

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Rybelsus 3 mg tablete  
Rybelsus 7 mg tablete  
Rybelsus 14 mg tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Rybelsus 3 mg tablete

Jedna tableta sadrži 3 mg semaglutida\*.

### Rybelsus 7 mg tablete

Jedna tableta sadrži 7 mg semaglutida\*.

### Rybelsus 14 mg tablete

Jedna tableta sadrži 14 mg semaglutida\*.

\*Analog humanog glukagonu sličnog peptida-1 (engl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) proizveden tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama *Saccharomyces cerevisiae*.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta, bez obzira na jačinu semaglutida, sadrži 23 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

### Rybelsus 3 mg tablete

Bijela do svjetložuta, ovalna tableta (7,5 mm x 13,5 mm) s utisnutom oznakom „3” na jednoj strani i „novo” na drugoj strani.

### Rybelsus 7 mg tablete

Bijela do svjetložuta, ovalna tableta (7,5 mm x 13,5 mm) s utisnutom oznakom „7” na jednoj strani i „novo” na drugoj strani.

### Rybelsus 14 mg tablete

Bijela do svjetložuta, ovalna tableta (7,5 mm x 13,5 mm) s utisnutom oznakom „14” na jednoj strani i „novo” na drugoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Rybelsus je indiciran za liječenje odraslih osoba s nedostatno kontroliranom šećernom bolešću tipa 2 radi poboljšanja regulacije glikemije, kao dodatak dijjeti i tjelovježbi

- kao monoterapija kada se metformin ne smatra prikladnim zbog nepodnošljivosti ili kontraindikacija
- zajedno s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti.

Za rezultate ispitivanja s obzirom na kombinacije, učinke na kontrolu glikemije i kardiovaskularne događaje te ispitivane populacije, vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Početna doza semaglutida je 3 mg jednom dnevno tijekom jednog mjeseca. Nakon jednog mjeseca dozu treba povećati na dozu održavanja od 7 mg jednom dnevno. Nakon najmanje jednog mjeseca uz dozu od 7 mg jednom dnevno, doza se može povećati na dozu održavanja od 14 mg jednom dnevno kako bi se dodatno poboljšala regulacija glikemije.

Maksimalna preporučena jednokratna dnevna doza semaglutida je 14 mg. Uzimanje dvije tablete od 7 mg radi postizanja učinka doze od 14 mg nije ispitano te se stoga ne preporučuje.

Za informacije o prelasku sa semaglutida koji se primjenjuje kroz usta na supkutani (s.c.), vidjeti dio 5.2.

Kada se semaglutid uzima zajedno s metforminom i/ili inhibitorom suprijenosnika natrija i glukoze 2 (engl. *sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor*, inhibitor SGLT2) ili tiazolidindionom, postojeća doza metformina i/ili inhibitora SGLT2 ili tiazolidindiona može se nastaviti primjenjivati.

Kada se semaglutid uzima zajedno sa sulfonilurejom ili inzulinom, može se razmotriti smanjenje doze sulfonilureje ili inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Nije potrebno samopraćenje glukoze u krvi radi prilagođavanja doze semaglutida.

Samopraćenje razine glukoze u krvi nužno je radi prilagođavanja doze sulfonilureje i inzulina, posebice ako je započeta terapija semaglutidom, a inzulin je smanjen. Preporučuje se smanjenje doze inzulina korak po korak.

#### *Propuštena doza*

Ako se doza propusti, propuštenu dozu treba preskočiti, a sljedeću dozu treba uzeti sljedeći dan.

#### Posebne populacije

##### *Stariji bolesnici*

Nije potrebno prilagođavanje doze prema dobi. Terapijsko iskustvo u bolesnika u dobi  $\geq 75$  godina je ograničeno (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Iskustvo s primjenom semaglutida u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega je ograničeno. Semaglutid se ne preporučuje u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega (vidjeti dio 5.2).

### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Iskustvo s primjenom semaglutida u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre je ograničeno. Potreban je oprez kod liječenja tih bolesnika semaglutidom (vidjeti dio 5.2).

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Rybelsus u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Rybelsus je tableta koja se uzima jednom dnevno kroz usta.

- Ovaj lijek treba uzimati na prazan želudac u bilo koje doba dana.
- Tabletu treba progutati cijelu s gutljajem vode (najviše pola čaše vode što odgovara količini od 120 ml). Tablete se ne smiju lomiti, drobiti niti žvakati jer nije poznato utječe li to na apsorpciju semaglutida.
- Bolesnici moraju pričekati najmanje 30 minuta prije obroka ili napitka ili uzimanja drugih lijekova kroz usta. Ako ne pričekaju 30 minuta, smanjuje se apsorpcija semaglutida (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

### Općenito

Semaglutid se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 niti za liječenje dijabetičke ketoacidoze. Prijavljena je dijabetička ketoacidoza u bolesnika ovisnih o inzulinu nakon brzog prekida ili smanjenja doze inzulina kada se započelo liječenje agonistom GLP-1 receptora (vidjeti dio 4.2).

Nema terapijskog iskustva u bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem stupnja IV prema NYHA (engl. *New York Heart Association*) klasifikaciji pa se stoga primjena semaglutida ne preporučuje u tih bolesnika.

Nema terapijskog iskustva s primjenom semaglutida u bolesnika s barijatrijskim kirurškim zahvatima.

### Učinci na probavni sustav i dehidracija

Primjena agonista GLP-1 receptora može biti povezana s gastrointestinalnim nuspojavama koje mogu prouzročiti dehidraciju, što u rijetkim slučajevima može dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.8). Bolesnike liječene semaglutidom treba obavijestiti o potencijalnom riziku od dehidracije zbog gastrointestinalnih nuspojava te da poduzmu odgovarajuće mjere opreza kako bi izbjegli gubitak tekućine.

### Akutni pankreatitis

Kod primjene agonista GLP-1 receptora primijećen je akutni pankreatitis. Bolesnike treba obavijestiti o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa. Ako se sumnja na pankreatitis, treba prekinuti

primjenu semaglutida; ako se akutni pankreatitis potvrdi, liječenje semaglutidom ne smije se ponovno započeti. Oprez je nužan u bolesnika koji u anamnezi imaju pankreatitis.

### Hipoglikemija

U bolesnika liječenih semaglutidom u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom moguć je povećani rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.8). Rizik od hipoglikemije može se smanjiti smanjenjem doze sulfonilureje ili inzulina na početku liječenja semaglutidom (vidjeti dio 4.2).

### Dijabetička retinopatija

U bolesnika s dijabetičkom retinopatijom liječenih inzulinom i s.c. semaglutidom zabilježen je povećani rizik od razvoja komplikacija dijabetičke retinopatije, rizik koji se ne može isključiti kod semaglutida primijenjenog kroz usta (vidjeti podatke u dijelu 4.8). Potreban je oprez pri primjeni semaglutida u bolesnika s dijabetičkom retinopatijom. Te bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati i liječiti u skladu s kliničkim smjernicama. Naglo poboljšanje regulacije glukoze povezano je s privremenim pogoršanjem dijabetičke retinopatije, ali drugi mehanizmi se ne mogu isključiti. Dugoročna regulacija glikemije smanjuje rizik od dijabetičke retinopatije.

### Odgovor na liječenje

Kako bi se postigao optimalan učinak semaglutida preporuča se pridržavanje režima doziranja. Ukoliko je odgovor na liječenje semaglutidom niži od očekivanog, liječnik koji provodi liječenje mora biti svjestan kako je apsorpcija semaglutida vrlo varijabilna i može biti minimalna (2-4% bolesnika neće imati nikakvu izloženost), te da je apsolutna bioraspoloživost semaglutida niska.

### Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži 23 mg natrija po tableti, što odgovara 1% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Semaglutid odgađa pražnjenje želuca što može utjecati na apsorpciju drugih lijekova primijenjenih kroz usta.

### Učinci semaglutida na druge lijekove

#### *Tiroksin*

Ukupna izloženost (AUC) tiroksinu (prilagođeno endogenim razinama) povećala se za 33% nakon primjene jednokratne doze levotiroksina. Maksimalna izloženost ( $C_{max}$ ) ostala je nepromijenjena. Treba razmotriti praćenje parametara štitnjače pri istodobnom liječenju bolesnika semaglutidom i levotiroksinom.

#### *Varfarin i drugi kumarinski derivati*

Semaglutid nije promijenio AUC ili  $C_{max}$  R- i S-varfarina nakon primjene jednokratne doze varfarina i nije bilo klinički značajnog utjecaja na farmakodinamičke učinke varfarina izmjerene međunarodnim normaliziranim omjerom (engl. *International Normalised Ratio*, INR). Međutim, prijavljeni su slučajevi smanjenog INR-a pri istodobnoj primjeni acenokumarola i semaglutida. Nakon uvođenja liječenja semaglutidom u bolesnika na varfarinu ili drugim kumarinskim derivatima preporučuje se češće praćenje INR-a.

#### *Rosuvastatin*

AUC rosuvastatina povećao se za 41% [90% CI: 24; 60] pri istodobnoj primjeni sa semaglutidom. Na temelju širokog terapijskog indeksa rosuvastatina, razmjer promjena u izloženosti ne smatra se klinički značajnim.

*Digoksin, oralni kontraceptivi, metformin, furosemid*

Nije zabilježena klinički značajna promjena AUC ili  $C_{max}$  digoksina, oralnih kontraceptiva (koji sadrže etinilestradiol i levonorgestrel), metformina ili furosemida pri istodobnoj primjeni sa semaglutidom.

Interakcije s lijekovima koji imaju vrlo nisku bioraspoloživost (F: 1%) nisu procjenjivane.

#### Učinci drugih lijekova na semaglutid

*Omeprazol*

Nije zabilježena klinički značajna promjena AUC ili  $C_{max}$  semaglutida kada se uzima s omeprazolom.

U ispitivanju farmakokinetike semaglutida primijenjenog istodobno s pet drugih tableta, AUC semaglutida smanjio se za 34%, a  $C_{max}$  za 32%. To upućuje na zaključak da prisutnost više tableta u želucu utječe na apsorpciju semaglutida ako se primjenjuje istodobno.

Nakon primjene semaglutida, bolesnik treba pričekati 30 minuta prije nego uzme neki drugi lijek koji se primjenjuje kroz usta (vidjeti dio 4.2).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi

Ženama reproduktivne dobi preporučuje se korištenje kontracepcije tijekom liječenja semaglutidom.

### Trudnoća

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Postoje ograničeni podaci o primjeni semaglutida u trudnica. Stoga se semaglutid ne smije primjenjivati tijekom trudnoće. Ako bolesnica planira trudnoću ili zatrudni, liječenje semaglutidom treba prekinuti. Liječenje semaglutidom treba prekinuti najmanje 2 mjeseca prije planirane trudnoće zbog dugog poluvijeka (vidjeti dio 5.2).

### Dojenje

U štakora u laktaciji semaglutid, natrijev salkaprozat (engl. *salcaprozate sodium*, SNAC) i/ili njegovi metaboliti izlučivali su se u mlijeko. Budući da se ne može isključiti rizik za dojeno dijete, Rybelsus se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

### Plodnost

Učinak semaglutida na plodnost u ljudi nije poznat. Semaglutid nije utjecao na plodnost mužjaka u štakora. U ženki štakora zabilježeno je povećanje duljine estrusa i malo smanjenje broja ovulacija pri dozama povezanim s gubitkom tjelesne težine ženke (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Semaglutid ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Međutim, može se pojaviti omaglica, uglavnom tijekom postupnog povećavanja doze. Potrebno je pažljivo upravljanje vozilima ili rad sa strojevima ako dođe do omaglice.

Kada se primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom, bolesnike treba savjetovati da poduzmu mjere opreza kako bi izbjegli hipoglikemiju tijekom vožnje i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.4).

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

U 10 ispitivanja faze 3a, 5707 bolesnika izloženo je samo semaglutidu ili semaglutidu zajedno s drugim lijekovima za snižavanje razine glukoze. Trajanje liječenja bilo je u rasponu od 26 tjedana do 78 tjedana. Najčešće prijavljene nuspojave tijekom kliničkih ispitivanja bile su gastrointestinalni poremećaji, uključujući mučninu (vrlo često), proljev (vrlo često) i povraćanje (često).

### Tablični prikaz nuspojava

U tablici 1 navode se nuspojave utvrđene u ispitivanjima faze 3 (dodatno opisane u dijelu 5.1) i u prijavama nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Učestalosti nuspojava (osim komplikacija dijabetičke retinopatije, vidjeti napomenu u tablici 1) temelje se na prikupljenim podacima iz ispitivanja faze 3a, isključujući ispitivanje kardiovaskularnih ishoda.

Nuspojave su navedene u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često: ( $\geq 1/10$ ); često: ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često: ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko: ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko: ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 1 Učestalost nuspojava peroralnog semaglutida**

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost <sup>c</sup>	Anafilaktička reakcija	
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipoglikemija kod primjene s inzulinom ili sulfonilurejom <sup>a</sup>	Hipoglikemija kod primjene s drugim oralnim antidijabeticima <sup>a</sup> Smanjen apetit			
Poremećaji oka		Komplikacije dijabetičke retinopatije <sup>b</sup>			
Srčani poremećaji			Povećana srčana frekvencija		
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina Proljev	Povraćanje Bol u abdomenu Distenzija abdomena Konstipacija Dispepsija Gastritis Gastroezofagealna refluksna bolest Flatulencija	Eruktacija Odgodeno pražnjenje želuca	Akutni pankreatitis	Opstrukcija crijeva <sup>d</sup>
Poremećaji jetre i žuči			Kolelitijaza		

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor			
Pretrage		Povišena lipaza Povišena amilaza	Smanjenje težine		
Poremećaji živčanog sustava		Omaglica	Disgeuzija		

<sup>a)</sup> Hipoglikemija definirana kao razina glukoze u krvi <3,0 mmol/l ili <54 mg/dl.

<sup>b)</sup> Komplikacije dijabetičke retinopatije uključuje sljedeće: retinalnu fotokoagulaciju, liječenje intravitrealnim lijekovima, krvarenje vitreusa i sljepoću povezanu sa šećernom bolešću (manje često). Učestalost se temelji na ispitivanju kardiovaskularnih ishoda sa supkutanim semaglutidom, no ne može se isključiti da se utvrđeni rizik od komplikacija dijabetičke retinopatije odnosi i na Rybelsus.

<sup>c)</sup> Grupni pojam koji također obuhvaća štetne događaje povezane s reakcijama preosjetljivosti kao što su osip i urtikarija.

<sup>d)</sup> Prijave nakon stavljanja lijeka u promet.

## Opis odabranih nuspojava

### *Hipoglikemija*

Teška hipoglikemija prije svega je zabilježena pri primjeni semaglutida sa sulfonilurejom (<0,1% ispitanika, <0,001 događaja/bolesnik-godini) ili inzulinom (1,1% ispitanika, 0,013 događaja/bolesnik-godini). Nekoliko epizoda (0,1% ispitanika, 0,001 događaja/bolesnik-godini) zabilježeno je kad se semaglutid primjenjivao u kombinaciji s drugim oralnim antidijabeticima osim sulfonilureje.

### *Gastrointestinalne nuspojave*

Mučnina se pojavila u 15%, proljev u 10%, a povraćanje u 7% bolesnika liječenih semaglutidom. Većina događaja bila je blage do umjerene težine i kratkog trajanja. Događaji su doveli do prekida liječenja u 4% ispitanika. Događaji su najčešće prijavljivani tijekom prvih mjeseci liječenja.

Učestalost neovisno potvrđenih slučajeva akutnog pankreatitisa prijavljenih u kliničkim ispitivanjima faze 3a bila je <0,1% uz semaglutid odnosno 0,2% uz lijek usporedbe. U ispitivanju kardiovaskularnih ishoda učestalost neovisno potvrđenih slučajeva akutnog pankreatitisa iznosila je 0,1% uz semaglutid te 0,2% uz placebo (vidjeti dio 4.4).

### *Komplikacije dijabetičke retinopatije*

U dvogodišnjem kliničkom ispitivanju sa supkutanim semaglutidom sudjelovalo je 3297 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 s visokim kardiovaskularnim rizikom, dugotrajnom šećernom bolešću i slabom regulacijom glukoze u krvi. Tijekom ovog ispitivanja presudne komplikacije dijabetičke retinopatije pojavile su se u više bolesnika liječenih supkutanim semaglutidom (3,0%) u usporedbi s placebo (1,8%). To je zabilježeno u bolesnika liječenih inzulinom s poznatom dijabetičkom retinopatijom. Razlika u liječenju javila se rano i trajala je tijekom cijelog ispitivanja. Sistemska procjena komplikacije dijabetičke retinopatije provedena je jedino u ispitivanju kardiovaskularnih ishoda sa supkutanim semaglutidom. U kliničkim ispitivanjima lijeka Rybelsus u trajanju do 18 mjeseci u kojima su sudjelovala 6352 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, štetni događaji povezani s dijabetičkom retinopatijom prijavljeni su u sličnim omjerima kod ispitanika liječenih semaglutidom (4,2%) i lijekovima za usporedbu (3,8%).

### *Imunogenost*

Sukladno mogućim imunogenim svojstvima lijekova koji sadrže proteine ili peptide, u bolesnika se tijekom liječenja semaglutidom mogu razviti protutijela na semaglutid. Udio ispitanika koji su bili pozitivni na protutijela na semaglutid u bilo kojem trenutku nakon početka ispitivanja bio je nizak

(0,5%) i ni u jednog ispitanika nisu se razvila neutralizacijska protutijela na semaglutid ni protutijela na semaglutid s neutralizacijskim učinkom na endogeni GLP-1 na kraju ispitivanja.

#### *Povećanje srčane frekvencije*

Kod primjene agonista GLP-1 receptora primijećena je povećana srčana frekvencija. U ispitivanjima faze 3a kod bolesnika liječenih lijekom Rybelsus uočene su promjene srednje vrijednosti od 0 do 4 otkucaja po minuti (engl. *beat per minute*, bpm) u odnosu na početnu vrijednost od 69 do 76.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Učinci predoziranja semaglutidom u kliničkim ispitivanjima mogu biti povezani s gastrointestinalnim poremećajima. U slučaju predoziranja treba započeti odgovarajuće potporno liječenje prema bolesnikovim kliničkim znakovima i simptomima. Možda će biti potrebno dulje praćenje i liječenje simptoma, pri čemu je potrebno uzeti u obzir dugi poluvijek semaglutida od približno 1 tjedna (vidjeti dio 5.2). Nema specifičnog protuotrova za predoziranje semaglutidom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje šećerne bolesti, analozi glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1), ATK oznaka: A10BJ06

#### Mehanizam djelovanja

Semaglutid je analog GLP-1 s podudarnošću sekvence od 94 % s humanim GLP-1. Semaglutid djeluje kao agonist GLP-1 receptora koji se selektivno veže i aktivira GLP-1 receptor, ciljno mjesto nativnog GLP-1.

GLP-1 je fiziološki hormon s višestrukim djelovanjem u regulaciji glukoze i apetita te kardiovaskularnom sustavu. Učinci na glukozu i apetit posebno su posredovani putem GLP-1 receptora u gušterači i mozgu.

Semaglutid snižava glukozu u krvi, u ovisnosti o glukozi, poticanjem lučenja inzulina i snižavanjem lučenja glukagona kad je glukozu u krvi visoka. Mehanizam snižavanja glukoze u krvi također uključuje i blago odgođeno pražnjenje želuca u ranoj postprandijalnoj fazi. Tijekom hipoglikemije semaglutid smanjuje lučenje inzulina, ali ne remeti lučenje glukagona. Mehanizam djelovanja semaglutida ne ovisi o putu primjene.

Semaglutid smanjuje tjelesnu težinu i količinu masnog tkiva sniženjem unosa energije koji obuhvaća općenito smanjeni apetit. Osim toga, semaglutid smanjuje želju za hranom s visokim udjelom masnoća.

GLP-1 receptori eksprimirani su u srcu, krvnim žilama, imunološkom sustavu i bubrezima. U kliničkim ispitivanjima semaglutid je imao povoljan učinak na lipide u plazmi, snizio je sistolički krvni tlak i smanjio upalu. U ispitivanjima na životinjama semaglutid ublažava razvoj ateroskleroze sprječavanjem progresije plaka aorte i smanjenjem upale u plaku.

## Farmakodinamički učinci

Farmakodinamičke procjene opisane u nastavku izvršene su s peroralno primijenjenim semaglutidom nakon 12 tjedana liječenja.

### Glukoza natašte i postprandijalno

Semaglutid snižava koncentracije glukoze natašte i postprandijalne glukoze. U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 liječenje semaglutidom rezultiralo je relativnim smanjenjem u usporedbi s placebom od 22% [13; 30] za glukozu natašte i 29% [19; 37] za postprandijalnu glukozu.

### Izlučivanje glukagona

Semaglutid snižava koncentracije postprandijalnog glukagona. U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 primjena semaglutida rezultirala je sljedećim relativnim smanjenjem glukagona u usporedbi s placebom: postprandijalni odgovor glukagona od 29% [15; 41].

### Pražnjenje želuca

Semaglutid uzrokuje blago odgođeno rano postprandijalno pražnjenje želuca, s manjom izloženosti paracetamola (AUC<sub>0-1h</sub>) od 31% [13; 46] u prvom satu nakon obroka, čime se smanjuje brzina postprandijalne pojave glukoze u krvotoku.

### Lipidi natašte i postprandijalno

Semaglutid u usporedbi s placebom snizio je koncentracije triglicerida i lipoproteina vrlo niske gustoće (VLDL) natašte za 19% [8; 28] odnosno 20% [5; 33]. Odgovor postprandijalnih triglicerida i VLDL kolesterola na obrok s visokim udjelom masnoća smanjen je za 24% [9; 36] odnosno 21% [7; 32]. ApoB48 smanjen je natašte za 25% [2; 42] odnosno postprandijalno za 30% [15; 43].

## Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost lijeka Rybelsus procijenjene su u osam globalnih randomiziranih kontroliranih ispitivanja faze 3a. U sedam ispitivanja primarni je cilj bila procjena glikemijske djelotvornosti; u jednom ispitivanju primarni je cilj bila procjena kardiovaskularnih ishoda.

Ispitivanja su obuhvatila 8842 randomizirana bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (5169 liječenih semaglutidom), uključujući 1165 bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Prosječna dob bolesnika iznosila je 61 godinu (raspon od 18 do 92 godine), s 40% bolesnika u dobi  $\geq 65$  godina i 8% u dobi  $\geq 75$  godina. Djelotvornost semaglutida uspoređena je s placebom ili aktivnim kontrolnim lijekovima (sitagliptin, empagliflozin i liraglutid).

Na djelotvornost semaglutida nije utjecala početna dob, spol, rasa, etničko podrijetlo, tjelesna težina, ITM, trajanje šećerne bolesti, bolest gornjeg gastrointestinalnog trakta ni stupanj oštećenja bubrežne funkcije.

### PIONEER 1 – monoterapija

U 26-tjednom dvostruko slijepom ispitivanju 703 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 koji nisu odgovarajuće kontrolirani prehranom i tjelovježbom randomizirani su na semaglutid 3 mg, semaglutid 7 mg, semaglutid 14 mg ili placebo jednom dnevno.

**Tablica 2 Rezultati 26-tjednog monoterapijskog ispitivanja u kojem se semaglutid uspoređivao s placebom (PIONEER 1)**

	Semaglutid 7 mg	Semaglutid 14 mg	Placebo
Potpuni skup podataka za analizu (N)	175	175	178
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Početna vrijednost	8,0	8,0	7,9
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-1,2	-1,4	-0,3
Razlika u odnosu na placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-0,9 [-1,1; -0,6]*	-1,1 [-1,3; -0,9]*	-

	Semaglutid 7 mg	Semaglutid 14 mg	Placebo
<b>Bolesnici (%) koji su postigli HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	69 <sup>§</sup>	77 <sup>§</sup>	31
<b>Glukoza u plazmi natašte (mmol/l)</b>			
Početna vrijednost	9,0	8,8	8,9
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-1,5	-1,8	-0,2
Razlika u odnosu na placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-1,4 [-1,9; -0,8] <sup>§</sup>	-1,6 [-2,1; -1,2] <sup>§</sup>	-
<b>Tjelesna težina (kg)</b>			
Početna vrijednost	89,0	88,1	88,6
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-2,3	-3,7	-1,4
Razlika u odnosu na placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-0,9 [-1,9; 0,1]	-2,3 [-3,1; -1,5]*	-

<sup>1</sup> Bez obzira na prekid liječenja ili uvođenje lijeka za hitno ublažavanje simptoma (model mješovitog uzorka s višestrukim umetanjem). \* p<0,001 (dvostrano bez prilagodbe) za superiornost, kontrolirano za višestrukost. <sup>§</sup> p<0,05, nije kontrolirano za višestrukost; za stavku „Bolesnici koji su postigli HbA<sub>1c</sub> <7,0%” p-vrijednost je za omjer izgleda.

### *PIONEER 2 – Semaglutid naspram empagliflozin, oba u kombinaciji s metforminom*

U 52-tjednom otvorenom ispitivanju 822 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 randomizirana su na semaglutid 14 mg jednom dnevno ili empagliflozin 25 mg jednom dnevno, oba u kombinaciji s metforminom.

**Tablica 3 Rezultati 52-tjednog ispitivanja u kojem se semaglutid uspoređivao s empagliflozinom (PIONEER 2)**

	Semaglutid 14 mg	Empagliflozin 25 mg
Potpuni skup podataka za analizu (N)	411	410
<b>26. tjedan</b>		
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Početna vrijednost	8,1	8,1
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-1,3	-0,9
Razlika u odnosu na empagliflozin <sup>1</sup> [95 % CI]	-0,4 [-0,6; -0,3]*	-
<b>Bolesnici (%) koji su postigli HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0 %</b>	67 <sup>§</sup>	40
<b>Glukoza u plazmi natašte (mmol/l)</b>		
Početna vrijednost	9,5	9,7
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-2,0	-2,0
Razlika u odnosu na empagliflozin <sup>1</sup> [95 % CI]	0,0 [-0,2; 0,3]	-
<b>Tjelesna težina (kg)</b>		
Početna vrijednost	91,9	91,3
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-3,8	-3,7
Razlika u odnosu na empagliflozin <sup>1</sup> [95 % CI]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
<b>52. tjedan</b>		
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-1,3	-0,9
Razlika u odnosu na empagliflozin <sup>1</sup> [95 % CI]	-0,4 [-0,5; -0,3] <sup>§</sup>	-
<b>Bolesnici (%) koji su postigli HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0 %</b>	66 <sup>§</sup>	43
<b>Tjelesna težina (kg)</b>		
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-3,8	-3,6
Razlika u odnosu na empagliflozin <sup>1</sup> [95 % CI]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

<sup>1</sup> Bez obzira na prekid liječenja ili uvođenje lijeka za hitno ublažavanje simptoma (model mješovitog uzorka s višestrukim umetanjem). \* p<0,001 (dvostrano bez prilagodbe) za superiornost, kontrolirano za višestrukost. <sup>§</sup> p<0,05, nije kontrolirano za višestrukost; za stavku „Bolesnici koji su postigli HbA<sub>1c</sub> <7,0%” p-vrijednost je za omjer izgleda.

PIONEER 3 – Semaglutid naspram sitagliptin, oba u kombinaciji s metforminom ili metforminom sa sulfonilurejom

U 78-tjednom, dvostruko slijepom, dvostruko zamjenskom ispitivanju 1864 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 randomizirana su na semaglutid 3 mg, semaglutid 7 mg, semaglutid 14 mg ili sitagliptin 100 mg jednom dnevno, svi u kombinaciji samo s metforminom ili s metforminom i sulfonilurejom. Smanjenja HbA<sub>1c</sub> i tjelesne težine održana su tijekom cijelog trajanja ispitivanja od 78 tjedana.

**Tablica 4 Rezultati 78-tjednog ispitivanja u kojem se semaglutid uspoređivao sa sitagliptinom (PIONEER 3)**

	Semaglutid 7 mg	Semaglutid 14 mg	Sitagliptin 100 mg
Potpuni skup podataka za analizu (N)	465	465	467
<b>26. tjedan</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Početna vrijednost	8,4	8,3	8,3
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-1,0	-1,3	-0,8
Razlika u odnosu na sitagliptin <sup>1</sup> [95% CI]	-0,3 [-0,4; -0,1]*	-0,5 [-0,6; -0,4]*	-
<b>Bolesnici (%) koji su postigli HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	44 <sup>§</sup>	56 <sup>§</sup>	32
<b>Glukoza u plazmi natašte (mmol/l)</b>			
Početna vrijednost	9,4	9,3	9,5
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-1,2	-1,7	-0,9
Razlika u odnosu na sitagliptin <sup>1</sup> [95% CI]	-0,3 [-0,6; 0,0] <sup>§</sup>	-0,8 [-1,1; -0,5] <sup>§</sup>	-
<b>Tjelesna težina (kg)</b>			
Početna vrijednost	91,3	91,2	90,9
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-2,2	-3,1	-0,6
Razlika u odnosu na sitagliptin <sup>1</sup> [95% CI]	-1,6 [-2,0; -1,1]*	-2,5 [-3,0; -2,0]*	-
<b>78. tjedan</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-0,8	-1,1	-0,7
Razlika u odnosu na sitagliptin <sup>1</sup> [95% CI]	-0,1 [-0,3; 0,0] <sup>§</sup>	-0,4 [-0,6; -0,3] <sup>§</sup>	-
<b>Bolesnici (%) koji su postigli HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	39 <sup>§</sup>	45 <sup>§</sup>	29
<b>Tjelesna težina (kg)</b>			
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-2,7	-3,2	-1,0
Razlika u odnosu na sitagliptin <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 obzira na prekid liječenja ili uvođenje lijeka za hitno ublažavanje simptoma (model mješovitog uzorka s višestrukim umetanjem). \* p<0,001 (dvostrano bez prilagodbe) za superiornost, kontrolirano za višestrukost. <sup>§</sup> p<0,05, nije kontrolirano za višestrukost; za stavku „Bolesnici koji su postigli HbA<sub>1c</sub> <7,0 %” p-vrijednost je za omjer izgleda.

PIONEER 4 – Semaglutid naspram liraglutid i placebo, sve u kombinaciji s metforminom ili metforminom s inhibitorom SGLT2

U 52-tjednom dvostruko slijepom, dvostruko zamjenskom ispitivanju 711 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 randomizirano je na semaglutid 14 mg, liraglutid 1,8 mg u obliku supkutane injekcije ili placebo jednom dnevno, sve u kombinaciji s metforminom ili s metforminom i inhibitorom SGLT2.

**Tablica 5 Rezultati 52-tjednog ispitivanja u kojem se semaglutid uspoređivao s liraglutidom i placebo (PIONEER 4)**

	Semaglutid 14 mg	Liraglutid 1,8 mg	Placebo
Potpuni skup podataka za analizu (N)	285	284	142
<b>26. tjedan</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Početna vrijednost	8,0	8,0	7,9
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-1,2	-1,1	-0,2
Razlika u odnosu na liraglutid <sup>1</sup> [95% CI]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-	-

	<b>Semaglutid 14 mg</b>	<b>Liraglutid 1,8 mg</b>	<b>Placebo</b>
Razlika u odnosu na placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-1,1 [-1,2; -0,9]*	-	-
<b>Bolesnici (%) koji su postigli HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	68 <sup>§,a</sup>	62	14
<b>Glukoza u plazmi natašte (mmol/l)</b>			
Početna vrijednost	9,3	9,3	9,2
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-2,0	-1,9	-0,4
Razlika u odnosu na liraglutid <sup>1</sup> [95% CI]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Razlika u odnosu na placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-1,6 [-2,0; -1,3] <sup>§</sup>	-	-
<b>Tjelesna težina (kg)</b>			
Početna vrijednost	92,9	95,5	93,2
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-4,4	-3,1	-0,5
Razlika u odnosu na liraglutid <sup>1</sup> [95% CI]	-1,2 [-1,9; -0,6]*	-	-
Razlika u odnosu na placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-
<b>52. tjedan</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-1,2	-0,9	-0,2
Razlika u odnosu na liraglutid <sup>1</sup> [95% CI]	-0,3 [-0,5; -0,1] <sup>§</sup>	-	-
Razlika u odnosu na placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-1,0 [-1,2; -0,8] <sup>§</sup>	-	-
<b>Bolesnici (%) koji su postigli HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	61 <sup>§,a</sup>	55	15
<b>Tjelesna težina (kg)</b>			
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-4,3	-3,0	-1,0
Razlika u odnosu na liraglutid <sup>1</sup> [95% CI]	-1,3 [-2,1; -0,5] <sup>§</sup>	-	-
Razlika u odnosu na placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-3,3 [-4,3; -2,4] <sup>§</sup>	-	-

<sup>1</sup> Bez obzira na prekid liječenja ili uvođenje lijeka za hitno ublažavanje simptoma (model mješovitog uzorka s višestrukim umetanjem). \* p<0,001 (dvostrano bez prilagodbe) za superiornost, kontrolirano za višestrukost. § p<0,05, nije kontrolirano za višestrukost; za stavku „Bolesnici koji su postigli HbA<sub>1c</sub> <7,0 %” p-vrijednost je za omjer izgleda. <sup>a</sup> naspram placebo

***PIONEER 5 – Semaglutid naspram placebo, oba u kombinaciji samo s bazalnim inzulinom, metforminom i bazalnim inzulinom ili metforminom i/ili sulfonilurejom, u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega***

U 26-tjednom dvostruko slijepom ispitivanju 324 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 30 – 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) randomizirana su na semaglutid 14 mg ili placebo jednom dnevno. Ispitivani lijek dodan je stabilnom antidijabetičkom režimu bolesnika prije ispitivanja.

**Tablica 6 Rezultati 26-tjednog ispitivanja u kojem se semaglutid uspoređivao s placebom u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (PIONEER 5)**

	<b>Semaglutid 14 mg</b>	<b>Placebo</b>
Potpuni skup podataka za analizu (N)	163	161
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Početna vrijednost	8,0	7,9
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-1,0	-0,2
Razlika u odnosu na placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-0,8 [-1,0; -0,6]*	-
<b>Bolesnici (%) koji su postigli HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	58 <sup>§</sup>	23
<b>Glukoza u plazmi natašte (mmol/l)</b>		
Početna vrijednost	9,1	9,1

	<b>Semaglutid 14 mg</b>	<b>Placebo</b>
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-1,5	-0,4
Razlika u odnosu na placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-1,2 [-1,7; -0,6] <sup>§</sup>	-
<b>Tjelesna težina (kg)</b>		
Početna vrijednost	91,3	90,4
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-3,4	-0,9
Razlika u odnosu na placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-2,5 [-3,2; -1,8] <sup>*</sup>	-

<sup>1</sup> Bez obzira na prekid liječenja ili uvođenje lijeka za hitno ublažavanje simptoma (model mješovitog uzorka s višestrukim umetanjem). \* p<0,001 (dvostrano bez prilagodbe) za superiornost, kontrolirano za višestrukost. § p<0,05, nije kontrolirano za višestrukost; za stavku „Bolesnici koji su postigli HbA<sub>1c</sub> <7,0%” p-vrijednost je za omjer izgleda.

***PIONEER 7 – Semaglutid naspram sitagliptin, oba u kombinaciji s metforminom, inhibitorima SGLT2, sulfonilurejom ili tiazolidindionima. Ispitivanje s fleksibilnom prilagodbom doze***

U 52-tjednom otvorenom ispitivanju 504 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 randomizirana su na semaglutid (fleksibilna prilagodba doze od 3 mg, 7 mg i 14 mg jednom dnevno) ili sitagliptin 100 mg jednom dnevno, sve u kombinaciji s 1 do 2 oralna lijeka za snižavanje glukoze (metformin, inhibitori SGLT2, sulfonilureja ili tiazolidindioni). Doza semaglutida prilagođavana je svakih 8 tjedana na temelju glikemijskog odgovora bolesnika i podnošljivosti. Doza sitagliptina od 100 mg bila je fiksna. Djelotvornost i sigurnost semaglutida procijenjene su u 52. tjednu.

U 52. tjednu udio bolesnika liječenih semaglutidom 3 mg, 7 mg i 14 mg bio je približno 10%, 30% odnosno 60%.

**Tablica 7 Rezultati 52-tjednog ispitivanja s fleksibilnom prilagodbom doze u kojem se semaglutid uspoređivao sa sitagliptinom (PIONEER 7)**

	<b>Semaglutid Fleksibilna doza</b>	<b>Sitagliptin 100 mg</b>
Potpuni skup podataka za analizu (N)	253	251
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Početna vrijednost	8,3	8,3
Bolesnici (%) koji su postigli HbA <sub>1c</sub> <7,0% <sup>1</sup>	58*	25
<b>Tjelesna težina (kg)</b>		
Početna vrijednost	88,9	88,4
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-2,6	-0,7
Razlika u odnosu na sitagliptin <sup>1</sup> [95% CI]	-1,9 [-2,6; -1,2] <sup>*</sup>	-

<sup>1</sup> Bez obzira na prekid liječenja (16,6% bolesnika s fleksibilnom dozom semaglutida i 9,2 % sa sitagliptinom, pri čemu je 8,7% odnosno 4,0% bilo zbog štetnih događaja) ili uvođenje lijeka za hitno ublažavanje simptoma (model mješovitog uzorka s višestrukim umetanjem). \* p<0,001 (dvostrano bez prilagodbe) za superiornost, kontrolirano za višestrukost (za stavku „Bolesnici koji su postigli HbA<sub>1c</sub> <7,0%” p-vrijednost je za omjer izgleda).

***PIONEER 8 – Semaglutid naspram placebo, oba u kombinaciji s inzulinom s metforminom ili bez njega***

U 52-tjednom dvostruko slijepom ispitivanju 731 bolesnik sa šećernom bolešću tipa 2 koja nije odgovarajuće kontrolirana inzulinom (bazalni, bazal/bolusni ili predmiješani) s metforminom ili bez njega randomiziran je na semaglutid 3 mg, semaglutid 7 mg, semaglutid 14 mg ili placebo jednom dnevno.

**Tablica 8 Rezultati 52-tjednog ispitivanja u kojem se semaglutid uspoređivao s placebom u kombinaciji s inzulinom (PIONEER 8)**

	<b>Semaglutid 7 mg</b>	<b>Semaglutid 14 mg</b>	<b>Placebo</b>
Potpuni skup podataka za analizu (N)	182	181	184
<b>26. tjedan (doza inzulina ograničena na razinu početne vrijednosti)</b>			

	Semaglutid 7 mg	Semaglutid 14 mg	Placebo
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Početna vrijednost	8,2	8,2	8,2
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-0,9	-1,3	-0,1
Razlika u odnosu na placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-0,9 [-1,1; -0,7]*	-1,2 [-1,4; -1,0]*	-
<b>Bolesnici (%) koji su postigli HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	43 <sup>§</sup>	58 <sup>§</sup>	7
<b>Glukoza u plazmi natašte (mmol/l)</b>			
Početna vrijednost	8,5	8,3	8,3
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-1,1	-1,3	0,3
Razlika u odnosu na placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-1,4 [-1,9; -0,8] <sup>§</sup>	-1,6 [-2,2; -1,1] <sup>§</sup>	-
<b>Tjelesna težina (kg)</b>			
Početna vrijednost	87,1	84,6	86,0
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-2,4	-3,7	-0,4
Razlika u odnosu na placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-
<b>52. tjedan (doza inzulina bez ograničenja)<sup>+</sup></b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-0,8	-1,2	-0,2
Razlika u odnosu na placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-0,6 [-0,8; -0,4] <sup>§</sup>	-0,9 [-1,1; -0,7] <sup>§</sup>	-
<b>Bolesnici (%) koji su postigli HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	40 <sup>§</sup>	54 <sup>§</sup>	9
<b>Tjelesna težina (kg)</b>			
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-2,0	-3,7	0,5
Razlika u odnosu na placebo <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 obzira na prekid liječenja ili uvođenje lijeka za hitno ublažavanje simptoma (model mješovitog uzorka s višestrukim umetanjem).

\* p<0,001 (dvostrano bez prilagodbe) za superiornost, kontrolirano za višestrukost. § p<0,05, nije kontrolirano za višestrukost; za stavku „Bolesnici koji su postigli HbA<sub>1c</sub> <7,0%” p-vrijednost je za omjer izgleda.

+ U 52. tjednu ukupna dnevna doza inzulina bila je statistički značajno niža sa semaglutidom nego s placeboom.

### Kardiovaskularna procjena

U dvostruko slijepom ispitivanju (PIONEER 6), 3183 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i visokim kardiovaskularnim rizikom randomizirana su na Rybelsus 14 mg jednom dnevno ili placebo kao dodatak standardnom liječenju. Medijan razdoblja praćenja bio je 16 mjeseci.

Primarna mjera ishoda bilo je vrijeme od randomizacije do prve pojave velikog kardiovaskularnog štetnog događaja (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE): smrti uzrokovane kardiovaskularnim događajem, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda.

Bolesnici koji su ispunjavali uvjete za sudjelovanje u ispitivanju bili su: u dobi od 50 godina ili stariji i s ustanovljenom kardiovaskularnom bolešću i/ili kroničnom bolešću bubrega ili pak u dobi od 60 godina ili stariji i samo s kardiovaskularnim rizičnim čimbenicima. Ukupno je 1797 bolesnika (56,5%) imalo ustanovljenu kardiovaskularnu bolest bez kronične bolesti bubrega, 354 (11,1%) imala su samo kroničnu bolest bubrega, a 544 (17,1%) imala su i kardiovaskularnu bolest i bolest bubrega. 488 bolesnika (15,3%) imalo je samo kardiovaskularne rizične čimbenike. Srednja dob na početku ispitivanja bila je 66 godina, a 68% bolesnika bili su muškarci. Srednja vrijednost trajanja šećerne bolesti iznosila je 14,9 godina, a srednja vrijednost ITM 32,3 kg/m<sup>2</sup>. Anamneza je obuhvaćala moždani udar (11,7%) i infarkt miokarda (36,1%).



## Tjelesna težina

Na kraju liječenja, 27–45% bolesnika postiglo je gubitak tjelesne težine od  $\geq 5\%$ , i 6–16% bolesnika postiglo je gubitak tjelesne težine od  $\geq 10\%$  uz semaglutid u usporedbi s 12–39% odnosno 2–8% uz aktivne lijekove usporedbe.

## Krvni tlak

Liječenje semaglutidom smanjilo je sistolički krvni tlak za 2–7 mmHg.

## Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Rybelsus u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije sa šećerom bolešću tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Semaglutid primijenjen kroz usta ima nisku apsolutnu bioraspoloživost te varijabilnu apsorpciju. Dnevna primjena u skladu s preporučenim doziranjem u kombinaciji s dugim poluvijekom smanjuje dnevnu fluktuaciju izloženosti.

Farmakokinetika semaglutida opširno je opisana u zdravih ispitanika i u bolesnika sa šećerom bolešću tipa 2. Nakon primjene kroz usta maksimalna koncentracija semaglutida u plazmi dostignuta je 1 sat nakon doziranja. Izloženost u stanju dinamičke ravnoteže postignuta je nakon 4 do 5 tjedana primjene jednom dnevno. U bolesnika sa šećerom bolešću tipa 2 prosječne koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže bile su približno 6,7 nmol/l uz semaglutid 7 mg i 14,6 nmol/l uz semaglutid 14 mg; s time da je 90% ispitanika liječenih semaglutidom od 7 mg imalo prosječne koncentracije između 1,7 i 22,7 nmol/l, i 90% ispitanika liječenih semaglutidom od 14 mg imalo prosječne koncentracije između 3,7 i 41,3 nmol/l. Sistemska izloženost semaglutidu rasla je proporcionalno dozi.

Na temelju podataka *in vitro*, natrijev salkaprozat pospješuje apsorpciju semaglutida. Apsorpcija semaglutida uglavnom se događa u želucu.

Procijenjena bioraspoloživost semaglutida nakon primjene kroz usta iznosi otprilike 1%. Interindividualna varijabilnost apsorpcije između ispitanika je bila visoka (koeficijent varijacije iznosio je približno 100%). Procjena intraindividualne varijabilnosti bioraspoloživosti nije bila pouzdana.

Apsorpcija semaglutida smanjuje se ako se uzima s hranom ili velikim količinama vode. Duži period natašte nakon doze rezultira većom apsorpcijom.

### Distribucija

Procijenjeni apsolutni volumen distribucije iznosi približno 8 l u ispitanika sa šećerom bolešću tipa 2. Semaglutid se u velikoj mjeri veže za proteine plazme (>99%).

### Biotransformacija

Semaglutid se metabolizira proteolitičkom razgradnjom peptidne veze i sekvencijalnom beta oksidacijom bočnog lanca masnih kiselina. Enzimski neutralna endopeptidaza (engl. *neutral endopeptidase*, NEP) trebala bi sudjelovati u metabolizmu semaglutida.

## Eliminacija

Primarni putevi izlučivanja tvari povezanih sa semaglutidom su urin i stolica. Približno 3 % apsorbirane doze izlučuje se kao nepromijenjeni semaglutid putem urina.

Uz poluvijek eliminacije od približno 1 tjedna, semaglutid će biti prisutan u krvotoku otprilike 5 tjedana nakon posljednje doze. Klirens semaglutida u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 iznosi približno 0,04 l/h.

## Prelazak s peroralne primjene na supkutanu primjenu (s.c.)

Učinak prelaska s peroralnog semaglutida na s.c. ne može se jedostavno predvidjeti zbog visoke farmakokinetičke varijabilnosti peroralnog semaglutida. Izloženost peroralnom semaglutidu od 14 mg jednom dnevno usporediva je sa supkutano primjenjenim semaglutidom od 0,5 mg jednom tjedno. Još nije utvrđena peroralna doza koja odgovara supkutanom semaglutidu od 1,0 mg.

## Posebne populacije

### *Stariji bolesnici*

Dob nije imala nikakav učinak na farmakokinetiku semaglutida na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja, koja su obuhvaćala bolesnike u dobi do 92 godine.

### *Spol*

Spol nije imao nikakve klinički značajne učinke na farmakokinetiku semaglutida.

### *Rasa i etničko porijeklo*

Rasa (bijelci, crnci ili Amerikanci afričkog podrijetla, azijati) i etničko porijeklo (hispano ili latino/nehispano ili latino skupine) nisu imali nikakav učinak na farmakokinetiku semaglutida.

### *Tjelesna težina*

Tjelesna težina imala je učinak na izloženost semaglutidu. Veća tjelesna težina bila je povezana s nižom izloženošću. Semaglutid je pružio odgovarajuću sistemsku izloženost za tjelesnu težinu u rasponu od 40 do 188 kg procijenjenu u kliničkim ispitivanjima.

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Oštećenje funkcije bubrega nije utjecalo na farmakokinetiku semaglutida na klinički značajan način. Farmakokinetika semaglutida procijenjena je u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega i u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega na dijalizi u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega u ispitivanju s dozama semaglutida jednom dnevno 10 dana zaredom. To se pokazalo i za ispitanike sa šećernom bolešću tipa 2 i oštećenjem funkcije bubrega na temelju podataka iz ispitivanja faze 3a.

### *Oštećenje funkcije jetre*

Oštećenje funkcije jetre nije utjecalo na farmakokinetiku semaglutida na klinički značajan način. Farmakokinetika semaglutida procijenjena je u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre u ispitivanju s dozama semaglutida jednom dnevno 10 dana zaredom.

### *Bolest gornjeg gastrointestinalnog trakta*

Bolest gornjeg gastrointestinalnog trakta (kronični gastritis i/ili gastroezofagealna refluksna bolest) nije utjecala na farmakokinetiku semaglutida na klinički značajan način. Farmakokinetika je procijenjena u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i bolešću gornjeg gastrointestinalnog trakta ili bez nje koji su 10 dana zaredom primali doze semaglutida jednom dnevno. To se pokazalo i za ispitanike sa šećernom bolešću tipa 2 i bolešću gornjeg gastrointestinalnog trakta na temelju podataka iz ispitivanja faze 3a.

## *Pedijatrijska populacija*

Semaglutid nije ispitivan u pedijatrijskih bolesnika.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza ili genotoksičnosti.

Nesmrtonosni tumori C-stanica štitnjače u glodavaca predstavljaju učinak skupine za agoniste GLP-1 receptora. U dvogodišnjim ispitivanjima kancerogenosti u štakora i miševa semaglutid je uzrokovao tumore C-stanica štitnjače pri klinički značajnim izloženostima. Nisu zabilježeni nikakvi drugi tumori povezani s liječenjem. Tumori C-stanica u glodavaca uzrokovani su ne-genotoksičnim, specifičnim mehanizmom posredovanim GLP-1 receptorom, na koji su glodavci osobito osjetljivi. Važnost tih nalaza za ljude smatra se malom, ali se ne može u potpunosti isključiti.

Ispitivanja plodnosti u štakora pokazala su da semaglutid nije utjecao na reproduktivno ponašanje ni na plodnost mužjaka. U ženki štakora zabilježeno je produljenje estrusa i malo smanjenje *corpora lutea* (ovulacija) pri dozama povezanim s gubitkom tjelesne težine ženke.

U ispitivanjima embrio-fetalnog razvoja štakora, semaglutid je uzrokovao embriotoksičnost ispod klinički značajnih izloženosti. Semaglutid je uzrokovao značajna smanjenja tjelesne težine ženke i smanjenje preživljenja i rasta embrija. U fetusima su zabilježene velike koštane i visceralne malformacije, uključujući učinke na duge kosti, rebra, kralježnicu, rep, krvne žile i moždane komore. Mehanističke procjene pokazale su da je embriotoksičnost uključivala receptorom GLP-1 posredovano oštećenje opskrbe hranjivim tvarima za embrio putem žumanjčane vrećice štakora. Zbog različite anatomije i funkcije žumanjčane vrećice među vrstama te zbog nepostojanja ekspresiranja GLP-1 receptora u žumanjčanoj vrećici neljudskih primata, smatra se da je malo vjerojatno da bi taj mehanizam mogao biti značajan za ljude. Međutim, direktan učinak semaglutida na fetus ne može se isključiti.

U ispitivanjima razvojne toksičnosti u kunića i makaki majmuna zabilježen je povećani broj prekida trudnoće i malo povećana incidencija fetalnih abnormalnosti pri klinički značajnim izloženostima. Ti su se rezultati poklopili sa značajnim gubitkom tjelesne težine ženke do 16%. Nije poznato jesu li ti učinci povezani s manjim unosom hrane ženki kao izravni GLP-1 učinak.

Postnatalni rast i razvoj procijenjeni su u makaki majmuna. Mladunčad je bila malo manja pri porodu, ali se oporavila tijekom razdoblja laktacije.

U mladih štakora semaglutid je uzrokovao kasnije seksualno sazrijevanje u mužjaka i ženki. Ta kašnjenja nisu imala učinak na plodnost i reproduktivni kapacitet bilo kojeg spola, kao ni na sposobnost ženki da održe trudnoću.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Natrijev salkaprozat  
Povidon K90  
Celuloza, mikrokristalična  
Magnezijev stearat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 mg: 24 mjeseca  
7 mg: 30 mjeseci  
14 mg: 30 mjeseci.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom blister pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage. Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Alu/Alu blisteri.

Veličine pakiranja za tablete od 3 mg : 10, 30, 60, 90 i 100 tableta.

Veličine pakiranja za tablete od 7 mg : 10, 30, 60, 90 i 100 tableta.

Veličine pakiranja za tablete od 14 mg : 10, 30, 60, 90 i 100 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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 PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 3. travnja 2020.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

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

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  
Sjedinjene Države

### Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Rybelsus 3 mg tablete  
semaglutid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI**

Jedna tableta sadrži 3 mg semaglutida

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži natrij.  
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

10 tableta  
30 tableta  
60 tableta  
90 tableta  
100 tableta

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta  
Kako uzimati Rybelsus  
Uzeti na prazan želudac u bilo koje doba dana.  
Cijelu tabletu uzeti s gutljajem vode (do 120 ml). Nemojte lomiti, drobiti niti žvakati.  
Pričekajte najmanje 30 minuta prije obroka, napitka ili uzimanja drugih lijekova kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom blister pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Rybelsus 3 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Rybelsus 3 mg tablete  
semaglutid

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novo Nordisk A/S

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Rybelsus 7 mg tablete  
semaglutid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI**

Jedna tableta sadrži 7 mg semaglutida

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži natrij.  
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

10 tableta  
30 tableta  
60 tableta  
90 tableta  
100 tableta

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta  
Kako uzimati Rybelsus  
Uzeti na prazan želudac u bilo koje doba dana.  
Cijelu tabletu uzeti s gutljajem vode (do 120 ml). Nemojte lomiti, drobiti niti žvakati.  
Pričekajte najmanje 30 minuta prije obroka, napitka ili uzimanja drugih lijekova kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom blister pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Rybelsus 7 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Rybelsus 7 mg tablete  
semaglutid

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novo Nordisk A/S

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Rybelsus 14 mg tablete  
semaglutid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI**

Jedna tableta sadrži 14 mg semaglutida

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži natrij.  
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

10 tableta  
30 tableta  
60 tableta  
90 tableta  
100 tableta

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta  
Kako uzimati Rybelsus  
Uzeti na prazan želudac u bilo koje doba dana.  
Cijelu tabletu uzeti s gutljajem vode (do 120 ml). Nemojte lomiti, drobiti niti žvakati.  
Pričekajte najmanje 30 minuta prije obroka, napitka ili uzimanja drugih lijekova kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom blister pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Rybelsus 14 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Rybelsus 14 mg tablete  
semaglutid

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novo Nordisk A/S

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

**Rybelsus 3 mg tablete**  
**Rybelsus 7 mg tablete**  
**Rybelsus 14 mg tablete**  
semaglutid

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Rybelsus i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rybelsus
3. Kako uzimati Rybelsus
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Rybelsus
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Rybelsus i za što se koristi**

Rybelsus sadrži djelatnu tvar semaglutid. To je lijek koji se koristi za snižavanje razine šećera u krvi.

Rybelsus se koristi za liječenje šećerne bolesti tipa 2 u odraslih bolesnika (u dobi od 18 ili više godina), koja se ne može kontrolirati samo dijetom i tjelovježbom:

- samostalno – kada ne možete uzimati metformin (drugi lijek za liječenje šećerne bolesti) ili
- s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti – kada oni nisu dovoljni za regulaciju razine šećera u krvi. To mogu biti lijekovi koji se uzimaju kroz usta ili koji se daju injekcijom kao što je inzulin.

Važno je nastaviti se pridržavati plana prehrane i vježbanja prema uputama liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre.

#### **Što je šećerna bolest tipa 2?**

Šećerna bolest tipa 2 je stanje u kojem Vaše tijelo ne proizvodi dovoljno inzulina, a inzulin koji Vaše tijelo proizvede ne snižava šećer u krvi kako bi trebalo. U nekim slučajevima, Vaše tijelo može proizvoditi previše šećera u krvi. Ako imate povišene razine šećera u krvi i ako ostaju visoke tijekom duljeg perioda, to može dovesti do štetnih učinaka poput bolesti srca, bolesti bubrega, poremećaja oka i slabe cirkulacije u udovima. Zato je važno održavati razine šećera u krvi unutar normalnog raspona.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rybelsus**

##### **Nemojte uzimati Rybelsus**

- ako ste alergični na semaglutid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

## **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Rybelsus.

### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zabilježite naziv i broj serije (nalazi se na vanjskoj kutiji i blisteru) lijeka koji uzimate te u slučaju prijave nuspojave dostavite i taj podatak.

### Općenito:

Ovaj lijek nije inzulin i stoga se ne smije koristiti ako:

- imate šećernu bolest tipa 1 (Vaše tijelo ne proizvodi inzulin)
- razvijete dijabetičku ketoacidozu. To je komplikacija šećerne bolesti s visokim šećerom u krvi, otežanim disanjem, smetenošću, prekomjernom žeđi, slatkim mirisom daha ili slatkim ili metalnim okusom u ustima.

### Problemi sa želucem i crijevima te dehidracija

Tijekom liječenja ovim lijekom možete osjetiti mučninu ili povraćati ili imati proljev. Te nuspojave mogu uzrokovati dehidraciju (gubitak tekućine). Važno je piti dovoljno tekućine kako bi se izbjegla dehidracija. To je posebno važno ako imate problema s bubrezima. U slučaju bilo kakvih pitanja ili nedoumica obratite se svom liječniku.

### Jaka i ustrajna bol u trbuhu koja može biti znak upale gušterače

Ako osjećate jaku i ustrajnu bol u području trbuha – odmah posjetite liječnika jer bi to mogao biti znak upale gušterače (akutni pankreatitis).

### Niska razina šećera u krvi (hipoglikemija)

Uzimanje lijeka Rybelsus zajedno s lijekom koji sadrži sulfonilureju ili s inzulinom može povećati rizik pojave niske razine šećera u krvi (hipoglikemija). Pogledajte dio 4. za znakove upozorenja na niske razine šećera u krvi.

Liječnik Vam može reći da provjerite razine šećera u krvi. To će pomoći Vašem liječniku odlučiti je li potrebno promijeniti dozu sulfonilureje ili inzulina kako bi se smanjio rizik niskog šećera u krvi.

### Bolest oka uzrokovana šećernom bolešću (retinopatija)

Naglo poboljšanje regulacije šećera u krvi može dovesti do privremenog pogoršanja bolesti oka uzrokovane šećernom bolešću. Obavijestite svog liječnika ako imate bolest oka uzrokovanu šećernom bolešću i primijetite probleme s očima tijekom uzimanja ovoga lijeka.

### Odgovor na liječenje

Ako je odgovor na liječenje semaglutidom manji od očekivanog, to može biti posljedica slabe apsorpcije uzrokovane varijabilnošću u apsorpciji i niskom apsolutnom bioraspoloživošću. Za optimalni učinak semaglutida slijedite upute u dijelu 3.

## **Djeca i adolescenti**

Primjena ovog lijeka se ne preporučuje u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer sigurnost i djelotvornost u tim dobnim skupinama nisu ustanovljene.

## **Drugi lijekovi i Rybelsus**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Naročito je potrebno da liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru obavijestite ako uzimate lijekove koji sadrže bilo što od navedenog:

- levotiroksin koji se uzima za liječenje bolesti štitnjače. To je važno stoga što će Vaš liječnik možda morati provjeriti razine hormona štitnjače ako uzimate Rybelsus zajedno s levotiroksinom.

- varfarin ili druge slične lijekove koji se uzimaju kroz usta za smanjenje zgrušavanja krvi (oralni antikoagulansi). Možda će biti potrebne učestale pretrage krvi kako bi se odredila sposobnost zgrušavanja krvi.
- ako uzimate inzulin Vaš liječnik će Vam reći kako sniziti dozu inzulina te će Vam preporučiti da češće provjeravate razine šećera u krvi kako bi izbjegli hiperglikemiju (visoka razina šećera u krvi) i dijabetičku ketoacidozu (komplikacija šećerne bolesti koja se pojavljuje ako organizam ne može razgraditi glukozu jer nema dovoljno inzulina).

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ovaj lijek se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće jer nije poznato može li utjecati na Vaše nerođeno dijete. Stoga se preporučuje korištenje kontracepcije tijekom uzimanja ovog lijeka. Ako želite zatrudnjeti, razgovarajte sa svojim liječnikom kako promijeniti Vaše liječenje, jer ovaj lijek trebate prestati uzimati najmanje dva mjeseca prije. Ako zatrudnite dok uzimate ovaj lijek, odmah se obratite svom liječniku jer će biti potrebno promijeniti Vaše liječenje.

Nemojte primjenjivati ovaj lijek ako dojite jer nije poznato izlučuje li se u majčino mlijeko.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Malo je vjerojatno da će Rybelsus utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Neki bolesnici mogu osjetiti omaglicu tijekom primjene lijeka Rybelsus. Ako osjetite omaglicu, budite posebno oprezni tijekom vožnje ili rada sa strojevima. Obratite se svom liječniku za dodatne informacije.

Ako primjenjujete ovaj lijek u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom, može doći do pojave niske razine šećera u krvi (hipoglikemije), što može smanjiti Vašu sposobnost koncentracije. Nemojte upravljati vozilima ili strojevima ako osjetite bilo kakve znakove niske razine šećera u krvi. Pogledajte dio 2. „Upozorenja i mjere opreza” za informacije o povećanom riziku od niske razine šećera u krvi i dio 4. za znakove upozorenja na nisku razinu šećera u krvi. Obratite se svom liječniku za dodatne informacije.

### **Rybelsus sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži 23 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj tableti. To odgovara 1% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

## **3. Kako uzimati Rybelsus**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### **Preporučena doza**

- Početna doza je jedna tableta od 3 mg jednom dnevno u razdoblju od mjesec dana.
- Nakon mjesec dana liječnik će Vam povećati dozu na 7 mg jednom dnevno.
- Liječnik Vam može povećati dozu na 14 mg jednom dnevno ako se uz dozu od 7 mg jednom dnevno nije postigla odgovarajuća regulacija šećera u krvi.

Liječnik će Vam propisati odgovarajuću dozu. Nemojte mijenjati dozu lijeka ako Vam liječnik to nije rekao. Ne preporučuje se uzimanje dvije tablete od 7 mg radi postizanja učinka jedne tablete od 14 mg, jer to nije ispitivano.

### **Uzimanje lijeka**

- Tabletu lijeka Rybelsus uzmite na prazan želudac u bilo koje doba dana.
- Progutajte cijelu tabletu lijeka Rybelsus s gutljajem vode (do 120 ml). Nemojte lomiti, drobiti niti žvakati tabletu jer nije poznato utječe li to na apsorpciju semaglutida.
- Nakon uzimanja tablete lijeka Rybelsus pričekajte najmanje 30 minuta prije prvog dnevnog obroka ili napitka ili uzimanja drugih lijekova kroz usta. Čekanje manje od 30 minuta snižava apsorpciju semaglutida.

### **Ako uzmete više lijeka Rybelsus nego što ste trebali**

Ako uzmete više lijeka Rybelsus nego što ste trebali, odmah razgovarajte s liječnikom. Mogu se pojaviti nuspojave kao što je mučnina.

### **Ako ste zaboravili uzeti Rybelsus**

Ako zaboravite uzeti dozu, preskočite propuštenu dozu te samo uzmite Vašu uobičajenu dozu sljedeći dan.

### **Ako prestanete uzimati Rybelsus**

Nemojte prestati primjenjivati ovaj lijek bez razgovora s liječnikom. Ako ga prestanete primjenjivati, razina šećera u krvi može se povisiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### **Ozbiljne nuspojave**

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- komplikacije bolesti oka uzrokovane šećerom bolešću (retinopatija). Obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo kakve probleme s očima, kao što su promjene vida, tijekom liječenja ovim lijekom.

**Rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- ozbiljne alergijske reakcije (anafilaktičke reakcije). Odmah zatražite medicinsku pomoć i što prije obavijestite svog liječnika ako osjetite simptome kao što su problemi s disanjem, oticanje lica i grla, piskanje pri disanju, ubrzani otkucaji srca, blijeda i hladna koža, vrtoglavica ili slabost.
- upala gušterače (akutni pankreatitis) koja može uzrokovati jaku i ustrajnu bol u abdomenu (području trbuha) i leđima. Odmah se obratite liječniku ako primijetite bilo koji od tih simptoma.

**Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- zatvor crijeva. Težak oblik zatvora s popratnim simptomima kao što su bol u trbuhu, nadutost, povraćanje itd.

### **Druge nuspojave**

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- mučnina – obično prolazi s vremenom
- proljev – obično prolazi s vremenom
- niska razina šećera u krvi (hipoglikemija) kada se ovaj lijek primjenjuje s lijekovima koji sadrže sulfonilureju ili inzulin. Liječnik Vam može smanjiti dozu tih lijekova prije nego započnete s primjenom ovog lijeka.

Znakovi upozorenja na nisku razinu šećera u krvi mogu se pojaviti iznenada. Mogu uključivati sljedeće: hladan znoj, hladnu blijedu kožu, glavobolju, ubrzane otkucaje srca, mučninu ili snažan osjećaj gladi, promjene vida, osjećaj pospanosti ili slabosti, osjećaj nerвозe, tjeskobe ili smetenosti, poteškoće s koncentracijom ili tresavicu.

Liječnik će Vam reći kako liječiti nisku razinu šećera u krvi i što učiniti primijetite li te znakove upozorenja.

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- niska razina šećera u krvi (hipoglikemija) kada se ovaj lijek primjenjuje s drugim oralnim antidijabeticima izuzev sulfonilureje ili inzulina
- povraćanje
- nadražen želudac ili probavne smetnje
- upala želuca (gastritis) – znakovi uključuju bol u želucu, mučninu ili povraćanje
- refluks ili žgaravica – naziva se još i gastroezofagealna refluksna bolest
- bol u trbuhu
- nadutost trbuha
- zatvor
- umor
- smanjeni apetit
- plinovi (flatulencija)
- povišeni enzimi gušterače (kao što su lipaza i amilaza) u laboratorijskim nalazima
- omaglica.

**Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- gubitak težine
- žučni kamenci
- podrigivanje
- ubrzan puls
- alergijske reakcije kao što su osip, svrbež ili koprivnjača
- odgođeno pražnjenje želuca
- promijenjen okus hrane i pića (disgeuzija).

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u [Dodatku V.](#)** Prijavlji vanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Rybelsus**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage. Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Rybelsus sadrži**

- Djelatna tvar je semaglutid. Jedna tableta sadrži 3, 7 ili 14 mg semaglutida.
- Drugi sastojci su natrijev salkaprozat, povidon K90, mikrokristalična celuloza, magnezijev stearat.

### **Kako Rybelsus izgleda i sadržaj pakiranja**

Rybelsus 3 mg tablete bijele su do svjetložute boje i ovalnog oblika (7,5 mm x 13,5 mm). Na jednoj strani je „3”, a na drugoj „novo”.

Rybelsus 7 mg tablete bijele su do svjetložute boje i ovalnog oblika (7,5 mm x 13,5 mm). Na jednoj strani je „7”, a na drugoj „novo”.

Rybelsus 14 mg tablete bijele su do svjetložute boje i ovalnog oblika (7,5 mm x 13,5 mm). Na jednoj strani je „14”, a na drugoj „novo”.

Tablete od 3 mg, 7 mg, 14 mg dostupne su u alu/alu blister karticama u pakiranjima od 10, 30, 60, 90 i 100 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danska

### **Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

### **Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>

**PRILOG IV.**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA  
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

## Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za semaglutid, znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

S obzirom na podatke o interakciji između semaglutida i drugih kumarinskih derivata dostupne iz spontanijh prijava uključujući u šest slučajeva blisku vremensku povezanost, u jednom slučaju povlačenje nuspojave nakon prekida primjene lijeka (pozitivan *de-challenge*) i u jednom slučaju povlačenje nuspojave nakon prekida primjene lijeka i ponovnu pojavu nuspojave nakon ponovnog uvođenja lijeka (pozitivan *re-challenge*), PRAC smatra uzročnu povezanost između interakcije semaglutida i drugih kumarinskih derivata barem razumnom mogućnošću. PRAC je zaključio da je potrebno odgovarajuće izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže semaglutid.

S obzirom na dostupne podatke o opstrukciji crijeva iz literature i spontanijh prijava uključujući 17 slučajeva bliske vremenske povezanosti, povlačenje nuspojave nakon prekida primjene lijeka u deset slučajeva i u jednom slučaju povlačenje nuspojave nakon prekida primjene lijeka i ponovnu pojavu nuspojave nakon ponovnog uvođenja lijeka, PRAC smatra uzročnu povezanost između semaglutida i opstrukcije crijeva barem razumnom mogućnošću. PRAC je zaključio da je potrebno odgovarajuće izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže semaglutid.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

## Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za semaglutid, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) semaglutid nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.