

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rybelsus 3 mg tablety  
Rybelsus 7 mg tablety  
Rybelsus 14 mg tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Rybelsus 3 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 3 mg semaglutidu\*.

### Rybelsus 7 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 7 mg semaglutidu\*.

### Rybelsus 14 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 14 mg semaglutidu\*.

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

### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta, bez ohledu na sílu semaglutidu, obsahuje 23 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

### Rybelsus 3 mg tablety

Bílá až světle žlutá tableta oválného tvaru (7,5 mm × 13,5 mm) s vyraženým označením „3“ na jedné straně a „novo“ na druhé straně.

### Rybelsus 7 mg tablety

Bílá až světle žlutá tableta oválného tvaru (7,5 mm × 13,5 mm) s vyraženým označením „7“ na jedné straně a „novo“ na druhé straně.

### Rybelsus 14 mg tablety

Bílá až světle žlutá tableta oválného tvaru (7,5 mm × 13,5 mm) s vyraženým označením „14“ na jedné straně a „novo“ na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rybelsus je indikován k léčbě dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu ke zlepšení kontroly glykémie jako doplněk k dietním opatřením a cvičení

- jako monoterapie, pokud je metformin považován za nevhodný v důsledku nesnášenlivosti nebo kontraindikací
- v kombinaci s jinými léčivými přípravky k léčbě diabetu.

Výsledky studie týkající se kombinací, účinků na kontrolu glykémie a na kardiovaskulární příhody a hodnocené populace viz body 4.4, 4.5 a 5.1.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Počáteční dávka semaglutidu je 3 mg jednou denně po dobu jednoho měsíce. Po jednom měsíci se má dávka zvýšit na udržovací dávku 7 mg jednou denně. Minimálně po jednom měsíci s dávkou 7 mg jednou denně se pro další zlepšení kontroly glykémie může dávka zvýšit na udržovací dávku 14 mg jednou denně.

Maximální doporučená jednorázová dávka semaglutidu je 14 mg. Užívání dvou 7mg tablet k dosažení účinku dávky 14 mg nebylo hodnoceno a proto se nedoporučuje.

Informace o přecházení mezi perorálním a subkutánním (s. c.) semaglutidem, viz bod 5.2.

V případě, že se semaglutid používá v kombinaci s metforminem a/nebo inhibítozem sodíko-glukózoového kotransportéru 2 (SGLT2i) nebo thiazolidindionem, může se pokračovat s aktuální dávkou metforminu a/nebo SGLT2i nebo thiazolidindionu.

V případě, že se semaglutid používá v kombinaci s deriváty sulfonylurey nebo inzulinem, lze zvážit snížení dávky derivátů sulfonylurey nebo inzulinu, aby se zmenšilo riziko hypoglykémie (viz bod 4.4 a 4.8).

Selfmonitoring glukózy v krvi pro nastavení dávky semaglutidu není nutný. Selfmonitoring glukózy v krvi je nezbytný k nastavení dávky s deriváty sulfonylurey a inzulinem, zejména při zahájení léčby semaglutidem a při snížení inzulinu. Doporučuje se postupný přístup ke snižování inzulinu.

#### *Vynechaná dávka*

V případě vynechání dávky se má zapomenutá dávka vynechat a další dávka se má užít následující den.

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti*

Z důvodu věku není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s léčbou pacientů ve věku  $\geq 75$  let jsou omezené (viz bod 5.2).

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené. Semaglutid se nedoporučuje u pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin (viz bod 5.2).

### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce jater jsou omezené. Při léčbě těchto pacientů semaglutidem je třeba dbát opatrnosti (viz bod 5.2).

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Rybelsus u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

Rybelsus je tableta k perorálnímu podání jednou denně.

- Tento léčivý přípravek se má užívat na lačný žaludek kdykoli během dne.
- Tableta se má polykat celá a zapít douškem vody (až polovinou sklenice vody odpovídající 120 ml). Tablety se nesmí dělit, drtit ani kousat, protože není známo, zda to má vliv na absorpci semaglutidu.
- Pacienti mají počkat nejméně 30 minut před jídlem nebo pitím nebo užitím jiných perorálních léčivých přípravků. Čekání kratší než 30 minut snižuje absorpci semaglutidu (viz body 4.5 a 5.2).

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

#### Všeobecné

Semaglutid se nesmí používat u pacientů s diabetem mellitem 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy. Diabetická ketoacidóza byla hlášena u pacientů závislých na inzulinu, u nichž došlo k rychlému přerušení léčby nebo ke snížení dávky inzulinu při zahájení léčby agonistou receptoru GLP-1 (viz bod 4.2).

Nejsou žádné zkušenosti s léčbou pacientů s městnavým srdečním selháním třídy IV podle NYHA, a proto se semaglutid u těchto pacientů nedoporučuje.

Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s bariatrickou operací nejsou k dispozici.

#### Gastrointestinální účinky a dehydratace

Použití agonistů receptoru GLP-1 může být spojeno s gastrointestinálními nežádoucími účinky, které mohou způsobit dehydrataci, což ve vzácných případech může vést ke zhoršení funkce ledvin (viz bod 4.8). Pacienti léčení semaglutidem mají být poučeni o možném riziku dehydratace ve vztahu k vedlejším gastrointestinálním účinkům a mají učinit preventivní opatření, aby nedošlo ke ztrátě tekutin.

#### Akutní pankreatitida

Při použití agonistů receptoru GLP-1 byla pozorována akutní pankreatitida. Pacienty je třeba informovat o charakteristických příznacích akutní pankreatitidy. Je-li podezření na pankreatitidu, je

třeba semaglutid vysadit. Pokud je potvrzena, nesmí být léčba semaglutidem znovu zahájena. U pacientů s pankreatitidou v anamnéze je třeba dbát opatrnosti.

### Hypoglykemie

Pacienti léčení semaglutidem v kombinaci s deriváty sulfonylurey nebo inzulinem mohou mít zvýšené riziko hypoglykemie (viz bod 4.8). Riziko hypoglykemie se může zmenšit snížením dávky derivátů sulfonylurey nebo inzulinu při zahájení léčby semaglutidem (viz bod 4.2).

### Diabetická retinopatie

U pacientů s diabetickou retinopatií léčených inzulinem a subkutánním (s. c.) semaglutidem bylo pozorováno zvýšené riziko rozvoje komplikací diabetické retinopatie, riziko, které nelze vyloučit u perorálně podávaného semaglutidu (viz údaje v bodě 4.8). Při používání semaglutidu u pacientů s diabetickou retinopatií je třeba dbát opatrnosti. Tyto pacienty je třeba pečlivě monitorovat a léčit podle klinických doporučení. Rychlé zlepšení kontroly glykemie bylo spojeno s dočasným zhoršením diabetické retinopatie, avšak ani jiné mechanismy nelze vyloučit. Dlouhodobá glykemická kontrola snižuje riziko diabetické retinopatie.

### Léčebná odpověď

Pro optimální účinek semaglutidu se doporučuje dodržování dávkovacího režimu. Pokud je léčebná odpověď semaglutidu nižší, než se očekávalo, má ošetřující lékař vědět, že absorpce semaglutidu je vysoce variabilní a může být minimální (2-4 % pacientů nebude mít žádnou expozici), a že absolutní biologická dostupnost semaglutidu je nízká.

### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 23 mg sodíku v jedné tabletě, což odpovídá 1 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Semaglutid zpožďuje vyprazdňování žaludku, což může ovlivnit absorpci jiných perorálních léčivých přípravků.

### Účinky semaglutidu na jiné léčivé přípravky

#### *Thyroxin*

Celková expozice (AUC) thyroxinu (po úpravě na endogenní hladiny) byla po podání jednorázové dávky levothyroxinu zvýšena o 33 %. Maximální expozice ( $C_{max}$ ) byla beze změny. Při léčbě pacientů semaglutidem a současně levothyroxinem je třeba zvážit monitorování parametrů štítné žlázy.

#### *Warfarin a další deriváty kumarinu*

Semaglutid neměnil hodnoty AUC ani  $C_{max}$  R- a S-warfarinu po jednorázové dávce warfarinu a farmakodynamické účinky warfarinu měřené podle mezinárodně normalizovaného poměru (international normalised ratio, INR) nebyly ovlivněny v klinicky relevantní míře. Nicméně, při současném užívání acenokumarolu a semaglutidu byly hlášeny případy snížení INR. Po zahájení léčby semaglutidem se však u pacientů užívajících warfarin nebo jiné deriváty kumarinu doporučuje časté monitorování INR.

#### *Rosuvastatin*

AUC rosuvastatinu byla při souběžném podávání se semaglutidem zvýšena o 41 % [90 % CI: 24; 60]. Vzhledem k širokému terapeutickému indexu rosuvastatinu se rozsah změn v expozici nepovažuje za klinicky relevantní.

#### *Digoxin, perorální antikoncepce, metformin, furosemid*

Při souběžném podávání se semaglutidem nebyla pozorována žádná klinicky relevantní změna AUC ani  $C_{max}$  digoxinu, perorální antikoncepce (obsahující ethinylestradiol a levonorgestrel), metforminu, nebo furosemidu.

Interakce s léčivými přípravky s velmi nízkou biologickou dostupností (F: 1 %) nebyly hodnoceny.

#### Účinky jiných léčivých přípravků na semaglutid

##### *Omeprazol*

Při užívání s omeprazolem nebyla pozorována žádná klinicky relevantní změna AUC ani  $C_{max}$  semaglutidu.

Ve studii hodnotící farmakokinetiku semaglutidu souběžně podávaného s pěti dalšími tabletami se AUC semaglutidu snížila o 34 % a  $C_{max}$  o 32 %. Z toho vyplývá, že přítomnost několika tablet v žaludku ovlivňuje absorpci semaglutidu, pokud jsou podány souběžně ve stejnou dobu. Po podání semaglutidu mají pacienti počkat 30 minut před užitím dalších perorálních léčivých přípravků (viz bod 4.2).

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku

Ženám ve fertilním věku se při léčbě semaglutidem doporučuje používat antikoncepci.

### Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Údaje o podávání semaglutidu těhotným ženám jsou omezené. Semaglutid se proto nemá v těhotenství používat. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo otěhotní, léčba semaglutidem se musí přerušit. Vzhledem k dlouhému poločasu se má léčba semaglutidem přerušit nejméně 2 měsíce před plánovaným těhotenstvím (viz bod 5.2).

### Kojení

U laktujících potkanů byl semaglutid, sodná sůl salkaprozátu a/nebo jejich metabolity vylučovány do mléka. Jelikož riziko pro kojene dítě nelze vyloučit, nemá se přípravek Rybelsus během kojení podávat.

### Fertilita

Účinek semaglutidu na fertilitu u člověka není znám. Semaglutid neovlivnil fertilitu u samců potkanů. U samic potkanů bylo při dávkách, které byly spojeny s úbytkem tělesné hmotnosti u matky, pozorováno prodloužení říje a malý pokles počtu ovulací (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Semaglutid nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně, zejména během zvyšování dávky se mohou vyskytnout závratě. Pokud se vyskytnou závratě, je třeba řídit nebo obsluhovat stroje s opatrností.

Při použití v kombinaci s deriváty sulfonylurey nebo inzulinem je třeba pacienty poučit, aby přijali opatření k prevenci hypoglykemie během řízení a obsluhy strojů (viz bod 4.4).

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

V 10 studiích fáze 3a bylo 5 707 pacientů vystaveno semaglutidu samotnému nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky ke snížení hladiny glukózy. Doba trvání léčby byla v rozsahu od 26 týdnů do 78 týdnů. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích byly gastrointestinální poruchy, včetně nauzey (velmi časté), průjmu (velmi časté) a zvracení (časté).

### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky zjištěné ve studiích fáze 3 (dále popsáno v bodě 5.1) a hlášených po uvedení na trh u pacientů s diabetem mellitem 2. typu. Frekvence výskytu nežádoucích účinků (kromě komplikací diabetické retinopatie, viz poznámka pod čarou u tabulky 1) vycházejí ze souboru studií fáze 3a s výjimkou kardiovaskulární studie.

Účinky uvedené níže jsou řazeny podle třídy orgánových systémů a absolutní frekvence výskytu. Frekvence výskytu jsou definovány takto: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ) a není známo: (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí podle klesající závažnosti.

**Tabulka 1 Frekvence nežádoucích účinků perorálního semaglutidu**

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita <sup>c</sup>	Anafylaktická reakce	
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie při použití s inzulínem nebo deriváty sulfonylurey <sup>a</sup>	Hypoglykemie při použití s jinými perorálními antidiabetiky <sup>a</sup> Snížená chuť k jídlu			
Poruchy oka		Komplikace diabetické retinopatie <sup>b</sup>			
Srdeční poruchy			Zvýšená srdeční frekvence		
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Průjem	Zvracení Bolest břicha Břišní distenze Zácpa Dyspepsie Gastritida Refluxní choroba jícnu Flatulence	Říhání Opožděné vyprazdňování žaludku	Akutní pankreatitida	Intestinální obstrukce <sup>d</sup>
Poruchy jater a žlučových cest			Cholelitiáza		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava			

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Vyšetření		Zvýšené hladiny lipázy Zvýšené hladiny amylázy	Snížená tělesná hmotnost		
Poruchy nervového systému		Závrať	Dysgeuzie		

<sup>a)</sup> Hypoglykemie definovaná jako hladina glukózy v krvi < 3,0 mmol/l nebo < 54 mg/dl.

<sup>b)</sup> Komplikace diabetické retinopatie se skládá z fotokoagulace sítnice, léčby intravitreálními přípravky, sklivcového krvácení a slepoty spojené s diabetem (méně časté). Frekvence výskytu vychází z kardiovaskulární studie se s. c. semaglutidem; nelze však vyloučit, že zjištěné riziko komplikací diabetické retinopatie neplatí také pro přípravek Rybelsus.

<sup>c)</sup> Skupinový termín, který také zahrnuje nežádoucí účinky související s přecitlivělostí, jako je vyrážka a kopřivka.

<sup>d)</sup> Z postmarketingových sledování.

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### *Hypoglykemie*

Závažná hypoglykemie byla pozorována především, když byl semaglutid používán s deriváty sulfonylurey (< 0,1 % subjektů, < 0,001 příhod/pacientorok) nebo inzulinem (1,1 % subjektů, 0,013 příhod/pacientorok). Bylo pozorováno několik epizod (0,1 % subjektů, 0,001 příhod/pacientorok) při podávání semaglutidu v kombinaci s jinými perorálními antidiabetiky než s deriváty sulfonylurey.

### *Gastrointestinální nežádoucí účinky*

Při léčbě semaglutidem se u 15 % pacientů vyskytla nauzea, u 10 % pacientů průjem a u 7 % pacientů zvracení. Většina příhod byla lehká až středně závažná a měla krátkou dobu trvání. Příhody vedly k přerušení léčby u 4 % subjektů. Příhody byly nejčastěji hlášeny v průběhu prvních měsíců léčby.

Akutní pankreatitida potvrzená rozhodnutím byla hlášena v klinických studiích fáze 3a, semaglutid (<0,1 %) a komparátor (0,2 %). V kardiovaskulární studii byla frekvence výskytu akutní pankreatitidy potvrzené rozhodnutím 0,1 % u semaglutidu a 0,2 % u placeba (viz bod 4.4).

### *Komplikace diabetické retinopatie*

V 2leté klinické studii se s. c. semaglutidem bylo hodnoceno 3 297 pacientů s diabetem 2. typu, s vysokým kardiovaskulárním rizikem, dlouhou dobou trvání diabetu a nedostatečně kontrolovanou hladinou glukózy v krvi. V této studii se posuzované příhody komplikací diabetické retinopatie vyskytly u více pacientů léčených s. c. semaglutidem (3,0 %) v porovnání s placebem (1,8 %). Tyto příhody byly pozorovány u pacientů na inzulinové léčbě se známou diabetickou retinopatií. Léčebný rozdíl se projevil záhy a přetrvával po celou dobu studie. Systematické vyhodnocování komplikací diabetické retinopatie bylo prováděno pouze v kardiovaskulární studii se s. c. semaglutidem.

V klinických studiích s přípravkem Rybelsus, které trvaly až 18 měsíců a zahrnovaly 6 352 pacientů s diabetem 2. typu, byly nežádoucí příhody související s diabetickou retinopatií hlášeny u obdobného podílu subjektů léčených semaglutidem (4,2 %) a komparátory (3,8 %).

### *Imunogenicitá*

V souladu s potenciálními imunogenními vlastnostmi léčivých přípravků obsahujících proteiny nebo peptidy se mohou u pacientů léčených semaglutidem tvořit protilátky. Podíl subjektů s pozitivními výsledky testů na protilátky proti semaglutidu v kterémkoli časovém bodě po zahájení léčby byl nízký (0,5 %) a žádné subjekty neměly na konci studie neutralizační protilátky proti semaglutidu ani protilátky proti semaglutidu s neutralizačním účinkem na endogenní GLP-1.



### *Zvýšená srdeční frekvence*

Při použití agonistů receptoru GLP-1 byla pozorována zvýšená srdeční frekvence. Ve studiích fáze 3a byly u pacientů léčených přípravkem Rybelsus pozorovány průměrné změny o 0 až 4 tepy za minutu oproti výchozím 69 až 76 tepům za minutu.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Účinky předávkování semaglutidem v klinických studiích mohou být spojeny s gastrointestinálními poruchami. V případě předávkování musí být zahájena vhodná podpůrná léčba podle klinických známek a příznaků, které se u pacienta vyskytnou. Může být nutné příznaky sledovat a léčit po delší období s ohledem na dlouhý poločas semaglutidu, který je přibližně 1 týden (viz bod 5.2). Pro předávkování semaglutidem neexistuje žádné specifické antidotum.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii diabetu, analoga GLP-1 (peptidu podobného glukagonu 1), ATC kód: A10BJ06

#### Mechanismus účinku

Semaglutid je analog GLP-1 s 94% sekvenční homologií s lidským GLP-1. Semaglutid působí jako agonista receptoru GLP-1, který se selektivně váže na receptor GLP-1, cíl přirozeného GLP-1, a aktivuje jej.

GLP-1 je fyziologický hormon, který má více úloh v regulaci glukózy a chuti k jídlu a v kardiovaskulárním systému. Účinky na glukózu a chuť k jídlu jsou specificky zprostředkovány receptory GLP-1 v pankreatu a mozku.

Semaglutid snižuje hladinu glukózy v krvi v závislosti na koncentraci glukózy tak, že při vysoké hladině glukózy v krvi stimuluje sekreci inzulínu a snižuje sekreci glukagonu. Mechanismus snižování hladiny glukózy v krvi zahrnuje rovněž mimé zpoždění vyprazdňování žaludku v časně postprandiální fázi. Při hypoglykémii snižuje semaglutid sekreci inzulínu a neovlivňuje sekreci glukagonu. Mechanismus účinku semaglutidu je nezávislý na cestě podání.

Semaglutid snižuje tělesnou hmotnost a množství tělesného tuku prostřednictvím snížení příjmu energie, což zahrnuje celkové snížení chuti k jídlu. Kromě toho semaglutid snižuje preferenci potravin s vysokým obsahem tuku.

Receptory GLP-1 jsou přítomny v srdci, cévách, imunitním systému a ledvinách. Semaglutid má v klinických studiích přínosný účinek na lipidy v plazmě, snižuje systolický krevní tlak a redukuje zánět. Ve studiích na zvířatech semaglutid oslabuje rozvoj aterosklerózy tím, že zabraňuje progresi aortálního plaku a redukuje zánět v plaku.

#### Farmakodynamické účinky

Níže popsaná farmakodynamická hodnocení byla provedena po 12 týdnech léčby perorálně podávaným semaglutidem.

### Hladiny glukózy nalačno a postprandiálně

Semaglutid snižuje koncentrace glukózy nalačno i postprandiálně. U pacientů s diabetem 2. typu vedla léčba semaglutidem v porovnání s placebem k relativnímu snížení hladiny glukózy o 22 % [13; 30] nalačno a o 29 % [19; 37] postprandiálně.

### Sekrece glukagonu

Semaglutid snižuje postprandiální koncentrace glukagonu. U pacientů s diabetem 2. typu vedl semaglutid k následujícím relativním snížením hladin glukagonu v porovnání s placebem: postprandiální glukagonová odpověď o 29 % [15; 41].

### Vyprazdňování žaludku

Semaglutid způsobuje mírné zpoždění časného postprandiálního vyprazdňování žaludku, s expozicí paracetamolu (AUC<sub>0-1h</sub>) 31 % [13; 46] nižší v první hodině po jídle, čímž se snižuje rychlost, jakou se glukóza postprandiálně dostává do krevního oběhu.

### Hladiny lipidů nalačno a postprandiálně

Semaglutid v porovnání s placebem snižoval koncentrace triglyceridů a VLDL cholesterolu nalačno o 19 % [8; 28] a 20 % [5; 33]. Postprandiální odpověď triglyceridů a VLDL cholesterolu na jídlo s vysokým obsahem tuku byla snížena o 24 % [9; 36] a 21 % [7; 32]. Hladina ApoB48 byla snížena ve stavu nalačno i postprandiálně o 25 % [2; 42] a 30 % [15; 43].

### Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku Rybelsus byla hodnocena v osmi globálních randomizovaných kontrolovaných studiích fáze 3a. V sedmi studiích bylo primárním cílem hodnocení glykemické účinnosti; v jedné studii bylo primárním cílem hodnocení kardiovaskulárních parametrů.

Studie zahrnovaly 8 842 randomizovaných pacientů s diabetem 2. typu (5 169 léčených semaglutidem), včetně 1 165 pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin. Průměrný věk pacientů byl 61 let (rozmezí 18 až 92 let), přičemž 40 % pacientů bylo ve věku  $\geq 65$  let a 8 % pacientů ve věku  $\geq 75$  let. Účinnost semaglutidu byla porovnávána s placebem nebo aktivními kontrolami (sitagliptinem, empagliflozinem a liraglutidem).

Účinnost semaglutidu nebyla ovlivněna výchozím věkem, pohlavím, rasou, etnickou příslušností, tělesnou hmotností, indexem BMI, dobou trvání diabetu, onemocněním horního gastrointestinálního traktu ani úrovní funkce ledvin.

### PIONEER 1 – monoterapie

Ve 26týdenní dvojitě zaslepené studii bylo 703 pacientů s diabetem 2. typu s nedostatečnou kontrolou pomocí diety a cvičení randomizováno do skupiny se 3 mg semaglutidu, 7 mg semaglutidu, 14 mg semaglutidu nebo placebem jednou denně.

**Tabulka 2 Výsledky 26týdenní studie porovnávající monoterapii semaglutidem s placebem (PIONEER 1)**

	<b>Semaglutid 7 mg</b>	<b>Semaglutid 14 mg</b>	<b>Placebo</b>
Celý analyzovaný soubor (n)	175	175	178
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Výchozí hodnota	8,0	8,0	7,9
Změna oproti výchozí hodnotě <sup>1</sup>	-1,2	-1,4	-0,3
Rozdíl oproti placebu <sup>1</sup> [95% CI]	-0,9 [-1,1; -0,6]*	-1,1 [-1,3; -0,9]*	-
<b>Pacienti (%), kteří dosáhli HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %</b>	69 <sup>§</sup>	77 <sup>§</sup>	31
<b>FPG (mmol/l)</b>			
Výchozí hodnota	9,0	8,8	8,9

	Semaglutid 7 mg	Semaglutid 14 mg	Placebo
Změna oproti výchozí hodnotě <sup>1</sup>	-1,5	-1,8	-0,2
Rozdíl oproti placebu <sup>1</sup> [95% CI]	-1,4 [-1,9; -0,8] <sup>§</sup>	-1,6 [-2,1; -1,2] <sup>§</sup>	-
<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>			
Výchozí hodnota	89,0	88,1	88,6
Změna oproti výchozí hodnotě <sup>1</sup>	-2,3	-3,7	-1,4
Rozdíl oproti placebu <sup>1</sup> [95% CI]	-0,9 [-1,9; 0,1]	-2,3 [-3,1; -1,5]*	-

<sup>1</sup> Bez ohledu na přerušení léčby nebo zahájení záchranné medikace (model smíšených vzorců za použití mnohonásobné imputace). \* p < 0,001 (neupravená 2stranná hodnota) pro superioritu, kontrolováno z hlediska mnohonásobnosti. § p < 0,05, nekontrolováno z hlediska mnohonásobnosti; u pacientů, kteří dosáhli HbA<sub>1c</sub> < 7,0 %, je hodnota p pro poměr pravděpodobnosti.

### PIONEER 2 – semaglutid vs. empagliflozin, oba v kombinaci s metforminem

V 52týdenní otevřené studii bylo 822 pacientů s diabetem 2. typu randomizováno do skupiny se 14 mg semaglutidu jednou denně nebo s 25 mg empagliflozinu jednou denně, vždy v kombinaci s metforminem.

**Tabulka 3 Výsledky 52týdenní studie porovnávající semaglutid s empagliflozinem (PIONEER 2)**

	Semaglutid 14 mg	Empagliflozin 25 mg
Celý analyzovaný soubor (n)	411	410
<b>26. týden</b>		
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Výchozí hodnota	8,1	8,1
Změna oproti výchozí hodnotě <sup>1</sup>	-1,3	-0,9
Rozdíl oproti empagliflozinu <sup>1</sup> [95% CI]	-0,4 [-0,6; -0,3]*	-
<b>Pacienti (%), kteří dosáhli HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %</b>	67 <sup>§</sup>	40
<b>FPG (mmol/l)</b>		
Výchozí hodnota	9,5	9,7
Změna oproti výchozí hodnotě <sup>1</sup>	-2,0	-2,0
Rozdíl oproti empagliflozinu <sup>1</sup> [95% CI]	0,0 [-0,2; 0,3]	-
<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>		
Výchozí hodnota	91,9	91,3
Změna oproti výchozí hodnotě <sup>1</sup>	-3,8	-3,7
Rozdíl oproti empagliflozinu <sup>1</sup> [95% CI]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
<b>52. týden</b>		
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Změna oproti výchozí hodnotě <sup>1</sup>	-1,3	-0,9
Rozdíl oproti empagliflozinu <sup>1</sup> [95% CI]	-0,4 [-0,5; -0,3] <sup>§</sup>	-
<b>Pacienti (%), kteří dosáhli HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %</b>	66 <sup>§</sup>	43
<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>		
Změna oproti výchozí hodnotě <sup>1</sup>	-3,8	-3,6
Rozdíl oproti empagliflozinu <sup>1</sup> [95% CI]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

<sup>1</sup> Bez ohledu na přerušení léčby nebo zahájení záchranné medikace (model smíšených vzorců za použití mnohonásobné imputace). \* p < 0,001 (neupravená 2stranná hodnota) pro superioritu, kontrolováno z hlediska mnohonásobnosti. § p < 0,05, nekontrolováno z hlediska mnohonásobnosti; u pacientů, kteří dosáhli HbA<sub>1c</sub> < 7,0 %, je hodnota p pro poměr pravděpodobnosti.

### PIONEER 3 – semaglutid vs. sitagliptin, vždy v kombinaci s metforminem nebo s metforminem a deriváty sulfonylurey

V 78týdenní dvojité zaslepené, dvojité maskované studii bylo 1 864 pacientů s diabetem 2. typu randomizováno do skupiny se 3 mg semaglutidu, 7 mg semaglutidu, 14 mg semaglutidu nebo 100 mg sitagliptinu jednou denně, vždy v kombinaci s metforminem samotným nebo s metforminem

a deriváty sulfonylurey. Snížení HbA<sub>1c</sub> a tělesné hmotnosti byla udržena po celou dobu trvání studie v délce 78 týdnů.

**Tabulka 4 Výsledky 78týdenní studie porovnávající semaglutid se sitagliptinem (PIONEER 3)**

	Semaglutid 7 mg	Semaglutid 14 mg	Sitagliptin 100 mg
Celý analyzovaný soubor (n)	465	465	467
<b>26. týden</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Výchozí hodnota	8,4	8,3	8,3
Změna oproti výchozí hodnotě <sup>1</sup>	-1,0	-1,3	-0,8
Rozdíl oproti sitagliptinu <sup>1</sup> [95% CI]	-0,3 [-0,4; -0,1]*	-0,5 [-0,6; -0,4]*	-
<b>Pacienti (%), kteří dosáhli HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %</b>	44 <sup>§</sup>	56 <sup>§</sup>	32
<b>FPG (mmol/l)</b>			
Výchozí hodnota	9,4	9,3	9,5
Změna oproti výchozí hodnotě <sup>1</sup>	-1,2	-1,7	-0,9
Rozdíl oproti sitagliptinu <sup>1</sup> [95% CI]	-0,3 [-0,6; 0,0] <sup>§</sup>	-0,8 [-1,1; -0,5] <sup>§</sup>	-
<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>			
Výchozí hodnota	91,3	91,2	90,9
Změna oproti výchozí hodnotě <sup>1</sup>	-2,2	-3,1	-0,6
Rozdíl oproti sitagliptinu <sup>1</sup> [95% CI]	-1,6 [-2,0; -1,1]*	-2,5 [-3,0; -2,0]*	-
<b>78. týden</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Změna oproti výchozí hodnotě <sup>1</sup>	-0,8	-1,1	-0,7
Rozdíl oproti sitagliptinu <sup>1</sup> [95% CI]	-0,1 [-0,3; 0,0] <sup>§</sup>	-0,4 [-0,6; -0,3] <sup>§</sup>	-
<b>Pacienti (%), kteří dosáhli HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %</b>	39 <sup>§</sup>	45 <sup>§</sup>	29
<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>			
Změna oproti výchozí hodnotě <sup>1</sup>	-2,7	-3,2	-1,0
Rozdíl oproti sitagliptinu <sup>1</sup> [95% CI]	-1,7 [-2,3; -1,0] <sup>§</sup>	-2,1 [-2,8; -1,5] <sup>§</sup>	-

<sup>1</sup> Bez ohledu na přerušení léčby nebo zahájení záchranné medikace (model smíšených vzorců za použití mnohonásobné imputace). \* p < 0,001 (neupravená 2stranná hodnota) pro superioritu, kontrolováno z hlediska mnohonásobnosti. § p < 0,05, nekontrolováno z hlediska mnohonásobnosti; u pacientů, kteří dosáhli HbA<sub>1c</sub> < 7,0 %, je hodnota p pro poměr pravděpodobnosti.

***PIONEER 4 – semaglutid vs. liraglutid a placebo, vždy v kombinaci s metforminem nebo s metforminem a inhibítorem SGLT2***

V 52týdenní dvojité zaslepené, dvojité maskované studii bylo 711 pacientů s diabetem 2. typu randomizováno do skupiny se 14 mg semaglutidu, 1,8 mg liraglutidu podávaného s. c. injekcí nebo placebem jednou denně, vždy v kombinaci s metforminem nebo s metforminem a inhibítorem SGLT2.

**Tabulka 5 Výsledky 52týdenní studie porovnávající semaglutid s liraglutidem a placebem (PIONEER 4)**

	Semaglutid 14 mg	Liraglutid 1,8 mg	Placebo
Celý analyzovaný soubor (n)	285	284	142
<b>26. týden</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Výchozí hodnota	8,0	8,0	7,9
Změna oproti výchozí hodnotě <sup>1</sup>	-1,2	-1,1	-0,2
Rozdíl oproti liraglutidu <sup>1</sup> [95% CI]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-	-
Rozdíl oproti placebu <sup>1</sup> [95% CI]	-1,1 [-1,2; -0,9]*	-	-
<b>Pacienti (%), kteří dosáhli HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %</b>	68 <sup>§,a</sup>	62	14
<b>FPG (mmol/l)</b>			
Výchozí hodnota	9,3	9,3	9,2

	<b>Semaglutid 14 mg</b>	<b>Liraglutid 1,8 mg</b>	<b>Placebo</b>
Změna oproti výchozí hodnotě <sup>1</sup>	-2,0	-1,9	-0,4
Rozdíl oproti liraglutidu <sup>1</sup> [95% CI]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Rozdíl oproti placebu <sup>1</sup> [95% CI]	-1,6 [-2,0; -1,3] <sup>§</sup>	-	-
<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>			
Výchozí hodnota	92,9	95,5	93,2
Změna oproti výchozí hodnotě <sup>1</sup>	-4,4	-3,1	-0,5
Rozdíl oproti liraglutidu <sup>1</sup> [95% CI]	-1,2 [-1,9; -0,6]*	-	-
Rozdíl oproti placebu <sup>1</sup> [95% CI]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-
<b>52. týden</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Změna oproti výchozí hodnotě <sup>1</sup>	-1,2	-0,9	-0,2
Rozdíl oproti liraglutidu <sup>1</sup> [95% CI]	-0,3 [-0,5; -0,1] <sup>§</sup>	-	-
Rozdíl oproti placebu <sup>1</sup> [95% CI]	-1,0 [-1,2; -0,8] <sup>§</sup>	-	-
<b>Pacienti (%), kteří dosáhli HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %</b>	61 <sup>§,a</sup>	55	15
<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>			
Změna oproti výchozí hodnotě <sup>1</sup>	-4,3	-3,0	-1,0
Rozdíl oproti liraglutidu <sup>1</sup> [95% CI]	-1,3 [-2,1; -0,5] <sup>§</sup>	-	-
Rozdíl oproti placebu <sup>1</sup> [95% CI]	-3,3 [-4,3; -2,4] <sup>§</sup>	-	-

<sup>1</sup> Bez ohledu na přerušení léčby nebo zahájení záchranné medikace (model smíšených vzorců za použití mnohonásobné imputace). \* p < 0,001 (neupravená 2stranná hodnota) pro superioritu, kontrolováno z hlediska mnohonásobnosti. § p < 0,05, nekontrolováno z hlediska mnohonásobnosti; u pacientů, kteří dosáhli HbA<sub>1c</sub> < 7,0 %, je hodnota p pro poměr pravděpodobnosti.

***PIONEER 5 – semaglutid vs. placebo, vždy v kombinaci s bazálním inzulínem samotným, metformínem a bazálním inzulínem nebo s metformínem a/nebo deriváty sulfonylurey, u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin***

Ve 26týdenní dvojitě zaslepené studii bylo 324 pacientů s diabetem 2. typu a středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) randomizováno do skupiny se 14 mg semaglutidu nebo placebem jednou denně. Hodnocený přípravek se přidával ke stabilnímu režimu antidiabetické léčby pacienta před studií.

**Tabulka 6 Výsledky 26týdenní studie porovnávající semaglutid s placebem u pacientů s diabetem 2. typu a středně těžkou poruchou funkce ledvin (PIONEER 5)**

	<b>Semaglutid 14 mg</b>	<b>Placebo</b>
Celý analyzovaný soubor (n)	163	161
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Výchozí hodnota	8,0	7,9
Změna oproti výchozí hodnotě <sup>1</sup>	-1,0	-0,2
Rozdíl oproti placebu <sup>1</sup> [95% CI]	-0,8 [-1,0; -0,6]*	-
<b>Pacienti (%), kteří dosáhli HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %</b>	58 <sup>§</sup>	23
<b>FPG (mmol/l)</b>		
Výchozí hodnota	9,1	9,1
Změna oproti výchozí hodnotě <sup>1</sup>	-1,5	-0,4
Rozdíl oproti placebu <sup>1</sup> [95% CI]	-1,2 [-1,7; -0,6] <sup>§</sup>	-
<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>		
Výchozí hodnota	91,3	90,4
Změna oproti výchozí hodnotě <sup>1</sup>	-3,4	-0,9
Rozdíl oproti placebu <sup>1</sup> [95% CI]	-2,5 [-3,2; -1,8]*	-

<sup>1</sup> Bez ohledu na přerušení léčby nebo zahájení záchranné medikace (model smíšených vzorců za použití mnohonásobné imputace). \* p < 0,001 (neupravená 2stranná hodnota) pro superioritu, kontrolováno z hlediska mnohonásobnosti. § p < 0,05, nekontrolováno z hlediska mnohonásobnosti; u pacientů, kteří dosáhli HbA<sub>1c</sub> < 7,0 %, je hodnota p pro poměr pravděpodobnosti.

PIONEER 7 – semaglutid vs. sitagliptin, vždy v kombinaci s metforminem, inhibitory SGLT2, deriváty sulfonylurey nebo thiazolidindiony. Studie s flexibilní úpravou dávky

V 52týdenní otevřené studii bylo 504 pacientů s diabetem 2. typu randomizováno do skupiny se semaglutidem (flexibilní úprava dávky 3 mg, 7 mg a 14 mg jednou denně) nebo se 100 mg sitagliptinu jednou denně, vždy v kombinaci s 1–2 perorálními léčivými přípravky snižujícími hladinu glukózy (metforminem, inhibitory SGLT2, deriváty sulfonylurey nebo thiazolidindiony). Dávka semaglutidu se upravovala každých 8 týdnů podle glykemické odpovědi a snášenlivosti pacienta. Dávka 100 mg sitagliptinu byla fixní. Účinnost a bezpečnost semaglutidu byla hodnocena v 52. týdnu.

V 52. týdnu byl podíl pacientů léčených 3 mg, 7 mg a 14 mg semaglutidu přibližně 10 %, respektive 30 % a 60 %.

**Tabulka 7 Výsledky 52týdenní studie s flexibilní úpravou dávky porovnávající semaglutid se sitagliptinem (PIONEER 7)**

	Semaglutid Flexibilní dávka	Sitagliptin 100 mg
Celý analyzovaný soubor (n)	253	251
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Výchozí hodnota	8,3	8,3
Pacienti (%), kteří dosáhli HbA <sub>1c</sub> <7,0 % <sup>1</sup>	58*	25
<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>		
Výchozí hodnota	88,9	88,4
Změna oproti výchozí hodnotě <sup>1</sup>	-2,6	-0,7
Rozdíl oproti sitagliptinu <sup>1</sup> [95% CI]	-1,9 [-2,6; -1,2]*	-

<sup>1</sup> Bez ohledu na přerušení léčby (16,6 % pacientů s flexibilní dávkou semaglutidu a 9,2 % pacientů se sitagliptinem, přičemž 8,7 %, respektive 4,0 % bylo z důvodu nežádoucích příhod) nebo zahájení záchranné medikace (model smíšených vzorců za použití mnohonásobné imputace). \* p < 0,001 (neupravená 2stranná hodnota) pro superioritu, kontrolováno z hlediska mnohonásobnosti (u pacientů, kteří dosáhli HbA<sub>1c</sub> < 7,0 %, je hodnota p pro poměr pravděpodobností).

PIONEER 8 – semaglutid vs. placebo, vždy v kombinaci s inzulinem a metforminem nebo bez metforminu

Ve 52týdenní dvojité zaslepené studii bylo 731 pacientů s diabetem 2. typu nedostatečně kompenzovaným pomocí inzulinu (bazálního, bazálního/bolusového nebo premixovaného) s metforminem nebo bez metforminu randomizováno do skupiny se 3 mg semaglutidu, 7 mg semaglutidu, 14 mg semaglutidu nebo placebem jednou denně.

**Tabulka 8 Výsledky 52týdenní studie porovnávající semaglutid s placebem v kombinaci s inzulinem (PIONEER 8)**

	Semaglutid 7 mg	Semaglutid 14 mg	Placebo
Celý analyzovaný soubor (n)	182	181	184
<b>26. týden (dávka inzulinu omezena na maximálně výchozí úroveň)</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Výchozí hodnota	8,2	8,2	8,2
Změna oproti výchozí hodnotě <sup>1</sup>	-0,9	-1,3	-0,1
Rozdíl oproti placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-0,9 [-1,1; -0,7]*	-1,2 [-1,4; -1,0]*	-
<b>Pacienti (%), kteří dosáhli HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %</b>	43 <sup>§</sup>	58 <sup>§</sup>	7
<b>FPG (mmol/l)</b>			
Výchozí hodnota	8,5	8,3	8,3
Změna oproti výchozí hodnotě <sup>1</sup>	-1,1	-1,3	0,3
Rozdíl oproti placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-1,4 [-1,9; -0,8] <sup>§</sup>	-1,6 [-2,2; -1,1] <sup>§</sup>	-
<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>			

	<b>Semaglutid 7 mg</b>	<b>Semaglutid 14 mg</b>	<b>Placebo</b>
Výchozí hodnota	87,1	84,6	86,0
Změna oproti výchozí hodnotě <sup>1</sup>	-2,4	-3,7	-0,4
Rozdíl oproti placebu <sup>1</sup> [95% CI]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-
<b>52. týden (dávka inzulínu neomezena)<sup>+</sup></b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Změna oproti výchozí hodnotě <sup>1</sup>	-0,8	-1,2	-0,2
Rozdíl oproti placebu <sup>1</sup> [95% CI]	-0,6 [-0,8; -0,4] <sup>§</sup>	-0,9 [-1,1; -0,7] <sup>§</sup>	-
<b>Pacienti (%), kteří dosáhli HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %</b>	40 <sup>§</sup>	54 <sup>§</sup>	9
<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>			
Změna oproti výchozí hodnotě <sup>1</sup>	-2,0	-3,7	0,5
Rozdíl oproti placebu <sup>1</sup> [95% CI]	-2,5 [-3,6; -1,4] <sup>§</sup>	-4,3 [-5,3; -3,2] <sup>§</sup>	-

<sup>1</sup> Bez ohledu na přerušení léčby nebo zahájení záchranné medikace (model smíšených vzorců za použití mnohonásobné imputace). \*  $p < 0,001$  (neupravená 2stranná hodnota) pro superioritu, kontrolováno z hlediska mnohonásobnosti. <sup>§</sup>  $p < 0,05$ , nekontrolováno z hlediska mnohonásobnosti; u pacientů, kteří dosáhli HbA<sub>1c</sub> < 7,0 %, je hodnota  $p$  pro poměr pravděpodobnosti. <sup>+</sup> Celková denní dávka inzulínu byla v 52. týdnu statisticky významně nižší u semaglutidu než u placeba.

### Kardiovaskulární zhodnocení

Ve dvojitě zaslepené studii (PIONEER 6) bylo 3 183 pacientů s diabetem 2. typu s vysokým kardiovaskulárním rizikem randomizováno do skupiny se 14 mg přípravku Rybelsus jednou denně nebo s placebem navíc ke standardní terapii. Medián doby sledování byl 16 měsíců.

Primární cílový parametr byl čas od randomizace do prvního výskytu závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE): úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozková příhoda.

Pacienti způsobilí pro vstup do studie byli: ve věku 50 let nebo více a se stanoveným kardiovaskulárním onemocněním a/nebo chronickým onemocněním ledvin nebo ve věku 60 let nebo více a pouze s kardiovaskulárními rizikovými faktory. Celkem mělo 1 797 (56,5 %) pacientů stanovené kardiovaskulární onemocnění bez chronického onemocnění ledvin, 354 (11,1 %) pacientů mělo pouze chronické onemocnění ledvin a 544 (17,1 %) pacientů mělo jak kardiovaskulární onemocnění, tak i onemocnění ledvin. 488 (15,3 %) pacientů mělo pouze kardiovaskulární rizikové faktory. Průměrný věk ve výchozím stavu byl 66 let a 68 % pacientů byli muži. Průměrná doba trvání diabetu byla 14,9 let a průměrný index BMI byl 32,3 kg/m<sup>2</sup>. Zdravotní anamnéza zahrnovala cévní mozkovou příhodu (11,7 %) a infarkt myokardu (36,1 %).

Celkový počet prvních příhod MACE byl 137: 61 (3,8 %) u semaglutidu a 76 (4,8 %) u placeba. Analýza času do první příhody MACE měla za výsledek HR 0,79 [0,57; 1,11]<sup>95% CI</sup>.





## Krevní tlak

Léčba semaglutidem snížila systolický krevní tlak o 2–7 mmHg.

## Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Rybelsus u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s diabetem 2. typu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Perorálně podávaný semaglutid má nízkou absolutní biologickou dostupnost a variabilní absorpci. Denní podávání podle doporučeného dávkování v kombinaci s dlouhým poločasem snižuje každodenní fluktuaci expozice.

Farmakokinetika semaglutidu byla rozsáhle popsána u zdravých subjektů a u pacientů s diabetem 2. typu. Po perorálním podání semaglutidu bylo dosaženo maximální plazmatické koncentrace za 1 hodinu po podání dávky. Expozice v ustáleném stavu bylo dosaženo po 4–5 týdnech při podávání jednou denně. U pacientů s diabetem 2. typu byly průměrné koncentrace v ustáleném stavu přibližně 6,7 nmol/l při dávce 7 mg semaglutidu a 14,6 nmol/l při dávce 14 mg semaglutidu; přičemž 90 % subjektů léčených semaglutidem 7 mg mělo průměrnou koncentraci mezi 1,7 a 22,7 nmol/l a 90 % subjektů léčených semaglutidem 14 mg mělo průměrnou koncentraci mezi 3,7 a 41,3 nmol/l. Systémová expozice semaglutidu se zvyšovala úměrně dávce.

Podle údajů získaných *in vitro* přispívá sodná sůl salkaprozátu k absorpci semaglutidu. K absorpci semaglutidu dochází převážně v žaludku.

Odhadovaná biologická dostupnost semaglutidu po perorálním podání je přibližně 1 % po perorálním podání. Variabilita absorpce mezi subjekty byla vysoká (variační koeficient byl přibližně 100 %). Odhad variability biologické dostupnosti u subjektů nebyl spolehlivý.

Absorpce semaglutidu se snižuje, pokud se užívá s jídlem nebo s velkým množstvím vody. Delší období nalačno po podání dávky vede k vyšší absorpci.

### Distribuce

Odhadovaný absolutní distribuční objem u subjektů s diabetem 2. typu je přibližně 8 l. Semaglutid se ve značné míře váže na plazmatické proteiny (> 99 %).

### Biotransformace

Semaglutid je metabolizován cestou proteolytického štěpení hlavního peptidového řetězce a sekvenční beta-oxidací postranního řetězce mastné kyseliny. Předpokládá se, že na metabolizaci semaglutidu se podílí enzym-neutrální endopeptidáza (NEP).

### Eliminace

Primárními cestami exkrece materiálu souvisejícího se semaglutidem je moč a stolice. Přibližně 3 % absorbované dávky se vylučuje v moči ve formě intaktního semaglutidu.

S poločasem eliminace přibližně 1 týden bude semaglutid přítomen v krevním oběhu asi 5 týdnů po poslední dávce. Clearance semaglutidu u pacientů s diabetem 2. typu je přibližně 0,04 l/h.

## Přecházení mezi perorálním a subkutánním (s. c.) podáním

Vliv přecházení mezi perorálním a s. c. semaglutidem nelze snadno předvídat z důvodu vysoké farmakokinetické variability perorálního semaglutidu. Expozice po perorálním semaglutidu 14 mg jednou denně je srovnatelná se s. c. semaglutidem 0,5 mg jednou týdně. Perorální dávka odpovídající 1,0 mg s. c. semaglutidu nebyla stanovena.

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

Podle údajů z klinických studií, které zahrnovaly pacienty ve věku až 92 let, neměl věk žádný vliv na farmakokinetiku semaglutidu.

#### *Pohlaví*

Pohlaví nemělo žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku semaglutidu.

#### *Rasa a etnická příslušnost*

Rasa (bílá, černá nebo afroamerická, asijská) ani etnická příslušnost (hispánská či latinskoamerická, jiná než hispánská či latinskoamerická) neměly žádný vliv na farmakokinetiku semaglutidu.

#### *Tělesná hmotnost*

Tělesná hmotnost měla vliv na expozici semaglutidu. Vyšší tělesná hmotnost byla spojena s nižší expozicí. Semaglutid poskytoval adekvátní systémovou expozici při tělesné hmotnosti v rozsahu 40–188 kg hodnoceném v klinických studiích.

#### *Porucha funkce ledvin*

Porucha funkce ledvin neovlivnila farmakokinetiku semaglutidu v klinicky relevantní míře. Farmakokinetika semaglutidu byla hodnocena ve studii s 10 po sobě následujícími dny podávání semaglutidu jednou denně u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin na dialýze v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. To bylo na základě údajů ze studií fáze 3a prokázáno také u subjektů s diabetem 2. typu a poruchou funkce ledvin.

#### *Porucha funkce jater*

Porucha funkce jater neovlivnila farmakokinetiku semaglutidu v klinicky relevantní míře. Farmakokinetika semaglutidu byla hodnocena ve studii s 10 po sobě následujícími dny podávání semaglutidu jednou denně u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater v porovnání se subjekty s normální funkcí jater.

#### *Onemocnění horního gastrointestinálního traktu*

Onemocnění horního gastrointestinálního traktu (chronická gastritida a/nebo refluxní choroba jícnu) neovlivnila farmakokinetiku semaglutidu v klinicky relevantní míře. Farmakokinetika byla hodnocena u pacientů s diabetem 2. typu s onemocněním horního gastrointestinálního traktu nebo bez něj, kterým byl podáván semaglutid jednou denně po dobu 10 po sobě následujících dní. To bylo na základě údajů ze studií fáze 3a prokázáno také u subjektů s diabetem 2. typu a onemocněním horního gastrointestinálního traktu.

#### *Pediatrická populace*

Semaglutid nebyl u pediatrických pacientů hodnocen.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

Nonletální tumory C-buněk štítné žlázy pozorované u hlodavců jsou skupinovým účinkem agonistů receptoru GLP-1. Ve 2letých studiích kancerogenity na potkanech a myších způsoboval semaglutid při

klinicky relevantních expozicích tumory C-buněk štítné žlázy. Žádné jiné tumory spojené s léčbou nebyly pozorovány. Tumory C-buněk u hlodavců jsou způsobeny nongenotoxickým, specifickým receptorem GLP-1 zprostředkovaným mechanismem, na který jsou hlodavci zvláště citliví. Význam pro člověka je považován za nízký, ale nemůže být zcela vyloučen.

Ve studiích fertility u potkanů neovlivnil semaglutid páření ani samčí fertilitu. U potkaních samic bylo při dávkách, které byly spojeny s úbytkem tělesné hmotnosti matky, pozorováno prodloužení estrálního cyklu a malý pokles žlutých tělísek (ovulací).

Ve studiích embryofetálního vývoje u potkanů způsoboval semaglutid embryotoxicitu při nižších než klinicky významných expozicích. Semaglutid způsoboval značná snížení tělesné hmotnosti matek a snižoval přežívání a růst embryí. U plodů byly pozorovány závažné kosterní a viscerální malformace, včetně účinků na dlouhé kosti, žebra, obratle, ocas, krevní cévy a mozkové komory. Hodnocení mechanismu naznačují, že na embryotoxicitě se podílela receptorem GLP-1 zprostředkovaná porucha nutričního zásobování embrya přes žloutkový váček potkanů. Vzhledem k druhovým rozdílům v anatomii a funkci žloutkového váčku a vzhledem k nedostatečné expresi receptoru GLP-1 v žloutkovém váčku nehumánních primátů se má za to, že tento mechanismus pravděpodobně není pro člověka relevantní. Přímý účinek semaglutidu na plod však nelze vyloučit.

Ve studiích vývojové toxicity u králíků a makaků jávských byla při klinicky relevantních expozicích pozorována zvýšená ztráta březosti a mírně zvýšená incidence fetálních abnormalit. Tato zjištění jsou ve shodě se značným úbytkem tělesné hmotnosti matek až o 16 %. Zda mají tyto účinky souvislost se sníženým příjmem potravy u matek v důsledku přímého účinku GLP-1, není známo.

Postnatální růst a vývoj byly hodnoceny u makaků jávských. Mláďata byla při porodu trochu menší, ale během období kojení se zotavila.

U juvenilních potkanů semaglutid způsoboval opožděné pohlavní dospívání u sameců i u samic. Toto opoždění nemělo žádný dopad na fertilitu a reprodukční schopnost žádného z pohlaví ani na schopnost samic donosit plod.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Sodná sůl salkaprozátu  
Povidon K90  
Mikrokrytalická celulóza  
Magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

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

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původním blistrovém obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al/Al blistry.

Velikosti balení 3 mg tablety: 10, 30, 60, 90 a 100 tablet.

Velikosti balení 7 mg tablety: 10, 30, 60, 90 a 100 tablet.

Velikosti balení 14 mg tablety: 10, 30, 60, 90 a 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 03. dubna 2020

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE  
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

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

Novo Nordisk Pharmaceutical Industries Inc.  
3612 Powhatan Road  
Clayton  
North Carolina 27527-9217  
Spojené státy americké

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rybelsus 3 mg tablety  
semaglutid

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tableta obsahuje 3 mg semaglutidu

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sodík.  
Další podrobnosti viz příbalová informace

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 tablet  
30 tablet  
60 tablet  
90 tablet  
100 tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Perorální podání  
Jak užívat Rybelsus  
Užívejte na lačný žaludek kdykoli během dne  
Tabletu užíjte celou a zapijte douškem vody (nejvýše 120 ml). Nedělte ji, nedrtěte ani nežvýkejte  
Před jídlem, pitím nebo užitím jiných perorálních léků počkejte nejméně 30 minut

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním blistrovém obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č. š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rybelsus 3 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rybelsus 3 mg tablety  
semaglutid

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novo Nordisk A/S

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č. š.:

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rybelsus 7 mg tablety  
semaglutid

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tableta obsahuje 7 mg semaglutidu

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sodík.  
Další podrobnosti viz příbalová informace

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 tablet  
30 tablet  
60 tablet  
90 tablet  
100 tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Perorální podání  
Jak užívat Rybelsus  
Užívejte na lačný žaludek kdykoli během dne  
Tabletu užíjte celou a zapijte douškem vody (nejvýše 120 ml). Nedělte ji, nedrťte ani nežvýkejte  
Před jídlem, pitím nebo užitím jiných perorálních léků počkejte nejméně 30 minut

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním blistrovém obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č. š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rybelsus 7 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rybelsus 7 mg tablety  
semaglutid

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novo Nordisk A/S

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č. š.:

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rybelsus 14 mg tablety  
semaglutid

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tableta obsahuje 14 mg semaglutidu

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sodík.  
Další podrobnosti viz příbalová informace

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 tablet  
30 tablet  
60 tablet  
90 tablet  
100 tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Perorální podání  
Jak užívat Rybelsus  
Užívejte na lačný žaludek kdykoli během dne  
Tabletu užíjte celou a zapijte douškem vody (nejvýše 120 ml). Nedělte ji, nedrt'te ani nežvýkejte  
Před jídlem, pitím nebo užitím jiných perorálních léků počkejte nejméně 30 minut

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:



**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním blistrovém obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č. š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rybelsus 14 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Rybelsus 14 mg tablety  
semaglutid

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novo Nordisk A/S

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č. š.:

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro pacienta

### Rybelsus 3 mg tablety Rybelsus 7 mg tablety Rybelsus 14 mg tablety semaglutid

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

#### **Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Rybelsus a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rybelsus užívat
3. Jak se přípravek Rybelsus užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Rybelsus uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Rybelsus a k čemu se používá**

Rybelsus obsahuje léčivou látku semaglutid. To je lék, který se používá ke snížení hladin cukru v krvi.

Přípravek Rybelsus se používá k léčbě dospělých (ve věku 18 let a starších) s diabetem 2. typu, pokud dieta a cvičení nestačí:

- samostatně – pokud nemůžete užívat metformin (další lék k léčbě diabetu) nebo
- s dalšími léky k léčbě diabetu – pokud tyto léky nezajišťují dostatečnou kontrolu hladin cukru v krvi. Mohou to být léky, které užíváte ústy nebo si podáváte injekčně, jako například inzulin.

Je důležité, abyste pokračoval(a) s naplánovanou dietou a cvičením podle dohody s Vaším lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

#### **Co je to diabetes 2. typu?**

Diabetes 2. typu je stav, při kterém Vaše tělo nevytváří dostatek inzulinu a inzulin, který Vaše tělo vytváří, nesnižuje hladinu cukru v krvi tak, jak by měl. V některých případech může Vaše tělo produkovat příliš mnoho cukru v krvi. Pokud se Vaše hladina cukru v krvi zvyšuje a zůstává vysoká po dlouhou dobu, může to mít škodlivé účinky, jako jsou srdeční problémy, onemocnění ledvin, oční poruchy a špatný oběh v končetinách. Proto je důležité udržovat hladiny cukru v krvi v normálním rozmezí.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rybelsus užívat

### Přípravek Rybelsus neužívejte

- jestliže jste alergický(á) na semaglutid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Rybelsus se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, zaznamenejte název a číslo šarže (uvedené na vnějším obalu a blistru) přípravku, který užíváte a poskytněte tyto informace při hlášení jakýchkoli nežádoucích účinků.

#### Všeobecné:

Tento přípravek není stejný jako inzulin a nesmíte jej používat, jestliže:

- máte diabetes 1. typu (Vaše tělo neprodukuje vůbec žádný inzulin)
- se u Vás rozvine diabetická ketoacidóza. To je komplikace diabetu doprovázená vysokou hladinou cukru v krvi, potížemi s dýcháním, zmateností, nadměrnou žízní, nasládlým zápachem dechu nebo nasládlou či kovovou chutí v ústech.

#### Žaludeční a střevní problémy a dehydratace

Během léčby tímto přípravkem můžete mít pocit na zvracení (nauzeu) nebo Vám může být špatně (zvracení) nebo můžete mít průjem. Tyto nežádoucí účinky mohou způsobit dehydrataci (ztrátu tekutin). Je důležité pít dostatečné množství tekutin, aby se předešlo dehydrataci. Je to zejména důležité, pokud máte potíže s ledvinami. Pokud máte nějaké otázky či obavy, poraďte se se svým lékařem.

#### Silná a přetrvávající bolest žaludku, která by mohla být způsobena zánětem slinivky břišní (pankreatu)

Pokud máte silné a přetrvávající bolesti v oblasti žaludku, ihned navštivte lékaře, protože by to mohla být známka zánětu slinivky břišní (akutní pankreatidy).

#### Nízká hladina cukru v krvi (hypoglykemie)

Při užívání derivátů sulfonylurey nebo inzulinu s přípravkem Rybelsus se může zvýšit riziko nízké hladiny cukru v krvi (hypoglykemie). Varovné známky nízkých hladin cukru v krvi viz bod 4.

Lékař Vás může požádat o vyšetření hladin cukru v krvi. To pomůže při rozhodování, zda je nutno dávku derivátů sulfonylurey nebo inzulinu změnit, aby se snížilo riziko nízké hladiny cukru v krvi.

#### Diabetické oční onemocnění (retinopatie)

Rychlé zlepšení kontroly hladiny cukru v krvi může vést k dočasnému zhoršení diabetického očního onemocnění. Jestliže máte diabetické oční onemocnění a během užívání tohoto přípravku máte problémy s očima, sdělte to svému lékaři.

#### Léčebná odpověď

Pokud je léčebná odpověď semaglutidu nižší, než se očekávalo, může to být z důvodu nízké absorpce způsobené variabilitou absorpce a nízkou absolutní biologickou dostupností. Pro optimální účinek semaglutidu je třeba postupovat podle pokynů uvedených v bodě 3.

#### **Děti a dospívající**

Vzhledem k tomu, že bezpečnost a účinnost tohoto přípravku u dětí a dospívajících do 18 let nebyly stanoveny, tento přípravek se v této věkové skupině nedoporučuje.

#### **Další léčivé přípravky a přípravek Rybelsus**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zvláště informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud používáte léky obsahující některou z následujících látek:

- levothyroxin, který se užívá při onemocnění štítné žlázy. Je to z toho důvodu, že Váš lékař může potřebovat kontrolovat hladiny thyroïdů, pokud užíváte přípravek Rybelsus společně s levothyroxinem.
- warfarin nebo podobné léky ke snížení srážlivosti krve užívané ústy (perorální antikoagulancia). Možná budete potřebovat časté krevní testy ke stanovení rychlosti srážlivosti krve.
- Pokud používáte inzulín, lékař Vám řekne, jak snížit dávku inzulínu, a doporučí Vám častěji sledovat hladinu cukru v krvi, abyste se vyhnul(a) hyperglykémii (vysoká hladina cukru v krvi) a diabetické ketoacidóze (komplikace diabetu, ke které dochází, když tělo není schopné rozkládat glukózu, protože nemá dostatek inzulínu).

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Tento přípravek se nesmí v těhotenství užívat, protože není známo, zda má vliv na nenarozené dítě. Z toho důvodu se při užívání tohoto přípravku doporučuje používat antikoncepci. Pokud si přejete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem o tom, jak změnit léčbu, protože musíte přestat tento přípravek užívat alespoň 2 měsíce předem. Pokud během užívání tohoto přípravku otěhotníte, ihned to sdělte svému lékaři, protože bude nutné změnit léčbu.

Tento přípravek neužívejte, jestliže kojíte, protože není známo, zda přechází do mateřského mléka.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Je nepravděpodobné, že by přípravek Rybelsus ovlivňoval Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Někteří pacienti mohou při užívání přípravku Rybelsus pociťovat závrať. Pokud pociťujete závrať, buďte při řízení nebo obsluhování strojů obzvláště opatrní. Další informace získáte od svého lékaře.

Jestliže tento přípravek užíváte v kombinaci s deriváty sulfonylurey nebo inzulínem, může se vyskytnout nízká hladina cukru v krvi (hypoglykémie), která může snižovat Vaši schopnost se koncentrovat. Neříďte ani neobsluhujte stroje, pokud se objeví jakékoli známky nízké hladiny cukru v krvi. Informace týkající se zvýšeného rizika nízké hladiny cukru v krvi viz bod 2 „Upozornění a opatření“ a informace o varovných znamkách nízké hladiny cukru v krvi viz bod 4. Další informace Vám sdělí lékař.

### **Přípravek Rybelsus obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje 23 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné tabletě. To odpovídá 1 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

## **3. Jak se přípravek Rybelsus užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Kolik přípravku se užívá**

- Počáteční dávka přípravku je jedna 3mg tableta jednou denně po dobu jednoho měsíce.
- Po jednom měsíci Vám lékař dávku zvýší na 7 mg jednou denně.
- Lékař Vám může zvýšit dávku na 14 mg jednou denně, pokud při dávce 7 mg jednou denně nebude hladina cukru v krvi dostatečně kontrolována.

Lékař Vám předepíše přípravek v síle, která je pro Vás vhodná. Neměňte dávku, pokud Vám to nedoporučil lékař. Nedoporučuje se užívání dvou 7mg tablet k dosažení účinku jedné 14mg tablety, protože to nebylo hodnoceno.

### **Užívání tohoto přípravku**

- Tabletu přípravku Rybelsus užíjte na lačný žaludek kdykoli během dne.
- Tabletu přípravku Rybelsus polkněte celou a zapijte douškem vody (nejvýše 120 ml). Tabletu nedělte, nedrťte ani nekousejte, protože není známo, zda to má vliv na vstřebávání semaglutidu.
- Po užití tablety přípravku Rybelsus počkejte nejméně 30 minut do požití prvního jídla nebo pití v daný den nebo užití jiných perorálních přípravků. Čekání méně než 30 minut snižuje vstřebávání semaglutidu.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Rybelsus, než jste měl(a)**

Pokud užijete více přípravku Rybelsus, než jste měl(a), sdělte to ihned svému lékaři. Mohou se u Vás objevit nežádoucí účinky, jako je pocit na zvracení (nauzea).

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Rybelsus**

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, vynechte zapomenutou dávku a další den užíjte svou obvyklou dávku.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Rybelsus**

Nepřestávejte užívat tento přípravek, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem. Pokud ho přestanete užívat, mohou se Vám zvýšit hladiny cukru v krvi.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

### **Závažné nežádoucí účinky**

**Časté** (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- komplikace diabetického očního onemocnění (retinopatie) – je třeba, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud během léčby tímto přípravkem máte problémy se zrakem, jako jsou změny vidění

**Vzácné** (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)

- závažné alergické reakce (anafylaktické reakce). Pokud se u Vás objeví příznaky, jako jsou dýchací obtíže, otoky obličeje a hrdla, sípot, rychlý srdeční tep, bledá a chladná kůže, pocit závratě nebo slabosti, musíte okamžitě vyhledat lékařskou pomoc a ihned informovat svého lékaře.
- zánět slinivky břišní (akutní pankreatitida), který může způsobit těžkou bolest v žaludku a zádech, která neodezní. Pokud se u Vás takové příznaky objeví, musíte okamžitě navštívit lékaře.

**Není známo** (z dostupných údajů nelze četnost určit)

- Neprůchodnost střev. Těžká forma zácpy s dalšími příznaky, jako je bolest žaludku, nadýmání, zvracení atd.

### **Další nežádoucí účinky**

**Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- pocit na zvracení (nauzea) – ten obvykle časem přejde
- průjem – ten obvykle časem přejde
- nízká hladina cukru v krvi (hypoglykemie), pokud se tento přípravek užívá s léky, které obsahují deriváty sulfonylurey nebo inzulin. Lékař Vám může snížit dávku těchto léků dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Varovné známky nízké hladiny cukru v krvi se mohou objevit náhle. Mohou zahrnovat: chladný pot, chladnou bledou kůži, bolest hlavy, rychlý srdeční tep, pocit na zvracení (nauzeu) nebo pocit velkého hladu, změny vidění, pocit ospalosti nebo slabosti, pocit nervozity, úzkosti nebo zmatenosti, potíže s koncentrací nebo třes.

Váš lékař Vám řekne, jak nízkou hladinu cukru v krvi léčit a co dělat, když zaznamenáte tyto varovné známky.

**Časté** (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- nízká hladina cukru v krvi (hypoglykémie), pokud je tento léčivý přípravek užíván s jinými perorálními léky proti diabetu, než jsou deriváty sulfonylurey nebo inzulin
- nevolnost (zvracení)
- podráždění žaludku nebo porucha trávení
- zánět žaludku (gastritida) – známky zahrnují bolest žaludku, pocit na zvracení (nauzeu) nebo nevolnost (zvracení)
- reflux neboli pálení žáhy – rovněž označované jako „gastroezofageální refluxní choroba“
- bolest žaludku
- nadmutí břicha
- zácpa
- únava
- snížená chuť k jídlu
- plynatost (flatulence)
- zvýšení hladin enzymů slinivky břišní (např. lipázy a amylázy) prokázané v krevních testech
- pocit závratě.

**Méně časté** (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- snížení tělesné hmotnosti
- žlučové kameny
- říhání
- rychlý pulz
- alergické reakce jako vyrážka, svědění nebo kopřivka
- opožděné vyprazdňování žaludku
- změna chuti.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Rybelsus uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a na krabičce za „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.



## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Rybelsus obsahuje

- Léčivou látkou je semaglutid. Jedna tableta obsahuje 3, 7 nebo 14 mg semaglutidu.
- Dalšími složkami jsou sodná sůl salkaprozátu, povidon K90, mikrokrytalická celulóza, magnesium-stearát.

### Jak přípravek Rybelsus vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety přípravku Rybelsus 3 mg jsou bílé až světle žluté a mají oválný tvar (7,5 mm x 13,5 mm). Na jedné straně mají označení „3“ a na druhé straně „novo“.

Tablety přípravku Rybelsus 7 mg jsou bílé až světle žluté a mají oválný tvar (7,5 mm x 13,5 mm). Na jedné straně mají označení „7“ a na druhé straně „novo“.

Tablety přípravku Rybelsus 14 mg jsou bílé až světle žluté a mají oválný tvar (7,5 mm x 13,5 mm). Na jedné straně mají označení „14“ a na druhé straně „novo“.

3mg, 7mg, 14mg tablety jsou dostupné v Al/Al blistrech o velikostech balení 10, 30, 60, 90 a 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

### Další zdroje informací

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

**PŘÍLOHA IV**  
**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI**

## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) semaglutidu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům o interakci mezi semaglutidem a dalšími kumarinovými deriváty ze spontánních hlášení, včetně šesti případů s blízkou časovou souvislostí, pozitivní de-challenge v jednom případě a pozitivní de-challenge a re-challenge v jednom případě, považuje výbor PRAC příčinný vztah mezi semaglutidem a interakcí s dalšími kumarinovými deriváty za přinejmenším opodstatněně možný. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku u přípravků obsahujících semaglutid by měly být odpovídajícím způsobem upraveny.

Vzhledem k dostupným údajům o střevní obstrukci z literatury a spontánních hlášení, včetně 17 případů s blízkou časovou souvislostí, pozitivní de-challenge v deseti případech a pozitivní de-challenge a re-challenge v jednom případě, považuje výbor PRAC příčinný vztah mezi semaglutidem a střevní obstrukcí za přinejmenším opodstatněně možný. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku u přípravků obsahujících semaglutid by měly být odpovídajícím způsobem upraveny.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se semaglutidu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících semaglutid zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.