

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rybelsus 3 mg таблетки
Rybelsus 7 mg таблетки
Rybelsus 14 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Rybelsus 3 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 3 mg семаглутид (semaglutide)*.

Rybelsus 7 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 7 mg семаглутид (semaglutide)*.

Rybelsus 14 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 14 mg семаглутид (semaglutide)*.

*аналог на човешкия глюкагоноподобен пептид-1 (GLP-1), произведен в клетки от *Saccharomyces cerevisiae* по рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка, независимо от количеството на семаглутид, съдържа 23 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Rybelsus 3 mg таблетки

Бяла до светложълта таблетка с овална форма (7,5 mm x 13,5 mm) с вдлъбнато релефно означение „3“ от едната страна и „novo“ от другата страна.

Rybelsus 7 mg таблетки

Бяла до светложълта таблетка с овална форма (7,5 mm x 13,5 mm) с вдлъбнато релефно означение „7“ от едната страна и „novo“ от другата страна.

Rybelsus 14 mg таблетки

Бяла до светложълта таблетка с овална форма (7,5 mm x 13,5 mm) с вдлъбнато релефно означение „14“ от едната страна и „novo“ от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Rybelsus е показан за лечение на възрастни с незадоволително контролиран захарен диабет тип 2 за подобряване на гликемичния контрол, като допълнение към диета и упражнения

- като монотерапия, когато метформин се счита за неподходящ поради непоносимост или противопоказания
- в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на диабет.

За резултатите от проучванията по отношение на комбинации, ефекти върху гликемичния контрол и сърдечносъдови събития, както и за изследваните популации, вижте точки 4.4, 4.5 и 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Началната доза семаглутид е 3 mg веднъж дневно за един месец. След един месец дозата трябва да се повиши на поддържаща доза 7 mg веднъж дневно. След поне един месец приложение на доза 7 mg веднъж дневно дозата може да се повиши на поддържаща доза 14 mg веднъж дневно, за да се подобри допълнително гликемичният контрол.

Максималната препоръчителна единична дневна доза семаглутид е 14 mg. Приемът на две таблетки по 7 mg с цел постигане на действието на една доза от 14 mg не е проучено, поради което не се препоръчва.

За информация относно преминаване от перорален на подкожен (s.c.) семаглутид, вижте точка 5.2.

Когато семаглутид се използва в комбинация с метформин и/или инхибитор на натриево-глюкозния ко-транспортър 2 (sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, SGLT2i) или тиазолидиндион, приемът на настоящата доза метформин и/или SGLT2i или тиазолидиндион може да продължи.

Когато семаглутид се използва в комбинация със сулфониурейни производни или с инсулин, може да се помисли за намаляване на дозата на сулфониурейното производно или инсулина, за да се намали рискът от хипогликемия (вж. точка 4.4 и 4.8).

Не е необходим самоконтрол на глюкозата в кръвта за адаптиране на дозата семаглутид. Самоконтрол на глюкозата в кръвта е необходим за адаптиране на дозите сулфониурейно производно и инсулин, особено когато се започне терапия със семаглутид, а инсулинът се намали. Препоръчва се намаляването на инсулина да става постепенно.

Пропусната доза

Ако се пропусне доза, тя трябва да се прескочи, а следващата доза трябва да се вземе на другия ден.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо адаптиране на дозата въз основа на възрастта. Терапевтичният опит при пациенти ≥ 75 -годишна възраст е ограничен (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане. Опитът от употребата на семаглутид при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане е ограничен. Семаглутид не се препоръчва при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане. Опитът от употребата на семаглутид при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане е ограничен. При лечение на тези пациенти със семаглутид е необходимо повишено внимание (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Rybelsus при деца и юноши под 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Rybelsus е таблетка за перорално приложение веднъж дневно.

- Този лекарствен продукт трябва да се приема на гладно, по което и да е време на деня.
- Таблетката трябва да се поглъща цяла, с глътка вода (до половин чаша вода, равняваща се на 120 ml). Таблетките не трябва да се разделят, разтрошават или дъвчат, тъй като не е известно дали това влияе върху абсорбцията на семаглутид.
- Пациентите трябва да изчакат най-малко 30 минути преди да започнат да се хранят или приемат напитки, както и преди да приемат други перорални лекарствени продукти. Изчакването по-малко от 30 минути намалява абсорбцията на семаглутид (вж. точки 4.5 и 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи

Семаглутид не трябва да се използва при пациенти със захарен диабет тип 1 или за лечение на диабетна кетоацидоза. Съобщено е за диабетна кетоацидоза при инсулинозависими пациенти, при които има бързо спиране на инсулина или намаляване на инсулиновата доза, когато е започнато лечение с GLP-1 рецепторен агонист (вж. точка 4.2).

Липсва терапевтичен опит при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност клас IV съгласно класификацията на Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA) и затова семаглутид не се препоръчва при тези пациенти.

Липсва терапевтичен опит със семаглутид при пациенти след бариатрична хирургична интервенция.

Стомашно-чревни ефекти и дехидратация

Употребата на GLP-1 рецепторни агонисти може да е свързана със стомашно-чревни нежелани реакции, които могат да причинят дехидратация, а тя в редки случаи може да доведе до влошаване на бъбречната функция (вж. точка 4.8). Пациентите, лекувани със семаглутид трябва да бъдат информирани относно потенциалния риск от дехидратация във връзка със стомашно-чревните нежелани реакции и да вземат предпазни мерки, за да избегнат загуба на течности.

Остър панкреатит

Остър панкреатит е наблюдаван при употребата на GLP-1 рецепторни агонисти. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерните симптоми на острия панкреатит. Ако съществуват съмнения за панкреатит, употребата на семаглутид трябва да бъде прекратена, а ако съмненията се потвърдят, лечението със семаглутид не трябва да бъде подновявано. При пациенти с анамнеза за панкреатит трябва да се подхожда внимателно.

Хипогликемия

При пациенти, лекувани със семаглутид в комбинация със сулфониурейни производни или инсулин, е възможно да има повишен риск от хипогликемия (вж. точка 4.8). Рискът от хипогликемия може да бъде понижен чрез намаляване на дозата на сулфониурейните производни или инсулина при започване на лечение със семаглутид (вж. точка 4.2).

Диабетна ретинопатия

При пациенти с диабетна ретинопатия, лекувани с инсулин и подкожен (s.c.) семаглутид, е наблюдаван повишен риск от развитие на усложнения на диабетна ретинопатия, риск, който не може да бъде изключен при прилаган перорално семаглутид (вж. данните в точка 4.8). Необходимо е повишено внимание при използване на семаглутид при пациенти с диабетна ретинопатия. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно и да се лекуват съобразно клиничните указания. Бързото подобрене на гликемичния контрол е свързано с временно влошаване на диабетната ретинопатия, но други механизми не могат да бъдат изключени. Дългосрочният гликемичен контрол намалява риска от развитие на диабетна ретинопатия.

Отговор на лечението

За постигане на оптимален ефект от лечението със семаглутид се препоръчва спазване на схемата на прилагане. Ако отговорът на лечението със семаглутид е по-слаб от очакваното, лекуващият лекар трябва да има предвид, че абсорбцията на семаглутид варира много и може да бъде минимална (2-4% от пациентите няма да имат никаква експозиция), както и че абсолютната бионаличност на семаглутид е ниска.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 23 mg натрий на таблетка, които са еквивалентни на 1% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Семаглутид забавя изпразването на стомаха, което може да повлияе върху абсорбцията на други перорални лекарствени продукти.

Ефекти на семаглутид върху други лекарствени продукти

Тироксин

Общата експозиция (AUC) на тироксин (коригирана спрямо ендогенните нива) се увеличава с 33% след приложение на еднократна доза левотироксин. Максималната експозиция (C_{max}) е

непроменена. Трябва да се има предвид проследяване на показателите на щитовидната жлеза при едновременно лечение на пациенти със семаглутид и левотироксин.

Варфарин и други кумаринови производни

Семаглутид не променя AUC или C_{max} на R- и S-варфарин след еднократна доза варфарин, а фармакодинамичните ефекти на варфарин, измерени чрез международното нормализирано отношение (INR), не се повлияват по начин, който да е клинично значим. Въпреки това се съобщава за случаи на намалено INR при съпътстващо приложение на аценокумарол и семаглутид. При започване на лечение със семаглутид при пациенти на варфарин или други кумаринови производни се препоръчва често проследяване на INR.

Розувастатин

AUC на розувастатин се повишава с 41% [90% CI: 24; 60] при едновременно приложение със семаглутид. Поради широкия терапевтичен индекс на розувастатин големината на промените в експозицията не се счита за клинично значима.

Дигоксин, перорални контрацептиви, метформин, фуросемид

Не се наблюдава клинично значима промяна на AUC или C_{max} на дигоксин, перорални контрацептиви (съдържащи етинилестрадиол и левоноргестрел), метформин или фуросемид при едновременно приложение със семаглутид.

Взаимодействия с лекарствени продукти с много ниска бионаличност (F: 1%) не са оценявани.

Ефекти на други лекарствени продукти върху семаглутид

Омепразол

Не се наблюдава клинично значима промяна на AUC или C_{max} на семаглутид, когато се приема с омепразол.

В изпитване, изследващо фармакокинетиката на семаглутид, приложен едновременно с пет други таблетки, AUC на семаглутид намалява с 34%, а C_{max} – с 32%. Това предполага, че наличието на голям брой таблетки в стомаха оказва влияние върху абсорбцията на семаглутид, ако се прилагат едновременно. След прилагане на семаглутид, пациентите трябва да изчакаат 30 минути, преди да приемат други перорални лекарствени продукти (вж. точка 4.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Препоръчва се жените с детероден потенциал да използват контрацепция по време на лечението със семаглутид.

Бременност

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Има ограничени данни за употребата на семаглутид при бременни жени. Затова семаглутид не трябва да се използва по време на бременност. Ако пациентка желае да забременее или настъпи бременност, употребата на семаглутид трябва да се прекрати. Лечението със семаглутид трябва да се прекрати поне 2 месеца преди планираната бременност поради дългия му полуживот (вж. точка 5.2).

Кърмене

При плъхове в период на лактация семаглутид, салкапрозат натрий и/или неговите метаболити се екскретират в млякото. Тъй като не може да се изключи риск за кърмачето, Rybelsus не трябва да се използва в периода на кърмене.

Фертилитет

Ефектът на семаглутид върху фертилитета при хора не е известен. Семаглутид не влияе върху фертилитета на мъжки плъхове. При женски плъхове са наблюдавани удължаване на естралния цикъл и слабо намаляване на броя овулации при дози, свързани със загуба на телесно тегло на майката (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Семаглутид не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това може да се появи замайване, основно по време на повишаване на дозата. Шофирането или работата с машини трябва да се извършват с повишено внимание, ако се появи замайване.

Когато се използва в комбинация със сулфонилурейни производни или инсулин, пациентите трябва да бъдат предупреждавани да вземат предпазни мерки за избягване на хипогликемия, докато шофират или използват машини (вж. точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

В 10 изпитвания фаза 3а 5 707 пациенти са с експозиция на семаглутид, прилаган самостоятелно или в комбинация с други лекарствени продукти, понижаващи глюкозата. Продължителността на лечението варира от 26 седмици до 78 седмици. Най-често съобщаваните нежелани реакции в клинични изпитвания са стомашно-чревни нарушения, включително гадене (много чести), диария (много чести) и повръщане (чести).

Табличен списък на нежеланите реакции

В Таблица 1 са представени нежеланите реакции, установени в изпитвания фаза 3 (допълнително описани в точка 5.1) и постмаркетингови съобщения при пациенти със захарен диабет тип 2. Честотите на нежеланите реакции (с изключение на усложненията на диабетната ретинопатия, вижте бележката под линия в Таблица 1) се основават на сборни данни от изпитванията фаза 3а, без да е включвано изпитването за сърдечносъдови резултати.

Реакциите са изброени по-долу по системно-органен клас и абсолютна честота. Честотите са определени, както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Честота на нежелани реакции на перорален семаглутид

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност ^b	Анафилактична реакция	
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия при употреба с инсулин или сулфонилурейни и производни ^a	Хипогликемия при употреба с други перорални антидиабетни лекарства ^a			

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
		Намален апетит			
Нарушения на очите		Усложнения на диабетна ретинопатия ^б			
Сърдечни нарушения			Повишена сърдечна честота		
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Диария	Повръщане Абдоминална болка Абдоминална дистензия Запек Диспепсия Гастрит Гастроезофагеална рефлуксна болест Флагуленция	Оригване Забавено изпразване на стомаха	Остър панкреатит	Чревна непроходимост ^г
Хепатобиларни нарушения			Холелитиаза		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора			
Изследвания		Повишена липаза Повишена амилаза	Понижено тегло		
Нарушения на нервната система		Замайване	Дисгеузия		

^{а)} Хипогликемия, определена като глюкоза в кръвта < 3,0 mmol/l или < 54 mg/dl

^{б)} Усложненията на диабетна ретинопатия са комбинация от фотокоагулация на ретината, лечение с интравитреални средства, кръвоизлив в стъкловидното тяло и свързана с диабет слепота (нечести). Честотата е определена въз основа на изпитването за сърдечносъдови резултати при употреба на подкожен семаглутид, но не може да се изключи, че рискът от установените усложнения на диабетна ретинопатия се отнася и за Rybelsus.

^{в)} Групов термин, включващ също нежелани събития, свързани със свръхчувствителност като обрив и уртикария.

^{г)} От постмаркетингови съобщения

Описание на избрани нежелани реакции

Хипогликемия

Тежка хипогликемия се наблюдава предимно при използване на семаглутид в комбинация със сулфонилурейни производни (< 0,1% от участниците, < 0,001 събития/пациентогодина) или инсулин (1,1% от участниците, 0,013 събития/пациентогодина). Наблюдавани са няколко епизода (0,1% от участниците, 0,001 събития/пациентогодина) при семаглутид в комбинация с перорални антидиабетни средства, различни от сулфонилурейни производни.

Стомашно-чревни нежелани реакции

Гадене се появява при 15%, диария при 10%, а повръщане при 7% от пациентите, лекувани със семаглутид. Повечето събития са леки или умерени по тежест и с кратка продължителност.

Събитията довеждат до прекратяване на лечението при 4% от участниците. Събитията най-често са съобщавани през първите месеци от лечението.

Остър панкреатит, потвърден чрез експертна оценка, е съобщен в клинични изпитвания фаза 3а, семаглутид (<0,1%) и продукт за сравнение (0,2%). В изпитването за сърдечносъдови резултати, честотата на остър панкреатит, потвърден чрез експертна оценка, е 0,1% за семаглутид и 0,2% за плацебо (вж. точка 4.4).

Усложнения на диабетна ретинопатия

2-годишно клинично изпитване с подкожен семаглутид изследва 3 297 пациенти с диабет тип 2, висок сърдечносъдов риск, голяма продължителност на диабета и лошо контролирана кръвна глюкоза. В това изпитване потвърдени събития на усложнения на диабетна ретинопатия възникват при повече пациенти, лекувани с подкожен семаглутид (3,0%), в сравнение с плацебо (1,8%). Това се наблюдава при пациентите, лекувани с инсулин, които имат известна диабетна ретинопатия. Разликата в лечението възниква рано и продължава по време на изпитването. Систематична оценка на усложненията на диабетна ретинопатия е извършена само в изпитването за сърдечносъдови резултати с подкожен семаглутид. В клинични изпитвания с Rybelsus с продължителност до 18 месеца, включващи 6 352 пациенти с диабет 2, нежеланите събития, свързани с диабетна ретинопатия се съобщават при подобни дялове при участниците, лекувани със семаглутид (4,2%) и сравнителни продукти (3,8%).

Имуногенност

В съответствие с потенциалните имуногенни свойства на лекарствените продукти, съдържащи протеини или пептиди, пациентите могат да развият антитела след лечение със семаглутид. Делът на участниците с положителен тест за анти-семаглутид антитела в който и да е момент след изходното ниво е нисък (0,5%) и нито един участник няма неутрализиращи анти-семаглутид антитела или анти-семаглутид антитела с неутрализиращ ефект спрямо ендогенния GLP-1 в края на изпитването.

Повишаване на сърдечната честота

Повишена сърдечна честота е наблюдавана при GLP-1 рецепторни агонисти. При пациенти, лекувани с Rybelsus, в изпитванията фаза 3а се наблюдават средни промени с 0 до 4 удара в минута (bpm) от изходно ниво 69 до 76.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Ефектите от предозиране със семаглутид при клинични проучвания могат да бъдат свързани със стомашно-чревни нарушения. В случай на предозиране трябва да се започне подходяща поддържаща терапия според клиничните признаци и симптоми на пациента. Може да е необходим продължителен период на наблюдение и лечение на симптомите, имайки предвид дългия полуживот на семаглутид, приблизително 1 седмица (вж. точка 5.2). Липсва конкретен антидот при предозиране със семаглутид.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на диабет, аналози на глюкагоноподобен пептид-1 (GLP-1), АТС код: A10BJ06

Механизъм на действие

Семаглутид е аналог на GLP-1 с 94% степен на хомоложност спрямо човешкия GLP-1. Семаглутид действа като GLP-1 рецепторен агонист, който избирателно се свързва към и активира GLP-1 рецептора, прицелен за естествения GLP-1.

GLP-1 е физиологичен хормон с няколко действия по отношение на регулацията на глюкозата и апетита, и върху сърдечносъдовата система. Ефектите върху глюкозата и апетита се медираат специфично чрез GLP-1 рецепторите в панкреаса и мозъка.

Семаглутид понижава кръвната глюкоза по глюкозозависим начин, като стимулира секрецията на инсулин и намалява секрецията на глюкагон при висока кръвна глюкоза. Механизмът на понижаване на кръвната глюкоза включва и леко забавяне на изпразването на стомаха в ранната постпрандиална фаза. При хипогликемия семаглутид намалява секрецията на инсулин и не нарушава секрецията на глюкагон. Механизмът на действие на семаглутид не зависи от начина на приложение.

Семаглутид намалява телесното тегло и телесните мазнини чрез намален енергиен прием, включващ цялостно понижен апетит. Освен това семаглутид намалява желанието за храни с високо съдържание на мазнини.

GLP-1 рецептори се намират в сърцето, съдовете, имунната система и бъбреците. В клинични проучвания семаглутид има благоприятен ефект върху плазмените липиди, като понижава систолното кръвно налягане и намалява възпалението. В проучвания при животни семаглутид забавя развитието на атеросклероза, като предотвратява развитието на аортна плака и намалява възпалението в плаката.

Фармакодинамични ефекти

Фармакодинамичните оценки, описани по-долу, са извършени с перорално приложен семаглутид след 12-седмично лечение.

Глюкоза на гладно и след хранене

Семаглутид понижава концентрацията на глюкоза на гладно и след хранене. При пациенти с диабет тип 2 лечението със семаглутид постига относително понижение в сравнение с плацебо 22% [13; 30] на глюкозата на гладно и 29% [19; 37] на постпрандиалната глюкоза.

Секреция на глюкагон

Семаглутид понижава постпрандиалната концентрация на глюкагон. При пациенти с диабет тип 2 семаглутид постига следните относителни понижения на глюкагон в сравнение с плацебо: постпрандиален глюкагонов отговор 29% [15; 41].

Изпразване на стомаха

Семаглутид води до леко забавяне на ранното постпрандиално изпразване на стомаха, с експозиция на парацетамол (AUC_{0-1h}) 31% [13; 46] по-ниска през първия час след храненето, като по този начин понижава скоростта, с която глюкозата навлиза в кръвообращението след хранене.

Липиди на гладно и след хранене

Семаглутид, в сравнение с плацебо, понижава концентрацията на триглицериди на гладно и холестерол в липопротеини с много ниска плътност (VLDL) съответно с 19% [8; 28] и 20% [5; 33]. Отговорът по отношение на триглицеридите и на VLDL холестерола след хранене към храни, богати на мазнини, е намален съответно с 24% [9; 36] и 21% [7; 32]. Нивата на apoB-48 са понижени както на гладно, така и постпрандиално, съответно с 25% [2; 42] и 30% [15; 43].

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на Rybelsus са оценени в осем глобални, рандомизирани, контролирани изпитвания фаза 3а. Основната цел в седем изпитвания е оценката на гликемичната ефикасност, а в едно изпитване – оценката на сърдечносъдовите резултати.

В изпитванията са включени 8 842 рандомизирани пациенти с диабет тип 2 (5 169 от които лекувани със семаглутид), включително 1 165 пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане. Средната възраст на пациентите е 61 години (диапазон от 18 до 92 години), като 40% от пациентите са на възраст ≥ 65 години, а 8% ≥ 75 години. Ефикасността на семаглутид е сравнена с плацебо или контроли с активно вещество (ситаглиптин, емпаглифлозин и лираглутид).

Ефикасността на семаглутид не се повлиява от възрастта, пола, расата, етническата принадлежност, телесното тегло, ИТМ, продължителността на диабета, наличието на заболяване на горната част на стомашно-чревния тракт и бъбречната функция на изходно ниво.

PIONEER 1 – Монотерапия

В 26-седмично, двойносляпо изпитване 703 пациенти с диабет тип 2, незадоволително контролиран чрез диета и упражнения, са рандомизирани на семаглутид 3 mg, семаглутид 7 mg, семаглутид 14 mg или плацебо веднъж дневно.

Таблица 2 Резултати от 26-седмично изпитване на монотерапия, сравняващо семаглутид с плацебо (PIONEER 1)

	Семаглутид 7 mg	Семаглутид 14 mg	Плацебо
Пълен набор за анализ (N)	175	175	178
НbA_{1c} (%)			
Изходно ниво	8,0	8,0	7,9
Промяна от изходното ниво ¹	-1,2	-1,4	-0,3
Разлика спрямо плацебо ¹ [95% CI]	-0,9 [-1,1; -0,6]*	-1,1 [-1,3; -0,9]*	-
Пациенти (%), достигнали НbA_{1c} < 7,0%	69 [§]	77 [§]	31
ППГ (mmol/l)			
Изходно ниво	9,0	8,8	8,9
Промяна от изходното ниво ¹	-1,5	-1,8	-0,2
Разлика спрямо плацебо ¹ [95% CI]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,1; -1,2] [§]	-
Телесно тегло (kg)			
Изходно ниво	89,0	88,1	88,6
Промяна от изходното ниво ¹	-2,3	-3,7	-1,4
Разлика спрямо плацебо ¹ [95% CI]	-0,9 [-1,9; 0,1]	-2,3 [-3,1; -1,5]*	-

¹ Прекратяване или започване на спасително лекарство, независимо от лечението (модел от смесен тип, използващ множествено приписване на стойности). * p < 0,001 (некоригирана двустранна) за превъзходство, контролирана за множественост. [§] p < 0,05, неконтролирана за множественост; за „Пациенти, достигнали НbA_{1c} < 7,0%“ p-стойността е за съотношението на шансовете.

PIONEER 2 – Семаглутид спрямо емпаглифлозин, прилагани в комбинация с метформин

В 52-седмично открито изпитване 822 пациенти с диабет тип 2 са рандомизирани на семаглутид 14 mg веднъж дневно или емпаглифлозин 25 mg веднъж дневно, прилагани в комбинация с метформин.

Таблица 3 Резултати от 52-седмично изпитване, сравняващо семаглутид и емпаглифлозин (PIONEER 2)

	Семаглутид 14 mg	Емпаглифлозин 25 mg
Пълен набор за анализ (N)	411	410
Седмица 26		
НbA_{1c} (%)		
Изходно ниво	8,1	8,1
Промяна от изходното ниво ¹	-1,3	-0,9
Разлика спрямо емпаглифлозин ¹ [95% CI]	-0,4 [-0,6; -0,3]*	-
Пациенти (%), достигнали НbA_{1c} < 7,0%	67 [§]	40
ППГ (mmol/l)		
Изходно ниво	9,5	9,7
Промяна от изходното ниво ¹	-2,0	-2,0
Разлика спрямо емпаглифлозин ¹ [95% CI]	0,0 [-0,2; 0,3]	-
Телесно тегло (kg)		
Изходно ниво	91,9	91,3
Промяна от изходното ниво ¹	-3,8	-3,7
Разлика спрямо емпаглифлозин ¹ [95% CI]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
Седмица 52		
НbA_{1c} (%)		
Промяна от изходното ниво ¹	-1,3	-0,9
Разлика спрямо емпаглифлозин ¹ [95% CI]	-0,4 [-0,5; -0,3] [§]	-
Пациенти (%), достигнали НbA_{1c} < 7,0%	66 [§]	43
Телесно тегло (kg)		
Промяна от изходното ниво ¹	-3,8	-3,6
Разлика спрямо емпаглифлозин ¹ [95% CI]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

¹ Прекратяване или започване на спасително лекарство, независимо от лечението (модел от смесен тип, използващ множествоно приписване на стойности). * p < 0,001 (некоригирана двустранна) за превъзходство, контролирана за множественост. §p < 0,05, неконтролирана за множественост; за „Пациенти, достигнали НbA_{1c} < 7,0%“ p-стойността е за съотношението на шансовете.

PIONEER 3 – Семаглутид спрямо ситаглиптин, прилагани в комбинация с метформин или метформин със сулфонилурейни производни

В 78-седмично двойносляпо, двойномаскирано изпитване 1 864 пациенти с диабет тип 2 са рандомизирани на семаглутид 3 mg, семаглутид 7 mg, семаглутид 14 mg или ситаглиптин 100 mg веднъж дневно, при всички в комбинация с метформин, прилаган самостоятелно, или с метформин и сулфонилурейни производни. Намалението на НbA_{1c} и телесното тегло се запазват в хода на изпитването, което е 78 седмици.

Таблица 4 Резултати от 78-седмично изпитване, сравняващо семаглутид и ситаглиптин (PIONEER 3)

	Семаглутид 7 mg	Семаглутид 14 mg	Ситаглиптин 100 mg
Пълен набор за анализ (N)	465	465	467
Седмица 26			
НbA_{1c} (%)			
Изходно ниво	8,4	8,3	8,3
Промяна от изходното ниво ¹	-1,0	-1,3	-0,8
Разлика спрямо ситаглиптин ¹ [95% CI]	-0,3 [-0,4; -0,1]*	-0,5 [-0,6; -0,4]*	-

	Семаглутид 7 mg	Семаглутид 14 mg	Ситаглиптин 100 mg
Пациенти (%), достигнали HbA_{1c} < 7,0%	44 [§]	56 [§]	32
ППГ (mmol/l)			
Изходно ниво	9,4	9,3	9,5
Промяна от изходното ниво ¹	-1,2	-1,7	-0,9
Разлика спрямо ситаглиптин ¹ [95% CI]	-0,3 [-0,6; 0,0] [§]	-0,8 [-1,1; -0,5] [§]	-
Телесно тегло (kg)			
Изходно ниво	91,3	91,2	90,9
Промяна от изходното ниво ¹	-2,2	-3,1	-0,6
Разлика спрямо ситаглиптин ¹ [95% CI]	-1,6 [-2,0; -1,1] [*]	-2,5 [-3,0; -2,0] [*]	-
Седмица 78			
HbA_{1c} (%)			
Изходно ниво			
Промяна от изходното ниво ¹	-0,8	-1,1	-0,7
Разлика спрямо ситаглиптин ¹ [95% CI]	-0,1 [-0,3; 0,0] [§]	-0,4 [-0,6; -0,3] [§]	-
Пациенти (%), достигнали HbA_{1c} < 7,0%	39 [§]	45 [§]	29
Телесно тегло (kg)			
Изходно ниво			
Промяна от изходното ниво ¹	-2,7	-3,2	-1,0
Разлика спрямо ситаглиптин ¹ [95% CI]	-1,7 [-2,3; -1,0] [§]	-2,1 [-2,8; -1,5] [§]	-

¹ Прекратяване или започване на спасително лекарство, независимо от лечението (модел от смесен тип, използващ множествено приписване на стойности). * p < 0,001 (некоригирана двустранна) за превъзходство, контролирана за множественост. §p < 0,05, неконтролирана за множественост; за „Пациенти, достигнали HbA_{1c} < 7,0%“ p-стойността е за съотношението на шансовете.

PIONEER 4 – Семаглутид спрямо лираглутид и плацебо, при всички в комбинация с метформин или метформин с инхибитор на SGLT2

В 52-седмично двойносляпо, двойномаскирано изпитване 711 пациенти с диабет тип 2 са рандомизирани на семаглутид 14 mg, лираглутид 1,8 mg подкожна инжекция или плацебо веднъж дневно, при всички случаи в комбинация с метформин или метформин и инхибитор на SGLT2.

Таблица 5 Резултати от 52-седмично изпитване, сравняващо семаглутид с лираглутид и плацебо (PIONEER 4)

	Семаглутид 14 mg	Лираглутид 1,8 mg	Плацебо
Пълен набор за анализ (N)	285	284	142
Седмица 26			
HbA_{1c} (%)			
Изходно ниво	8,0	8,0	7,9
Промяна от изходното ниво ¹	-1,2	-1,1	-0,2
Разлика спрямо лираглутид ¹ [95% CI]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-	-
Разлика спрямо плацебо ¹ [95% CI]	-1,1 [-1,2; -0,9] [*]	-	-
Пациенти (%), достигнали HbA_{1c} < 7,0%	68 ^{§, a}	62	14
ППГ (mmol/l)			
Изходно ниво	9,3	9,3	9,2
Промяна от изходното ниво ¹	-2,0	-1,9	-0,4
Разлика спрямо лираглутид ¹ [95% CI]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Разлика спрямо плацебо ¹ [95% CI]	-1,6 [-2,0; -1,3] [§]	-	-
Телесно тегло (kg)			
Изходно ниво	92,9	95,5	93,2
Промяна от изходното ниво ¹	-4,4	-3,1	-0,5
Разлика спрямо лираглутид ¹ [95% CI]	-1,2 [-1,9; -0,6] [*]	-	-

	Семаглутид 14 mg	Лираглутид 1,8 mg	Плацебо
Разлика спрямо плацебо ¹ [95% CI]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-
Седмица 52			
НbA_{1c} (%)			
Промяна от изходното ниво ¹	-1,2	-0,9	-0,2
Разлика спрямо лираглутид ¹ [95% CI]	-0,3 [-0,5; -0,1]§	-	-
Разлика спрямо плацебо ¹ [95% CI]	-1,0 [-1,2; -0,8]§	-	-
Пациенти (%), достигнали НbA_{1c} < 7,0%	61 ^{§,a}	55	15
Телесно тегло (kg)			
Промяна от изходното ниво ¹	-4,3	-3,0	-1,0
Разлика спрямо лираглутид ¹ [95% CI]	-1,3 [-2,1; -0,5]§	-	-
Разлика спрямо плацебо ¹ [95% CI]	-3,3 [-4,3; -2,4]§	-	-

¹ Прекратяване или започване на спасително лекарство, независимо от лечението (модел от смесен тип, използващ множествоно приписване на стойности). * p < 0,001 (некоригирана двустранна) за превъзходство, контролирана за множествоност. § p < 0,05, неконтролирана за множествоност; за „Пациенти, достигнали НbA_{1c} < 7,0%“ р-стойността е за съотношението на шансовете.

PIONEER 5 – Семаглутид спрямо плацебо, прилагани в комбинация с базален инсулин самостоятелно, метформин и базален инсулин или метформин и/или сулфонилурейни производни, при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане

В 26-седмично двойносляпо изпитване 324 пациенти с диабет тип 2 и умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) са рандомизирани на семаглутид 14 mg или плацебо веднъж дневно. Продуктът по изпитването е добавен към установена антидиабетна схема на лечение на пациента преди изпитването.

Таблица 6 Резултати от 26-седмично изпитване, сравняващо семаглутид с плацебо при пациенти с диабет тип 2 и умерена степен на бъбречно увреждане (PIONEER 5)

	Семаглутид 14 mg	Плацебо
Пълен набор за анализ (N)	163	161
НbA_{1c} (%)		
Изходно ниво	8,0	7,9
Промяна от изходното ниво ¹	-1,0	-0,2
Разлика спрямо плацебо ¹ [95% CI]	-0,8 [-1,0; -0,6]*	-
Пациенти (%), достигнали НbA_{1c} < 7,0%	58 [§]	23
ППГ (mmol/l)		
Изходно ниво	9,1	9,1
Промяна от изходното ниво ¹	-1,5	-0,4
Разлика спрямо плацебо ¹ [95% CI]	-1,2 [-1,7; -0,6]§	-
Телесно тегло (kg)		
Изходно ниво	91,3	90,4
Промяна от изходното ниво ¹	-3,4	-0,9
Разлика спрямо плацебо ¹ [95% CI]	-2,5 [-3,2; -1,8]*	-

¹ Прекратяване или започване на спасително лекарство, независимо от лечението (модел от смесен тип, използващ множествоно приписване на стойности). * p < 0,001 (некоригирана двустранна) за превъзходство, контролирана за множествоност. § p < 0,05, неконтролирана за множествоност; за „Пациенти, достигнали НbA_{1c} < 7,0%“ р-стойността е за съотношението на шансовете.

PIONEER 7 – Семаглутид спрямо ситаглиптин, прилагани в комбинация с метформин, инхибитори на SGLT2, сулфонилурейни производни или тиазолидиндиони. Изпитване с гъвкава корекция на дозата

В 52-седмично открито изпитване 504 пациенти с диабет тип 2 са рандомизирани на семаглутид (гъвкава корекция на дозата от 3 mg, 7 mg и 14 mg веднъж дневно) или ситаглиптин

100 mg веднъж дневно, при всички в комбинация с 1-2 перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукта (метформин, инхибитори на SGLT2, сулфониурейни производни или тиазолидиндиони). Дозата семаглутид е коригирана на всеки 8 седмици в зависимост от гликемичния отговор и поносимостта на пациента. Дозата ситаглиптин 100 mg е фиксирана. Ефикасността и безопасността на семаглутид са оценени на седмица 52.

На седмица 52 делът на пациентите, лекувани със семаглутид 3 mg, 7 mg и 14 mg е съответно приблизително 10%, 30% и 60%.

Таблица 7 Резултати от 52-седмично изпитване при гъвкава корекция на дозата, сравняващо семаглутид със ситаглиптин (PIONEER 7)

	Семаглутид Гъвкава доза	Ситаглиптин 100 mg
Пълен набор за анализ (N)	253	251
НbA_{1c} (%)		
Изходно ниво	8,3	8,3
Пациенти (%), достигнали НbA _{1c} < 7,0% ¹	58*	25
Телесно тегло (kg)		
Изходно ниво	88,9	88,4
Промяна от изходното ниво ¹	-2,6	-0,7
Разлика спрямо ситаглиптин ¹ [95% CI]	-1,9 [-2,6; -1,2]*	-

¹ Прекратяване (16,6% от пациентите с гъвкава доза семаглутид и 9,2% със ситаглиптин, като съответно 8,7% и 4,0% се поради НС) или започване на спасителен медикамент, независимо от лечението (модел от смесен тип, използващ множествово приписване на стойности). * p < 0,001 (некоригирана двустранна) за превъзходство, контролирана за множественост (за „Пациенти, достигнали НbA_{1c} < 7,0%“ р-стойността е за съотношението на шансовете).

PIONEER 8 – Семаглутид спрямо плацебо, прилагани в комбинация с инсулин със или без метформин

В 52-седмично, двойносляпо изпитване 731 пациенти с диабет тип 2, незадоволително контролиран с инсулин (базален, базално-болусен или предварително смесен) със или без метформин, са рандомизирани на семаглутид 3 mg, семаглутид 7 mg, семаглутид 14 mg или плацебо веднъж дневно.

Таблица 8 Резултати от 52-седмично изпитване, сравняващо семаглутид с плацебо в комбинация с инсулин (PIONEER 8)

	Семаглутид 7 mg	Семаглутид 14 mg	Плацебо
Пълен набор за анализ (N)	182	181	184
Седмица 26 (дозата инсулин е ограничена до тази на изходното ниво)			
НbA_{1c} (%)			
Изходно ниво	8,2	8,2	8,2
Промяна от изходното ниво ¹	-0,9	-1,3	-0,1
Разлика спрямо плацебо ¹ [95% CI]	-0,9 [-1,1; -0,7]*	-1,2 [-1,4; -1,0]*	-
Пациенти (%), достигнали НbA_{1c} < 7,0%	43 [§]	58 [§]	7
ППГ (mmol/l)			
Изходно ниво	8,5	8,3	8,3
Промяна от изходното ниво ¹	-1,1	-1,3	0,3
Разлика спрямо плацебо ¹ [95% CI]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,2; -1,1] [§]	-
Телесно тегло (kg)			
Изходно ниво	87,1	84,6	86,0
Промяна от изходното ниво ¹	-2,4	-3,7	-0,4
Разлика спрямо плацебо ¹ [95% CI]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-

	Семаглутид 7 mg	Семаглутид 14 mg	Плацебо
Седмица 52 (неограничена доза инсулин)⁺			
НbA_{1c} (%)			
Промяна от изходното ниво ¹	-0,8	-1,2	-0,2
Разлика спрямо плацебо ¹ [95% CI]	-0,6 [-0,8; -0,4] [§]	-0,9 [-1,1; -0,7] [§]	-
Пациенти (%), достигнали НbA_{1c} < 7,0%	40 [§]	54 [§]	9
Телесно тегло (kg)			
Промяна от изходното ниво ¹	-2,0	-3,7	0,5
Разлика спрямо плацебо ¹ [95% CI]	-2,5 [-3,6; -1,4] [§]	-4,3 [-5,3; -3,2] [§]	-

¹ Прекратяване или започване на спасително лекарство, независимо от лечението (модел от смесен тип, използващ множествоно приписване на стойности). * p < 0,001 (некоригирана двустранна) за превъзходство, контролирана за множественост. §p < 0,05, неконтролирана за множественост; за „Пациенти, достигнали НbA_{1c} < 7,0%“ p-стойността е за съотношението на шансовете. + На седмица 52 общата дневна доза инсулин е статистически значимо по-ниска със семаглутид, отколкото с плацебо.

Сърдечносъдова оценка

В двойносляпо изпитване (PIONEER 6) 3 183 пациенти с диабет тип 2 и висок сърдечносъдов риск са рандомизирани на Rybelsus 14 mg веднъж дневно или плацебо в допълнение към стандартните грижи. Медианата на периода на наблюдение е 16 месеца.

Първичната крайна точка е времето от рандомизирането до първата поява на голямо нежелано сърдечносъдово събитие (MACE): сърдечносъдова смърт, нефатален миокарден инфаркт или нефатален инсулт.

Пациентите, отговарящи на условията за участие в изпитването, са: на възраст 50 години или повече и с установено сърдечносъдово заболяване и/или хронично бъбречно заболяване или на възраст 60 години или повече и само с наличие на рискови фактори за сърдечносъдово заболяване. Общо 1 797 пациенти (56,5%) имат установено сърдечносъдово заболяване без хронично бъбречно заболяване, 354 (11,1%) имат само хронично бъбречно заболяване и 544 (17,1%) имат както сърдечносъдово заболяване, така и бъбречно заболяване. 488 пациенти (15,3%) имат само рискови фактори за сърдечносъдово заболяване. Средната възраст на изходно ниво е 66 години, а 68% от пациентите са мъже. Средната продължителност на диабета е 14,9 години, а средният ИТМ е 32,3 kg/m². Анамнезата включва инсулт (11,7%) и миокарден инфаркт (36,1%).

Общият брой на случаите, отнасящи се към първото MACE, е 137: 61 (3,8%) със семаглутид и 76 (4,8%) с плацебо. Анализът на времето до първото MACE има за резултат HR 0,79 [0,57; 1,11]^{95% CI}.

Телесно тегло

В края на лечението със семаглутид 27-45% от пациентите постигат намаляване на теглото $\geq 5\%$, а 6-16% постигат намаляване на теглото $\geq 10\%$ в сравнение с 12-39% и 2-8%, съответно с продуктите за сравнение, съдържащи активно вещество.

Кръвно налягане

Лечението със семаглутид намалява систолното кръвно налягане с 2-7 mmHg.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Rybelsus в една или повече подгрупи на педиатричната популация с диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информацията относно педиатричната употреба).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Перорално приложеният семаглутид има ниска абсолютна бионаличност и варираща абсорбция. Ежедневното приложение в съответствие с препоръчаната дозировка в комбинация с дългия полуживот намалява флукуацията на експозицията ден спрямо ден.

Фармакокинетиката на семаглутид е обстойно охарактеризирана при здрави участници и пациенти с диабет тип 2. След перорално приложение максимална плазмена концентрация на семаглутид се достига 1 час след прием на дозата. Стационарна експозиция се достига след 4–5 седмици при приложение веднъж дневно. При пациенти с диабет тип 2 средните концентрации в стационарно състояние са приблизително 6,7 nmol/l и 14,6 nmol/l съответно със семаглутид 7 mg и 14 mg; при 90% от участниците, лекувани със семаглутид 7 mg има средна концентрация между 1,7 и 22,7 nmol/l и при 90% от участниците, лекувани със семаглутид 14 mg има средна концентрация между 3,7 и 41,3 nmol/l. Системната експозицията на семаглутид нараства пропорционално на дозата.

Въз основа на данни *in vitro* салкапрозат натрий улеснява абсорбцията на семаглутид. Абсорбцията на семаглутид се осъществява предимно в стомаха.

Изчислената бионаличност на семаглутид след перорално приложение е приблизително 1%. Интериндивидуалната вариабилност на абсорбцията между участниците е висока (коефициентът на вариабилност е около 100%). Оценката на интраиндивидуалната вариабилност на бионаличността на участниците не е надеждна.

Абсорбцията на семаглутид намалява, ако се приема с храна или с големи количества вода. По-продължителен период на глад след прилагане на дозата води до по-голяма абсорбция.

Разпределение

Изчисленият абсолютен обем на разпределение е приблизително 8 l при участници с диабет тип 2. Семаглутид е свързан в голяма степен с плазмените протеини (> 99%).

Биотрансформация

Семаглутид се метаболизира чрез протеолитично разцепване на пептидната верига и последващо бета-окисление на страничната верига от мастни киселини. В метаболизма на семаглутид се очаква да участва ензимът неутрална ендопептидаза (NEP).

Елиминиране

Основните пътища на екскреция на веществата, свързани с метаболизма на семаглутид, са чрез урината и изпражненията. Приблизително 3% от абсорбираната доза се отделя като непроменен семаглутид чрез урината.

С полуживот на елиминиране приблизително 1 седмица, семаглутид остава в кръвообращението около 5 седмици след последната доза. При пациенти с диабет тип 2 клирънсът на семаглутид е приблизително 0,04 l/h.

Преминаване между перорално и подкожно (s.c.) приложение

Ефектът от преминаването между перорален и s.c. семаглутид не може лесно да се предвиди поради високата фармакокинетична вариабилност на пероралния семаглутид. Експозицията след прием на перорален семаглутид 14 mg веднъж дневно е сравнима с тази след приложение на s.c. семаглутид 0,5 mg веднъж седмично. Не е установена перорална доза, еквивалентна на 1,0 mg s.c. семаглутид.

Специални популации

Старческа възраст

Данни от клинични изпитвания, проучващи пациенти на възраст до 92 години, показват, че възрастта не оказва влияние върху фармакокинетиката на семаглутид.

Пол

Полът не оказва клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на семаглутид.

Раса и етнос

Принадлежността към определена раса (бели, чернокожи или афроамериканци, хора от азиатски произход) и етнос (хора, които са от испански или латиноамерикански произход и такива, които не са) не оказват влияние върху фармакокинетиката на семаглутид.

Телесно тегло

Телесното тегло оказва влияние върху експозицията на семаглутид. По-голямото телесно тегло е свързано с по-ниска експозиция. В клинични изпитвания е оценено, че семаглутид осигурява достатъчна системна експозиция в диапазон на телесното тегло 40-188 kg.

Бъбречно увреждане

Бъбречното увреждане не оказва клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на семаглутид. Фармакокинетиката на семаглутид е оценена при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане и пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, които са на диализа, в сравнение с участници с нормална бъбречна функция в проучване при прием на доза семаглутид веднъж дневно в продължение на 10 последователни дни. Същото е установено и въз основа на данни от проучвания фаза 3a при участници с диабет тип 2 и бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Чернодробното увреждане не оказва клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на семаглутид. Фармакокинетиката на семаглутид е оценена при пациенти с лека, умерена или тежка степен на чернодробно увреждане в сравнение с участници с нормална чернодробна функция в проучване при прием на доза семаглутид веднъж дневно в продължение на 10 последователни дни.

Заболяване на горната част на стомашно-чревния тракт

Заболяване на горната част на стомашно-чревния тракт (хроничен гастрит и/или гастроезофагеална рефлуксна болест) не оказва клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на семаглутид. Фармакокинетиката е оценена при пациенти с диабет тип 2

със или без заболяване на горната част на стомашно-чревния тракт при прием на доза семаглутид веднъж дневно в продължение на 10 последователни дни. Същото е установено и въз основа на данни от проучвания фаза 3а при участници с диабет тип 2 и заболяване на горната част на стомашно-чревния тракт.

Педиатрична популация

Семаглутид не е проучван при педиатрични пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват конкретен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Нелеталните тиреоидни С-клетъчни тумори, наблюдавани при гризачи, са ефект на класа за GLP-1 рецепторните агонисти. В 2-годишни проучвания за канцерогенност при плъхове и мишки семаглутид причинява тиреоидни С-клетъчни тумори при клинично значими експозиции. Не са наблюдавани други тумори, свързани с лечението. С-клетъчните тумори при гризачи се причиняват по негенотоксичен, специфичен, медиран от GLP-1 рецептора механизъм, към който гризачите са особено чувствителни. Смята се, че значимостта при хора е малка, но не може да се изключи напълно.

В проучвания на фертилитета при плъхове семаглутид не влияе върху способността за размножаване или фертилитета на мъжките индивиди. При женски плъхове са наблюдавани удължаване на естралния цикъл и слабо намаляване на *corpora lutea* (овулации) при дози, свързани със загуба на телесно тегло на майката.

В проучвания за ембрио-фетално развитие при плъхове семаглутид причинява ембриотоксичност при експозиции под клинично значимите. Семаглутид води до значително намаляване на телесно тегло на майката, както и на преживяемостта и растежа на ембрионите. При фетуси се наблюдават тежки скелетни и висцерални малформации, включително ефекти върху дългите кости, ребрата, прешлените, опашката, кръвоносните съдове и мозъчните вентрикули. Механистичните оценки показват, че ембриотоксичността включва медирано от GLP-1 рецептора увреждане на снабдяването на ембриона с хранителни вещества около жълтъчното мехурче. Поради различията в анатомията и функционирането на жълтъчното мехурче при отделните видове, както и поради липсата на експресия на GLP-1 рецептори в жълтъчното мехурче на нечовекоподобни примати, се счита, че няма голяма вероятност този механизъм да има значимост при хората. Въпреки това не може да бъде изключено наличие на пряк ефект на семаглутид върху фетуса.

В проучвания за токсичност върху развитието при зайци и дългоопашати макаци се наблюдават по-честа загуба на плода и слабо повишена честота на фетални аномалии при клинично значими експозиции. Находките съответстват на значителното намаляване на телесното тегло на майката с до 16%. Не е известно дали тези ефекти са свързани с понижената консумация на храна от майката като пряк ефект от GLP-1.

Оценени се постнаталният растеж и развитие при дългоопашати макаци. Малките са малко по-малки при раждане, но се възстановяват в периода на лактация.

При ювенилни плъхове семаглутид забавя половото съзряване както при мъжките, така и при женските индивиди. Това забавяне няма влияние както върху фертилитета и репродуктивната способност при двата пола, така и върху способността за запазване на бременността при женските.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Салкапрозат натрий
Повидон К90
Целулоза, микрокристална
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 mg: 24 месеца.
7 mg: 30 месеца.
14 mg: 30 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналните блистери, за да се предпази от светлина и влага. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

A1/A1 блистери.
Опаковки с таблетки от 3 mg: 10, 30, 60, 90 и 100 таблетки.
Опаковки с таблетки от 7 mg: 10, 30, 60, 90 и 100 таблетки.
Опаковки с таблетки от 14 mg: 10, 30, 60, 90 и 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1430/001
EU/1/20/1430/002
EU/1/20/1430/003
EU/1/20/1430/004
EU/1/20/1430/005
EU/1/20/1430/006
EU/1/20/1430/007
EU/1/20/1430/008

EU/1/20/1430/009
EU/1/20/1430/010
EU/1/20/1430/011
EU/1/20/1430/012
EU/1/20/1430/013
EU/1/20/1430/014
EU/1/20/1430/015

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03 април 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
DK-4400 Kalundborg
Дания

Hovione FarmaCiencia S.A.
Quinta Sao Pedro, Sete Casas
PT-2674-506 Loures
Португалия

Novo Nordisk Pharmaceutical Industries Inc.
3612 Powhatan Road
Clayton
North Carolina 27527-9217
Съединени Щати

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2800 Bagsværd
Дания

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rybelsus 3 mg таблетки
семаглутид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка таблетка съдържа 3 mg семаглутид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа натрий.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 таблетки
30 таблетки
60 таблетки
90 таблетки
100 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Как да приемате Rybelsus:
Да се приема на гладно, по което и да е време на деня.
Таблетката да се приема цяла, с глътка вода (до 120 ml). Да не се разделя, разтрошава или дъвче.
Да се изчака поне 30 минути преди хранене, пиене или прием на други перорални лекарства.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от светлина и влага

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1430/001 10 таблетки
EU/1/20/1430/002 30 таблетки
EU/1/20/1430/003 60 таблетки
EU/1/20/1430/004 90 таблетки
EU/1/20/1430/011 100 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Рибелсус 3 мг

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rybelsus 3 mg таблетки
семаглутид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novo Nordisk A/S

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rybelsus 7 mg таблетки
семаглутид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка таблетка съдържа 7 mg семаглутид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа натрий.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 таблетки
30 таблетки
60 таблетки
90 таблетки
100 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Как да приемате Rybelsus:
Да се приема на гладно, по което и да е време на деня.
Таблетката да се приема цяла, с глътка вода (до 120 ml). Да не се разделя, разтрошава или дъвче.
Да се изчака поне 30 минути преди хранене, пиене или прием на други перорални лекарства.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1430/014 10 таблетки
EU/1/20/1430/005 30 таблетки
EU/1/20/1430/006 60 таблетки
EU/1/20/1430/007 90 таблетки
EU/1/20/1430/012 100 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Рибелсус 7 мг

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rybelsus 7 mg таблетки
семаглутид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novo Nordisk A/S

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rybelsus 14 mg таблетки
семаглутид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка таблетка съдържа 14 mg семаглутид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа натрий.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 таблетки
30 таблетки
60 таблетки
90 таблетки
100 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Как да приемате Rybelsus:
Да се приема на гладно, по което и да е време на деня.
Таблетката да се приема цяла, с глътка вода (до 120 ml). Да не се разделя, разтрошава или дъвче.
Да се изчака поне 30 минути преди хранене, пиене или прием на други перорални лекарства.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1430/015 10 таблетки
EU/1/20/1430/008 30 таблетки
EU/1/20/1430/009 60 таблетки
EU/1/20/1430/010 90 таблетки
EU/1/20/1430/013 100 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Рибелсус 14 мг

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rybelsus 14 mg таблетки
семаглутид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novo Nordisk A/S

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Rybelsus 3 mg таблетки
Rybelsus 7 mg таблетки
Rybelsus 14 mg таблетки
семаглутид (semaglutide)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rybelsus и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rybelsus
3. Как да приемате Rybelsus
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rybelsus
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Rybelsus и за какво се използва

Rybelsus съдържа активното вещество семаглутид. То е лекарство, което се използва за понижаване на нивата на кръвната захар.

Rybelsus се използва за лечение на възрастни (на възраст 18 години и повече) с диабет тип 2, когато диетата и физическите упражнения не са достатъчни:

- самостоятелно – когато не можете да използвате метформин (друго лекарство за диабет) или
- с други лекарства за диабет – когато другите лекарства не са достатъчни, за да контролират нивата на кръвната Ви захар. Това могат да бъдат лекарства, които приемате през устата или инжектирате, като например инсулин.

Важно е да продължите да спазвате диетичния режим и планираните упражнения, както сте съгласували с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Какво представлява диабет тип 2?

Диабет тип 2 е заболяване, при което Вашият организъм не произвежда достатъчно инсулин, а инсулинът, произвеждан от организма Ви не намалява Вашата кръвна захар така както трябва. В някои случаи Вашият организъм може да произведе прекалено много кръвна захар. Ако кръвната Ви захар се повиши и остане висока за продължителен период от време, това може да доведе до вредни ефекти, като сърдечни проблеми, бъбречно заболяване, увреждане на очите и лоша циркулация в крайниците. Поради това е важно нивата на кръвната Ви захар да се поддържат в нормални граници.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rybelsus

Не приемайте Rybelsus

- ако сте алергични към семаглутид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Rybelsus.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, запишете името и партидния номер (отпечатани са върху картонената кутия и блистера) на лекарството, което приемате и предоставете тази информация, когато съобщавате за някакви нежелани реакции.

Общи:

Това лекарство не е същото като инсулина и не трябва да го използвате, ако:

- имате диабет тип 1 (организмът Ви изобщо не произвежда инсулин);
- развиете диабетна кетоацидоза. Това е усложнение при диабета, протичащо с висока кръвна захар, затруднено дишане, объркване, прекомерна жажда, сладък мирис на дъха или сладък или метален вкус в устата.

Стомашни или чревни проблеми и дехидратация

По време на лечението с това лекарство може да имате гадене или повръщане, или да имате диария. Тези нежелани реакции могат да предизвикат дехидратация (загуба на течности). Важно е да пиете достатъчно количество течности, за да предотвратите дехидратация. Това е особено важно, ако имате проблеми с бъбреците. Говорете с Вашия лекар, ако имате някакви въпроси или притеснения.

Силна и продължителна стомашна болка, която може да се дължи на възпаление на панкреаса

Ако имате силна и продължителна болка в областта на стомаха, незабавно потърсете лекар, тъй като тя може да е признак на възпаление на панкреаса (остър панкреатит).

Ниска кръвна захар (хипогликемия)

Приемането на сулфониурейни производни или инсулин с Rybelsus може да увеличи риска от понижаване на нивата на кръвната захар (хипогликемия). Вижте точка 4 относно предупредителните признаци за ниски нива на кръвната захар.

Вашият лекар може да Ви назначи да се изследват нивата на кръвната Ви захар. Така ще може да се определи дали дозата на сулфониурейното производно или на инсулина трябва да се промени, за да се намали рискът от понижаване нивата на кръвната захар.

Заболяване на очите вследствие на диабет (ретинопатия)

Бързото подобрение на контрола на кръвната захар може да доведе до временно влошаване на заболяването на очите вследствие на диабет. Ако имате заболяване на очите вследствие на диабета и по време на приема на това лекарство се появят проблеми с очите, говорете с лекаря си.

Отговор на лечението

Ако отговорът на лечението със семаглутид е по-слаб от очакваното, това може да се дължи на ниска абсорбция, поради променливост на абсорбцията и ниска абсолютна бионаличност. Трябва да следвате указанията, дадени в точка 3 за постигане на оптимален ефект от семаглутида.

Деца и юноши

Това лекарство не се препоръчва при деца и юноши под 18-годишна възраст, тъй като безопасността и ефикасността при тази възрастова група не са установени.

Други лекарства и Rybelsus

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

По-специално, трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако използвате лекарства, съдържащи някое от следните:

- левотироксин, който се използва при заболяване на щитовидната жлеза. Това е така, защото може да се наложи Вашият лекар да провери нивата на хормоните на щитовидната жлеза, ако приемате Rybelsus заедно с левотироксин.
- варфарин или подобни лекарства, приемани през устата за намаляване на кръвосъсирването (перорални антикоагуланти). Може да Ви се наложи често изследване на кръвта, за да се провери колко бързо се съсирва кръвта Ви.
- Ако използвате инсулин, Вашият лекар ще Ви каже как да намалите дозата на инсулина и ще Ви препоръча да измервате кръвната си захар по-често, за да избегнете хипергликемия (висока кръвна захар) и диабетна кетоацидоза (усложнение на диабета, което настъпва, когато организмът не може да разгради глюкозата, тъй като няма достатъчно инсулин).

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Това лекарство не трябва да се използва по време на бременност, защото не е известно дали засяга плода. Затова е препоръчително да използвате контрацепция, докато приемате това лекарство. Ако желаете да забременеете, обсъдете с Вашия лекар как да се промени лечението Ви, тъй като трябва да спрете употребата на това лекарство поне 2 месеца предварително. Ако забременеете, докато използвате това лекарство, говорете незабавно с лекаря си, тъй като лечението Ви трябва да бъде променено.

Не използвайте това лекарство, ако кърмите, тъй като не е известно дали то преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Rybelsus да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

Някои пациенти може да се почувстват замаяни, когато приемат Rybelsus. Ако се почувствате замаяни, бъдете изключително внимателни, докато шофирате или работите с машини. Говорете с Вашия лекар за допълнителна информация.

Ако използвате това лекарство в комбинация със сулфониурейни производни или инсулин, кръвната Ви захар може да се понижи (хипогликемия), което да отслаби способността Ви да се концентрирате. Не шофирайте и не работете с машини, ако получите признаци на ниска кръвна захар. Вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“ за информация относно повишения риск от ниска кръвна захар, както и точка 4 за предупредителните признаци на ниска кръвна захар. Говорете с лекаря си за допълнителна информация.

Rybelsus съдържа натрий

Това лекарство съдържа 23 mg натрий (основен компонент на готварската/трапезната сол) във всяка таблетка. Това количество е еквивалентно на 1% от препоръчания максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен човек.

3. Как да приемате Rybelsus

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко да приемате

- Началната доза е една таблетка 3 mg веднъж дневно за период от един месец.
- След един месец лекарят ще увеличи дозата Ви до 7 mg веднъж дневно.
- Лекарят може да увеличи дозата Ви до 14 mg веднъж дневно, ако кръвната Ви захар не се контролира достатъчно добре с доза 7 mg веднъж дневно.

Лекарят ще Ви предпише количеството, което е подходящо за Вас. Не променяйте дозата, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да направите това. Не се препоръчва да приемате две таблетки от 7 mg, за да получите ефекта на една таблетка от 14 mg, тъй като това не е проучено.

Прием на лекарството

- Приемайте таблетката Rybelsus на гладно, по което и да е време на деня.
- Погълчайте таблетката Rybelsus цяла с глътка вода (до 120 ml). Таблетката не трябва да се разделя, разтрошава или дъвче, тъй като не е известно дали това влияе върху абсорбцията на семаглутид.
- След като приемете таблетката Rybelsus, изчакайте поне 30 минути преди първото хранене или напитка за деня или преди да приемете други перорални лекарствени продукти. Изчакване по-малко от 30 минути намалява абсорбцията на семаглутид.

Ако сте приели повече от необходимата доза Rybelsus

Ако сте приели повече от необходимата доза Rybelsus, веднага информирайте Вашия лекар. Възможно е да получите нежелани реакции като гадене.

Ако сте пропуснали да приемете Rybelsus

Ако сте пропуснали да приемете една доза, прескочете пропуснатата доза и просто приемете обичайната си доза на следващия ден.

Ако сте спрели приема на Rybelsus

Не спирайте употребата на това лекарство, без да сте информирали Вашия лекар. Ако го спрете, нивото на кръвната Ви захар може да се повиши.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- усложнения на заболяването на очите вследствие на диабета (ретинопатия). Трябва да кажете на лекаря си, ако по време на лечението с това лекарство получите проблеми с очите, като промяна на зрението.

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- сериозни алергични реакции (анафилактични реакции). Трябва незабавно да получите медицинска помощ и веднага да информирате лекаря си, ако получите симптоми като проблеми с дишането, подуване на лицето и гърлото, хрипове, ускорен пулс, бледа и студена кожа, чувство на замаяност или слабост.

- възпаление на панкреаса (остър панкреатит), при което може да има силна болка в стомаха и гърба, която не преминава. Трябва да отидете на лекар незабавно, ако получите такива симптоми.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Запушване на червата. Тежка форма на запек с допълнителни симптоми като стомашна болка, подуване на корема, повръщане и т.н.

Други нежелани реакции

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- гадене – това обикновено отминава с времето;
- диария – това обикновено отминава с времето;
- ниска кръвна захар (хипогликемия), когато това лекарство се използва заедно с лекарства, които съдържат сулфонилурейно производно или инсулин. Вашият лекар може да намали дозата на тези лекарства, преди да започнете да използвате това лекарство.

Предупредителните признаци за ниска кръвна захар могат да се появят внезапно. Те могат да включват: студена пот, хладна бледа кожа, главоболие, ускорен пулс, гадене или силен глад, промени в зрението, сънливост или слабост; нервност, тревожност или обърканост, затруднена концентрация или треперене.

Вашият лекар ще Ви каже как да лекувате ниската кръвна захар и какво да направите, ако забележите тези предупредителни признаци.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- ниска кръвна захар (хипогликемия), когато това лекарство се използва с перорално антидиабетно лекарство, различно от сулфонилурейно производно или инсулин;
- повръщане;
- разстроен стомах или лошо храносмилане;
- възпаление на стомаха (гастрит) – признаците включват стомашна болка, гадене или повръщане;
- рефлукс или киселини – наричани още „гастроезофагеална рефлуксна болест“;
- стомашна болка;
- подуване на стомаха;
- запек;
- умора;
- понижен апетит;
- газове (флатуленция);
- повишение на панкреатичните ензими (като липаза и амилаза) при кръвни изследвания;
- чувство на замайване.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- загуба на тегло;
- камъни в жлъчката;
- оригване;
- ускорен пулс;
- алергични реакции като обрив, сърбеж или копривна треска;
- забавяне в изпразването на стомаха;
- промяна във вкуса на храната или напитките.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Rybelsus

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага. Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Rybelsus

- Активно вещество: семаглутид. Всяка таблетка съдържа 3, 7 или 14 mg семаглутид.
- Други съставки: салкапрозат натрий, повидон К90, микрокристална целулоза, магнезиев стеарат.

Как изглежда Rybelsus и какво съдържа опаковката

Таблетките Rybelsus 3 mg са бели до светложълти, с овална форма (7,5 mm x 13,5 mm). Имат надпис „3“ от едната страна и „novo“ от другата страна.

Таблетките Rybelsus 7 mg са бели до светложълти, с овална форма (7,5 mm x 13,5 mm). Имат надпис „7“ от едната страна и „novo“ от другата страна.

Таблетките Rybelsus 14 mg са бели до светложълти, с овална форма (7,5 mm x 13,5 mm). Имат надпис „14“ от едната страна и „novo“ от другата страна.

Таблетките от 3 mg, 7 mg и 14 mg се предлагат в Al/Al блистери в опаковки по 10, 30, 60, 90 и 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара във Вашата държава.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА
НА РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за семаглутид, научните заключения на PRAC са, както следва:

С оглед на наличните данни за взаимодействие между семаглутид и други кумаринови производни от спонтанни съобщения, включващи тясна времева връзка в шест случая, отзвучаване на реакцията след преустановяване приложението на лекарствения продукт в един случай и отзвучаване на реакцията след преустановяване приложението на лекарствения продукт и възобновяване на реакцията при повторното му приложение в един случай, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между семаглутид и взаимодействие с други кумаринови производни най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация на продуктите, съдържащи семаглутид, трябва съответно да се измени.

С оглед на наличните данни за чревна непроходимост от литературата и спонтанни съобщения, включващи тясна времева връзка в 17 случая, отзвучаване на реакцията след преустановяване приложението на лекарствения продукт в десет случая и отзвучаване на реакцията след преустановяване приложението на лекарствения продукт и възобновяване на реакцията при повторното му приложение в един случай, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между семаглутид и чревна непроходимост най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация на продуктите, съдържащи семаглутид, трябва съответно да се измени.

След преглед на препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с общите заключения и основанията за препоръката на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за семаглутид CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) семаглутид, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.