitě zaslepeného klinického hodnocení bylo zařazeno 902 pacientů s obezitou ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) nebo s nadváhou ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ až $< 30 \text{ kg/m}^2$) a nejméně jednou komorbiditou související s tělesnou hmotností. Všichni pacienti drželi po celou dobu klinického hodnocení dietu se sníženým obsahem kalorií a měli zvýšenou fyzickou aktivitu. Od 0. týdne do 20. týdne (přípravné období) dostávali všichni pacienti subkutánní semaglutid. Ve 20. týdnu (výchozí hodnota) byli pacienti, kteří dosáhli udržovací dávky subkutánního semaglutidu 2,4 mg, randomizováni k pokračování v léčbě nebo k přechodu na placebo.

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 tělesné hmotnosti a dosáhli superiorního a klinicky významného snížení tělesné hmotnosti ve srovnání s pacienty převedenými na placebo

Zlepšení fyzického fungování

Perorální semaglutid vykázal statisticky významné zlepšení ve skóre fyzického fungování a v porovnání s placebem dosáhlo klinicky významného zlepšení více pacientů užívajících perorální semaglutid. Fyzické fungování bylo hodnoceno 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

Dosud nebyly provedeny žádné klinické studie zaměřené na kardiovaskulární výsledky u osob s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním a $\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ při podávání perorálního semaglutidu v dávce 25 mg.

Studie SELECT byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, příhodami řízená studie, která zahrnovala 17 604 pacientů s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním a $\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$. Pacienti byli navíc ke standardní péči randomizováni buďto k léčbě subkutánním semaglutidem 2,4 mg ($n = 8\,803$) nebo placebem ($n = 8\,801$). Medián doby trvání studie byl 41,8 měsíce.

Populace studie se skládala z žen a mužů s průměrným věkem 61,6 let. Průměrné BMI bylo $33,3 \text{ kg/m}^2$ 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 úmrtí), nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody.

Pro MACE byla potvrzena superiorita subkutánního 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 %. Snížení MACE

subkutánním semaglutidem 2,4 mg nebylo ovlivněno věkem, pohlavím, rasou, etnickým původem, počáteční hodnotou BMI nebo úrovní poruchy funkce ledvin.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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.

Farmakokinetický profil perorálně podávaného semaglutidu byl charakterizován u zdravých osob a u pacientů s nadváhou nebo obezitou pomocí populačního farmakokinetického modelování. Po perorálním podání semaglutidu bylo dosaženo maximální plazmatické koncentrace přibližně za 1 hodinu po podání dávky. Poločas semaglutidu je přibližně 1 týden, což naznačuje, že ustáleného stavu bude dosaženo po 4 – 5 týdnech při podávání jednou denně. Průměrná předpokládaná koncentrace byla přibližně 77 nmol/l, přičemž 90 % subjektů léčených semaglutidem v dávce 25 mg mělo průměrnou koncentraci mezi 27 a 186 nmol/l.

Koncentrace v ustáleném stavu se zvyšovaly přibližně úměrně s dávkami až do 25 mg jednou denně. Celková variabilita AUC u jednotlivých účastníků i mezi nimi po perorálním podání semaglutidu byla po podání jedné dávky odhadnuta na 166 %. V ustáleném stavu se variabilita AUC snižuje díky dennímu dávkování a dlouhému poločasu semaglutidu, což vede k celkové variabilitě 68 % (33 % variabilita u jednotlivých účastníků).

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 1-2 %.

Absorpce perorálně podávaného 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.

Distribuce

Absolutní distribuční objem semaglutidu u pacientů s nadváhou nebo obezitou je přibližně 8,9 l. Semaglutid se ve značné míře váže na plazmatické proteiny (> 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.

Celková clearance semaglutidu u pacientů s nadváhou ($BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ až $< 30 \text{ kg/m}^2$) nebo obezitou ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) byla přibližně 0,04 l/h. Při poločasu eliminace přibližně 1 týden bude semaglutid přítomen v krevním oběhu asi 7 týdnů po poslední dávce perorálního semaglutidu (tablety).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Podle údajů ze studií fáze 3, které zahrnovaly pacienty ve věku 18–92 let, neměl věk žádný vliv na farmakokinetiku semaglutidu.

Pohlaví, rasa a etnická příslušnost

Pohlaví, rasa (bílá, černá nebo afroamerická, asijská) ani etnická příslušnost (hispanická či latinskoamerická, nehispanická 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 mezi jednotlivci povede k přibližně 18% rozdílu v expozici na základě údajů o subkutánním podání semaglutidu. Subkutánní i perorální podání semaglutidu vedlo v klinických hodnoceních ke klinicky účinné expozici v rozmezí tělesné hmotnosti 54,4 – 245,6 kg.

Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin neměla klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku semaglutidu. Tato skutečnost byla prokázána v 10 po sobě následujících dnech podávání jedné perorální dávky semaglutidu jednou denně 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 ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ až $< 30 \text{ kg/m}^2$) nebo obezitou ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) a lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin na základě údajů ze studií fáze 3.

Porucha funkce jater

Porucha funkce jater neměla žádný vliv na expozici semaglutidu. Farmakokinetika semaglutidu byla hodnocena u pacientů s různými stupni poruchy funkce jater (lehkou, středně těžkou, těžkou poruchou) v porovnání s pacienty s normální funkcí jater v rámci studií, v nichž byl semaglutid podáván perorálně jednou denně po dobu 10 po sobě následujících dnů.

Onemocnění horního gastrointestinálního traktu

Onemocnění horního gastrointestinálního traktu (chronická gastritida a/nebo refluxní choroba jícnu) neovlivnila farmakokinetiku perorálně podávaného 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 perorální semaglutid jednou denně po dobu 10 po sobě následujících dní. To bylo u subjektů s diabetem 2. typu a onemocněním horního gastrointestinálního traktu prokázáno také na základě údajů ze studií fáze 3.

Imunogenita

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.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost perorálně podávaného semaglutidu u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla hodnocena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Neletální tumory C-buněk štítné žlázy pozorované u hlodavců jsou skupinovým účinkem agonistů receptoru GLP-1. Ve 2letých studiích kancerogenity na potkaních a myších způsoboval semaglutid při klinicky významných expozicích tumory C-buněk štítné žlázy. Žádné jiné tumory spojené s léčbou nebyly pozorovány. Tumory C-buněk u hlodavců jsou způsobeny negenotoxickým, 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. Mechanistická hodnocení 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 je nepravděpodobné, že by tento mechanismus měl význam pro člověka. Příčný 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 samečů 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

Natrium-salkaprozát
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním 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 po 10 tabletách.
Velikosti balení: 10, 30 a 90 tablet.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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/1/21/1608/013
EU/1/21/1608/014
EU/1/21/1608/015
EU/1/21/1608/016
EU/1/21/1608/017
EU/1/21/1608/018
EU/1/21/1608/019
EU/1/21/1608/020
EU/1/21/1608/021
EU/1/21/1608/022
EU/1/21/1608/023
EU/1/21/1608/024

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. ledna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2026

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