

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Wegovy 0,25 mg roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu
Wegovy 0,5 mg roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu
Wegovy 1 mg roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu
Wegovy 1,7 mg roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu
Wegovy 2,4 mg roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu
Wegovy 0,25 mg FlexTouch roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu
Wegovy 0,5 mg FlexTouch roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu
Wegovy 1 mg FlexTouch roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu
Wegovy 1,7 mg FlexTouch roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu
Wegovy 2,4 mg FlexTouch roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz, jednodawkowy

Wegovy 0,25 mg roztwór do wstrzykiwań

Każdy fabrycznie napełniony jednodawkowy wstrzykiwacz zawiera 0,25 mg semaglutydu* w 0,5 ml roztworu. Jeden ml roztworu zawiera 0,5 mg semaglutydu*.

Wegovy 0,5 mg roztwór do wstrzykiwań

Każdy fabrycznie napełniony jednodawkowy wstrzykiwacz zawiera 0,5 mg semaglutydu* w 0,5 ml roztworu. Jeden ml roztworu zawiera 1 mg semaglutydu*.

Wegovy 1 mg roztwór do wstrzykiwań

Każdy fabrycznie napełniony jednodawkowy wstrzykiwacz zawiera 1 mg semaglutydu* w 0,5 ml roztworu. Jeden ml roztworu zawiera 2 mg semaglutydu*.

Wegovy 1,7 mg roztwór do wstrzykiwań

Każdy fabrycznie napełniony jednodawkowy wstrzykiwacz zawiera 1,7 mg semaglutydu* w 0,75 ml roztworu. Jeden ml roztworu zawiera 2,27 mg semaglutydu*.

Wegovy 2,4 mg roztwór do wstrzykiwań

Każdy fabrycznie napełniony jednodawkowy wstrzykiwacz zawiera 2,4 mg semaglutydu* w 0,75 ml roztworu. Jeden ml roztworu zawiera 3,2 mg semaglutydu*.

Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz, FlexTouch

Wegovy 0,25 mg FlexTouch roztwór do wstrzykiwań

Każdy fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 1 mg semaglutydu* w 1,5 ml roztworu. Jeden ml roztworu zawiera 0,68 mg semaglutydu*. Jeden fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 4 dawki po 0,25 mg.

Wegovy 0,5 mg FlexTouch roztwór do wstrzykiwań

Każdy fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 2 mg semaglutydu* w 1,5 ml roztworu. Jeden ml roztworu zawiera 1,34 mg semaglutydu*. Jeden fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 4 dawki po 0,5 mg.

Wegovy 1 mg FlexTouch roztwór do wstrzykiwań

Każdy fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 4 mg semaglutydu* w 3 ml roztworu. Jeden ml roztworu zawiera 1,34 mg semaglutydu*. Jeden fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 4 dawki po 1 mg.

Wegovy 1,7 mg FlexTouch roztwór do wstrzykiwań

Każdy fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 6,8 mg semaglutydu* w 3 ml roztworu. Jeden ml roztworu zawiera 2,27 mg semaglutydu*. Jeden fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 4 dawki po 1,7 mg.

Wegovy 2,4 mg FlexTouch roztwór do wstrzykiwań

Każdy fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 9,6 mg semaglutydu* w 3 ml roztworu. Jeden ml roztworu zawiera 3,2 mg semaglutydu*. Jeden fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 4 dawki po 2,4 mg.

*analog ludzkiego glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) otrzymywany w komórkach *Saccharomyces cerevisiae* metodą rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie)

Przezroczysty i bezbarwny izotoniczny roztwór; pH = 7,4.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Produkt leczniczy Wegovy jest wskazany do stosowania wraz z dietą o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększonym wysiłkiem fizycznym w celu kontroli masy ciała, w tym, w celu zmniejszenia i utrzymania masy ciała u dorosłych pacjentów, u których początkowa wartość wskaźnika masy ciała (ang. BMI, Body Mass Index) wynosi:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (otyłość) lub
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ do $< 30 \text{ kg/m}^2$ (nadwaga) z co najmniej jednym współistniejącym schorzeniem związanym z nieprawidłową masą ciała, np. zaburzenia gospodarki węglowodanowej (stan przedcukrzycowy lub cukrzyca typu 2), nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, obturacyjny bezdech senny lub choroba sercowo-naczyniowa.

Młodzież (w wieku 12 lat i powyżej)

Produkt leczniczy Wegovy jest wskazany do stosowania wraz z dietą o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększonym wysiłkiem fizycznym w celu kontroli masy ciała u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej z:

- otyłością* oraz
- masą ciała powyżej 60 kg.

Leczenie produktem Wegovy należy przerwać i poddać ocenie, jeżeli u nastoletnich pacjentów nie stwierdzono zmniejszenia wartości wskaźnika BMI o co najmniej 5% po 12 tygodniach stosowania produktu w dawce 2,4 mg lub w maksymalnej dawce tolerowanej przez pacjenta.

*Otyłość (BMI ≥ 95 percentyla) zgodnie z siatką centylową BMI dla danej płci i wieku (CDC.gov) (patrz Tabela 1).

Tabela 1 Punkty odcięcia BMI dla otyłości (≥ 95 percentyla) według płci i wieku dla dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej (kryteria CDC)

Wiek (lata)	BMI (kg/m ²) – percentyl 95	
	Płeć męska	Płeć żeńska
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 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Dawkę podtrzymującą semaglutydu wynoszącą 2,4 mg raz na tydzień osiąga się rozpoczynając od dawki początkowej 0,25 mg. Aby zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia objawów ze strony układu pokarmowego, dawkę początkową należy stopniowo zwiększać w czasie 16 tygodni do osiągnięcia dawki podtrzymującej 2,4 mg raz na tydzień (patrz Tabela 2). W przypadku wystąpienia poważnych objawów ze strony układu pokarmowego, należy rozważyć opóźnienie zwiększenia dawki lub powrót do poprzedniej dawki do czasu, aż objawy ulegną złagodzeniu. Nie jest zalecane stosowanie dawek większych niż 2,4 mg na tydzień.

Tabela 2 Harmonogram zwiększania dawki

Zwiększanie dawki	Dawka tygodniowa
Tygodnie 1–4	0,25 mg
Tygodnie 5–8	0,5 mg
Tygodnie 9–12	1 mg
Tygodnie 13–16	1,7 mg
Dawka podtrzymująca	2,4 mg

Młodzież

W przypadku młodzieży w wieku 12 lat i powyżej powinien być stosowany podobny harmonogram zwiększania dawki, jak dla osób dorosłych (patrz Tabela 2). Dawkę należy zwiększać do 2,4 mg (dawka podtrzymująca) lub do maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta. Nie jest zalecane stosowanie dawek większych niż 2,4 mg na tydzień.

Pacjenci z cukrzycą typu 2

Rozpoczynając stosowanie semaglutydu u pacjentów z cukrzycą typu 2, należy rozważyć zmniejszenie dawki jednocześnie podawanej insuliny lub substancji zwiększających wydzielanie insuliny (takich jak pochodne sulfonilomocznika) w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Pominięta dawka

W razie pominięcia dawki należy ją podać jak najszybciej, jeśli nie upłynęło jeszcze 5 dni od daty pominięcia dawki. Jeśli upłynęło więcej niż 5 dni, nie należy przyjmować pominiętej dawki, zaś

kolejną dawkę należy podać w ustalonym uprzednio dniu. W każdym przypadku pacjenci mogą wówczas powrócić do ustalonego wcześniej schematu dawkowania raz na tydzień. Jeżeli pominięto więcej dawek, należy rozważyć zmniejszenie dawki, którą ponownie rozpocznie się leczenie.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (65 lat i powyżej)

Nie ma konieczności dostosowywania dawki w związku z wiekiem pacjenta. Doświadczenie dotyczące stosowania produktu u pacjentów w wieku 75 lat i powyżej jest ograniczone; nie można wykluczyć zwiększonej wrażliwości na ten produkt leczniczy u niektórych starszych osób.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Doświadczenie dotyczące stosowania semaglutynu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone. Semaglutyn nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), w tym u osób z chorobą nerek w stadium końcowym (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Doświadczenie dotyczące stosowania semaglutynu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby jest ograniczone. Semaglutyn nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie produktu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wymaga zachowania ostrożności (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności semaglutynu u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Sposób podawania

Podanie podskórne.

Produkt leczniczy Wegovy należy podawać raz na tydzień o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłku.

Produkt leczniczy Wegovy należy wstrzykiwać podskórnie w brzuch, udo lub ramię. Miejsce wstrzyknięcia można zmieniać. Produktu leczniczego Wegovy nie należy podawać dożylnie ani domięśniowo.

Dzień tygodnia, w którym odbywa się podawanie produktu leczniczego, można w razie konieczności zmienić, o ile czas pomiędzy podaniem dwóch dawek wynosi co najmniej 3 dni (więcej niż 72 godziny). Po dokonaniu wyboru nowego dnia podawania, należy kontynuować podawanie produktu leczniczego raz na tydzień.

Podczas podawania produktu leczniczego Wegovy w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu do jednorazowego użytku, wstrzykiwacz powinien być mocno dociśnięty do skóry do momentu, aż żółty pasek przestanie się przesuwac. Wstrzyknięcie trwa około 5–10 sekund.

Pacjentom należy zalecić dokładne przeczytanie instrukcji użycia zawartej w ulotce dla pacjenta dołączonej do opakowania przed rozpoczęciem stosowania tego produktu leczniczego.

Dalsze wskazówki dotyczące podawania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Odwodnienie

Podczas stosowania agonistów receptora GLP-1 mogą wystąpić działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, które mogą powodować odwodnienie, co w rzadkich przypadkach może prowadzić do pogorszenia czynności nerek. Pacjenci leczeni semaglutydem powinni zostać poinformowani o możliwym ryzyku odwodnienia związanym z działaniami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego oraz o konieczności zapobiegania niedoborom płynów.

Ostre zapalenie trzustki

Podczas stosowania agonistów receptora GLP-1 zaobserwowano występowanie ostrego zapalenia trzustki (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy poinformować o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy zaprzestać stosowania semaglutylidu, a po potwierdzeniu ostrego zapalenia trzustki leczenie semaglutydem nie powinno być wznawiane. Należy zachować ostrożność podczas stosowania semaglutylidu u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

W przypadku braku innych przedmiotowych i podmiotowych objawów ostrego zapalenia trzustki samo zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych nie świadczy o wystąpieniu ostrego zapalenia trzustki.

Pacjenci z cukrzycą typu 2

Semaglutyd nie powinien być stosowany jako zamiennik insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Semaglutyd nie powinien być stosowany w skojarzeniu z innymi agonistami receptora GLP-1. Nie badano takiego skojarzenia, ale jest prawdopodobne zwiększenie ryzyka działań niepożądanych wynikających z przedawkowania.

Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą typu 2

Wiadomo, że insulina i pochodne sulfonilomocznika powodują hipoglikemię. U pacjentów leczonych semaglutydem w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną ryzyko hipoglikemii może być zwiększone. Ryzyko hipoglikemii można zmniejszyć, obniżając dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny podczas rozpoczynania leczenia agonistą receptora GLP-1. Nie badano stosowania produktu Wegovy u pacjentów leczonych insuliną.

Retinopatia cukrzycowa u pacjentów z cukrzycą typu 2

U pacjentów z retinopatią cukrzycową leczonych semaglutydem zaobserwowano zwiększone ryzyko powikłań wynikających z retinopatii cukrzycowej (patrz punkt 4.8). Nagła poprawa kontroli glikemii może wiązać się z czasowym nasileniem retinopatii cukrzycowej, ale inne mechanizmy nie mogą być wykluczone. Pacjentów z retinopatią cukrzycową stosujących semaglutyd należy ściśle monitorować i prowadzić leczenie zgodnie z odpowiednimi zaleceniami klinicznymi. Brak dostępnych danych

dotyczących stosowania produktu Wegovy u pacjentów z cukrzycą typu 2 i niekontrolowaną lub potencjalnie niestabilną retinopatią cukrzycową. Leczenie tych pacjentów produktem Wegovy nie jest zalecane.

Niebadane grupy pacjentów

Nie oceniono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Wegovy u pacjentów:

- leczonych innymi produktami w celu kontroli masy ciała,
- z cukrzycą typu 1,
- z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2),
- z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2),
- z zastoinową niewydolnością serca klasy IV według klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA).

Nie zaleca się stosowania produktu w wymienionych wyżej grupach pacjentów.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Wegovy u pacjentów:

- w wieku 75 lat i powyżej (patrz punkt 4.2),
- z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2),
- z nieswoistym zapaleniem jelit,
- z gastroparzą cukrzycową.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu w wymienionych wyżej grupach pacjentów.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Semaglutyd powoduje opóźnienie opróżniania żołądka i potencjalnie może wpływać na wchłanianie jednocześnie podawanych doustnych produktów leczniczych. Nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu na opróżnianie żołądka podczas stosowaniu semaglutylu w dawce 2,4 mg, prawdopodobnie w wyniku tolerancji. Należy zachować ostrożność, gdy pacjent leczony semaglutylem otrzymuje doustne produkty lecznicze wymagające szybkiego wchłaniania w układzie pokarmowym.

Paracetamol

Semaglutyd opóźnia opróżnianie żołądka, co wykazano podczas badania farmakokinetyki paracetamolu po spożyciu standardowego posiłku. Wartości $AUC_{0-60min}$ oraz C_{max} paracetamolu były mniejsze odpowiednio o 27% i 23%, gdy jednocześnie zastosowano semaglutyd w dawce 1 mg. Całkowita ekspozycja na paracetamol (AUC_{0-5h}) nie uległa zmianie. Nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu semaglutylu na paracetamol. Nie ma konieczności dostosowywania dawki paracetamolu w przypadku jednoczesnego podawania z semaglutylem.

Doustne środki antykoncepcyjne

Nie przewiduje się, by semaglutyd zmniejszał skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych. Semaglutyd nie zmienił całkowitej ekspozycji na etynyloestradiol i na lewonorgestrel w stopniu istotnym klinicznie podczas stosowania doustnego złożonego antykoncepcyjnego produktu leczniczego (0,03 mg etynyloestradiolu/0,15 mg lewonorgestrelu) jednocześnie z semaglutylem. Ekspozycja na etynyloestradiol nie uległa zmianie; zauważono wzrost ekspozycji na lewonorgestrel o 20% w stanie równowagi. Wartość C_{max} żadnego ze związków nie uległa zmianie.

Atorwastatyna

Semaglutyd nie zmienił całkowitej ekspozycji na atorwastatynę po podaniu pojedynczej dawki atorwastatyny (40 mg). Wartość C_{max} atorwastatyny zmniejszyła się o 38%, co zostało ocenione jako nieistotne klinicznie.

Digoksylna

Semaglutyd nie zmienił całkowitej ekspozycji na digoksynę ani wartości C_{max} po podaniu pojedynczej dawki digoksylny (0,5 mg).

Metformina

Semaglutyd nie zmienił całkowitej ekspozycji na metforminę ani wartości C_{max} po podaniu dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 3,5 dnia.

Warfaryna

Semaglutyd nie zmienił całkowitej ekspozycji na R-warfarynę i S-warfarynę ani wartości C_{max} R-warfaryny i S-warfaryny po podaniu pojedynczej dawki warfaryny (25 mg); również działanie farmakodynamiczne warfaryny zmierzone z zastosowaniem międzynarodowego współczynnika znormalizowanego nie zmieniło się w sposób istotny klinicznie. Jednakże po rozpoczęciu leczenia semaglutydem u pacjentów przyjmujących warfarynę lub inne pochodne kumaryny zalecane jest częste monitorowanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. international normalised ratio, INR).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji zostały przeprowadzone tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobietom w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie antykoncepcji podczas leczenia semaglutydem (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Dane dotyczące stosowania semaglutylu u kobiet w ciąży są ograniczone, dlatego semaglutylu nie należy stosować w okresie ciąży. Jeśli pacjentka planuje zajść w ciążę lub jest w ciąży, należy zaprzestać stosowania semaglutylu. Semaglutylu powinien zostać odstawiony co najmniej 2 miesiące przed planowaną ciążą z uwagi na długi okres półtrwania (patrz punkt 5.2).

Karmienie piersią

U szczurów w okresie laktacji semaglutylu przenikał do mleka. Nie można wykluczyć ryzyka dla niemowląt karmionych piersią. Semaglutylu nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie jest znany wpływ semaglutylu na płodność człowieka. Semaglutylu nie miał wpływu na płodność samców szczurów. U samic szczurów przy stosowaniu w dawkach powodujących zmniejszenie masy ciała matki, stwierdzano wydłużenie cyklu oraz niewielkie zmniejszenie liczby owulacji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Semaglutyd nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak, głównie w okresie zwiększania dawki produktu leczniczego mogą wystąpić zawroty głowy. W razie występowania zawrotów głowy, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Pacjenci z cukrzycą typu 2

W przypadku stosowania tego produktu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności zachowania ostrożności i zapobieganiu hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Produkt leczniczy Wegovy był stosowany u 2650 dorosłych pacjentów, uczestniczących w czterech badaniach fazy IIIa, które prowadzono przez 68 tygodni. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia ze strony układu pokarmowego, w tym nudności, biegunka, zaparcia i wymioty.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 3 przedstawiono działania niepożądane obserwowane u dorosłych w badaniach klinicznych fazy IIIa. Częstość działań niepożądanych określono na podstawie zbiorczych danych z badań fazy IIIa.

Działania niepożądane związane z przyjmowaniem produktu leczniczego Wegovy wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania definiuje się w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 3 Działania niepożądane obserwowane u dorosłych w kontrolowanych badaniach fazy III

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą typu 2 ^a		
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy ^b	zawroty głowy ^b		
Zaburzenia oka		retinopatia cukrzycowa u pacjentów z cukrzycą typu 2 ^a		
Zaburzenia serca			niedociśnienie niedociśnienie ortostatyczne przyspieszenie częstości akcji serca ^{a,c}	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty ^{a,b} biegunka ^{a,b} zaparcia ^{a,b} nudności ^{a,b} ból brzucha ^{b,c}	zapalenie żołądka ^{b,c} choroba refluksowa przełyku ^b dyspepsja ^b odbijanie się ^b nadmierne wytwarzanie gazów jelitowych ^b wzdęcie brzucha ^b	ostre zapalenie trzustki ^a opóźnione opróżnianie żołądka	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		kamica żółciowa ^a		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wypadanie włosów ^a		obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie ^{b,c}	reakcje w miejscu wstrzyknięcia ^c		
Badania diagnostyczne			zwiększona aktywność amylazy ^c zwiększona aktywność lipazy ^c	

^{a)} patrz „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej

^{b)} obserwowane głównie w okresie zwiększania dawki

^{c)} zgrupowane preferowane terminy

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego

W czasie 68 tygodni trwania badania klinicznego, w grupie pacjentów leczonych semaglutydem nudności wystąpiły u 43,9% pacjentów (w porównaniu z 16,1% pacjentów otrzymujących placebo), biegunka u 29,7% pacjentów (w porównaniu z 15,9% pacjentów otrzymujących placebo) i wymioty u 24,5% pacjentów (w porównaniu z 6,3% pacjentów otrzymujących placebo). W większości przypadków objawy miały nasilenie łagodne do umiarkowanego oraz były przemijające. Zaparcia wystąpiły u 24,2% pacjentów leczonych semaglutydem (w porównaniu z 11,1% pacjentów przyjmujących placebo) i miały nasilenie łagodne do umiarkowanego oraz utrzymywały się przez dłuższy czas. U pacjentów leczonych semaglutydem mediana czasu utrzymywania się nudności wynosiła 8 dni, wymiotów 2 dni, biegunki 3 dni i zaparcia 47 dni.

W przypadku leczenia semaglutydem pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min/1,73 m²) może występować więcej działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego.

U 4,3% pacjentów leczenie zakończono z powodu wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego.

Ostre zapalenie trzustki

Odsetek potwierdzonego rozpoznania ostrego zapalenia trzustki zgłoszonego w trakcie badań klinicznych fazy IIIa wynosił, odpowiednio, 0,2% dla semaglutydu i < 0,1% dla placebo.

Ostra kamica pęcherzyka żółciowego/kamica żółciowa

Występowanie kamicy żółciowej zgłoszono u 1,6% pacjentów leczonych semaglutydem co u 0,6% pacjentów doprowadziło do zapalenia pęcherzyka żółciowego. Przypadki kamicy żółciowej i zapalenia pęcherzyka żółciowego zgłoszono, odpowiednio, u 1,1% i 0,3% pacjentów otrzymujących placebo.

Wypadanie włosów

Wypadanie włosów zgłoszono u 2,5% pacjentów leczonych semaglutydem i u 1,0% pacjentów otrzymujących placebo. Objawy te miały zwykle łagodny przebieg i u większości pacjentów ustąpiły podczas kontynuacji leczenia. U pacjentów, u których doszło do większej utraty masy ciała, wypadanie włosów zgłaszano częściej ($\geq 20\%$ pacjentów).

Przyspieszenie częstości akcji serca

W badaniach fazy IIIa u pacjentów leczonych semaglutydem zaobserwowano zwiększenie ilości uderzeń serca na minutę średnio o 3 uderzenia na minutę w stosunku do wartości wyjściowej wynoszącej 72 uderzenia na minutę. Odsetek pacjentów, u których zwiększenie częstości akcji serca w stosunku do wartości wyjściowej wynosiło ≥ 10 uderzeń na minutę w dowolnym punkcie czasowym w okresie leczenia, wyniósł 67% w grupie przyjmującej semaglutyd w porównaniu do 50,1% w grupie przyjmującej placebo.

Immunogenność

W związku z potencjalnymi właściwościami immunogennymi produktów leczniczych zawierających białka lub peptydy, u pacjentów leczonych semaglutydem może dojść do wytworzenia przeciwciał przeciwko semaglutydowi. Odsetek pacjentów z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko semaglutydowi w dowolnym momencie po punkcie wyjściowym był niewielki (2,9%) i pod koniec badania u żadnego z pacjentów nie występowały przeciwciała neutralizujące przeciwko semaglutydowi ani przeciwciała przeciwko semaglutydowi z neutralizującym wpływem na endogenny GLP-1. Podczas leczenia duże stężenia semaglutydu mogły obniżyć czułość testu, dlatego nie można wykluczyć fałszywie ujemnych wyników. Jednakże u pacjentów z dodatnim wynikiem badania przeciwciał podczas i po leczeniu, obecność przeciwciał była tymczasowa i nie miała istotnego wpływu na skuteczność ani bezpieczeństwo stosowania.

Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą typu 2

W badaniu STEP 2 przypadki istotnej klinicznie hipoglikemii obserwowano u 6,2% (0,1 zdarzenia na pacjento-rok) pacjentów leczonych semaglutydem w porównaniu z 2,5% (0,03 zdarzenia na pacjento-rok) pacjentów otrzymujących placebo. Hipoglikemię w trakcie stosowania semaglutydu obserwowano zarówno w przypadku jednoczesnego stosowania, jak i bez jednoczesnego stosowania sulfonilomocznika. Jeden przypadek (0,2% uczestników, 0,002 zdarzenia na pacjento-rok) został zgłoszony jako zdarzenie ciężkie, które wystąpiło u pacjenta nieleczonego jednocześnie sulfonilomocznikiem. Ryzyko hipoglikemii podczas stosowaniu semaglutydu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika było większe.

Retinopatia cukrzycowa u pacjentów z cukrzycą typu 2

W trwającym 2 lata badaniu klinicznym badano stosowanie semaglutydu w dawce 0,5 mg oraz 1 mg w porównaniu z placebo u 3297 pacjentów z cukrzycą typu 2, wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, długim czasem trwania cukrzycy i niedostateczną kontrolą stężenia glukozy we krwi. W badaniu tym potwierdzone przypadki powikłań retinopatii cukrzycowej wystąpiły u większej liczby pacjentów leczonych semaglutydem (3,0%) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo (1,8%). Powyższe zaobserwowano u leczonych insuliną pacjentów ze stwierdzoną retinopatią cukrzycową. Różnicę pomiędzy pacjentami leczonymi semaglutydem a pacjentami przyjmującymi placebo zaobserwowano wcześniej i utrzymywała się ona przez cały okres trwania badania. W badaniu STEP 2 choroby siatkówki oka zgłaszało 6,9% pacjentów leczonych produktem Wegovy, 6,2% pacjentów leczonych semaglutydem w dawce 1 mg i 4,2% pacjentów otrzymujących placebo. Większość zdarzeń była zgłaszana jako retinopatia cukrzycowa (odpowiednio 4,0%, 2,7% i 2,7%) oraz retinopatia nieproliferacyjna (odpowiednio 0,7%, 0% i 0%).

Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem młodzieży w wieku od 12 do 18 lat z otyłością lub nadwagą i co najmniej jednym współistniejącym schorzeniem związanym z nieprawidłową masą ciała, 133 pacjentów otrzymywało produkt leczniczy Wegovy. Czas trwania badania wynosił 68 tygodni.

Ogólnie, częstość, rodzaj i ciężkość działań niepożądanych u młodzieży były porównywalne z tymi, które obserwowano u osób dorosłych. Kamica żółciowa była zgłaszana u 3,8% pacjentów leczonych produktem Wegovy i u 0% pacjentów otrzymujących placebo.

Po 68 tygodniach leczenia nie stwierdzono wpływu na wzrost ani przebieg dojrzewania płciowego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie semaglutynu może powodować zaburzenia ze strony układu pokarmowego, które mogą prowadzić do odwodnienia. W przypadku przedawkowania, pacjenta należy obserwować i w razie potrzeby podjąć odpowiednie leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, analogi glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1), kod ATC: A10BJ06.

Mechanizm działania

Semaglutyn to analog GLP-1, który wykazuje 94% homologię sekwencji z ludzkim GLP-1. Semaglutyn pełni rolę agonisty receptora GLP-1, tj. selektywnie wiąże się z receptorem GLP-1 aktywując go, podobnie jak natywny GLP-1.

GLP-1 to fizjologiczny regulator łaknienia i ilości spożywanych kalorii, a receptor GLP-1 jest obecny w różnych obszarach mózgu odpowiedzialnych za regulowanie apetytu.

Badania na zwierzętach wykazały, że semaglutyn działa za pośrednictwem receptora GLP-1 w mózgu. Semaglutyn wywiera bezpośredni wpływ na obszary w mózgu regulujące homeostazę przyjmowania pokarmów zachodzącą w podwzgórzu i pniu mózgu. Semaglutyn może wpływać na układ nagrody poprzez bezpośredni i pośredni wpływ na obszary mózgu, w tym na przegrodę, wzgórze i ciało migdałowate.

Badania kliniczne wskazują, że semaglutyn zmniejsza przyjmowanie kalorii, zwiększa uczucie sytości, pełności i kontrolowania jedzenia oraz zmniejsza uczucie głodu oraz częstotliwość i intensywność napadów głodu. Ponadto semaglutyn zmniejsza ochotę na pokarmy wysokotłuszczowe.

Semaglutyd koordynuje współdziałanie układu homeostatycznego i hedonicznego oraz funkcji wykonawczych w celu regulacji spożycia kalorii, apetytu, odczuwania nagrody i wyborów żywieniowych.

Dodatkowo wykazano, że semaglutyd zmniejsza stężenie glukozy we krwi w sposób zależny od stężenia glukozy poprzez pobudzenie wydzielania insuliny i zmniejszenie wydzielania glukagonu, gdy stężenie glukozy we krwi jest duże. Mechanizm zmniejszenia stężenia glukozy we krwi obejmuje również niewielkie opóźnienie we wczesnym poposiłkowym opróżnianiu żołądka. Podczas hipoglikemii semaglutyd zmniejsza wydzielanie insuliny, nie zaburzając przy tym wydzielania glukagonu.

Receptory GLP-1 ulegają też ekspresji w sercu, naczyniach, układzie odpornościowym oraz w nerkach. W trakcie badań klinicznych zaobserwowano korzystny wpływ semaglutylu na stężenie lipidów w osoczu, obniżenie skurczowego ciśnienia krwi oraz hamowanie procesów zapalnych. Ponadto, w badaniach na zwierzętach wykazano, że semaglutyd ograniczał występowanie miażdżycy i miał działanie przeciwwzapalne w układzie sercowo-naczyniowym.

Działanie farmakodynamiczne

Apetyt, podaż kalorii i dobór pokarmów

Semaglutyd zmniejsza apetyt, zwiększając uczucie pełności i sytości, i jednocześnie zmniejsza łaknienie i ilość spożywanego następnie pokarmu. W badaniu fazy I, wartość energetyczna dowolnego posiłku była o 35% niższa podczas stosowania semaglutylu w porównaniu z placebo po 20 tygodniach podawania. Do osiągnięcia tego efektu przyczyniła się też lepsza kontrola łaknienia, mniejsza ilość napadów głodu i względnie niższa preferencja pokarmów wysokotłuszczowych. Napady głodu były dalej oceniane w badaniu STEP 5 za pomocą Kwestionariusza Kontroli Jedzenia (ang. Control of Eating Questionnaire, CoEQ). W 104. tygodniu leczenia różnica oszacowana w zakresie zarówno kontroli łaknienia, jak i ochoty na potrawy pikantne znacząco przemawiała na korzyść semaglutylu, podczas gdy nie obserwowano wyraźnego wpływu na ochotę na potrawy słodkie.

Stężenie lipidów na czczo oraz po posiłku

Semaglutyd w dawce 1 mg w porównaniu z placebo obniżał stężenie triglicerydów oraz lipoprotein o bardzo małej gęstości (ang. very low density lipoprotein, VLDL), odpowiednio, o 12% i 21%. Stężenie triglicerydów i VLDL po posiłku wysokotłuszczowym było mniejsze o > 40%.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność semaglutylu w zakresie kontroli masy ciała w połączeniu ze zmniejszeniem podaży kalorii i zwiększeniem wysiłku fizycznego oceniano w czterech trwających 68 tygodni badaniach fazy IIIa z randomizacją, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo (badania STEP 1-4). W badaniach wzięło udział łącznie 4684 dorosłych pacjentów (w tym 2652 zrandomizowanych do leczenia semaglutylem). Ponadto, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania semaglutylu w porównaniu z placebo oceniano w trwającym 2 lata podwójnie zaślepionym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu fazy IIIb (STEP 5), do którego włączono 304 pacjentów (152 pacjentów przyjmowało semaglutyl).

Podczas leczenia semaglutylem uzyskano większe, istotne klinicznie i trwałe zmniejszenie masy ciała w porównaniu z placebo u pacjentów z otyłością ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) lub nadwagą ($BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ do $< 30 \text{ kg/m}^2$) i co najmniej jednym współistniejącym schorzeniem związanym z nieprawidłową masą ciała. Ponadto, w ramach różnych badań, zmniejszenie masy ciała o $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ i $\geq 20\%$ uzyskano u większego odsetka pacjentów przyjmujących semaglutyl w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Zmniejszenie masy ciała miało miejsce niezależnie od występowania objawów ze strony układu pokarmowego, takich jak nudności, wymioty lub biegunka.

Leczenie semaglutydem prowadziło również do statystycznie istotnej poprawy dotyczącej obwodu talii, skurczowego ciśnienia krwi i sprawności fizycznej w porównaniu z placebo.

Wykazano skuteczność semaglutylidu niezależnie od wieku, płci, rasy, pochodzenia etnicznego, wyjściowej masy ciała, wskaźnika BMI, obecności cukrzycy typu 2 i stanu czynności nerek. Różnice w odniesieniu do skuteczności wystąpiły we wszystkich podgrupach. Stosunkowo większe zmniejszenie masy ciała zaobserwowano u kobiet i pacjentów bez cukrzycy typu 2, jak również u pacjentów z mniejszą wyjściową masą ciała w porównaniu z pacjentami z większą wyjściową masą ciała.

Badanie STEP 1: Kontrola masy ciała

W trwającym 68 tygodni badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby 1961 pacjentów z otyłością (BMI ≥ 30 kg/m²) lub nadwagą (BMI ≥ 27 kg/m² do < 30 kg/m²) i co najmniej jednym współistniejącym schorzeniem związanym z nieprawidłową masą ciała zostało zrandomizowanych do grup otrzymujących semaglutyd lub placebo. Wszyscy pacjenci stosowali niskokaloryczną dietę i utrzymywali zwiększoną aktywność fizyczną przez cały czas trwania badania.

Zmniejszenie masy ciała obserwowane było od początku przez cały czas trwania badania. W momencie zakończenia leczenia (tydzień 68.) zmniejszenie masy ciała było większe i klinicznie istotne w grupie przyjmującej produkt leczniczy w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (patrz Tabela 4 i Rysunek 1). Ponadto zmniejszenie masy ciała o $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ i $\geq 20\%$ uzyskano u większego odsetka pacjentów przyjmujących semaglutyd w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (patrz Tabela 4). Wśród pacjentów ze stanem przedcukrzycowym odnotowanym w punkcie wyjściowym, wyrównanie glikemii po zakończeniu leczenia uzyskano u większego odsetka pacjentów przyjmujących semaglutyd w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (84,1% vs. 47,8%).

Tabela 4 Badanie STEP 1: Wyniki w tygodniu 68.

	Wegovy	Placebo
Grupa poddana analizie (N)	1306	655
Masa ciała		
Wartość wyjściowa (kg)	105,4	105,2
Zmiana (%) w stosunku do wartości wyjściowej ^{1,2}	-14,9	-2,4
Różnica (%) w porównaniu z placebo ¹ [95% CI]	-12,4 [-13,4; -11,5]*	-
Zmiana (kg) w stosunku do wartości wyjściowej	-15,3	-2,6
Różnica (kg) w porównaniu z placebo ¹ [95% CI]	-12,7 [-13,7; -11,7]	-
Pacjenci (%), którzy osiągnęli zmniejszenie masy ciała $\geq 5\%$ ³	83,5*	31,1
Pacjenci (%), którzy osiągnęli zmniejszenie masy ciała $\geq 10\%$ ³	66,1*	12,0
Pacjenci (%), którzy osiągnęli zmniejszenie masy ciała $\geq 15\%$ ³	47,9*	4,8
Obwód talii (cm)		
Wartość wyjściowa	114,6	114,8
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-13,5	-4,1
Różnica w porównaniu z placebo ¹ [95% CI]	-9,4 [-10,3; -8,5]*	-
Skurczowe ciśnienie krwi (mmHg)		
Wartość wyjściowa	126	127

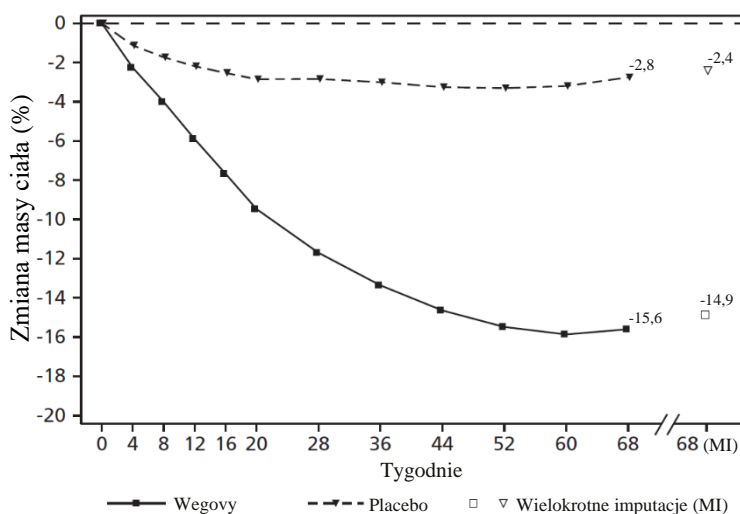
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-6,2	-1,1
Różnica w porównaniu z placebo ¹ [95% CI]	-5,1 [-6,3; -3,9]*	-

* $p \leq 0,0001$ (nieskorygowany, dwustronny) dla przewagi.

¹ Oszacowano przy użyciu modelu ANCOVA z zastosowaniem wielokrotnych imputacji w oparciu o wszystkie dane, niezależnie od przzerwania leczenia randomizowanego lub rozpoczęcia stosowania innego produktu leczniczego przeciw otyłości lub operacji bariatrycznej.

² W trakcie badania leczenie w zrandomizowanych grupach zostało przerwane na stałe przez 17,1% pacjentów zrandomizowanych do grupy przyjmującej semaglutyd w dawce 2,4 mg i przez 22,4% pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo. Zakładając, że wszyscy zrandomizowani pacjenci kontynuowaliby leczenie i nie stosowaliby innych dodatkowych metod leczenia otyłości, szacowane zmiany od randomizacji do tygodnia 68. w odniesieniu do masy ciała w oparciu o mieszany model powtórzonych pomiarów, obejmujący wszystkich obserwowanych pacjentów do czasu pierwszego przzerwania leczenia, wynoszą odpowiednio -16,9% dla semaglutylu w dawce 2,4 mg i -2,4% dla placebo.

³ Oszacowano przy użyciu modelu regresji binarnej na podstawie takiej samej procedury imputacji co zastosowana w analizie głównej.



Wartości obserwowane u pacjentów odbywających każdą wizytę planową i wartości oszacowane z zastosowaniem wielokrotnych imputacji (MI) w oparciu o dane uzyskane od pacjentów, którzy przegrali leczenie.

Rysunek 1 Badanie STEP 1: Średnia zmiana masy ciała (%) od punktu wyjściowego do tygodnia 68.

Po trwającym 68 tygodni badaniu przeprowadzono 52-tygodniowe przedłużenie badania bez stosowania leczenia, do którego włączono 327 pacjentów, którzy ukończyli część główną badania przyjmując podtrzymującą dawkę semaglutylu lub placebo. W okresie bez leczenia od 68. do 120. tygodnia średnia masa ciała wzrosła w obu grupach pacjentów. Jednak w przypadku pacjentów, którzy byli leczeni semaglutylem w głównej części badania, masa ciała pozostawała o 5,6% poniżej wartości wyjściowej w porównaniu z 0,1% w grupie placebo.

Badanie STEP 2: Kontrola masy ciała u pacjentów z cukrzycą typu 2

W trwającym 68 tygodni badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby 1210 pacjentów z nadwagą lub otyłością ($BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$) oraz cukrzycą typu 2 zostało zrandomizowanych do grup otrzymujących semaglutyl w dawce 2,4 mg, semaglutyl w dawce 1 mg raz na tydzień lub placebo. U pacjentów włączonych do badania cukrzyca nie była dostatecznie dobrze kontrolowana (HbA_{1c} 7–10%); stosowano u nich albo tylko dietę i ćwiczenia fizyczne, albo 1-3 doustne produkty przeciwcukrzycowe. Wszyscy pacjenci stosowali niskokaloryczną dietę i utrzymywali zwiększoną aktywność fizyczną przez cały czas trwania badania.

Leczenie semaglutylem przez okres 68 tygodni skutkowało osiągnięciem większego i istotnego klinicznie zmniejszenia masy ciała i stężenia HbA_{1c} w porównaniu z placebo (patrz Tabela 5 i Rysunek 2).

Tabela 5 Badanie STEP 2: Wyniki w tygodniu 68.

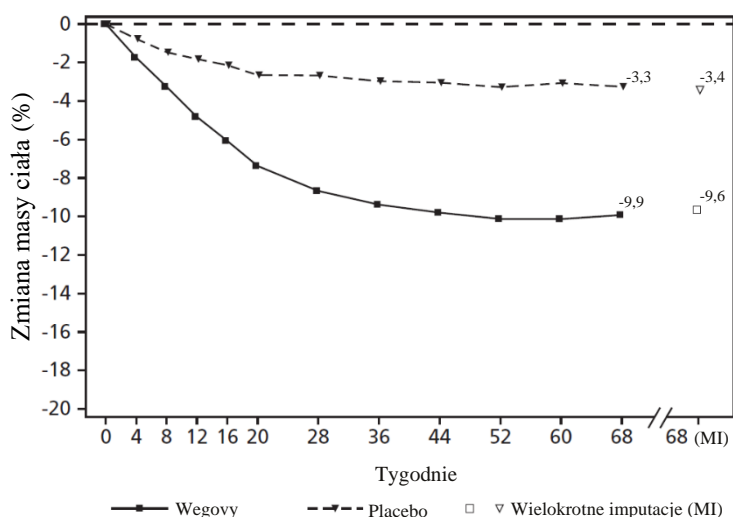
	Wegovy	Placebo
Grupa poddana analizie (N)	404	403
Masa ciała		
Wartość wyjściowa (kg)	99,9	100,5
Zmiana (%) w stosunku do wartości wyjściowej ^{1,2}	-9,6	-3,4
Różnica (%) w porównaniu z placebo ¹ [95% CI]	-6,2 [-7,3; -5,2]*	-
Zmiana (kg) w stosunku do wartości wyjściowej	-9,7	-3,5
Różnica (kg) w porównaniu z placebo ¹ [95% CI]	-6,1 [-7,2; -5,0]	-
Pacjenci (%), którzy osiągnęli zmniejszenie masy ciała $\geq 5\%$ ³	67,4*	30,2
Pacjenci (%), którzy osiągnęli zmniejszenie masy ciała $\geq 10\%$ ³	44,5*	10,2
Pacjenci (%), którzy osiągnęli zmniejszenie masy ciała $\geq 15\%$ ³	25,0*	4,3
Obwód talii (cm)		
Wartość wyjściowa	114,5	115,5
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-9,4	-4,5
Różnica w porównaniu z placebo ¹ [95% CI]	-4,9 [-6,0; -3,8]*	-
Skurczowe ciśnienie krwi (mmHg)		
Wartość wyjściowa	130	130
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-3,9	-0,5
Różnica w porównaniu z placebo ¹ [95% CI]	-3,4 [-5,6; -1,3]**	-
HbA_{1c} % (mmol/mol (%))		
Wartość wyjściowa	65,3 (8,1)	65,3 (8,1)
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-17,5 (-1,6)	-4,1 (-0,4)
Różnica w porównaniu z placebo ¹ [95% CI]	-13,5 [-15,5; -11,4] (-1,2 [-1,4; -1,1])*	-

* p < 0,0001 (nieskorygowany, dwustronny) dla przewagi; **p < 0,05 (nieskorygowany, dwustronny) dla przewagi.

¹ Oszacowano przy użyciu modelu ANCOVA z zastosowaniem wielokrotnych imputacji w oparciu o wszystkie dane, niezależnie od przerwania leczenia randomizowanego lub rozpoczęcia stosowania innego produktu leczniczego przeciw otyłości lub operacji bariatrycznej.

² W trakcie badania leczenie w zrandomizowanych grupach zostało przerwane na stałe przez 11,6% pacjentów zrandomizowanych do grupy przyjmującej semaglutyd w dawce 2,4 mg i przez 13,9% pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo. Zakładając, że wszyscy zrandomizowani pacjenci kontynuowaliby leczenie i nie stosowaliby innych dodatkowych metod leczenia otyłości, szacowane zmiany od randomizacji do tygodnia 68. w odniesieniu do masy ciała w oparciu o mieszany model powtórzonych pomiarów, obejmujący wszystkich obserwowanych pacjentów do czasu pierwszego przerwania leczenia, wynoszą odpowiednio -10,6% dla semaglutylu w dawce 2,4 mg i -3,1% dla placebo.

³ Oszacowano przy użyciu modelu regresji binarnej na podstawie takiej samej procedury imputacji co zastosowana w analizie głównej.



Wartości obserwowane u pacjentów odbywających każdą wizytę planową i wartości oszacowane z zastosowaniem wielokrotnych imputacji (MI) w oparciu o dane uzyskane od pacjentów, którzy przegrali leczenie.

Rysunek 2 Badanie STEP 2: Średnia zmiana masy ciała (%) od punktu wyjściowego do tygodnia 68.

Badanie STEP 3: Kontrola masy ciała za pomocą intensywnego leczenia behawioralnego

W trwającym 68 tygodni badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby 611 pacjentów z otyłością ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) lub nadwagą ($BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ do $< 30 \text{ kg/m}^2$) i co najmniej jednym współistniejącym schorzeniem związanym z nieprawidłową masą ciała zostało zrandomizowanych do grup otrzymujących semaglutyd lub placebo. W trakcie badania wszyscy pacjenci byli poddawani intensywnej terapii behawioralnej (IBT), obejmującej bardzo restrykcyjną dietę, zwiększoną aktywność fizyczną i poradnictwo behawioralne.

Leczenie semaglutydem wraz z IBT przez okres 68 tygodni skutkowało osiągnięciem większego i klinicznie istotnego zmniejszenia masy ciała w porównaniu z placebo (patrz Tabela 6).

Tabela 6 Badanie STEP 3: Wyniki w tygodniu 68.

	Wegovy	Placebo
Grupa poddana analizie (N)	407	204
Masa ciała		
Wartość wyjściowa (kg)	106,9	103,7
Zmiana (%) w stosunku do wartości wyjściowej ^{1,2}	-16,0	-5,7
Różnica (%) w porównaniu z placebo ¹ [95% CI]	-10,3 [-12,0; -8,6]*	-
Zmiana (kg) w stosunku do wartości wyjściowej	-16,8	-6,2
Różnica (kg) w porównaniu z placebo ¹ [95% CI]	-10,6 [-12,5; -8,8]	-
Pacjenci (%), którzy osiągnęli zmniejszenie masy ciała $\geq 5\%$ ³	84,8*	47,8
Pacjenci (%), którzy osiągnęli zmniejszenie masy ciała $\geq 10\%$ ³	73,0*	27,1
Pacjenci (%), którzy osiągnęli zmniejszenie masy ciała $\geq 15\%$ ³	53,5*	13,2
Obwód talii (cm)		
Wartość wyjściowa	113,6	111,8
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-14,6	-6,3
Różnica w porównaniu z placebo ¹ [95% CI]	-8,3 [-10,1; -6,6]*	-

Skurczowe ciśnienie krwi (mmHg)		
Wartość wyjściowa	124	124
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-5,6	-1,6
Różnica w porównaniu z placebo ¹ [95% CI]	-3,9 [-6,4; -1,5]*	-

*p < 0,005 (nieskorygowany, dwustronny) dla przewagi.

¹ Oszacowano przy użyciu modelu ANCOVA z zastosowaniem wielokrotnych imputacji w oparciu o wszystkie dane, niezależnie od przerywania leczenia randomizowanego lub rozpoczęcia stosowania innego produktu leczniczego przeciw otyłości lub operacji bariatrycznej.

² W trakcie badania leczenie w zrandomizowanych grupach zostało przerwane na stałe przez 16,7% pacjentów zrandomizowanych do grupy przyjmującej semaglutyd w dawce 2,4 mg i przez 18,6% pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo. Zakładając, że wszyscy zrandomizowani pacjenci kontynuowaliby leczenie i nie stosowaliby innych dodatkowych metod leczenia otyłości, szacowane zmiany od randomizacji do tygodnia 68. w odniesieniu do masy ciała w oparciu o mieszany model powtórzonych pomiarów, obejmujący wszystkich obserwowanych pacjentów do czasu pierwszego przerywania leczenia, wynoszą odpowiednio -17,6% dla semaglutylu w dawce 2,4 mg i -5,0% dla placebo.

³ Oszacowano przy użyciu modelu regresji binarnej na podstawie takiej samej procedury imputacji co zastosowana w analizie głównej.

Badanie STEP 4: Utrzymanie kontroli masy ciała

W trwającym 68 tygodni badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby wzięło udział 902 pacjentów z otyłością (BMI ≥ 30 kg/m²) lub nadwagą (BMI ≥ 27 kg/m² do < 30 kg/m²) i co najmniej jednym współistniejącym schorzeniem związanym z nieprawidłową masą ciała.

Wszyscy pacjenci stosowali niskokaloryczną dietę i utrzymywali zwiększoną aktywność fizyczną przez cały czas trwania badania. Od tygodnia 0 do tygodnia 20. wszyscy pacjenci przyjmowali semaglutyd (okres wprowadzający). W tygodniu 20. (punkt wyjściowy) pacjenci, którzy osiągnęli dawkę podtrzymującą 2,4 mg zostali zrandomizowani do grupy kontynuującej leczenie lub do grupy otrzymującej placebo. W tygodniu 0 (początek okresu wprowadzającego) średnia masa ciała pacjentów wynosiła 107,2 kg, a średni wskaźnik BMI wynosił 38,4 kg/m².

Pacjenci, którzy osiągnęli dawkę podtrzymującą 2,4 mg w tygodniu 20. (punkt wyjściowy) i kontynuowali leczenie semaglutylem przez 48 tygodni (tygodnie 20–68), kontynuowali zmniejszenie masy ciała i uzyskali większe i istotne klinicznie zmniejszenie masy ciała w porównaniu z pacjentami, którzy zmienili produkt leczniczy na placebo (patrz Tabela 7 i Rysunek 3). Masa ciała ulegała stopniowemu wzrostowi w okresie od tygodnia 20. do tygodnia 68. u pacjentów, którzy zmienili produkt leczniczy na placebo w tygodniu 20. (punkt wyjściowy). Jednak średnia masa ciała była u tych pacjentów niższa w tygodniu 68. niż na początku okresu wprowadzającego (tydzień 0) (patrz Rysunek 3). U pacjentów otrzymujących semaglutyd od tygodnia 0 (okres wprowadzający) do tygodnia 68. (zakończenie leczenia) średnia zmiana masy ciała wynosiła -17,4%, ze zmniejszeniem masy ciała o $\geq 5\%$ osiągniętym przez 87,8% pacjentów, zmniejszeniem masy ciała o $\geq 10\%$ osiągniętym przez 78,0% pacjentów, zmniejszeniem masy ciała o $\geq 15\%$ osiągniętym przez 62,2% pacjentów i zmniejszeniem masy ciała o $\geq 20\%$ osiągniętym przez 38,6% pacjentów.

Tabela 7 Badanie STEP 4: Wyniki od tygodnia 20. do tygodnia 68.

	Wegovy	Placebo
Grupa poddana analizie (N)	535	268
Masa ciała		
Punkt wyjściowy ¹ (kg)	96,5	95,4
Zmiana (%) w stosunku do wartości wyjściowej ^{1,2,3}	-7,9	6,9
Różnica (%) w porównaniu z placebo ² [95% CI]	-14,8 [-16,0; -13,5]*	-
Zmiana (kg) w stosunku do wartości wyjściowej	-7,1	6,1
Różnica (kg) w porównaniu z placebo ² [95% CI]	-13,2 [-14,3; -12,0]	-
Obwód talii (cm)		
Wartość wyjściowa	105,5	104,7
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-6,4	3,3

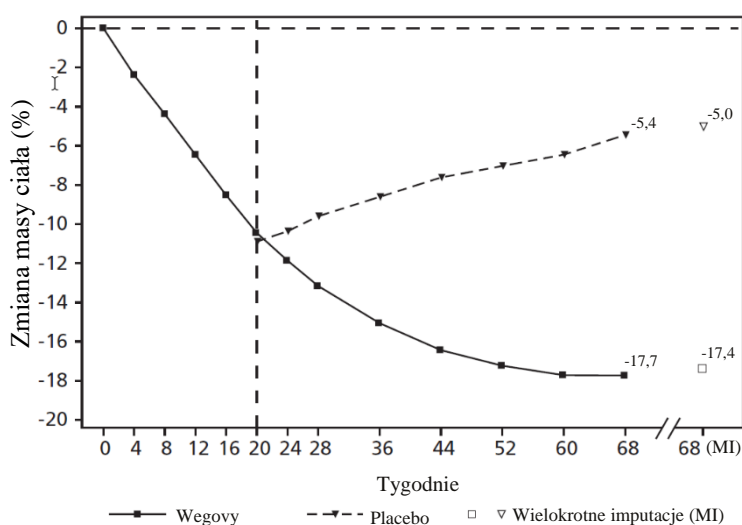
Różnica w porównaniu z placebo ² [95% CI]	-9,7 [-10,9; -8,5]*	-
Skurczowe ciśnienie krwi (mmHg)		
Punkt wyjściowy ¹	121	121
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ^{1,2}	0,5	4,4
Różnica w porównaniu z placebo ² [95% CI]	-3,9 [-5,8; -2,0]*	-

*p ≤ 0,0001 (nieskorygowany, dwustronny) dla przewagi.

¹ Punkt wyjściowy = tydzień 20

² Oszacowano przy użyciu modelu ANCOVA z zastosowaniem wielokrotnych imputacji w oparciu o wszystkie dane, niezależnie od przerywania leczenia randomizowanego lub rozpoczęcia stosowania innego produktu leczniczego przeciw otyłości lub operacji bariatrycznej.

³ W trakcie badania leczenie w zrandomizowanych grupach zostało przerwane na stałe przez 5,8% pacjentów zrandomizowanych do grupy przyjmującej semaglutyd w dawce 2,4 mg i przez 11,6% pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo. Zakładając, że wszyscy zrandomizowani pacjenci kontynuowaliby leczenie i nie stosowaliby innych dodatkowych metod leczenia otyłości, szacowane zmiany od randomizacji do tygodnia 68. w odniesieniu do masy ciała w oparciu o mieszany model powtórzonych pomiarów, obejmujący wszystkich obserwowanych pacjentów do czasu pierwszego przerywania leczenia, wynoszą odpowiednio -8,1% dla semaglutydu w dawce 2,4 mg i 6,5% dla placebo.



Wartości obserwowane u pacjentów odbywających każdą wizytę planową i wartości oszacowane z zastosowaniem wielokrotnych imputacji (MI) w oparciu o dane uzyskane od pacjentów, którzy przegrali leczenie.

Rysunek 3 Badanie STEP 4: Średnia zmiana masy ciała (%) od tygodnia 0 do tygodnia 68.

Badanie STEP 5: Dane z okresu 2 lat

W trwającym 104 tygodnie badaniu z podwójnie ślełą próbą 304 pacjentów z otyłością (BMI ≥30 kg/m²) lub z nadwagą (BMI ≥27 do <30 kg/m²) i co najmniej jedną chorobą współistniejącą związaną z masą ciała zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej semaglutyd lub placebo. Wszyscy pacjenci byli na diecie niskokalorycznej i utrzymywali zwiększoną aktywność fizyczną przez cały czas trwania badania. Wyjściowo średni współczynnik BMI wyniósł 38,5 kg/m², a średnia masa ciała 106,0 kg.

Leczenie semaglutydem przez 104 tygodnie doprowadziło do osiągnięcia lepszych wyników i klinicznie istotnego zmniejszenia masy ciała w porównaniu z placebo. Średnia masa ciała ulegała stopniowemu zmniejszeniu od wartości wyjściowej do 68. tygodnia leczenia semaglutydem, po czym ustabilizowała się. W przypadku przyjmowania placebo średnia masa ciała ulegała stopniowemu zmniejszeniu w mniejszym stopniu, a stabilizację osiągnięto po około 20 tygodniach leczenia (patrz Tabela 8 i Rysunek 4). Pacjenci leczeni semaglutydem osiągnęli średnią zmianę masy ciała -15,2%, z utratą masy ciała o ≥5% osiągniętą przez 74,7% pacjentów, o ≥10% osiągniętą przez 59,2% pacjentów i o ≥15% osiągniętą przez 49,7% pacjentów. Wśród pacjentów ze stanem przedcukrzycowym na początku leczenia, 80% i 37% przyjmujących odpowiednio semaglutyd i placebo osiągnęło normoglikemię pod koniec leczenia.

Tabela 8 Badanie STEP 5: Wyniki w tygodniu 104.

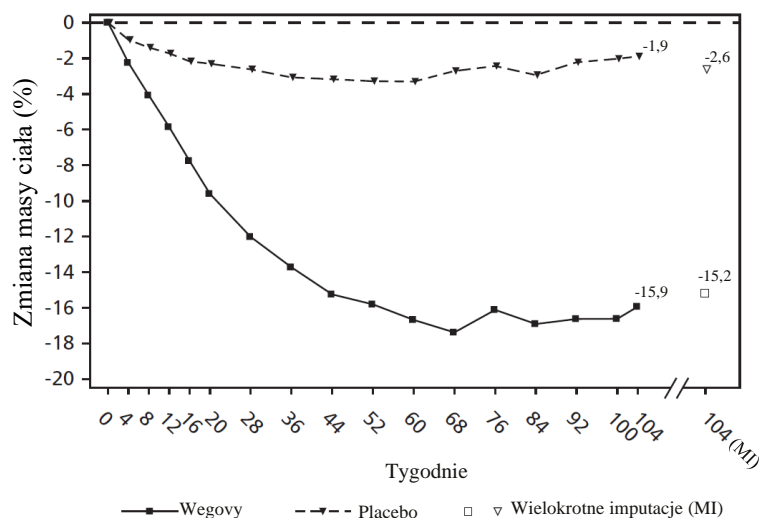
	Wegovy	Placebo
Grupa poddana analizie (N)	152	152
Masa ciała		
Punkt wyjściowy (kg)	105,6	106,5
Zmiana (%) w stosunku do wartości wyjściowej ^{1,2}	-15,2	-2,6
Różnica (%) w porównaniu z placebo ¹ [95% CI]	-12,6 [-15,3; -9,8]*	-
Zmiana (kg) w stosunku do wartości wyjściowej	-16,1	-3,2
Różnica (kg) w porównaniu z placebo ¹ [95% CI]	-12,9 [-16,1; -9,8]	-
Pacjenci (%), którzy osiągnęli zmniejszenie masy ciała $\geq 5\%$ ³	74,7*	37,3
Pacjenci (%), którzy osiągnęli zmniejszenie masy ciała $\geq 10\%$ ³	59,2*	16,8
Pacjenci (%), którzy osiągnęli zmniejszenie masy ciała $\geq 15\%$ ³	49,7*	9,2
Obwód talii (cm)		
Wartość wyjściowa	115,8	115,7
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-14,4	5,2
Różnica w porównaniu z placebo ¹ [95% CI]	-9,2 [-12,2; -6,2]*	-
Skurczowe ciśnienie krwi (mmHg)		
Punkt wyjściowy	126	125
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-5,7	-1,6
Różnica w porównaniu z placebo ¹ [95% CI]	-4,2 [-7,3; -1,0]*	-

*p < 0,0001 (nieskorygowany, dwustronny) dla przewagi.

¹ Oszacowano przy użyciu modelu ANCOVA z zastosowaniem wielokrotnych imputacji w oparciu o wszystkie dane, niezależnie od przerwania leczenia randomizowanego lub rozpoczęcia stosowania innego produktu leczniczego przeciw otyłości lub operacji bariatrycznej.

² W trakcie badania leczenie w zrandomizowanych grupach zostało przerwane na stałe przez 13,2% pacjentów zrandomizowanych do grupy przyjmującej semaglutyd i przez 27,0% pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo. Zakładając, że wszyscy zrandomizowani pacjenci kontynuowaliby leczenie i nie stosowaliby innych dodatkowych metod leczenia otyłości, szacowane zmiany od randomizacji do tygodnia 68. w odniesieniu do masy ciała w oparciu o mieszany model powtórzonych pomiarów, obejmujący wszystkich obserwowanych pacjentów do czasu pierwszego przerwania leczenia, wynoszą odpowiednio -16,7% dla semaglutydu i -0,6% dla placebo.

³ Oszacowano przy użyciu modelu regresji binarnej na podstawie takiej samej procedury imputacji co zastosowana w analizie głównej.



Wartości obserwowane u pacjentów odbywających każdą wizytę planową i wartości oszacowane z zastosowaniem wielokrotnych imputacji (MI) w oparciu o dane uzyskane od pacjentów, którzy przerwali leczenie.

Rysunek 4 Badanie STEP 5: Średnia zmiana masy ciała (%) od tygodnia 0 do tygodnia 104.

Badanie STEP 8: Porównanie semaglutynu z liraglutynem

W trwającym 68 tygodni, randomizowanym, otwartym badaniu kontrolowanym placebo 338 pacjentów z otyłością ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) lub z nadwagą ($BMI \geq 27$ do $<30 \text{ kg/m}^2$) i co najmniej jedną chorobą współistniejącą związaną z masą ciała, przydzielono losowo do grupy otrzymującej semaglutyn raz w tygodniu, liraglutyn w dawce 3 mg raz na dobę lub placebo. Ramię semaglutynu podawanego raz w tygodniu i liraglutynu w dawce 3 mg były badaniami otwartymi, ale każda z grup pacjentów przyjmujących lek była podwójnie zaślepią w odniesieniu do placebo podawanego z tą samą częstością dawkowania. Wszyscy pacjenci byli na diecie niskokalorycznej i utrzymywali zwiększoną aktywność fizyczną przez cały czas trwania badania. Wyjściowo średni współczynnik BMI wynosił $37,5 \text{ kg/m}^2$, a średnia masa ciała $104,5 \text{ kg}$.

Leczenie semaglutynem podawanym raz w tygodniu przez 68 tygodni doprowadziło do osiągnięcia lepszych wyników i klinicznie istotnego zmniejszenia masy ciała w porównaniu z liraglutynem. Średnia masa ciała w przypadku semaglutynu ulegała stopniowemu zmniejszeniu od wartości wyjściowych do 68. tygodnia. W przypadku liraglutynu, średnia masa ciała zmniejszała się w mniejszym stopniu (patrz Tabela 9). U 37,4% pacjentów leczonych semaglutynem uzyskano $\geq 20\%$ zmniejszenie masy ciała w porównaniu z 7,0% leczonych liraglutynem. Tabela 9 przedstawia wyniki w odniesieniu do punktów końcowych potwierdzających $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ i $\geq 20\%$ zmniejszenie masy ciała.

Tabela 9 Badanie STEP 8: Wyniki w tygodniu 68. badania porównującego semaglutyn z liraglutynem

	Wegovy	Liraglutyn 3 mg
Grupa poddana analizie (N)	126	127
Masa ciała		
Punkt wyjściowy (kg)	102,5	103,7
Zmiana (%) w stosunku do wartości wyjściowej ^{1,2}	-15,8	-6,4
Różnica (%) w porównaniu z liraglutynem ¹ [95% CI]	-9,4 [-12,0; -6,8]*	-
Zmiana (kg) w stosunku do wartości wyjściowej	-15,3	-6,8
Różnica (kg) w porównaniu z liraglutynem ¹ [95% CI]	-8,5 [-11,2; -5,7]	-
Pacjenci (%), którzy osiągnęli zmniejszenie masy ciała $\geq 10\%$ ³	69,4*	27,2
Pacjenci (%), którzy osiągnęli zmniejszenie masy ciała $\geq 15\%$ ³	54,0*	13,4
Pacjenci (%), którzy osiągnęli zmniejszenie masy ciała $\geq 20\%$ ³	37,4*	7,0

* $p < 0,005$ (nieskorygowany, dwustronny) dla przewagi.

¹ Oszacowano przy użyciu modelu ANCOVA z zastosowaniem wielokrotnych imputacji w oparciu o wszystkie dane, niezależnie od przerywania leczenia randomizowanego lub rozpoczęcia stosowania innego produktu leczniczego przeciw otyłości lub operacji bariatrycznej.

² W trakcie badania leczenie w zrandomizowanych grupach zostało przerwane na stałe przez 13,5% pacjentów zrandomizowanych do grupy przyjmującej semaglutyn i przez 27,6% pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej liraglutyn. Zakładając, że wszyscy zrandomizowani pacjenci kontynuowaliby leczenie i nie stosowaliby innych dodatkowych metod leczenia otyłości, szacowane zmiany od randomizacji do tygodnia 68. w odniesieniu do masy ciała w oparciu o mieszany model powtórzonych pomiarów, obejmujący wszystkich obserwowanych pacjentów do czasu pierwszego przerywania leczenia, wynoszą odpowiednio -16,7% dla semaglutynu i -6,7% dla liraglutynu.

³ Oszacowano przy użyciu modelu regresji binarnej na podstawie takiej samej procedury imputacji co zastosowana w analizie głównej.

Wpływ na skład ciała

W badaniu STEP 1, w określonej podgrupie pacjentów (N = 140) skład masy został zmierzony przy użyciu absorpcjometrii promieniowania rentgenowskiego o podwójnej energii (DEXA). Wyniki badania DEXA wskazują, że leczenie semaglutydem przyniosło większe zmniejszenie masy tłuszczowej niż właściwej masy mięśniowej, co spowodowało poprawę składu ciała w porównaniu z placebo po 68 tygodniach. Ponadto, zmniejszeniu całkowitej masy tłuszczowej towarzyszyło zmniejszenie tkanki tłuszczowej trzewnej. Wyniki te sugerują, że większość utraconej masy ciała wynikała ze zmniejszenia tkanki tłuszczowej, w tym tłuszczu trzewnego.

Poprawa sprawności fizycznej

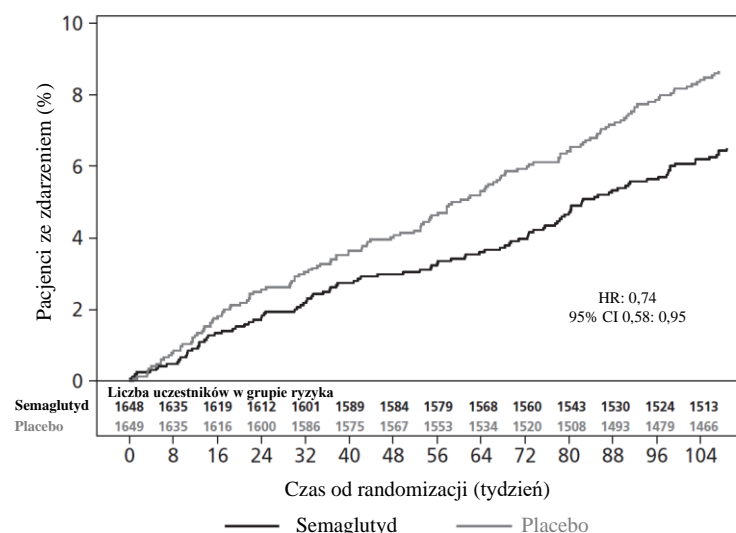
Leczenie semaglutydem prowadziło do niewielkiej poprawy wyników oceny sprawności fizycznej. Sprawność fizyczną oceniano za pomocą kwestionariusza oceny ogólnej jakości życia związanej ze zdrowiem, skróconego formularza oceny stanu zdrowia z 36 pytaniami, wersja 2 (SF-36v2), formularza oceny stanu zdrowia z 36 pytaniami, wersja 2 (SF-36v2) dla stanów ostrych oraz opracowanego specjalnie odnośnie otyłości kwestionariusza oceny wpływu masy ciała na jakość życia - wersja skrócona dla badań klinicznych (IWQOL-Lite-CT).

Ocena parametrów układu sercowo-naczyniowego

W badaniu SUSTAIN 6 grupę 3297 pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 i dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym zrandomizowano do grup przyjmujących semaglutyd podskórnie w dawce 0,5 mg lub 1 mg raz na tydzień lub placebo w połączeniu z leczeniem standardowym. Leczenie prowadzono przez 104 tygodnie. Średnia wieku pacjentów wynosiła 65 lat, a średni wskaźnik BMI wynosił 33 kg/m².

Głównym punktem końcowym był czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego ciężkiego niepożądanego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE): zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończonego zgonem zawału serca lub niezakończonego zgonem udaru mózgu. Całkowita liczba zdarzeń MACE wyniosła 254, w tym 108 (6,6%) w grupie semaglutylu i 146 (8,9%) w grupie placebo.

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe leczenia semaglutydem w dawce 0,5 mg oraz w dawce 1 mg zostało potwierdzone, ponieważ współczynnik ryzyka (HR) dla semaglutylu w porównaniu z placebo wyniósł 0,74, [0,58, 0,95] [95% CI], co było spowodowane zmniejszeniem odsetka przypadków niezakończonego zgonem udaru mózgu i niezakończonego zgonem zawału serca bez różnicy w odniesieniu do zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (patrz Rysunek 5).



Rysunek 5: Wykres Kaplana-Maiera dla czasu do pierwszego wystąpienia złożonego punktu końcowego: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończonego zgonem zawału serca lub niezakończonego zgonem udaru mózgu (badanie SUSTAIN 6)

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań dotyczących produktu Wegovy, stosowanego w leczeniu otyłości w jednej lub kilku podgrupach dzieci i młodzieży (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Badanie STEP TEENS: Kontrola masy ciała u młodzieży

W trwającym 68 tygodni badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby 201 nastoletnich pacjentów w okresie dojrzewania w wieku od 12 do <18 lat, z otyłością lub nadwagą i co najmniej jednym współistniejącym schorzeniem związanym z nieprawidłową masą ciała, zostało zrandomizowanych w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej semaglutyd lub placebo. Wszyscy pacjenci stosowali niskokaloryczną dietę i utrzymywali zwiększoną aktywność fizyczną przez cały czas trwania badania.

W momencie zakończenia leczenia (tydzień 68.) poprawa w zakresie BMI w grupie przyjmującej semaglutyd była większa i klinicznie istotna w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (patrz Tabela 10 i Rysunek 6). Ponadto zmniejszenie masy ciała o $\geq 5\%$, $\geq 10\%$ i $\geq 15\%$ uzyskano u większego odsetka pacjentów przyjmujących semaglutyd w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (patrz Tabela 10).

Tabela 10 Badanie STEP TEENS: Wyniki w tygodniu 68.

	Wegovy	Placebo
Grupa poddana analizie (N)	134	67
BMI		
Wartość wyjściowa (BMI)	37,7	35,7
Zmiana (%) w stosunku do wartości wyjściowej ^{1,2}	-16,1	0,6
Różnica (%) w porównaniu z placebo ¹ [95% CI]	-16,7 [-20,3; -13,2]*	-
Wartość wyjściowa (BMI standaryzowany)	3,4	3,1
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w BMI standaryzowanym ¹	-1,1	-0,1
Różnica w porównaniu z placebo ¹ [95% CI]	-1,0 [-1,3; -0,8]	-
Masa ciała		
Wartość wyjściowa (kg)	109,9	102,6
Zmiana (%) w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-14,7	2,8
Różnica (%) w porównaniu z placebo ¹ [95% CI]	-17,4 [-21,1; -13,8]	-
Zmiana (kg) w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-15,3	2,4
Różnica (kg) w porównaniu z placebo ¹ [95% CI]	-17,7 [-21,8; -13,7]	-
Pacjenci (%), którzy osiągnęli zmniejszenie masy ciała $\geq 5\%$ ³	72,5*	17,7
Pacjenci (%), którzy osiągnęli zmniejszenie masy ciała $\geq 10\%$ ³	61,8	8,1
Pacjenci (%), którzy osiągnęli zmniejszenie masy ciała $\geq 15\%$ ³	53,4	4,8
Obwód talii (cm)		
Wartość wyjściowa	111,9	107,3

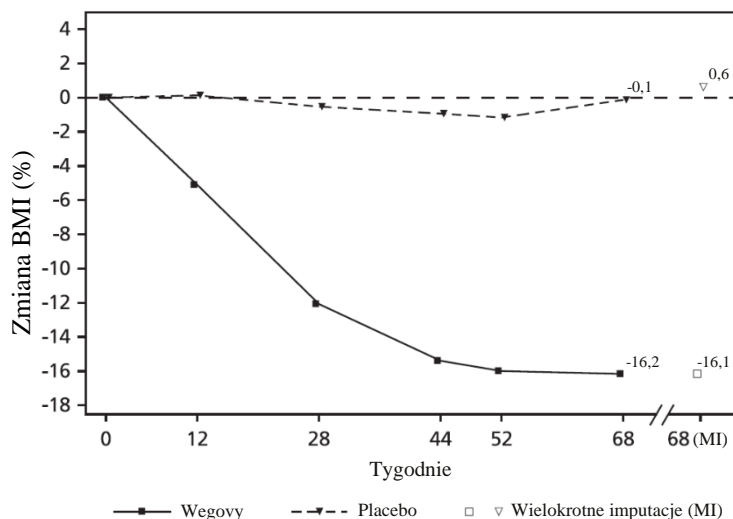
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-12,7	-0,6
Różnica w porównaniu z placebo ¹ [95% CI]	-12,1 [-15,6; -8,7]	-
Skurczowe ciśnienie krwi (mmHg)		
Wartość wyjściowa	120	120
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-2,7	-0,8
Różnica w porównaniu z placebo ¹ [95% CI]	-1,9 [-5,0; 1,1]	-

*p < 0,0001 (nieskorygowany, dwustronny) dla przewagi.

¹ Oszacowano przy użyciu modelu ANCOVA z zastosowaniem wielokrotnych imputacji w oparciu o wszystkie dane, niezależnie od przerwania leczenia randomizowanego lub rozpoczęcia stosowania innego produktu leczniczego przeciw otyłości lub operacji bariatrycznej.

² W trakcie badania leczenie w zrandomizowanych grupach zostało przerwane na stałe przez 10,4% pacjentów zrandomizowanych do grupy przyjmującej semaglutyd i przez 10,4% pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo. Zakładając, że wszyscy zrandomizowani pacjenci kontynuowaliby leczenie i nie stosowaliby innych dodatkowych metod leczenia otyłości, szacowane zmiany od randomizacji do tygodnia 68. w odniesieniu do masy ciała w oparciu o mieszany model powtórzonych pomiarów, obejmujący wszystkich obserwowanych pacjentów do czasu pierwszego przerwania leczenia, wynoszą odpowiednio -17,9% dla semaglutydu i -0,6% dla placebo.

³ Oszacowano przy użyciu modelu regresji binarnej na podstawie takiej samej procedury imputacji co zastosowana w analizie głównej.



Wartości obserwowane u pacjentów odbywających każdą wizytę planową i wartości oszacowane z zastosowaniem wielokrotnych imputacji (MI) w oparciu o dane uzyskane od pacjentów, którzy przegrali leczenie.

Rysunek 6 STEP TEENS: Średnia zmiana BMI (%) od punktu wyjściowego do tygodnia 68.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W porównaniu z natywnym GLP-1 semaglutyd charakteryzuje się dłuższym okresem półtrwania wynoszącym około 1 tygodnia, co daje możliwość podawania podskórnego raz na tydzień. Wydłużone działanie produktu jest głównie wynikiem wiązania z albuminami, które prowadzi do zmniejszenia klirensu nerkowego oraz oporności przed rozkładem metabolicznym. Ponadto semaglutyd jest odporny na rozkład przez enzym DPP-4.

Wchłanianie

Średnie stężenie semaglutydu po osiągnięciu stanu równowagi po podaniu podskórnym dawki podtrzymującej semaglutydu określono na około 75 nmol/l u pacjentów z nadwagą (BMI \geq 27 kg/m² do < 30 kg/m²) lub otyłością (BMI \geq 30 kg/m²) na podstawie danych pochodzących z badań fazy IIIa, w których u 90% pacjentów średnie stężenie wynosiło pomiędzy 51 nmol/l a 110 nmol/l. Ekspozycja

na semaglutyd w stanie stacjonarnym zwiększa się proporcjonalnie wraz ze wzrostem dawek, rozpoczynając od dawki 0,25 mg do dawki 2,4 mg raz na tydzień. Ekspozycja w stanie stacjonarnym nie zmieniała się w czasie aż do tygodnia 68. Podobną ekspozycję osiągnęto po podskórnym podawaniu semaglutylu w brzuch, udo oraz ramię. Bezwzględna biodostępność semaglutylu wynosiła 89%.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji semaglutylu po podskórnym podaniu pacjentom z nadwagą lub otyłością wynosiła około 12,4 l. Semaglutyd był w znacznym stopniu wiązany przez albuminy osocza (> 99%).

Metabolizm/biotransformacja

Przed wydalaniem semaglutylu jest intensywnie metabolizowany na drodze proteolitycznego rozkładu szkieletu peptydowego z następczą beta-oksydacją łańcucha bocznego kwasu tłuszczowego. Jednym z aktywnych enzymów metabolicznych jest obojętna endopeptydaza (NEP).

Eliminacja

Głównymi drogami wydalania metabolitów semaglutylu są mocz i kał. Około 3% wchłoniętej dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej.

Klirens semaglutylu u pacjentów z nadwagą (BMI \geq 27 kg/m² do < 30 kg/m²) lub otyłością (BMI \geq 30 kg/m²) wynosił w przybliżeniu 0,05 l/godz. Przy okresie półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około 1 tydzień, semaglutyd jest obecny we krwi przez około 7 tygodni po podaniu ostatniej dawki 2,4 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Na podstawie danych z badań fazy III z udziałem pacjentów w wieku 18-86 lat, wiek pacjentów nie miał wpływu na farmakokinetykę semaglutylu.

Płeć, rasa i pochodzenie etniczne

Na podstawie danych z badań fazy IIIa płeć, rasa (przedstawiciele rasy białej, czarnej, afroamerykańskiej lub azjatyckiej) i pochodzenie etniczne (Hiszpanie, Latynosi, osoby pochodzenia innego niż hiszpańskie i latynoskie) nie miały wpływu na farmakokinetykę semaglutylu.

Masa ciała

Masa ciała ma wpływ na ekspozycję na semaglutyd. Większa masa ciała powoduje zmniejszenie ekspozycji; 20-procentowa różnica masy między poszczególnymi osobami powoduje około 18-procentową różnicę w zakresie ekspozycji na produkt leczniczy. Dawka 2,4 mg semaglutylu na tydzień zapewniła odpowiednią ekspozycję ogólnoustrojową u pacjentów z masą ciała w zakresie od 54,4 do 245,6 kg, co zostało ocenione w badaniach klinicznych na podstawie zależności ekspozycja-odpowiedź.

Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek nie miały istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę semaglutylu. Zostało to wykazane po podaniu pojedynczej dawki 0,5 mg semaglutylu pacjentom z różnym stopniem zaburzenia czynności nerek (pacjentom z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz pacjentom dializowanym) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Wykazano to również w przypadku pacjentów z nadwagą (BMI \geq 27 kg/m² do < 30 kg/m²) lub otyłością (BMI \geq 30 kg/m²) i łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek w oparciu o dane z badań fazy IIIa.

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby nie miały żadnego wpływu na ekspozycję na semaglutyd. Farmakokinetykę semaglutydu oceniano u pacjentów z różnym stopniem zaburzenia czynności wątroby (z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby w badaniu dotyczącym podania pojedynczej dawki semaglutydu 0,5 mg.

Stan przedcukrzycowy i cukrzyca

Na podstawie danych z badań fazy III stan przedcukrzycowy i cukrzyca nie miały żadnego klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na semaglutyd.

Immunogenność

Do rozwoju przeciwciał przeciwko semaglutydowi u pacjentów leczonych semaglutydem dochodziło rzadko (patrz punkt 4.8) i raczej nie miało wpływu na farmakokinetykę semaglutydu.

Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne semaglutydu były oceniane w badaniu klinicznym z udziałem młodzieży w wieku od 12 do 18 lat z otyłością lub nadwagą i co najmniej jednym współistniejącym schorzeniem związanym z nieprawidłową masą ciała (124 pacjentów, masa ciała 61,6-211,9 kg). Ekspozycja na semaglutyd u młodzieży była porównywalna do ekspozycji u dorosłych z otyłością lub nadwagą.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności semaglutydu u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym lub genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Efektom działania produktów leczniczych z grupy agonistów receptora GLP-1 u gryzoni są niestanowiące zagrożenia dla życia guzy tarczycy wywodzące się z komórek C. W trwających dwa lata badaniach nad rakotwórczością u szczurów i myszy semaglutyd w dawkach powodujących istotną klinicznie ekspozycję wywoływał guzy tarczycy wywodzące się z komórek C. Nie obserwowano występowania żadnych innych guzów związanych z tym leczeniem. Guzy wywodzące się z komórek C u gryzoni są wynikiem niegenotoksycznego, swoistego mechanizmu, w którym pośredniczy receptor GLP-1, na który gryzonie są szczególnie wrażliwe. Znaczenie tego mechanizmu u ludzi uznaje się za niewielkie, lecz nie można wykluczyć go całkowicie.

W badaniach płodności u szczurów semaglutyd nie wpływał na reprodukcyjność ani płodność samców. U samic przy dawkach powodujących zmniejszenie masy ciała matki stwierdzano wydłużenie cyklu oraz niewielkie skrócenie fazy ciała żółtego (owulacji).

W badaniach dotyczących rozwoju zarodkowo-płodowego szczurów semaglutyd wykazywał działanie embriotoksyczne przy ekspozycji mniejszej niż ekspozycja istotna klinicznie. Semaglutyd powodował znaczne zmniejszenie masy ciała matki oraz zmniejszenie przeżywalności i wzrostu zarodków. U płodów obserwowano ciężkie deformacje szkieletowe i trzewne, w tym wpływ na kości długie, żebra, kręgi, ogon, naczynia krwionośne i komory mózgu. Wyniki oceny mechanistycznej wskazują, że mechanizm embriotoksyczności obejmował zachodzące za pośrednictwem receptorów GLP-1 zaburzenie podaży substancji odżywczych do zarodka poprzez szczurzy pęcherzyk żółtkowy. Ze względu na różnice w anatomii i czynności pęcherzyka żółtkowego między poszczególnymi gatunkami oraz ze względu na brak ekspresji receptora GLP-1 w pęcherzyku żółtkowym u naczelnych innych niż ludzie, uznaje się za mało prawdopodobne, że opisywany mechanizm może mieć znaczenie u ludzi. Jednakże nie można wykluczyć bezpośredniego wpływu semaglutydu na płód.

W badaniach dotyczących toksycznego wpływu semaglutydu na rozwój królików i makaków (ang. cynomolgus monkeys) stwierdzono zwiększony odsetek poronień i nieznacznie zwiększoną

częstość nieprawidłowości rozwoju płodu przy klinicznie istotnej ekspozycji na semaglutyd. Obserwacje te były zbieżne ze znacznym zmniejszeniem masy ciała matki, wynoszącym do 16%. Nie wiadomo, czy obserwowane skutki miały związek ze zmniejszonym spożyciem pokarmów przez matkę poprzez bezpośredni wpływ GLP-1.

Dokonano oceny wzrostu i rozwoju pourodzeniowego makaków. Stwierdzono nieznacznie mniejsze rozmiary potomstwa przy urodzeniu, jednak w okresie karmienia piersią różnice ulegały zatarciu.

U młodych szczurów semaglutyd powodował opóźnienie dojrzewania płciowego zarówno samców, jak i samic. Obserwowane opóźnienia nie miały wpływu na płodność i zdolność do reprodukcji żadnej z płci, ani na zdolność utrzymania ciąży u samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz, jednodawkowy

Disodu fosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Kwas solny (do dostosowania pH)
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz, FlexTouch

Disodu fosforan dwuwodny
Glikol propylenowy
Fenol
Kwas solny (do dostosowania pH)
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz, jednodawkowy

2 lata.

Produkt leczniczy Wegovy można przechowywać poza lodówką przez maksymalnie 28 dni w temperaturze nieprzekraczającej 30°C. Jeśli wstrzykiwacz został wyjęty z lodówki na okres dłuższy niż 28 dni, należy go wyrzucić.

Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz, FlexTouch

Przed pierwszym użyciem: 3 lata.

Po pierwszym użyciu: 6 tygodni. Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C albo w lodówce (2°C – 8°C).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Przechowywać z dala od elementu chłodzącego.
Nie zamrażać.

Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz, jednodawkowy

Wstrzykiwacz przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz, FlexTouch

Na wstrzykiwacz, gdy nie jest w użyciu, należy nakładać nasadkę w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz, jednodawkowy

Szklana strzykawka 1 ml (szkło typu I) z dołączoną igłą ze stali nierdzewnej, ze sztywną osłonką igły (typu II/poliizopren) i tłokiem gumowym (typu I/chlorobutyl).

Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz, FlexTouch (0,25, 0,5 mg)

Szklany wkład 1,5 ml (szkło typu I) zamknięty na jednym końcu tłokiem gumowym (z gumy chlorobutylowej), a na drugim końcu aluminiową nasadką z wkładką laminowaną (gumą bromobutylową/poliizoprenem). Wkład umieszczony jest w jednorazowym fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu wykonanym z polipropylenu, polioksymetylenu, poliwęglanu i akrylonitrylu-butadienu-styrenu.

Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz, FlexTouch (1, 1,7 i 2,4 mg)

Szklany wkład 3 ml (szkło typu I) zamknięty na jednym końcu tłokiem gumowym (z gumy chlorobutylowej), a na drugim końcu aluminiową nasadką z wkładką laminowaną (gumą bromobutylową/poliizoprenem). Wkład umieszczony jest w jednorazowym fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu wykonanym z polipropylenu, polioksymetylenu, poliwęglanu i akrylonitrylu-butadienu-styrenu.

Wielkości opakowań

Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz, jednodawkowy (0,25; 0,5; 1; 1,7 i 2,4 mg)

Wielkość opakowania: 4 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze.

Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz, FlexTouch (0,25, 0,5, 1, i 1,7 mg)

Wielkość opakowania: 1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz i 4 jednorazowe igły NovoFine Plus.

Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz FlexTouch (2,4 mg)

Wielkości opakowań:

1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz i 4 jednorazowe igły NovoFine Plus.

3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze i 12 jednorazowych igieł NovoFine Plus.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produktu leczniczego Wegovy nie należy stosować, jeśli roztwór nie jest przezroczysty i bezbarwny.
Wstrzykiwacza nie należy używać, jeśli został zamrożony.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz, jednodawkowy

Wstrzykiwacz jest przeznaczony wyłącznie do podania dawki pojedynczej.

Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz, FlexTouch

Wstrzykiwacz jest przeznaczony do wielokrotnego użytku. Zawiera 4 dawki.

Pacjentom należy zalecić, aby usuwali igły do wstrzykiwań zgodnie z lokalnymi przepisami po każdym wstrzyknięciu i przechowywali wstrzykiwacz z produktem leczniczym Wegovy bez nałożonej igły do wstrzykiwań. Może to zapobiec blokowaniu się igieł, zanieczyszczeniu, zakażeniu, wyciekaniu roztworu i niedokładnemu dawkowaniu.

Wstrzykiwacz jest przeznaczony do stosowania tylko przez jedną osobę.

Produkt leczniczy Wegovy można podawać stosując igły 30G, 31G i 32G o długości do 8 mm.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06 stycznia 2022

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10/2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.