I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Wegovy 0,25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
Wegovy 0,5 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
Wegovy 1 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
Wegovy 1,7 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
Wegovy 2,4 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
Wegovy 7,2 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
Wegovy 0,25 mg FlexTouch injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
Wegovy 0,5 mg FlexTouch injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
Wegovy 1 mg FlexTouch injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
Wegovy 1,7 mg FlexTouch injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
Wegovy 2,4 mg FlexTouch injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
Wegovy 0,25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Wegovy 0,5 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Wegovy 1 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Wegovy 1,7 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Wegovy 2,4 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Užpildytas švirkštiklis, vienadozis

Wegovy 0,25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Kiekviename vienadoziame užpildytame švirkštiklyje yra 0,25 mg semagliutido (*semaglutidum*)* 0,5 ml tirpalo. Viename tirpalo ml yra 0,5 mg semagliutido*.

Wegovy 0,5 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Kiekviename vienadoziame užpildytame švirkštiklyje yra 0,5 mg semagliutido (*semaglutidum*)* 0,5 ml tirpalo. Viename tirpalo ml yra 1 mg semagliutido*.

Wegovy 1 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Kiekviename vienadoziame užpildytame švirkštiklyje yra 1 mg semagliutido (*semaglutidum*)* 0,5 ml tirpalo. Viename tirpalo ml yra 2 mg semagliutido*.

Wegovy 1,7 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Kiekviename vienadoziame užpildytame švirkštiklyje yra 1,7 mg semagliutido (*semaglutidum*)* 0,75 ml tirpalo. Viename tirpalo ml yra 2,27 mg semagliutido*.

Wegovy 2,4 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Kiekviename vienadoziame užpildytame švirkštiklyje yra 2,4 mg semagliutido (*semaglutidum*)* 0,75 ml tirpalo. Viename tirpalo ml yra 3,2 mg semagliutido*.

Wegovy 7,2 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Kiekviename vienadoziame užpildytame švirkštiklyje yra 7,2 mg semagliutido (*semaglutidum*)* 0,75 ml tirpalo. Viename tirpalo ml yra 9,6 mg semagliutido*.

Užpildytas švirkštiklis FlexTouch

Wegovy 0,25 mg FlexTouch injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje 1,5 ml tirpalo yra 1,0 mg semagliutido (*semaglutidum*)*. Viename ml tirpalo yra 0,68 mg semagliutido*. Viename užpildytame švirkštiklyje yra 4 dozės po 0,25 mg.

Wegovy 0,5 mg FlexTouch injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

1,5 ml: Kiekviename užpildytame švirkštiklyje 1,5 ml tirpalo yra 2 mg semagliutido (*semaglutidum*)*. Viename ml tirpalo yra 1,34 mg semagliutido*. Viename užpildytame švirkštiklyje yra 4 dozės po 0,5 mg.

3 ml: Kiekviename užpildytame švirkštiklyje 3 ml tirpalo yra 2 mg semagliutido (*semaglutidum*)*. Viename ml tirpalo yra 0,68 mg semagliutido*. Viename užpildytame švirkštiklyje yra 4 dozės po 0,5 mg.

Wegovy 1 mg FlexTouch injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje 3 ml tirpalo yra 4 mg semagliutido (*semaglutidum*)*. Viename ml tirpalo yra 1,34 mg semagliutido*. Viename užpildytame švirkštiklyje yra 4 dozės po 1 mg.

Wegovy 1,7 mg FlexTouch injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje 3 ml tirpalo yra 6,8 mg semagliutido (*semaglutidum*)*. Viename ml tirpalo yra 2,27 mg semagliutido*. Viename užpildytame švirkštiklyje yra 4 dozės po 1,7 mg.

Wegovy 2,4 mg FlexTouch injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje 3 ml tirpalo yra 9,6 mg semagliutido (*semaglutidum*)*. Viename ml tirpalo yra 3,2 mg semagliutido*. Viename užpildytame švirkštiklyje yra 4 dozės po 2,4 mg.

Užpildytas švirkštas

Wegovy 0,25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Kiekviename užpildytame švirkšte 0,5 ml tirpalo yra 0,25 mg semagliutido (*semaglutidum*)*. Viename ml tirpalo yra 0,5 mg semagliutido*.

Wegovy 0,5 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Kiekviename užpildytame švirkšte 0,5 ml tirpalo yra 0,5 mg semagliutido (*semaglutidum*)*. Viename ml tirpalo yra 1 mg semagliutido*.

Wegovy 1 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Kiekviename užpildytame švirkšte 0,5 ml tirpalo yra 1 mg semagliutido (*semaglutidum*)*. Viename ml tirpalo yra 2 mg semagliutido*.

Wegovy 1,7 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Kiekviename užpildytame švirkšte 0,75 ml tirpalo yra 1,7 mg semagliutido (*semaglutidum*)*. Viename ml tirpalo yra 2,27 mg semagliutido*.

Wegovy 2,4 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Kiekviename užpildytame švirkšte 0,75 ml tirpalo yra 2,4 mg semagliutido (*semaglutidum*)*. Viename ml tirpalo yra 3,2 mg semagliutido*.

* žmogaus į gliukagoną panašaus peptido-1 (angl. GLP-1) analogas, gaminamas *Saccharomyces cerevisiae* ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija)
Skaidrus ir bespalvis ar beveik bespalvis izotoninis tirpalas; pH = 7,4.

4.. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiesiems

Wegovy skirtas vartoti kartu su sumažinto kaloringumo dieta ir didesniu fiziniu aktyvumu svorio kontrolei, įskaitant svorio mažinimą ir svorio išlaikymą suaugusiesiems, kurių pradinis kūno masės indeksas (KMI) yra
- ≥ 30 kg/m^2 (nutukimas) arba
- ≥ 27 kg/m^2 iki < 30 kg/m^2 (antsvoris) esant bent vienam su svoriu susijusiam gretutiniam susirgimui, pvz., disglikemija (prediabetas arba 2 tipo cukrinis diabetas), hipertenzija, dislipidemija, obstrukcinė miego apnėja arba širdies ir kraujagyslių liga.

Tyrimų rezultatai, susiję su širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizikos mažinimu, su nutukimu susijusiu širdies nepakankamumu ir tirtomis populiacijomis, pateikiami 5.1 skyriuje.

Paaugliams (≥ 12 metų)

Wegovy skirtas vartoti kartu su sumažinto kaloringumo dieta ir didesniu fiziniu aktyvumu svorio kontrolei, 12 metų ir vyresniems paaugliams, kurie:
- serga nutukimu* ir
- kurių kūno svoris viršija 60 kg.

Gydymą Wegovy reikia nutraukti ir iš naujo įvertinti, jeigu 12 savaičių vartojus 2,4 mg dozę arba didžiausią toleruojamą dozę paaugliai pacientai neprarado bent 5 % savo KMI balo.

* Nutukimas (KMI ≥ 95-asis procentilis), kaip apibrėžta lyties ir amžiaus KMI augimo diagramose (CDC.gov) (žr. 1 lentelę).

1 lentelė. 12 metų ir vyresnių vaikų pacientų nutukimo (≥ 95-asis procentilis) pagal lytį ir amžių KMI ribinės vertės (CDC kriterijai)

Amžius (metai)	KMI (kg/m^2) 95-asis procentilis	
	Vyrai	Moterys
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 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusiesiems

Palaikomoji semagliutido 2,4 mg dozė vieną kartą per savaitę pasiekiama pradedant nuo 0,25 mg dozės. Siekiant sumažinti virškinimo trakto simptomų tikimybę, dozę reikia padidinti per 16 savaičių laikotarpį iki palaikomosios 2,4 mg dozės vieną kartą per savaitę (žr. 2 lentelę).

Jei reikia, dozę galima padidinti iki 7,2 mg vieną kartą per savaitę po mažiausiai 4 savaičių vartojant 2,4 mg dozę suaugusiems, kurių KMI yra ≥ 30 kg/m^2 gydymo pradžioje.
Jei vartojant 7,2 mg dozę, papildomas kūno svorio klinikinis pagerėjimas nepastebimas, dozę reikia sumažinti iki 2,4 mg vieną kartą per savaitę.
Pasireiškus reikšmingiems virškinimo trakto simptomams, galima apsvarstyti dozės didinimo atidėjimą arba sumažinimą iki ankstesnės dozės, kol simptomai pagerės.

2 lentelė. Dozės didinimo planas

Dozės didinimas	**Savaitinė dozė**
1–4 savaitė	0,25 mg
5–8 savaitė	0,5 mg
9–12 savaitė	1 mg
13–16 savaitė	1,7 mg
Palaikomoji dozė	2,4 mg
Palaikomoji dozė	7,2 mg

Leidžiamo po oda semagliutido pakeitimas per burną vartojamu

Vartojamo per burną ir leidžiamo po oda semagliutido keitimo poveikis negali būti lengvai prognozuojamas, nes vartojamo per burną semagliutido absorbcija pasižymi didesniu farmakokinetiniu kintamumu lyginant su po oda leidžiamu semagliutidu.

Pacientams, gydomiems per burną vartojamu 25 mg semagliutidu vieną kartą per parą, gydymas gali būti pakeistas į po oda leidžiamą semagliutidą 2,4 mg, vartojamą vieną kartą per savaitę. Po oda leidžiamą semagliutidą pacientai gali pradėti vartoti kitą dieną po paskutinės per burną vartojamo semagliutido (Wegovy tabletės) dozės suvartojimo.

Paaugliams

12 metų ir vyresniems paaugliams reikia taikyti tokį patį dozės didinimo tvarkaraštį kaip suaugusiesiems (žr. 2 lentelę). Dozę reikia didinti, kol bus pasiekta 2,4 mg (palaikomoji dozė) arba didžiausia toleruojama dozė. Didesnės nei 2,4 mg dozės per savaitę nerekomenduojamos.

Pacientai, sergantys 2 tipo cukriniu diabetu

Pradedant gydymą semagliutidu, hipoglikemijos riziką galima sumažinti, sumažinus sulfonilurėjos ar insulino dozę (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Praleista dozė

Pamiršus pavartoti, dozė turi būti suleidžiama kuo greičiau ir per 5 dienas po praleistos dozės. Jei praėjo daugiau kaip 5 dienos, pamirštą pavartoti dozę reikia praleisti, o kitą dozę reikia suleisti įprastai suplanuotą dieną. Kiekvienu atveju pacientai gali toliau laikytis savo reguliaraus vieną kartą per savaitę dozavimo grafiko. Jei praleidžiama daugiau dozių, reikia apsvarstyti pradinės dozės sumažinimą, kad būtų galima atnaujinti gydymą.

Ypatingosios populiacijos

Senyviems pacientams (≥ 65 metų)
Dėl amžiaus dozės koreguoti nereikia. Yra mažai gydymo patirties ≥ 85 metų pacientams.

Inkstų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kuriems inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas ar vidutinio sunkumo, dozės keisti nereikia. Turima mažai gydymo semagliutidu patirties pacientams, kuriems pasireiškia sunkus inkstų funkcijos sutrikimas. Semagliutido nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG < 30 ml/min/1,73 m^2), įskaitant pacientus, sergančius galutinės stadijos inkstų liga (žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kuriems kepenų funkcijos sutrikimas yra lengvas ar vidutinio sunkumo, dozės koreguoti nereikia. Turima mažai gydymo semagliutidu patirties pacientams, kuriems pasireiškia sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Semagliutido nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, ir jį reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija
Dozės koreguoti 12 metų ir vyresniems paaugliams nereikia. Nerekomenduojama vartoti didesnių nei 2,4 mg dozių.
Semagliutido saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 12 metų vaikams neištirti.

Vartojimo metodas

Leisti po oda.

Wegovy injekcinis tirpalas skiriamas vieną kartą per savaitę bet kuriuo paros metu, valgio metu arba nevalgius.

Jis turi būti leidžiamas po oda į pilvą, šlaunį arba žastą. Injekcijos vietą galima pakeisti. Jo negalima leisti į veną arba raumenis.

7,2 mg dozei gauti, gali būti suleista viena 7,2 mg injekcija arba trys 2,4 mg injekcijos atsižvelgiant į turimą prietaisą. Tris 2,4 mg injekcijas galima atlikti toje pačioje kūno vietoje, tačiau tarp jų turi būti ne mažesnis kaip 5 cm atstumas.

Jei reikia, savaitės vartojimo dieną galima pakeisti, su sąlyga, kad laikas tarp dozių bus mažiausiai 3 dienos (> 72 valandos). Pasirinkus naują dozės skyrimo dieną, dozė toliau turi būti leidžiama vieną kartą per savaitę.

Vartojant Wegovy vienkartinį užpildytą švirkštiklį, švirkštiklį reikia tvirtai prispausti prie odos, kol geltona juosta nustos judėti. Injekcija trunka apie 5–10 sekundžių.

Prieš vartojant vaistinį preparatą pacientams reikia patarti atidžiai perskaityti pakuotės lapelyje pateiktas naudojimo instrukcijas.

Daugiau informacijos prieš vartojimą žr. 6.6 skyrių.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Aspiracija, susijusi su bendrąja nejautra arba gilia sedacija

Gauta pranešimų apie plaučių aspiracijos atvejus pacientams, vartojantiems GLP-1 receptorių agonistus, kuriems taikoma bendroji nejautra arba gili sedacija. Todėl, prieš atliekant procedūras taikant bendrąją nejautrą arba gilią sedaciją reikia atsižvelgti į padidėjusią likutinio skrandžio turinio riziką dėl sulėtėjusio skrandžio ištuštinimo (žr. 4.8 skyrių).

Poveikiai virškinimo traktui ir dehidratacija

GLP-1 receptorių agonistų vartojimas gali būti susijęs su virškinimo trakto nepageidaujamomis reakcijomis. Į tai reiktų atsižvelgti gydant pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nes pykinimas, vėmimas ir viduriavimas, gali sukelti dehidrataciją, kuri retais atvejais gali sutrikdyti inkstų funkciją (žr. 4.8 skyrių). Pacientai, gydomi semagliutidu, turi būti įspėti apie galimą dehidratacijos riziką, susijusią su virškinimo trakto šalutiniu poveikiu, ir imtis atsargumo priemonių, kad būtų išvengta skysčių netekimo.

Ūminis pankreatitas

Gydant GLP-1 receptorių agonistais buvo pastebėta ūminio pankreatito atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia informuoti apie ūminiam pankreatitui būdingus simptomus. Įtarus pankreatitą, semagliutido vartojimą reikia nutraukti; jei diagnozė patvirtinama, negalima iš naujo pradėti vartoti semagliutido. Reikia laikytis atsargumo su pacientais, kurie yra sirgę pankreatitu.
Nesant kitų ūminio pankreatito požymių ir simptomų, vien tik kasos fermentų aktyvumo padidėjimas neprognozuoja ūminio pankreatito.

Ne arterito sukelta priekinė išeminė regos nervo neuropatija (angl. *non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy*, NAION)

Epidemiologinių tyrimų duomenys rodo padidėjusią ne arterito sukeltos priekinės išeminės regos nervo neuropatijos (NAION) riziką gydymo semagliutidu metu. Nėra nustatyto laiko intervalo, kada nuo gydymo pradžios gali išsivystyti NAION. Staiga praradus regėjimą, reikia atlikti oftalmologinį ištyrimą, o patvirtinus NAION, gydymą semagliutidu reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Pacientai, sergantys 2 tipo cukriniu diabetu

Semagliutido negalima vartoti kaip insulino pakaitalo 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams.

Semagliutido negalima vartoti kartu su kitais GLP-1 receptorių agonistais. Jo vertinimas neatliktas ir tikėtina, kad padidės su perdozavimu susijusių nepageidaujamų reakcijų rizika.

Hipoglikemija 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams

Žinoma, kad insulinas ir sulfonilurėja sukelia hipoglikemiją. Pacientams, gydytiems semagliutidu kartu su sulfonilurėja arba insulinu, gali padidėti hipoglikemijos rizika. Pradedant gydymą GLP-1 receptorių agonistais, hipoglikemijos riziką galima sumažinti mažinant sulfonilurėjos ar insulino dozę.

Diabetinė retinopatija 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams

Diabetine retinopatija sergantiems pacientams, gydytiems semagliutidu, padidėjo diabetinės retinopatijos komplikacijų atsiradimo rizika (žr. 4.8 skyrių). Greitas gliukozės kontrolės pagerėjimas buvo susijęs su laikinu diabetinės retinopatijos pablogėjimu, tačiau negalima atmesti ir kitų priežasčių. Pacientus, sergančius diabetine retinopatija ir vartojančius semagliutidą reikia atidžiai stebėti ir gydyti pagal klinikines rekomendacijas. Patirties gydant Wegovy pacientus, sergančius 2 tipo cukriniu diabetu su nekontroliuojama arba galimai nestabilia diabetine retinopatija, nėra. Šių pacientų gydyti Wegovy nerekomenduojama.

Pacientai, kuriems yra gastroparezė

Semagliutidu gydomiems pacientams ir turintiems gastroparezę, gali pasireikšti sunkesni ar stipresni virškinimo trakto nepageidaujamos reakcijos. Šiems pacientams semagliutidas turi būti skiriamas atsargiai, o esant sunkiai gastroparezei semagliutido vartojimas nerekomenduojamas (žr. 4.8 skyrių).

Netirtos populiacijos

Wegovy saugumas ir veiksmingumas nebuvo tirtas pacientams:
– gydytiems kitais vaistiniais preparatais svoriui reguliuoti,
– sergantiems 1 tipo cukriniu diabetu,
– su sunkiais inkstų funkcijos sutrikimais (žr. 4.2 skyrių),
– su sunkiais kepenų funkcijos sutrikimais (žr. 4.2 skyrių),
– esant staziniam širdies nepakankamumui – Niujorko širdies asociacijos (NYHA) IV klasė.
Šiems pacientams vartoti nerekomenduojama.

Turima mažai gydymo Wegovy duomenų su tokiais pacientais:
– 85 metų ar vyresniais (žr. 4.2 skyrių),
– turinčiais lengvo ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimų (žr. 4.2 skyrių);
– sergančiais uždegimine žarnų liga.
Šiems pacientams reikia skirti atsargiai.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Natris

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Semagliutidas sulėtina skrandžio išsituštinimą ir gali turėti įtakos kartu vartojamų geriamųjų vaistinių preparatų absorbcijai. Vartojant 2,4 mg semagliutido, tikriausiai dėl toleravimo poveikio, nebuvo pastebėta kliniškai reikšmingo poveikio skrandžio ištuštinimo greičiui. Semagliutido 7,2 mg poveikis skrandžio ištuštinimo greičiui nebuvo tiriamas. Semagliutidą reikia atsargiai vartoti pacientams, vartojantiems geriamuosius vaistinius preparatus, kuriems reikia greitos skrandžio ir žarnyno absorbcijos.

Paracetamolis

Semagliutidas sulėtina skrandžio ištuštinimą, vertinant pagal paracetamolio farmakokinetiką standartinio valgio tyrimo metu. Paracetamolio $AUC_{0\text{-}60\ min}$ ir C_{max} atitinkamai sumažėjo 27 % ir 23 %

po to, kai kartu buvo vartojamas 1 mg semagliutido. Bendras paracetamolio poveikis (AUC_{0-5h}) nepasikeitė. Vartojant semagliutido, nebuvo pastebėta kliniškai reikšmingo poveikio paracetamoliui. Kartu su semagliutidu skiriamo paracetamolio dozės koreguoti nereikia.

Geriamieji kontraceptikai

Manoma, kad semagliutidas nesumažins geriamųjų kontraceptikų veiksmingumo. Bendra etinilestradiolio ir levonorgestrelio ekspozicija nepakito iki kliniškai reikšmingo laipsnio, kai geriamųjų kontraceptinių vaistinių preparatų derinys (0,03 mg etinilestradiolio / 0,15 mg levonorgestrelio) buvo vartojamas kartu su semagliutidu. Etinilestradiolio ekspozicijai poveikio nebuvo; levonorgestrelio ekspozicija esant pastoviai koncentracijai padidėjo 20 %. C_{max} nebuvo paveiktas nė vienam junginiui.

Atorvastatinas

Semagliutido vartojimas nepakeitė bendrosios atorvastatino ekspozicijos iki kliniškai reikšmingo laipsnio, pavartojus vienkartinę atorvastatino dozę (40 mg). Atorvastatino C_{max} sumažėjo 38 %. Tai laikoma kliniškai nereikšminga.

Digoksinas

Po vienos digoksino dozės (0,5 mg) semagliutidas nepakeitė bendros digoksino ekspozicijos ar C_{max}.

Metforminas

Semagliutido vartojimas nepakeitė bendros metformino ekspozicijos arba C_{max}, pavartojus 500 mg dozę du kartus per parą per 3,5 paros.

Varfarinas ir kiti kumarino dariniai

Semagliutido vartojimas nepakeitė bendros R- ir S-varfarino ekspozicijos arba C_{max}, pavartojus vienkartinę varfarino dozę (25 mg), ir varfarino farmakodinaminis poveikis, matuojamas pagal tarptautinį normalizuotą santykį (TNS), kliniškai nepakito. Tačiau gauta pranešimų apie TNS sumažėjimo atvejus kartu vartojant acenokumarolį ir semagliutidą. Pradėjus gydyti semagliutidu pacientus, vartojančius varfariną arba kitus kumarino darinius, rekomenduojama dažnai stebėti TNS.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu (žr. 4.5 skyrių).

Nėštumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Nėra pakankamai duomenų apie semagliutido vartojimą nėštumo metu. Todėl semagliutido negalima vartoti nėštumo metu. Jeigu pacientė ruošiasi pastoti arba pastoja, semagliutido vartojimą reikia nutraukti. Dėl ilgo pusinės eliminacijos laiko semagliutido vartojimą reikia nutraukti mažiausiai prieš 2 mėnesius iki planuojamo nėštumo (žr. 5.2 skyrių).

Žindymas

Žindančioms žiurkėms semagliutidas išsiskyrė į motinos pieną. Kadangi negalima atmesti pavojaus naujagimiams/kūdikiams, Wegovy negalima vartoti žindymo laikotarpiu.

Vaisingumas

Semagliutido poveikis žmonių vaisingumui nėra žinomas. Semagliutidas nepaveikė žiurkių patinų vaisingumo. Buvo pastebėta, kad žiurkių patelėms pailgėjo rujos laikas ir šiek tiek sumažėjo ovuliacijų skaičius vartojant dozes, siejamas su motinos kūno svorio sumažėjimu.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Semagliutidas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau svaigulį galima jausti daugiausia dozės didinimo laikotarpiu. Atsiradus svaiguliui, vairuoti ir valdyti mechanizmus reikia atsargiai.

2 tipo cukriniu diabetu sergantys pacientai

Kai semagliutidas vartojamas kartu su sulfonilurėja arba insulinu, pacientams reikia patarti laikytis atsargumo priemonių, norint išvengti hipoglikemijos vairuojant arba valdant mechanizmus (žr. 4.4 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasitaikančios nepageidaujamos reakcijos buvo virškinimo trakto sutrikimai, įskaitant pykinimą, viduriavimą, vidurių užkietėjimą, pilvo skausmą ir vėmimą. Šios reakcijos daugiausia buvo stebimos dozės didinimo laikotarpiu (žr. atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

3 lentelėje išvardytos klinikinių tyrimų metu ir vaistinį preparatą pateikus į rinką nustatytos nepageidaujamos reakcijos suaugusiesiems. Dažniai nustatyti remiantis keturių 3a fazės tyrimų (STEP 1–4) duomenimis, jei nenurodyta kitaip, kuriuose 2650 suaugusių pacientų buvo gydomi Wegovy. Tyrimų trukmė buvo 68 savaitės.

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį. Dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio kategorijoje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

MedDRA duomenų bazė pagal organų sistemų klases	**Labai dažnas**	**Dažnas**	**Nedažnas**	**Retas**	**Labai retas**	**Dažnis nežinomas**
Imuninės sistemos sutrikimai				Anafilaksinė reakcija		

MedDRA duomenų bazė pagal organų sistemų klases	**Labai dažnas**	**Dažnas**	**Nedažnas**	**Retas**	**Labai retas**	**Dažnis nežinomas**
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Hipoglikemija pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu[a]				
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas[b]	Svaigulys[b] Disgeuzija[b,c] Dizestezija[a,c,f,g]				
Akių sutrikimai		Diabetinė retinopatija 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams[a]			Ne arterito sukelta priekinė išeminė regos nervo neuropatija (NAION)	
Širdies sutrikimai			Padidėjęs širdies susitraukimų dažnis[a,c]			
Kraujagyslių sutrikimai			Hipotenzija Ortostatinė hipotenzija			
Virškinimo trakto sutrikimai	Vėmimas[a,b] Viduriavimas[a,b] Vidurių užkietėjimas[a,b] Pykinimas[a,b] Pilvo skausmas[b,c]	Gastritas[b,c] Gastroezofaginio refliukso liga[b] Dispepsija[b] Riaugėjimas[b] Pilvo pūtimas[b] Pilvo tempimas[b]	Ūminis pankreatitas[a] Sulėtėjęs skrandžio ištuštėjimas			Žarnyno nepraeinamumas[c,d,e]
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Cholelitiazė[a]				
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Plaukų slinkimas[a]		Angioneurozinė edema		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis[b,c]	Reakcijos injekcijos vietoje[c]				
Tyrimai			Padidėjęs amilazės aktyvumas[c] Padidėjęs lipazės aktyvumas[c]			

[a)] Žiūrėti toliau pateiktą atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymą

[b)] Daugiausia pasireiškia dozės didinimo laikotarpiu

[c)] Sugrupuoti pageidaujami terminai
[d)] Iš po pateikimo į rinką gautų pranešimų
[e)] Terminas apima PTs žarnų obstrukcija, žarnų nepraeinamumas, plonųjų žarnų obstrukcija
[f)] Dažnis pagrįstas 3a programa. Padidėjęs dažnis buvo pastebėtas vartojant 7,2 mg dozę. Daugiau informacijos rasite skyriuje „Dizestezija“ toliau
[g)] Terminas apima PTs Dizestezija, Hiperestezija, Parestezija, Odos deginimo pojūtis, Deginimo pojūtis, Odos skausmas, Odos jautrumas, Odos diskomfortas, Odos įsijautrinimas, Alodinija, Hiperpatija

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Virškinimo trakto nepageidaujamos reakcijos

Per 68 savaičių tyrimo laikotarpį pykinimas pasireiškė 43,9 % pacientų, vartojusių semagliutido (16,1 % placebo grupėje), viduriavimas – 29,7 % pacientų (15,9 % placebo grupėje), vėmimas – 24,5 % pacientų (6,3 % placebo grupėje) ir pilvo skausmas 19,7 % pacientų (10 % placebo grupėje). Dauguma reiškinių buvo lengvi arba vidutinio sunkumo ir trumpalaikiai. Vidurių užkietėjimas pasireiškė 24,2 % pacientų, gydytų semagliutidu (11,1 % placebo grupėje), ir buvo lengvas ar vidutinio sunkumo bei ilgesnės trukmės. Pacientams, gydytiems semagliutidu, vidutinė pykinimo trukmė buvo 8 paros, vėmimo – 2 paros, viduriavimo – 3 paros ir vidurių užkietėjimo – 47 paros.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG $\geq$ 30 - $<$ 60 ml/min/1,73 m^2), vartojant semagliutido, gali pasireikšti daugiau virškinimo trakto reiškinių.

Dėl virškinimo trakto reiškinių 4,3 % pacientų gydymas buvo nutrauktas visam laikui.

Pacientams, kuriems yra gastroparezė, gydant semagliutidu, gali pasireikšti sunkesni ar stipresni virškinimo trakto sutrikimai.

Ūminis pankreatitas

3a fazės klinikinių tyrimų metu registruoti patvirtinti ūminio pankreatito atvejai buvo atitinkamai 0,2 % semagliutido ir < 0,1 % placebo grupėse. SELECT, širdies ir kraujagyslių sistemos tyrimo metu, patvirtintas ūminio pankreatito dažnis buvo 0,2 % semagliutido grupėje ir 0,3 % placebo grupėje.

Ūminė tulžies akmenų liga / tulžies pūslės akmenligė

3a fazės klinikinių tyrimų metu cholelitiazė pasireiškė 1,6 % pacientų, o 0,6 % pacientų, gydytų semagliutidu, sukėlė cholecistitą. Cholelitiazė ir cholecistitas pasireiškė atitinkamai 1,1 % ir 0,3 % placebą vartojusių pacientų.

Plaukų slinkimas

3a fazės klinikinių tyrimų metu plaukų slinkimas pasireiškė 2,5 % pacientų, gydytų semagliutidu, ir 1,0 % pacientų, gydytų placebu. STEP UP tyrimų metu plaukų slinkimas pasireiškė 5,3 % pacientų, gydytų 7,2 mg semagliutido doze, ir 1,0 % pacientų, vartojusių placebą. Reiškiniai daugiausia buvo lengvi ir dauguma pacientų pasveiko tęsiant gydymą. Pacientams, kurių svoris sumažėjo daugiau ($\geq$ 20 %), plaukų slinkimas pasireiškė dažniau.

Padidėjęs širdies susitraukimų dažnis

3a fazės tyrimų metu pacientams, gydytiems semagliutidu, stebėtas vidutinis 3 kartų per minutę (k/min) padidėjimas, palyginti su pradiniu 72 kartų per minutę vidurkiu. Tiriamųjų, kurių pulso padidėjimas nuo pradinio įvertinimo buvo $\geq$ 10 kartų per minutę bet kuriuo gydymo laikotarpio laiko momentu, santykis buvo 67,0 % semagliutido grupėje, palyginus su 50,1 % placebo grupėje.

Imunogeniškumas

Dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra baltymų ar peptidų, turinčių galimai imunogeniškų savybių, po gydymo semagliutidu pacientams gali atsirasti antikūnų prieš jį. Pacientų, kurių antikūnų prieš semagliutidą tyrimas buvo teigiamas bet kuriuo laiko momentu po tyrimo pradžios, dalis buvo 2,9 - 10,9 % vartojant 2,4 mg semagliutido ir 15,3 % vartojant 7,2 mg semagliutido. Nė vienas iš pacientų neturėjo neutralizuojančių antikūnų prieš semagliutidą arba antikūnų prieš semagliutidą su galutiniu endogeniniu GLP-1 neutralizuojančiu poveikiu. Gydymo metu didelė semagliutido koncentracija galėjo sumažinti tyrimų jautrumą, todėl klaidingų neigiamų rezultatų rizikos atmesti negalima. Tačiau tiriamųjų, kuriems gydymo metu ir po jo gauti teigiami antikūnų tyrimo rezultatai, organizme antikūnų buvo laikinai ir tai neturėjo jokio poveikio veiksmingumui ir saugumui.

Hipoglikemija 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams

STEP 2 tyrimo metu kliniškai reikšminga hipoglikemija stebėta 6,2 % (0,1 atvejo per paciento metus) tiriamųjų, gydytų semagliutidu, palyginti su 2,5 % (0,03 atvejo per paciento metus) tiriamųjų, gydytų placebu. Vartojant semagliutido hipoglikemija nustatyta ir tuo pačiu metu vartojant, ir nevartojant sulfonilurėjos. Vienas epizodas (0,2 % tiriamųjų, 0,002 atvejo per paciento metus), nustatytas tiriamajam, kuris kartu nebuvo gydomas sulfonilurėja, buvo pažymėtas kaip sunkus. Vartojant semagliutido kartu su sulfonilurėja, padidėjo hipoglikemijos rizika.

STEP-ŠNiIF-CD tyrime kliniškai reikšminga hipoglikemija buvo stebėta 4,2 % tiriamųjų tiek semagliutido, tiek placebo grupėse, kai jis buvo vartojamas kartu su sulfonilkarbamidu ir (arba) insulinu (0,065 atvejai/ paciento metams su semagliutidu ir 0,098 atvejai/ paciento metams, vartojant placebą).

Diabetinė retinopatija 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams

2 metų trukmės klinikinio tyrimo metu tirtos 0,5 mg ir 1 mg semagliutido dozės, palyginti su placebu, skiriant 3 297 pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, priklausantiems didelės širdies ir kraujagyslių sistemos rizikos grupei, turintiems ilgą cukrinio diabeto stažą ir prastai kontroliuojantiems gliukozės kiekį kraujyje. Šiame tyrime ekspertų vertinimu patvirtinta, kad diabetinės retinopatijos komplikacijų pasireiškė didesniam skaičiui pacientų, vartojusių semagliutido (3,0 %), palyginti su placebu (1,8 %). Tai pastebėta insulinu gydomiems pacientams, kuriems diagnozuota diabetinė retinopatija. Skirtumas vartojant skirtingus preparatus pasireiškė anksti ir išliko per visą tyrimą.
STEP 2 tyrime tinklainės sutrikimai nustatyti 6,9 % pacientų, gydytų semagliutidu, 6,2 % pacientų, gydytų 1 mg semagliutidu ir 4,2 % pacientų, vartojusių placebą. Dauguma atvejų diagnozuota diabetinė retinopatija (atitinkamai 4,0 %, 2,7 % ir 2,7 %) ir neproliferacinė retinopatija (atitinkamai 0,7 %, 0 % ir 0 %).

Dizestezija

3a fazės klinikinių tyrimų metu įvykių, susijusių su klinikiniais odos pojūčių pakitimais, tokiais kaip parestezija, odos skausmas, odos jautrumas, dizestezija ir deginimo pojūtis buvo pranešta 2,1 % pacientų gydytų semagliutidu ir 1,2 % pacientų, gydytų placebu. Įvykiai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo ir dauguma pacientų, tęsdami gydymą, pasveiko.

STEP-UP tyrimo metu su dizestezija susiję įvykiai pasireiškė 21,6 % pacientų, gydytų 7,2 mg semagliutido doze, ir 0,3 % pacientų, vartojusių placebą. Dauguma įvykių 7,2 mg grupėje buvo lengvi arba vidutinio sunkumo, o 85 % (368 iš 434 įvykių) išnyko gydymo metu. 28 % (123 iš visų 434 įvykių) 7,2 mg semagliutido vartojamo po oda grupėje pasveiko pakeitus tiriamojo vaistinio preparato dozę.

Ne arterito sukelta priekinė išeminė regos nervo neuropatija (NAION)

Kelių didelių epidemiologinių tyrimų rezultatai rodo, kad suaugusiesiems, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, vartojant semagliutidą, santykinė NAION išsivystymo rizika padidėja maždaug du kartus, t. y. maždaug vienu papildomu atveju per 10 000 gydymo metų.

Vaikų populiacija

Klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo 12–18 metų nutukę arba antsvorį turintys paaugliai, turintys bent vieną su svoriu susijusią gretutinę ligą, semagliutidu buvo gydomi 133 pacientai. Tyrimo trukmė buvo 68 savaitės.

Apskritai, nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas nutukusiems paaugliams buvo panašus į nustatytuosius suaugusiesiems. Cholelitiazė pasireiškė 3,8 % pacientų gydytų semagliutidu ir 0 % pacientų, vartojusių placebo.

Poveikio augimui ar lytiniam brendimui po 68 gydymo savaičių nenustatyta.

Kitos ypatingos populiacijos

SELECT ir SUSTAIN 6 tyrimuose, suaugusiems, sergantiems nustatytomis širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis, nepageidaujamų reakcijų pobūdis buvo panašus į tą, kuris buvo stebimas 3a fazės svorio valdymo tyrimuose.

ŠNiIF tyrimuose suaugusiesiems, sergantiems su nutukimu susijusiu širdies nepakankamumu su išlikusia išstūmimo frakcija (ŠNiIF), nepageidaujamų reakcijų pobūdis buvo panašus į tą, kuris buvo stebimas 3a fazės svorio valdymo tyrimuose.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimas semagliutidu gali būti susijęs su virškinimo trakto sutrikimais, kurie gali sukelti dehidrataciją. Perdozavus reikia stebėti pacientą dėl klinikinių požymių ir simptomų ir pradėti atitinkamą palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai, vartojami sergant cukriniu diabetu, į gliukagoną panašaus peptido-1 (GLP-1) analogai, ATC kodas – A10BJ06.

Veikimo mechanizmas

Semagliutidas yra GLP-1 analogas, kurio GLP-1 sekos homologija atitinka 94 % žmogaus. Semagliutidas veikia kaip GLP-1 receptorių agonistas, kuris selektyviai prisijungia ir suaktyvina GLP-1 receptorių - natūralaus GLP-1 taikinį.

GLP-1 yra fiziologinis apetito ir kalorijų suvartojimo reguliatorius, o GLP-1 receptorius randamas keliose smegenų srityse, dalyvaujančiose reguliuojant apetitą.

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad semagliutidas veikia smegenyse per GLP-1 receptorių. Semagliutidas daro tiesioginį poveikį smegenų sritims, susijusioms su homeostaziniu maisto vartojimo reguliavimu pagumburyje ir smegenų kamiene. Semagliutidas gali turėti įtakos hedoninei mėgavimosi sistemai dėl tiesioginio ir netiesioginio poveikio smegenų srityse, įskaitant pertvarą, gumburą ir migdolą.

Klinikiniai tyrimai rodo, kad semagliutidas mažina energijos suvartojimą, didina sotumo, pilnumo ir valgymo kontrolės jausmą, mažina alkio jausmą, o taip pat ir potraukio dažnumą ir intensyvumą. Be to, semagliutidas sumažina potraukį riebiesiems maisto produktams.

Semagliutidas valdydamas homeostatinius ir hedoninius faktorius reguliuoja kalorijų suvartojimą, apetitą, mėgavimąsi ir maisto pasirinkimą.

Be to, klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad semagliutidas sumažina gliukozės kiekį kraujyje, priklausomai nuo gliukozės, stimuliuodamas insulino sekreciją ir mažindamas gliukagono sekreciją, kai gliukozės kiekis kraujyje yra didelis. Gliukozės kiekio kraujyje sumažinimo mechanizmui taip pat priklauso nežymiai sulėtėjęs skrandžio išsituštinimas ankstyvoje fazėje pavalgius. Hipoglikemijos metu semagliutidas sumažina insulino sekreciją ir nepablogina gliukagono sekrecijos.

GLP-1 receptoriai taip pat išreikšti širdyje, kraujagyslėse, imuninėje sistemoje ir inkstuose. Klinikinių tyrimų metu semagliutidas teigiamai veikė kraujo plazmos lipidus, mažino sistolinį kraujospūdį ir slopino uždegimą. Be to, tyrimai su gyvūnais parodė, kad semagliutidas susilpnino aterosklerozės išsivystymą ir turėjo priešuždegiminį poveikį širdies ir kraujagyslių sistemoje.

Tikėtina, kad semagliutido veikimo mechanizmas, mažinantis širdies ir kraujagyslių sistemos ligų riziką, yra daugiafaktorinis, iš dalies nulemtas svorio mažinimo poveikio ir poveikio žinomiems širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizikos veiksniams (kraujospūdžio mažinimas, lipidų kiekio ir gliukozės apykaitos gerinimas bei priešuždegiminis poveikis, pasireiškiantis didelio jautrumo C-reaktyviojo baltymo (djCRB) mažinimu). Tikslus širdies ir kraujagyslių sistemos rizikos mažinimo mechanizmas nenustatytas.

Farmakodinaminis poveikis

Apetitas, energijos suvartojimas ir maisto pasirinkimas

Semagliutidas sumažina apetitą, nes gerina pilnumo ir sotumo pojūtį, tuo pačiu sumažina alkio ir maisto vartojimo tikimybę. I fazės tyrime energijos suvartojimas per ad libitum valgį buvo 35 % mažesnis vartojant semagliutido, palyginti su placebu, po 20 savaičių vartojimo. Tai sąlygojo geresnė valgymo kontrolė, mažesnis maisto noras ir santykinai mažesnė pirmenybė riebiam maistui. Maisto noras buvo papildomai įvertintas atliekant tyrimą STEP 5 pagal valgymo kontrolės klausimyną (angl. *Control of Eating Questionnaire*, CoEQ). 104 savaitę apskaičiuotas gydymo skirtumas tiek pagal noro kontrolę, tiek pagal nesaldaus maisto norą buvo žymiai palankesnis semagliutidui, o saldaus maisto norui aiškaus poveikio nepastebėta.

Lipidų kiekis nevalgius ir po valgio

Palyginti su placebu, semagliutidas 1 mg sumažino trigliceridų ir labai mažo tankio lipoproteinų (LMTL) kiekį nevalgius atitinkamai 12 % ir 21 %. Po valgio trigliceridų ir LMTL atsakas į riebų maistą sumažėjo > 40 %.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Semagliutido veiksmingumas ir saugumas reguliuojant svorį, suvartojant mažiau kalorijų ir didinant fizinį aktyvumą buvo įvertintas keturiuose 68 savaičių dvigubai koduotuose atsitiktinių imčių placebu kontroliuojamuose 3a fazės tyrimuose (STEP 1–4). Šiuose tyrimuose iš viso dalyvavo 4 684 suaugę pacientai (2 652 randomizuoti į gydymo semagliutidu grupę). Be to, dvejus metus semagliutido veiksmingumas ir saugumas, palyginti su placebu, buvo vertinamas atliekant dvigubai koduotą

atsitiktinių imčių placebu kontroliuojamą 3b fazės tyrimą (STEP 5), kuriame dalyvavo 304 pacientai (152 gydyti semagliutidu).

Semagliutido 7,2 mg dozės veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti dviejuose 72 savaičių trukmės dvigubai koduotuose atsitiktinių imčių placebu kontroliuojamuose 3 grupių 3b fazės tyrimuose (STEP UP ir STEP UP T2D), kuriuose dalyvavo 1 919 pacientų (1 312 atsitiktine tvarka atrinktų gydyti 7,2 mg semagliutido doze).

Gydymas semagliutidu parodė geresnį, kliniškai reikšmingą ir ilgalaikį svorio kritimą, lyginant su placebu, pacientams, sergantiems nutukimu (KMI ≥ 30 kg/m^2), antsvoriu (KMI nuo ≥ 27 kg/m^2 iki < 30 kg/m^2) ir turintiems bent vieną su svoriu susijusią gretutinę ligą. Be to, tyrimų metu didesnė dalis pacientų, vartojusių semagliutido, pasiekė ≥ 5 %, ≥ 10 %, ≥ 15 % ir ≥ 20 % svorio sumažėjimą, palyginti su placebu. Kūno svorio sumažėjimas pasireiškė neatsižvelgiant į virškinimo trakto simptomus, pvz., pykinimą, vėmimą ar viduriavimą.

Gydant semagliutidu, lyginant su placebu, taip pat nustatytas statistiškai reikšmingas juosmens apimties, sistolinio kraujospūdžio ir fizinio funkcionavimo pagerėjimas.

Veiksmingumas buvo įrodytas neatsižvelgiant į amžių, lytį, rasę, etninę kilmę, kūno svorį, KMI, 2 tipo cukrinio diabeto buvimą ir inkstų funkcijos lygį. Veiksmingumo skirtumų buvo visuose pogrupiuose. Santykinai didesnis svorio kritimas pastebėtas moterims ir pacientams, nesergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, taip pat pacientams, kurių pradinis svoris buvo mažesnis, palyginti su didesniu pradiniu kūno svoriu.

STEP 1: Svorio reguliavimas

68 savaičių trukmės dvigubai koduotame tyrime atsitiktinių imčių būdu 1 961 nutukę pacientai (KMI ≥ 30 kg/m^2) arba turintys antsvorio (KMI nuo ≥ 27 kg/m^2 iki < 30 kg/m^2) ir bent vieną su svoriu susijusią gretutinę ligą, buvo suskirstyti į semagliutido arba placebo grupes. Visi pacientai viso tyrimo metu laikėsi mažo kaloringumo dietos ir padidino fizinį aktyvumą.

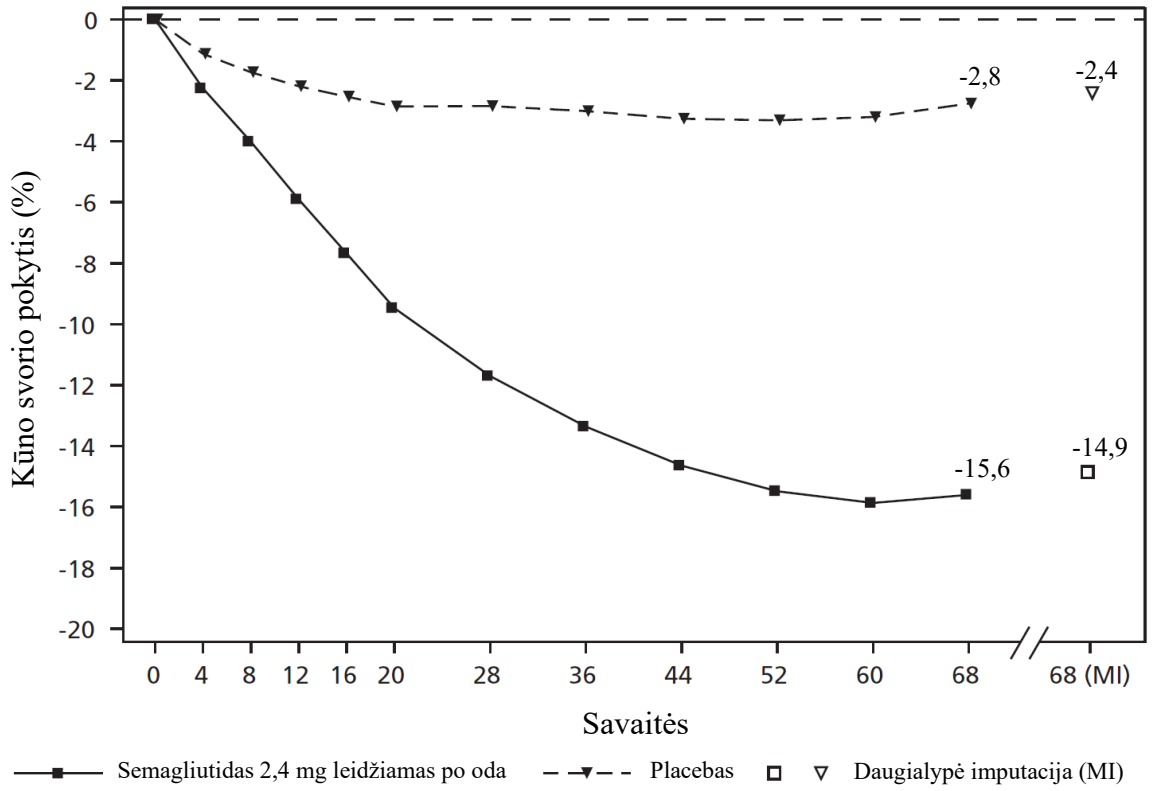
Svorio mažėjimas pasireiškė anksti ir tęsėsi viso tyrimo metu. Gydymo pabaigoje (68 savaitę) svorio mažėjimas buvo pranašesnis ir kliniškai reikšmingas, palyginti su placebu (žr. 4 lentelę ir 1 paveikslą). Be to, didesnė dalis pacientų, vartojusių semagliutido, pasiekė ≥ 5 %, ≥ 10 %, ≥ 15 % ir ≥ 20 % svorio sumažėjimą, palyginti su vartojusiais placebą (žr. 4 lentelę). Iš pacientų, kuriems pradinio įvertinimo metu pasireiškė priešdiabetinė būklė, didesniam pacientų skaičiui gydymo semagliutidu pabaigoje, palyginti su placebu (84,1 %, palyginti su 47,8 %), nustatyta normali glikemijos būklė.

4 lentelė. STEP 1: Rezultatai 68 savaitę

	Semagliutidas 2,4 mg	**Placebas**
Visas analizės rinkinys (N)	1 306	655
Kūno svoris		
Pradinis įvertinimas (kg)	105,4	105,2
Pokytis (%) nuo pradinio įvertinimo[1,2]	-14,9	-2,4
Skirtumas (%) nuo placebo[1] [95 % PI]	-12,4 [-13,4; -11,5]*	-
Pokytis (kg) nuo pradinio įvertinimo	-15,3	-2,6
Skirtumas (kg) nuo placebo[1] [95 % PI]	-12,7 [-13,7; -11,7]	-
Pacientai (%), kuriems kūno svoris sumažėjo ≥ 5 %[3]	83,5*	31,1
Pacientai (%), kuriems kūno svoris sumažėjo ≥ 10 %[3]	66,1*	12,0
Pacientai (%), kuriems kūno svoris sumažėjo ≥ 15 %[3]	47,9*	4,8
Juosmens apimtis (cm)		
Pradinis įvertinimas	114,6	114,8

Pokytis nuo pradinio įvertinimo[1]	-13,5	-4,1
Skirtumas nuo placebo[1] [95 % PI]	-9,4 [-10,3; -8,5]*	-
Sistolinis kraujospūdis (mmHg)		
Pradinis įvertinimas	126	127
Pokytis nuo pradinio įvertinimo[1]	-6,2	-1,1
Skirtumas nuo placebo[1] [95 % PI]	-5,1 [-6,3; -3,9]*	-

* p < 0,0001 (nekoreguota dvipusė) pranašumui.
[1] Apskaičiuota naudojant ANCOVA modelį, naudojant daugialypę imputaciją, remiantis visais duomenimis, neatsižvelgiant į randomizuoto gydymo nutraukimą arba kitų vaistinių preparatų nuo nutukimo naudojimo pradžią ar bariatrinę operaciją.
[2] Tyrimo metu atsitiktinių imčių būdu paskirto tiriamojo vaistinio preparato vartojimą visam laikui nutraukė 17,1 % ir 22,4 % pacientų, atsitiktinai paskirtų vartoti atitinkamai 2,4 mg semagliutido ir placebą. Darant prielaidą, kad visi randomizuoti pacientai toliau vartojo tiriamąjį vaistinį preparatą ir negavo papildomų vaistinių preparatų nuo nutukimo, numatomi kūno svorio pokyčiai nuo randomizavimo iki 68 savaitės, remiantis kartotinių matavimų mišriu modeliu, įskaitant visus stebėjimus iki pirmojo pasitraukimo, buvo atitinkamai -16,9 % ir -2,4 % 2,4 mg semagliutido ir placebo grupėje.
[3] Apskaičiuota pagal dvejetainės regresijos modelį, remiantis ta pačia imputacijos procedūra, kaip ir pirminėje analizėje.



Stebėtos pacientų, atlikusių kiekvieną planinį vizitą, vertės ir vertinimai su daugialypėmis imputacijomis (MI) pagal gautus iškritimus

1 pav. STEP 1: Vidutinis kūno svorio pokytis (%) nuo pradinio įvertinimo iki 68 savaitės

Po 68 savaičių trukmės tyrimo buvo atliktas 52 savaičių tęstinis tyrimas be gydymo, į kurį buvo įtraukti 327 pacientai, kurie baigė pagrindinį palaikomosios semagliutido dozės arba placebo tyrimo laikotarpį. Laikotarpiu be gydymo nuo 68 iki 120 savaitės vidutinis kūno svoris abiejose gydymo grupėse padidėjo. Tačiau pacientų, kurie pagrindinio tyrimo laikotarpiu vartojo semagliutido, kūno svoris išliko 5,6 % mažesnis už pradinį, palyginti su 0,1 % placebo grupėje.

STEP 2: *Svorio reguliavimas 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams*

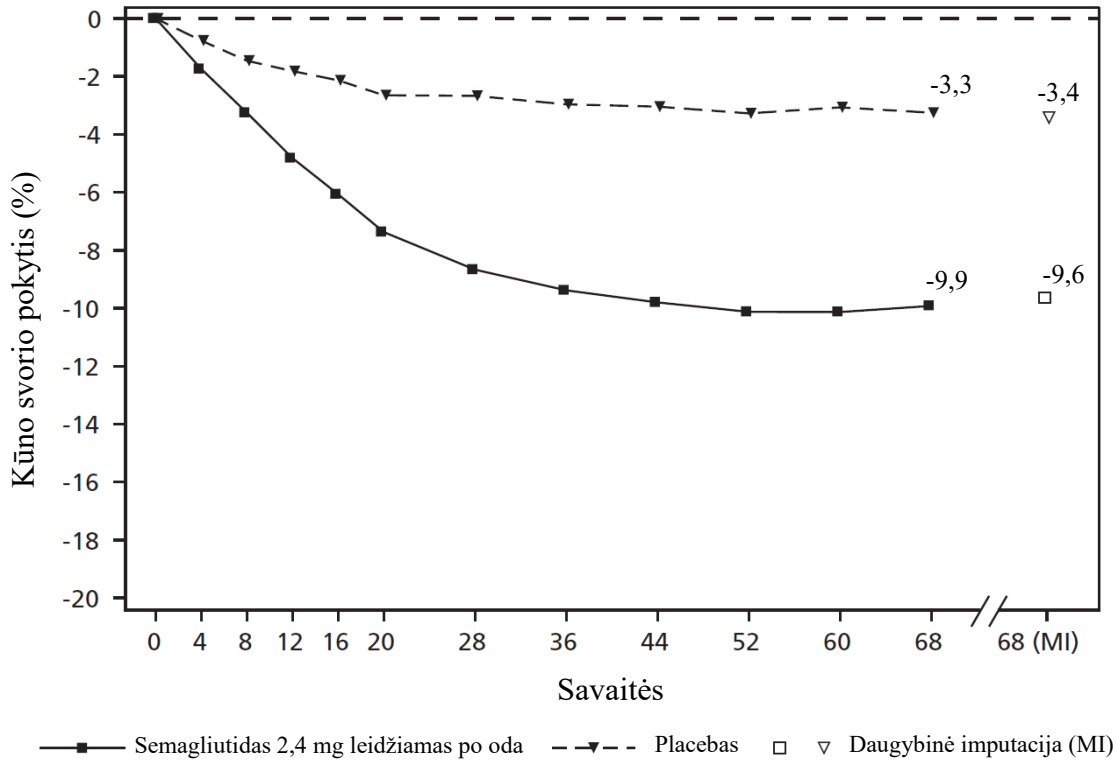
68 savaičių trukmės dvigubai koduotame tyrime atsitiktinių imčių būdu 1 210 antsvorio turintys ar nutukę pacientai (KMI ≥ 27 kg/m^2) su 2 tipo cukriniu diabetu, buvo paskirti į 2,4 mg semagliutido, 1 mg semagliutido vieną kartą per savaitę arba placebo grupes. Į tyrimą įtraukti pacientai sirgo nepakankamai kontroliuojamu cukriniu diabetu (HbA_{1c} 7–10 %) ir buvo gydomi vien tik dieta ir mankšta arba 1–3 geriamaisiais vaistiniais preparatais nuo cukrinio diabeto. Visi pacientai viso tyrimo metu laikėsi mažo kaloringumo dietos ir padidino fizinį aktyvumą.

Gydymas 68 savaites semagliutidu sąlygojo geresnį ir kliniškai reikšmingą kūno svorio ir HbA_{1c} sumažėjimą, lyginant su placebu (žr. 5 lentelę ir 2 pav.).

5 lentelė. STEP 2: Rezultatai 68 savaitę

	Semagliutidas 2,4 mg	**Placebas**
Visas analizės rinkinys (N)	404	403
Kūno svoris		
Pradinis įvertinimas (kg)	99,9	100,5
Pokytis (%) nuo pradinio įvertinimo[1,2]	-9,6	-3,4
Skirtumas (%) nuo placebo[1] [95 % PI]	-6,2 [-7,3;-5,2]*	-
Pokytis (KG) nuo pradinio įvertinimo	-9,7	-3,5
Skirtumas (kg) nuo placebo[1] [95 % PI]	-6,1 [-7,2;-5,0]	-
Pacientai (%), kuriems kūno svoris sumažėjo ≥ 5 %[3]	67,4*	30,2
Pacientai (%), kuriems kūno svoris sumažėjo ≥ 10 %[3]	44,5*	10,2
Pacientai (%), kuriems kūno svoris sumažėjo ≥ 15 %[3]	25.0*	4,3
Juosmens apimtis (cm)		
Pradinis įvertinimas	114,5	115,5
Pokytis nuo pradinio įvertinimo[1]	-9,4	-4,5
Skirtumas nuo placebo [1] [95 % PI]	-4,9 [-6,0; -3,8]*	-
Sistolinis kraujospūdis (mmHg)		
Pradinis įvertinimas	130	130
Pokytis nuo pradinio įvertinimo[1]	3,9	-0,5
Skirtumas nuo placebo [1] [95 % PI][1]	-3,4 [-5,6; -1,3]**	-
HbA_{1c} (mmol/mol (%))		
Pradinis įvertinimas	65,3 (8,1)	65,3 (8,1)
Pokytis nuo pradinio įvertinimo[1]	-17,5 (-1,6)	-4,1 (-0,4)
Skirtumas nuo placebo[1] [95 % PI]	-13,5 [-15,5; -11,4] (-1,2 [-1,4; -1,1])*	- -

* p < 0,0001 (nekoreguotas dvipusis) pranašumas; ** p < 0,05 (nekoreguotas dvipusis) pranašumas.
[1] Apskaičiuota naudojant ANCOVA modelį, naudojant daugialypę imputaciją, remiantis visais duomenimis, neatsižvelgiant į randomizuoto gydymo nutraukimą arba kitų vaistinių preparatų nuo nutukimo naudojimo pradžią ar bariatrinę operaciją.
[2] Tyrimo metu atsitiktinių imčių būdu paskirto tiriamojo vaistinio preparato vartojimą visam laikui nutraukė 11,6 % ir 13,9 % pacientų, atsitiktinai paskirtų vartoti atitinkamai 2,4 mg semagliutido ir placebą. Darant prielaidą, kad visi randomizuoti pacientai toliau vartojo tiriamąjį vaistinį preparatą ir negavo papildomų vaistinių preparatų nuo nutukimo, numatomi kūno svorio pokyčiai nuo randomizavimo iki 68 savaitės, remiantis kartotinių matavimų mišriu modeliu, įskaitant visus stebėjimus iki pirmojo pasitraukimo, buvo atitinkamai -10,6 % ir -3,1 % 2,4 mg semagliutido ir placebo grupėje.
[3] Apskaičiuota pagal dvejetainės regresijos modelį, remiantis ta pačia imputacijos procedūra kaip ir pirminėje analizėje.



Stebėtos pacientų, atlikusių kiekvieną planinį vizitą, vertės ir vertinimai su daugialypėmis imputacijomis (MI) pagal gautus iškritimus

2 pav. STEP 2: Vidutinis kūno svorio (%) pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 68 savaitės

STEP 3: Svorio valdymas taikant intensyvią elgsenos terapiją

68 savaičių trukmės dvigubai koduotame tyrime atsitiktinių imčių būdu 611 nutukusių pacientų (KMI ≥ 30 kg/m^2) arba turinčių antsvorio (KMI nuo ≥ 27 kg/m^2 iki < 30 kg/m^2) ir bent vieną su svoriu susijusią gretutinę ligą, buvo paskirti į semagliutido arba placebo grupes. Tyrimo metu visiems pacientams buvo taikyta intensyvi elgesio terapija (angl. *intensive behavioural therapy*, IBT), kurią sudarė labai ribojanti dieta, padidėjusi fizinė veikla ir elgesio konsultacijos.

Gydymas semagliutidu ir IBT 68 savaites sąlygojo geresnį ir kliniškai reikšmingą kūno svorio sumažėjimą, lyginant su placebu (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. STEP 3: Rezultatai 68 savaitę

	Semagliutidas 2,4 mg	**Placebas**
Visas analizės rinkinys (N)	407	204
Kūno svoris		
Pradinis įvertinimas (kg)	106,9	103,7
Pokytis (%) nuo pradinio įvertinimo[1,2]	-16,0	-5,7
Skirtumas (%) nuo placebo[1] [95 % PI]	-10,3 [-12,0;-8,6]*	-
Pokytis (kg) nuo pradinio įvertinimo	-16,8	-6,2
Skirtumas (kg) nuo placebo[1] [95 % PI]	-10,6 [-12,5;-8,8]	-
Pacientai (%), kuriems kūno svoris sumažėjo ≥ 5 %[3]	84,8*	47,8
Pacientai (%), kuriems kūno svoris sumažėjo ≥ 10 %[3]	73,0*	27,1

Pacientai (%), kuriems kūno svoris sumažėjo ≥ 15 %[3]	53,5*	13,2
Juosmens apimtis (cm)		
Pradinis įvertinimas	113,6	111,8
Pokytis nuo pradinio įvertinimo[1]	-14,6	-6,3
Skirtumas nuo placebo[1] [95 % PI]	-8,3 [-10,1; -6,6]*	-
Sistolinis kraujospūdis (mmHg)		
Pradinis įvertinimas	124	124
Pokytis nuo pradinio įvertinimo[1]	-5,6	-1,6
Skirtumas nuo placebo[1] [95 % PI]	-3,9 [-6,4; -1,5]*	

* p < 0,005 (nekoreguota dvipusė) pranašumui.
[1] Apskaičiuota naudojant ANCOVA modelį, naudojant daugialypę imputaciją, remiantis visais duomenimis, neatsižvelgiant į randomizuoto gydymo nutraukimą arba kitų vaistinių preparatų nuo nutukimo pradžią ar bariatrinę operaciją.
[2] Tyrimo metu atsitiktinių imčių būdu paskirto tiriamojo vaistinio preparato vartojimą visam laikui nutraukė 16,7 % ir 18,6 % pacientų, atsitiktinai paskirtų vartoti atitinkamai 2,4 mg semagliutido ir placebo. Darant prielaidą, kad visi atsitiktinių imčių būdu suskirstyti pacientai toliau vartojo tiriamąjį vaistinį preparatą ir negavo papildomo gydymo nuo nutukimo, numatomi kūno svorio pokyčiai nuo randomizavimo iki 68 savaitės, remiantis kartotinių matavimų mišriuoju modeliu, įskaitant visus stebėjimus iki pirmojo gydymo nutraukimo, buvo -17,6 % ir -5,0 % atitinkamai 2,4 mg semagliutido ir placebo
[3] Apskaičiuota pagal binarinės regresijos modelį, pagrįstą ta pačia imputacijos procedūra, kaip ir pirminėje analizėje.

STEP 4: Tvarus svorio valdymas

68 savaičių trukmės dvigubai koduotame tyrime į tyrimą buvo įtraukti 902 nutukę pacientai (KMI ≥ 30 kg/m^2) arba turintys antsvorio (KMI nuo ≥ 27 kg/m^2 iki < 30 kg/m^2) ir bent vieną su svoriu susijusią gretutinę ligą. Visi pacientai viso tyrimo metu laikėsi mažo kaloringumo dietos ir padidino fizinį aktyvumą. Nuo 0-ės iki 20-os savaitės (parengiamasis etapas) visi pacientai vartojo semagliutidą. 20-ą savaitę (pradinio įvertinimo metu) pacientai, pasiekę 2,4 mg palaikomąją dozę, buvo atsitiktinai parinkti tęsti gydymą arba pereiti prie placebo. 0-ę savaitę (parengiamojo laikotarpio pradžioje) pacientų vidutinis kūno svoris buvo 107,2 kg, o vidutinis kūno masės indeksas (KMI) – 38,4 kg/m^2.

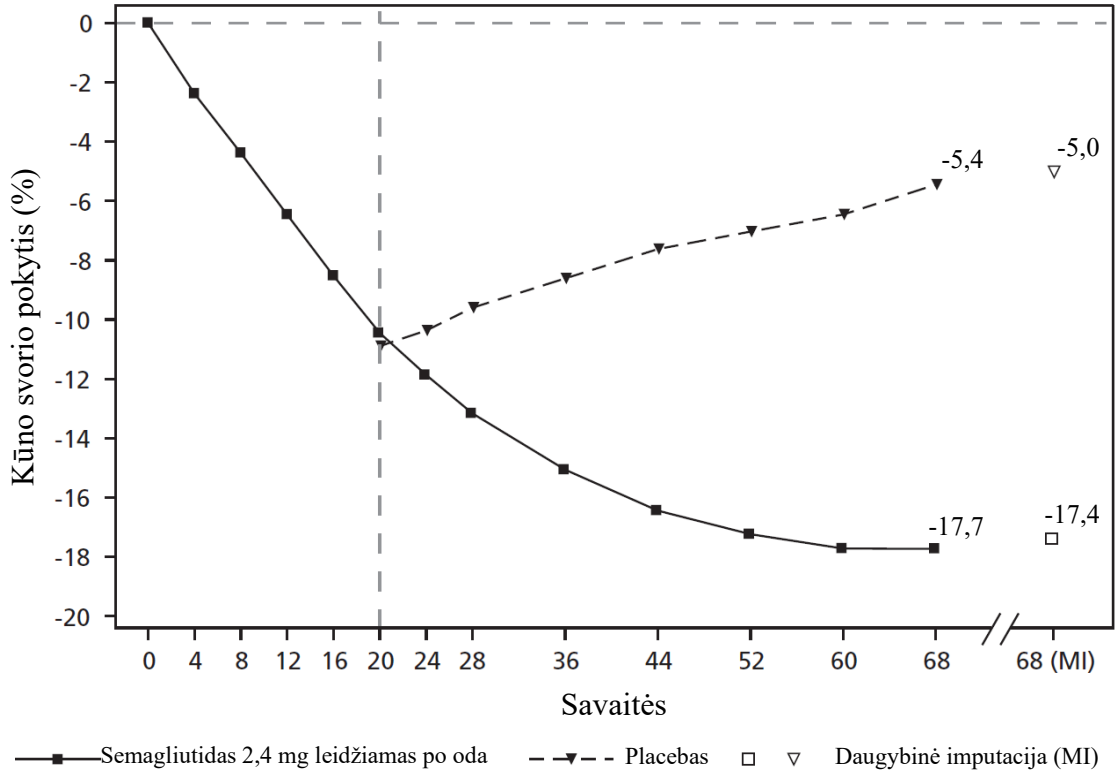
Pacientai, kurių palaikomoji dozė 20 savaitę (pradinis įvertinimas) buvo pasiekta 2,4 mg ir kurie toliau 48 savaites (20–68 savaitė) vartojo semagliutido, ir toliau metė svorį ir jų kūno svoris sumažėjo žymiai ir kliniškai reikšmingiau, palyginti su tais, kurie perėjo prie placebo vartojimo (žr. 7 lentelę ir 3 pav.). 20-ą savaitę placebą pradėjusių vartoti pacientų kūno svoris nuolat didėjo nuo 20 iki 68 savaitės (pradinio įvertinimo). Nepaisant to, stebėtas vidutinis kūno svoris 68 savaitę buvo mažesnis nei parengiamojo laikotarpio pradžioje (0-ę savaitę) (žr. 3 pav.). Pacientams, gydytiems semagliutidu nuo 0-ės savaitės (parengiamasis etapas) iki 68 savaitės (gydymo pabaiga), vidutinis kūno svorio pokytis buvo -17,4 %, svorio netekimas ≥ 5 % pasiektas 87,8 %, ≥ 10 % pasiektas 78,0 %, ≥ 15 % pasiektas 62,2 % ir ≥ 20 % pasiektas 38,6 % šių pacientų.

7 lentelė. STEP 4: Rezultatai nuo 20 iki 68 savaitės

	Semagliutidas 2,4 mg	**Placebas**
Visas analizės rinkinys (N)	535	268
Kūno svoris		
Pradinis įvertinimas[1] (kg)	96,5	95,4
Pokytis (%) nuo pradinio įvertinimo[1,2,3]	-7,9	6,9
Skirtumas (%) nuo placebo [2] [95 % PI]	-14,8 [-16,0; -13,5]*	-
Pokytis (kg) nuo pradinio įvertinimo	-7,1	6,1
Skirtumas (kg) nuo placebo[2] [95 % PI]	-13,2 [-14,3; -12,0]	-
Juosmens apimtis (cm)		

Pradinis įvertinimas	105,5	104,7
Pokytis nuo pradinio įvertinimo[1]	-6,4	3,3
Skirtumas nuo placebo[2] [95 % PI]	-9,7 [-10,9; -8,5]*	-
Sistolinis kraujospūdis (mmHg)		
Pradinis įvertinimas[1]	121	121
Pokytis nuo pradinio įvertinimo[1,2]	0,5	4,4
Skirtumas nuo placebo[2] [95 % PI]	-3,9 [-5,8; -2,0]*	

* p < 0,0001 (nekoreguota dvipusė) – pranašumui.
[1] Pradinis įvertinimas = 20 savaitė
[2] Apskaičiuota naudojant ANCOVA modelį, naudojant daugialypę imputaciją, remiantis visais duomenimis, neatsižvelgiant į randomizuoto gydymo nutraukimą arba kitų vaistinių preparatų nuo nutukimo naudojimo pradžią ar bariatrinę operaciją.
[3] Tyrimo metu atsitiktinių imčių būdu paskirto tiriamojo vaistinio preparato vartojimą visam laikui nutraukė 5,8 % ir 11,6 % pacientų, atitinkamai gydytų 2,4 mg semagliutidu ir placebu. Darant prielaidą, kad visi randomizuoti pacientai toliau vartojo tiriamąjį vaistinį preparatą ir negavo papildomų vaistinių preparatų nuo nutukimo, numatomi kūno svorio pokyčiai nuo randomizavimo iki 68 savaitės, remiantis kartotinių matavimų mišriu modeliu, įskaitant visus stebėjimus iki pirmojo pasitraukimo, buvo atitinkamai -8,8 % ir 6,5 % 2,4 mg semagliutido ir placebo grupėje.



Stebėtos pacientų, atlikusių kiekvieną planinį vizitą, vertės ir vertinimai su daugialypėmis imputacijomis (MI) pagal gautus iškritimus

3 pav. STEP 4: Vidutinis kūno svorio pokytis (%) nuo 0 iki 68 savaitės

STEP 5: 2 metų duomenys

104 savaičių trukmės dvigubai koduotame tyrime atsitiktinių imčių būdu 304 nutukusiems (KMI ≥ 30 kg/m^2) arba turintiems antsvorio (KMI nuo ≥ 27 iki < 30 kg/m^2) ir bent vieną su svoriu susijusią gretutinę ligą pacientams buvo paskirta vartoti semagliutido arba placebo. Visi pacientai viso tyrimo metu laikėsi mažo kaloringumo dietos ir padidino fizinį aktyvumą. Tyrimo pradžioje pacientų vidutinis KMI buvo 38,5 kg/m^2, o vidutinis kūno svoris – 106,0 kg.

Gydymas 104 savaites semagliutidu sąlygojo geresnį ir kliniškai reikšmingą kūno svorio sumažėjimą, palyginti su placebu. Vartojant semagliutido, vidutinis kūno svoris mažėjo nuo tyrimo pradžios iki 68 savaitės, po to buvo pasiektas plato. Vartojant placebo, vidutinis kūno svoris sumažėjo mažiau, o plato buvo pasiektas maždaug po 20 vartojimo savaičių (žr. 8 lentelę ir 4 pav.). Semagliutidą vartojusių pacientų vidutinis kūno svorio pokytis buvo -15,2 %, ≥ 5 % svorio netekimą pasiekė 74,7 %, ≥ 10 % pasiekė 59,2 % ir ≥ 15 % pasiekė 49,7 % šių pacientų. Iš pacientų, kuriems pradinio įvertinimo metu pasireiškė priešdiabetinė būklė, normalią glikemijos būklę semagliutido ir placebo vartojimo pabaigoje pasiekė atitinkamai 80 % ir 37 % pacientų.

8 lentelė. STEP 5: Rezultatai 104 savaitę

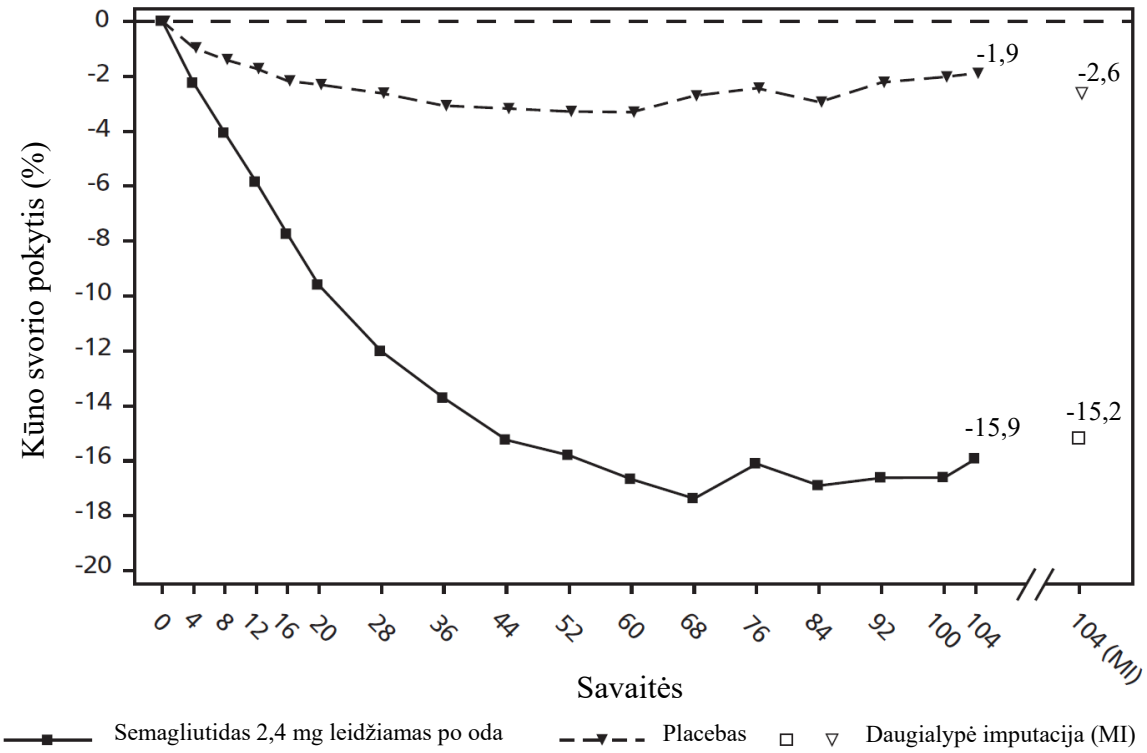
	Semagliutidas 2,4 mg	**Placebas**
Visas analizės rinkinys (N)	152	152
Kūno svoris		
Pradinis įvertinimas (kg)	105,6	106,5
Pokytis (%) nuo pradinio įvertinimo[1, 2]	-15,2	-2,6
Skirtumas (%) nuo placebo[1] [95 % PI]	-12,6 [-15,3; -9,8]*	-
Pokytis (kg) nuo pradinio įvertinimo	-16,1	-3,2
Skirtumas (kg) nuo placebo[1] [95 % PI]	-12,9 [-16,1; -9,8]	-
Pacientai (%), kuriems kūno svoris sumažėjo ≥ 5 %[3]	74,7*	37,3
Pacientai (%), kuriems kūno svoris sumažėjo ≥ 10 %[3]	59,2*	16,8
Pacientai (%), kuriems kūno svoris sumažėjo ≥ 15 %[3]	49,7*	9,2
Juosmens apimtis (cm)		
Pradinis įvertinimas	115,8	115,7
Pokytis nuo pradinio įvertinimo[1]	-14,4	5,2
Skirtumas nuo placebo[1] [95 % PI]	-9,2 [-12,2; -6,2]*	-
Sistolinis kraujospūdis (mmHg)		
Pradinis įvertinimas	126	125
Pokytis nuo pradinio įvertinimo[1]	-5,7	-1,6
Skirtumas nuo placebo[1] [95 % PI]	-4,2 [-7,3; -1,0]*	-

* $p < 0,0001$ (nekoreguota dvipusė) pranašumui.

[1] Apskaičiuota naudojant ANCOVA modelį, naudojant daugialypę imputaciją, remiantis visais duomenimis, neatsižvelgiant į randomizuoto gydymo nutraukimą arba kitų vaistinių preparatų nuo nutukimo naudojimo pradžią ar bariatrinę operaciją.

[2] Tyrimo metu atsitiktinių imčių būdu paskirto tiriamojo vaistinio preparato vartojimą visam laikui nutraukė 13,2 % ir 27,0 % pacientų, kuriems buvo atsitiktinai paskirta vartoti atitinkamai 2.4 mg semagliutidą ir placebą. Darant prielaidą, kad visi randomizuoti pacientai toliau vartojo tiriamąjį vaistinį preparatą ir negavo papildomų vaistinių preparatų nuo nutukimo, numatomi kūno svorio pokyčiai nuo randomizavimo iki 104 savaitės, remiantis kartotinių matavimų mišriu modeliu, įskaitant visus stebėjimus iki pirmojo pasitraukimo, buvo atitinkamai -16,7 % ir -0,6 % semagliutido ir placebo grupėje.

[3] Apskaičiuota pagal dvejetainės regresijos modelį, remiantis ta pačia imputacijos procedūra, kaip ir pirminėje analizėje.



Stebėtos pacientų, atlikusių kiekvieną planinį vizitą, vertės ir vertinimai su daugialypėmis imputacijomis (MI) pagal gautus iškritimus

4 pav. STEP 5: Vidutinis kūno svorio pokytis (%) nuo 0 iki 104 savaitės

STEP 8: Semagliutidas palyginti su liragliutidu

68 savaičių trukmės atsitiktinių imčių atvirame poriniu būdu placebu kontroliuojamame tyrime atsitiktinių imčių būdu 338 nutukusiems (KMI ≥ 30 kg/m^2) arba turintiems antsvorio (KMI nuo ≥ 27 iki < 30 kg/m^2) ir bent vieną su svoriu susijusią gretutinę ligą pacientams buvo paskirta vartoti semagliutido vieną kartą per savaitę, 3 mg liragliutido vieną kartą per parą arba placebo. Semagliutido vieną kartą per savaitę ir 3 mg liragliutido dozės buvo žinomos, tačiau kiekviena veikliojo preparato grupė buvo dvigubai koduota placebo atžvilgiu, kuris buvo skiriamas tuo pačiu dozavimo dažnumu. Visi pacientai viso tyrimo metu laikėsi mažo kaloringumo dietos ir padidino fizinį aktyvumą. Tyrimo pradžioje pacientų vidutinis KMI buvo 37,5 kg/m^2, o vidutinis kūno svoris – 104,5 kg.

Gydymas 68 savaites semagliutidu sąlygojo geresnį ir kliniškai reikšmingą kūno svorio sumažėjimą, palyginti su liragliutidu. Vartojant semagliutido, vidutinis kūno svoris mažėjo nuo tyrimo pradžios iki 68 savaitės, o vartojant liragliutido, vidutinis kūno svoris sumažėjo mažiau (žr. 9 lentelę). 37,4 % pacientų, gydytų semagliutidu, neteko ≥ 20 % kūno svorio, palyginti su 7,0 % pacientų, gydytų liragliutidu. 9 lentelėje pateikti patvirtinamųjų vertinamųjų baigčių ≥ 10 %, ≥ 15 % ir ≥ 20 % svorio netekimo rezultatai.

9 lentelė. STEP 8: 68 savaičių trukmės tyrimo, lyginusio semagliutidą su liragliutidu, rezultatai

	Semagliutidas 2,4 mg	**Liragliutidas 3 mg**
Visas analizės rinkinys (N)	126	127
Kūno svoris		
Pradinis įvertinimas (kg)	102,5	103,7
Pokytis (%) nuo pradinio įvertinimo[1, 2]	-15,8	-6,4
Pokytis (%) nuo liragliutido[1] [95 % PI]	-9,4 [-12,0;-6,8]*	-
Pokytis (kg) nuo pradinio įvertinimo	-15,3	-6,8
Pokytis (%) nuo liragliutido[1] [95 % PI]	-8,5 [-11,2;-5,7]	-
Pacientai (%), kuriems kūno svoris sumažėjo ≥ 10 %[3]	69,4*	27,2
Pacientai (%), kuriems kūno svoris sumažėjo ≥ 15 %[3]	54,0*	13,4
Pacientai (%), kuriems kūno svoris sumažėjo ≥ 20 %[3]	37,4*	7,0

* p < 0,005 (nekoreguota dvipusė) pranašumui.
[1] Apskaičiuota naudojant ANCOVA modelį, naudojant daugialypę imputaciją, remiantis visais duomenimis, neatsižvelgiant į randomizuoto gydymo nutraukimą arba kitų vaistinių preparatų nuo nutukimo naudojimo pradžią ar bariatrinę operaciją.
[2] Tyrimo metu atsitiktinių imčių būdu paskirto tiriamojo vaistinio preparato vartojimą visam laikui nutraukė 13,5 % ir 27,6 % pacientų, kuriems buvo atsitiktinai paskirta vartoti atitinkamai 2,4 mg semagliutidą ir 3 mg liragliutidą. Darant prielaidą, kad visi randomizuoti pacientai toliau vartojo tiriamąjį vaistinį preparatą ir negavo papildomų vaistinių preparatų nuo nutukimo, numatomi kūno svorio pokyčiai nuo randomizavimo iki 68 savaitės, remiantis kartotinių matavimų mišriu modeliu, įskaitant visus stebėjimus iki pirmojo pasitraukimo, buvo atitinkamai -17,1 % ir -6,9 % 2,4 mg semagliutido ir 3 mg liragliutido grupėje.
[3] Apskaičiuota pagal dvejetainės regresijos modelį, remiantis ta pačia imputacijos procedūra, kaip ir pirminėje analizėje.

STEP 9: Svorio valdymas pacientams, sergantiems kelio sąnario osteoartritu

68 savaičių trukmės dvigubai koduotame tyrime 407 pacientams, sergantiems nutukimu ir vidutinio sunkumo vieno arba abiejų kelių osteoartritu (OA), atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas semagliutidas arba placebas kaip papildoma priemonė prie patarimų laikytis mažesnio kaloringumo dietos ir didesnio fizinio aktyvumo. Gydomasis poveikis su kelio sąnario OA susijusiam skausmui buvo vertinamas pagal Vakarų Ontarijo ir McMasterio universitetų osteoartrito 3.1 indeksą (WOMAC). Šis indeksas skirtas įvertinti pacientų, sergančių klubo ir (arba) kelio sąnario OA, simptomų ir apatinių galūnių funkcionavimo pokyčius, susijusius su gydymu. Pradžioje pacientų vidutinis KMI buvo 40,3 kg/m^2, o vidutinis kūno svoris – 108,6 kg. Visiems pacientams buvo nustatyta klinikinė kelio sąnario OA diagnozė, o vidutinis pradinis WOMAC skausmo balas buvo 70,9 (0-100 balų skalėje).

Gydymas 68 savaites semagliutidu sąlygojo geresnį ir kliniškai reikšmingą kūno svorio sumažėjimą, palyginti su placebu (žr. 10 lentelę).
Gydant semagliutidu kliniškai reikšmingai pagerėjo su kelio sąnario OA susijęs skausmas, palyginti su placebu (žr. 10 lentelę). Su kelio sąnario OA susijusio skausmo pagerėjimas vartojant semagliutidą buvo pasiektas nedidinant vaistinių preparatų nuo skausmo vartojimo.

10 lentelė. STEP 9: Rezultatai po 68 savaičių

	Semagliutidas 2.4 mg	**Placebas**
Visas analizės rinkinys (N)	271	136
Kūno svoris		
Pradinis įvertinimas (kg)	108,7	108,5
Pokytis (%) nuo pradinio įvertinimo[1,2]	-13,7	-3,2
Skirtumas (%) nuo placebo[1] [95% PI]	-10,5 [-12,3; -8,6]*	-

Pacientai (%), kuriems kūno svoris sumažėjo ≥ 5 %[3]	85,2*	33,6
WOMAC skausmo balas[4]		
Pradinis įvertinimas	72,8	67,2
Pokytis nuo pradinio įvertinimo[1,2]	-41,7	-27,5
Skirtumas nuo placebo[1] [95% PI]	-14,1 [-20,0, -8,3]*	-
Pacientai (%), kurie pasiekė kliniškai reikšmingą pagerėjimą[3, 5]	59,0	35,0

* $p < 0.0001$ (nekoreguota dvipusė) pranašumui.
[1] Apskaičiuota naudojant ANCOVA modelį, naudojant daugybinį sąlyginį priskyrimą, remiantis visais duomenimis, neatsižvelgiant į atsitiktinio gydymo nutraukimą arba kitų vaistinių preparatų nuo nutukimo vartojimo arba kitos kelio sąnario OA intervencijos, ir neatsižvelgiant į tai, ar buvo laikomasi vaistinių preparatų nuo skausmo vartojimo išplovimo laikotarpio (pastarasis svarbus tik su WOMAC susijusiai galutinei vertei). Tyrimo metu atsitiktinių imčių būdu paskirto tiriamojo vaistinio preparato vartojimą visam laikui nutraukė 12,5 % ir 21,3 % pacientų, atsitiktinai paskirtų vartoti atitinkamai 2,4 mg semagliutido ir placebą.
[2] Remiantis kartotinių matavimų mišriu modeliu, darant prielaidą, kad visi atsitiktinės atrankos pacientai toliau vartojo tiriamąjį vaistinį preparatą ir negavo papildomų vaistinių preparatų nuo nutukimo ar papildomų intervencinių priemonių kelio sąnario OA gydymui ir laikėsi vaistinių preparatų nuo skausmo vartojimo išplovimo laikotarpio (pastarasis svarbus tik su kelio sąnario OA susijusio skausmo atveju), įskaitant visus stebėjimus iki pirmojo nutraukimo, apskaičiuotas kūno svorio pokytis nuo pradinio lygio iki 68 savaitės buvo -14,5 % ir -2,3 % (atitinkamai su 2,4 mg semagliutidu ir placebu), o WOMAC skausmo balas -43,0 % ir -28,3 % (atitinkamai su 2,4 mg semagliutidu ir placebu).
[3] Apskaičiuota pagal logistinės regresijos modelį, remiantis ta pačia imputacijos procedūra kaip ir pirminės analizės atveju.
[4] WOMAC balai pateikiami pagal 0-100 balų skalę, kai mažesnis balas reiškia mažesnį neįgalumą.
[5] WOMAC skausmo balų pokytis ≤ -37,3 buvo laikomas reikšmingo pagerėjimo riba. Ši riba buvo nustatyta remiantis tyrimų duomenimis, naudojat inkaro metodus.

Poveikis kūno sudėčiai

STEP 1 (N = 140) papildomame tyrime kūno sudėtis buvo išmatuota naudojant dvigubos energijos rentgeno spindulių absorbciometriją (DEXA). DEXA vertinimo rezultatai parodė, kad po 68 savaičių vartojant semagliutido, žymiai sumažėjo kūno riebalų masė, nei kūno masės liesumas, todėl kūno sudėtis pagerėjo, palyginti su placebu. Be to, sumažinus bendrą riebalų masę, sumažėjo visceraliniai riebalai. Šie rezultatai rodo, kad pagrindinė viso numesto svorio priežastis buvo susijusi su riebalų audinio, įskaitant vidaus organų riebalus, sumažėjimu.

STEP UP papildomame tyrime (N = 55) kūno sudėtis buvo matuojama naudojant magnetinio rezonanso tomografiją (MRT). MRT tyrimo rezultatai parodė, kad gydymas 2,4 mg ir 7,2 mg semagliutido injekcijomis buvo susijęs su didesniu riebalų masės / tūrio sumažėjimu nei liesos kūno masės / tūrio sumažėjimu, todėl po 72 savaičių kūno sudėtis pagerėjo, palyginus su placebu.

Fizinio funkcionavimo pagerėjimas

Vartojant semagliutido buvo nustatytas nedidelis fizinės funkcijos pagerėjimas. Fizinis funkcionavimas buvo įvertintas naudojant tiek bendrą su sveikata susijusį gyvenimo kokybės klausimyną „Trumpa sveikatos apklausos forma 36v2“ (angl. *Short Form-36v2 Health Survey, Acute Version,* SF-36v2), tiek nutukimui skirtą klausimyną „Svorio poveikis gyvenimo kokybei, „Lite“ klinikinių tyrimų versija“ (angl. *Impact of Weight on Quality of Life Lite Clinical Trials Version*, IWQOL-Lite-CT).

STEP UP ir STEP UP T2D: svorio valdymas su didesne semagliutido doze

Dviejuose 72 savaičių trukmės dvigubai koduotuose klinikiniuose tyrimuose 1 407 pacientai, sergantys nutukimu (STEP UP), ir 512 pacientų, sergančių nutukimu ir 2 tipo cukriniu diabetu (STEP

UP T2D), buvo atsitiktinai suskirstyti į grupes santykiu 5:1:1 (STEP UP) arba 3:1:1 (STEP UP T2D) ir vartojo 7,2 mg semagliutido, 2,4 mg semagliutido arba placebą vieną kartą per savaitę. Visi pacientai laikėsi sumažinto kaloringumo dietos ir padidino fizinį aktyvumą tyrimų metu.

STEP UP tyrimo pradžioje pacientų vidutinis amžius buvo 47 metai, vidutinis KMI – 39,9 kg/m^2, o vidutinis kūno svoris – 113 kg. 26,3 % buvo vyrai, 73,7 % – moterys, 85,5 % – kaukaziečiai / baltaodžiai, 8,6 % – juodaodžiai / afroamerikiečiai, 4,5 % – azijiečiai ir 1,2 % – kiti. Iš viso 4,5 % buvo ispanų arba lotynų amerikiečių kilmės.

STEP UP T2D tyrimo pradžioje pacientų vidutinis amžius buvo 56 metai, vidutinis KMI – 38,6 kg/m^2, o vidutinis kūno svoris – 110,1 kg. 48,2 % buvo vyrai, 51,8 % moterys, 83,6 % kaukaziečiai / baltaodžiai, 8,6 % juodaodžiai / afroamerikiečiai, 6,3 % azijiečiai ir 1,6 % kiti. Iš viso 5,7 % buvo ispanų arba lotynų amerikiečių kilmės.

Dviejuose STEP UP ir STEP UP T2D tyrimuose gydymo pabaigoje (72 savaitę) svorio sumažėjimas vartojant 7,2 mg semagliutido injekciją buvo didesnis ir kliniškai reikšmingas, palyginti su placebu (žr. 11 lentelę ir 5 bei 6 pav.). Be to, didesnė dalis pacientų, vartojusių 7,2 mg semagliutido, pasiekė ≥ 5 %, ≥ 10 %, ≥ 15 % ir ≥ 20 % svorio sumažėjimą, palyginus su placebu.

STEP UP tyrimo metu svorio sumažėjimas vartojant 7,2 mg semagliutido injekciją buvo didesnis, palyginti su 2,4 mg semagliutido injekcija ir didesnė dalis tiriamųjų pasiekė ≥ 20 % ir ≥ 25 % svorio sumažėjimą, palyginus su 2,4 mg semagliutido injekcija (žr. 11 lentelę).

11 lentelė. STEP UP ir STEP UP T2D: Rezultatai po 72 savaičių

	STEP UP			STEP UP T2D	
	Semagliutido 7,2 mg injekcija	Semagliutido 2,4 mg injekcija	Placebas	Semagliutido 7,2 mg injekcija	Placebas
Visas analizės rinkinys (N)	1005	201	201	307	102
Kūno svoris / sudėtis					
Pradinis įvertinimas (kg)	112,4	116,5	112,4	110,5	112,1
Pokytis (%) nuo pradinio įvertinimo[1]	-18,7	-15,6	-3,9	-13,2	-3,9
Pokytis (%) nuo pradinio bandomojo produkto įvertinimo[2]	-20,7	-17,5	-2,4	-14,1	-3,6
Skirtumas (%) nuo placebo[1] [95 % PI]	-14,8 [-16,2; -13,4]*	-	-	-9,3 [-11,0; -7,7]*	-
Skirtumas (%) nuo 2,4 mg [95 % PI][1]	-3,1 [-4,7; -1,6]*	-	-	-	-
Pokytis (kg) nuo pradinio įvertinimo	-20,9	-17,3	-4,6	-14,5	-4,3
Skirtumas (kg) nuo placebo [95 % PI][1]	-16,3 [-17,9; -14,8]	-	-	-10,2 [-12,1; -8,4]	-
Pacientai (%), kuriems kūno svoris sumažėjo ≥ 5 %[3]	90,7	89,9	36,8	86,3	34,7

Pacientai (%), kuriems kūno svoris sumažėjo ≥ 10 %[3]	82,4	75,1	20,5	62,9	11,6
Pacientai (%), kuriems kūno svoris sumažėjo ≥ 15 %[3]	66,5	54,5	7,6	41,2	7,4
Pacientai (%), kuriems kūno svoris sumažėjo ≥ 20 %[3,4]	47,7	33,3	2,9	21,3	2,1
Pacientai (%), kuriems kūno svoris sumažėjo ≥ 25 %[3,5]	31,2	15,3	0	-	-
Juosmens apimtis (cm)					
Pradinis įvertinimas	118,4	120,3	118,6	121,8	123,9
Pokytis nuo pradinio įvertinimo[1]	-17,5	-14,6	-5,9	-12,3	-5,8
Skirtumas nuo placebo[1] [95 % PI]	-11,7 [-13,0; -10,4]*	-	-	-6,5 [-9,0; -4,1]*	-
HbA_{1c} (%)					
Pradinis įvertinimas	5,7	5,6	5,7	8,0	8,2
Pokytis nuo pradinio įvertinimo[1]	-0,3	-0,3	-0,02	-1,7	-0,2
Skirtumas nuo placebo[1] [95 % PI]	-0,3 [-0,4; -0,2]	-	-	-1,5 [-1,8; -1,2]*	-

* $p < 0.0001$ (nekoreguota dvipusė) pranašumui.

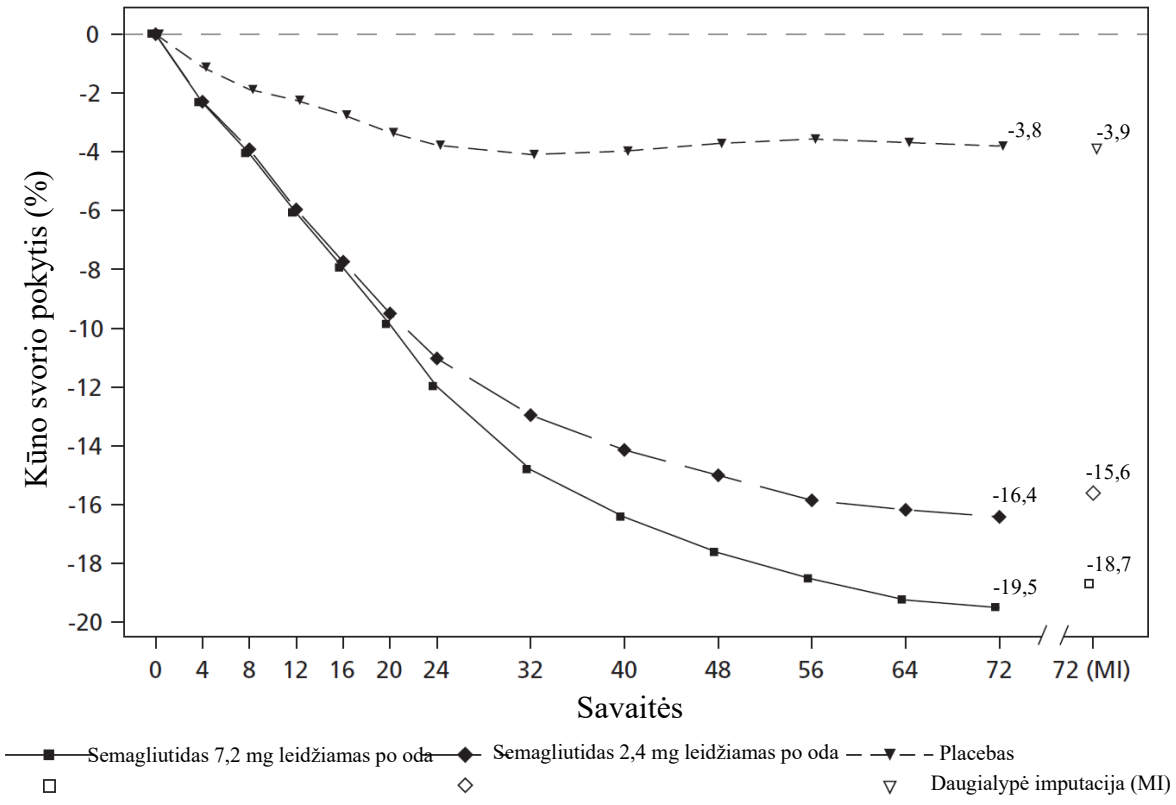
[1] Apskaičiuota naudojant ANCOVA modelį, naudojant daugialypę imputaciją, remiantis visais duomenimis, neatsižvelgiant į gydymo nutraukimą arba kitų vaistinių preparatų nuo nutukimo vartojimo pradžią ar bariatrinę operaciją.

[2] Įvertinti pokyčiai apskaičiuoti nuo atsitiktinės atrankos iki 72 savaitės, naudojant mišrų pakartotinių matavimų modelį, apimantį visus stebėjimus iki pirmojo gydymo nutraukimo, darant prielaidą, kad visi atsitiktinės atrankos būdu atrinkti pacientai tęsė gydymą ir nepradėjo kitų vaistinių preparatų nuo nutukimo vartojimo ar bariatrinės chirurgijos.

[3] Stebėtos proporcijos pagrįstos tyrimo laikotarpiu (nepertraukiamu laikotarpiu nuo atsitiktinės atrankos iki paskutinio tyrimo vizito), neatsižvelgiant į vaistinio preparato vartojimo nutraukimą, dozės sumažinimą ar kitų vaistinių preparatų nuo nutukimo pradžią ar bariatrinę chirurgiją.

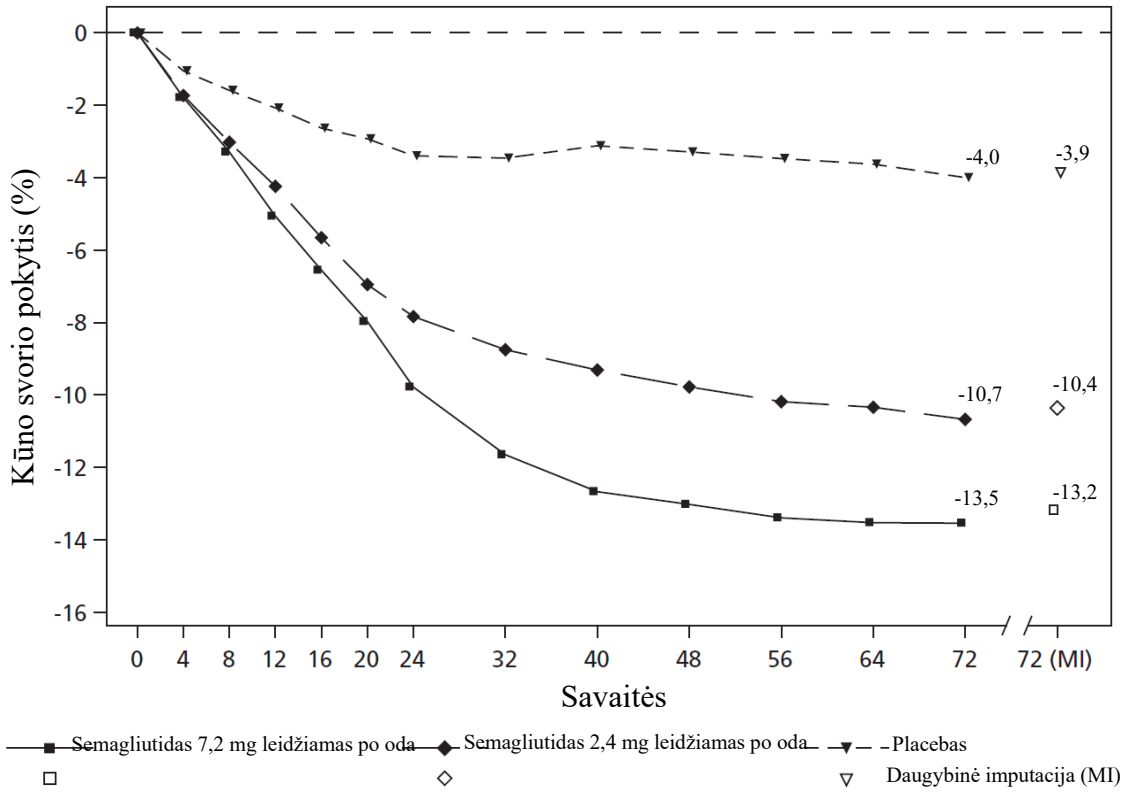
[4] Stebėtos gydymo metu proporcijos (išskyrus duomenis apie laikotarpį be gydymo, kurį sukėlė bent dvi iš eilės praleistos dozės) pasiekė ≥ 20 % kūno svorio sumažėjimą tarp 50,9 %, 35,1 % ir 2,9 % pacientų, atsitiktine tvarka suskirstytų į grupes, vartojusias atitinkamai 7,2 mg, 2,4 mg semagliutido ir placebą STEP UP tyrimo metu.

[5] STEP UP tyrimo metu stebėtos pacientų, kuriems ≥ 25 % kūno svorio sumažėjimas buvo pasiektas tarp 33,2 %, 16,7 % ir 0 % pacientų, atsitiktine tvarka atrinktų vartoti atitinkamai 7,2 mg, 2,4 mg semagliutido ar placebą.



Stebėtos vertės pacientams, baigusiems kiekvieną suplanuotą vizitą, ir įverčiai su daugybinėmis imputacijomis (MI) iš gautų pasitraukusiųjų duomenų.

5 pav. STEP UP: Vidutinis kūno svorio pokytis (%) nuo 0 savaitės iki 72 savaitės



Stebėtos vertės pacientams, baigusiems kiekvieną suplanuotą vizitą, ir įverčiai su daugybinėmis imputacijomis (MI) iš gautų pasitraukusiųjų duomenų.

6 pav. STEP UP T2D: Vidutinis kūno svorio pokytis (%) nuo 0 savaitės iki 72 savaitės

Širdies ir kraujagyslių sistemos vertinimas

SELECT: pacientų, turinčių antsvorį ar nutukimą, širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rezultatų tyrimas

SELECT atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebu kontroliuojamas, į įvykius orientuotas tyrimas, kuriame dalyvavo 17 604 pacientai, sergantys nustatytomis širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis ir kurių KMI ≥ 27 kg/m^2. Pacientams atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas 2,4 mg semagliutidas (N = 8 803) arba placebas (N = 8 801) kartu su standartiniu gydymu. Tyrimo trukmės mediana buvo 41,8 mėn. Gyvybinė būklė buvo žinoma 99,4 %. tyrime dalyvavusių tiriamųjų.

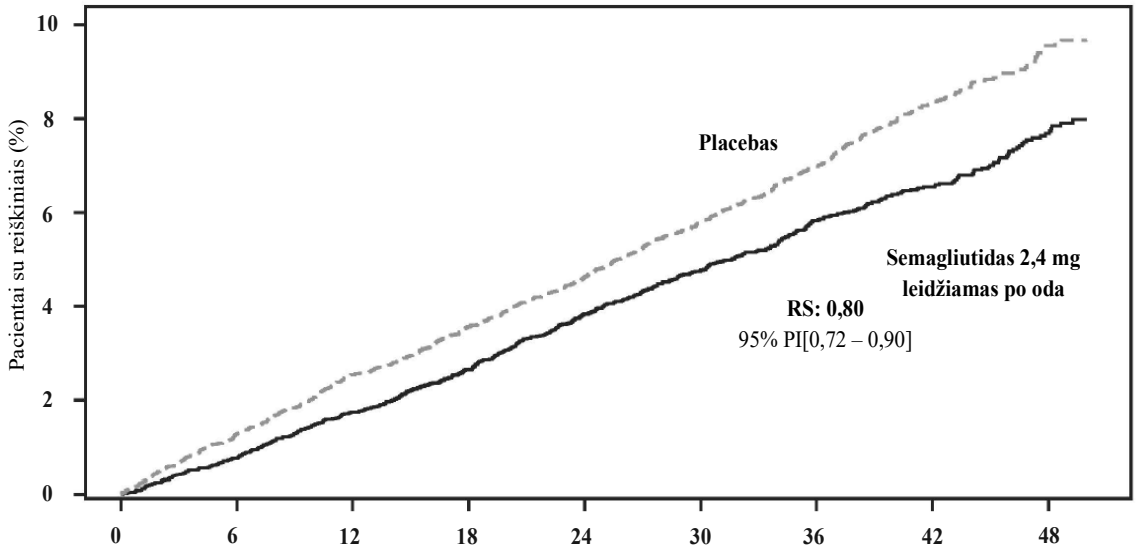
Tyrimo populiaciją sudarė 27,7 % moterų ir 72,3 % vyrų, kurių vidutinis amžius buvo 61,6 metų, iš jų 38,2 %. pacientų buvo ≥ 65 metų (N = 6 728) ir 7,8 % pacientų ≥ 75 metų (N = 1 366). Vidutinis KMI buvo 33,3 kg/m^2, o vidutinis kūno svoris – 96,7 kg. Pacientai, sergantys 1 ir 2 tipo cukriniu diabetu, nebuvo įtraukti.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo laikas nuo atsitiktinės atrankos iki pirmojo sunkaus nepageidaujamo širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinio (SNŠKSR), kuris apibrėžiamas kaip sudėtinė vertinamoji baigtis, susidedanti iš mirties nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų (įskaitant nenustatytą mirties priežastį), nemirtino miokardo infarkto arba nemirtino insulto. Pirminė vertinamoji baigtis, laikas iki pirmojo SNŠKSR, įvyko 1 270 iš 17 604 SELECT tyrime dalyvavusių pacientų. Tiksliau, tarp 8 803 pacientų, gydytų semagliutidu, užregistruoti pirmieji 569 SNŠKSR (6,5 %), palyginti su pirmaisiais 701 SNŠKSR (8,0 %) tarp 8 801 pacientų, gydytų placebu. Iš viso 63 (11,1 %) pirmieji SNŠKSR, kai buvo vartojamas semagliutidas, ir 80 (11,4 %), kai buvo vartojamas placebas, mirties priežastis buvo nenustatyta.

2,4 mg semagliutido pranašumas lyginant su placebu SNŠKSR atžvilgiu buvo patvirtintas rizikos santykiu 0,80 [0,72; 0,90] [95 % PI], o tai reiškia, kad santykinė SNŠKSR rizika sumažėjo 20 % (žr. 7 pav.). Kiekvieno komponento poveikis SNŠKSR sumažėjimui parodytas 8 pav. Vartojant 2,4 mg

semagliutido SNŠKSR sumažėjimui įtakos neturėjo amžius, lytis, rasė, etninė kilmė, KMI pradiniame etape ar inkstų funkcijos sutrikimo lygis.

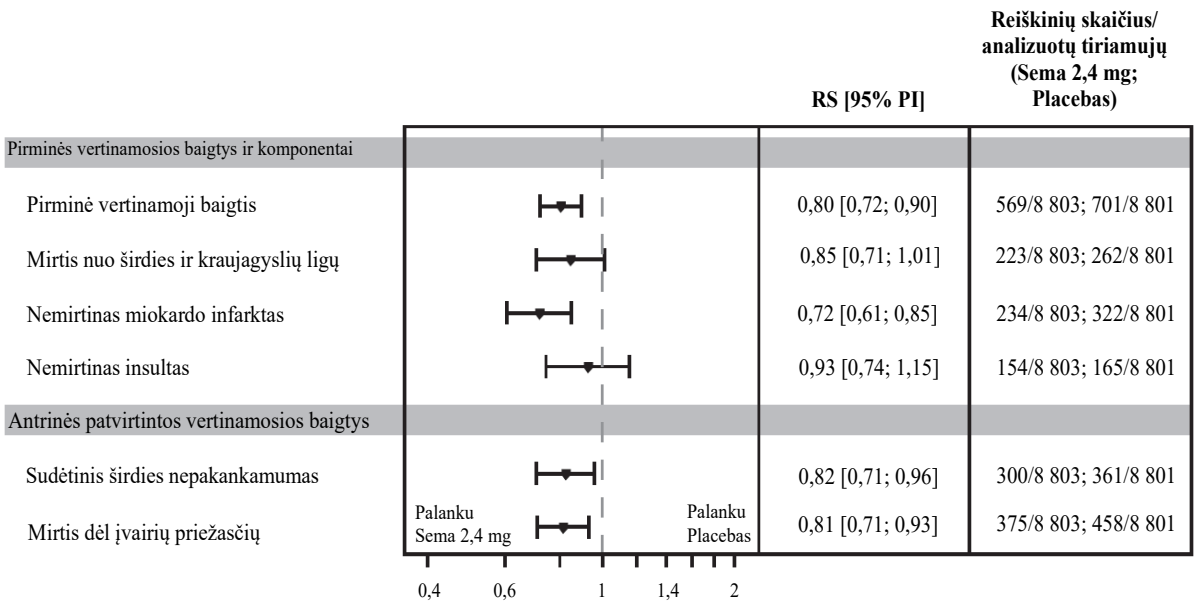
Mirties nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų analizė (pirmoji patvirtinta antrinė vertinamoji baigtis), nustatė 0,85 [0,71; 1,01] [95 % PI] rizikos santykį.



Rizikos grupės pacientai									
Sema 2,4 mg	8 803	8 695	8 561	8 427	8 254	7 229	5 777	4 126	1 734
Placebas	8 801	8 652	8 487	8 326	8 164	7 101	5 660	4 015	1 672

Duomenys iš tyrimo laikotarpio. Kaupiamojo sergamumo įverčiai grindžiami laiku nuo atsitiktinės atrankos iki pirmosios ĮVK patvirtintos SNŠKSR su mirtimi nesusijusi su širdies ir kraujotakos sistemos ligomis, modeliuojama kaip konkuruojanti rizika naudojant Aaleno-Johanseno įvertį. Tiriamieji, kuriems nebuvo svarbių reiškinių, buvo cenzūruoti tyrimo stebėjimo laikotarpio pabaigoje. Laikas nuo atsitiktinės atrankos iki pirmosios SNŠKSR buvo analizuojamas taikant Cox proporcinio pavojaus modelį su gydymu kaip kategoriniu fiksuotu veiksniu. Rizikos santykis ir pasikliautinasis intervalas pakoreguoti atsižvelgiant į nuoseklų grupinį dizainą, taikant tikėtinumo santykio tvarką. X ašis sutrumpinta ties 50 mėnesių, kai maždaug 10 % populiacijos vis dar dalyvavo tyrime.
RS: rizikos santykis, PI: Pasikliautinasis intervalas, Sema 2,4 mg: 2,4 mg semagliutidas.
ŠK: širdies ir kraujagyslių sistema, ĮVK: įvykio vertinimo komisija, SNŠKSR: sunkus nepageidaujamas širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinys.

7 pav.: laiko nuo atsitiktinės atrankos iki pirmojo SNŠKSR kaupiamojo dažnio funkcijos grafikas



Duomenys iš tyrimo laikotarpio. Laikas nuo įtraukimo atsitiktine tvarka iki kiekvieno vertinamojo rodiklio buvo analizuojamas taikant Cox proporcinės rizikos modelį, kuriame gydymas buvo kategorinis fiksuotas veiksnys. Tiriamieji, kuriems nebuvo svarbių reiškinių, buvo cenzūruoti tyrimo laikotarpio pabaigoje. Pirminės vertinamosios baigties RS ir PI buvo pakoreguoti atsižvelgiant į nuoseklią grupių struktūrą, naudojant tikėtinumo santykio tvarką. Antrinės vertinamosios baigtys nėra kontroliuojamos pagal daugybiškumą. Mirtys nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų apima mirtis nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų ir nenustatytų priežasčių mirtis.
RS: rizikos santykis, PI: pasikliautinasis intervalas, Sema 2,4 mg: 2,4 mg semagliutidas.
ŠK: širdies ir kraujagyslių sistema, MI: miokardo infarktas, Sudėtinis širdies nepakankamumas (ŠN), kurį sudaro ŠN hospitalizacija, skubus ŠN vizitas arba ŠK mirtis.

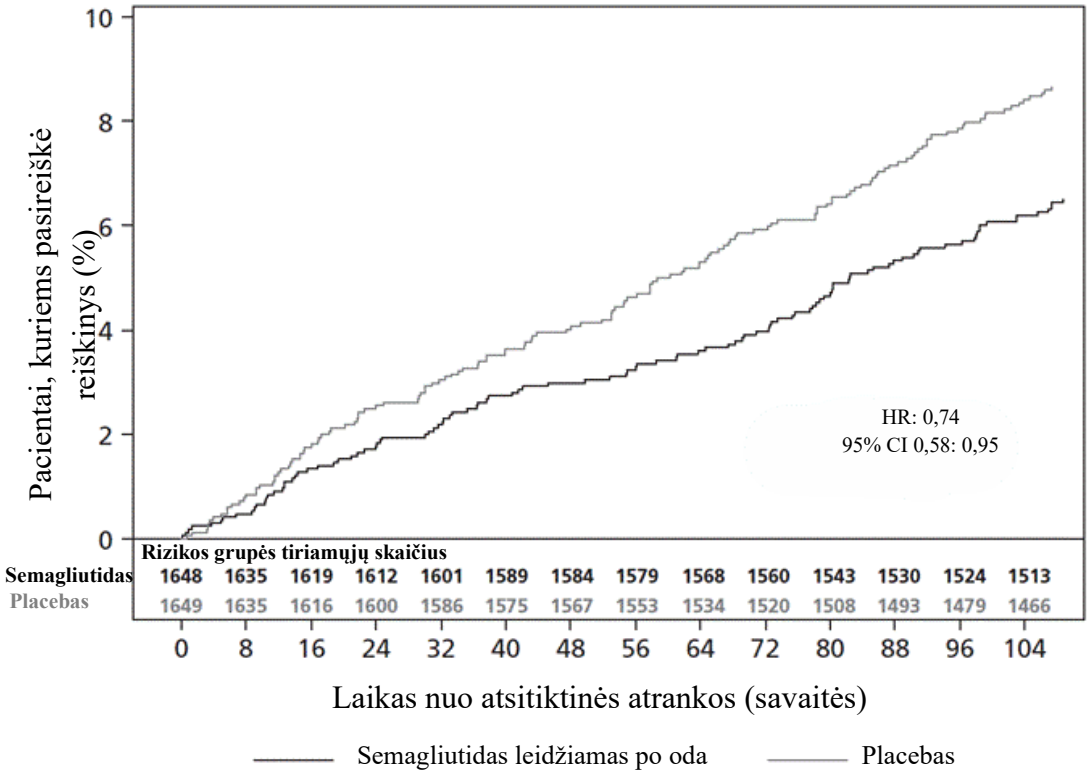
8 pav.: laiko Forest grafikas nuo atsitiktinės atrankos iki pirmojo SNŠKSR, SNŠKSR komponentai ir antrinės patvirtintos vertinamosios baigtys

SUSTAIN 6: Širdies ir kraujagyslių sistemos rezultatų tyrimas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu

SUSTAIN 6 tyrimo metu 3 297 pacientai, sergantys nepakankamai kontroliuojamu 2 tipo cukriniu diabetu ir turintys didelę širdies ir kraujagyslių reiškinių riziką, buvo randomizuoti į gydymo vieną kartą per savaitę poodine injekcija skiriamu 0,5 mg semagliutidu arba 1 mg semagliutidu arba placebu grupes, papildomai prie standartinės priežiūros. Gydymo trukmė buvo 104 savaitės. Vidutinis amžius buvo 65 metai, o vidutinis KMI – 33 kg/m^2.

Svarbiausia vertinamoji baigtis buvo laikas nuo suskirstymo atsitiktinių imčių būdu iki sunkaus nepageidaujamo širdies ir kraujagyslių reiškinio (SNŠKR): mirties dėl širdies ir kraujagyslių sutrikimo, nemirtino miokardo infarkto arba nemirtino insulto. Bendras SNŠKR skaičius buvo 254, iš jų 108 (6,6 %) vartojant semagliutidą ir 146 (8,9 %) vartojant placebą.

Gydymo 0,5 arba 1 mg semagliutido doze saugumas širdies ir kraujagyslių sistemai buvo patvirtintas, nes semagliutido rizikos santykis (RS) lyginant su placebu buvo 0,74 [0,58, 0,95] [95 % PI], kuris atsirado sumažėjus nemirtino insulto ir nemirtino miokardo infarkto dažniui; jokio mirties dėl širdies ir kraujagyslių ligų skirtumo nebuvo pastebėta (žr. 9 pav.).



9 pav.: Kaplano-Mejerio laiko grafikas iki pirmojo sudėtinio rezultato nustatymo: Mirtis dėl širdies ir kraujagyslių ligų, nemirtinas miokardo infarktas arba nemirtinas insultas (SUSTAIN 6)

STEP-ŠNiIF ir STEP-ŠNiIF-CD: Funkcinių rezultatų tyrimai pacientų, sergančių širdies nepakankamumu su išsaugota išstūmimo frakcija be ir su 2 tipo cukriniu diabetu

Dviejuose 52 savaičių dvigubai koduotuose klinikiniuose tyrimuose, 529 pacientai, sergantys su nutukimu susijusiu širdies nepakankamumu su išsaugota išstūmimo frakcija (STEP-ŠNiIF), ir 616 pacientų, sergančių su nutukimu susijusiu ŠNiIF ir 2 tipo cukriniu diabetu (STEP-ŠNiIF-CD), buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti gydyti 2,4 mg semagliutidu arba placebu vieną kartą per savaitę, kartu su standartiniu gydymu.

Pradžioje 66,2 % ir 70,6 % pacientų buvo priskirti Niujorko širdies asociacijos (NYHA) II klasei, 33,6 % ir 29,2 % buvo III NYHA klasei, o 0,2 % ir 0,2 % – IV NYHA klasei, ŠNiIF ir STEP-ŠNiIF-CD atitinkamai. Abiejų tyrimų metu vidutinis amžius buvo 68 metai, kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (KSIF) mediana buvo 57,0 % ir 56,0 %, o vidutinis KMI – 38,5 kg/m^2 ir 37,9 kg/m^2. STEP-ŠNiIF tyrime dalyvavo 56,1 % moterų, o STEP-ŠNiIF-CD sergančių moterų – 44,3 %. Didelė pacientų dalis vartojo vaistinius preparatus nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų, įskaitant ~ 81 % vartojo diuretikus, ~ 81 % beta blokatorius, ~ 34 % angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorius ir ~ 45 % angiotenzino receptorių blokatorius (ARB).
STEP-ŠNiIF-CD pacientai taip pat vartojo standartinius gliukozės kiekį mažinančius vaistinius preparatus, iš kurių 32,8 % buvo gydyti natrio-gliukozės kotransporterio-2 inhibitoriumi (SGLT-2i), o 20,8 % – insulinu.

Gydomasis 2,4 mg semagliutido poveikis širdies nepakankamumo simptomams buvo įvertintas naudojant Kanzaso kardiomiopatijos klausimyno (KCCQ-CSS) klinikinį suvestinį balą, kuris apima simptomų (dažnumo ir apkrovos) ir fizinio apribojimo sritis. Rezultatas svyruoja nuo 0 iki 100, o aukštesni balai rodo geresnę sveikatos būklę. 2,4 mg semagliutido gydymo poveikis 6 minučių ėjimo atstumui (6MWD) buvo įvertintas 6 minučių ėjimo testu (6MWT). Pradinės KCCQ-CSS ir 6MWD vertės atspindi daug simptomų turinčią populiaciją.

Abiejuose tyrimuose gydymas 2,4 mg semagliutidu turėjo didesnį poveikį ir KCCQ-CSS, ir 6MWD (12 lentelė). Buvo pastebėta tiek širdies nepakankamumo simptomų, tiek fizinės funkcijos nauda.

12 lentelė. 6MWD, KCCQ-CSS ir kūno svorio rezultatai iš dviejų 52 savaičių atsitiktinių imčių tyrimų (STEP-ŠNiIF ir STEP-ŠNiIF-CD)

	STEP-ŠNiIF		**STEP-ŠNiIF-CD**	
-	**Semagliutidas 2,4 mg**	**Placebas**	**Semagliutidas 2,4 mg**	**Placebas**
Visas analizės rinkinys (N)	263	266	310	306
KCCQ-CSS (balas)				
Pradinis įvertinimas (vidurkis)[1]	57,9	55,5	58,8	56,4
Pokytis nuo pradinio įvertinimo[2]	16,6	8,7	13,7	6,4
Skirtumas nuo placebo[2] [95 % PI]	7,8 [4,8; 10,9]		7,3 [4,1; 10,4]	
Pacientai (%), patiriantys reikšmingus pokyčius[3]	43,2	32,5	42,7	30,5
6MWD (metrai)				
Pradinis įvertinimas (vidurkis)[1]	319,6	314,6	279,7	276,7
Pokytis nuo pradinio įvertinimo[2]	21,5	1,2	12,7	-1,6
Skirtumas nuo placebo[2] [95 % PI]	20,3 [8,6; 32,1]		14,3 [3,7; 24,9]	
Pacientai (%),turintys reikšmingų pokyčių[4]	47,9	34,7	43,8	30,6
Kūno svoris				
Pradinis įvertinimas (kg)[1]	108,3	108,4	106,4	105,2
Pokytis (%) nuo pradinio įvertinimo[2]	-13,3	-2,6	-9,8	-3,4
Skirtumas (%) nuo placebo[2] [95 % PI]	-10,7 [-11,9; -9,4]		-6,4 [-7,6; -5,2]	

[1] Stebėtas vidurkis.
[2] Apskaičiuota naudojant ANCOVA modelį, naudojant daugybinį sąlyginį priskyrimą ir KCCQ bei 6MWD, taip pat sudėtinę imputaciją, remiantis visais duomenimis, neatsižvelgiant į atsitiktinės atrankos gydymo nutraukimą arba kitų vaistinių preparatų nuo nutukimo naudojimo pradžią ar bariatrinę operaciją.
[3] Reikšminga neviršijant paciento pokyčių slenksčio – 17,2 balo STEP-ŠNiIF tyrimui ir 16,3 balo STEP-ŠNiIF-CD tyrimui (gautas naudojant inkaro metodą, pagrįstą 1 kategorijos Paciento Bendros Būklės (PGI-S) pagerėjimu)). Procentai pagrįsti tiriamaisiais, kurie buvo stebėti vizito metu.
[4] Reikšminga atsižvelgiant į paciento pokyčių slenkstį – 22,1 metro STEP-ŠNiIF tyrimui ir 25,6 metro STEP-ŠNiIF-CD tyrimui (gautas naudojant inkaro metodą, naudojant „vidutiniškai geresnį“ Paciento Bendros Būklės Įspūdį (PGI-C)). Procentai pagrįsti tiriamaisiais, kurie buvo stebėti vizito metu.

Semagliutido gydymo nauda, palyginti su placebu, buvo vienoda visose subpopuliacijose, apibrėžtose pagal amžių, lytį, KMI, rasę, etninę kilmę, regioną, sistolinį kraujospūdį (SK), KSIF ir kartu vartojamą širdies nepakankamumo gydymą.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Wegovy tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis svorio kontrolės gydymui (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

STEP PAAUGLIAI: Svorio reguliavimas paaugliams pacientams

68 savaičių trukmės dvigubai koduotame tyrime atsitiktinių imčių būdu 201 paaugliai, kurių amžius buvo 12–18 metų, turintys nutukimą arba antsvorio ir bent vieną su svoriu susijusią gretutinę ligą, buvo paskirti santykiu 2:1 į semagliutido arba placebo grupes. Visi pacientai viso tyrimo metu laikėsi mažo kaloringumo dietos ir padidino fizinį aktyvumą.

Gydymo pabaigoje (68-ąją savaitę), KMI pagerėjimas vartojant semagliutidą buvo pranašesnis ir kliniškai reikšmingas, palyginti su placebu (žr. 13 lentelę ir 10 pav.). Be to, didesnė dalis pacientų, vartojusių semagliutido, pasiekė ≥ 5 %, ≥ 10 % ir ≥ 15 % svorio sumažėjimą, palyginti su vartojusiais placebą (žr. 13 lentelę).

13 lentelė. STEP PAAUGLIAI: Rezultatai 68 savaitę

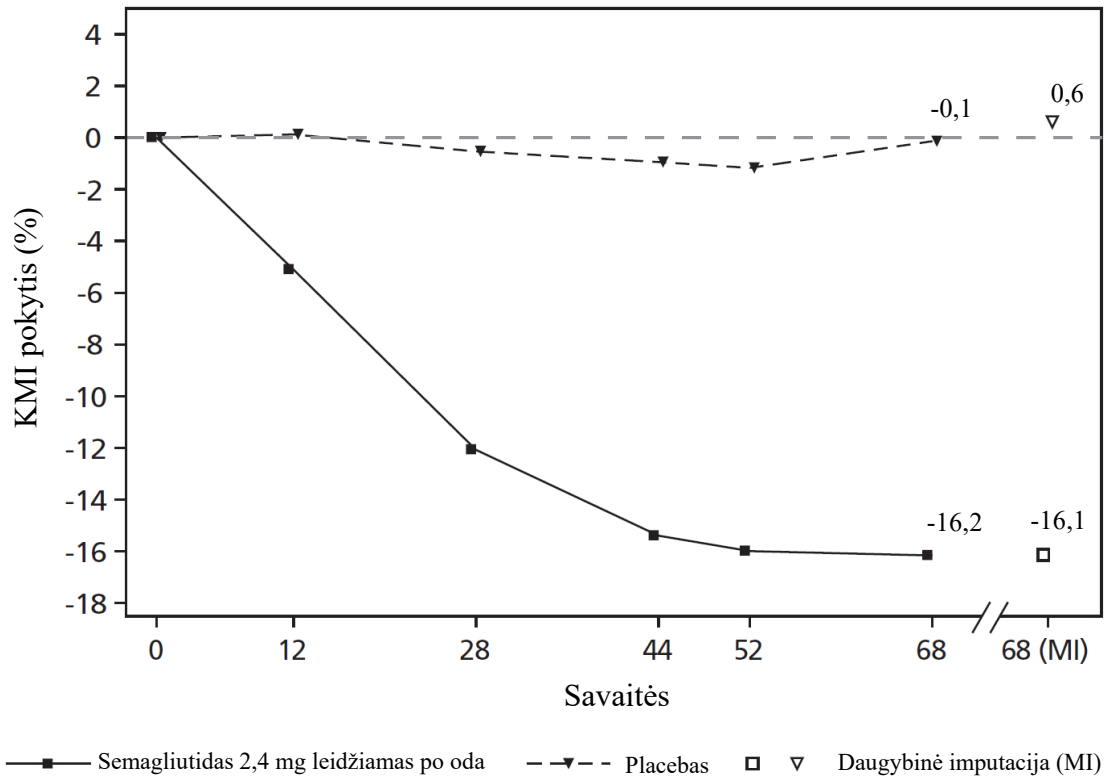
	Semagliutidas 2,4 mg	**Placebas**
Visas analizės rinkinys (N)	134	67
KMI		
Pradinis įvertinimas (KMI)	37,7	35,7
Pokytis (%) nuo pradinio įvertinimo[1,2]	-16,1	0,6
Skirtumas (%) nuo placebo [1] [95 % PI]	-16,7 [-20,3; -13,2]*	-
Pradinis įvertinimas (KMI SNR)	3,4	3,1
Pokytis nuo pradinio įvertinimo KMI SNR[1]	-1,1	-0,1
Skirtumas nuo placebo[1] [95 % PI]	-1,0 [-1,3; -0,8]	-
Kūno svoris		
Pradinis įvertinimas (kg)	109,9	102,6
Pokytis (%) nuo pradinio įvertinimo[1]	-14,7	2,8
Skirtumas (%) nuo placebo[1] [95 % PI]	-17,4 [-21,1; -13,8]	-
Pokytis (kg) nuo pradinio įvertinimo[1]	-15,3	2,4
Skirtumas (kg) nuo placebo[1] [95 % PI]	-17,7 [-21,8; -13,7]	-
Pacientai (%), kuriems kūno svoris sumažėjo ≥ 5 %[3]	72,5*	17,7
Pacientai (%), kuriems kūno svoris sumažėjo ≥ 10 %[3]	61,8	8,1
Pacientai (%), kuriems kūno svoris sumažėjo ≥ 15 %[3]	53,4	4,8
Juosmens apimtis (cm)		
Pradinis įvertinimas	111,9	107,3
Pokytis nuo pradinio įvertinimo[1]	-12,7	-0,6
Skirtumas nuo placebo[1] [95 % PI]	-12,1 [-15,6; -8,7]	-
Sistolinis kraujospūdis (mmHg)		
Pradinis įvertinimas	120	120
Pokytis nuo pradinio įvertinimo[1]	-2,7	-0,8
Skirtumas nuo placebo[2] [95 % PI]	-1,9 [-5,0; 1,1]	-

***** p < 0,0001 (nekoreguota dvipusė) – pranašumui.

[1] Apskaičiuota naudojant ANCOVA modelį, naudojant daugialypę imputaciją, remiantis visais duomenimis, neatsižvelgiant į randomizuoto gydymo nutraukimą arba kitų vaistinių preparatų nuo nutukimo naudojimo pradžią ar bariatrinę operaciją.

[2] Tyrimo metu atsitiktinių imčių būdu paskirto tiriamojo vaistinio preparato vartojimą visam laikui nutraukė 10,4 % ir 10,4 % pacientų, atsitiktinai paskirtų vartoti atitinkamai 2,4 mg semagliutido ir placebą. Darant prielaidą, kad visi randomizuoti pacientai toliau vartojo tiriamąjį vaistinį preparatą ir negavo papildomų vaistinių preparatų nuo nutukimo, numatomi KMI pokyčiai nuo randomizavimo iki 68 savaitės, remiantis kartotinių matavimų mišriu modeliu, įskaitant visus stebėjimus iki pirmojo pasitraukimo, buvo atitinkamai -17,9 % ir 0,6 % 2,4 mg semagliutido ir placebo grupėje.

[3] Apskaičiuota pagal logistinės regresijos modelį, remiantis ta pačia imputacijos procedūra, kaip ir pirminėje analizėje.



Stebėtos pacientų, atlikusių kiekvieną planinį vizitą, vertės ir vertinimai su daugialypėmis imputacijomis (MI) pagal gautus iškritimus

10 pav. STEP PAAUGLIAI: Vidutinis KMI (%) pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 68 savaitės

5.2 Farmakokinetinės savybės

Palyginti su natūraliu GLP-1, semagliutido pusinės eliminacijos laikas yra ilgesnis, maždaug 1 savaitė, todėl jis tinkamas vieną kartą per savaitę suleisti po oda. Pagrindinis prailginimo mechanizmas yra susijungimas su albuminu, dėl kurio sumažėja inkstų klirensas ir apsauga nuo metabolinio skilimo. Be to, DPP-4 fermentas stabilizuoja semagliutidą nuo skilimo.

Absorbcija

Vidutinė pusiausvyrinė semagliutido koncentracija po 2,4 mg ir 7,2 mg semagliutido palaikomųjų dozių suleidimo po oda atitinkamai buvo maždaug 75 nmol/l ir 236 nmol/l pacientams, turintiems antsvorio (KMI nuo $\geq$ 27 kg/m^2 iki < 30 kg/m^2) arba nutukimą (KMI nuo $\geq$ 30 kg/m^2), remiantis 3a fazės tyrimų duomenimis, kur 90 % pacientų vidutinė koncentracija atitinkamai buvo nuo 51 nmol/l iki 110 nmol/l ir nuo 164 nmol/l iki 332 nmol/l. Vartojant nuo 0,25 mg iki 7,2 mg dozes vieną kartą per savaitę, pusiausvyrinė semagliutido ekspozicija proporcingai didėjo. Pastovios ekspozicijos poveikis laikui bėgant buvo stabilus iki 72 savaitės. Panaši ekspozicija buvo pasiekta leidžiant semagliutidą po oda į pilvą, šlaunį arba žastą. Suleidus semagliutido, jo absoliutus biologinis prieinamumas yra 89 %.

Pasiskirstymas

Vidutinis po oda leidžiamo semagliutido pasiskirstymo tūris pacientams, turintiems antsvorį arba nutukimą, buvo maždaug 12,4 l. Semagliutidas buvo daugiausiai susijungęs su plazmos albuminu (> 99 %).

Metabolizmas / biotransformacija

Prieš išsiskyrimą semagliutidas daugiausiai metabolizuojamas vykstant proteolitiniam peptido pagrindo skilimui ir nuosekliai riebalų rūgščių šoninės grandinės beta oksidacijai. Neutrali fermentinė endopeptidazė (NEP) buvo identifikuota kaip vienas iš aktyvių metabolinių fermentų.

Eliminacija

Pagrindinis semagliutido medžiagos šalinimo kelias yra su šlapimu ir išmatomis. Maždaug 3 % absorbuotos dozės išsiskyrė per šlapimą kaip nepakitęs semagliutidas.
Semagliutido klirensas pacientams, turintiems antsvorio (KMI nuo ≥ 27 kg/m^2 iki < 30 kg/m^2) arba nutukusių pacientų (KMI nuo ≥ 30 kg/m^2) buvo maždaug 0,05 l/val. Semagliutido pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 1 savaitė, ir jis bus apytakoje maždaug 7 savaites po 2,4 mg paskutinės dozės.

Ypatingosios populiacijos

Senyvi pacientai

Amžius neturėjo poveikio semagliutido farmakokinetikai, remiantis 3 fazės tyrimų duomenimis, apimančiais 18-86 metų pacientus.

Lytis, rasė ir etninė kilmė

Remiantis 3a fazės tyrimų duomenimis, lytis, rasė (baltųjų, juodųjų arba afro-amerikiečių, azijiečių), ir etninė kilmė (ispanų arba lotynų, ne ispanų arba ne lotynų) neturi poveikio semagliutido farmakokinetikai.

Kūno svoris

Kūno svoris turėjo įtakos semagliutido poveikiui. Dėl didesnio kūno svoris buvo susijęs su sumažėjusiu poveikiu; jei asmenų kūno svoris skiriasi 20 %, poveikis jiems skirsis maždaug 18 %. 2,4 mg ir 7,2 mg semagliutido savaitinė dozė suteikė pakankamą sisteminį poveikį 54,4–251,2 kg kūno svorio diapazone, kuriame buvo vertinamas sisteminis poveikis klinikinių tyrimų metu.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Inkstų funkcijos sutrikimas kliniškai reikšmingai nepaveikė semagliutido farmakokinetikos. Tai buvo parodyta skiriant vienkartinę 0,5 mg semagliutido dozę pacientams, turintiems skirtingo sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą (lengvą, vidutinio sunkumo, sunkų arba kai taikoma dializė), ir palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali. Tai taip pat buvo parodyta pacientams, turintiems antsvorį (KMI nuo ≥ 27 kg/m^2 iki < 30 kg/m^2) arba nutukimą (KMI nuo ≥ 30 kg/m^2) ir lengvą ar vidutinį inkstų funkcijos sutrikimą, remiantis 3a fazės tyrimų duomenimis.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kepenų funkcijos sutrikimas neturėjo įtakos semagliutido poveikiui. Semagliutido farmakokinetika buvo įvertinta tyrime skiriant vienkartinę 0,5 mg semagliutido dozę pacientams, turintiems skirtingo sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą (lengvą, vidutinio sunkumo, sunkų), ir palyginti su tokią pačią dozę gavusiais tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija buvo normali.

Prediabetas ir diabetas

Remiantis 3 fazės tyrimų duomenimis, prediabetas ir diabetas kliniškai reikšmingo poveikio semagliutido ekspozicijai neturėjo.

Imunogeniškumas

Gydant semagliutidu, antikūnių prieš semagliutidą susidarymas pasireiškė nedažnai (žr. 4.8 skyrių), o atsakas neturėjo įtakos semagliutido farmakokinetikai.

Vaikų populiacija

Semagliutido farmakokinetinės savybės vertintos klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo 12–18 metų nutukę arba antsvorį turintys paaugliai pacientai, turintys bent vieną su svoriu susijusią gretutinę ligą (124 pacientai, kūno svoris 61,6–211,9 kg). Semagliutido ekspozicija paaugliams buvo panaši, kaip ir nutukusiems arba antsvorį turintiems suaugusiesiems.
Semagliutido saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 12 metų vaikams neištirti.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Graužikams pastebėti nemirtini skydliaukės C ląstelių navikai yra klasės poveikis GLP-1 receptorių agonistams. 2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimai su žiurkėmis ir pelėmis parodė, kad semagliutidas sukelia skydliaukės C ląstelių navikus esant kliniškai reikšmingam poveikiui. Kitų su gydymu susijusių navikų nebuvo pastebėta. Graužikų C ląstelių navikai pasireiškė dėl negenotoksinio, specifinio GLP-1 receptoriaus veikimo mechanizmo, kuriam graužikai ypač jautrūs. Aktualumas žmonėms laikomas mažu, bet jo negalima visiškai atmesti.

Žiurkių vaisingumo tyrimų metu semagliutidas neturėjo įtakos poravimuisi ar patinų vaisingumui. Buvo pastebėta, kad žiurkių patelėms pailgėjo rujos ciklo laikas ir nedaug sumažėjo *corpora lutea* (ovuliacijų) skaičius vartojant dozes, siejamas su motinos kūno svorio sumažėjimu.

Embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimai su žiurkėmis parodė, kad semagliutido embriotoksiškumas yra mažesnis už kliniškai reikšmingą poveikį. Semagliutidas sukelia žymų motinos kūno svorio sumažėjimą ir sumažina embrionų išgyvenamumą ir augimą. Buvo pastebėti dideli vaisiaus skeleto ir visceraliniai apsigimimai, įskaitant poveikį ilgiesiems kaulams, šonkauliams, slanksteliams, uodegai, kraujagyslėms ir smegenų skilveliams. Mechanistiniai įvertinimai parodė, kad embriotoksinis poveikis yra susijęs su GLP-1 receptorių medijuojamu maistingųjų medžiagų tiekimo embrionui sutrikimu per žiurkių trynio maišelį. Atsižvelgiant į skirtingus trynio maišelio anatomijos ir funkcijos ypatumus ir dėl to, kad nežmoginių primatų trynio maišelyje nėra GLP-1 receptorių raiškos, yra mažai tikėtina, kad šis mechanizmas yra svarbus žmonėms. Tačiau, negalima atmesti semagliutido tiesioginio poveikio vaisiui.

Atliekant toksiškumo vystymuisi tyrimus su triušiais ir krabaėdėmis makakomis, taikant kliniškai reikšmingą poveikį, pastebėtas padidėjęs nėštumo nutrūkimo ir šiek tiek padidėjęs vaisiaus pakitimų dažnis. Rezultatai sutapo su žymiu motinos kūno svorio netekimu (iki 16 %). Nėra žinoma, ar šie poveikiai yra susiję su sumažėjusiu motinos maisto vartojimu kaip tiesioginiu GLP-1 poveikiu.

Buvo įvertinti krabaėdžių makakų postnatalinio augimo ir vystymosi rezultatai. Naujagimiai gimdavo šiek tiek mažesni, tačiau sustiprėdavo per žindymo laikotarpį.

Jaunoms žiurkėms semagliutidas pavėlino lytinį brendimą - tiek patinams, tiek patelėms. Šis vėlavimas neturėjo jokios įtakos nei vienos lyties vaisingumui ir reprodukcijai, nei patelių gebėjimui išnešioti vaisių.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Užpildytas švirkštas ir užpildytas švirkštiklis, vienadozis

Dinatrio fosfatas dihidratas
Natrio chloridas
Vandenilio chlorido rūgštis (pH sureguliuoti)
Natrio hidroksidas (pH sureguliuoti)
Injekcinis vanduo

Užpildytas švirkštiklis FlexTouch

Dinatrio fosfatas dihidratas
Propilenglikolis
Fenolis
Vandenilio chlorido rūgštis (pH sureguliuoti)
Natrio hidroksidas (pH sureguliuoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Užpildytas švirkštiklis, vienadozis

Wegovy 0,25 mg injekcinis tirpalas
Wegovy 0,5 mg injekcinis tirpalas
Wegovy 1 mg injekcinis tirpalas
Wegovy 1,7 mg injekcinis tirpalas
Wegovy 2,4 mg injekcinis tirpalas

2 metai

Wegovy galima laikyti ne šaldytuve iki 28 parų ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Išmeskite švirkštiklį, jeigu jis buvo išimtas iš šaldytuvo ilgiau nei 28 paras.

Wegovy 7,2 mg injekcinis tirpalas

3 metai

Wegovy galima laikyti ne šaldytuve iki 28 parų ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Išmeskite švirkštiklį, jeigu jis buvo išimtas iš šaldytuvo ilgiau nei 28 paras.

Užpildytas švirkštiklis FlexTouch

Wegovy gali būti pristatomas pacientui žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje iki 48 valandų.

Prieš vartojimą: 3 metai.
Po pirmojo vartojimo: 6 savaitės. Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje arba šaldytuve (2 °C–8 °C).

Užpildytas švirkštas

2 metai.

Wegovy galima laikyti ne šaldytuve iki 28 parų ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Išmeskite švirkštą, jeigu jis buvo išimtas iš šaldytuvo ilgiau nei 28 paras.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Laikyti toliau nuo šaldymo elemento.
Negalima užšaldyti.

Užpildytas švirkštiklis, vienadozis

Švirkštiklį laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Užpildytas švirkštiklis FlexTouch

Dangtelį laikykite uždėtą ant švirkštiklio, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Užpildytas švirkštas

Švirkštą laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Užpildytas švirkštiklis, vienadozis

1 ml stiklinis švirkštas (I tipo stiklo) su pritvirtinta nerūdijančiojo plieno adata, standžiu adatos dangteliu (II tipo / poliizopreno) ir guminiu stūmokliu (I tipo / chlorbutilo).

Užpildytas švirkštiklis FlexTouch (0,25 mg, 0,5 mg) 1,5 ml užpildytame švirkštiklyje

1,5 ml stiklo užtaisas (I tipo stiklo), viename gale uždarytas guminiu stūmokliu (chlorobutilo), o kitame gale – aliuminio dangteliu su įdėta laminuota gumos plėvele (bromobutilo / poliizopreno). Užtaisas yra surenkamas į vienkartinį užpildytą švirkštiklį, pagamintą iš polipropileno, polioksimetileno, polikarbonato ir akrilonitrilo butadieno stireno.

Užpildytas švirkštiklis FlexTouch (0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg ir 2,4 mg) 3 ml užpildytame švirkštiklyje

3 ml stiklo užtaisas (I tipo stiklo), viename gale uždarytas guminiu stūmokliu (chlorobutilo), o kitame gale – aliuminio dangteliu su įdėta laminuota gumos plėvele (bromobutilo / poliizopreno). Užtaisas yra surenkamas į vienkartinį užpildytą švirkštiklį, pagamintą iš polipropileno, polioksimetileno, polikarbonato ir akrilonitrilo butadieno stireno.

Užpildytas švirkštas

1 ml stiklinis švirkštas (I tipo stiklo) su pritvirtinta nerūdijančiojo plieno adata, standžiu adatos dangteliu (II tipo / poliizopreno) ir guminiu stūmokliu (I tipo / chlorbutilo). Užpildytas švirkštas yra surenkamas su polipropileniniu stūmoklio strypu ir polipropileniniu pirštų laikikliu.

Pakuočių dydžiai

Užpildytas švirkštiklis, vienadozis (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg, 2,4 mg ir 7,2 mg)

Pakuotės dydis: 4 užpildyti švirkštikliai.

Užpildytas švirkštiklis FlexTouch (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg ir 1,7 mg)

Pakuotės dydis: 1 užpildytas švirkštiklis ir 4 vienkartinės adatos NovoFine Plus.

Užpildytas švirkštiklis FlexTouch (2,4 mg)

Pakuotės dydžiai:
1 užpildytas švirkštiklis ir 4 vienkartinės adatos NovoFine Plus.
3 užpildyti švirkštikliai ir 12 vienkartinių adatų NovoFine Plus.

Užpildytas švirkštas (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg ir 2,4 mg)

Pakuotės dydis: 4 užpildyti švirkštai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Wegovy injekcinio tirpalo negalima vartoti, jei jis nėra skaidrus ir bespalvis ar beveik bespalvis. Wegovy negalima vartoti, jei jis buvo užšaldytas.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Užpildytas švirkštiklis, vienadozis

Švirkštiklis skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Užpildytas švirkštiklis FlexTouch

Švirkštiklis skirtas daugkartiniam vartojimui. Jame yra 4 dozės. Suleidus 4 dozes, švirkštiklyje gali likti šiek tiek tirpalo, nepaisant to, kad jis buvo suleistas teisingai. Likusio tirpalo nepakanka kitai dozei, todėl švirkštiklį reikia išmesti.

Pacientams reikia patarti po kiekvienos injekcijos išmesti injekcinę adatą pagal vietos reikalavimus, o švirkštiklį Wegovy laikyti be injekcinės adatos. Taip išvengsite adatos užsikimšimo, užteršimo, infekcijos, tirpalo nuotėkio ir netikslaus dozavimo.

Švirkštiklis skirtas vartoti tik vienam asmeniui.

Wegovy galima leisti 30 G, 31 G ir 32 G storio ne ilgesnėmis kaip 8 mm ilgio vienkartinėmis adatomis.

Užpildytas švirkštas

Švirkštas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

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

EU/1/21/1608/003
EU/1/21/1608/004
EU/1/21/1608/005
EU/1/21/1608/006
EU/1/21/1608/007
EU/1/21/1608/008
EU/1/21/1608/009
EU/1/21/1608/010
EU/1/21/1608/011
EU/1/21/1608/012
EU/1/21/1608/025
EU/1/21/1608/026
EU/1/21/1608/027
EU/1/21/1608/028
EU/1/21/1608/029
EU/1/21/1608/030

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2022 m. sausio 6 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2026 m. rugsėjo 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2026-09

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Wegovy 1,5 mg tabletės
Wegovy 4 mg tabletės
Wegovy 9 mg tabletės
Wegovy 25 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Wegovy 1,5 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 1,5 mg semagliutido (*semaglutidum*)*.

Wegovy 4 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 4 mg semagliutido (*semaglutidum*)*.

Wegovy 9 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 9 mg semagliutido (*semaglutidum*)*.

Wegovy 25 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 25 mg semagliutido (*semaglutidum*)*.

*žmogaus į gliukagoną panašaus peptido-1 (angl. GLP-1) analogas, gaminamas *Saccharomyces cerevisiae* ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Wegovy 25 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 23 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė

Wegovy 1,5 mg tabletės

Apvalios formos tabletės, nuo baltos iki šviesiai gelsvos spalvos (6,5 mm skersmens), ant kurių vienos pusės įspausta „1.5“, o ant kitos pusės – „novo“.

Wegovy 4 mg tabletės

Apvalios formos tabletės, nuo baltos iki šviesiai gelsvos spalvos (6,5 mm skersmens), ant kurių vienos pusės įspausta „4“, o ant kitos pusės – „novo“.

Wegovy 9 mg tabletės

Apvalios formos tabletės, nuo baltos iki šviesiai gelsvos spalvos (6,5 mm skersmens), ant kurių vienos pusės įspausta „9“, o ant kitos pusės – „novo“.

Wegovy 25 mg tabletės

Ovalo formos tabletės, nuo baltos iki šviesiai gelsvos spalvos (6,8 mm x 12 mm), ant kurių vienos pusės įspausta „25“, o ant kitos pusės – „novo“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Wegovy skirtas vartoti kartu su sumažinto kaloringumo dieta ir didesniu fiziniu aktyvumu svorio kontrolei, įskaitant svorio mažinimą ir svorio išlaikymą suaugusiesiems, kurių pradinis kūno masės indeksas (KMI) yra

- ≥ 30 kg/m^2 (nutukimas) arba
- ≥ 27 kg/m^2 iki < 30 kg/m^2 (antsvoris) esant bent vienam su svoriu susijusiam gretutiniam susirgimui, pvz., disglikemija (prediabetas arba 2 tipo cukrinis diabetas), hipertenzija, dislipidemija, obstrukcinė miego apnėja arba širdies ir kraujagyslių liga.

Tyrimų rezultatai, susiję su tirtomis populiacijomis, pateikiami 5.1 skyriuje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Pradinė dozė per burną vartojamo semagliutido yra 1,5 mg vieną kartą per parą. Po keturių savaičių gydymo šia doze, per burną vartojamo semagliutido, skiriamo vieną kartą per parą, dozės didinimo etapai yra 4 mg, 9 mg ir 25 mg, kiekvieną dozę vartojant ne trumpiau kaip keturias savaites. Dozę reikia didinti iki 25 mg (palaikomoji dozė). Jei reikia, dozę galima palaikyti prieš tai buvusiame dozės lygyje.

Didžiausia rekomenduojama vienkartinė per burną vartojamo semagliutido paros dozė yra 25 mg. Per burną vartojamo semagliutido visada reikia vartoti po vieną tabletę per parą. Negalima vartoti daugiau nei vieną tabletę per parą, norint pasiekti didesnės dozės poveikį.

Leidžiamo po oda semagliutido pakeitimas per burną vartojamu

Vartojamo per burną ir leidžiamo po oda semagliutido keitimo poveikis negali būti lengvai prognozuojamas, nes vartojamo per burną semagliutido absorbcija pasižymi didesniu farmakokinetiniu kintamumu lyginant su po oda leidžiamu semagliutidu.

Pacientams, gydomiems leidžiamu po oda 2,4 mg semagliutidu vartojamu vieną kartą per savaitę, gydymas gali būti pakeistas į vieną kartą per parą per burną vartojamą 25 mg semagliutidą. Pacientai gali pradėti vartoti per burną vartojamą semagliutidą (Wegovy tabletes) praėjus vienai savaitei po paskutinės poodinio semagliutido dozės.

Pacientai, sergantys 2 tipo cukriniu diabetu

Pradedant gydymą semagliutidu, hipoglikemijos riziką galima sumažinti, sumažinus sulfonilkarbamido ar insulino dozę (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Pamiršus pavartoti

Pamiršus pavartoti, pamirštą pavartoti dozę reikia praleisti, o kitą dozę reikia vartoti kitą dieną.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams (≥ 65 metų amžiaus)
Dėl amžiaus dozės koreguoti nereikia. Yra mažai gydymo patirties ≥ 85 metų pacientams.

Inkstų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kuriems inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas ar vidutinio sunkumo, dozės keisti nereikia. Turima mažai gydymo semagliutidu patirties pacientams, kuriems pasireiškia sunkus inkstų funkcijos sutrikimas. Semagliutido nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG < 30 ml/min/1,73 m^2), įskaitant pacientus, sergančius galutinės stadijos inkstų liga (žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kuriems kepenų funkcijos sutrikimas yra lengvas ar vidutinio sunkumo, dozės koreguoti nereikia. Turima mažai gydymo semagliutidu patirties pacientams, kuriems pasireiškia sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Semagliutido nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, ir jį reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija
Per burną vartojamo semagliutido saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Wegovy tabletė yra skirta vartoti per burną.

- Šį vaistinį preparatą reikia vartoti nevalgius, po rekomenduojamo ne trumpesnio kaip 8 valandų nevalgymo laikotarpio (žr. 5.2 skyrių).
- Nuryti nepažeistą, užsigeriant vandeniu (puse stiklinės vandens, t. y. apie 120 ml). Tabletės negalima laužti, sutrinti ar sukramtyti, kadangi nežinoma, ar tai turės poveikį semagliutido absorbcijai.
- Pacientas turi mažiausiai 30 minučių nevalgyti, negerti ir nevartoti kitų geriamųjų vaistinių preparatų. Tai padarius anksčiau nei po 30 minučių sumažėja semagliutido absorbcija (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Aspiracija, susijusi su bendrąja nejautra arba gilia sedacija

Gauta pranešimų apie plaučių aspiracijos atvejus pacientams, vartojantiems GLP-1 receptorių agonistus, kuriems taikoma bendroji nejautra arba gili sedacija. Todėl, prieš atliekant procedūras taikant bendrąją nejautrą arba gilią sedaciją reikia atsižvelgti į padidėjusią likutinio skrandžio turinio riziką dėl sulėtėjusio skrandžio ištuštinimo (žr. 4.8 skyrių).

Poveikis virškinimo traktui ir dehidratacija

GLP-1 receptorių agonistų vartojimas gali būti susijęs su nepageidaujamomis virškinimo trakto reakcijomis. Į tai reikėtų atsižvelgti gydant pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nes pykinimas, vėmimas ir viduriavimas gali sukelti dehidrataciją, kuri retais atvejais gali sutrikdyti inkstų funkciją (žr. 4.8 skyrių). Semagliutidu gydomus pacientus reikia įspėti apie galimą dehidratacijos riziką, susijusią su virškinimo trakto nepageidaujamu poveikiu, ir patarti imtis atsargumo priemonių, kad būtų išvengta skysčių netekimo.

Ūminis pankreatitas

Gydant GLP-1 receptorių agonistais buvo pastebėta ūminio pankreatito atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia informuoti apie ūminiam pankreatitui būdingus simptomus. Įtarus pankreatitą, semagliutido vartojimą reikia nutraukti; jei diagnozė patvirtinama, negalima iš naujo pradėti vartoti semagliutido. Reikia laikytis atsargumo su pacientais, kurie yra sirgę pankreatitu.
Nesant kitų ūminio pankreatito požymių ir simptomų, vien tik kasos fermentų aktyvumo padidėjimas neprognozuoja ūminio pankreatito.

Ne arterito sukelta priekinė išeminė regos nervo neuropatija (angl. *non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy*, NAION)

Epidemiologinių tyrimų duomenys rodo padidėjusią ne arterito sukeltos priekinės išeminės regos nervo neuropatijos (NAION) riziką gydymo semagliutidu metu. Nėra nustatyto laiko intervalo, kada nuo gydymo pradžios gali išsivystyti NAION. Staiga praradus regėjimą, reikia atlikti oftalmologinį ištyrimą, o patvirtinus NAION, gydymą semagliutidu reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Pacientai, sergantys 2 tipo cukriniu diabetu

Semagliutido negalima vartoti kaip insulino pakaitalo 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams.

Semagliutido negalima vartoti kartu su kitais GLP-1 receptorių agonistais. Jo vertinimas neatliktas ir tikėtina, kad padidės su perdozavimu susijusių nepageidaujamų reakcijų rizika.

Siekiant optimalaus semagliutido poveikio, rekomenduojama laikytis dozavimo režimo. Jei gydymo semagliutidu atsakas yra mažesnis, nei tikėtasi, gydantis gydytojas turi žinoti, kad semagliutido absorbcija yra labai kintama ir gali būti minimali, o absoliutus semagliutido biologinis prieinamumas yra mažas.
Be to, prognozuojama, kad cukriniu diabetu sergantiems pacientams vaistinio preparato ekspozicija yra mažesnė ir svorio mažėjimas mažesnis, palyginti su pacientais nesergančiais cukriniu diabetu.

Pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, kuriems atsakas į geriamąjį semagliutidą yra nepakankamas, reikia apsvarstyti perėjimo prie po oda leidžiamo semagliutido galimybę.

Hipoglikemija 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams

Žinoma, kad insulinas ir sulfonilurėja sukelia hipoglikemiją. Pacientams, gydytiems semagliutidu kartu su sulfonilurėja arba insulinu, gali padidėti hipoglikemijos rizika. Pradedant gydymą GLP-1 receptorių agonistais, hipoglikemijos riziką galima sumažinti mažinant sulfonilurėjos ar insulino dozę.

Diabetinė retinopatija 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams

Diabetine retinopatija sergantiems pacientams, gydytiems semagliutidu, padidėjo diabetinės retinopatijos komplikacijų atsiradimo rizika (žr. 4.8 skyrių). Greitas gliukozės kontrolės pagerėjimas buvo susijęs su laikinu diabetinės retinopatijos pablogėjimu, tačiau negalima atmesti ir kitų priežasčių. Pacientus, sergančius diabetine retinopatija ir vartojančius semagliutidą reikia atidžiai stebėti ir gydyti pagal klinikines rekomendacijas. Patirties gydant Wegovy pacientus, sergančius 2 tipo cukriniu

diabetu su nekontroliuojama arba galimai nestabilia diabetine retinopatija, nėra. Šių pacientų gydyti Wegovy nerekomenduojama.

Pacientai, kuriems yra gastroparezė

Semagliutidu gydomiems pacientams, kuriems pasireiškia gastroparezė, gali pasireikšti sunkesnės ar pavojingos virškinimo trakto nepageidaujamos reakcijos. Šiems pacientams semagliutidą reikia vartoti atsargiai, o esant sunkiai gastroparezei semagliutido vartoti nerekomenduojama (žr. 4.8 skyrių).

Netirtos populiacijos

Po oda ar per burną vartojamo semagliutido saugumas ir veiksmingumas nebuvo tirti pacientams:
- gydytiems kitais preparatais svoriui reguliuoti,
- sergantiems 1 tipo cukriniu diabetu,
- kurių inkstų funkcija sunkiai sutrikusi (žr. 4.2 skyrių),
- kurių kepenų funkcija sunkiai sutrikusi (žr. 4.2 skyrių),
- esant staziniam širdies nepakankamumui (Niujorko širdies asociacijos (NYHA) IV funkcinė klasė).

Šiems pacientams vartoti vaistinio preparato nerekomenduojama.

Turima mažai po oda ar per burną vartojamo semagliutido duomenų tokiems pacientams:
- 85 metų ar vyresniais (žr. 4.2 skyrių),
- esant lengvo ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimų (žr. 4.2 skyrių);
- sergantiems uždegimine žarnų liga,
- sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, kurių HbA_{1c} < 8 % (vartojantiems per burną 25 mg semagliutido),
- pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu ir kartu vartojantiems insuliną (vartojantiems per burną 25 mg semagliutido).

Šiems pacientams vaistinio preparato reikia skirti atsargiai.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Natris

Wegovy 1,5 mg, 4 mg ir 9 mg tabletėse yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Wegovy 25 mg tabletėje yra 23 mg natrio, tai atitinka 1 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Semagliutidas lėtina skrandžio išsituštinimą, todėl gali turėti įtakos kitų geriamųjų vaistinių preparatų absorbcijai.

Semagliutido poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Tiroksinas
Bendra tiroksino ekspozicija (plotas po kreive (AUC)) (pakoreguota pagal endogeninį lygį) po vienos levotiroksino dozės suvartojimo padidėjo 33 %. Didžiausia koncentracija (C_{max}) nepasikeitė. Pacientams gydomiems kartu semagliutidu ir levotiroksinu reikia apsvarstyti skydliaukės parametrų stebėjimo galimybę.

Varfarinas ir kiti kumarino dariniai
Semagliutido vartojimas nepakeitė R- ir S-varfarino AUC arba $C_{max,}$ pavartojus vienkartinę varfarino dozę, ir varfarino farmakodinaminis poveikis, matuojamas pagal tarptautinį normalizuotą santykį (TNS), kliniškai nepakito. Tačiau gauta pranešimų apie TNS sumažėjimo atvejus kartu vartojant

acenokumarolį ir semagliutidą. Pradėjus gydyti semagliutidu pacientus, vartojančius varfariną arba kitus kumarino darinius, rekomenduojama dažnai stebėti TNS.

Rozuvastatinas
Vartojant kartu su semagliutidu, rozuvastatino AUC padidėjo 41 % [90% PI: 24; 60]. Remiantis plačia rozuvastatino terapine indeksu ekspozicijos pokyčio dydis nelaikomas kliniškai reikšmingu.

Digoksinas, geriamieji kontraceptiniai vaistiniai preparatai, metforminas, furozemidas
Vartojant kartu su semagliutidu, digoksino, geriamųjų kontraceptinių vaistinių preparatų (kurių sudėtyje yra etinilestradiolio ir levonorgestrelio), metformino arba furozemido AUC arba C_{max} kliniškai reikšmingo pokyčio nenustatyta.

Sąveika su labai mažą biologinį prieinamumą (1 %) turinčiais vaistiniais preparatais netirta.

Kitų vaistinių preparatų poveikis semagliutidui

Omeprazolas
Vartojant su omeprazolu, semagliutido AUC arba C_{max} kliniškai reikšmingo pokyčio nepastebėta.

Klinikiniame tyrime, kuriame buvo tirta semagliutido, vartojamo kartu su penkiomis kitomis tabletėmis, farmakokinetika, semagliutido AUC sumažėjo 34 %, o C_{max} sumažėjo 32 %. Tai rodo, kad jei skrandyje yra kelios tabletės, jų vartojimas vienu metu turi poveikį semagliutido absorbcijai. Pavartojus semagliutido, pacientai turi bent 30 minučių per burną nevartoti kitų vaistinių preparatų (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija
Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys
Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu (žr. 4.5 skyrių).

Nėštumas
Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Nėra pakankamai duomenų apie semagliutido vartojimą nėštumo metu. Todėl semagliutido nėštumo metu vartoti negalima. Jeigu pacientė ruošiasi pastoti arba pastoja, semagliutido vartojimą reikia nutraukti. Dėl ilgo pusinės eliminacijos laiko semagliutido vartojimą reikia nutraukti mažiausiai prieš 2 mėnesius iki planuojamo nėštumo (žr. 5.2 skyrių).

Žindymas
Žindančių moterų piene nebuvo nustatyta išmatuojamų semagliutido koncentracijų. Natrio salkaprozatas buvo aptiktas motinos piene, o kai kurių jo metabolitų išsiskiria į gydytų moterų pieną mažomis koncentracijomis. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti, todėl Wegovy neturi būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas
Semagliutido poveikis žmonių vaisingumui nėra žinomas. Semagliutidas nepaveikė žiurkių patinų vaisingumo. Buvo pastebėta, kad žiurkių patelėms pailgėjo rujos laikas ir nedaug sumažėjo ovuliacijų skaičius vartojant dozes, siejamas su motinos kūno svorio sumažėjimu (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Semagliutidas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau, didinant dozę gali pasireikšti svaigulys. Atsiradus svaiguliui vairuoti ir valdyti mechanizmus reikia labai atsargiai.

2 tipo cukriniu diabetu sergantys pacientai
Kai semagliutido vartojama kartu su sulfonilurėjos dariniu arba insulinu, pacientams reikia patarti laikytis atsargumo priemonių, norint išvengti hipoglikemijos vairuojant arba valdant mechanizmus (žr. 4.4 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai praneštos nepageidaujamos reakcijos buvo virškinimo trakto sutrikimai, įskaitant pykinimą, viduriavimą, vidurių užkietėjimą, pilvo skausmą, dispepsiją ir vėmimą. Šios reakcijos daugiausia buvo stebimos dozės didinimo laikotarpiu (žr. atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymą).

Per burną vartojamo semagliutido saugumo savybės buvo panašios į po oda leidžiamo semagliutido saugumo savybes.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

1 lentelėje pateikiamos suaugusiesiems klinikinių tyrimų metu ir po registracijos nustatytos nepageidaujamos reakcijos. Dažniai, jei nenurodyta kitaip, pagrįsti po oda leidžiamo semagliutido 3a fazės klinikinių tyrimų (STEP 1–4) duomenų visuma, kurioje Wegovy buvo gydyti 2650 suaugusių pacientų. Tyrimų trukmė buvo 68 savaitės. Nepageidaujamų reakcijų dažniai OASIS 4 tyrime (204 suaugusieji, nutukę arba turintys antsvorį ir bent vieną su svoriu susijusią gretutinę ligą, gydyti geriamuoju semagliutidu 64 savaites) buvo panašūs į po oda leidžiamo semagliutido 3a fazės tyrimų duomenis, išskyrus dispepsiją, kuriai nustatyta aukštesnė dažnio kategorija. Reiškiniai, kurie nėra aktualūs vaistinį preparatą vartojant per burną, šiame apžvalgos tekste nepateikiama.

Nepageidaujamos reakcijos toliau yra išvardytos pagal dažnį ir MedDRA organų sistemų klasę. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10); nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100); retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000); labai retas (< 1/10 000) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

MedDRA organų sistemų klasė	**Labai dažnas**	**Dažnas**	**Nedažnas**	**Retas**	**Labai retas**	**Dažnis nežinomas**
Imuninės sistemos sutrikimai				Anafilaksinė reakcija		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Hipoglikemija pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu[a]				
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas[b]	Svaigulys[b] Disgeuzija[b,c] Dizestezija[a,c,g]				
Akių sutrikimai		Diabetinė retinopatija 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams[a]			Ne arterito sukelta priekinė išeminė regos nervo neuropatija (NAION)	
Širdies sutrikimai			Padidėjęs širdies			

			susitraukimų dažnis[a,c]			
Kraujagyslių sutrikimai			Hipotenzija Ortostatinė hipotenzija			
Virškinimo trakto sutrikimai	Vėmimas[a,b] Viduriavimas[a,b] Vidurių užkietėjimas[a,b] Dispepsija[b,d] Pykinimas[a,b] Pilvo skausmas[b,c]	Gastritas[b,c] Gastroezofaginio refliukso liga[b] Atsirūgimas[b] Dujų kaupimasis (flatulencija)[b] Pilvo tempimas[b]	Ūminis pankreatitas[a] Sulėtėjęs skrandžio ištuštėjimas			Žarnyno nepraeinamumas[c,e,f]
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Cholelitiazė[a]				
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Plaukų slinkimas[a]		Angioneurozinė edema		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis[b,c]					
Tyrimai			Padidėjęs amilazės aktyvumas[c] Padidėjęs lipazės aktyvumas[c]			

[a)] Žiūrėti toliau pateiktą atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymą
[b)] Daugiausia pasireiškia dozės didinimo laikotarpiu
[c)] Sugrupuoti pageidaujami terminai
[d)] Dažnis pagrįstas 3 fazės OASIS 4 klinikinio tyrimo, per burną vartojamo semagliutido, duomenimis.
[e)] Iš po pateikimo į rinką gautų pranešimų
[f)] Terminas apima pirmenybinius terminus (angl. PTs), tokius kaip žarnų obstrukcija, žarnų nepraeinamumas, plonųjų žarnų obstrukcija
[g)] Terminas apima PTs, tokius kaip dizestezija, hiperestezija, parestezija, odos deginimo pojūtis, deginimo pojūtis, odos skausmas, odos jautrumas, odos diskomfortas, odos įsijautrinimas, alodinija, hiperpatija.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Toliau pateiktos nepageidaujamos reakcijos taikomos per burną vartojamam semagliutidui. Jei nenurodyta kitaip, konkrečių nepageidaujamų reakcijų dažniai yra pagrįsti 3 fazės OASIS 4 klinikinio tyrimo duomenimis.

Virškinimo trakto nepageidaujamos reakcijos

Dažniausiai apie šiuos reiškinius buvo pranešta dozės didinimo laikotarpiu. Per 64 savaičių tyrimo laikotarpį pykinimas pasireiškė 46,6 % pacientų, gydytų per burną vartojamu semagliutidu (palyginti su 18,6 % placebo grupėje), vėmimas – 30,9 % (5,9 % placebo), dispepsija – 18,1 % (8,8 % placebo), viduriavimas – 17,6 % (8,8 % placebo), o pilvo skausmas – 16,7 % (7,8 % placebo).

Dauguma reiškinių buvo lengvo ar vidutinio sunkumo ir trumpalaikiai. Vidurių užkietėjimas pasireiškė 20,1 % pacientų, gydytų semagliutidu (9,8 % placebo), buvo lengvo ar vidutinio sunkumo, tačiau truko ilgiau.

Pacientams, kuriems yra gastroparezė, gydant semagliutidu, gali pasireikšti sunkesni ar pavojingi virškinimo trakto sutrikimai.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG ≥ 30 - < 60 ml/min/1,73 m^2), vartojant semagliutido, gali pasireikšti daugiau virškinimo trakto reiškinių.

Dėl virškinimo trakto reiškinių 3,4 % pacientų gydymas per burną vartojamu semagliutidu buvo nutrauktas visam laikui.

Ūminis pankreatitas

Ūminis pankreatitas buvo nustatytas 0 % pacientų, gydytų per burną vartojamu semagliutidu, ir 1,0 % pacientų, gydytų placebu. STEP 3a fazės klinikinių tyrimų metu patvirtinto (adjudikuoto) ūminio pankreatito dažnis buvo atitinkamai 0,2 % semagliutido grupėje ir < 0,1 % placebo grupėje. SELECT tyrime (kardiovaskulinių baigčių tyrime) patvirtinto (adjudikuoto) ūminio pankreatito dažnis buvo 0,2 % semagliutido grupėje ir 0,3 % placebo grupėje .

Ūminė tulžies akmenligė / tulžies pūslės akmenligė

Cholelitiazė pasireiškė 2,5 % pacientų, gydytų per burną vartojamu semagliutidu, o tai sukėlė cholecistitą 0 % pacientų. Cholelitiazė ir cholecistitas pasireiškė atitinkamai 1 % ir 0 % placebą vartojusių pacientų.

Plaukų slinkimas

Plaukų slinkimas pasireiškė 6,4 % pacientų, gydytų per burną vartojamu semagliutidu, ir 2,0 % pacientų, gydytų placebu. Visi reiškiniai daugiausia buvo lengvi ir dauguma pacientų pasveiko tęsiant gydymą. Pacientams, kurių svoris sumažėjo daugiau (≥ 20 %), plaukų slinkimas pasireiškė dažniau.

Padidėjęs širdies susitraukimų dažnis

Pacientams, gydytiems per burną vartojamu semagliutidu, buvo stebėtas vidutinis širdies susitraukimų dažnio padidėjimas 2 kartais per minutę (k./min.) nuo pradinio vidurkio – 72 k./min. Tiriamųjų, kurių pulsas gydymo laikotarpiu bet kuriuo momentu padidėjo ≥ 20 k./min. lyginant su pradiniu, dalis sudarė 26,5 % semagliutido grupėje, palyginti su 20,8 % placebo grupėje.

Imunogeniškumas

Tikėtina, kad vaistiniams preparatams, kurių sudėtyje yra baltymų ar peptidų ir kurie gali sukelti imunogeninį atsaką, po gydymo semagliutidu pacientams gali susidaryti antikūnų. Pacientų, kuriems bet kuriuo metu po pradinio įvertinimo nustatyta anti-semagliutido antikūnų, vartojant per burną semagliutidą 14 mg ir 50 mg dozėmis, dalis buvo nedidelė (atitinkamai 0,5 % Rybelsus ir 0,3 % Wegovy tabletčių grupėse), ir nė vienam pacientui nenustatyta neutralizuojančių anti-semagliutido antikūnų ar anti-semagliutido antikūnų, turinčių endogeninį GLP-1 neutralizuojantį poveikį. Gydymo metu didelės semagliutido koncentracijos galėjo sumažinti tyrimų jautrumą, todėl negalima atmesti klaidingai neigiamų rezultatų rizikos. Tačiau tiriamiesiems, kuriems nustatyta anti-semagliutido antikūnų, jų buvimas neturėjo akivaizdaus poveikio veiksmingumui ir saugumui.

Hipoglikemija 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams

STEP 2 tyrimo metu kliniškai reikšminga hipoglikemija stebėta 6,2 % (0,1 atvejo per paciento metus) tiriamųjų, gydytų po oda vartojamu 2,4 mg semagliutidu, palyginti su 2,5 % (0,03 atvejo per paciento metus) tiriamųjų, gydytų placebu. Vartojant semagliutido hipoglikemija nustatyta ir tuo pačiu metu

vartojant, ir nevartojant sulfonilurėjos. Vienas epizodas (0,2 % tiriamųjų, 0,002 atvejo per paciento metus), nustatytas tiriamajam, kuris kartu nebuvo gydomas sulfonilurėja, buvo pažymėtas kaip sunkus. Vartojant semagliutido kartu su sulfonilurėja, padidėjo hipoglikemijos rizika.

Diabetinė retinopatija 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams

2 metų trukmės klinikinio tyrimo metu tirtos po oda vartojamo 0,5 mg ir 1 mg semagliutido dozės, palyginti su placebu, skiriant 3 297 pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, priklausantiems didelės širdies ir kraujagyslių sistemos rizikos grupei, turintiems ilgą cukrinio diabeto stažą ir prastai kontroliuojantiems gliukozės kiekį kraujyje. Šiame tyrime ekspertų vertinimu patvirtinta, kad diabetinės retinopatijos komplikacijų pasireiškė didesniam skaičiui pacientų, vartojusių semagliutido (3,0 %), palyginti su placebu (1,8 %). Tai pastebėta insulinu gydomiems pacientams, kuriems diagnozuota diabetinė retinopatija. Skirtumas vartojant skirtingus preparatus pasireiškė anksti ir išliko per visą tyrimą. STEP 2 tyrime tinklainės sutrikimai nustatyti 6,9 % pacientų, gydytų 2,4 mg semagliutidu, 6,2 % pacientų, gydytų po oda vartojamu 1 mg semagliutidu ir 4,2 % pacientų, vartojusių placebą. Dauguma atvejų diagnozuota diabetinė retinopatija (atitinkamai 4,0 %, 2,7 % ir 2,7 %) ir neproliferacinė retinopatija (atitinkamai 0,7 %, 0 % ir 0 %).

Dizestezija

Su pakitusio odos jutimo klinikiniu vaizdu susiję reiškiniai, tokie kaip odos jautrumas, hiperestezija, parestezija, deginimo pojūtis odoje ir alodinija, buvo nustatyti 4,9 % pacientų, gydytų su per burną vartojamu semagliutidu. Placebu gydytiems pacientams tokių reiškinių nenustatyta. Reiškiniai buvo lengvo ar vidutinio sunkumo, ir dauguma pacientų pasveiko tęsiant gydymą.

Ne arterito sukelta priekinė išeminė regos nervo neuropatija (NAION)

Kelių didelių epidemiologinių tyrimų rezultatai rodo, kad suaugusiesiems, sergantiems 2tipo cukriniu diabetu, vartojant semagliutidą, santykinė NAION išsivystymo rizika padidėja maždaug du kartus, t. y. maždaug vienu papildomu atveju per 10 000 gydymo metų.

Kitos ypatingos populiacijos

SELECT tyrime, suaugusiesiems, sergantiems nustatytomis širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis, nepageidaujamų reakcijų pobūdis buvo panašus į tą, kuris stebėtas po oda leidžiamo semagliutido kūno svorio valdymo 3a fazės klinikiniuose tyrimuose.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos. Tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimas semagliutidu gali būti susijęs su virškinimo trakto sutrikimais, kurie gali sukelti dehidrataciją. Perdozavus reikia stebėti pacientą dėl klinikinių požymių ir simptomų ir pradėti atitinkamą palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: vaistiniai preparatai, vartojami sergant cukriniu diabetu, į gliukagoną panašaus peptido-1 (GLP-1) analogai, ATC kodas – A10BJ06

Veikimo mechanizmas

Semagliutidas yra GLP-1 analogas, kurio GLP-1 sekos homologija atitinka 94 % žmogaus. Semagliutidas veikia kaip GLP-1 receptorių agonistas, kuris selektyviai prisijungia ir suaktyvina GLP-1 receptorių – natūralaus GLP-1 taikinį.

GLP-1 yra fiziologinis apetito ir kalorijų suvartojimo reguliatorius, o GLP-1 receptorius randamas keliose smegenų srityse, dalyvaujančiose reguliuojant apetitą.

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad semagliutidas veikia smegenyse per GLP-1 receptorių. Semagliutidas daro tiesioginį poveikį smegenų sritims, susijusioms su homeostaziniu maisto vartojimo reguliavimu pagumburyje ir smegenų kamiene. Semagliutidas gali turėti įtakos hedoninei mėgavimosi sistemai dėl tiesioginio ir netiesioginio poveikio smegenų srityse, įskaitant pertvarą, gumburą ir migdolą.

Klinikiniai tyrimai rodo, kad semagliutidas mažina energijos suvartojimą, didina sotumo, pilnumo ir valgymo kontrolės jausmą, mažina alkio jausmą, o taip pat ir potraukio dažnumą ir intensyvumą. Be to, semagliutidas sumažina potraukį riebiesiems maisto produktams.

Semagliutidas valdydamas homeostatinius ir hedoninius faktorius reguliuoja kalorijų suvartojimą, apetitą, mėgavimąsi ir maisto pasirinkimą.

Be to, klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad semagliutidas sumažina gliukozės kiekį kraujyje, priklausomai nuo gliukozės, stimuliuodamas insulino sekreciją ir mažindamas gliukagono sekreciją, kai gliukozės kiekis kraujyje yra didelis. Gliukozės kiekio kraujyje sumažinimo mechanizmui taip pat priklauso nežymiai sulėtėjęs skrandžio išsituštinimas ankstyvoje fazėje pavalgius. Hipoglikemijos metu semagliutidas sumažina insulino sekreciją ir nepablogina gliukagono sekrecijos.

GLP-1 receptoriai taip pat išreikšti širdyje, kraujagyslėse, imuninėje sistemoje ir inkstuose. Klinikinių tyrimų metu semagliutidas teigiamai veikė kraujo plazmos lipidus, mažino sistolinį kraujospūdį ir slopino uždegimą. Be to, tyrimai su gyvūnais parodė, kad semagliutidas susilpnino aterosklerozės išsivystymą ir turėjo priešuždegiminį poveikį širdies ir kraujagyslių sistemoje.

Tikėtina, kad semagliutido veikimo mechanizmas, mažinantis širdies ir kraujagyslių sistemos ligų riziką, yra daugiafaktorinis, iš dalies nulemtas svorio mažinimo poveikio ir poveikio žinomiems širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizikos veiksniams (kraujospūdžio mažinimas, lipidų kiekio ir gliukozės apykaitos gerinimas bei priešuždegiminis poveikis, pasireiškiantis didelio jautrumo C-reaktyviojo baltymo (djCRB) mažinimu). Tikslus širdies ir kraujagyslių sistemos rizikos mažinimo mechanizmas nenustatytas.

Farmakodinaminis poveikis

Apetitas, energijos suvartojimas ir maisto pasirinkimas

Semagliutidas sumažina apetitą, nes gerina pilnumo ir sotumo pojūtį, tuo pačiu sumažina alkio ir maisto vartojimo tikimybę.

Lipidų kiekis nevalgius ir pavalgius

Pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, nevalgius vartotas geriamasis semagliutidas, atitinkantis 9 mg dozę, palyginti su placebu, sumažino trigliceridų ir labai mažo tankio lipoproteinų (LMTL) cholesterolio koncentracijas atitinkamai 19 % [8; 28] ir 20 % [5; 33]. Poveikis trigliceridų ir LMTL cholesterolio koncentracijoms po riebaus maisto suvartojimo sumažėjo atitinkamai 24 % [9; 36] ir 21 % [7; 32]. ApoB48 nevalgius ir pavalgius sumažėjo, atitinkamai 25 % [2; 42] ir 30 % [15; 43].

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

25 mg vieną kartą per parą per burną vartojamo semagliutido (tablečių) veiksmingumas ir saugumas svorio valdymui kartu su sumažinto kaloringumo dieta ir padidintu fiziniu aktyvumu buvo vertinami 64 savaičių dvigubai koduotame, atsitiktinių imčių placebu kontroliuojamame 3b fazės tyrime (OASIS 4), kuriame dalyvavo 307 pacientai (205 iš jų atsitiktine tvarka atrinkti gydymui per burną vartojamu semagliutidu).

Gydymas per burną vartojamu semagliutidu parodė pranašesnį, kliniškai reikšmingą ir išliekantį kūno svorio mažėjimą, palyginti su placebu, pacientams, sergantiems nutukimu (KMI ≥ 30 kg/m²) arba turintiems antsvorį (KMI ≥ 27 kg/m² iki < 30 kg/m²) ir bent vieną su svoriu susijusią gretutinę ligą. Be to, visų tyrimų metu didesnė pacientų dalis, gydyta semagliutidu, pasiekė ≥ 5 %, ≥ 10 %, ≥ 15 % ir ≥20 % kūno svorio sumažėjimą, palyginti su placebu. Kūno svorio sumažėjimas buvo stebimas nepriklausomai nuo virškinimo trakto simptomų, tokių kaip pykinimas, vėmimas ar viduriavimas.

Gydymas per burną vartojamu semagliutidu taip pat parodė statistiškai reikšmingą juosmens apimties ir fizinio funkcionavimo pagerėjimą, palyginti su placebu.

Veiksmingumas per burną vartojant semagliutidą buvo įrodytas nepriklausomai nuo amžiaus, lyties, rasės, etninės kilmės, pradinio kūno svorio, KMI, sirgimo 2 tipo cukriniu diabetu ir inkstų funkcijos lygio. Visose pogrupiuose nustatyta veiksmingumo variacijų. Santykinai didesnis svorio sumažėjimas buvo stebėtas moterims, pacientams nesergantiems 2 tipo cukriniu diabetu ir pacientams, turintiems mažesnį pradinį kūno svorį (lyginant su didesniu).

Be to, po oda leidžiamo semagliutido veiksmingumas ir saugumas svorio valdymui kartu su sumažinto kaloringumo dieta ir padidintu fiziniu aktyvumu buvo vertinami keturiuose 68 savaičių dvigubai koduotuose, atsitiktinių imčių placebu kontroliuojamuose 3a fazės tyrimuose (STEP 1–4). Iš viso šiuose tyrimuose dalyvavo 4 684 pacientai (2 652 atsitiktine tvarka paskirti gydyti po oda leidžiamu semagliutidu). Veiksmingumas ir saugumas buvo panašūs tarp OASIS 4 ir STEP 1 tyrimų, nepriklausomai nuo vartojimo būdo.

OASIS 4: Svorio valdymas – vieną kartą per parą vartojama Wegovy 25 mg tabletė (semagliutidas 25 mg)

64 savaičių trukmės 3b fazės tyrime 307 suaugę pacientai, nutukę (KMI ≥ 30 kg/m²) arba turintys antsvorį (KMI ≥ 27 kg/m² iki < 30 kg/m²) ir bent vieną su svoriu susijusią gretutinę ligą, buvo atsitiktine tvarka atrinkti per burną vartoti semagliutidą vieną kartą per parą arba placebą. Visi pacientai viso tyrimo metu laikėsi sumažinto kaloringumo dietos ir didino fizinį aktyvumą.

Kūno svorio mažėjimas prasidėjo anksti ir tęsėsi viso tyrimo metu. Gydymo pabaigoje (64 savaitę) svorio sumažėjimas buvo didesnis ir kliniškai reikšmingas, palyginti su placebu (žr. 2 lentelę ir 1 pav.).

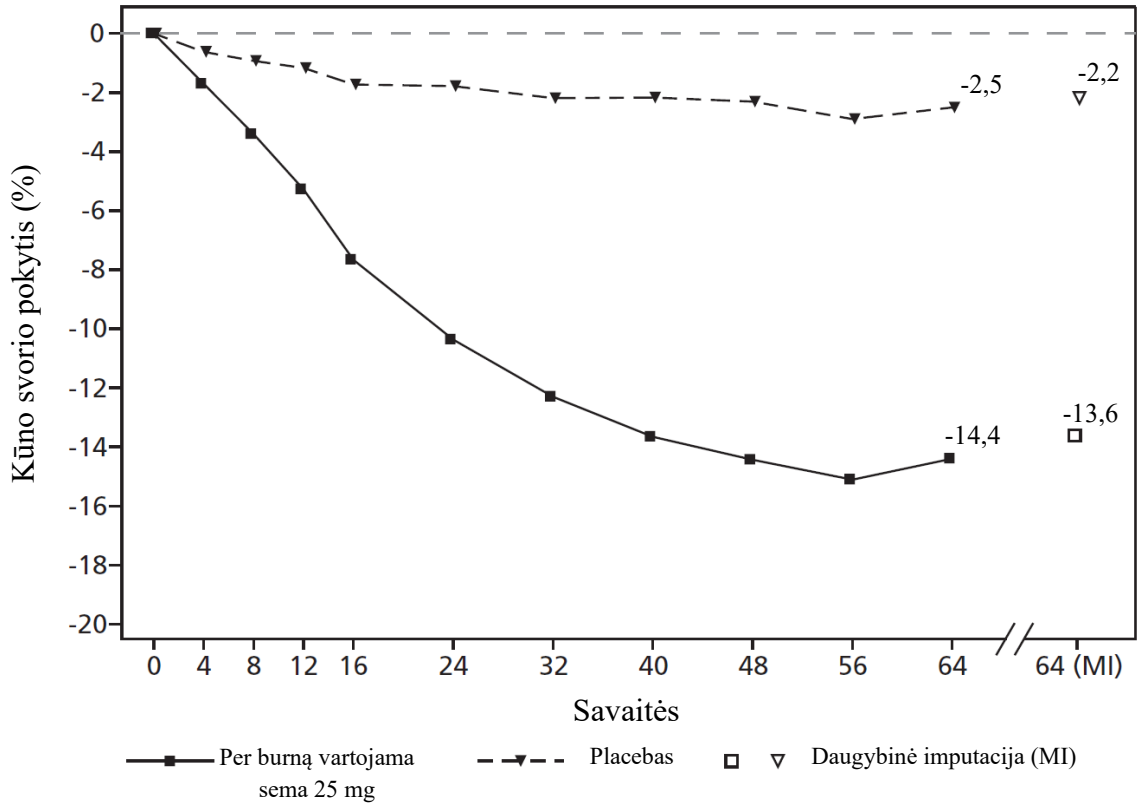
Be to, didesnė pacientų dalis, per burną vartojusių semagliutidą, pasiekė ≥ 5 %, ≥ 10 %, ≥ 15 % ir ≥ 20 % kūno svorio sumažėjimą, palyginti su placebu (žr. 2 lentelę). Tarp pacientų, kuriems pradžioje buvo nustatytas prediabetas, didesnė dalis pasiekė normoglikeminę būklę gydymo pabaigoje per burną vartojant semagliutidą, palyginti su placebu (71,1 % vs. 33,3 %).

2 lentelė. OASIS 4: 64 savaitės rezultatai

	Semagliutidas 25 mg tabletė	**Placebas**
Visas analizės rinkinys (N)	205	102
Kūno svoris		
Pradinis įvertinimas (kg)	106,4	104,8
Pokytis (%) nuo pradinio įvertinimo[1,2]	-13,6	-2,2
Skirtumas (%) nuo placebo[1] [95 % PI]	-11,4 [-13,9; -9]*	
Pokytis (kg) nuo pradinio įvertinimo[1]	-14,2	-2,2

Skirtumas (kg) nuo placebo[1] [95 % PI]	-12,0 [-14,6; -9,5]*	
Pacientai (%), kuriems kūno svoris sumažėjo ≥ 5 %[3]	76,3*	30,5
Pacientai (%), kuriems kūno svoris sumažėjo ≥ 10 %[3]	59,8*	14,1
Pacientai (%), kuriems kūno svoris sumažėjo ≥ 15 %[3]	47,0*	5,4
Pacientai (%), kuriems kūno svoris sumažėjo ≥ 20 %[3]	27,5*	3
Juosmens apimtis (cm)		
Pradinis įvertinimas	114	113,6
Pokytis nuo pradinio įvertinimo[1]	-12,2	-2,8
Skirtumas nuo placebo[1] [95 % PI]	-9,5 [-12,4; -6,6]*	
Sistolinis kraujospūdis (mmHg)		
Pradinis įvertinimas	131	131
Pokytis nuo pradinio įvertinimo[1]	-6,8	-5,4
Skirtumas nuo placebo[1] [95 % PI]	-1,4 [-4,6; 1,8]	

* p < 0,0001 (nekoreguota dvipusė) pranašumui.
[1] Apskaičiuota naudojant ANCOVA modelį, naudojant daugialypį priskyrimą (imputaciją), remiantis visais duomenimis, neatsižvelgiant į randomizuoto gydymo nutraukimą arba kitų vaistinių preparatų nuo nutukimo naudojimo pradžią ar bariatrinę operaciją.
[2] Tyrimo metu atsitiktinė tvarka paskirtas gydymas buvo visam laikui nutrauktas 18 % pacientų, per burną vartojusių 25 mg semagliutidą, ir 25,5 % pacientų, vartojusių placebą. Darant prielaidą, kad visi atsitiktine tvarka į tyrimą įtraukti pacientai tęsė gydymą ir negavo papildomų nutukimo gydymui skirtų priemonių, apskaičiuoti kūno svorio pokyčiai nuo atsitikinės atrankos iki 64 savaitės, remiantis mišriuoju pakartotinių matavimų modeliu (angl. *Mixed Model for Repeated Measures*), įtraukiant visus stebėjimus iki pirmojo gydymo nutraukimo, buvo atitinkamai -16,6 % ir -2,8 % per burną vartojamo semagliutido 25 mg ir placebo grupėse.
[3] Apskaičiuota pagal dvejetainės regresijos modelį, remiantis ta pačia imputacijos procedūra, kaip ir pirminėje analizėje.



Stebėtos pacientų, atlikusių kiekvieną planinį vizitą, vertės ir vertinimai su daugialypėmis imputacijomis (MI) pagal gautus iškritimus

1 pav. OASIS 4: Vidutinis kūno svorio pokytis (%) nuo pradinio įvertinimo iki 64 savaitės

Nors kai kuriems pacientams nepavyko pasiekti tokios pačios ekspozicijos vartojant 25 mg semagliutido per burną ir 2,4 mg semagliutido po oda, duomenys iš toliau nurodytų tyrimų su po oda leidžiamu vaistiniu preparatu laikomi informatyviais ir per burną vartojamam vaistiniam preparatui.

STEP 1: Svorio reguliavimas

68 savaičių trukmės dvigubai koduotame tyrime atsitiktinių imčių būdu 1 961 nutukę pacientai (KMI ≥ 30 kg/m^2) arba turintys antsvorio (KMI nuo ≥ 27 kg/m^2 iki < 30 kg/m$^{2)}$ ir bent vieną su svoriu susijusią gretutinę ligą, buvo suskirstyti į semagliutido arba placebo grupes. Visi pacientai viso tyrimo metu laikėsi mažo kaloringumo dietos ir padidino fizinį aktyvumą.

Svorio mažėjimas pasireiškė anksti ir tęsėsi viso tyrimo metu. Gydymo pabaigoje (68 savaitę) svorio mažėjimas buvo pranašesnis ir kliniškai reikšmingas, palyginti su placebu. Be to, didesnė dalis pacientų, vartojusių semagliutido, pasiekė ≥ 5 %, ≥ 10 %, ≥ 15 % ir ≥ 20 % svorio sumažėjimą, palyginti su vartojusiais placebą.

STEP 2: *Svorio reguliavimas 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams*

68 savaičių trukmės dvigubai koduotame tyrime atsitiktinių imčių būdu 1 210 antsvorio turintys ar nutukę pacientai (KMI ≥ 27 kg/m^2) su 2 tipo cukriniu diabetu, buvo paskirti į 2,4 mg semagliutido, 1 mg semagliutido vieną kartą per savaitę arba placebo grupes. Į tyrimą įtraukti pacientai sirgo nepakankamai kontroliuojamu cukriniu diabetu (HbA_{1c} 7–10 %) ir buvo gydomi vien tik dieta ir mankšta arba 1–3 geriamaisiais vaistiniais preparatais nuo cukrinio diabeto. Visi pacientai viso tyrimo metu laikėsi mažo kaloringumo dietos ir padidino fizinį aktyvumą.

Gydymas 68 savaites semagliutidu sąlygojo geresnį ir kliniškai reikšmingą kūno svorio ir HbA_{1c} sumažėjimą, lyginant su placebu.

STEP 3: Svorio valdymas taikant intensyvią elgsenos terapiją
68 savaičių trukmės dvigubai koduotame tyrime atsitiktinių imčių būdu 611 nutukusių pacientų (KMI ≥ 30 kg/m^2) arba turinčių antsvorio (KMI nuo ≥ 27 kg/m^2 iki < 30 kg/m$^{2)}$ ir bent vieną su svoriu susijusią gretutinę ligą, buvo paskirti į semagliutido arba placebo grupes. Tyrimo metu visiems pacientams buvo taikyta intensyvi elgesio terapija (angl. *intensive behavioural therapy*, IBT), kurią sudarė labai ribojanti dieta, padidėjusi fizinė veikla ir elgesio konsultacijos.

Gydymas semagliutidu ir IBT 68 savaites sąlygojo geresnį ir kliniškai reikšmingą kūno svorio sumažėjimą, lyginant su placebu.

STEP 4: Tvarus svorio valdymas
68 savaičių trukmės dvigubai koduotame tyrime į tyrimą buvo įtraukti 902 nutukę pacientai (KMI ≥ 30 kg/m^2) arba turintys antsvorio (KMI nuo ≥ 27 kg/m^2 iki < 30 kg/m$^{2)}$ ir bent vieną su svoriu susijusią gretutinę ligą. Visi pacientai viso tyrimo metu laikėsi mažo kaloringumo dietos ir padidino fizinį aktyvumą. Nuo 0-ės iki 20-os savaitės (parengiamasis etapas) visi pacientai vartojo po oda leidžiamą semagliutidą. 20-ą savaitę (pradinio įvertinimo metu) pacientai, pasiekę 2,4 mg palaikomąją dozę, buvo atsitiktinai parinkti tęsti gydymą arba pereiti prie placebo.

Pacientai, kurių palaikomoji dozė 20 savaitę (pradinis įvertinimas) buvo pasiekta 2,4 mg ir kurie toliau 48 savaites (20–68 savaitė) vartojo semagliutido, ir toliau metė svorį ir jų kūno svoris sumažėjo žymiai ir kliniškai reikšmingiau, palyginti su tais, kurie perėjo prie placebo vartojimo.

Fizinio funkcionavimo pagerėjimas
Per burną vartojamas semagliutidas parodė statistiškai reikšmingą fizinio funkcionavimo rodiklių pagerėjimą ir daugiau pacientų, per burną vartojusių semagliutidą, pasiekė kliniškai reikšmingą pagerėjimą, palyginti su placebu. Fizinis funkcionavimas buvo vertinamas naudojant nutukimui specifinį klausimyną „*Impact of Weight on Quality of Life Lite Clinical Trials Version*“ (*IWQOL-Lite-CT*).

Širdies ir kraujagyslių sistemos vertinimas

SELECT: pacientų, turinčių antsvorį ar nutukimą, širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rezultatų tyrimas

Asmenims, sergantiems nustatyta širdies ir kraujagyslių liga ir turintiems KMI ≥ 27 kg/m², klinikinių kardiovaskulinių baigčių tyrimų su per burną vartojamu semagliutidu 25 mg neatlikta.

SELECT atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebu kontroliuojamas, į įvykius orientuotas tyrimas, kuriame dalyvavo 17 604 pacientai, sergantys nustatytomis širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis ir kurių KMI ≥ 27 kg/m^2. Pacientams atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta po oda vartoti 2,4 mg semagliutido (N = 8 803) arba placebo (N = 8 801) kartu su standartiniu gydymu. Tyrimo trukmės mediana buvo 41,8 mėn.

Tyrimo populiaciją sudarė vyrai ir moterys, kurių vidutinis amžius buvo 61,6 metų. Vidutinis KMI buvo 33,3 kg/m^2, o vidutinis kūno svoris – 96,7 kg. Pacientai, sergantys 1 ir 2 tipo cukriniu diabetu, nebuvo įtraukti.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo laikas nuo atsitiktinės atrankos iki pirmojo sunkaus nepageidaujamo širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinio (SNŠKSR), kuris apibrėžiamas kaip sudėtinė vertinamoji baigtis, susidedanti iš mirties nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų (įskaitant nenustatytą mirties priežastį), nemirtino miokardo infarkto arba nemirtino insulto.

Po oda vartojamo 2,4 mg semagliutido pranašumas lyginant su placebu SNŠKSR atžvilgiu buvo patvirtintas rizikos santykiu 0,80 [0,72; 0,90] [95 % PI], o tai reiškia, kad santykinė SNŠKSR rizika sumažėjo 20 %. Po oda vartojant 2,4 mg semagliutido SNŠKSR sumažėjimui įtakos neturėjo amžius, lytis, rasė, etninė kilmė, KMI pradiniame etape ar inkstų funkcijos sutrikimo lygis.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Per burną vartojamo semagliutido absoliutus biologinis prieinamumas yra mažas ir jo absorbcija kintama. Kasdien vartojant vaistinį preparatą pagal rekomenduojamą dozavimą, bei dėl ilgo pusinės eliminacijos laiko, sumažėja kasdieniniai veikimo svyravimai.

Per burną vartojamo semagliutido farmakokinetinės savybės buvo įvertintos sveikiems asmenims ir turintiems antsvorį ar nutukusiems pacientams, naudojant populiacinį farmakokinetinį (PK) modeliavimą. Per burną suvartojus vaistinio preparato, didžiausia semagliutido koncentracija plazmoje pasiekiama praėjus 1 valandai po dozės pavartojimo. Semagliutido pusinės eliminacijos laikas yra apie 1 savaitę, todėl pusiausvyrinė (*steady-state*) koncentracija pasiekiama po 4–5 savaičių vartojant vaistinį preparatą vieną kartą per parą. Prognozuojama vidutinė koncentracija buvo apie 77 nmol/l, o 90 % pacientų, vartojusių 25 mg semagliutido, vidutinė koncentracija svyravo nuo 27 iki 186 nmol/l.

Pusiausvyrinės koncentracijos didėjo maždaug proporcingai dozėms iki 25 mg, vartojamoms vieną kartą per parą. Bendras kintamumas (tiek tarp pacientų, tiek to paties paciento) AUC reikšmėse po vienkartinės per burną vartojamo semagliutido dozės buvo įvertintas kaip 166 %.
Esant pusiausvyros būklei, AUC kintamumas sumažėjo dėl kasdienio dozavimo ir ilgo semagliutido pusinės eliminacijos laiko, sudarydamas apie 68 % bendrą kintamumą (33 % – to paties paciento kintamumas).

Remiantis *in vitro* duomenimis salkaprozato natrio druska palengvina semagliutido absorbciją. Semagliutidas visų pirma absorbuojamas skrandyje.

Per burną vartojamo semagliutido tikėtinas biologinis prieinamumas yra maždaug 1-2 %.

Per burną vartojamo semagliutido absorbcija sumažėja, jei vaistinis preparatas vartojamas su maistu arba dideliu kiekiu vandens. Buvo tirti skirtingi semagliutido dozavimo režimai. Tyrimai rodo, kad ilgesnis nevalgymo laikotarpis prieš ir po vaistinio preparato vartojimo lemia didesnę absorbciją.

Pasiskirstymas

Absoliutus pasiskirstymo tūris pacientams, sergantiems nutukimu ar turintiems antsvorį yra maždaug 8,9 l. Daugiausiai semagliutido yra susijungusio su plazmos baltymais (daugiau nei 99 %).

Metabolizmas / biotransformacija

Prieš išsiskyrimą semagliutidas daugiausiai metabolizuojamas vykstant proteolitiniam peptido pagrindo skilimui ir nuosekliai riebalų rūgščių šoninės grandinės beta oksidacijai. Neutrali fermentinė endopeptidazė (NEP) buvo identifikuota kaip vienas iš aktyvių metabolinių fermentų.

Eliminacija

Pagrindiniai semagliutido pasišalinimo būdai yra pasišalinimas su šlapimu ir išmatomis. Maždaug 3 % absorbuotos dozės išsiskyrė su šlapimu nepakitusio semagliutido forma.
Semagliutido klirensas pacientams, turintiems antsvorio (KMI nuo ≥ 27 kg/m^2 iki < 30 kg/m^2) arba nutukusių pacientų (KMI nuo ≥ 30 kg/m^2) buvo maždaug 0,04 l/val. Semagliutido pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 1 savaitė, ir jis bus apytakoje maždaug 7 savaites po paskutinės per burną vartojamo semagliutido dozės (tabletės) suvartojimo.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Amžius neturėjo poveikio semagliutido farmakokinetikai, remiantis 3 fazės tyrimų duomenimis, apimančiais 18-92 metų pacientus.

Lytis, rasė ir etninė kilmė

Remiantis 3a fazės tyrimų duomenimis, lytis, rasė (baltųjų, juodųjų arba afro-amerikiečių, azijiečių), ir etninė kilmė (ispanų arba lotynų, ne ispanų arba ne lotynų) neturi poveikio semagliutido farmakokinetikai.

Kūno svoris

Kūno svoris turėjo įtakos semagliutido ekspozicijai. Didesnis kūno svoris buvo susijęs su mažesne ekspozicija; 20 % kūno svorio skirtumas tarp asmenų lems maždaug 18 % ekspozicijos skirtumą, remiantis po oda leidžiamo semagliutido duomenimis. Tiek po oda leidžiamo, tiek per burną vartojamo semagliutido vartojimas klinikiniuose tyrimuose užtikrino kliniškai veiksmingą ekspoziciją kūno svorio intervale nuo 54,4 iki 245,6 kg.

Sutrikusi inkstų funkcija

Inkstų funkcijos sutrikimas kliniškai reikšmingai nepaveikė semagliutido farmakokinetikos. Tai buvo įrodyta po 10 iš eilės einančių dienų, kai pacientams, turintiems skirtingo laipsnio inkstų funkcijos sutrikimą (lengvą, vidutinį, sunkų arba dializuojamiems pacientams), buvo skiriamos vieną kartą per parą per burną vartojamos semagliutido dozės, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija yra normali. Tai taip pat buvo nustatyta pacientams, turintiems antsvorį (KMI nuo ≥ 27 kg/m^2 iki

< 30 kg/m^2) arba nutukusiems (KMI nuo ≥ 30 kg/m^2) ir kuriems nustatytas lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, remiantis 3 fazės tyrimų duomenimis.

Sutrikusi kepenų funkcija

Kepenų funkcijos sutrikimas kliniškai reikšmingai nepaveikė semagliutido farmakokinetikos. Semagliutido farmakokinetika buvo įvertinta tyrime skiriant vieną kartą per parą per burną vartojamo semagliutido dozes 10 parų iš eilės pacientams, kuriems nustatytas lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, ir palyginti su tokią pačią dozę gavusiais asmenimis, kurių kepenų funkcija buvo normali.

Viršutinės virškinimo trakto dalies liga

Viršutinės virškinimo trakto dalies liga (lėtinis gastritas ir (arba) gastroezofaginio refliukso liga) kliniškai reikšmingai nepaveikė per burną vartojamo semagliutido farmakokinetikos. Farmakokinetika buvo įvertinta 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams ir sergantiems viršutinės virškinimo trakto dalies liga arba ja nesergantiems, kurie 10 parų iš eilės vieną kartą per parą per burną vartojo semagliutido dozes. Rezultatai taip pat pateikti tiriamiesiems, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu ir viršutinės virškinimo trakto dalies liga, remiantis 3 fazės tyrimų duomenimis.

Imunogeniškumas

Gydant semagliutidu, antikūnių prieš semagliutidą susidarymas pasireiškė nedažnai (žr. 4.8 skyrių), o atsakas neturėjo įtakos semagliutido farmakokinetikai.

Vaikų populiacija

Jaunesniems nei 18 metų vaikams ir paaugliams per burną vartojamo semagliutido saugumas ir veiksmingumas nebuvo ištirti.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Graužikams pastebėti nemirtini skydliaukės C ląstelių navikai yra klasės poveikis GLP-1 receptorių agonistams. 2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimai su žiurkėmis ir pelėmis parodė, kad semagliutidas sukelia skydliaukės C ląstelių navikus esant kliniškai reikšmingai ekspozicijai. Kitų su gydymu susijusių navikų nebuvo pastebėta. Graužikų C ląstelių navikai pasireiškė dėl negenotoksinio, specifinio GLP-1 receptoriaus veikimo mechanizmo, kuriam graužikai ypač jautrūs. Aktualumas žmonėms laikomas mažu, bet jo negalima visiškai atmesti.

Žiurkių vaisingumo tyrimų metu semagliutidas neturėjo įtakos poravimuisi ar patinų vaisingumui. Buvo pastebėta, kad žiurkių patelėms pailgėjo rujos ciklo laikas ir nedaug sumažėjo *corpora lutea* (ovuliacijų) skaičius vartojant dozes, siejamas su motinos kūno svorio sumažėjimu.

Embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimai su žiurkėmis parodė, kad semagliutido embriotoksiškumas yra mažesnis už kliniškai reikšmingą poveikį. Semagliutidas sukelia žymų motinos kūno svorio sumažėjimą ir sumažina embrionų išgyvenamumą ir augimą. Buvo pastebėti dideli vaisiaus skeleto ir visceraliniai apsigimimai, įskaitant poveikį ilgiesiems kaulams, šonkauliams, slanksteliams, uodegai, kraujagyslėms ir smegenų skilveliams. Mechanistiniai įvertinimai parodė, kad embriotoksinis poveikis yra susijęs su GLP-1 receptorių medijuojamu maistingųjų medžiagų tiekimo embrionui sutrikimu per žiurkių trynio maišelį. Atsižvelgiant į skirtingus trynio maišelio anatomijos ir funkcijos ypatumus ir dėl to, kad nežmoginių primatų trynio maišelyje nėra GLP-1 receptorių raiškos, yra mažai tikėtina, kad šis mechanizmas yra svarbus žmonėms. Tačiau negalima atmesti semagliutido tiesioginio poveikio vaisiui.

Atliekant toksiškumo vystymuisi tyrimus su triušiais ir krabaėdėmis makakomis, taikant kliniškai reikšmingą ekspoziciją, pastebėtas padidėjęs nėštumo nutrūkimo ir šiek tiek padidėjęs vaisiaus pakitimų dažnis. Rezultatai sutapo su žymiu motinos kūno svorio netekimu (iki 16 %). Nėra žinoma, ar šie poveikiai yra susiję su sumažėjusiu motinos maisto vartojimu kaip tiesioginiu GLP-1 poveikiu.

Buvo įvertinti krabaėdžių makakų postnatalinio augimo ir vystymosi rezultatai. Naujagimiai gimdavo šiek tiek mažesni, tačiau sustiprėdavo per žindymo laikotarpį.

Jaunoms žiurkėms semagliutidas pavėlino lytinį brendimą – tiek patinams, tiek patelėms. Šis vėlavimas neturėjo jokios įtakos nė vienos lyties vaisingumui ir reprodukcijai, nei patelių gebėjimui išnešioti vaisių.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Salkaprozato natrio druska
Magnio stearatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės. Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio / aliuminio lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje yra 10 tablečių.
Pakuočių dydžiai: 10, 30 ir 90 tablečių.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/21/1608/013
EU/1/21/1608/014
EU/1/21/1608/015

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2022 m. sausio 6 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2026 m. rugsėjo 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2026-09

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.