

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rybelsus 3 mg tabletid
Rybelsus 7 mg tabletid
Rybelsus 14 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Rybelsus 3 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 3 mg semaglutidi*.

Rybelsus 7 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 7 mg semaglutidi*.

Rybelsus 14 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 14 mg semaglutidi*.

*Inimese glükagoonitaolise peptiid-1 (GLP-1) analoog, mis on toodetud *Saccharomyces cerevisiae* rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 23 mg naatriumi olenemata tableti tugevusest.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Rybelsus 3 mg tabletid

Valge või helekollane ovaalne tablett (7,5 mm x 13,5 mm), mille ühel küljel on pimetrükk '3' ja teisel küljel 'novo'.

Rybelsus 7 mg tabletid

Valge või helekollane ovaalne tablett (7,5 mm x 13,5 mm), mille ühel küljel on pimetrükk '7' ja teisel küljel 'novo'.

Rybelsus 14 mg tabletid

Valge või helekollane ovaalne tablett (7,5 mm x 13,5 mm), mille ühel küljel on pimetrükk '14' ja teisel küljel 'novo'.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rybelsus on näidustatud ebapiisavalt kontrollitud 2. tüüpi diabeedi raviks täiskasvanutele lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele

- monoteraapiana, kui metformiin on talumatuse või vastunäidustuste tõttu sobimatu
- kombinatsioonis teiste diabeediravimitega.

Uuringute tulemusi erinevate kombinatsioonide, vere glükoosisisalduse kontrolli ja kardiovaskulaarsete episoodide ning uuritud populatsioonide kohta vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Algannus on 3 mg semaglutiiidi üks kord ööpäevas ühe kuu jooksul. Pärast ühte kuud tuleks annust suurendada püsiannuseni 7 mg kord ööpäevas. Pärast vähemalt 1 kuu jooksul püsiannusena 7 mg üks kord ööpäevas manustamist võib vere glükoosisisalduse kontrolli edasiseks parandamiseks suurendada püsiannust 14 mg-ni kord ööpäevas.

Semaglutiiidi maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 14 mg. Kahe 7 mg tableti manustamist 14 mg annuse efekti saavutamiseks ei ole uuritud ja seetõttu seda ei soovitata.

Suukaudse ja subkutaanse (s.c.) semaglutiiidi vahetamise kohta vt lõik 5.2.

Kui semaglutiiidi kasutatakse koos metformiiniga ja/või naatriumi-glükoosi kotransporteri-2 inhibiitoriga (SGLT2i) või tiasolidiindiooniga, võib metformiini ja/või SGLT2i või tiasolidiindiooni annus jääda endiseks.

Kui semaglutiiidi kasutatakse koos sulfonüüluurea või insuliiniga, tuleks kaaluda sulfonüüluurea või basaalsuliini annuse vähendamist, et vähendada hüpoglükeemia ohtu (vt lõik 4.4 ja 4.8).

Semaglutiiidi annuse kohandamiseks pole patsiendil endal vaja glükoosisisaldust jälgida. Patsiendipoolne vere glükoosisisalduse jälgimine on vajalik sulfonüüluurea või insuliini annuse kohandamiseks, eeskätt ravi alustamisel semaglutiidiga ja insuliini annuse vähendamisel. Insuliini annust on soovitatav vähendada etapiviisiliselt.

Ununenud annus

Kui ravim jääb mõnel korral manustamata, tuleks ununenud annus vahele jätta ja võtta järgmine annus järgmisel päeval.

Eripopulatsioonid

Eakad patsiendid

Annust ei ole tarvis kohandada vanuse põhjal. Kliiniline kogemus vähemalt 75-aastaste patsientidega on piiratud (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge, mõõduka või raske neerukahjustuse korral ei ole annuse kohandamine vajalik. Semaglutiiidi kasutamise kogemus raske neerukahjustusega patsientidega on piiratud. Semaglutiid ei ole soovitatav lõppstaadiumi neeruhaigusega patsientidele (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Annuse kohandamine maksakahjustusega patsientidel ei ole vajalik. Semaglutüidi kasutamise kogemus raske maksakahjustusega patsientidega on piiratud. Nende patsientide ravimisel semaglutüidiga tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Rybelsus' e ohutust ja efektiivsust lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Rybelsus on tablett, mida tuleb manustada kord ööpäevas suu kaudu.

- Seda ravimit tuleks võtta tühja kõhuga päeva jooksul.
- Ravim tuleks alla neelata tervelt koos väheses veega (kuni poole klaasi veega, mis vastab 120 ml-le). Tablette ei tohi poolitada, purustada ega närida, sest pole teada, kuidas see mõjutab semaglutüidi imendumist.
- Pärast ravimi manustamist peab patsient ootama enne söömist, joomist või teiste suukaudsete ravimite manustamist vähemalt 30 minutit. Kui vahe on väiksem kui 30 minutit, võib semaglutüid halvemini imenduda (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldteave

Semaglutüidi ei tohi kasutada 1. tüüpi diabeediga patsientidel ega diabeetilise ketoatsidoosi raviks. Insuliinisõltuvatel patsientidel, kes alustasid ravi GLP-1 retseptori agonistiga, on pärast insuliini järsku ärajätmist või annuse vähendamist teatatud diabeetilisest ketoatsidoosist (vt lõik 4.2).

Ravikogemus puudub NYHA IV klassi südame paispuudulikkusega patsientide osas ja seepärast semaglutüidi nendele patsientidele ei soovitata.

Semaglutüidi kasutamise kogemus patsientidel, kellele on teostatud bariaatiline operatsioon, puudub.

Seedetrakti toimed ja dehüdratsioon

GLP-1 retseptori agonistide kasutamist võib seostada seedetrakti häiretega, mis võivad põhjustada dehüdratsiooni, mis omakorda võib harvadel juhtudel põhjustada neerufunktsiooni halvenemist (vt lõik 4.8). Semaglutüidiga ravitud patsiente tuleb teavitada võimalikust dehüdratsiooni ohust seoses seedetrakti kõrvaltoimetega ja võtta kasutusele ettevaatusabinõud vedelikuvaeguse vältimiseks.

Äge pankreatiit

GLP-1 retseptori agonistide kasutamisel on esinenud ägedat pankreatiiti. Patsiente tuleb teavitada ägeda pankreatiidi iseloomulikest sümptomitest. Kui kahtlustatakse pankreatiiti, tuleb semaglutüidi kasutamine katkestada. Kui pankreatiidi esinemine on tõendatud, ei tohi semaglutüidiga uuesti alustada. Ettevaatlik tuleb olla pankreatiiti põdenud patsientide ravimisel.

Hü�oglükeemia

Patsientidel, keda ravitakse semaglutüüdi ja sulfonüüluurea või insuliini kombinatsiooniga, võib suureneha hüpoglükeemia oht (vt lõik 4.8). Semaglutüüdravi alustamisel saab hüpoglükeemia riski vähendada sulfonüüluurea või insuliini annuse vähendamisega (vt lõik 4.2).

Diabeetiline retinopaatia

Diabeetilise retinopaatiaga patsientidel, keda ravitakse insuliini ja nahaaluselt manustatava semaglutüüdigaga, on täheldatud diabeetilise retinopaatia komplikatsioonide väljakujunemise riski suurenemist. Seda riski ei saa välistada suukaudselt manustatava semaglutüüdi kasutamisel (vt andmeid lõigus 4.8). Diabeetilise retinopaatiaga patsientide korral tuleb semaglutüüdi kasutamisega olla ettevaatlik. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja ravida vastavalt ravijuhenditele. Vere glükoosisalduse kontrolli kiiret paranemist on seostatud diabeetilise retinopaatia ajutise halvenemisega, kuid ka teisi toimetehhanisme ei saa välistada. Pikaajaline glükeemiline kontroll vähendab diabeetilise retinopaatia riski.

Ravivastus

Semaglutüüdi optimaalse toime saavutamiseks on soovitatav järgida annustamisskeemi. Kui ravivastus semaglutüüdigaga on oodatust madalam, peab raviarst olema teadlik, et semaglutüüdi imendumine on väga erinev ja võib olla minimaalne (2...4% patsientidel imendumine puudub) ning semaglutüüdi absoluutne biosaadavus on madal.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab 23 mg naatriumi ühes tablettis, mis on võrdne 1%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpävasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Semaglutüüdi aeglustab mao tühjenemist, mis võib mõjutada samaaegselt suu kaudu manustatavate ravimite imendumist.

Semaglutüüdi toimed teistele ravimitele

Türoksiin

Türoksiini (endogeensete tasemete järgi kohandatud) koguekspositsioon (AUC) kasvas tühe levotüroksiini doosi manustamise järel 33%. Maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) ei muutunud. Kaaluda tuleks kilpnäärme parameetrite jälgimist, kui patsiendi raviks kasutatakse samaaegselt semaglutüüdi ja levotüroksiini.

Varfariin ja teised kumariini derivaadid

Semaglutüüdi ei muutnud R- ja S-varfariini AUC-d ega C_{max} i pärast varfariini üksikannust, ja varfariini farmakodünaamilised toimed ei muutunud kliiniliselt olulisel määral rahvusvaheliselt normaliseeritud suhte (INR – *International Normalised Ratio*) põhjal. Siiski on atsenokumarooli ja semaglutüüdi samaaegsel kasutamisel teatatud INR-väärtuse langusest. Semaglutüüdravi alustamisel on soovitatav varfariini või teisi kumariini derivaate kasutavate patsientide puhul sagedamini jälgida rahvusvahelist normaliseeritud suhet (INR).

Rosuvastatiin

Kui rosuvastatiini manustati koos semaglutüüdigaga, tõusis rosuvastatiini AUC 41% võrra [90% CI: 24; 60]. Rosuvastatiini laia terapeutilise indeksi alusel ei peeta muutuste suurust kliiniliselt oluliseks.

Digoksiin, suukaudsed rasestumisvastased vahendid, metformiin, furosemiid

Digoksiini, etüüülöstradioli ja levonogestreeeli sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste vahendite, metformiini ega furosemiidi semaglutiidiga samaaegsel manustamisel ei tuvastatud kliiniliselt olulist muutust AUC ega C_{\max} -i määras.

Koostoimeid väga madala biosaadavusega (F: 1%) ravimipreparaatidega ei ole hinnatud.

Teiste ravimite toimed semaglutiidile

Omeprasool

Semaglutiiidi ja omeprasooli samaaegsel manustamisel ei tuvastatud märgatavat muutust semaglutiiidi AUC ega C_{\max} -i määras.

Uuringus, milles vaadeldi semaglutiiidi farmakokineetilisi omadusi viie teise tabletravimiga koos manustamisel, langes semaglutiiidi AUC 34% võrra ja C_{\max} 32% võrra. See viitab asjaolule, et kui maos on korraga mitu tabletti, võib see mõjutada manustatud semaglutiiidi imendumiskiirust. Pärast semaglutiiidi manustamist peavad patsiendid ootama 30 minutit enne teiste suukaudsete ravimite kasutamist (vt lõik 4.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naistel soovitatakse semaglutiidravi ajal kasutada rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Andmed semaglutiiidi kasutamise kohta rasedatel on piiratud. Seetõttu ei tohiks semaglutiiidi kasutada raseduse ajal. Kui patsient soovib rasestuda või rasestub, tuleb semaglutiiidi kasutamine katkestada. Semaglutiiidi kasutamine tuleb pika poolväärtusaja tõttu katkestada vähemalt 2 kuud enne kavandatavat rasedust (vt lõik 5.2).

Imetamine

Imetavatel rottidel imendusid rinnapiima semaglutiid, salkaprosaatnaatrium ja/või teised metaboliidid. Kuna ohtu rinnaga toidetavale lapsele ei saa välistada, ei tohi Rybelsus't kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Semaglutiiidi mõju inimeste viljastumisvõimele ei ole teada. Semaglutiid ei mõjutanud isaste rottide fertiilsust. Emastel rottidel täheldati innaperioodi pikenemist ja ovulatsioonide arvu väikest langust annuste korral, mis olid seotud emaslooma kehakaalu kaotusega (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Semaglutiid ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Siiski on võimalik kogeda pearinglust, peamiselt just annuse suurendamise ajal. Pearingluse tekkimisel tuleb autot juhtida või masinaid käsitleda ettevaatlikult.

Kui seda kasutatakse kombinatsioonis sulfonüüluurea või insuliiniga, tuleks patsientidele soovitada ettevaatusabinõude rakendamist, vältimaks hüpopoglükeemiat autojuhtimise ja masinate käsitsemise ajal (vt lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kümnnes 3a faasi uuringus puutusid 5707 patsienti kokku kas ainult semaglutüidi või semaglutüidi ja teiste glükoositaset langetavate ravimitega. Ravi kestus oli 26 kuni 78 nädalat. Kliiniliste uuringute käigus täheldati kõrvaltoimetest kõige sagedamini seedetrakti häireid, sh iiveldust (väga sage), kõhulahtisust (väga sage) ja oksendamist (sage).

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 1 on loetletud 3a faasi uuringutes ja turuletulekujärgsetes aruannetes tuvastatud kõrvaltoimed 2. tüüpi diabeediga patsientidel (täpsemalt kirjeldatud lõigus 5.1). Kõrvaltoimete sagedus (välja arvatud diabeetilise retinopaatia tüsistused, vt tabeli 1 joonealust märkust) põhineb 3a faasi uuringutel, välja arvatud kardiovaskulaarsete tulemuste uuring.

Kõrvaltoimed on loetletud allpool vastavalt organsüsteemi klassidele ja absoluutsele esinemissagedusele. Esinemissagedused määratletakse järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1 Suukaudselt manustatava semaglutüidi kõrvaltoimete sagedus

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus ^c	Anafülaktiline reaktsioon	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpopglükeemia, kui kasutatakse koos insuliini või sulfonüüluureaga ^a	Hüpopglükeemia, kui kasutatakse koos muude diabeediravimitega ^a Vähenenud söögiisu			
Silma kahjustused		Diabeetilise retinopaatia tüsistused ^b			
Südame häired			Südame löögisageduse tõus		
Seedetrakti häired	Iiveldus Kõhulahtisus	Oksendamine Kõhuvalu Kõhu paisumine Kõhukinnisus Seedehäire Gastriit Gastroösofageaalne reflukshaigus Kõhupuhitus	Rõhitisus Mao aeglustunud tühjenemine	Äge pankreatiit	Soolesulgus ^d
Maksa ja sapiteede häired			Sapikivid		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus			
Uuringud		Lipaasi taseme tõus Amülaasi taseme tõus	Vähenenud kaal		

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Närvisüsteemi häired		Pearinglus	Düsgeusia		

a) Hüpoglükeemiaks peetakse seisundit, kus patsiendi vere glükoositase on <3,0 mmol/l või <54 mg/dl

b) Diabeetilise retinopaatia komplikatsioonideks on kombinatsioon retinaalsest fotokoagulatsioonist, ravist intravitrealsete ainetega, klaaskha verejooksust ja diabeedist tingitud pimedusest (aeg-ajalt). Sageduse arvutamise aluseks on nahaaluselt manustatava semaglutidi kardiovaskulaarse uuringu tulemused, aga tuvastatud diabeetilise retinopaatia komplikatsioonide esinemist ei saa välistada ka Rybelsus' e kasutamisel.

c) Koondav termin, mis hõlmab ka ülitundlikkusega seotud kõrvaltoimeid, nagu lööve ja nõgestõbi.

d) Turustamisjärgsetest aruannetest.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüpoglükeemia

Tõsist hüpoglükeemiat täheldati peamiselt juhul, kui semaglutidi kasutati koos sulfonüüluureaga (<0,1% patsientidest, <0,001 episoodi patsiendiaastas) või insuliiniga (1,1% patsientidest, 0,013 episoodi patsiendiaastas). Üksikuid juhte (0,1% patsientidest, 0,001 episoodi patsiendiaasta kohta) täheldati, kui semaglutidi kasutati kombinatsioonis suukaudsete diabeediravimitega, välja arvatud sulfonüüluureaga.

Seedetrakti häired

Iiveldus tekkis 15%, kõhulahtisus 10% ning oksendamine 7% semaglutiidiga ravitud patsientidest. Suurem osa episoodidest olid kerge kuni mõõduka raskusega ja lühikese kestusega. Nende episoodide tõttu katkestas ravi 4% patsientidest. Kõige sagedamini esinesid sellised episoodid ravi esimestel kuudel.

3a faasi kliinilistes uuringutes oli ägeda pankreatiidi kinnitatud esinemissagedus vastavalt <0,1% semaglutidi ja 0,2% võrdlusravimi puhul. Kardiovaskulaarseid tulemusi hindavas uuringus oli ägeda pankreatiidi kinnitatud esinemissagedus 0,1% semaglutidi puhul ning 0,2% platseebo puhul (vt lõik 4.4).

Diabeetilise retinopaatia tüsistused

2-aastasesse nahaaluselt manustatava semaglutidi kliinilisse uuringusse kaasati 3297 2. tüüpi diabeediga patsienti, kellel esines kõrge kardiovaskulaarne risk, pikaajaline diabeet ja ebapiisavalt kontrollitud veresuhkru tase. Selles uuringus esines diabeetilise retinopaatia tüsistusteks hinnatud episoodide rohkem patsientidel, keda raviti nahaaluselt manustatava semaglutiidiga (3,0%), võrreldes platseeboga (1,8%). Seda täheldati insuliiniga ravitud patsientidel, kellel oli eelnevat diagnoositud diabeetiline retinopaatia. Ravirühmade vaheline erinevus ilmnis varakult ja püsis kogu uuringu vältel. Retinopaatia tüsistuste süstemaatiline hindamine toimus ainult nahaaluselt manustatava semaglutidi kardiovaskulaarses uuringus. Kuni 18 kuud kestnud Rybelsus' e uuringutes, mis hõlmasid 6352 2. tüüpi diabeediga patsienti, esines diabeetilise retinopaatiaga seotud kõrvaltoimeid sarnastes proportsioonides nii patsientidel, keda raviti semaglutiidiga (4,2%) kui ka võrdlusravimitega (3,8%).

Immunogeensus

Kuna ravim sisaldab potentsiaalselt immunogeensete omadustega proteiine või peptiide, võivad patsiendil semaglutiidravi järgselt tekkida antikehad. Semaglutiidivastaste antikehade suhtes positiivsete patsientide osakaal igal ajahetkel pärast uuringu alustamist oli madal (0,5%) ja ühelgi patsiendil ei olnud uuringu lõpus semaglutiidivastaseid neutraliseerivaid antikehasid või endogeense GLP-1 neutraliseeriva toimega semaglutiidivastaseid antikehasid.

Südame löögisageduse tõus

GLP-1 retseptori agonistide kasutamisel on esinenud südame löögisageduse tõusu. 3a faasi uuringutes suurenes Rybelsus' ega ravitud patsientide südame löögisagedus keskmiselt 0 kuni 4 löögi võrra minutis, algelt 69 löögilt 76 löögini minutis.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliiniliste uuringute kohaselt võib semaglutiidi üledoosi mõjusid seostada seedetrakti kõrvaltoimetega. Üleannustamise korral tuleb alustada patsiendi kliinilistele nähtudele ja sümptomitele vastavat toetavat ravi. Vajalik võib olla nende sümptomite jälgimise ja ravi pikem periood, võttes arvesse semaglutiidi pikka poolväärtusaega, mis on umbes 1 nädal (vt lõik 5.2). Semaglutiidi üleannustamise vastu ei ole spetsiifilist antidooti.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained, glükagoonilaadse peptiid-1 (GLP-1) analoogid, ATC-kood: A10BJ06

Toimemehhanism

Semaglutiid on GLP-1 analoog 94%-lise järjestuse homoloogiaga inimese GLP-1 suhtes. Semaglutiid toimib GLP-1 retseptori agonistina, mis seob valikuliselt ja aktiveerib GLP-1 retseptorit, endogeense GLP-1 sihtmärki.

GLP-1 on füsioloogiline hormoon, millel on mitmed ülesanded glükoosi ja söögiisu reguleerimisel ning kardiovaskulaarses süsteemis. GLP-1 retseptorid vahendavad spetsiifiliselt glükoosi ja söögiisu toimeid pankreases ja ajus.

Semaglutiid vähendab glükoosist sõltuval moel veresuhkrut, stimuleerides insuliini vabastamist ja vähendades glükagooni sekretsiooni, kui veresuhkru sisaldus on kõrge. Veresuhkru vähendamise mehhanism hõlmab ka mao tühjenemise mõningast aeglustumist varases söömisjärgses faasis. Hüpo-glükeemia ajal vähendab semaglutiid insuliini sekretsiooni ega pärsi glükagooni sekretsiooni. Semaglutiidi toime ei sõltu manustamisviisist.

Semaglutiid vähendab kehakaalu ja keha rasvamassi läbi energiatarbe vähendamise, mida põhjustab vähenenud söögiisu. Peale selle vähendab semaglutiid soovi kõrge rasvasisaldusega toidu järele.

GLP-1 retseptorid asuvad südames, veresoontes, immuunsüsteemis ja neerudes. Semaglutiidil oli kliinilistes uuringutes soodne toime plasma lipiididele, alandas süstoolset vererõhku ja vähendas põletikku. Loomkatsetes pärssis semaglutiid ateroskleroosi arenemist, piirates aterosklerootiliste naastude progressiooni aordis ja vähendades põletikku naastudes.

Farmakodünaamilised toimed

Allpool kirjeldatud farmakodünaamilised hindamised teostati semaglutiidi suukaudse manustamise järel pärast 12-nädalast ravi.

Paastu- ja söögijärgne glükoos

Semaglutiid vähendab paastu- ja söögijärgse glükoosi kontsentratsioone. 2. tüüpi diabeediga patsientidel põhjustas semaglutiidiga ravimine võrreldes platseeboga 22% [13; 30] paastuglükoosi ja 29% [19; 37] söögijärgse glükagooni väärtuse langust.

Glükagooni sekretsioon

Semaglutiid vähendab söögijärgse glükagooni kontsentratsiooni. 2. tüüpi diabeediga patsientidel põhjustas semaglutiid võrreldes platseeboga järgmisi suhtelisi langusi glükagooni tasemes: söögijärgse glükagooni vastus 29% [15; 41].

Mao tühjenemine

Semaglutiid põhjustab varase söögijärgse mao tühjenemise mõningast aeglustumist, mis on koos paratsetamooliga (AUC_{0-1h}) 31% [13; 46] madalam esimesel tunnil pärast sööki, vähendades seejuures kiirust, millega glükoos jõuab söögijärgselt vereringesse.

Paastu- ja söögijärgsed lipiidid

Platseeboga võrreldes vähendas semaglutiid paastu-triglütseriidide ja väga madala tihedusega lipoproteiinide (*very-low-density lipoproteins*, VLDL) kolesteroolisisaldust vastavalt 19% [8; 28] ja 20% [5; 33]. Söögijärgne triglütseriidide ja VLDL-i kolesterooli vastus suure rasvasisaldusega söögikorrale vähenes vastavalt 24% [9; 36] ja 21% [7; 32]. ApoB48 vähenes nii paastuvatel kui ka täis kõhuga patsientidel, vastavalt 25% [2; 42] ja 30% [15; 43] võrra.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Rybelsus' e tõhusust ja ohutust on hinnatud kaheksas ülemaailmses randomiseeritud kontrollitud 3a faasi uuringus. Seitsme uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli glükeemilise efektiivsuse hindamine, seevastu ühe uuringu esmaseks eesmärgiks oli kardiovaskulaarsete tulemuste hindamine.

Uuringutes osales 8842 2. tüüpi diabeeti põdevat randomiseeritud patsienti (5169 patsienti raviti semaglutiidiga), sealhulgas 1165 mõõduka neerupuudulikkusega patsienti. Patsientide keskmine vanus oli 61 aastat (vahemikus 18- kuni 92-aastane), sealjuures olid 40% patsientidest vähemalt 65- ja 8% vähemalt 75-aastased. Semaglutiiidi tõhusust võrreldi platseebo ja võrdlusravimitega (sitagliptiin, empaglifloosin ja liraglutiid).

Semaglutiiidi efektiivsust ei mõjutanud vanus uuringu alguses, sugu, rass, rahvus, kehakaal, KMI, diabeedi kestus, seedetrakti ülaosaga seotud haigused ega neerufunktsiooni tase.

PIONEER 1 – monoterapia

26-nädalases topeltpimedas uuringus määrati 703 ebapiisavalt dieedi ja füüsilise koormusega kontrollitud 2. tüüpi diabeeti põdevale patsiendile randomiseeritult 3 mg semaglutiiidi, 7 mg semaglutiiidi, 14 mg semaglutiiidi või platseebot üks kord ööpäevas.

Tabel 2 26-nädalase, semaglutiiidi ja platseebot võrdleva monoterapia uuringu (PIONEER 1) tulemused

	Semaglutiid 7 mg	Semaglutiid 14 mg	Platseebo
Täielik analüüsikomplekt (N)	175	175	178
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus	8,0	8,0	7,9
Muutus algväärtusest ¹	-1,2	-1,4	-0,3
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-0,9 [-1,1; -0,6]*	-1,1 [-1,3; -0,9]*	-
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} <7,0%	69 [§]	77 [§]	31
FPG (mmol/l)			
Algväärtus	9,0	8,8	8,9
Muutus algväärtusest ¹	-1,5	-1,8	0,2
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,1; -1,2] [§]	-
Kehakaal (kg)			
Algväärtus	89,0	88,1	88,6
Muutus algväärtusest ¹	-2,3	-3,7	-1,4

	Semaglutiid 7 mg	Semaglutiid 14 mg	Platseebo
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-0,9 [-1,9; 0,1]	-2,3 [-3,1; -1,5]*	-

¹ Sõltumata sellest, kas ravi jätkati endisel viisil või alustati päästeravimiga (mitme imputatsiooni alusel loodud ravimite segu). * p<0,001 (kohandamata kahepoolne) paremusel puhul, kontrollitud paljususe puhul. § p<0,05, mitmesust ei kontrollitud; 'Patsiendid, kellel on HbA_{1c} <7,0%', p-väärtus näitab tõenäosuse määra.

PIONEER 2 – semaglutiid vs empaglifloosin, mõlemad koos metformiiniga

52-nädalases avatud uuringus määrati 822 2. tüüpi diabeeti põdevale patsiendile randomiseeritud raviks 14 mg semaglutiidi või 25 mg empaglifloosini kord ööpäevas. Mõlemale grupile manustati ka metformiini.

Tabel 3 52-nädalase, semaglutiidi ja empaglifloosini võrdleva uuringu (PIONEER 2) tulemused

	Semaglutiid 14 mg	Empaglifloosin 25 mg
Täielik analüüsikomplekt (N)	411	410
26. nädal		
HbA_{1c} (%)		
Algväärtus	8,1	8,1
Muutus algväärtusest ¹	-1,3	-0,9
Erinevus empaglifloosinist ¹ [95% CI]	-0,4 [-0,6; -0,3]*	-
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} <7,0%	67 [§]	40
FPG (mmol/l)		
Algväärtus	9,5	9,7
Muutus algväärtusest ¹	-2,0	-2,0
Erinevus empaglifloosinist ¹ [95% CI]	0,0 [-0,2; 0,3]	-
Kehakaal (kg)		
Algväärtus	91,9	91,3
Muutus algväärtusest ¹	-3,8	-3,7
Erinevus empaglifloosinist ¹ [95% CI]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
52. nädal		
HbA_{1c} (%)		
Muutus algväärtusest ¹	-1,3	-0,9
Erinevus empaglifloosinist ¹ [95% CI]	-0,4 [-0,5; -0,3] [§]	-
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} <7,0%	66 [§]	43
Kehakaal (kg)		
Muutus algväärtusest ¹	-3,8	-3,6
Erinevus empaglifloosinist ¹ [95% CI]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

¹ Sõltumata sellest, kas ravi jätkati endisel viisil või alustati päästeravimiga (mitme imputatsiooni alusel loodud ravimite segu). * p<0,001 (kohandamata kahepoolne) paremusel puhul, kontrollitud paljususe puhul. § p<0,05, mitmesust ei kontrollitud; 'Patsiendid, kellel on HbA_{1c} <7,0%', p-väärtus näitab tõenäosuse määra.

PIONEER 3 – semaglutiid vs sitagliptiin, mõlemad metformiiniga või metformiini ja sulfonüüluureaga kombineeritult

78-nädalases aktiivse kontrollgrupiga topeltpimedas uuringus määrati 1864 2. tüüpi diabeeti põdevale patsiendile randomiseeritud 3 mg semaglutiidi, 7 mg semaglutiidi, 14 mg semaglutiidi või 100 mg sitagliptiini üks kord ööpäevas, kõiki kombinatsioonid kas ainult metformiini või metformiini ja sulfonüüluureaga. HbA_{1c} ja kehakaalu vähenemised olid 78 uuringunädala jooksul püsivad.

Tabel 4 78-nädalase, semaglutiidi ja sitagliptiini võrdleva uuringu (PIONEER 3) tulemused

	Semaglutiid 7 mg	Semaglutiid 14 mg	Sitagliptiin 100 mg
Täielik analüüsikomplekt (N)	465	465	467
26. nädal			
HbA_{1c} (%)			

	Semaglutiid 7 mg	Semaglutiid 14 mg	Sitagliptiin 100 mg
Algväärtus	8,4	8,3	8,3
Muutus algväärtusest ¹	-1,0	-1,3	-0,8
Erinevus sitagliptiinist ¹ [95% CI]	-0,3 [-0,4; -0,1]*	-0,5 [-0,6; -0,4]*	-
Patsiendid (%) , kes saavutasid HbA_{1c} <7,0%	44 [§]	56 [§]	32
FPG (mmol/l)			
Algväärtus	9,4	9,3	9,5
Muutus algväärtusest ¹	-1,2	-1,7	-0,9
Erinevus sitagliptiinist ¹ [95% CI]	-0,3 [-0,6; 0,0] [§]	-0,8 [-1,1; -0,5] [§]	-
Kehakaal (kg)			
Algväärtus	91,3	91,2	90,9
Muutus algväärtusest ¹	-2,2	-3,1	-0,6
Erinevus sitagliptiinist ¹ [95% CI]	-1,6 [-2,0; -1,1]*	-2,5 [-3,0; -2,0]*	-
78. nädal			
HbA_{1c} (%)			
Muutus algväärtusest ¹	-0,8	-1,1	-0,7
Erinevus sitagliptiinist ¹ [95% CI]	-0,1 [-0,3; 0,0] [§]	-0,4 [-0,6; -0,3] [§]	-
Patsiendid (%) , kes saavutasid HbA_{1c} <7,0%	39 [§]	45 [§]	29
Kehakaal (kg)			
Muutus algväärtusest ¹	-2,7	-3,2	-1,0
Erinevus sitagliptiinist ¹ [95% CI]	-1,7 [-2,3; -1,0] [§]	-2,1 [-2,8; -1,5] [§]	-

¹ Sõltumata sellest, kas ravi jätkati endisel viisil või alustati päästeravimiga (mitme imputatsioonil analüüsitud ravimite segu). * p<0,001 (kohandamata kahepoolne) paremusel puhul, kontrollitud paljususe puhul. § p<0,05, mitmesust ei kontrollitud; 'Patsiendid, kellel on HbA_{1c} <7,0%', p-väärtus näitab tõenäosuse määra.

PIONEER 4 – semaglutiid vs liraglutiid ja platseebo, mõlemad metformiiniga või metformiini ja SGLT2 inhibiitoriga kombineeritult

52-nädalases aktiivse kontrollgrupiga topeltpimedas imiteeritud uuringus määrati 711 2. tüüpi diabeeti põdevale patsiendile randomiseeritult 14 mg semaglutiidi, 1,8 mg liraglutiidi nahaaluse süstina või platseebo üks kord ööpäevas, kõiki kombinatsioonid kas ainult metformiini või metformiini ja SGLT2-inhibiitoriga.

Tabel 5 52-nädalase, semaglutiidi liraglutiidi ja platseeboga võrdleva uuringu (PIONEER 4) tulemused

	Semaglutiid 14 mg	Liraglutiid 1,8 mg	Platseebo
Täielik analüüsikomplekt (N)	285	284	142
26. nädal			
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus	8,0	8,0	7,9
Muutus algväärtusest ¹	-1,2	-1,1	-0,2
Erinevus liraglutiidist ¹ [95% CI]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-	-
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-1,1 [-1,2; -0,9]*	-	-
Patsiendid (%) , kes saavutasid HbA_{1c} <7,0%	68 ^{§,a}	62	14
FPG (mmol/l)			
Algväärtus	9,3	9,3	9,2
Muutus algväärtusest ¹	-2,0	-1,9	-0,4
Erinevus liraglutiidist ¹ [95% CI]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-1,6 [-2,0; -1,3] [§]	-	-
Kehakaal (kg)			
Algväärtus	92,9	95,5	93,2
Muutus algväärtusest ¹	-4,4	-3,1	-0,5

	Semaglutiid 14 mg	Liraglutiid 1,8 mg	Platseebo
Erinevus liraglutiidist ¹ [95% CI]	-1,2 [-1,9; -0,6]*	-	-
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-
52. nädal			
HbA_{1c} (%)			
Muutus algväärtusest ¹	-1,2	-0,9	-0,2
Erinevus liraglutiidist ¹ [95% CI]	-0,3 [-0,5; -0,1] [§]	-	-
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-1,0 [-1,2; -0,8] [§]	-	-
Patsiendid (%) , kes saavutasid HbA_{1c} <7,0%	61 ^{§,a}	55	15
Kehakaal (kg)			
Muutus algväärtusest ¹	-4,3	-3,0	-1,0
Erinevus liraglutiidist ¹ [95% CI]	-1,3 [-2,1; -0,5] [§]	-	-
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-3,3 [-4,3; -2,4] [§]	-	-

¹ Sõltumata sellest, kas ravi jätkati endisel viisil või alustati päästeravimiga (mitme imputatsiooni alusel loodud ravimite segu). * p<0,001 (kohandamata kahepoolne) paremusel puhul, kontrollitud paljususe puhul. [§] p<0,05, mitmesust ei kontrollitud; 'Patsiendid, kellel on HbA_{1c} <7,0%', p-väärtus näitab tõenäosuse määra. ^a vs platseebo.

PIONEER 5 – semaglutiid vs platseebo, mõlemat manustati kombineeritult kas ainult basaalinisuliiniga, metformiini ja basaalinisuliiniga või metformiini ja/või sulfoniüluureaga, mõõduka neerukahjustusega patsientidele.

26-nädalases topeltpimedas uuringus määrati 324-le 2. tüüpi diabeeti põdevale ja mõõduka neerukahjustusega (eGFR 30...59 ml/min/1,73 m²) patsiendile randomiseeritult 14 mg semaglutiidi või platseebot üks kord ööpäevas. Uuringuravim lisati patsiendi stabiilsesse uuringueelsesesse diabeediravirežiimi.

Tabel 6 26-nädalase, 2. tüüpi diabeeti põdevate ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel semaglutiidi tõhusust platseeboga võrdleva uuringu (PIONEER 5) tulemused

	Semaglutiid 14 mg	Platseebo
Täielik analüüsikomplekt (N)	163	161
HbA_{1c} (%)		
Algväärtus	8,0	7,9
Muutus algväärtusest ¹	-1,0	-0,2
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-0,8 [-1,0; -0,6]*	-
Patsiendid (%) , kes saavutasid HbA_{1c} <7,0%	58 [§]	23
FPG (mmol/l)		
Algväärtus	9,1	9,1
Muutus algväärtusest ¹	-1,5	-0,4
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-1,2 [-1,7; -0,6] [§]	-
Kehakaal (kg)		
Algväärtus	91,3	90,4
Muutus algväärtusest ¹	-3,4	-0,9
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-2,5 [-3,2; -1,8]*	-

¹ Sõltumata sellest, kas ravi jätkati endisel viisil või alustati päästeravimiga (mitme imputatsiooni alusel loodud ravimite segu). * p<0,001 (kohandamata kahepoolne) paremusel puhul, kontrollitud paljususe puhul. [§] p<0,05, mitmesust ei kontrollitud; 'Patsiendid, kellel on HbA_{1c} <7,0%', p-väärtus näitab tõenäosuse määra.

PIONEER 7 – semaglutiid vs sitagliptiin, mõlemad metformiiniga või metformiini, SGLT2 inhibiitorite, sulfoniüluureaga või tiasolidiindioonidega kombineeritult. Paindliku annusekohandamise uuring

52-nädalases avatud uuringus määrati 504-le 2. tüüpi diabeeti põdevale patsiendile randomiseeritult semaglutiidi (paindlikult kohandatavas annuses 3 mg, 7 mg või 14 mg kord ööpäevas) või sitagliptiini 100 mg kord ööpäevas koos 1...2 glükoositaset vähendava suukaudse ravimiga (metformiin, SGLT2

inhibiitor, sulfonüüluurea või tiasolidiindioon). Semaglutiidi annust kohandati iga 8 nädala järel, lähtuvalt patsiendi glükeemilisest reaktsioonist ja taluvusmäärast. 100 mg sitagliptiini annust ei muudetud. Semaglutiidi tõhusust ja ohutust hinnati 52. nädalal.

52. nädalal oli 3 mg, 7 mg või 14 mg semaglutiidi annust saanud patsientide osakaal vastavalt 10%, 30% ja 60%.

Tabel 7 52-nädalase, semaglutiidi ja sitagliptiini võrdleva paindlikult kohandatava annusega uuringu (PIONEER 7) tulemused

	Semaglutiid Paindlik annus	Sitagliptiin 100 mg
Täielik analüüsikomplekt (N)	253	251
HbA_{1c} (%)		
Algväärtus	8,3	8,3
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA _{1c} <7,0% ¹	58*	25
Kehakaal (kg)		
Algväärtus	88,9	88,4
Muutus algväärtusest ¹	-2,6	-0,7
Erinevus sitagliptiinist ¹ [95% CI]	-1,9 [-2,6; -1,2]*	-

¹ Sõltumata ravi katkestamisest (ravi katkestasid 16,6% paindliku semaglutiidi doosiga ja 9,2% sitagliptiiniga ravitud patsientidest, neist vastavalt 8,7% ja 4,0% kõrvalnähtude tõttu) või päästeravimi (mitme imputatsiooniga manustatav spetsiaalne ravim) kasutamisest. * p<0,001 (kohandamata 2-poolne) paremus, mitmesust kontrolliti ('Patsiendid, kellel on HbA_{1c} <7,0%', p-väärtus näitab tõenäosuse määra).

PIONEER 8 – semaglutiid vs platseebo, mõlemad insuliiniga ning metformiiniga või ilma metformiiniga

52-nädalases topeltpimedas uuringus määrati 731-le ebapiisavalt basaal- või basaal-/boolusinsuliinravi või eelsegatud insuliiniga ja metformiiniga või ilma metformiiniga kontrollitud 2. tüüpi diabeeti põdevale patsiendile randomiseeritult 3 mg semaglutiidi, 7 mg semaglutiidi, 14 mg semaglutiidi või platseebo üks kord ööpäevas.

Tabel 8 52-nädalase, semaglutiidi ja platseebo (mõlemad kombinatsioonis insuliiniga) võrdleva uuringu (PIONEER 8) tulemused

	Semaglutiid 7 mg	Semaglutiid 14 mg	Platseebo
Täielik analüüsikomplekt (N)	182	181	184
26. nädal (insuliiniannust ei tõstetud algannusest kõrgemaks)			
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus	8,2	8,2	8,2
Muutus algväärtusest ¹	-0,9	-1,3	-0,1
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-0,9 [-1,1; -0,7]*	-1,2 [-1,4; -1,0]*	-
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} <7,0%	43 [§]	58 [§]	7
FPG (mmol/l)			
Algväärtus	8,5	8,3	8,3
Muutus algväärtusest ¹	-1,1	-1,3	0,3
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,2; -1,1] [§]	-
Kehakaal (kg)			
Algväärtus	87,1.	84,6.	86,0.
Muutus algväärtusest ¹	-2,4	-3,7	-0,4
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-
52. nädal (insuliiniannust ei piiratud)⁺			
HbA_{1c} (%)			

	Semaglutiid 7 mg	Semaglutiid 14 mg	Platseebo
Muutus algväärtusest ¹	-0,8	-1,2	-0,2
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-0,6 [-0,8; -0,4] [§]	-0,9 [-1,1; -0,7] [§]	-
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} <7,0%	40 [§]	54 [§]	9
Kehakaal (kg)			
Muutus algväärtusest ¹	-2,0	-3,7	0,5
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-2,5 [-3,6; -1,4] [§]	-4,3 [-5,3; -3,2] [§]	-

¹ Sõltumata sellest, kas ravi jätkati endisel viisil või alustati päästeravimiga (mitme imputatsiooni alusel loodud ravimite segu). * p<0,001 (kohandamata kahepoolne) paremusel puhul, kontrollitud paljususe puhul. [§] p<0,05, mitmesust ei kontrollitud; 'Patsiendid, kellel on HbA_{1c} <7,0%', p-väärtus näitab tõenäosuse määra. + Kogu päeva jooksul manustatud insuliinidoos oli semaglutiidi manustanud patsientidel 52. nädalal oluliselt väiksem kui platseebot manustanud patsientidel.

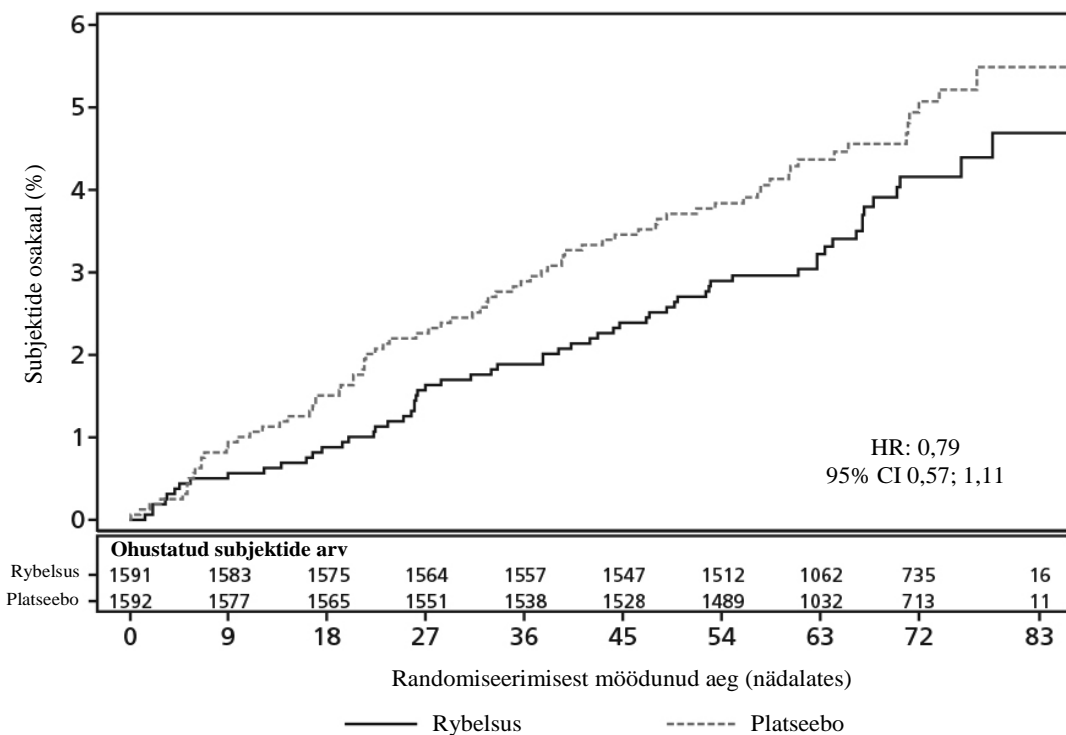
Kardiovaskulaarne hinnang

Topeltpimedas PIONEER 6 uuringus määrati 3183 2. tüüpi diabeedi ja kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsiendile lisaks tavaravile randomiseeritud kas 14 mg ravimit Rybelsus või platseebot kord ööpäevas. Keskmise jälgimisperiood oli 16 kuud.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli aeg randomiseerimisest kuni ükskõik millise olulise kardiovaskulaarse sündmuse episoodini (*Major Adverse Cardiovascular Event*, MACE): kardiovaskulaarne surm, surmaga mittelõppenud südamelihaseinfarkt või surmaga mittelõppenud insult.

Uuringus said osaleda patsiendid, kes olid vähemalt 50-aastased, põdesid südame-veresoonkonna haigusi ja/või kroonilisi neeruhaigusi, või 60-aastased patsiendid, kellel tuvastati kardiovaskulaarsete haiguste riskifaktoreid. 1797 uuringus osalenud patsiendil (56,5%) oli tuvastatud südame-veresoonkonna haigus ilma kroonilise neeruhaigusega, 354 (11,1%) patsiendil oli ainult krooniline neeruhaigus ja 544 patsiendil (17,1%) oli nii kardiovaskulaarne haigus kui ka neeruhaigus. 488 patsiendil (15,3%) olid vaid kardiovaskulaarsete haiguste riskifaktorid. Uuringu alguses oli osalejate keskmine vanus 66 aastat ja 68% patsientidest olid mehed. Diabeet oli kestnud keskmiselt 14,9 aastat ja patsientide keskmine kehamassiindeks oli 32,3 kg/m². Eelnevalt põetud haiguste seas olid nii insult (11,7%) kui ka müokardiinfarkt (36,1%).

Esimese olulise kardiovaskulaarse sündmuse episoodide arv kokku oli 137, sh 61 (3,8%) semaglutiidiga ja 76 (4,8%) platseeboga. Esimese MACE ilmnemiseni kulunud aja mõõtmisel oli HR 0,79 [0,57; 1,11]_{95% CI}.

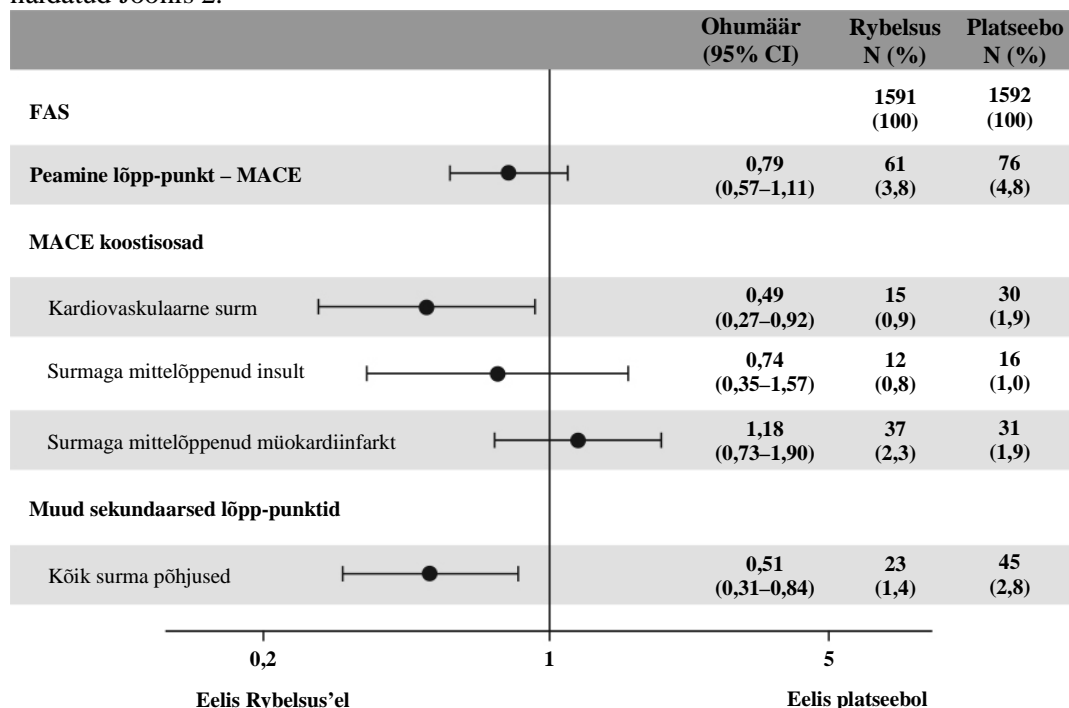


Peamise tulemuse (kardiovaskulaarse surma, surmaga mittelõppenud müokardiinfarkti või insuldi) kumulatiivne ilmnemissagedus koos kaasuva ohuna klassifitseeritud mittekardiovaskulaarse surmaga.

Lühendid: CI - usaldusvahemik HR: ohumäär

Joonis 1 Kumulatiivne esimene MACE ilmumine PIONEER 6 käigus

Esmase kombineeritud tulemusnäitaja ja tema komponentide raviefekt uuringus PIONEER 6 on näidatud Joonis 2.



Joonis 2 Esmase kombineeritud tulemusnäitaja ja tema komponentide ning kõigi surmapõhjuste raviefekt uuringus (PIONEER 6)

Kehakaal

Semaglutiidi manustanud patsientidest 27...45% kaotasid ravi lõpuks kehakaalust $\geq 5\%$ ja 6...16% patsientidest $\geq 10\%$, võrreldes vastavalt 12...39% ja 2...8% võrdlusravimitega.

Vererõhk

Semaglutiidiravi tulemusel langes süstoolne vererõhk 2...7 mmHg.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Rybelsus'ega läbi viidud uuringute tulemused 2. tüüpi diabeeti põdevate laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudselt manustataval semaglutiidil on madal absoluutne biosaadavus ja muutuv imendumine. Igapäevane manustamine vastavalt soovitatud annustamisele koos pika poolväärtusajaga vähendab igapäevaseid kõikumisi.

Semaglutiiidi farmakokineetikat on põhjalikult uuritud tervetel isikutel ja 2. tüüpi diabeeti põdevatel patsientidel. Maksimaalne semaglutiiidi sisaldus plasmas saavutati 1 tund pärast suukaudset annustamist. Stabiilne plasmakontsentratsioon saavutati pärast manustamist üks kord ööpäevas 4...5 nädala jooksul. 2. tüüpi diabeediga patsientide puhul olid keskmised stabiilsed kontsentratsioonid pärast 7 mg ning 14 mg semaglutiiidi manustamist vastavalt 6,7 nmol/l ja 14,6 nmol/l ; 90% patsientidest, keda raviti 7 mg semaglutiidiga, olid keskmised plasmakontsentratsioonid vahemikus 1,7 ja 22,7 nmol/l ning 90% patsientidest, keda raviti 14 mg semaglutiidiga, olid keskmised plasmakontsentratsioonid vahemikus 3,7 ja 41,3 nmol/l. Semaglutiiidi süsteemne saadavus kasvas proportsionaalselt annusega.

In vitro andmete kohaselt soodustab salkaprostaatnaatrium semaglutiiidi imendumist. Semaglutiiid imendub enamasti maos.

Semaglutiiidi hinnanguline biosaadavus pärast suukaudset manustamist on ligikaudu 1%. Imendumise varieeruvus indiviidide vahel oli kõrge (variatsioonikoefitsient oli umbes 100%). Biosaadavuse varieeruvuse hindamine indiviidide vahel ei olnud usaldusväärne.

Kui semaglutiiidi manustatakse koos toidu või suure koguse veega, imendub see halvemini. Pikem annustamisjärgne paastuperiood tagab parema imendumise.

Jaotumine

Hinnanguline absoluutne jaotusruumala on 2. tüüpi diabeeti põdevatel patsientidel umbes 8 l. Semaglutiiid seondub ulatuslikult plasmavalkudega (>99%).

Biotransformatsioon

Semaglutiiid metaboliseerub ulatuslikult peptiidi põhiahela proteolüütilise lõhustumise ja sellele järgneva rasvhappe kõrvalahela beeta-oksüdatsiooni käigus. Arvatavalt osaleb semaglutiiidi metabolismis neutraalse endopeptidaasi (NEP) ensüüm.

Eritumine

Semaglutiidiga seotud ained väljutatakse organismist uriini ja roojaga. Ligikaudu 3% imendunud annusest eritus uriiniga muutumatul kujul semaglutiidina.

Semaglutiidi eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 1 nädal, mistõttu leidub semaglutiidi vereringes ligikaudu 5 nädala vältel pärast viimast annust. 2. tüüpi diabeediga patsientide puhul oli semaglutiidi kliirens ligikaudu 0,04 l/h.

Suukaudse ja subkutaanse (s.c.) semaglutiidi vahetamine

Suukaudse ja s.c. semaglutiidi vahetamise mõju ei ole lihtne ennustada suukaudse semaglutiidi suure farmakokineetilise varieeruvuse tõttu. Süsteemne saadavus pärast suukaudse semaglutiidi 14 mg üks kord ööpäevas manustamist on võrreldav subkutaanse semaglutiidi 0,5 mg üks kord nädalas manustamisega. Suukaudset annust, mis võrdub 1,0 mg subkutaanse semaglutiidiga ei ole kindlaks tehtud.

Eripopulatsioonid

Eakad patsiendid

Andmete põhjal, mis pärinevad ravimiuuringutest, kuhu kaasati kuni 92 aasta vanused patsiendid, ei mõjutanud vanus semaglutiidi farmakokineetikat.

Sugu

Sugu ei mõjutanud semaglutiidi farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral.

Rass ja rahvus

Rass (valge, must või afro-ameerika, aasia) ja etniline kuuluvus (hispaania või latiino, mittehispania või mittelatiino) ei mõjutanud semaglutiidi farmakokineetikat.

Kehakaal

Kehakaal mõjutab semaglutiidi plasmakontsentratsiooni. Suuremat kehakaalu seostati väiksema plasmakontsentratsiooniga. Semaglutiid tagas kliinilistes uuringutes küllaldase süsteemse saadavuse kehakaalu vahemikus 40...188 kg.

Neerukahjustus

Neerukahjustus ei mõjutanud semaglutiidi farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral. Semaglutiidi farmakokineetikat hinnati kerge, keskmise või raske neerukahjustusega patsientidel ning dialüüsravi saavatel lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel ning normaalse neerufunktsiooniga isikutel uuringus, kus semaglutiidi manustati 10 järjestikusel päeval üks kord ööpäevas. Sama tulemus saavutati 2. tüüpi diabeedi või neerukahjustusega patsientidel ka 3a faasi uuringutes.

Maksakahjustus

Maksakahjustus ei mõjutanud semaglutiidi farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral. Semaglutiidi farmakokineetikat hinnati maksakahjustuse erineva raskusega patsientidel (kerge, mõõdukas või raske maksakahjustus) ning normaalse maksafunktsiooniga uuritavatel uuringus, kus semaglutiidi manustati 10 järjestikusel päeval üks kord ööpäevas.

Seedetrakti ülaosa haigus

Seedetrakti ülaosa haigus (krooniline gastriit ja/või gastroösofageaalne reflukshaigus) ei mõjutanud semaglutiidi farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral. Farmakokineetikat hinnati 2. tüüpi diabeeti põdevatel seedetrakti ülaosa haigustega ja ilma seedetrakti ülaosa haigusteta patsientidel, kellele manustati 10 järjestikusel päeval kord ööpäevas semaglutiidi. Sama tulemus saavutati 2. tüüpi diabeedi või seedetrakti ülaosa haigustega patsientidel ka 3a faasi uuringutes.

Lapsed

Semaglutiidi ei ole lastel uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Närilistel täheldatud mitteletaalsed kilpnäärme C-rakulised kasvajak kuuluvad GLP-1 retseptori agonistide ravimirühma kõrvaltoimete hulka. Rottide ja hiirtega läbi viidud 2-aastastes kantserogeensuuringutes põhjustas semaglutiid kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides kilpnäärme C-rakulisi kasvajakid. Teisi raviga seotud kasvajakid ei täheldatud. Näriliste C-rakulisi kasvajakid põhjustab mittegenotoksiline spetsiifiline GLP-1 retseptori vahendatud mehhanism, mille suhtes närilised on eriti tundlikud. Selle olulisus inimestele on arvatavalt vähene, aga seda ei saa täielikult välistada.

Rottidega läbi viidud fertiilsusuuringutes ei mõjutanud semaglutiid paaritumisvõimet ega isaste rottide viljakust. Emastel rottidel täheldati innaperioodi pikenemist ja kollaskehade (ovulatsioonide) väikest vähenemist annuste korral, mis olid seotud emasloomade kehakaalu kaotusega.

Rottidega läbi viidud embrüo ja loote uuringutes põhjustas semaglutiid kliiniliselt olulistest plasmakontsentratsioonidest madalamate väärtuste korral embrüotoksilisust. Semaglutiid põhjustas emasloomade kehakaalu märkimisväärset langust ning vähendas embrüote ellujäämist ja kasvu. Loodete puhul täheldati raskeid skeleti ja vistseraalseid vääringuid, muu hulgas esines neid pikkades luudes, ribides, selgroolülides, sabas, veresoontes ning ajuvatsakestes. Toimemehhanismi hindamised osutasid sellele, et embrüotoksilisus hõlmas embrüo toitainete varustuse häirumist rebukotis, mida vahendas GLP-1 retseptor. Lähtudes rebukoti anatoomia ja funktsiooni liikidevahelistest erinevustest ning GLP-1 retseptori vähesest ekspressioonist mitteinimprimaatide rebukotis, ei ole see mehhanism inimeste puhul tõenäoliselt asjakohane. Siiski ei saa välistada semaglutiidi toimet embrüole.

Küülikute ja jaava makaakidega läbi viidud arengutoksilisuse uuringutes täheldati kliiniliselt oluliste plasmakontsentratsioonide korral sagedasemat tiinuse katkemist ning veidi suuremat loote anomaaliat esinemissagedust. Need leiud olid kooskõlas emasloomade kehakaalu märkimisväärse langusega kuni 16% ulatuses. Ei ole teada, kas need kõrvalmõjud on seotud GLP-1 otsese toimega emasloomade toidu tarbimise vähenemisega.

Jaava makaakidel hinnati postnataalset kasvu ja arengut. Vastsündinud olid poegimisel veidi väiksemad, kuid kasv normaliseerus laktatsiooniperioodil.

Noorrottidel põhjustas semaglutiid suguküpsuse hilistumist nii isastel kui ka emastel rottidel. Vastav hilistumine ei mõjutanud kummagi soo fertiilsust ja paljunemisvõimet ega emasloomade tiinuse püsijäämist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumsalkaprosaat
Povidoon K90
Mikrokristalliline tselluloos
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

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

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalblisterpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alu/Alu blisterpakendid.

Pakendi suurus (3 mg tabletid): 10, 30, 60, 90 ja 100 tabletti.

Pakendi suurus (7 mg tabletid): 10, 30, 60, 90 ja 100 tabletti.

Pakendi suurus (14 mg tabletid): 10, 30, 60, 90 ja 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03. aprill 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress.

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

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

Novo Nordisk Pharmaceutical Industries Inc.
3612 Powhatan Road
Clayton
North Carolina 27527-9217
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rybelsus 3 mg tabletid
semaglutiid

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks tablett sisaldab 3 mg semaglutiiidi

3. ABIAINED

Sisaldab naatriumi.
Täpsemat teavet vaadake pakendi infolehest

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 tabletti
30 tabletti
60 tabletti
90 tabletti
100 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne
Kuidas Rybelsus't võtta
Võtke ravimit tühja kõhuga päeva sobival ajal
Neelake terve tablett alla koos vähese veega (kuni 120 ml). Ärge poolitage, purustage ega näri-
ge. Oodake vähemalt 30 minutit enne kui sööte, joote või manustate teisi suukaudseid ravimeid.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalblisterpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rybelsus 3 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rybelsus 3 mg tabletid
semaglutiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novo Nordisk A/S

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rybelsus 7 mg tabletid
semaglutiid

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks tablett sisaldab 7 mg semaglutiiidi

3. ABIAINED

Sisaldab naatriumi.
Täpsemat teavet vaadake pakendi infolehest

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 tabletti
30 tabletti
60 tabletti
90 tabletti
100 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne
Kuidas Rybelsus't võtta
Võtke ravimit tühja kõhuga päeva sobival ajal
Neelake terve tablett alla koos vähese veega (kuni 120 ml). Ärge poolitage, purustage ega näri-
ge. Oodake vähemalt 30 minutit enne kui sööte, joote või manustate teisi suukaudseid ravimeid.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalblisterpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rybelsus 7 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rybelsus 7 mg tabletid
semaglutiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novo Nordisk A/S

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rybelsus 14 mg tabletid
semaglutiid

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks tablett sisaldab 14 mg semaglutiiidi

3. ABIAINED

Sisaldab naatriumi.
Täpsemat teavet vaadake pakendi infolehest

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 tabletti
30 tabletti
60 tabletti
90 tabletti
100 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne
Kuidas Rybelsus't võtta
Võtke ravimit tühja kõhuga päeva sobival ajal
Neelake terve tablett alla koos vähese veega (kuni 120 ml). Ärge poolitage, purustage ega näri-
ge. Oodake vähemalt 30 minutit enne kui sööte, joote või manustate teisi suukaudseid ravimeid.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalblisterpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rybelsus 14 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rybelsus 14 mg tabletid
semaglutiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novo Nordisk A/S

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Rybelsus 3 mg tabletid Rybelsus 7 mg tabletid Rybelsus 14 mg tabletid semaglutiid

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rybelsus ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rybelsus'e võtmist
3. Kuidas Rybelsus't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rybelsus't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rybelsus ja milleks seda kasutatakse

Rybelsus sisaldab toimeainet semaglutiidi. See on ravim, mida kasutatakse veresuhkru alandamiseks.

Rybelsus't kasutatakse 2. tüüpi diabeedi raviks täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad), kui dieedist ja füüsilisest koormusest ei piisa:

- ainsa ravimina, kui te ei saa kasutada metformiini (ühte teist diabeediravimit) või
- koos teiste diabeediravimitega, kui need üksi ei kontrolli piisavalt teie veresuhkru sisaldust. Nendeks võivad olla nii suukaudsed kui ka süstitavad (nt insuliin) ravimid.

On oluline, et jätkaksite oma dieedi ja treeningplaaniga, mille on määranud teie arst, apteeker või meditsiiniõde.

Mis on 2. tüüpi diabeet?

2. tüüpi diabeet on seisund, kus teie keha ei tooda piisavalt insuliini ning toodetud insuliini kogus ei alanda teie veresuhkrut nii nagu vaja. Mõnel juhul võib teie organism toota liiga palju veresuhkrut. Kui teie veresuhkur tõuseb ja püsib kõrge pika aja jooksul, võib see põhjustada südameprobleeme, neeruhaiguseid, silmahaiguseid ning vereringeprobleeme jäsemetes. Sellepärast on oluline hoida veresuhkru taset normi piires.

2. Mida on vaja teada enne Rybelsus'e võtmist

Rybelsus't ei tohi võtta

- kui olete semaglutiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rybelsus'e võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks kirjutage üles kasutatava ravimi nimi ja partii number (need on toodud välispakendil ja blistril) ning esitage need andmed mistahes kõrvaltoimetest teatamisel.

Üldteave

See ravim ei ole sama, mis insuliin ja seda ei tohi kasutada, kui:

- teil on 1. tüüpi diabeet (teie organism ei tooda üldse insuliini);
- teil tekib diabeetiline ketoatsidoos. See on diabeedi tüsistus, millega kaasnevad kõrge veresuhkur, hingamisraskused, segasusseisund, ülemäärane janu, hingeõhu magus lõhn või magus või metalne maitse suus.

Mao- ja soolestikuprobleemid ja dehüdratsioon

Selle ravimi kasutamise ajal võite tunda iiveldust, oksendada või kannatada kõhulahtisuse all. Need kõrvaltoimed võivad põhjustada vedelikupuudust (dehüdratsiooni). On oluline, et jooksite vedelikupuuduse vältimiseks piisavalt vedelikke. See on eriti tähtis siis, kui teil on neeruprobleeme. Kui teil on küsimusi või kahtlusi, pidage nõu oma arstiga.

Tugev ja pidev kõhuvalu, mis võib olla tingitud põletikulisest pankreatiidist

Kui teil on kõhupiirkonnas tugev ja püsiv valu, pöörduge viivitamatult arsti poole, sest tegu võib olla kõhunäärme põletiku (äge pankreatiidi) sümptomiga.

Madal veresuhkru tase (hüpoglükeemia)

Rybelsus'e kombineerimine sulfonüüluurea või insuliiniga võib suurendada madala veresuhkru (hüpoglükeemia) tekkeriski. Madala veresuhkru ohumärkidega tutvumiseks vt lõik 4.

Arst võib paluda teil veresuhkru sisaldust mõõta. See aitab arstil otsustada, kas madala veresuhkru tekkeriski vähendamiseks tuleb muuta sulfonüüluurea või insuliini annust.

Diabeetiline silmahaigus (retinopaatia)

Kiire veresuhkrataseme paranemine võib põhjustada ajutist diabeetilise silmakahjustuse halvenemist. Rääkige arstile, kui teil on diabeetiline silmahaigus ja kui teil esineb selle ravimi kasutamisel probleeme silmadega.

Ravivastus

Kui semaglutiidiga on ravivastus oodatust madalam, võib selle põhjuseks olla madal imendumine, mis on tingitud imendumise varieeruvusest ja madalast absoluutsest biosaadavusest. Semaglutidi optimaalse toime saavutamiseks peate järgima punktis 3 toodud juhiseid.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei soovitata alla 18-aasta vanustele lastele ja noorukitele, sest ravimi ohutus ja efektiivsus selles vanuserühmas pole tõestatud.

Muud ravimid ja Rybelsus

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teavitage kindlasti oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde, kui te võtate mõnda alljärgnevatest ravimitest:

- levotüroksiin, mida kasutatakse kilpnäärmehaiguste korral. See on vajalik selleks, et kui võtate Rybelsus't samaaegselt levotüroksiiniga, võib teie raviarst soovida kontrollida teie kilpnäärme näitajaid.
- varfariin või muud sarnased ravimid, mida võetakse suu kaudu vere hüübimise vähendamiseks (suukaudsed antikoagulandid). Vere hüübivuse kindlaksmääramiseks võib olla vajalik sage vereanalüüside tegemine.

- kui kasutate insuliini, annab arst teile juhised, kuidas insuliini annust vähendada ja soovib teil sagedamini jälgida veresuhkru taset, et vältida hüperglükeemiat (kõrge veresuhkur) ja diabeetilist ketoatsidoosi (see on diabeedi tüsistus, mis tekib siis, kui keha ei suuda glükoosi lagundada, kuna insuliini pole piisavalt).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Seda ravimit ei tohi raseduse ajal kasutada, sest ei ole teada, kas see võib mõjutada teie sündimata last. Seetõttu on selle ravimi kasutamise ajal soovitatav kasutada rasestumisvastaseid vahendeid. Kui planeerite rasedust, rääkige sellest oma arstile, sest selle ravimi kasutamine tuleb lõpetada vähemalt kaks kuud enne rasestumist. Kui jääte selle ravimi kasutamise ajal rasedaks, rääkige viivitamatult oma arstiga, sest teie ravi on vaja muuta.

Ärge kasutage seda ravimit imetamise ajal, sest ei ole teada, kas see eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Rybelsus ei mõjuta tõenäoliselt teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Mõned patsiendid võivad Rybelsus't kasutades tunda pearinglust. Kui tunnete pearinglust, olge autoga sõites ja masinatega töötades eriti ettevaatlik. Lisateabe saamiseks pidage nõu oma arstiga.

Kui kasutate seda ravimit koos sulfonüüluurea või insuliiniga, võib tekkida veresuhkru langus (hüpoglükeemia), mis võib vähendada teie keskendumisvõimet. Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kui kogete madala veresuhkru sümptomeid. Tutvuge madala veresuhkru suurenenud riski puudutava teabega lõigu 2 osas „Hoiatused ja ettevaatusabinõud” ning madala veresuhkru ohumärkidega lõigus 4. Lisateabe saamiseks pidage nõu oma arstiga.

Rybelsus sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 23 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes tablettis. See on võrdne 1%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Rybelsus't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Millist annust kasutada

- Algannus on 3 mg üks kord ööpäevas vähemalt ühe kuu jooksul.
- Ühe kuu möödudes suurendab arst teie annuse 7 mg-ni üks kord ööpäevas.
- Arst võib otsustada suurendada teie annuse 14 mg-ni üks kord ööpäevas, kui annus 7 mg üks kord ööpäevas ei hoiu teie veresuhkrut piisavalt kontrolli all.

Teile sobiva annuse määrab teie arst. Ärge muutke oma annust, kui arst ei ole seda soovitanud. Ühe 14 mg tableti toime saavutamiseks ei ole soovitatav võtta kahte 7 mg tabletti, sest selle kohta puuduvad uuringud.

Selle ravimi manustamine

- Rybelsus't tuleks võtta tühja kõhuga päeva jooksul.
- Neelake Rybelsus'e tablett alla vähese veega (kuni 120 ml). Tabletti ei tohi poolitada, purustada ega närida, kuna ei ole teada, kas see mõjutab semaglutidiidi imendumist.
- Rybelsus'e tableti allaneelamise järel peab ootama vähemalt 30 minutit enne päeva esimese eine söömist või joogi joomist või teiste suukaudsete ravimite manustamist. Kui vahe jääb alla 30 minuti, väheneb semaglutidiidi imendumine.

Kui te võtate Rybelsus't rohkem kui ette nähtud

Kui võtate Rybelsus't rohkem kui ette nähtud, teavitage sellest viivitamatult oma arsti. Teil võib tekkida kõrvaltoimeid, nagu näiteks iiveldus.

Kui te unustate Rybelsus't võtta

Kui unustate ühe annuse võtmata, jätke vahelejäädud annus võtmata ja võtke lihtsalt järgmisel päeval järgmine tablett.

Kui te lõpetate Rybelsus'e võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist ilma oma arstiga rääkimata. Kui te lõpetate ravimi võtmise, võib teie veresuhkur tõusta.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- diabeetilise silmahaiguse (retinopaatia) tüsistused. Peate kohe rääkima arstile, kui teil esineb selle ravimi kasutamisel silmadega probleeme, näiteks nägemishäireid.

Harv (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

- rasked allergilised reaktsioonid (anafülaktilised reaktsioonid). Te peate saama viivitamatult arstiabi ja teavitama kohe oma arsti, kui teil tekivad sümptomid, nagu hingamisraskused, näo ja kõri turse, hingeldamine, kiired südamelöögid, kahvatu ja külm nahk, pearinglus või nõrkustunne.
- kõhunäärme põletik (äge pankreatiit), mis võib põhjustada püsivat tugevat valu kõhus ja seljas. Selliste sümptomite ilmnemisel pöörduge viivitamatult arsti poole.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Soolesulgus. Raskekujuline kõhukinnisus koos täiendavate sümptomitega, nagu kõhuvalu, puhitus, oksendamine jne.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- iiveldus – see möödub tavaliselt aja jooksul.
- kõhulahtisus – see möödub tavaliselt aja jooksul
- madal veresuhkru tase (hüpoglükeemia), kui seda ravimit kasutatakse koos ravimitega, mis sisaldavad sulfonüüluureat või insuliini. Enne kui hakkate seda ravimit kasutama, võib arst vähendada nende ravimite annust.

Madala veresuhkru ohumärgid võivad ilmneda ootamatult. Nende hulka võivad kuuluda külm higi, jahe kahvatu nahk, peavalu, kiire südame löögisagedus, iiveldus või tugev näljatunne, muutused nägemises, unisus või nõrkustunne, närvilisus, ärevus või segadustunne, keskendumisraskused või värisemine.

Arst õpetab teile, kuidas käituda madala veresuhkru korral ja annab teile juhised olukorraks, kui peaksite täheldama neid sümptomeid.

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- madal veresuhkru tase (hüpoplükeemia), kui seda ravimit kasutatakse koos suukaudsete diabeediravimitega, välja arvatud sulfonüüluurea, või insuliiniga
- oksendamine
- kõrvetised või seedehäired
- maopõletik (gastrit) – sümptomite hulka kuuluvad kõhuvalu, iiveldus või oksendamine
- maohappe tagasivool ehk kõrvetised, mida nimetatakse ka gastroösofageaalseks reflukshaiguseks
- kõhuvalu
- kõhu pundumine
- kõhukinnisus
- väsimus
- söögiisu vähenemine
- kõhugaasid (kõhupuhitus)
- testidega tuvastatud pankrease ensüümide (näiteks lipaasi ja amülaasi) taseme tõus veres
- pearinglus.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st)

- kehakaalu vähenemine
- sapikivid
- rõhatus
- kiire pulss
- allergilised reaktsioonid, nagu lööve, sügelus või nõgestõbi
- mao aeglustunud tühjenemine
- maitsetundlikkuse häire.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rybelsus't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blisteril ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rybelsus sisaldab

- Toimeaine on semaglutiid. Üks tablett sisaldab 3, 7 või 14 mg semaglutiidi.
- Teised koostisosad on naatriumsalkaprosaat, povidoon K90, mikrokristalliline tselluloos, magneesiumstearaat.

Kuidas Rybelsus välja näeb ja pakendi sisu

3 mg Rybelsus'e tabletid on valged kuni helekollased ja ovaalsed (7,5 mm x 13,5 mm). Nende ühel küljel on märgistus number '3' ja teisel küljel 'novo'.

7 mg Rybelsus'e tabletid on valged kuni helekollased ja ovaalsed (7,5 mm x 13,5 mm). Nende ühel küljel on märgistus number '7' ja teisel küljel 'novo'.

14 mg Rybelsus'e tabletid on valged kuni helekollased ja ovaalsed (7,5 mm x 13,5 mm). Nende ühel küljel on märgistus number '14' ja teisel küljel 'novo'.

3 mg, 7 mg ja 14 mg tabletid on saadaval alu-/alu-blistrites 10-, 30-, 60-, 90- ja 100-tabletti pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Taani

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>

IV LISA

**TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA (MÜÜGILUBADE)
TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED**

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet semaglutüüdi perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Pidades silmas spontaanseid kõrvaltoime teatisi semaglutüüdi ja teiste kumariini derivaatide vahelise koostoime kohta, sealhulgas kuuel juhul tihedat ajalist seost, kõrvaltoime kadumist pärast ravimi kasutamise lõpetamist ühel juhul ning kõrvaltoime kadumist pärast ravimi kasutamise lõpetamist ja taastekkimist ravimi kasutamisel ühel juhul, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee semaglutüüdi ja teiste kumariini derivaatidega koostoime vahelist põhjuslikku seost vähemalt põhjendatult võimalikuks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et semaglutüüdi sisaldavate ravimpreparaatide ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Pidades silmas teaduskirjandusest saadud andmeid soolesulguse kohta ja spontaanseid kõrvaltoime teatisi, sealhulgas 17 juhul tihedat ajalist seost, kõrvaltoime kadumist pärast ravimi kasutamise lõpetamist kümnel juhul ning kõrvaltoime kadumist pärast ravimi kasutamise lõpetamist ja taastekkimist ravimi kasutamisel ühel juhul, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee semaglutüüdi ja soolesulguse vahelist põhjuslikku seost vähemalt põhjendatult võimalikuks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et semaglutüüdi sisaldavate ravimpreparaatide ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi alustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Semaglutüüdi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et semaglutüüdi sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.