

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ozempic 0,25 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Ozempic 0,5 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Ozempic 1 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Ozempic 2 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ozempic 0,25 mg roztwór do wstrzykiwań

Jeden ml roztworu zawiera 1,34 mg semaglutylidu*. Jeden wstrzykiwacz zawiera 2 mg semaglutylidu* w 1,5 ml roztworu. Każda dawka zawiera 0,25 mg semaglutylidu w 0,19 ml roztworu.

Ozempic 0,5 mg roztwór do wstrzykiwań

1,5 ml: Jeden ml roztworu zawiera 1,34 mg semaglutylidu*. Jeden wstrzykiwacz zawiera 2 mg semaglutylidu* w 1,5 ml roztworu. Każda dawka zawiera 0,5 mg semaglutylidu w 0,37 ml roztworu.

3 ml: Jeden ml roztworu zawiera 0,68 mg semaglutylidu*. Jeden wstrzykiwacz zawiera 2 mg semaglutylidu* w 3 ml roztworu. Każda dawka zawiera 0,5 mg semaglutylidu w 0,74 ml roztworu.

Ozempic 1 mg roztwór do wstrzykiwań

Jeden ml roztworu zawiera 1,34 mg semaglutylidu*. Jeden wstrzykiwacz zawiera 4 mg semaglutylidu* w 3 ml roztworu. Każda dawka zawiera 1 mg semaglutylidu w 0,74 ml roztworu.

Ozempic 2 mg roztwór do wstrzykiwań

Jeden ml roztworu zawiera 2,68 mg semaglutylidu*. Jeden wstrzykiwacz zawiera 8 mg semaglutylidu* w 3 ml roztworu. Każda dawka zawiera 2 mg semaglutylidu w 0,74 ml roztworu.

* 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 lub prawie bezbarwny izotoniczny roztwór; pH = 7,4.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ozempic jest wskazany do stosowania u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym:

- w monoterapii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewskazane ze względu na nietolerancję lub istniejące przeciwwskazania,
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.

Wyniki badań klinicznych uwzględniające leczenie skojarzone, wpływ na kontrolę glikemii, incydenty sercowo-naczyniowe, incydenty nerkowe oraz badane populacje, patrz punkty 4.4, 4.5 oraz 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka początkowa wynosi 0,25 mg semaglutydu raz na tydzień. Po 4 tygodniach dawkę należy zwiększyć do 0,5 mg raz na tydzień. Po co najmniej 4 tygodniach przyjmowania dawki 0,5 mg raz na tydzień, dawkę można zwiększyć do 1 mg raz na tydzień w celu dodatkowej poprawy kontroli glikemii. Po co najmniej 4 tygodniach przyjmowania dawki 1 mg raz na tydzień, dawkę można zwiększyć do 2 mg raz na tydzień w celu dodatkowej poprawy kontroli glikemii.

Dawka 0,25 mg semaglutydu nie jest dawką podtrzymującą. Dawki większe niż 2 mg na tydzień nie są zalecane.

W przypadku dołączenia produktu leczniczego Ozempic do dotychczasowego leczenia metforminą i (lub) tiazolidynodionem lub inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) dotychczasowe dawki metforminy i (lub) tiazolidynodionu lub inhibitora SGLT2 mogą pozostać niezmienione.

Należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkty 4.4 i 4.8) w przypadku dołączenia produktu leczniczego Ozempic do dotychczasowego leczenia pochodną sulfonilomocznika lub insuliną.

Samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi nie jest konieczne w celu dostosowania dawki produktu leczniczego Ozempic. Samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi jest konieczne w celu dostosowania dawki pochodnej sulfonilomocznika i insuliny, zwłaszcza gdy rozpoczęto leczenie produktem Ozempic i zmniejszono dawkę insuliny. Zalecane jest stopniowe zmniejszanie dawki insuliny.

Pominięta dawka

W razie pominięcia dawki należy ją podać jak najszybciej, w ciągu 5 dni od daty pominięcia dawki. Jeśli upłynęło więcej niż 5 dni, nie należy przyjmować pominiętej dawki, zaś kolejną dawkę należy podać w uprzednio ustalonym dniu. W każdym przypadku pacjenci mogą wówczas powrócić do swojego dotychczasowego schematu dawkowania raz na tydzień.

Zmiana dnia przyjmowania dawki

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki w związku z wiekiem pacjenta.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Doświadczenie w stosowaniu semaglutydu u pacjentów z chorobą nerek w stadium końcowym jest ograniczone.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Doświadczenie w stosowaniu semaglutynu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczone. Leczenie tych pacjentów semaglutynem wymaga zachowania ostrożności (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności semaglutynu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie podskórne.

Produkt leczniczy Ozempic należy wstrzykiwać podskórnie w brzuch, udo lub ramię. Miejsce wstrzyknięcia można zmienić bez dostosowywania dawki. Produktu leczniczego Ozempic nie należy podawać dożylnie ani domięśniowo.

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

Dalsze wskazówki dotyczące stosowania znajdują się w punkcie 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.

Ogólne ostrzeżenia i środki ostrożności

Semaglutynu nie należy stosować u chorych na cukrzycę typu 1 ani w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej. Semaglutyn nie jest zamiennikiem insuliny. U pacjentów zależnych od insuliny zgłaszano występowanie cukrzycowej kwasicy ketonowej w wyniku nagłego przerwania podawania lub zmniejszenia dawki insuliny po rozpoczęciu leczenia agonistą receptora GLP-1 (patrz punkt 4.2).

Nie ma doświadczenia w leczeniu pacjentów z zastoinową niewydolnością serca klasy IV według NYHA, dlatego nie zaleca się stosowania semaglutynu w tej grupie pacjentów.

Zachłystnięcie podczas stosowania znieczulenia ogólnego lub głębokiej sedacji

U pacjentów poddanych znieczuleniu ogólnemu lub głębokiej sedacji i przyjmujących agonistów receptora GLP-1 występowały przypadki zachłystowego zapalenia płuc. Dlatego przed procedurą znieczulenia ogólnego lub głębokiej sedacji należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko występowania zawartości resztkowej w żołądku spowodowane opóźnionym opróżnianiem żołądka (patrz punkt 4.8).

Działanie na układ pokarmowy

Stosowanie agonistów receptora GLP-1 może wiązać się z reakcjami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego. Należy mieć to na uwadze podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności

nerek, ponieważ nudności, wymioty i biegunka mogą spowodować odwodnienie, które może być przyczyną pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 4.8).

Ostre zapalenie trzustki

Podczas stosowania agonistów receptora GLP-1 zaobserwowano występowanie ostrego zapalenia trzustki. Pacjentów należy poinformować o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy zaprzestać stosowania semaglutylu; po potwierdzeniu ostrego zapalenia trzustki leczenie semaglutylem nie powinno być wznowiane. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

Hipoglikemia

U pacjentów leczonych semaglutylem w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną może wystąpić zwiększone ryzyko hipoglikemii. Ryzyko hipoglikemii można zmniejszyć, obniżając dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny podczas rozpoczynania leczenia semaglutylem (patrz punkt 4.8).

Retinopatia cukrzycowa

U pacjentów z retinopatią cukrzycową leczonych insuliną i semaglutylem zaobserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań wynikających z retinopatii cukrzycowej (patrz punkt 4.8). Podczas stosowania semaglutylu u pacjentów z retinopatią cukrzycową leczonych insuliną należy zachować ostrożność. Takich pacjentów należy ściśle monitorować i prowadzić leczenie zgodnie z wytycznymi klinicznymi. Nagła poprawa kontroli glikemii jest związana z czasowym nasileniem retinopatii cukrzycowej, ale inne mechanizmy nie mogą być wykluczone.

Nie ma doświadczenia w leczeniu dawką 2 mg semaglutylu pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 z niekontrolowaną lub potencjalnie niestabilną retinopatią cukrzycową, dlatego nie zaleca się stosowania dawki 2 mg semaglutylu w tej grupie pacjentów.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Semaglutylid opóźnia opróżnianie żołądka i może wpływać na szybkość wchłaniania jednocześnie podawanych doustnych produktów leczniczych. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania semaglutylu u pacjentów otrzymujących doustne produkty lecznicze wymagające szybkiego wchłaniania w przewodzie pokarmowym.

Paracetamol

Jak wskazuje ocena farmakokinetyki paracetamolu podczas badania wykonanego po spożyciu standardowego posiłku, semaglutylid opóźnia opróżnianie żołądka. Wartości $AUC_{0-60min}$ oraz C_{max} paracetamolu zmniejszyły się odpowiednio o 27% i 23% po jednoczesnym zastosowaniu 1 mg semaglutylu. Całkowita ekspozycja na paracetamol (AUC_{0-5h}) nie uległa zmianie. Nie zaobserwowano istotnego klinicznie wpływu na szybkość opróżniania żołądka podczas stosowania dawki 2,4 mg semaglutylu przez 20 tygodni, prawdopodobnie z powodu efektu tolerancji. Nie ma konieczności dostosowywania dawki paracetamolu w przypadku podawania go jednocześnie z semaglutylem.

Doustne środki antykoncepcyjne

Nie przewiduje się zmniejszenia działania doustnych środków antykoncepcyjnych w wyniku ich stosowania z semaglutylem, ponieważ semaglutylid nie zmienił całkowitej ekspozycji na etynyloestradiol i na lewonorgestrel w stopniu istotnym klinicznie podczas stosowania złożonego

doustnego antykoncepcyjnego produktu leczniczego (0,03 mg etynyloestradiolu/0,15 mg lewonorgestrelu) jednocześnie z semaglutydem. 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.

Digoksyna

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

Metformina

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

Warfaryna i inne pochodne kumaryny

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), zaś działanie farmakodynamiczne warfaryny zmierzone z zastosowaniem międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. international normalised ratio, INR) nie zmieniło się w sposób klinicznie istotny. Odnotowano jednak przypadki obniżenia współczynnika INR podczas jednoczesnego stosowania acenokumarolu i semaglutydu. Po rozpoczęciu leczenia semaglutydem u pacjentów przyjmujących warfarynę lub inne pochodne kumaryny zaleca się częstsze monitorowanie INR.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobietom w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie antykoncepcji podczas leczenia semaglutydem.

Ciąża

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

Karmienie piersią

U szczurów w okresie laktacji semaglutyd przenikał do mleka. Semaglutyd nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią, gdyż nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią.

Płodność

Nie jest znany wpływ semaglutydu na płodność człowieka. Semaglutyd nie miał wpływu na płodność samców szczurów. U samic szczurów przy stosowaniu w dawkach powodujących zmniejszenie masy ciała matki, stwierdzano wydłużenie cyklu jajeczkowania oraz niewielkie zmniejszenie liczby owulacji (patrz punkt 5.3).

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W ośmiu badaniach klinicznych fazy IIIa 4792 pacjentów otrzymywało semaglutyd w maksymalnej dawce 1 mg. Najczęściej zgłaszanymi w czasie badań klinicznych działaniami niepożądanymi były zaburzenia żołądka i jelit, w tym nudności (bardzo często), biegunka (bardzo często) i wymioty (często). Objawy te były zwykle łagodne lub umiarkowane oraz krótkotrwałe.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 przedstawiono zestawienie działań niepożądanych zgłoszonych we wszystkich badaniach klinicznych fazy III (w tym w długoterminowym badaniu oceniającym incydenty sercowo-naczyniowe) oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z cukrzycą typu 2 (co opisano dokładniej w punkcie 5.1). Częstość działań niepożądanych (z wyjątkiem powikłań retinopatii cukrzycowej, patrz przypis w tabeli 1) określono na podstawie zbiorczych danych z badań fazy IIIa, z wykluczeniem badania klinicznego oceniającego incydenty sercowo-naczyniowe (więcej szczegółów zamieszczono pod tabelą).

Działania niepożądane wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. Częstość definiuje się w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) oraz częstość nieznana (częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o tej samej częstości, działania niepożądane są przedstawione według zmniejszającej się ciężkości.

Tabela 1 Częstość występowania działań niepożądanych semaglutylu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość ^c	reakcja anafilaktyczna	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia ^a podczas stosowania z insuliną lub pochodną sulfonilomocznika	hipoglikemia ^a podczas stosowania z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi zmniejszenie apetytu			
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy	zaburzenia smaku		
Zaburzenia oka		powikłania wynikające z retinopatii cukrzycowej ^b			
Zaburzenia serca			przyspieszenie częstości akcji serca		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności biegunka	wymioty ból brzucha wzdęcie brzucha	ostre zapalenie trzustki opóźnione		niedrożność jelit ^d

		zaparcie dyspepsja zapalenie żołądka choroba refluksowa przełyku odbijanie się nadmierne wytwarzanie gazów jelitowych	opróżnianie żołądka		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		kamica żółciowa			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					obrzęk naczynioruchowy ^d
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie	reakcje w miejscu wstrzyknięcia		
Badania diagnostyczne		zwiększona aktywność lipazy zwiększona aktywność amylazy zmniejszenie masy ciała			

^{a)} Hipoglikemia zdefiniowana jako ciężka (wymagająca pomocy innej osoby) lub objawowa z jednoczesnym stężeniem glukozy we krwi <3,1 mmol/l.

^{b)} Na powikłania wynikające z retinopatii cukrzycowej składają się: konieczność fotokoagulacji siatkówki, konieczność leczenia preparatami podawanymi do ciała szklistego, krwotok do ciała szklistego, utrata wzroku związana z cukrzycą (niezbyt często). Częstość określona na podstawie badania klinicznego oceniającego incydenty sercowo-naczyniowe.

^{c)} Termin ogólny obejmujący także zdarzenia niepożądane związane z nadwrażliwością, takie jak wysypka i pokrzywka.

^{d)} Na podstawie informacji uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Trwające dwa lata badanie kliniczne oceniające incydenty sercowo-naczyniowe i bezpieczeństwo

W populacji pacjentów obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, profil działań niepożądanych był podobny do profilu zaobserwowanego w innych badaniach fazy IIIa (opisanych w punkcie 5.1).

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

Nie obserwowano przypadków ciężkiej hipoglikemii podczas stosowania semaglutynu w monoterapii. Ciężką hipoglikemię obserwowano głównie podczas stosowania semaglutynu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (1,2% pacjentów, 0,03 zdarzenia na pacjento-rok) lub insuliną (1,5% pacjentów, 0,02 zdarzenia na pacjento-rok). Kilka przypadków (0,1% pacjentów, 0,001 zdarzenia na pacjento-rok) zaobserwowano podczas stosowania semaglutynu w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi innymi niż pochodne sulfonilomocznika.

Hipoglikemia, zgodnie z klasyfikacją Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (American Diabetes Association, ADA), wystąpiła u 11,3% pacjentów (0,3 zdarzenia na pacjento-rok) po dodaniu semaglutynu w dawce 1 mg do inhibitora SGLT2 w badaniu SUSTAIN 9 w porównaniu z 2,0% (0,04 zdarzenia na pacjento-rok) pacjentów otrzymujących placebo. Ciężką hipoglikemię odnotowano odpowiednio u 0,7% (0,01 zdarzenia na pacjento-rok) i 0% pacjentów.

W trwającym 40 tygodni badaniu fazy IIIb u pacjentów otrzymujących semaglutyn w dawce 1 mg i 2 mg większość przypadków hipoglikemii (45 z 49 epizodów) wystąpiła, gdy semaglutyn był stosowany w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem lub insuliną. Podsumowując, wyniki badania nie wykazały zwiększonego ryzyka hipoglikemii po podaniu semaglutynu w dawce 2 mg.

Reakcje niepożądane ze strony układu pokarmowego

U odpowiednio 17% oraz 19,9% pacjentów leczonych semaglutydem w dawce 0,5 mg oraz 1 mg wystąpiły nudności, u 12,2% oraz 13,3% biegunka, zaś u 6,4% oraz 8,4% wymioty. W większości objawy były łagodne lub umiarkowane oraz krótkotrwałe. Doprowadziły one do zaprzestania leczenia u 3,9% oraz 5% pacjentów. Zdarzenia tego typu zgłaszano najczęściej w pierwszych miesiącach stosowania leczenia.

U pacjentów z małą masą ciała leczonych semaglutydem może wystąpić więcej objawów niepożądanych ze strony układu pokarmowego.

W trwającym 40 tygodni badaniu fazy IIIb u pacjentów otrzymujących semaglutyd w dawce 1 mg i 2 mg nudności występowały u podobnego odsetka pacjentów leczonych zarówno semaglutydem w dawce 1 mg, jak i 2 mg. Biegunka i wymioty wystąpiły u większego odsetka pacjentów leczonych semaglutydem w dawce 2 mg niż semaglutydem w dawce 1 mg. Reakcje niepożądane ze strony układu pokarmowego doprowadziły do przerwania leczenia u podobnego odsetka pacjentów leczonych semaglutydem w dawce 1 mg oraz 2 mg.

W przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorem SGLT2 w badaniu SUSTAIN 9, zaparcia i choroba refluksowa przełyku wystąpiły odpowiednio u 6,7% i 4% pacjentów leczonych semaglutydem w dawce 1 mg, w porównaniu z brakiem zdarzeń u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania tych zdarzeń nie uległa zmniejszeniu wraz z upływem czasu.

Ostre zapalenie trzustki

Częstość potwierdzonego rozpoznania ostrego zapalenia trzustki zgłaszanego w badaniach klinicznych fazy IIIa wynosiła odpowiednio 0,3% dla semaglutydu i 0,2% dla leku porównawczego. W trwającym dwa lata badaniu klinicznym oceniającym ryzyko sercowo-naczyniowe częstość potwierdzonego rozpoznania ostrego zapalenia trzustki wynosiła 0,5% dla semaglutydu i 0,6% dla placebo (patrz punkt 4.4).

Powikłania wynikające z retinopatii cukrzycowej

W trwającym dwa lata badaniu klinicznym wzięło udział 3297 pacjentów z cukrzycą typu 2 obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, z długim czasem trwania cukrzycy i nieprawidłowo kontrolowanym stężeniem glukozy we krwi. Oceniane w trakcie badania powikłania wynikające z retinopatii cukrzycowej wystąpiły u większej liczby pacjentów leczonych semaglutydem (3%) w porównaniu do placebo (1,8%). Zdarzenia te obserwowano u pacjentów z potwierdzoną retinopatią cukrzycową leczonych insuliną. Różnica pomiędzy leczonymi grupami pojawiła się na początku badania i utrzymywała się przez cały czas trwania badania. Systematyczna ocena powikłań wynikających z retinopatii cukrzycowej była przeprowadzana tylko w badaniu dotyczącym zdarzeń sercowo-naczyniowych. W badaniach klinicznych trwających do 1 roku obejmujących 4807 pacjentów z cukrzycą typu 2 działania niepożądane dotyczące retinopatii cukrzycowej zgłoszono w podobnym odsetku u osób leczonych semaglutydem (1,7%) i lekami porównawczymi (2,0%).

Odstawienie produktu w wyniku działania niepożądanego

Częstość przypadków odstawienia produktu na skutek działań niepożądanych wynosiła odpowiednio 6,1% i 8,7% w przypadku pacjentów leczonych dawką 0,5 mg i 1 mg semaglutydu w porównaniu do 1,5% w przypadku stosowania placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do odstawienia produktu były zaburzenia układu pokarmowego.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. wysypka w miejscu wstrzyknięcia, rumień) odnotowano u 0,6% i 0,5% pacjentów przyjmujących semaglutyd w dawkach odpowiednio 0,5 mg i 1 mg. Objawy te były zwykle łagodne.

Immunogenność

W związku z potencjalnymi właściwościami immunogennymi produktów leczniczych zawierających białka lub peptydy, u osób stosujących semaglutyd może dojść do wytworzenia przeciwciał przeciwko semaglutydowi. Odsetek pacjentów z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko semaglutydowi w dowolnym czasie po zakończeniu badań był mały (1–3%); na końcu badania

u żadnego z pacjentów nie występowały przeciwciała neutralizujące przeciwko semaglutydowi ani przeciwciała przeciwko semaglutydowi z neutralizującym wpływem na endogenny GLP-1.

Przyspieszenie częstości akcji serca

W przypadku stosowania agonistów receptora GLP-1 zaobserwowano przyspieszenie częstości akcji serca. U pacjentów leczonych produktem Ozempic w badaniach fazy IIIa zaobserwowano zwiększenie ilości uderzeń serca na minutę średnio o 1 do 6 uderzeń na minutę w stosunku do wartości wyjściowej od 72 do 76 uderzeń na minutę. W długoterminowym badaniu z udziałem osób z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, po 2 latach leczenia zaobserwowano przyspieszenie częstości akcji serca powyżej 10 uderzeń na minutę u 16% pacjentów leczonych produktem Ozempic w porównaniu do 11% pacjentów przyjmujących placebo.

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

W trakcie badań klinicznych odnotowano przypadki przedawkowania pojedynczej dawki do 4 mg i do 4 mg w ciągu tygodnia. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były nudności. Wszyscy pacjenci powrócili do zdrowia bez powikłań.

Brak specjalnego antidotum w przypadku przedawkowania semaglutyd. W przypadku przedawkowania należy podjąć odpowiednie leczenie objawowe w zależności od przedmiotowych i podmiotowych objawów klinicznych. Może istnieć konieczność przedłużenia obserwacji i leczenia objawów z uwagi na długi okres półtrwania semaglutyd wynoszący około 1 tygodnia (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Semaglutyd to analog GLP-1 wykazujący 94% homologii sekwencji z ludzkim GLP-1. Semaglutyd pełni rolę agonisty receptora GLP-1; selektywnie wiąże się z receptorem GLP-1 aktywując go, podobnie jak natywny GLP-1.

GLP-1 to fizjologiczny hormon o wielorakim działaniu w zakresie regulowania apetytu i stężenia glukozy, czynności układu sercowo-naczyniowego oraz czynności nerek. Jego wpływ na stężenie glukozy i apetyt jest związany z receptorami GLP-1 znajdującymi się w trzustce i mózgu.

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 wydzielania glukagonu.

Semaglutyd zmniejsza masę ciała i masę tłuszczową w wyniku zmniejszenia podaży kalorii, w tym hamowania apetytu. Ponadto semaglutyd zmniejsza ochotę na pokarmy wysokotłuszczowe.

Receptory GLP-1 występują również w sercu, naczyniach układu krążenia, układzie immunologicznym i nerkach. Mechanizm działania semaglutynu jest prawdopodobnie wieloczynnikowy. Pośrednie efekty są wykazane poprzez korzystny wpływ semaglutynu na stężenie lipidów w osoczu, obniżenie skurczowego ciśnienia krwi i zmniejszenie stanu zapalnego obserwowane w badaniach klinicznych, jednak prawdopodobne jest również działanie bezpośrednie. W badaniach na zwierzętach semaglutyd zmniejszał rozwój miażdżycy tętnic poprzez zapobieganie rozwojowi blaszki miażdżycowej i zmniejszanie stanu zapalnego blaszki.

Dane kliniczne wykazały, że semaglutyd zmniejszał albuminurię u pacjentów z chorobami nerek.

Działanie farmakodynamiczne

Wszystkie oceny farmakodynamiczne wykonano po 12 tygodniach leczenia (włączając zwiększanie dawki) w stanie równowagi podczas stosowania dawki 1 mg semaglutynu raz na tydzień.

Stężenie glukozy na czczo i po posiłkach

Semaglutyd zmniejsza stężenie glukozy na czczo i po posiłkach. U pacjentów z cukrzycą typu 2 stosowanie dawki 1 mg semaglutynu powodowało bezwzględne zmniejszenie stężenia glukozy w stosunku do wartości wyjściowej (mmol/l) oraz względne zmniejszenie w porównaniu do placebo (%) w odniesieniu do glukozy na czczo (1,6 mmol/l; zmniejszenie o 22%), glukozy 2 godziny po posiłku (4,1 mmol/l; zmniejszenie o 37%), średniego stężenia glukozy w ciągu 24 godzin (1,7 mmol/l; zmniejszenie o 22%) i wahań stężenia glukozy po 3 posiłkach (0,6–1,1 mmol/l) w porównaniu do placebo. Semaglutyd zmniejszał stężenie glukozy na czczo po pierwszej dawce.

Czynność komórek beta i wydzielanie insuliny

Semaglutyd poprawia czynność komórek beta. W porównaniu do placebo semaglutyd poprawiał pierwszą i drugą fazę wydzielania insuliny, powodując odpowiednio trzykrotny i dwukrotny wzrost wydzielania oraz zwiększał maksymalną zdolność wydzielania w komórkach beta u pacjentów z cukrzycą typu 2. Ponadto w porównaniu do placebo semaglutyd zwiększał stężenie insuliny na czczo.

Wydzielanie glukagonu

Semaglutyd zmniejsza stężenie glukagonu na czczo i po posiłkach. U pacjentów z cukrzycą typu 2 semaglutyd powodował następujące względne zmniejszenie stężenia glukagonu w porównaniu do placebo: stężenie glukagonu na czczo (o 8–21%), stężenie glukagonu po posiłkach (o 14–15%) i średnie stężenie glukagonu w ciągu 24 godzin (o 12%).

Wydzielanie insuliny i glukagonu zależne od stężenia glukozy

Semaglutyd zmniejszał duże stężenia glukozy we krwi poprzez pobudzenie wydzielania insuliny i zmniejszenie wydzielania glukagonu w sposób zależny od stężenia glukozy. Podczas leczenia semaglutynem szybkość wydzielania insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 2 była porównywalna do szybkości wydzielania insuliny u osób zdrowych.

Podczas wywołanej hipoglikemii semaglutyd w porównaniu do placebo nie zmienił przeciwwregulacyjnych odpowiedzi w postaci zwiększonego stężenia glukagonu i nie zaburzał zmniejszenia stężenia peptydu C u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Opróżnianie żołądka

Semaglutyd wywoływał niewielkie opóźnienie we wczesnym poposiłkowym opróżnianiu żołądka, zmniejszając tym samym szybkość, z jaką glukoza pojawiała się we krwi krążącej po posiłku.

Apetyt, podaż kalorii i dobór pokarmów

W porównaniu z placebo semaglutyd powodował zmniejszenie przyjmowania kalorii w 3 kolejnych dowolnie złożonych posiłkach o 18–35%. Pozostawało to w zgodności z wywołanym przez

semaglutyd hamowaniem apetytu na czczo i po posiłkach, lepszą kontrolą spożywania posiłków, mniejszą liczbą epizodów nagłego głodu oraz względnie mniejszą ochotą na pokarmy wysokotłuszczowe.

Stężenie lipidów na czczo i po posiłkach

Semaglutyd w porównaniu do placebo zmniejszał stężenia triglicerydów i cholesterolu we frakcji lipoprotein o bardzo małej gęstości (ang. very low density lipoprotein, VLDL) odpowiednio o 12% i 21%. Poposiłkowa odpowiedź w postaci zmiany stężenia triglicerydów i VLDL po spożyciu wysokotłuszczowego posiłku uległa zmniejszeniu o >40%.

Badanie elektrofizjologiczne serca (QTc)

Wpływ semaglutylu na repolaryzację serca analizowano w szczegółowym badaniu QTc. Semaglutyd w dawkach do 1,5 mg w stanie równowagi nie wydłużał odstępów QTc.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Celem leczenia cukrzycy typu 2 jest poprawa kontroli glikemii, zmniejszenie zachorowalności i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych, zmniejszenie masy ciała oraz zmniejszenie ryzyka postępu przewlekłej choroby nerek.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania semaglutylu w dawce 0,5 mg i 1 mg raz na tydzień oceniano w sześciu randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych fazy IIIa prowadzonych z udziałem 7215 pacjentów z cukrzycą typu 2 (4107 pacjentów leczonych semaglutylem). W pięciu badaniach (SUSTAIN 1–5) głównym celem była ocena skuteczności kontroli glikemii, zaś w jednym badaniu (SUSTAIN 6) głównym celem była ocena zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania semaglutylu w dawce 2 mg raz na tydzień oceniano w badaniu klinicznym fazy IIIb (SUSTAIN FORTE) z udziałem 961 pacjentów.

W celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania semaglutylu w dawce 0,5 mg i 1 mg raz na tydzień oraz dulaglutylu w dawce odpowiednio 0,75 mg i 1,5 mg raz na tydzień, przeprowadzono dodatkowo badanie kliniczne fazy IIIb (SUSTAIN 7) z udziałem 1201 pacjentów. Badanie fazy IIIb (SUSTAIN 9) przeprowadzono w celu zbadania skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylu jako leczenia dodanego do terapii inhibitorem SGLT2.

Podczas leczenia semaglutylem wykazano trwale, statystycznie częstsze i klinicznie istotne zmniejszenie stężenia HbA_{1c} i masy ciała w okresie do dwóch lat w porównaniu z placebo i leczeniem porównawczym (sitagliptyna, insulina glargine, eksenatyd ER i dulaglutyd).

Skuteczność semaglutylu była niezależna od wieku, płci, rasy, pochodzenia etnicznego, wyjściowej wartości BMI, wyjściowej masy ciała (kg), czasu trwania cukrzycy oraz stopnia zaburzenia czynności nerek.

Wyniki dotyczą okresu, w którym leczenie stosowano u wszystkich zrandomizowanych uczestników (analizy oparte na mieszanych modelach powtarzanych pomiarów lub wielokrotnej imputacji).

Ponadto przeprowadzone zostało badanie fazy IIIb (SUSTAIN 11), mające na celu ocenę efektu działania semaglutylu w porównaniu do insuliny aspart, oba stosowane jako leczenie dodane do metforminy przy dostosowanej dawce insuliny glargine (U100).

Przeprowadzono badanie kliniczne fazy IIIb oceniające incydenty nerkowe (FLOW) z udziałem 3533 pacjentów, mające na celu ocenę działania semaglutylu w dawce 1 mg przyjmowanego raz w tygodniu w porównaniu do placebo, na progresję zaburzeń czynności nerek u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek.

Szczegółowe informacje zostały podane poniżej.

SUSTAIN 1 – Monoterapia

W trwającym 30 tygodni badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, 388 pacjentów z cukrzycą w niewystarczającym stopniu kontrolowaną za pomocą diety i wysiłku fizycznego zrandomizowano do grup przyjmujących semaglutyd w dawce 0,5 mg lub 1 mg raz na tydzień lub placebo.

Tabela 2 SUSTAIN 1: Wyniki po 30 tygodniach badania

	Semaglutyd 0,5 mg	Semaglutyd 1 mg	Placebo
Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (Intent-to-Treat, ITT) (N)	128	130	129
HbA_{1c} (%)			
Wartość wyjściowa (średnia)	8,1	8,1	8,0
Zmiana po 30 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-1,5	-1,6	0
Różnica w porównaniu z placebo [95% CI]	-1,4 [-1,7; -1,1] ^a	-1,5 [-1,8; -1,2] ^a	-
Pacjenci (%), którzy osiągnęli HbA_{1c} <7%	74	72	25
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)			
Wartość wyjściowa (średnia)	9,7	9,9	9,7
Zmiana po 30 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-2,5	-2,3	-0,6
Masa ciała (kg)			
Wartość wyjściowa (średnia)	89,8	96,9	89,1
Zmiana po 30 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-3,7	-4,5	-1,0
Różnica w porównaniu z placebo [95% CI]	-2,7 [-3,9; -1,6] ^a	-3,6 [-4,7; -2,4] ^a	-

^ap <0,0001 (dwustronny) dla przewagi

SUSTAIN 2 – Semaglutyd w porównaniu do sitagliptyny, oba w skojarzeniu z 1–2 doustnymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi (metforminą i (lub) tiazolidynodionami)

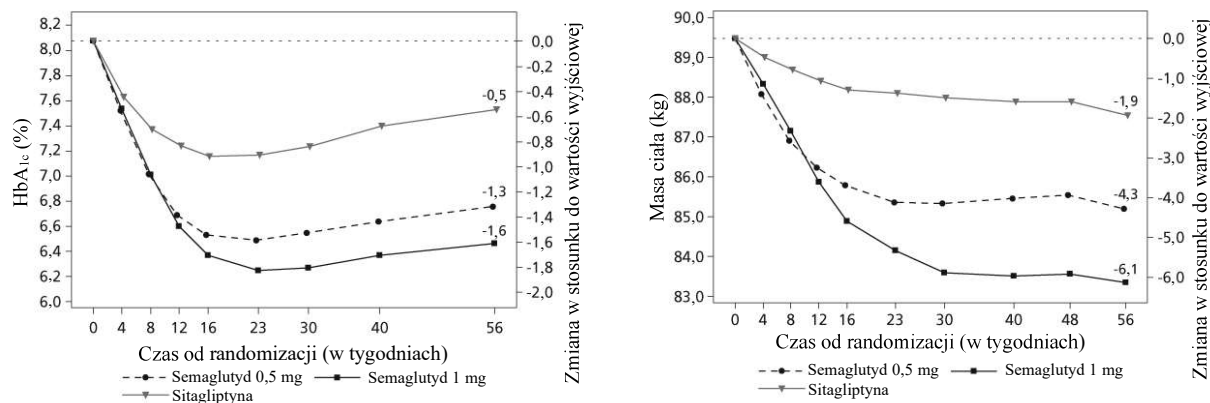
W trwającym 56 tygodni badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z aktywną kontrolą, populację 1231 pacjentów zrandomizowano do grup przyjmujących semaglutyd w dawce 0,5 mg raz na tydzień, semaglutyd w dawce 1 mg raz na tydzień lub sitagliptynę w dawce 100 mg raz na dobę, w skojarzeniu z metforminą (94%) i (lub) tiazolidynodionami (6%).

Tabela 3 SUSTAIN 2: Wyniki po 56 tygodniach badania

	Semaglutyd 0,5 mg	Semaglutyd 1 mg	Sitagliptyna 100 mg
Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (Intent-to-Treat, ITT) (N)	409	409	407
HbA_{1c} (%)			
Wartość wyjściowa (średnia)	8,0	8,0	8,2
Zmiana po 56 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-1,3	-1,6	-0,5
Różnica w porównaniu z sitagliptyną [95% CI]	-0,8 [-0,9; -0,6] ^a	-1,1 [-1,2; -0,9] ^a	-
Pacjenci (%), którzy osiągnęli HbA_{1c} <7%	69	78	36
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)			
Wartość wyjściowa (średnia)	9,3	9,3	9,6
Zmiana po 56 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-2,1	-2,6	-1,1

Masa ciała (kg)			
Wartość wyjściowa (średnia)	89,9	89,2	89,3
Zmiana po 56 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-4,3	-6,1	-1,9
Różnica w porównaniu z sitagliptyną [95% CI]	-2,3 [-3,1; -1,6] ^a	-4,2 [-4,9; -3,5] ^a	-

^ap < 0,0001 (dwustronny) dla przewagi



Rysunek 1 Średnia zmiana wartości HbA_{1c} (%) i masy ciała (kg) od poziomu wyjściowego do 56. tygodnia badania

SUSTAIN 7 – Semaglutyd w porównaniu do dulaglutylu, oba w skojarzeniu z metforminą

W trwającym 40 tygodni badaniu prowadzonym metodą otwartej próby 1201 pacjentów, którzy przyjmowali metforminę zrandomizowano do równolicznych grup, w których pacjenci przyjmowali odpowiednio semaglutyd w dawce 0,5 mg, dulaglutyd w dawce 0,75 mg, semaglutyd w dawce 1 mg lub dulaglutyd w dawce 1,5 mg, wszystkie podawane raz na tydzień. W badaniu porównano semaglutyd w dawce 0,5 mg do dulaglutylu w dawce 0,75 mg oraz semaglutyd w dawce 1 mg do dulaglutylu w dawce 1,5 mg.

Zaburzenia żołądka i jelit były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi i występowały u podobnego odsetka pacjentów przyjmujących semaglutyd w dawce 0,5 mg [129 pacjentów (43%)], semaglutyd w dawce 1 mg [133 pacjentów (44%)] i dulaglutyd w dawce 1,5 mg [143 pacjentów (48%)]; zaburzenia żołądka i jelit wystąpiły u mniejszej liczby pacjentów, którzy przyjmowali dulaglutyd w dawce 0,75 mg [100 pacjentów (33%)].

W tygodniu 40. zanotowano przyspieszenie tętna w przypadku semaglutylu (0,5 mg i 1 mg) o odpowiednio 2,4 i 4,0 uderzeń/min oraz w przypadku dulaglutylu (0,75 mg i 1,5 mg) o odpowiednio 1,6 i 2,1 uderzeń/min.

Tabela 4 SUSTAIN 7: Wyniki po 40 tygodniach badania

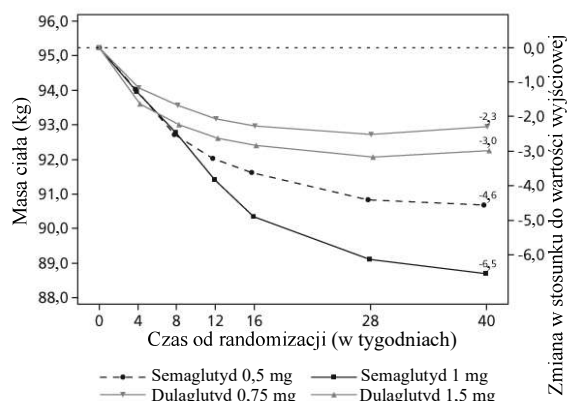
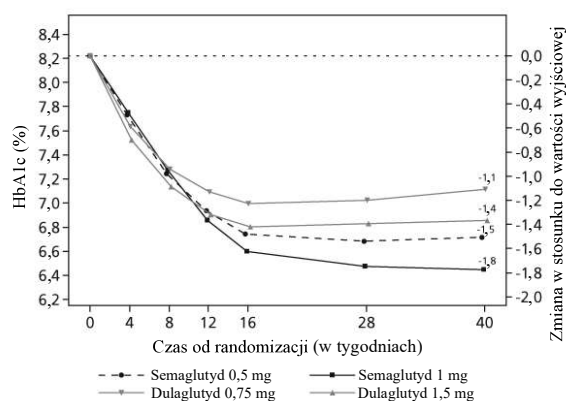
	Semaglutyd 0,5 mg	Semaglutyd 1 mg	Dulaglutyd 0,75 mg	Dulaglutyd 1,5 mg
Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (Intent-to-Treat, ITT) (N)	301	300	299	299
HbA_{1c} (%)				
Wartość wyjściowa (średnia)	8,3	8,2	8,2	8,2
Zmiana po 40 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-1,5	-1,8	-1,1	-1,4
Różnica w porównaniu z dulaglutylem [95% CI]	-0,4 ^b [-0,6; -0,2] ^a	-0,4 ^c [-0,6; -0,3] ^a	-	-
Pacjenci (%), którzy osiągnęli HbA_{1c} <7%	68	79	52	67
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)				
Wartość wyjściowa (średnia)	9,8	9,8	9,7	9,6

Zmiana po 40 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-2,2	-2,8	-1,9	-2,2
Masa ciała (kg)				
Wartość wyjściowa (średnia)	96,4	95,5	95,6	93,4
Zmiana po 40 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-4,6	-6,5	-2,3	-3,0
Różnica w porównaniu z dulaglutydem [95% CI]	-2,3 ^b [-3,0; -1,5] ^a	-3,6 ^c [-4,3; -2,8] ^a	-	-

^ap <0,0001 (dwustronny) dla przewagi

^bsemaglutyd 0,5 mg w porównaniu do dulaglutylu 0,75 mg

^csemaglutyd 1 mg w porównaniu do dulaglutylu 1,5 mg



Rysunek 2 Średnia zmiana wartości HbA_{1c} (%) i masy ciała (kg) od wartości wyjściowej do wartości w 40. tygodniu badania

SUSTAIN 3 – Semaglutyd w porównaniu do eksenatydu ER, oba w skojarzeniu z metforminą lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika

W trwającym 56 tygodni badaniu prowadzonym metodą otwartej próby 813 pacjentów przyjmujących metforminę w monoterapii (49%) lub metforminę i pochodną sulfonilomocznika (45%) lub inne leki (6%) zrandomizowano do grup przyjmujących semaglutyd w dawce 1 mg lub eksenatyd ER w dawce 2 mg raz na tydzień.

Tabela 5 SUSTAIN 3: Wyniki po 56 tygodniach badania

	Semaglutyd 1 mg	Eksenatyd ER 2 mg
Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (Intent-to-Treat, ITT) (N)	404	405
HbA_{1c} (%)		
Wartość wyjściowa (średnia)	8,4	8,3
Zmiana po 56 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-1,5	-0,9
Różnica w porównaniu z eksenatydem [95% CI]	-0,6 [-0,8; -0,4] ^a	-
Pacjenci (%), którzy osiągnęli HbA_{1c} <7%	67	40
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)		
Wartość wyjściowa (średnia)	10,6	10,4
Zmiana po 56 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-2,8	-2,0
Masa ciała (kg)		
Wartość wyjściowa (średnia)	96,2	95,4
Zmiana po 56 tygodniach	-5,6	-1,9

w stosunku do wartości wyjściowej		
Różnica w porównaniu z eksenatydem [95% CI]	-3,8 [-4,6; -3,0] ^a	-

^ap <0,0001 (dwustronny) dla przewagi

SUSTAIN 4 – Semaglutyd w porównaniu do insuliny glargine, oba w skojarzeniu z 1–2 doustnymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi (metforminą lub metforminą i pochodną sulfonylomocznika)

W trwającym 30 tygodni badaniu prowadzonym metodą otwartej próby z użyciem leku porównawczego, populację 1089 pacjentów zrandomizowano do grup przyjmujących semaglutyd w dawce 0,5 mg raz na tydzień, semaglutyd w dawce 1 mg raz na tydzień lub insulinę glargine raz na dobę łącznie z leczeniem podstawowym metforminą (48%) lub metforminą i pochodną sulfonylomocznika (51%).

Tabela 6 SUSTAIN 4: Wyniki po 30 tygodniach badania

	Semaglutyd 0,5 mg	Semaglutyd 1 mg	Insulina glargine
Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (Intent-to-Treat, ITT) (N)	362	360	360
HbA_{1c} (%)			
Wartość wyjściowa (średnia)	8,1	8,2	8,1
Zmiana po 30 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-1,2	-1,6	-0,8
Różnica w porównaniu z insuliną glargine [95% CI]	-0,4 [-0,5; -0,2] ^a	-0,8 [-1,0; -0,7] ^a	-
Pacjenci (%), którzy osiągnęli HbA_{1c} <7%	57	73	38
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)			
Wartość wyjściowa (średnia)	9,6	9,9	9,7
Zmiana po 30 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-2,0	-2,7	-2,1
Masa ciała (kg)			
Wartość wyjściowa (średnia)	93,7	94,0	92,6
Zmiana po 30 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-3,5	-5,2	+1,2
Różnica w porównaniu z insuliną glargine [95% CI]	-4,6 [-5,3; -4,0] ^a	-6,34 [-7,0; -5,7] ^a	-

^ap <0,0001 (dwustronny) dla przewagi

SUSTAIN 5 – Semaglutyd w porównaniu do placebo, oba w skojarzeniu z insuliną bazową

W trwającym 30 tygodni badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, 397 pacjentów z cukrzycą w niewystarczającym stopniu kontrolowaną insuliną bazową z metforminą lub bez metforminy, zrandomizowano do grup przyjmujących semaglutyd w dawce 0,5 mg raz na tydzień, semaglutyd w dawce 1 mg raz na tydzień lub placebo.

Tabela 7 SUSTAIN 5: Wyniki po 30 tygodniach badania

	Semaglutyd 0,5 mg	Semaglutyd 1 mg	Placebo
Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (Intent-to-Treat, ITT) (N)	132	131	133
HbA_{1c} (%)			
Wartość wyjściowa (średnia)	8,4	8,3	8,4
Zmiana po 30 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-1,4	-1,8	-0,1
Różnica w porównaniu z placebo [95% CI]	-1,4 [-1,6; -1,1] ^a	-1,8 [-2,0; -1,5] ^a	-
Pacjenci (%), którzy osiągnęli HbA_{1c}	61	79	11

<7%			
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)			
Wartość wyjściowa (średnia)	8,9	8,5	8,6
Zmiana po 30 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-1,6	-2,4	-0,5
Masa ciała (kg)			
Wartość wyjściowa (średnia)	92,7	92,5	89,9
Zmiana po 30 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-3,7	-6,4	-1,4
Różnica w porównaniu z placebo [95% CI]	-2,3 [-3,3; -1,3] ^a	-5,1 [-6,1; -4,0] ^a	-

^ap <0,0001 (dwustronny) dla przewagi

SUSTAIN FORTE – Semaglutyd w dawce 2 mg w porównaniu do semaglutylu w dawce 1 mg

W trwającym 40 tygodni badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby 961 pacjentów w niewystarczającym stopniu kontrolowanych podczas leczenia metforminą z sulfonilomocznikiem lub bez sulfonilomocznika zrandomizowano do grup przyjmujących semaglutyd w dawce 2 mg raz na tydzień lub semaglutyd w dawce 1 mg raz na tydzień.

Leczenie semaglutylem w dawce 2 mg spowodowało uzyskanie statystycznie istotnie większego zmniejszenia stężenia HbA_{1c} po 40 tygodniach w porównaniu do leczenia semaglutylem w dawce 1 mg.

Tabela 8 SUSTAIN FORTE: Wyniki po 40 tygodniach badania

	Semaglutyd 1 mg	Semaglutyd 2 mg
Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (Intent-to-Treat, ITT) (N)	481	480
HbA_{1c} (%)		
Wartość wyjściowa (średnia)	8,8	8,9
Zmiana po 40 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-1,9	-2,2
Różnica w porównaniu z semaglutylem w dawce 1 mg [95% CI]	-	-0,2 [-0,4; -0,1] ^a
Pacjenci (%), którzy osiągnęli HbA_{1c} <7%	58	68
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)		
Wartość wyjściowa (średnia)	10,9	10,7
Zmiana po 40 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-3,1	-3,4
Masa ciała (kg)		
Wartość wyjściowa (średnia)	98,6	100,1
Zmiana po 40 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-6,0	-6,9
Różnica w porównaniu z semaglutylem w dawce 1 mg [95% CI]		-0,9 [-1,7; -0,2] ^b

^ap <0,001 (dwustronny) dla przewagi

^bp <0,05 (dwustronny) dla przewagi

SUSTAIN 9 - Semaglutyd w porównaniu do placebo jako leczenie dodane do inhibitora SGLT2 z lub bez metforminy lub sulfonilomocznika

W trwającym 30 tygodni badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, 302 pacjentów z cukrzycą w niewystarczającym stopniu kontrolowaną podczas leczenia

inhibitorem SGLT2 z lub bez metforminy lub sulfonilomocznika, przydzielono losowo do grupy otrzymującej semaglutyd w dawce 1,0 mg raz w tygodniu lub do grupy otrzymującej placebo.

Tabela 9 SUSTAIN 9: Wyniki po 30 tygodniach badania

	Semaglutyd 1 mg	Placebo
Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (Intent-to-Treat, ITT) (N)	151	151
HbA_{1c} (%)		
Wartość wyjściowa (średnia)	8,0	8,1
Zmiana po 30 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-1,5	-0,1
Różnica w porównaniu z placebo [95% CI]	-1,4 [-1,6; -1,2] ^a	-
Pacjenci (%), którzy osiągnęli HbA_{1c} <7%	78,7	18,7
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)		
Wartość wyjściowa (średnia)	9,1	8,9
Zmiana po 30 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-2,2	0,0
Masa ciała (kg)		
Wartość wyjściowa (średnia)	89,6	93,8
Zmiana po 30 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej	-4,7	-0,9
Różnica w porównaniu z placebo [95% CI]	-3,8 [-4,7; -2,9] ^a	-

^ap <0,0001 (dwustronny) dla przewagi, skorygowany pod względem wielokrotności na podstawie hierarchicznego schematu badania wartości HbA_{1c} i masy ciała

SUSTAIN 11 – Semaglutyd w porównaniu do insuliny aspart, jako leczenie dodane do insuliny glargine i metforminy

W trwającym 52 tygodnie otwartym badaniu klinicznym 1784 uczestników z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, po trwającym 12 tygodni wstępnym okresie leczenia insuliną glargine i metforminą, zostało zrandomizowanych w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej semaglutyd raz w tygodniu (0,5 mg lub 1,0 mg) lub insulinę aspart trzy razy dziennie. We włączonej do badania populacji czas trwania cukrzycy wynosił 13,4 lat, średnia wartość HbA_{1c} wynosiła 8,6% a docelowa wartość HbA_{1c} wynosiła 6,5–7,5%.

W wyniku leczenia semaglutydem doszło do zmniejszenia wartości HbA_{1c} w 52. tygodniu (-1,5% dla semaglutylu w porównaniu z -1,2% dla insuliny aspart).

W obydwu grupach leczenia odnotowano małą liczbę ciężkich epizodów hipoglikemii (4 epizody u pacjentów przyjmujących semaglutyd w porównaniu z 7 epizodami u pacjentów przyjmujących insulinę aspart).

Średnia masa ciała pacjentów przyjmujących semaglutyd uległa zmniejszeniu (-4,1 kg) w stosunku do wartości wyjściowej, natomiast uległa zwiększeniu masa ciała pacjentów przyjmujących insulinę aspart (+2,8 kg) i szacowana różnica między terapiami wynosiła -6,99 kg (95% CI -7,41 do -6,57) w 52. tygodniu.

Leczenie skojarzone z pochodną sulfonilomocznika stosowaną w monoterapii

W badaniu SUSTAIN 6 (patrz podpunkt „Choroby sercowo-naczyniowe”) 123 pacjentów wyjściowo przyjmowało pochodne sulfonilomocznika w monoterapii. Wyjściowe wartości HbA_{1c} dla grup przyjmujących semaglutyd w dawce 0,5 mg, semaglutyd w dawce 1 mg i placebo wynosiły odpowiednio 8,2%, 8,4% i 8,4%. Zmiany wartości HbA_{1c} po 30 tygodniach badania dla grup przyjmujących semaglutyd w dawce 0,5 mg, semaglutyd w dawce 1 mg i placebo wynosiły odpowiednio -1,6%, -1,5% i 0,1%.

Leczenie skojarzone mieszanką insuliny ±1–2 doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi

W badaniu SUSTAIN 6 (patrz podpunkt „Choroby sercowo-naczyniowe”) 867 pacjentów wyjściowo przyjmowało mieszankę insuliny (w połączeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub bez). Wyjściowe wartości HbA_{1c} dla grup przyjmujących semaglutyd w dawce 0,5 mg, semaglutyd w dawce 1 mg i placebo wynosiły odpowiednio 8,8%, 8,9% i 8,9%. Zmiany wartości HbA_{1c} po 30 tygodniach badania dla grup przyjmujących semaglutyd w dawce 0,5 mg, semaglutyd w dawce 1 mg i placebo wynosiły odpowiednio -1,3%, -1,8% i -0,4%.

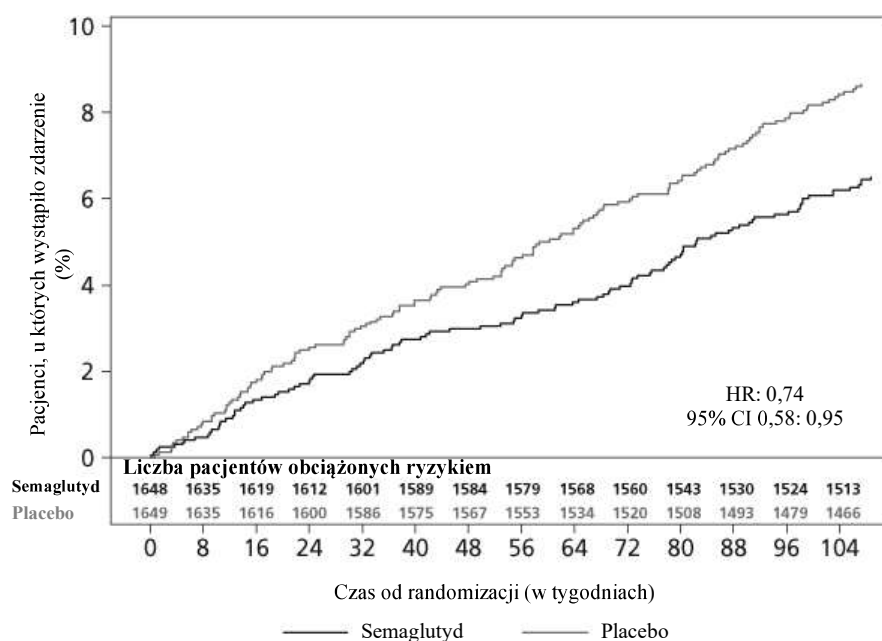
Choroby układu sercowo-naczyniowego

W trwającym 104 tygodnie badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (SUSTAIN 6), 3297 pacjentów z cukrzycą typu 2 obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym zrandomizowano do grup przyjmujących semaglutyd w dawce 0,5 mg raz na tydzień, semaglutyd w dawce 1 mg raz na tydzień lub placebo w połączeniu z leczeniem standardowym. Okres obserwacji trwał 2 lata. Badanie ukończyło 98% pacjentów, zaś stan zdrowia w punkcie końcowym badania był znany w przypadku 99,6% pacjentów.

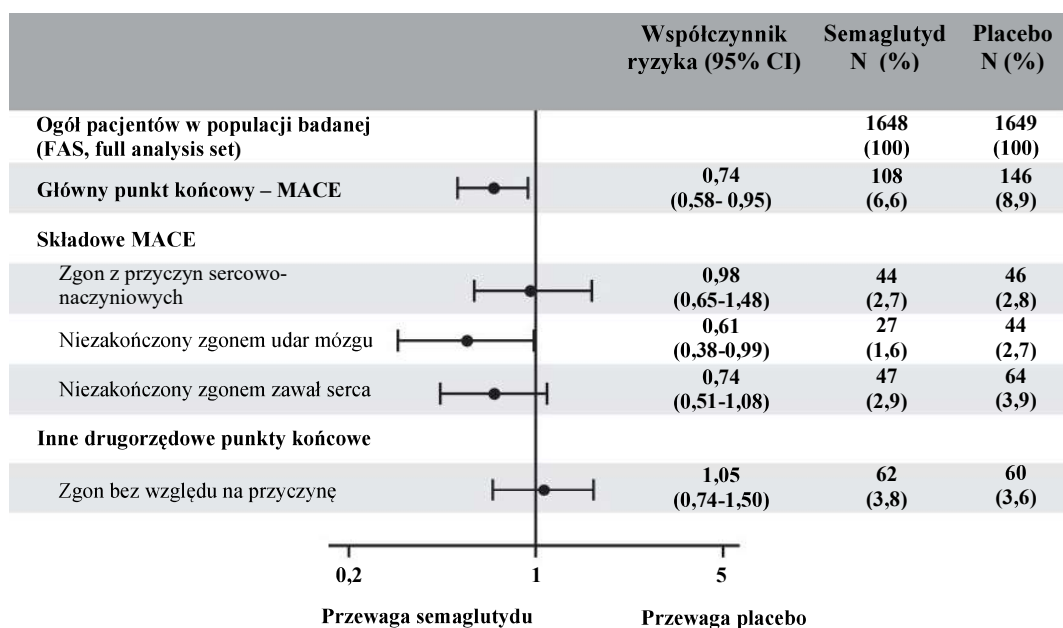
W badanej populacji 1598 pacjentów (48,5%) było w wieku ≥65 lat, 321 (9,7%) pacjentów było w wieku ≥75 lat i 20 (0,6%) pacjentów było w wieku ≥85 lat. W grupie badanej było 2358 pacjentów z prawidłową czynnością lub łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, 832 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek oraz 107 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub chorobą nerek w stadium końcowym. W populacji pacjentów znalazło się 61% mężczyzn, średnia wieku wynosiła 65 lat, a średni wskaźnik BMI wynosił 33 kg/m². Średni czas trwania cukrzycy wynosił 13,9 lat.

Głównym punktem końcowym był czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego ciężkiego niepożądanego incydentu sercowo-naczyniowego (MACE): zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawału serca lub niezakończony zgonem udaru mózgu.

Całkowita liczba zdarzeń, które stanowiły główne elementy złożonego punktu końcowego MACE wyniosła 254, w tym 108 (6,6%) w grupie semaglutylu i 146 (8,9%) w grupie placebo. Wyniki dotyczące głównego i drugorzędowego punktu końcowego w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego przedstawiono na rysunku 4. Leczenie semaglutylem o 26% zmniejszyło ryzyko wystąpienia głównego złożonego punktu końcowego w postaci zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawału serca lub niezakończony zgonem udaru mózgu. Całkowita liczba zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończonych zgonem zawałów serca lub niezakończonych zgonem udarów mózgu wyniosła odpowiednio 90, 111 i 71; w tym liczba pacjentów leczonych semaglutylem wyniosła odpowiednio 44 (2,7%), 47 (2,9%) i 27 (1,6%) (rysunek 4). Zmniejszenie ryzyka wystąpienia głównego złożonego punktu końcowego wynikało głównie ze zmniejszenia liczby niezakończonych zgonem udarów mózgu (o 39%) oraz zmniejszenia liczby niezakończonych zgonem zawałów serca (o 26%) (rysunek 3).



Rysunek 3 Wykres Kaplana-Meiera dla czasu do pierwszego wystąpienia złożonego punktu końcowego: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawału serca lub niezakończony zgonem udaru mózgu (SUSTAIN 6)



Rysunek 4 Wykres drzewkowy (typu forest plot): analiza czasu do pierwszego wystąpienia złożonego punktu końcowego, jego składowych oraz zgonu bez względu na przyczynę (SUSTAIN 6)

Stwierdzono 158 przypadków wystąpienia nefropatii lub pogorszenia istniejącej nefropatii. Współczynnik ryzyka [95% CI] dla czasu do wystąpienia nefropatii (wystąpienia nowych przypadków przetrwałej makroalbuminurii, trwałego podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy, konieczności ciągłej terapii nerkozastępczej lub zgonu w związku z chorobą nerek) wyniósł 0,64 [0,46; 0,88] i był głównie wynikiem wystąpienia nowych przypadków przetrwałej makroalbuminurii.

Incydenty nerkowe

W podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym oceniającym incydenty nerkowe (FLOW), 3533 pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek z eGFR wynoszącym 50-75 ml/min/1,73 m², UACR >300 i <5000 mg/g lub eGFR wynoszącym 25-<50 ml/min/1,73 m², UACR >100

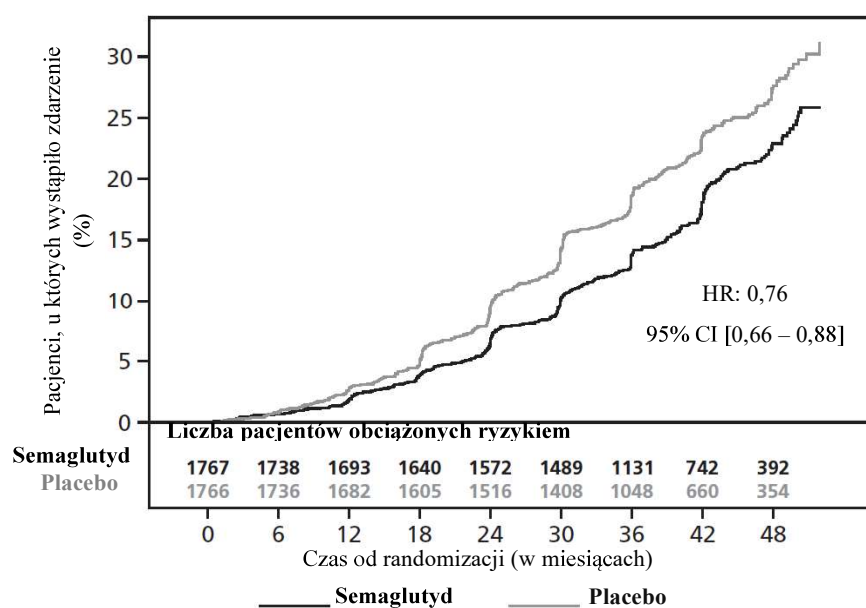
i <5000 mg/g zostało losowo przydzielonych do grup stosujących semaglutyd w dawce 1 mg raz w tygodniu lub placebo w połączeniu z leczeniem standardowym.

Ze względu na uzyskaną skuteczność, badanie zostało przedwcześnie zakończone po planowanej analizie okresowej, zgodnie z zaleceniami niezależnego Komitetu Monitorującego Dane (ang. Data Monitoring Committee). Mediana czasu obserwacji wynosiła 40,9 miesiąca.

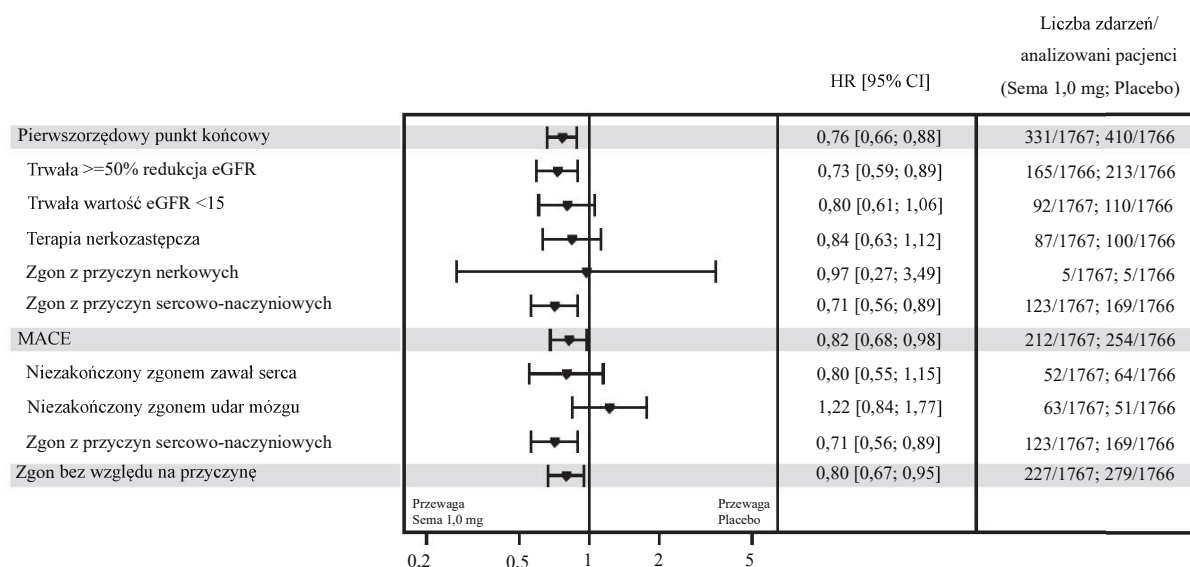
Średnia wieku populacji pacjentów wynosiła 66,6 lat, a 69,7% stanowili mężczyźni. Średnia początkowa wartość wskaźnika BMI wynosiła 32,0 kg/m². Średni czas trwania cukrzycy w punkcie wyjściowym wynosił 17,4 lat, a średnia wartość HbA_{1c} wynosiła 7,8% (61,5 mmol/mol). Średnia początkowa wartość eGFR wynosiła 47 ml/min/1,73m², a mediana UACR wynosiła 568 mg/g. W punkcie wyjściowym, około 95% pacjentów było leczonych inhibitorami układu renina-angiotensyna-aldosteron, a 16% pacjentów inhibitorami SGLT2.

Wykazano przewagę semaglutylu nad placebo, w połączeniu z leczeniem standardowym, w zapobieganiu pierwszorzędownemu złożonemu punktowi końcowemu w postaci: wystąpienia trwalej $\geq 50\%$ redukcji eGFR, wystąpienia trwalej wartości eGFR wynoszącej <15 ml/min/1,73 m², rozpoczęcia przewlekłej terapii nerkozastępczej, zgonu z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,76 [0,66; 0,88]_{95% CI}, co odpowiada względnemu zmniejszeniu ryzyka progresji choroby nerek o 24% (patrz Rysunek 5). Poszczególne składniki pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego przyczyniły się do wyniku leczenia, ale odnotowano niewiele zgonów z przyczyn nerkowych (patrz Rysunek 6).

Wykazano przewagę semaglutylu nad placebo, w połączeniu z leczeniem standardowym, w redukcji rocznego tempa zmian wartości eGFR z szacowaną różnicą między leczonymi grupami wynoszącą 1,16 (ml/min/1,73m²/rok) [0,86; 1,47]_{95% CI}. Leczenie semaglutylem poprawiło całkowitą przeżywalność ze znaczącą redukcją śmiertelności całkowitej (patrz Rysunek 6).



Rysunek 5 Funkcja skumulowanej częstości dla czasu do pierwszego wystąpienia pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego: wystąpienia trwalej $\geq 50\%$ redukcji eGFR, wystąpienia trwalej wartości eGFR wynoszącej <15/ml/min/1,73 m², rozpoczęcia przewlekłej terapii nerkozastępczej, zgonu z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych (FLOW)



Rysunek 6 Wykres drzewkowy (typu forest plot): analiza czasu do pierwszego wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego i jego składowych, pierwszego wystąpienia MACE i jego składowych oraz zgonu bez względu na przyczynę (FLOW)

Masa ciała

Po roku leczenia zmniejszenie masy ciała o $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$ uzyskano u większego odsetka pacjentów przyjmujących semaglutyd w dawce 0,5 mg (46% i 13%) oraz semaglutyd w dawce 1 mg (52 – 62% i 21 – 24%), w porównaniu z pacjentami przyjmującymi aktywne leki porównawcze: sitagliptynę (18% i 3%) lub eksenatyd ER (17% i 4%).

W trwającym 40 tygodni badaniu porównawczym z dulaglutydem, zmniejszenie masy ciała o $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$ uzyskano u większego odsetka pacjentów przyjmujących semaglutyd w dawce 0,5 mg (44% i 14%) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi dulaglutyd w dawce 0,75 mg (23% i 3%), jak również u większego odsetka pacjentów przyjmujących semaglutyd w dawce 1 mg (do 63% i 27%) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi dulaglutyd w dawce 1,5 mg (30% and 8%).

W badaniu SUSTAIN 6 zaobserwowano istotne i trwałe zmniejszenie masy ciała w okresie od początku badania do 104. tygodnia badania u pacjentów przyjmujących semaglutyd odpowiednio w dawce 0,5 mg i 1 mg w porównaniu z pacjentami przyjmującymi 0,5 mg i 1 mg placebo w połączeniu z leczeniem standardowym (odpowiednio -3,6 kg i -4,9 kg w porównaniu z -0,7 kg i -0,5 kg).

W badaniu FLOW oceniającym incydenty nerkowe, leczenie semaglutydem w dawce 1 mg skutkowało trwałą redukcją masy ciała w 104. tygodniu w porównaniu do placebo, w połączeniu z leczeniem standardowym (-5,6 kg w przypadku semaglutydu i -1,4 kg w przypadku placebo).

Ciepłota krwi

Obserwowano istotne zmniejszenie średniego ciśnienia skurczowego krwi u pacjentów przyjmujących semaglutyd w dawce 0,5 mg (3,5–5,1 mmHg) lub 1 mg (5,4–7,3 mmHg) w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną bazową. W odniesieniu do ciśnienia rozkurczowego nie obserwowano istotnych różnic między semaglutydem a lekami porównawczymi. Po 40 tygodniach stosowania semaglutydu w dawce 2 mg i 1 mg zaobserwowano zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi, które wyniosło odpowiednio -5,3 mmHg i -4,5 mmHg.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań dotyczących produktu leczniczego Ozempic w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W porównaniu z natywnym GLP-1 semaglutyd charakteryzuje się wydłużonym okresem półtrwania wynoszącym około 1 tygodnia, co daje możliwość podawania podskórnego raz na tydzień. Głównym mechanizmem wydłużonego działania produktu jest wiązanie z albuminami, prowadzące do zmniejszenia klirensu nerkowego produktu oraz jego ochrony przed rozkładem metabolicznym. Ponadto semaglutyd wykazuje oporność na rozkład przez enzym DPP-4.

Wehlanianie

Maksymalne stężenie występowało po 1–3 dniach po podaniu dawki. Stan stacjonarny był osiągniany po 4–5 tygodniach podawania leku w dawce raz na tydzień. U pacjentów z cukrzycą typu 2 średnie stężenia w stanie stacjonarnym po podskórnym podawaniu semaglutylu w dawce 0,5 mg i 1 mg, wynosiły odpowiednio około 16 nmol/l i 30 nmol/l. W badaniu porównującym semaglutyd w dawce 1 mg i 2 mg średnie stężenia w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 27 nmol/l i 54 nmol/l. Ekspozycja na semaglutyd zwiększała się dla dawek 0,5 mg, 1 mg i 2 mg w sposób proporcjonalny do dawki. Po podskórnym podawaniu semaglutylu w brzuch, udo lub ramię ekspozycja na lek była podobna. Bezwzględna biodostępność semaglutylu w podaniu podskórnym wyniosła 89%.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji semaglutylu po podskórnym podaniu pacjentom z cukrzycą typu 2 wynosiła około 12,5 l. Semaglutyd był w znacznym stopniu (>99%) wiązany przez albuminy osocza.

Biotransformacja

Przed wydalaniem semaglutyd jest intensywnie metabolizowany na drodze proteolitycznego rozkładu szkieletu peptydowego z następczą beta-oksydacją łańcucha bocznego kwasu tłuszczowego. Przypuszcza się, że w metabolizmie semaglutylu uczestniczy enzym obojętna endopeptydaza (NEP).

Eliminacja

W badaniu klinicznym obejmującym podskórne podanie pojedynczej dawki znakowanego radioizotopem semaglutylu stwierdzono, że semaglutyd był wydalany głównie z moczem i kałem; około 2/3 było wydalone z moczem, zaś około 1/3 — z kałem. Około 3% dawki było wydalone z moczem jako semaglutyd niezmienny. U pacjentów z cukrzycą typu 2 klirens semaglutylu wynosił około 0,05 l/h. Przy okresie półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około 1 tydzień, semaglutyd powinien pozostawać w krążeniu przez około 5 tygodni po podaniu ostatniej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Jak stwierdzono na podstawie danych z badań fazy IIIa z udziałem pacjentów w wieku 20–86 lat, wiek pacjentów nie miał wpływu na farmakokinetykę semaglutylu.

Płeć, rasa i pochodzenie etniczne

Płeć, rasa (przedstawiciele rasy białej, rasy czarnej lub afroamerykańskiej, rasy azjatyckiej) i pochodzenie etniczne (Hiszpanie, Latynosi, osoby pochodzenia nie latynoskiego, nie hiszpańskiego) nie miały wpływu na farmakokinetykę semaglutylu.

Masa ciała

Masa ciała ma wpływ na ekspozycję na semaglutyd. Większa masa ciała prowadzi do zmniejszenia ekspozycji; 20-procentowa różnica masy między dwiema osobami prowadzi do około 16-procentowej różnicy w ekspozycji na lek. Dawki semaglutylu wynoszące 0,5 mg i 1 mg zapewniają odpowiednią ekspozycję ogólnoustrojową u pacjentów z masą ciała w zakresie od 40 do 198 kg.

Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek nie miały istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę semaglutydu. Wykazano to po podaniu pojedynczej dawki 0,5 mg semaglutydu 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 cukrzycą typu 2 i zaburzeniem czynności nerek na podstawie wyników badań klinicznych fazy IIIa, chociaż doświadczenie ze stosowaniem leku u pacjentów z chorobą nerek w stadium końcowym było ograniczone.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie badano stosowania semaglutydu u dzieci i młodzieży.

Immunogenność

Przeciwciała przeciwko semaglutydowi podczas leczenia semaglutydem w dawce 1 mg i 2,4 mg stwierdzane były rzadko (patrz punkt 4.8) i nie miały wpływu na farmakokinetykę semaglutydu.

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.

Efektem działania leków z grupy agonistów receptora GLP-1 u gryzoni były niestanowiące zagrożenia dla życia guzy tarczycy wywodzące się z komórek C. W trwających dwa lata badaniach nad rakotwórczością, semaglutyd u szczurów i myszy przy klinicznie istotnej ekspozycji wywoływał guzy tarczycy wywodzące się z komórek C. Nie zaobserwowano występowania żadnych innych guzów związanych z leczeniem. Guzy z komórek C u gryzoni są wynikiem niegenotoksycznego, swoistego mechanizmu, w którym pośredniczy receptor GLP-1, a na który gryzonie są szczególnie wrażliwe. Znaczenie tego mechanizmu u ludzi uważa się za niewielkie, lecz nie można wykluczyć go całkowicie.

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

W badaniach rozwoju zarodkowo-płodowego szczurów semaglutyd wykazywał działanie embriotoksyczne przy ekspozycji mniejszej niż ekspozycja klinicznie istotna. Semaglutyd wywoływał znaczne zmniejszenie masy ciała matki oraz 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 szkodliwego wpływu semaglutydu na reprodukcję królików i małą *cynomolgus*, stwierdzono zwiększony odsetek poronień i nieznacznie zwiększoną częstość

nieprawidłowości rozwoju płodu przy klinicznie istotnej ekspozycji na semaglutyd. Te obserwacje były zbieżne ze znacznym zmniejszeniem masy ciała matki, wynoszącym do 16%. Nie wiadomo, czy obserwowane skutki miały związek ze zmniejszonym spożyciem pokarmów przez matkę w związku z bezpośrednim działaniem na GLP-1.

Dokonano oceny wzrostu i rozwoju pourodzeniowego u małąp *cynomolgus*. Stwierdzono nieznacznie mniejsze rozmiary niemowląt przy urodzeniu, jednak w okresie karmienia piersią różnice ulegały zatarciu.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

Przed pierwszym użyciem

Ozempic 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg i 2 mg
3 lata.

Po pierwszym otwarciu

Okres ważności w trakcie stosowania: 6 tygodni.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C lub w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać produktu Ozempic. Jeśli wstrzykiwacz nie jest używany, należy nakładać nasadkę na wstrzykiwacz w celu ochrony przed światłem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

W celu ochrony przed światłem trzymać nasadkę na wstrzykiwaczu.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wkład szklany 1,5 ml lub 3 ml (szkło typu I) zamknięty z jednej strony tłokiem gumowym (chlorobutyl), zaś z drugiej strony nasadką aluminiową z laminowaną wkładką gumową (chlorobutyl/poliizopren). Wkład znajduje się w jednorazowym wstrzykiwaczu wykonanym z polipropylenu, polioksymetylenu, poliwęglanu i kopolimeru akrylonitrylo-butadieno-styrenowego.

Wielkości opakowań

Ozempic 0,25 mg roztwór do wstrzykiwań

Każdy wstrzykiwacz zawiera 1,5 ml roztworu i umożliwia podanie 4 dawek po 0,25 mg.
1 wstrzykiwacz i 4 jednorazowe igły NovoFine Plus.

Ozempic 0,5 mg roztwór do wstrzykiwań

1,5 ml: Każdy wstrzykiwacz zawiera 1,5 ml roztworu i umożliwia podanie 4 dawek po 0,5 mg.
1 wstrzykiwacz i 4 jednorazowe igły NovoFine Plus.
3 wstrzykiwacze i 12 jednorazowych igieł NovoFine Plus.

3 ml: Każdy wstrzykiwacz zawiera 3 ml roztworu i umożliwia podanie 4 dawek po 0,5 mg.
1 wstrzykiwacz i 4 jednorazowe igły NovoFine Plus.
3 wstrzykiwacze i 12 jednorazowych igieł NovoFine Plus.

Ozempic 1 mg roztwór do wstrzykiwań

Każdy wstrzykiwacz zawiera 3 ml roztworu i umożliwia podanie 4 dawek po 1 mg.
1 wstrzykiwacz i 4 jednorazowe igły NovoFine Plus.
3 wstrzykiwacze i 12 jednorazowych igieł NovoFine Plus.

Ozempic 2 mg roztwór do wstrzykiwań

Każdy wstrzykiwacz zawiera 3 ml roztworu i umożliwia podanie 4 dawek po 2 mg.
1 wstrzykiwacz i 4 jednorazowe igły NovoFine Plus.
3 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

Należy poinformować pacjenta, aby usuwał igłę po każdym wstrzyknięciu i przechowywał wstrzykiwacz bez nałożonej igły. Może to zapobiec blokowaniu się igieł, zanieczyszczeniu, zakażeniu, wyciekaniu roztworu i niedokładnemu dawkowaniu leku.

Wstrzykiwacz może być stosowany tylko przez jedną osobę.

Produkt leczniczy Ozempic nie powinien być stosowany, jeśli nie jest przezroczysty i bezbarwny lub prawie bezbarwny.

Produktu leczniczego Ozempic nie należy stosować jeśli był zamrożony.

Produkt leczniczy Ozempic można podawać stosując jednorazowe igły o grubości 30G, 31G oraz 32G i długości do 8 mm.

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

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 lutego 2018
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 września 2022

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

02/2025

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