

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rybelsus 3 mg tabletes
Rybelsus 7 mg tabletes
Rybelsus 14 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Rybelsus 3 mg tabletes

Katra tablete satur 3 mg semaglutīda* (*semaglutidum*).

Rybelsus 7 mg tabletes

Katra tablete satur 7 mg semaglutīda* (*semaglutidum*).

Rybelsus 14 mg tabletes

Katra tablete satur 14 mg semaglutīda* (*semaglutidum*).

* cilvēka glikagonam līdzīgā peptīda-1 (*glucagon-like peptide* — GLP-1) analogs iegūts *Saccharomyces cerevisiae* šūnās, izmantojot rekombinantu DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete neatkarīgi no semaglutīda stipruma satur 23 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete

Rybelsus 3 mg tabletes

Balta līdz gaiši dzeltena ovālas formas tablete (7,5 mm x 13,5 mm) ar iespiestu uzrakstu „3” vienā pusē un „novo” otrā pusē.

Rybelsus 7 mg tabletes

Balta līdz gaiši dzeltena ovālas formas tablete (7,5 mm x 13,5 mm) ar iespiestu uzrakstu „7” vienā pusē un „novo” otrā pusē.

Rybelsus 14 mg tabletes

Balta līdz gaiši dzeltena ovālas formas tablete (7,5 mm x 13,5 mm) ar iespiestu uzrakstu „14” vienā pusē un „novo” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Rybelsus ir paredzēts nepietiekami kontrolēta 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai pieaugušajiem papildus diētai un fiziskām aktivitātēm, lai uzlabotu glikēmijas kontroli:

- kā monoterapija, ja metformīns nav piemērots nepanesības vai kontrindikāciju dēļ;
- kombinācijā ar citām zālēm cukura diabēta ārstēšanai.

Pētījumu rezultātus attiecībā uz kombinētām terapijām, ietekmi uz glikēmijas kontroli un kardiovaskulāriem notikumiem, kā arī pētītajām populācijām skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Semaglutīda sākumdeva ir 3 mg vienu reizi dienā vienu mēnesi. Pēc 1 mēneša deva jāpalielina līdz uzturošajai devai 7 mg vienu reizi dienā. Pēc vismaz 1 mēneša 7 mg reizi dienā lietošanas devu var palielināt līdz uzturošajai devai 14 mg vienu reizi dienā, lai turpinātu uzlabot glikēmisko kontroli.

Maksimālā ieteicamā viena deva semaglutīda ir 14 mg. Divu 7 mg tablešu lietošana, lai sasniegtu 14 mg dienas devas iedarbību, nav pētīta, tāpēc tā nav ieteicama.

Informāciju par pāreju starp iekšķīgi lietojamu un subkutāni (s.c.) ievadāmu semaglutīdu skatīt 5.2. apakšpunktā.

Ja semaglutīdu lieto kopā ar metformīnu un/vai nātrija-glikozes kotransportiera-2 inhibitoru (SGLT2i), vai tiazolidīndionu, pašreizējo metformīna un/vai SGLT2i, vai tiazolidīndiona devu var turpināt lietot.

Ja semaglutīdu lieto kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu, var apsvērt sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīna devas samazināšanu, lai mazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Lai pielāgotu semaglutīda devu, glikozes līmeņa paškontrolē asinīs nav jāveic. Glikozes līmeņa asinīs paškontrolē nepieciešama, lai pielāgotu sulfonilurīnvielas atvasinājuma un insulīna devu, īpaši tad, ja tiek sākta semaglutīda lietošana un samazināta insulīna deva. Insulīna devu ieteicams samazināt pakāpeniski.

Izlaista deva

Ja deva ir aizmirsta, šo devu izlaiž un nākamā deva jālieto nākamajā dienā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Devas pielāgošana vecuma dēļ nav nepieciešama. Terapeitiskā pieredze ≥ 75 gadus veciem pacientiem ir ierobežota (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pieredze par semaglutīda lietošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir ierobežota. Pacientiem ar terminālu nieru mazspēju nav ieteicams lietot semaglutīdu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama devas pielāgošana. Pieredze par semaglutīda lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežota. Lietojot semaglutīdu šo pacientu ārstēšanai, jāievēro piesardzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Rybelsus drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Rybelsus ir tablete iekšķīgai lietošanai vienreiz dienā.

- Šīs zāles jālieto tukšā dūšā jebkurā diennakts laikā.
- Tablete jānorij vesela, uzdzerot nelielu daudzumu ūdens (līdz pusglāzei ūdens, kas atbilst 120 ml). Tabletes nedrīkst sadalīt, sasmalcināt vai sakošļāt, jo nav zināms, vai tas ietekmē semaglutīda uzsūkšanos.
- Pacientiem jānogaida vismaz 30 minūtes līdz ēšanai vai dzeršanai vai citu iekšķīgi lietojamu zāļu lietošanai. Ja nogaida mazāk nekā 30 minūtes, samazinās semaglutīda uzsūkšanās (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Vispārēji

Semaglutīdu nedrīkst lietot pacienti ar 1. tipa cukura diabētu vai diabētiskās ketoacidozes ārstēšanai. No insulīna atkarīgiem pacientiem pēc straujas insulīna lietošanas pārtraukšanas vai devas samazināšanas ziņots par diabētisku ketoacidozi, kad sāka ārstēšana ar GLP-1 receptoru agonistu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nav terapeitiskas pieredzes par pacientiem ar IV funkcionālās klases sastrēguma sirds mazspēju pēc Ņujorkas Sirds slimību asociācijas (New York Heart Association — NYHA) klasifikācijas, un tādēļ šādiem pacientiem semaglutīdu lietot nav ieteicams.

Nav terapeitiskas pieredzes par semaglutīda lietošanu pacientiem, kam veikta bariatriskā operācija.

Ietekme uz kuņģa un zarnu trakta darbību un dehidratācija

GLP-1 receptoru agonistu lietošana var būt saistīta ar blakusparādībām kuņģa-zarnu traktā, kas var izraisīt dehidratāciju, un tas retos gadījumos var izraisīt nieru darbības pasliktināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuri saņem ārstēšanu ar semaglutīdu, jāinformē par iespējamu dehidratācijas risku saistībā ar kuņģa un zarnu trakta blakusparādībām un piesardzības pasākumiem, lai izvairītos no šķidrums trūkuma.

Akūts pankreatīts

Lietojot GLP-1 receptoru agonistus, ir novērots akūts pankreatīts. Pacienti jāinformē par akūtam pankreatītam raksturīgiem simptomiem. Ja ir aizdomas par pankreatītu, semaglutīda lietošana

jāpārtrauc; ja tas ir diagnosticēts, semaglutīda lietošanu nedrīkst atsākt. Ārstējot pacientus ar pankreatītu anamnēzē, jāievēro piesardzība.

Hipoglikēmija

Pacienti, kuri tiek ārstēti ar semaglutīdu kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu, var būt paaugstināts hipoglikēmijas risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Uzsākot ārstēšanu ar semaglutīdu, hipoglikēmijas risku var mazināt, samazinot sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīna devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Diabētiskā retinopātija

Pacienti ar diabētisko retinopātiju, kuri tiek ārstēti ar insulīnu un s.c. ievadāmu semaglutīdu, ir novērots paaugstināts diabētiskās retinopātijas komplikāciju attīstības risks, šādu risku nevar izslēgt arī iekšķīgi lietojamam semaglutīdam (skatīt datus 4.8. apakšpunktā). Lietojot semaglutīdu pacientiem ar diabētisko retinopātiju, jāievēro piesardzība. Šie pacienti rūpīgi jānovēro un jāārstē saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām. Strauja glikozes kontroles uzlabošanās ir tikusi saistīta ar pārejošu diabētiskās retinopātijas pasliktināšanos, bet nevar izslēgt citus mehānismus. Ilgstoša optimāla glikozes līmeņa sasniegšana un noturēšana samazina diabētiskās retinopātijas risku.

Atbildes reakcija uz ārstēšanu

Lai panāktu optimālu semaglutīda iedarbību, ieteicams ievērot dozēšanas shēmu. Ja atbildes reakcija uz ārstēšanu ar semaglutīdu ir zemāka, kā bija paredzēts, ārstējošajam ārstam jāzin, ka semaglutīda uzsūkšanās ir ļoti mainīga un var būt minimāla (2-4% pacientu nebūs nekādas iedarbības) un semaglutīda absolūtā biopieejamība ir zema.

Satur nātriju

Šīs zāles satur 23 mg nātrija tabletē, kas ir līdzvērtīgi 1% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Semaglutīds aizkavē kuņģa iztukšošanos, un tas var ietekmēt citu iekšķīgi lietoto zāļu uzsūkšanos.

Semaglutīda ietekme uz citām zālēm

Tiroksīns

Tiroksīna kopējā iedarbība (AUC) (pielāgojot endogēnajiem līmeņiem) pastiprinājās par 33% pēc levotiroksīna vienas devas lietošanas. Maksimālā iedarbība (C_{max}) nemainījās. Pacientus vienlaikus ārstējot ar semaglutīdu un levotiroksīnu, jāapsver vairogdziedzera darbības rādītāju kontrole.

Varfarīns un citi kumarīna atvasinājumi

Semaglutīds neradīja R un S varfarīna AUC vai C_{max} izmaiņas pēc vienas varfarīna devas lietošanas, un saskaņā ar starptautiskās normalizētās attiecības (*international normalised ratio* — INR) mērījumiem netika konstatētas varfarīna farmakodinamiskās iedarbības klīniski nozīmīgas izmaiņas. Tomēr acenokumarola un semaglutīda vienlaicīgas lietošanas laikā ziņots par INR samazināšanās gadījumiem. Uzsākot semaglutīda terapiju, pacientiem, kuri lieto varfarīnu vai citus kumarīna atvasinājumus, ieteicams bieži kontrolēt INR.

Rosuvastatīns

Lietojot kopā ar semaglutīdu, rosuvastatīna AUC palielinājās par 41% [90% TI: 24; 60]. Pamatojoties uz rosuvastatīna plašo terapeitisko indeksu, iedarbības izmaiņu lielums nav uzskatāms par klīniski nozīmīgu.

Digoksīns, iekšķīgi lietojami pretapaugļošanās līdzekļi, metformīns, furosemīds

Lietojot vienlaikus ar semaglutīdu, nenovēroja digoksīna, iekšķīgi lietojamu pretapaugļošanās līdzekļu (kas satur etinilestradiolu un levonorgestrelu), metformīna vai furosemīda AUC vai C_{max} klīniski nozīmīgas izmaiņas.

Mijiedarbība ar citām zemas biopieejamības zālēm (F: 1%) nav izvērtēta.

Citu zāļu ietekme uz semaglutīdu

Omeprazols

Lietojot kopā ar omeprazolu, nenovēroja semaglutīda AUC vai C_{max} klīniski nozīmīgas izmaiņas.

Pētījumā par semaglutīda farmakokinētiku, lietojot kopā ar piecām citām tabletēm, semaglutīda AUC samazinājās par 34%, un C_{max} — par 32%. Tas liecina, ka vairāku tablešu esamība kuņģī ietekmē semaglutīda uzsūkšanos, ja tās lieto vienā un tajā pašā laikā.

Pacientiem jānogaida vismaz 30 minūtes līdz citu iekšķīgi lietojamu zāļu lietošanai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras tiek ārstētas ar semaglutīdu, ieteicams lietot kontracepcijas līdzekļus.

Grūtniecība

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dati par semaglutīda lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Tāpēc semaglutīdu grūtniecības laikā nevajadzētu lietot. Ja paciente plāno grūtniecību vai grūtniecība iestājas, semaglutīda lietošana jāpārtrauc. Ilgā eliminācijas pusperioda dēļ semaglutīda lietošana jāpārtrauc vismaz 2 mēnešus pirms plānotās grūtniecības (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Žurkām zīdīšanas periodā semaglutīds, salkaprozāta nātrija sāls un/vai tā metabolīti izdalījās pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam, tāpēc Rybelsus nedrīkst lietot bērna barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Semaglutīda ietekme uz fertilitāti cilvēkiem nav zināma. Semaglutīds neietekmēja žurku tēviņu auglību. Žurku mātītēm, lietojot devas, kuras tika saistītas ar mātīšu ķermeņa masas samazināšanos, tika novērota pārošanās cikla garuma palielināšanās un neliela ovulāciju skaita samazināšanās (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Semaglutīds neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Lietojot to kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu, pacientiem jāiesaka ievērot piesardzības pasākumus, lai izvairītos no hipoglikēmijas transportlīdzekļa vadīšanas un mehānismu apkalpošanas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Desmit 3.a fāzes pētījumos semaglutīda viena paša vai kombinācijā ar citām glikozes līmeni pazeminošām zālēm iedarbībai tika pakļauti 5707 pacienti. Ārstēšana ilga no 26 nedēļām līdz 78 nedēļām. Klīniskajos pētījumos visbiežāk novērotās blakusparādības bija kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, tostarp slikta dūša (ļoti bieži), caureja (ļoti bieži) un vemšana (bieži).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā ir norādītas nevēlamās blakusparādības, kuras konstatētas visos 3.a fāzes pētījumos pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu (papildu apraksts sniegts 5.1. apakšpunktā). Nevēlamo blakusparādību biežums tika noteikts pēc 3.a fāzes pētījumu kopējiem datiem, neiekļaujot kardiovaskulāro iznākumu pētījumu.

Tālāk norādītās blakusparādības ir sakārtotas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un absolūtā biežuma. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to būtiskuma samazinājuma secībā.

1. tabula. Kontrolētos 3.a fāzes pētījumos konstatētās nevēlamās blakusparādības

MedDRA orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība ^c	Anafilaktiska reakcija	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipoglikēmija, lietojot kopā ar insulīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu ^a	Hipoglikēmija, lietojot kopā ar citiem perorāliem pret diabēta līdzekļiem ^a Samazināta ēstgriba			
Acu bojājumi		Diabētiskās retinopātijas komplikācijas ^b			
Sirds funkcijas traucējumi			Paātrināta sirdsdarbība		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša Caureja	Vemšana Sāpes vēderā Vēdera uzpūšanās Aizcietējums Dispepsija Gastrīts Gastroezofageālā atvīļņa slimība Meteorisms	Atraugas Aizkavēta kuņģa iztukšošanās	Akūts pankreatīts	Zarnu obstrukcija ^d
Aknu un/vai žults izvades			Holelitiāze		

MedDRA orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
sistēmas traucējumi					
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Nogurums			
Izmeklējumi		Paaugstināts lipāzes līmenis Paaugstināts amilāzes līmenis	Ķermeņa masas samazināšanās		
Nervu sistēmas traucējumi			Disgeizija		

^{a)} Hipoglikēmija definēta kā glikozes līmenis asinīs <3,0 mmol/l vai <54 mg/dl.

^{b)} Diabētiskās retinopātijas komplikācijas ir šādu pazīmju kombinācija: tīklenes fotokoagulācija, ārstēšana ar intravitreāliem līdzekļiem, asinsizplūdumi stiklķermenī, ar cukura diabētu saistīts aklums (retāk). Biežums noteikts pēc kardiovaskulāro iznākumu pētījuma datiem, s.c. lietojot semaglutīdu, taču nevar izslēgt, ka konstatēto diabētiskās retinopātijas komplikāciju risks attiecas arī uz Rybelsus.

^{c)} Grupēts termins, kas aptver arī ar paaugstinātu jutību saistītas blakusparādības, piemēram, izsitumus un nātreni.

^{d)} No pēcreģistrācijas ziņojumiem.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hipoglikēmija

Smaga hipoglikēmija galvenokārt tika novērota, lietojot semaglutīdu kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu (<0,1% pētāmo personu, <0,001 gadījums/pacientgadā) vai insulīnu (1,1% pētāmo personu, 0,013 gadījumi/pacientgadā). Dažas epizodes (0,1% pētāmo personu, 0,001 gadījums/pacientgadā) novēroja, lietojot semaglutīdu kombinācijā ar citiem perorāliem pret diabēta līdzekļiem, kuri nebija sulfonilurīnvielas atvasinājumi.

Kuņģa-zarnu trakta blakusparādības

Lietojošiem semaglutīdu, slikta dūša radās 15% pacientu, caureja — 10% un vemšana — 7% pacientu. Vairumā gadījumu reakcijas bija vieglas līdz vidēji smagas un īslaicīgas. Notikumu dēļ ārstēšanu pārtrauca 4% pētāmo personu. Par notikumiem visbiežāk ziņots pirmo ārstēšanas mēnešu laikā.

3. a fāzes klīniskajos pētījumos ziņots ar izvērtējumu apstiprināts akūts pankreatīts semaglutīda (<0,1%) grupā un salīdzinājuma zāļu grupā (0,2%). Kardiovaskulāra iznākuma pētījumā ar izvērtējumu apstiprināts akūta pankreatīta biežums bija 0,1% semaglutīda grupā un 0,2% placebo grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Diabētiskās retinopātijas komplikācijas

Klīniskajā pētījumā, kurš ilga 2 gadus, s.c. lietojot semaglutīdu, pētīja 3297 pacientus ar 2. tipa cukura diabētu, kuriem ir augsts kardiovaskulārais risks, kuri ilgi slimo ar cukura diabētu un kuriem ir slikti kontrolēti glikozes līmenis asinīs. Šajā pētījumā izskatītie diabētiskās retinopātijas komplikāciju notikumi vairāk radās ar s.c. lietojamu semaglutīdu (3,0%) ārstētiem pacientiem nekā placebo grupā (1,8%). To novēroja ar insulīnu ārstētiem pacientiem ar jau zināmu diabētisko retinopātiju. Ārstēšanas rezultātu atšķirība parādījās agri un pastāvēja visā pētījuma laikā. Sistemātiski diabētiskās retinopātijas komplikācija tika izvērtēta tikai kardiovaskulāro iznākumu pētījumā, lietojot s.c. semaglutīdu.

Klīniskajos pētījumos ar Rybelsus, kuri ilga līdz 18 mēnešiem, iekļaujot 6352 pacientus ar 2. tipa cukura diabētu, ar diabētisko retinopātiju saistītas nevēlamas blakusparādības novēroja līdzīgās proporcionālajās daļās pacientiem, kas tika ārstēti ar semaglutīdu (4,2%), un salīdzinājuma zāļu grupās (3,8%).

Imunogenitāte

Tā kā olbaltumvielas vai peptīdus saturošām zālēm var būt imūngēniskas īpašības, pēc ārstēšanas ar semaglutīdu pacientiem var izveidoties antivielas. To pacientu proporcionālā daļa, kuriem bija pozitīvs testa rezultāts attiecībā uz antivielām pret semaglutīdu jebkurā laikā pēc mērījumiem sākumstāvoklī, bija maza (0,5%), un pētījuma beigās nevienam pacientam netika noteiktas neitralizējošas antivielas pret semaglutīdu vai antivielas pret semaglutīdu ar endogēnu GLP-1 neitralizējošu iedarbību.

Sirds darbības paātrināšanās

Lietojot GLP-1 receptoru agonistus, ir novērota sirds darbības paātrināšanās. 3.a fāzes pētījumos ar Rybelsus ārstētajiem pacientiem novēroja vidējās izmaiņas par 0–4 sitieniem minūtē (sit./min), salīdzinot ar sākotnējo rādītāju no 69 līdz 76.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos semaglutīda pārdozēšanas iedarbību var saistīt ar kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumiem. Pārdozēšanas gadījumā jāsāk pacienta klīniskām pazīmēm un simptomiem atbilstoša balstterapija. Ņemot vērā semaglutīda ilgstošo aptuveni 1 nedēļu ilgo eliminācijas pusperiodu, var būt nepieciešama ilgstoša šo simptomu novērošana un ārstēšana (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav īpaša antidota, ko lietot semaglutīda pārdozēšanas gadījumā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai, glikagonam līdzīgā peptīda-1 (GLP-1) analogi, ATĶ kods: A10BJ06

Darbības mehānisms

Semaglutīds ir GLP-1 analogs ar 94% sekvenču homoloģiju ar cilvēka GLP-1. Semaglutīds darbojas kā GLP-1 receptora agonists, kurš selektīvi saistās pie GLP-1 receptora, dabīgā GLP-1 mērķa, aktivizējot to.

GLP-1 ir fizioloģisks hormons, kurš dažādi iedarbojas uz glikozes līmeņa un ēstgribas regulēšanu un kardiovaskulāro sistēmu. GLP-1 receptori īpaši ietekmē ar glikozes līmeni un ēstgribu saistītās reakcijas, kuras notiek aizkuņģa dziedzerī un smadzenēs.

Semaglutīds samazina glikozes līmeni asinīs no glikozes atkarīgā veidā, veicinot insulīna sekrēciju un samazinot glikagona sekrēciju, ja glikozes līmenis asinīs ir augsts. Mehānisms, ar kādu tiek pazemināts glikozes līmenis asinīs, ietver arī nelielu kuņģa iztukšošanās aizkavēšanu īsi pēc ēšanas. Hipoglikēmijas laikā semaglutīds mazina insulīna sekrēciju un nevēlējina glikagona sekrēciju. Semaglutīda darbības mehānisms nav atkarīgs no ievadīšanas veida.

Semaglutīds samazina ķermeņa masu un ķermeņa tauku daudzumu, samazinot uzņemto enerģiju, kas ietver ēstgribas samazināšanos kopumā. Papildus semaglutīds samazina nepieciešamību pēc uztura ar augstu tauku saturu.

GLP-1 receptoru mehānismi darbojas sirds muskulī, asinsvados, imūnsistēmā un nierēs. Klīniskajos pētījumos konstatēts, ka semaglutīdam ir labvēlīga ietekme uz lipīdu līmeni plazmā, ka tas pazemina sistolisko asinsspiedienu un mazina iekaisuma procesus. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka, kavējot aortas pangu attīstību un samazinot iekaisumu pangās, semaglutīds vājina aterosklerozes attīstību.

Farmakodinamiskā iedarbība

Tālāk aprakstītie iekšķīgi lietota semaglutīda farmakodinamiskie rādītāji tika novērtēti pēc 12 nedēļu ilgas ārstēšanas.

Glikozes līmenis tukšā dūšā un pēc ēšanas

Semaglutīds samazina glikozes līmeni tukšā dūšā un pēc ēšanas. Pacienti ar 2. tipa cukura diabētu ārstēšana ar semaglutīdu, salīdzinot ar placebo, izraisīja glikozes līmeņa relatīvo samazināšanos tukšā dūšā par 22% [13; 30] un pēc ēšanas — par 29% [19; 37].

Glikagona sekrēcija

Semaglutīds samazina glikagona līmeni pēc ēšanas. Pacienti ar 2. tipa cukura diabētu semaglutīda lietošana izraisīja šādu glikagona līmeņa rādītāju relatīvo samazināšanos, salīdzinot ar placebo: glikagona atbildes reakcija pēc ēšanas par 29% [15; 41].

Kuņģa iztukšošanās

Semaglutīds izraisa agrīnas kuņģa iztukšošanās pēc ēšanas nelielu aizkavēšanos, paracetamola iedarbība (AUC_{0-1h}) 31% [13; 46] pirmajā stundā pēc ēšanas ir zemāka, tādējādi samazinot ātrumu, ar kādu glikoze nokļūst asinsritē pēc ēšanas.

Lipīdu līmenis tukšā dūšā un pēc ēšanas

Semaglutīds, salīdzinot ar placebo, samazināja triglicerīdu un ļoti zema blīvuma lipoproteīnu (LZBL) holesterīna līmeni tukšā dūšā attiecīgi par 19% [8; 28] un 20% [5; 33]. Triglicerīdu un LZBL holesterīna līmeņa pēc ēšanas atbildes reakcija uz maltīti ar augstu tauku saturu samazinājās attiecīgi par 24% [9; 36] un 21% [7; 32]. ApoB48 līmenis samazinājās tukšā dūšā un pēc ēšanas attiecīgi par 25% [2; 42] un 30% [15; 43].

Klīniskā efektivitāte un drošums

Rybelsus efektivitāte un drošums tika novērtēts astoņos randomizētos kontrolētos 3.a fāzes pētījumos visā pasaulē. Septiņos pētījumos primārais mērķis bija glikēmiskās efektivitātes novērtēšana, vienā pētījumā primārais mērķis bija kardiovaskulāro iznākumu novērtēšana.

Pētījumos piedalījās 8842 randomizēti pacienti ar 2. tipa cukura diabētu (5169 ārstēja ar semaglutīdu), tostarp 1165 pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem. Pacientu vidējais vecums bija 61 gads (diapazons no 18 līdz 92 gadiem), 40% pacientu bija ≥ 65 gadus veci un 8% pacientu bija ≥ 75 gadus veci. Semaglutīda efektivitāti salīdzināja ar placebo vai aktīvajām kontrolēm (sitagliptīnu, empagliflozīnu un liraglutīdu).

Semaglutīda efektivitāti neietekmēja sākumstāvokļa rādītāji: vecums, dzimums, rase, etniskā piederība, ķermeņa masa, KMI, cukura diabēta ilgums, kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas slimība un nieru darbības traucējumu smaguma pakāpe.

Pētījums PIONEER 1 — monoterapija

Dubultmaskētā pētījumā, kurš ilga 26 nedēļas, 703 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, kas netiek atbilstoši kontrolēti ar diētu un fiziskajām aktivitātēm, tika randomizēti semaglutīda 3 mg, semaglutīda 7 mg, semaglutīda 14 mg vai placebo lietošanai vienu reizi dienā.

2. tabula. 26 nedēļas ilga monoterapijas pētījuma, kurā semaglutīdu salīdzina ar placebo (PIONEER 1), rezultāti

	Semaglutīds 7 mg	Semaglutīds 14 mg	Placebo
Pilnās analīzes kopa (N)	175	175	178
HbA_{1c} (%)			
Sākurādītājs	8,0	8,0	7,9
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākurādītāju ¹	-1,2	-1,4	-0,3
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo ¹ [95% TI]	-0,9 [-1,1; -0,6]*	-1,1 [-1,3; -0,9]*	-
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%	69 [§]	77 [§]	31
TDG (mmol/l)			
Sākurādītājs	9,0	8,8	8,9
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākurādītāju ¹	-1,5	-1,8	-0,2
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo ¹ [95% TI]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,1; -1,2] [§]	-
Ķermeņa masa (kg)			
Sākurādītājs	89,0	88,1	88,6
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākurādītāju ¹	-2,3	-3,7	-1,4
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo ¹ [95% TI]	-0,9 [-1,9; 0,1]	-2,3 [-3,1; -1,5]*	-

¹ Neatkarīgi no ārstēšanas pārtraukšanas vai glābējzāļu lietošanas sākšanas (sakarību kombinācijas modelis, izmantojot daudzkārtīgu trūkstošo vērtību aprēķināšanu).

* p<0,001 (nekoriģēts divpusējs) pārākuma novērtēšanai, kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai. [§] p<0,05, nav kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai; pacientiem, kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%, p vērtība attiecas uz iespējamību attiecību.

Pētījums PIONEER 2 — semaglutīds salīdzinājumā ar empagliflozīnu, abi kombinācijā ar metformīnu
Atklātā pētījumā, kurš ilga 52 nedēļas, 822 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu tika randomizēti semaglutīda 14 mg lietošanai vienu reizi dienā vai empagliflozīna 25 mg lietošanai vienu reizi dienā, abi kombinācijā ar metformīnu.

3. tabula. 52 nedēļas ilga pētījuma, kurā semaglutīdu salīdzina ar empagliflozīnu (PIONEER 2), rezultāti

	Semaglutīds 14 mg	Empagliflozīns 25 mg
Pilnās analīzes kopa (N)	411	410
26. nedēļa		
HbA_{1c} (%)		
Sākurādītājs	8,1	8,1
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākurādītāju ¹	-1,3	-0,9
Atšķirība salīdzinājumā ar empagliflozīnu ¹ [95% TI]	-0,4 [-0,6; -0,3]*	-
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%	67 [§]	40
TDG (mmol/l)		
Sākurādītājs	9,5	9,7
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākurādītāju ¹	-2,0	-2,0
Atšķirība salīdzinājumā ar empagliflozīnu ¹ [95% TI]	0,0 [-0,2; 0,3]	-
Ķermeņa masa (kg)		
Sākurādītājs	91,9	91,3
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākurādītāju ¹	-3,8	-3,7
Atšķirība salīdzinājumā ar empagliflozīnu ¹ [95% TI]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
52. nedēļa		

	Semaglutīds 14 mg	Empagliflozīns 25 mg
HbA_{1c} (%)		
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju ¹	-1,3	-0,9
Atšķirība salīdzinājumā ar empagliflozīnu ¹ [95% TI]	-0,4 [-0,5; -0,3] [§]	-
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%	66 [§]	43
Ķermeņa masa (kg)		
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju ¹	-3,8	-3,6
Atšķirība salīdzinājumā ar empagliflozīnu ¹ [95% TI]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

¹ Neatkarīgi no ārstēšanas pārtraukšanas vai glābējzāļu lietošanas sākšanas (sakarību kombinācijas modelis, izmantojot daudzkārtīgu trūkstošo vērtību aprēķināšanu). * p<0,001 (nekoriģēts divpusējs) pārākuma novērtēšanai, kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai. § p<0,05, nav kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai; pacientiem, kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%, p vērtība attiecas uz iespējamību attiecību.

Pētījums PIONEER 3 — semaglutīds salīdzinājumā ar sitagliptīnu, abi kombinācijā ar metformīnu vai metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu

Dubultmaskētā divkārtslēptā pētījumā, kurš ilga 78 nedēļas, 1864 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu tika randomizēti semaglutīda 3 mg, semaglutīda 7 mg, semaglutīda 14 mg vai sitagliptīna 100 mg lietošanai vienu reizi dienā, visos gadījumos kombinācijā ar vienu pašu metformīnu vai metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu. HbA_{1c} un ķermeņa masas samazināšanās saglabājās visu pētījuma laiku — 78 nedēļas.

4. tabula. 78 nedēļas ilga pētījuma, kurā semaglutīdu salīdzina ar sitagliptīnu (PIONEER 3), rezultāti

	Semaglutīds 7 mg	Semaglutīds 14 mg	Sitagliptīns 100 mg
Pilnās analīzes kopa (N)	465	465	467
26. nedēļa			
HbA_{1c} (%)			
Sākumrādītājs	8,4	8,3	8,3
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju ¹	-1,0	-1,3	-0,8
Atšķirība salīdzinājumā ar sitagliptīnu ¹ [95% TI]	-0,3 [-0,4; -0,1] [*]	-0,5 [-0,6; -0,4] [*]	-
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%	44 [§]	56 [§]	32
TDG (mmol/l)			
Sākumrādītājs	9,4	9,3	9,5
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju ¹	-1,2	-1,7	-0,9
Atšķirība salīdzinājumā ar sitagliptīnu ¹ [95% TI]	-0,3 [-0,6; 0,0] [§]	-0,8 [-1,1; -0,5] [§]	-
Ķermeņa masa (kg)			
Sākumrādītājs	91,3	91,2	90,9
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju ¹	-2,2	-3,1	-0,6
Atšķirība salīdzinājumā ar sitagliptīnu ¹ [95% TI]	-1,6 [-2,0; -1,1] [*]	-2,5 [-3,0; -2,0] [*]	-
78. nedēļa			
HbA_{1c} (%)			
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju ¹	-0,8	-1,1	-0,7
Atšķirība salīdzinājumā ar sitagliptīnu ¹ [95% TI]	-0,1 [-0,3; -0,0]	-0,4 [-0,6; -0,3] [§]	-
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%	39 [§]	45 [§]	29
Ķermeņa masa (kg)			
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju ¹	-2,7	-3,2	-1,0

	Semaglutīds 7 mg	Semaglutīds 14 mg	Sitagliptīns 100 mg
Atšķirība salīdzinājumā ar sitagliptīnu ¹ [95% TI]	-1,7 [-2,3; -1,0] [§]	-2,1 [-2,8; -1,5] [§]	-

¹ Neatkarīgi no ārstēšanas pārtraukšanas vai glābējzāļu lietošanas sākšanas (sakarību kombinācijas modelis, izmantojot daudzkārtīgu trūkstošo vērtību aprēķināšanu). * p<0,001 (nekoriģēts divpusējs) pārākuma novērtēšanai, kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai. § p<0,05, nav kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai; pacientiem, kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%, p vērtība attiecas uz iespējamību attiecību.

Pētījums PIONEER 4 — semaglutīds salīdzinājumā ar liraglutīdu un placebo, visos gadījumos kombinācijā ar metformīnu vai metformīnu un SGLT2 inhibitoru

Dubultmaskētā divkārtslēptā pētījumā, kurš ilga 52 nedēļas, 711 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu tika randomizēti semaglutīda 14 mg, liraglutīda 1,8 mg s.c. injekcijas vai placebo lietošanai vienu reizi dienā, visos gadījumos kombinācijā ar metformīnu vai metformīnu un SGLT2 inhibitoru.

5. tabula. 52 nedēļas ilga pētījuma, kurā semaglutīdu salīdzina ar liraglutīdu un placebo (PIONEER 4), rezultāti

	Semaglutīds 14 mg	Liraglutīds 1,8 mg	Placebo
Pilnās analīzes kopa (N)	285	284	142
26. nedēļa			
HbA_{1c} (%)			
Sākmērādītājs	8,0	8,0	7,9
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākmērādītāju ¹	-1,2	-1,1	-0,2
Atšķirība salīdzinājumā ar liraglutīdu ¹ [95% TI]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-	-
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo ¹ [95% TI]	-1,1 [-1,2; -0,9]*	-	-
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%	68 ^{§,a}	62	14
TDG (mmol/l)			
Sākmērādītājs	9,3	9,3	9,2
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākmērādītāju ¹	-2,0	-1,9	-0,4
Atšķirība salīdzinājumā ar liraglutīdu ¹ [95% TI]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo ¹ [95% TI]	-1,6 [-2,0; -1,3] [§]	-	-
Ķermeņa masa (kg)			
Sākmērādītājs	92,9	95,5	93,2
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākmērādītāju ¹	-4,4	-3,1	-0,5
Atšķirība salīdzinājumā ar liraglutīdu ¹ [95% TI]	-1,2 [-1,9; -0,6]*	-	-
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo ¹ [95% TI]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-
52. nedēļa			
HbA_{1c} (%)			
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākmērādītāju ¹	-1,2	-0,9	0,2
Atšķirība salīdzinājumā ar liraglutīdu ¹ [95% TI]	-0,3 [-0,5; -0,1] [§]	-	-
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo ¹ [95% TI]	-1,0 [-1,2; -0,8] [§]	-	-
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%	61 ^{§,a}	55	15
Ķermeņa masa (kg)			

	Semaglutīds 14 mg	Liraglutīds 1,8 mg	Placebo
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju ¹	-4,3	-3,0	-1,0
Atšķirība salīdzinājumā ar liraglutīdu ¹ [95% TI]	-1,3 [-2,1; -0,5] [§]	-	-
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo ¹ [95% TI]	-3,3 [-4,3; -2,4] [§]	-	-

¹ Neatkarīgi no ārstēšanas pārtraukšanas vai glābējzāļu lietošanas sākšanas (sakarību kombinācijas modelis, izmantojot daudzkārtīgu trūkstošo vērtību aprēķināšanu). * p<0,001 (nekoriģēts divpusējs) pārākuma novērtēšanai, kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai. § p<0,05, nav kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai; pacientiem, kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%, p vērtība attiecas uz iespējamību attiecību.

Pētījums PIONEER 5 — semaglutīds salīdzinājumā ar placebo, abi kombinācijā ar vienu pašu bazālo insulīnu, metformīnu un bazālo insulīnu vai metformīnu un/vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem

Dubultmaskētā pētījumā, kurš ilga 26 nedēļas, 324 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ 30–59 ml/min/1,73 m²) tika randomizēti semaglutīda 14 mg vai placebo lietošanai vienu reizi dienā. Pētījuma zāles nozīmēja papildus pacienta stabilajai pretidiabēta ārstēšanas shēmai pirms pētījuma.

6. tabula. 26 nedēļas ilga pētījuma, kurā semaglutīdu salīdzina ar placebo pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (PIONEER 5), rezultāti

	Semaglutīds 14 mg	Placebo
Pilnās analīzes kopa (N)	163	161
HbA_{1c} (%)		
Sākumrādītājs	8,0	7,9
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju ¹	-1,0	-0,2
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo ¹ [95% TI]	-0,8 [-1,0; -0,6] [*]	-
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%	58 [§]	23
TDG (mmol/l)		
Sākumrādītājs	9,1	9,1
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju ¹	-1,5	-0,4
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo ¹ [95% TI]	-1,2 [-1,7; -0,6] [§]	-
Ķermeņa masa (kg)		
Sākumrādītājs	91,3	90,4
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju ¹	-3,4	-0,9
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo ¹ [95% TI]	-2,5 [-3,2; -1,8] [*]	-

¹ Neatkarīgi no ārstēšanas pārtraukšanas vai glābējzāļu lietošanas sākšanas (sakarību kombinācijas modelis, izmantojot daudzkārtīgu trūkstošo vērtību aprēķināšanu).

* p<0,001 (nekoriģēts divpusējs) pārākuma novērtēšanai, kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai. § p<0,05, nav kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai; pacientiem, kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%, p vērtība attiecas uz iespējamību attiecību.

Pētījums PIONEER 7 — semaglutīds salīdzinājumā ar sitagliptīnu, abi kombinācijā ar metformīnu, SGLT2 inhibitoriem, sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai tiazolidīndionu. Devas pielāgošanas pētījums

Atklātā pētījumā, kurš ilga 52 nedēļas, 504 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu tika randomizēti semaglutīda (devas pielāgošana 3 mg, 7 mg un 14 mg vienu reizi dienā) vai sitagliptīna 100 mg lietošanai vienu reizi dienā, visos gadījumos kombinācijā ar 1–2 iekšķīgi lietojamām glikozes līmeni pazeminošām zālēm (metformīnu, SGLT2 inhibitoriem, sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai tiazolidīndionu). Semaglutīda devu pielāgoja ik pēc 8 nedēļām atbilstoši pacienta glikēmiskajai atbildes reakcijai un panesamībai. Sitagliptīna 100 mg deva bija nemainīga. Semaglutīda efektivitāti un drošumu novērtēja 52. nedēļā.

52. nedēļā ar semaglutīdu 3 mg, 7 mg un 14 mg ārstēto pacientu proporcionālā daļa bija attiecīgi apmēram 10%, 30% un 60%.

7. tabula. 52 nedēļas ilga devas pielāgošanas pētījuma, kurā semaglutīdu salīdzina ar sitagliptīnu (PIONEER 7), rezultāti

	Semaglutīds Pielāgojama deva	Sitagliptīns 100 mg
Pilnās analīzes kopa (N)	253	251
HbA_{1c} (%)		
Sākmērādītājs	8,3	8,3
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA _{1c} <7,0% ¹	58*	25
Ķermeņa masa (kg)		
Sākmērādītājs	88,9	88,4
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākmērādītāju ¹	-2,6	-0,7
Atšķirība salīdzinājumā ar sitagliptīnu ¹ [95% TI]	-1,9 [-2,6; -1,2]*	-

¹ Neatkarīgi no ārstēšanas pārtraukšanas (16,6% pacientu, kuri lietoja semaglutīda pielāgojamu devu, un 9,2% pacientu, kuri lietoja sitagliptīnu, no tiem attiecīgi 8,7% un 4,0% iemesls bija nevēlamās blakusparādības) vai glābējzāļu lietošanas sākšanas (sakarību kombinācijas modelis, izmantojot daudzkārtīgu trūkstošo vērtību aprēķināšanu).

* p<0,001 (nekoriģēts divpusējs) pārākuma novērtēšanai, kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai (pacientiem, kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%, p vērtība attiecas uz iespējamību attiecību).

Pētījums PIONEER 8 — semaglutīds salīdzinājumā ar placebo, abi kombinācijā ar insulīnu un ar metformīnu vai bez tā

Dubultmaskētā pētījumā, kurš ilga 52 nedēļas, 731 pacients ar 2. tipa cukura diabētu, kas netiek atbilstoši kontrolēts ar insulīnu (bazālo, bazālo/*bolus* vai rūpnieciski sajauktu) un metformīnu vai bez tā, tika randomizēti semaglutīda 3 mg, semaglutīda 7 mg, semaglutīda 14 mg vai placebo lietošanai vienu reizi dienā.

8. tabula. 52 nedēļas ilga pētījuma, kurā semaglutīdu salīdzina ar placebo kombinācijā ar insulīnu (PIONEER 8), rezultāti

	Semaglutīds 7 mg	Semaglutīds 14 mg	Placebo
Pilnās analīzes kopa (N)	182	181	184
26. nedēļa (insulīna deva, nepārsniedzot sākotnējo līmeni)			
HbA_{1c} (%)			
Sākmērādītājs	8,2	8,2	8,2
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākmērādītāju ¹	-0,9	-1,3	-0,1
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo ¹ [95% TI]	-0,9 [-1,1; -0,7]*	-1,2 [-1,4; -1,0]*	-
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%	43 [§]	58 [§]	7
TDG (mmol/l)			
Sākmērādītājs	8,5	8,3	8,3
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākmērādītāju ¹	-1,1	-1,3	0,3
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo ¹ [95% TI]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,2; -1,1] [§]	-
Ķermeņa masa (kg)			
Sākmērādītājs	87,1	84,6	86,0
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākmērādītāju ¹	-2,4	-3,7	-0,4
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo ¹ [95% TI]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-

	Semaglutīds 7 mg	Semaglutīds 14 mg	Placebo
52. nedēļa (neierobežota insulīna deva)⁺			
HbA_{1c} (%)			
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju ¹	-0,8	-1,2	-0,2
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo ¹ [95% TI]	-0,6 [-0,8; -0,4] [§]	-0,9 [-1,1; -0,7] [§]	-
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%	40 [§]	54 [§]	9
Ķermeņa masa (kg)			
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju ¹	-2,0	-3,7	0,5
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo ¹ [95% TI]	-2,5 [-3,6; -1,4] [§]	-4,3 [-5,3; -3,2] [§]	-

¹ Neatkarīgi no ārstēšanas pārtraukšanas vai glābējzāļu lietošanas sākšanas (sakarību kombinācijas modelis, izmantojot daudzkārtīgu trūkstošo vērtību aprēķināšanu). * p<0,001 (nekoriģēts divpusējs) pārākuma novērtēšanai, kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai. § p<0,05, nav kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai; pacientiem, kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%, p vērtība attiecas uz iespējamību attiecību). + 52. nedēļā insulīna kopējā diena deva bija statistiski nozīmīgi mazāka, lietojot semaglutīdu, salīdzinājumā ar placebo.

Kardiovaskulārs novērtējums

Dubultmaskētā pētījumā (PIONEER 6) 3183 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un augstu kardiovaskulāro risku tika randomizēti Rybelsus 14 mg vienu reizi dienā vai placebo lietošanai papildus standarta terapijai. Novērošanas perioda mediāna bija 16 mēneši.

Primārais mērķa kritērijs bija laiks no randomizācijas līdz pirmajam nozīmīgam nevēlamam kardiovaskulāram notikumam (NNKN): kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts vai neletāls insults.

Dalības kritērijiem atbilstoši pacienti, lai piedalītos pētījumā, bija 50 gadu veci vai vecāki un ar diagnosticētu kardiovaskulāru slimību un/vai hronisku nieru slimību, vai 60 gadu veci vai vecāki un tikai ar kardiovaskulārā riska faktoriem. Kopā 1797 pacientu (56,5%) bija diagnosticēta kardiovaskulāra slimība bez hroniskas nieru slimības, 354 (11,1%) bija tikai hroniska nieru slimība, un 544 (17,1%) bija gan kardiovaskulāra slimība, gan hroniska nieru slimība. 488 pacientiem (15,3%) bija tikai kardiovaskulārā riska faktori. Vidējais vecums pētījuma sākumā bija 66 gadi, un 68% pacientu bija vīrieši. Vidējais diabēta ilgums bija 14,9 gadi, un vidējais ĶMI bija 32,3 kg/m². Slimības vēsturē bija insults (11,7%) un miokarda infarkts (36,1%).

Kopējais pirmā NNKN skaits bija 137: 61 (3,8%) semaglutīda un 76 (4,8%) placebo grupā. Analizējot laiku līdz pirmajam NNKN, ieguva RA 0,79 [0,57; 1,11]^{95% TI}.

Kermeņa masa

Ārstēšanas beigās lietojot semaglutīdu, 27–45% pacientu bija sasnieguši ķermeņa masas samazināšanos par $\geq 5\%$, un 6–16% pacientu bija sasnieguši ķermeņa masas samazināšanos par $\geq 10\%$ salīdzinājumā, attiecīgi 12-39% un 2-8%, ar aktīvām salīdzināmām zālēm.

Asinsspiediens

Ārstēšana ar semaglutīdu sistolisko asinsspiedienu bija samazinājusi par 2–7 mmHg.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Rybelsus vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās 2. tipa cukura diabētam (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Iekšķīgi lietojamam semaglutīdam ir zema absolūtā biopieejamība un mainīga absorbcija. Ikdienas lietošana saskaņā ar ieteicamajām devām kombinācijā ar ilgu eliminācijas pusperiodu samazina ekspozīcijas diennakts svārstības.

Semaglutīda farmakokinētika ir plaši raksturota veseliem cilvēkiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Lietojot iekšķīgi, semaglutīda maksimālā koncentrācija plazmā tika sasniegta 1 stundu pēc devas lietošanas. Iedarbība līdzsvara koncentrācijas apstākļos tika sasniegta 4–5 nedēļas pēc zāļu lietošanas vienu reizi dienā. Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu vidējā līdzsvara koncentrācija, lietojot semaglutīdu 7 mg un 14 mg, bija apmēram attiecīgi 6,7 nmol/l un 14,6 nmol/l; 90% pacientu, kuri ārstēti ar 7 mg semaglutīda, kuriem vidējā koncentrācija ir no 1,7 līdz 22,7 nmol/l, un 90% pacientu, kuri ārstēti ar 14 mg semaglutīda, ar vidējo koncentrāciju no 3,7 līdz 41,3 nmol/l. Semaglutīda sistēmiskā iedarbība palielinājās proporcionāli devai.

Atbilstoši *in vitro* datiem salkaprozāta nātrija sāls veicina semaglutīda uzsūkšanos. Semaglutīds uzsūcas galvenokārt kuņģī.

Semaglutīda aprēķinātā biopieejamība pēc iekšķīgas lietošanas ir aptuveni 1%. Absorbcijas mainība starp personām bija augsta (variāciju koeficients bija aptuveni 100%). Biopieejamības variabilitātes aplēse pētāmajai personai nebija ticama.

Semaglutīda uzsūkšanās samazinās, ja to lieto kopā ar uzturu vai lielu daudzumu ūdens. Ilgāks tukšas dūšas periods pēc devas lietošanas nodrošina labāku uzsūkšanos.

Izkliede

Aprēķinātais absolūtais izklijes tilpums ir apmēram 8 l pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Semaglutīds plaši saistās ar plazmas olbaltumvielām (>99%).

Biotransformācija

Semaglutīds tiek metabolizēts peptīdu bāzes proteolītiskajā šķelšanās un secīgā taukskābju sānu ķēdes bēta šūnu oksidācijas procesā. Semaglutīda metabolismā ir paredzama enzīmu neitrālās endopeptidāzes (NEP) iesaistīšanās.

Eliminācija

Ar semaglutīdu saistīto materiālu primārie izvadīšanas ceļi ir ar urīnu un fēcēm. Apmēram 3% no uzsūkušās devas tiek izvadīts neizmainīta semaglutīda veidā ar urīnu.

Semaglutīds, kura eliminācijas pusperiods ir apmēram 1 nedēļa, tiks konstatēts asinsritē apmēram 5 nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas. Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu semaglutīda klīrenss ir apmēram 0,04 l/h.

Pāreja starp iekšķīgu lietošanu un subkutānu (s.c.) ievadīšanu

Iekšķīgi lietojama un s.c. semaglutīda nomainas ietekmi nevar viegli prognozēt, jo iekšķīgi lietojama semaglutīda farmakokinētiskā mainība ir liela. Iedarbība pēc iekšķīgas 14 mg semaglutīda lietošanas vienreiz dienā ir salīdzināma ar s.c. semaglutīdu 0,5 mg devu vienu reizi nedēļā. Perorālā deva, kas atbilst 1,0 mg s.c. semaglutīda, nav noteikta.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Saskaņā ar tādu klīnisko pētījumu datiem, kuros pētīja līdz 92 gadus vecus pacientus, vecums neietekmēja semaglutīda farmakokinētiku.

Dzimums

Dzimums klīniski nozīmīgi neietekmēja semaglutīda farmakokinētiku.

Rase un etniskā piederība

Rase (baltā, melnā vai afroamerikāņu, aziātu) un etniskā piederība (spāņu vai latīņamerikāņu, ne-spāņu vai ne-latīņamerikāņu) neietekmēja semaglutīda farmakokinētiku.

Ķermeņa masa

Ķermeņa masa ietekmēja semaglutīda iedarbību. Lielāku ķermeņa masu saistīja ar vājāku iedarbību. Semaglutīds nodrošināja adekvātu sistēmisku iedarbību ķermeņa masas diapazonā 40–188 kg, ko novērtēja klīniskajos pētījumos.

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumi neietekmēja semaglutīda farmakokinētiku klīniski nozīmīgā veidā. Semaglutīda farmakokinētiku novērtēja pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar terminālu nieru mazspēju, kuriem veic dialīzi, salīdzinot ar pētāmām personām ar normālu nieru darbību pētījumā, kurā semaglutīdu lietoja 10 dienas pēc kārtas vienreiz dienā. To pašu, pamatojoties uz 3.a fāzes pētījumu datiem, novēroja arī pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un nieru darbības traucējumiem.

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumi neietekmēja semaglutīda farmakokinētiku klīniski nozīmīgā veidā. Semaglutīda farmakokinētiku novērtēja pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar pētāmām personām ar normālu aknu darbību pētījumā, kurā semaglutīdu lietoja 10 dienas pēc kārtas vienreiz dienā.

Kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas slimība

Kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas slimība (hronisks gastrīts un/vai gastroezofageālā atvīļņa slimība) neietekmēja semaglutīda farmakokinētiku klīniski nozīmīgā veidā. Farmakokinētiku novērtēja pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu ar kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas slimību vai bez tās, semaglutīdu lietojot 10 dienas pēc kārtas vienreiz dienā. To pašu, pamatojoties uz 3.a fāzes pētījumu datiem, novēroja arī pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas slimību.

Pediātriskā populācija

Semaglutīda lietošana pediātriskajā praksē nav pētīta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti vai genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Grauzējiem konstatētie neletālu vairogdziedzera C šūnu audzēji ir saistīti ar GLP-1 receptoru agonistu grupas ietekmi. Kancerogenitātes pētījumos, kuri ilga 2 gadus, žurkām un pelēm, lietojot klīniski nozīmīgas devas, semaglutīds izraisīja vairogdziedzera C šūnu audzēju attīstību. Citi ar ārstēšanu saistīti audzēji netika novēroti. C šūnu audzējus grauzējiem izraisa negenotoksisks, specifisks GLP-1 receptoru pastarpināts mehānisms, pret kuru grauzēji ir īpaši jutīgi. Šo konstatējumu nozīmīgums cilvēkiem ir uzskatāms kā zems, bet to nevar izslēgt pavisam.

Fertilitātes pētījumos ar žurkām semaglutīds neietekmēja pārošanās efektivitāti vai auglību žurku tēviņiem. Žurku mātītēm, lietojot devas, kuras tika saistītas ar mātīšu ķermeņa masas samazināšanos, tika novērota pārošanās cikla garuma palielināšanās un neliela *corpora lutea* (dzelteno ķermeņu, ovulāciju) skaita samazināšanās.

Embrija-augļa attīstības pētījumos ar žurkām, lietojot zemākas nekā klīniski nozīmīgas devas, semaglutīds izraisīja embriotoksicitāti. Semaglutīds izraisīja būtisku mātītes ķermeņa masas samazināšanos un embriju dzīvildzes un attīstības samazināšanos. Tika novērotas būtiskas augļa skeleta sistēmas un viscerālas malformācijas, tostarp ietekme uz garo kaulu, ribu, skriemeļu, astes, asinsvadu un smadzeņu ventrikulu attīstību. Mehānismu novērtējumi liecināja, ka embriotoksicitāte ietver no GLP-1 receptora atkarīgus uzturvielu plūsmas embrijam bojājumus žurkas dzeltenummaisā. Sugai raksturīgo dzeltenummaisa anatomijas un funkciju atšķirību dēļ un tā kā primātiem, kas nav cilvēkveidīgi primāti, trūkst GLP-1 receptora ekspresijas dzeltenummaisā, tiek uzskatīts, ka šis mehānisms nav attiecināms uz cilvēkiem. Tomēr tiešu semaglutīda iedarbību uz augli nevar izslēgt.

Pētījumos ar trušiem un garastes makakiem par augļa attīstības toksicitāti, lietojot klīniski nozīmīgas devas, tika novērota grūsnības pārtraukšanās un neliela augļa patoloģijas gadījumu skaita palielināšanās. Konstatējumi atbilda būtiskajam mātītes ķermeņa masas līdz 16% zudumam. Nav zināms, vai šīs reakcijas ir saistītas ar tiešās GLP-1 iedarbības izraisīto mātītes uzņemtās pārtikas samazināšanos.

Garastes makakiem pēcdzemdību periodā tika novērtēta augšana un attīstība. Zīdaiņi pēc piedzimšanas bija nedaudz mazāki, bet zīdīšanas periodā tie pieauga.

Juvenilām žurkām gan tēviņiem, gan mātītēm, semaglutīds izraisīja dzimumnobriešanas aizkavēšanos. Šī aizkavēšanās neietekmēja nevienu dzimuma fertilitāti un spēju vairoties vai mātīšu spēju saglabāt grūsnību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Salkaprozāta nātrijs sāls
Povidons K90
Mikrokristāliskā celuloze
Magnija stearāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

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

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā blistera iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas. Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blisteri.
Iepakojuma lielumi 3 mg tabletēm: 10, 30, 60, 90 un 100 tabletes.
Iepakojuma lielumi 7 mg tabletēm: 10, 30, 60, 90 un 100 tabletes.
Iepakojuma lielumi 14 mg tabletēm: 10, 30, 60, 90 un 100 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 3. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

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

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rybelsus 3 mg tabletes
semaglutidum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra tablete satur 3 mg semaglutīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātriju.
Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 tabletes
30 tabletes
60 tabletes
90 tabletes
100 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Kā lietot Rybelsus:
lietot tukšā dūšā jebkurā diennakts laikā;
tablete jānorij vesela, uzdzerot nelielu daudzumu ūdens (līdz 120 ml); tableti nedrīkst sadalīt, sasmalcināt vai sakošļāt;
nogaidīt vismaz 30 minūtes līdz ēšanai vai dzeršanai vai citu iekšķīgi lietojamu zāļu lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā blistera iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rybelsus 3 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rybelsus 3 mg tabletes
semaglutidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novo Nordisk A/S

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP/

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rybelsus 7 mg tabletes
semaglutidum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra tablete satur 7 mg semaglutīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātriju.
Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 tabletes
30 tabletes
60 tabletes
90 tabletes
100 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Kā lietot Rybelsus:
lietot tukšā dūšā jebkurā diennakts laikā;
tablete jānorij vesela, uzdzerot nelielu daudzumu ūdens (līdz 120 ml); tableti nedrīkst sadalīt, sasmalcināt vai sakošļāt;
nogaidīt vismaz 30 minūtes līdz ēšanai vai dzeršanai vai citu iekšķīgi lietojamu zāļu lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā blistera iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rybelsus 7 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rybelsus 7 mg tabletes
semaglutidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novo Nordisk A/S

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP/

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rybelsus 14 mg tabletes
semaglutidum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra tablete satur 14 mg semaglutīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātriju.
Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 tabletes
30 tabletes
60 tabletes
90 tabletes
100 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Kā lietot Rybelsus:
lietot tukšā dūšā jebkurā diennakts laikā;
tablete jānorij vesela, uzdzerot nelielu daudzumu ūdens (līdz 120 ml); tableti nedrīkst sadalīt, sasmalcināt vai sakošļāt;
nogaidīt vismaz 30 minūtes līdz ēšanai vai dzeršanai vai citu iekšķīgi lietojamu zāļu lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā blistera iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rybelsus 14 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rybelsus 14 mg tabletes
semaglutidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novo Nordisk A/S

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP/

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Rybelsus 3 mg tabletes Rybelsus 7 mg tabletes Rybelsus 14 mg tabletes *semaglutidum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Rybelsus un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Rybelsus lietošanas
3. Kā lietot Rybelsus
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rybelsus
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Rybelsus un kādam nolūkam to lieto

Rybelsus satur aktīvo vielu semaglutīdu. Tās ir zāles, ko lieto lai samazinātu cukura līmeni asinīs.

Rybelsus lieto pieaugušajiem pacientiem (no 18 gadu vecuma) 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai, ja ar diētu un fiziskām aktivitātēm nepietiek:

- vienu pašu, ja Jūs nevarat lietot metformīnu (citas pretdiabēta zāles), vai
- kopā ar citām pretdiabēta zālēm, ja šo citu zāļu lietošana nenodrošina pietiekamu cukura līmeņa asinīs kontroli. Tās var būt zāles, ko lieto iekšķīgi vai ievada injekcijas veidā, piemēram, insulīns.

Jums ir svarīgi turpināt ievērot diētas un fizisko aktivitāšu plānu, kā ir norādījis ārsts, farmaceits vai medmāsa.

Kas ir 2. tipa cukura diabēts?

2. tipa cukura diabēts ir stāvoklis, kad Jūsu organisms neizstrādā pietiekošu daudzumu insulīna un izstrādātais insulīns pietiekami nesamazina cukura līmeni Jūsu asinīs. Dažos gadījumos Jūsu organisms var izstrādāt pārāk daudz cukura asinīs. Ja cukura līmenis Jūsu asinīs paaugstinās un saglabājas augsts ilgu laiku, tas var izraisīt kaitīgas sekas, piemēram, sirdsdarbības traucējumus, nieru slimības, acu darbības traucējumus un vāju asinsriti Jūsu ekstremitātēs. Tāpēc ir svarīgi saglabāt cukura līmeni asinīs normas robežās.

2. Kas Jums jāzina pirms Rybelsus lietošanas

Nelietojiet Rybelsus šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret semaglutīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Rybelsus lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs (norādīts uz kastītes un blistera) un sniedziet šo informāciju, ziņojot par jebkādam blakusparādībām.

Vispārēji:

Šīs zāles nav tas pats, kas insulīns, un tās nevar lietot šādos gadījumos:

- ja Jums ir 1. tipa cukura diabēts (Jūsu organisms vispār neizstrādā insulīnu);
- Jums attīstās diabētiskā ketoacidoze — tā ir cukura diabēta komplikācija ar augstu cukura līmeni asinīs, apgrūtinātu elpošanu, apjukumu, pārmērīgu slāpju sajūtu, saldu smaržu elpā vai saldu vai metālisku garšu mutē.

Kuņģa un zarnu darbības traucējumi un dehidratācija

Ārstēšanas ar šīm zālēm laikā Jūs varat just sliktu dūšu (nelabumu) vai Jums var būt vemšana vai caureja. Šīs blakusparādības var izraisīt dehidratāciju (šķidruma zudumu). Lai novērstu dehidratāciju, ir svarīgi dzert pietiekami daudz šķidruma. Tas it īpaši ir svarīgi, ja Jums ir nieru darbības traucējumi. Ja Jums rodas jebkādi jautājumi vai šaubas, konsultējieties ar ārstu.

Smagas un ilgstošas sāpes vēderā, kuru cēlonis var būt iekaisis aizkuņģa dziedzeris

Ja Jums rodas smagas un ilgstošas sāpes vēdera apgabalā, nekavējoties dodieties pie ārsta, jo tās var būt iekaisuša aizkuņģa dziedzera (akūta pankreatīta) pazīmes.

Zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija)

Rybelsus vienlaicīga lietošana ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu var paaugstināt cukura līmeņa asinīs pazemināšanās (hipoglikēmijas) risku. Informāciju par zema cukura līmeņa asinīs brīdinājuma pazīmēm skatīt 4. punktā.

Ārsts var lūgt Jums pārbaudīt cukura līmeni asinīs. Tas palīdzēs viņam izlemt, vai ir jāmaina sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīna deva, lai mazinātu zema cukura līmeņa asinīs risku.

Diabētiski acu bojājumi (retinopātija)

Ja cukura līmenis asinīs Jums ļoti ātri uzlabojas, var rasties pārejošs ar diabētu saistīta acu bojājuma saasinājums. Ja Jums ir diabētiskie acu bojājumi un ja ārstēšanas ar šīm zālēm laikā Jums rodas redzes problēmas, konsultējieties ar ārstu.

Atbildes reakcija uz ārstēšanu

Ja atbilde uz ārstēšanu ar semaglutīdu ir zemāka, kā bija paredzēts, to var izraisīt zema uzsūkšanās, ko izraisa absorbcijas mainība un zema absolūtā biopieejamība. Lai panāktu optimālu semaglutīda iedarbību, ievērojiet 3. punktā sniegtos norādījumus.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, jo drošums un efektivitāte šajā vecuma grupā nav pierādīta.

Citas zāles un Rybelsus

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja lietojat zāles, kas satur kādu no šādām vielām:

- levotiroksīns, ko lieto vairogdziedzera slimības ārstēšanai. Tas jāpastāsta ārstam, jo viņam, iespējams, jāpārbauda Jūsu vairogdziedzera darbības rādītāji, ja Jūs lietojat Rybelsus kopā ar levotiroksīnu;
- varfarīns vai citas līdzīgas zāles, ko lieto iekšķīgi asins šķidrināšanai (perorāli antikoagulanti). Var būt nepieciešams bieži veikt asins analīzes, lai noteiktu Jūsu asins recēšanas spējju.

- ja Jūs lietojat insulīnu, ārsts Jums pastāstīs, kā samazināt insulīna devu un ieteiks Jums biežāk kontrolēt glikozes līmeni asinīs, lai izvairītos no hiperglikēmijas (augsta glikozes līmeņa asinīs) un diabētiskās ketoacidozes (diabēta komplikācijas, kas rodas, kad organisms nespēj sadalīt glikozi nepietiekama insulīna daudzuma dēļ).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles nedrīkst lietot grūtniecības laikā, jo nav zināms, vai tās var ietekmēt Jūsu vēl nedzimušo bērnu. Tāpēc šo zāļu lietošanas laikā ieteicams izmantot kontracepcijas metodes. Ja plānojat grūtniecību, pārrunājiet ar ārstu, kā mainīt ārstēšanu, jo Jums jāpārtrauc lietot šīs zāles vismaz divus mēnešus iepriekš. Ja Jums iestājas grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, jo ārstēšanu vajadzēs mainīt.

Tā kā nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā, tās nedrīkst lietot, ja Jūs barojat bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja šīs zāles lietojat kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu, var rasties zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija), kas var ierobežot Jūsu koncentrēšanās spējas. Nedrīkst vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, ja Jums rodas zema cukura līmeņa asinīs pazīmes. Informāciju par paaugstinātu zema cukura līmeņa asinīs risku skatīt apakšpunktā „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā” 2. punktā un informāciju par zema cukura līmeņa asinīs brīdinājuma pazīmēm skatīt 4. punktā. Lai iegūtu papildinformāciju, konsultējieties ar ārstu.

Rybelsus satur nātriju

Šīs zāles satur 23 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā tabletē. Tas ir līdzvērtīgi 1% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā lietot Rybelsus

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz lietot

- Sākumdeva ir viena 3 mg tablete reizi dienā vienu mēnesi.
- Pēc viena mēneša ārsts Jūsu devu paaugstinās līdz 7 mg vienu reizi dienā.
- Ja, lietojot devu 7 mg vienu reizi dienā, cukura līmenis asinīs nav pietiekami labi kontrolēts, ārsts var palielināt Jūsu devu līdz 14 mg vienu reizi dienā.

Ārsts parakstīs Jums piemēroto stiprumu. Nemainiet devu, ja to nav licis darīt ārsts. Nav ieteicams lietot divas 7 mg tabletes, lai iegūtu vienas 14 mg tabletes iedarbību, jo tas nav pētīts.

Šo zāļu lietošana

- Rybelsus tableti lietojiet tukšā dūšā jebkurā diennakts laikā.
- Rybelsus tableti norijiet veselu, uzdzerot nelielu daudzumu ūdens (līdz 120 ml). Tableti nedrīkst sadalīt, sasmalcināt vai sakošļāt, tā kā nav zināms, vai tas ietekmē semaglutīda uzsūkšanos.
- Pēc Rybelsus tabletes lietošanas nogaidiet vismaz 30 minūtes līdz dienas pirmajai ēdienreizei vai dzērienam vai citu iekšķīgi lietojamu zāļu lietošanai. Nenogaidot 30 minūtes, var samazināties semaglutīda uzsūkšanās.

Ja esat lietojis Rybelsus vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Rybelsus vairāk nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Jums var rasties blakusparādības, piemēram, slikta dūša (nelabums).

Ja esat aizmirsis lietot Rybelsus

Ja esat aizmirsis lietot devu, izlaidiet šo devu un vienkārši lietojiet vienu tableti nākamajā rītā.

Ja pārtraucat lietot Rybelsus

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, ja neesat konsultējies ar ārstu. Pārtraucot zāļu lietošanu, Jums var paaugstināties cukura līmenis asinīs.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Būtiskas blakusparādības

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- diabētisku acu bojājumu komplikācijas (retinopātija). Ja Jums ārstēšanas ar šīm zālēm laikā rodas acu problēmas, piemēram, redzes izmaiņas, Jums jāinformē par to ārsts.

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- būtiskas alergiskas reakcijas (anafilaktiskas reakcijas). Nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību un informējiet ārstu, ja Jums rodas, piemēram, šādi simptomi: elpošanas traucējumi, sejas un rīkles pietūkums, sēkšana, paātrināta sirdsdarbība, bāla un auksta āda, reibonis vai vājums;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (akūts pankreatīts), kas var izraisīt stipras, nepārejošas sāpes vēderā (kuņģa apvidū), kas izstaro uz muguru. Nekavējoties kontaktējieties ar ārstu, ja pamanāt šādus simptomus.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Zarnu nosprostošanās. Smags aizcietējuma veids ar papildu simptomiem, piemēram, vēdera sāpēm, vēdera uzpūšanos, vemšanu, u.c.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- slikta dūša (nelabums), kas parasti laika gaitā izzūd;
- caureja, kas parasti laika gaitā izzūd;
- zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija), ja zāles lieto kopā ar zālēm, kas satur sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu. Ārsts var samazināt šo citu zāļu devu, pirms Jūs uzsākat šo zāļu lietošanu.

Zema cukura līmeņa asinīs brīdinājuma pazīmes var rasties pēkšņi. Tās var būt šādas: auksti sviedri; vēsa, bāla āda; galvassāpes; ātra sirdsdarbība; slikta dūša (nelabums) vai spēcīga izsalkuma sajūta; redzes izmaiņas; miegainība vai vājums; nervozitātes sajūta; trauksme vai apjukums; grūtības koncentrēties vai trīce.

Ārsts Jums pastāstīs, kā ārstēt zemu cukura līmeni asinīs un ko darīt, ja Jūs pamanāt šīs brīdinājuma pazīmes.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija), ja šīs zāles lieto kopā ar perorāliem pret diabēta līdzekļiem, kas nesatur sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu;
- vemšana;
- vēdergrauzes vai gremošanas traucējumi;
- kuņģa iekaisums (gastrīts) — tā pazīmes var būt sāpes vēderā, slikta dūša (nelabums) vai vemšana;
- atvilkis vai grēmas — to sauc arī par gastroezofageālā atvilkņa slimību;
- sāpes vēderā;
- vēdera uzpūšanās;

- aizcietējums;
- nogurums;
- ēstgribas samazināšanās;
- gāzu uzkrāšanās (meteorisms);
- aizkuņģa dziedzera enzīmu (piemēram, lipāzes un amilāzes) līmeņa paaugstināšanās, kas redzams asins analīzēs.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- ķermeņa masas zudums;
- žultsakmeņi;
- atraugas;
- pulsa paātrināšanās;
- alerģiskas reakcijas, tādas kā izsitumi, nieze vai nātrene;
- aizkavēta kuņģa iztukšošanās;
- izmainīta garšas sajūta.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Rybelsus

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un uz kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas. Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Rybelsus satur

- Aktīvā viela ir semaglutīds. Katra tablete satur 3, 7 vai 14 mg semaglutīda.
- Citas sastāvdaļas ir salkaprozāta nātrija sāls, povidons K90, mikrokristāliskā celuloze, magnija stearāts.

Rybelsus ārējais izskats un iepakojums

Rybelsus 3 mg tabletes ir baltas līdz gaiši dzeltenas ovālas formas tabletes (7,5 mm x 13,5 mm). Tām vienā pusē ir uzraksts „3” un otrā pusē — „novo”.

Rybelsus 7 mg tabletes ir baltas līdz gaiši dzeltenas ovālas formas tabletes (7,5 mm x 13,5 mm). Tām vienā pusē ir uzraksts „7” un otrā pusē — „novo”.

Rybelsus 14 mg tabletes ir baltas līdz gaiši dzeltenas ovālas formas tabletes (7,5 mm x 13,5 mm). Tām vienā pusē ir uzraksts „14” un otrā pusē — „novo”.

3 mg, 7 mg un 14 mg tabletes ir pieejamas alumīnija/alumīnija blisterplāksnītēs, iepakojuma lielumi: 10, 30, 60, 90 un 100 tabletes.

Jūsu valstī visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par semaglutīda, periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu (PADZ), *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi:

Atbilstoši pieejamajiem datiem par semaglutīda un citu kumarīna atvasinājumu mijiedarbību no spontāniem ziņojumiem, ieskaitot sešus gadījumus ar ciešu saistību laikā, vienu gadījumu ar pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanu (*positive de-challenge*) un vienu gadījumu ar pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanu (*positive de-challenge*) un pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas atsākšanu (*re-challenge*), *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp semaglutīdu un citu kumarīna atvasinājumu mijiedarbību ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka attiecīgi jāgroza semaglutīdu saturošu zāļu informācija.

Atbilstoši pieejamiem datiem par zarnu obstrukciju, kas iegūti no publikācijām un spontāniem ziņojumiem, ieskaitot 17 gadījumus ar ciešu saistību laikā, pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanu (*positive de-challenge*) desmit gadījumos un pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanu (*positive de-challenge*) un pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas atsākšanu (*re-challenge*) vienā gadījumā, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp semaglutīdu un zarnu obstrukciju ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka attiecīgi jāgroza semaglutīdu saturošu zāļu informācija.

Pārskatījusi *PRAC* ieteikumu, *CHMP* piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par semaglutīdu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu semaglutīdu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.