

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rybelsus 3 mg tabletki  
Rybelsus 7 mg tabletki  
Rybelsus 14 mg tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### Rybelsus 3 mg tabletki

Każda tabletki zawiera 3 mg semaglutydu\*.

### Rybelsus 7 mg tabletki

Każda tabletki zawiera 7 mg semaglutydu\*.

### Rybelsus 14 mg tabletki

Każda tabletki zawiera 14 mg semaglutydu\*.

\*analog ludzkiego glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) otrzymywany w komórkach *Saccharomyces cerevisiae* metodą rekombinacji DNA.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki, niezależnie od zawartości semaglutydu, zawiera 23 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

### Rybelsus 3 mg tabletki

Biała lub jasnożółta, owalna tabletki (7,5 mm x 13,5 mm) z wytłoczoną cyfrą „3” na jednej stronie i napisem „novo” na drugiej stronie.

### Rybelsus 7 mg tabletki

Biała lub jasnożółta, owalna tabletki (7,5 mm x 13,5 mm) z wytłoczoną cyfrą „7” na jednej stronie i napisem „novo” na drugiej stronie.

### Rybelsus 14 mg tabletki

Biała lub jasnożółta, owalna tabletki (7,5 mm x 13,5 mm) z wytłoczoną cyfrą „14” na jednej stronie i napisem „novo” na drugiej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Rybelsus jest wskazany do stosowania u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii, łącznie z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym:

- w monoterapii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewskazane ze względu na nietolerancję lub istniejące przeciwwskazania;
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.

Wyniki badań uwzględniające leczenie skojarzone, wpływ na kontrolę glikemii, zdarzenia sercowo-naczyniowe oraz badane populacje, patrz punkty 4.4, 4.5 oraz 5.1.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Dawka początkowa semaglutytu wynosi 3 mg raz na dobę, przez jeden miesiąc. Po pierwszym miesiącu dawkę należy zwiększyć do dawki podtrzymującej wynoszącej 7 mg raz na dobę. Po co najmniej jednym miesiącu przyjmowania dawki 7 mg raz na dobę dawkę można zwiększyć do dawki podtrzymującej wynoszącej 14 mg raz na dobę w celu dodatkowej poprawy kontroli glikemii.

Maksymalna zalecana pojedyncza dawka semaglutytu wynosi 14 mg na dobę. Nie przeprowadzono badań dotyczących przyjmowania dwóch tabletek zawierających dawkę 7 mg w celu osiągnięcia działania dawki 14 mg, dlatego taki sposób przyjmowania nie jest zalecany.

Informacje na temat zmiany leczenia pomiędzy podawaniem semaglutytu doustnie i podskórnym (sc.), patrz punkt 5.2.

W przypadku stosowania semaglutytu w skojarzeniu z metforminą i (lub) inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2i) lub tiazolidynodionem dotychczasowe dawki metforminy i (lub) SGLT2i lub tiazolidynodionu mogą pozostać niezmiennione.

W przypadku stosowania semaglutytu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną, należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi nie jest konieczne w celu dostosowania dawki semaglutytu. Samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi jest konieczne w celu dostosowania dawki pochodnej sulfonilomocznika i insuliny, zwłaszcza gdy rozpoczęto leczenie semaglutylem i zmniejszono dawkę insuliny. Zalecane jest stopniowe zmniejszanie dawki insuliny.

#### *Pominięta dawka*

W razie pominięcia dawki nie należy przyjmować pominiętej dawki, a kolejną dawkę należy przyjąć następnego dnia.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki w związku z wiekiem pacjenta. Doświadczenie w leczeniu pacjentów w wieku 75 lat i powyżej jest ograniczone (patrz punkt 5.2).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Doświadczenie w stosowaniu semaglutytu u pacjentów z ciężkimi

zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone. Nie zaleca się stosowania semaglutynu u pacjentów z chorobą nerek w stadium końcowym (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Doświadczenie w stosowaniu semaglutynu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczone. Leczenie tych pacjentów semaglutynem wymaga zachowania ostrożności (patrz punkt 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Rybelsus u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Rybelsus ma postać tabletek do stosowania doustnego raz na dobę.

- Ten produkt leczniczy należy przyjmować na pusty żołądek o dowolnej porze dnia.
- Tabletkę należy połknąć w całości, popijając niewielką ilością wody (połowa szklanki wody, co odpowiada 120 ml). Tabletek nie należy dzielić, zgniatć ani żuć, ponieważ nie wiadomo czy wpływa to na wchłanianie semaglutynu.
- Pacjenci powinni odczekać co najmniej 30 minut przed posiłkiem lub napojem, lub przed przyjęciem innych doustnych produktów leczniczych. Skrócenie tego czasu poniżej 30 minut spowoduje zmniejszenie wchłaniania semaglutynu (patrz punkty 4.5 i 5.2).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

#### Ogólne

Semaglutynu nie należy stosować u chorych na cukrzycę typu 1 ani w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej. U pacjentów zależnych od insuliny zgłaszano występowanie cukrzycowej kwasicy ketonowej w wyniku gwałtownego przerwania podawania lub zmniejszenia dawki insuliny po rozpoczęciu leczenia agonistą receptora GLP-1 (patrz punkt 4.2).

Nie ma doświadczenia w leczeniu pacjentów z zastoinową niewydolnością serca klasy IV według NYHA (New York Heart Association), dlatego nie zaleca się stosowania semaglutynu w tej grupie pacjentów.

Nie ma doświadczenia w leczeniu semaglutynem pacjentów po operacji bariatrycznej.

#### Działanie na układ pokarmowy i ryzyko odwodnienia

Stosowanie agonistów receptora GLP-1 może się wiązać z działaniami niepożądanymi dotyczącymi układu pokarmowego mogącymi powodować odwodnienie, które w rzadkich przypadkach może prowadzić do pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjentów przyjmujących semaglutyn o możliwym ryzyku odwodnienia w związku z działaniami niepożądanymi dotyczącymi układu pokarmowego, aby podjęli odpowiednie działania zapobiegające odwodnieniu.

### Ostre zapalenie trzustki

Podczas stosowania agonistów receptora GLP-1 zaobserwowano występowanie ostrego zapalenia trzustki. Pacjentów należy poinformować o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy zaprzestać stosowania semaglutylu; po potwierdzeniu ostrego zapalenia trzustki leczenie semaglutylem nie powinno być wznowiane. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

### Hipoglikemia

U pacjentów leczonych semaglutylem w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną może wystąpić zwiększone ryzyko hipoglikemii (patrz punkt 4.8). Ryzyko hipoglikemii można zmniejszyć, obniżając dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny podczas rozpoczynania leczenia semaglutylem (patrz punkt 4.2).

### Retinopatia cukrzycowa

U pacjentów z retinopatią cukrzycową leczonych insuliną i semaglutylem podawanym podskórnym, zaobserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań wynikających z retinopatii cukrzycowej. Ryzyka tego nie można wykluczyć w przypadku semaglutylu podawanego doustnie (patrz dane w punkcie 4.8). Podczas stosowania semaglutylu u pacjentów z retinopatią cukrzycową należy zachować ostrożność. Takich pacjentów należy ściśle monitorować i prowadzić leczenie zgodnie z wytycznymi klinicznymi. Nagła poprawa kontroli glikemii jest związana z czasowym nasileniem retinopatii cukrzycowej, ale nie można wykluczyć innych mechanizmów. Długotrwała kontrola glikemii zmniejsza ryzyko retinopatii cukrzycowej.

### Odpowiedź na leczenie

W celu uzyskania optymalnego działania semaglutylu zaleca się przestrzeganie schematu dawkowania. Jeśli odpowiedź na leczenie semaglutylem jest mniejsza niż oczekiwano, należy zwrócić uwagę na to, że wchłanianie semaglutylu jest bardzo zmienne i może być bardzo małe (u 2-4% pacjentów brak ekspozycji); podobnie całkowita biodostępność semaglutylu jest mała.

### Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera 23 mg sodu na tabletkę, co odpowiada 1% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki u osób dorosłych.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Semaglutylid opóźnia opróżnianie żołądka, co może wpłynąć na wchłanianie innych doustnych produktów leczniczych.

### Wpływ semaglutylu na inne produkty lecznicze

#### *Tyroksyna*

Po podaniu pojedynczej dawki lewotyroksyny całkowita ekspozycja (AUC) na tyroksynę (skorygowana z uwzględnieniem poziomów endogennych) wzrosła o 33%. Maksymalna ekspozycja ( $C_{max}$ ) pozostała niezmienną. Podczas jednoczesnego leczenia pacjentów semaglutylem i lewotyroksyną należy rozważyć monitorowanie czynności tarczycy.

#### *Warfaryna i inne pochodne kumaryny*

Semaglutylid nie zmienił wartości AUC ani  $C_{max}$  R-warfaryny i S-warfaryny po podaniu pojedynczej dawki warfaryny, również działanie farmakodynamiczne warfaryny zmierzone z zastosowaniem międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. international normalised ratio, INR) nie zmieniło się w sposób klinicznie istotny. Odnotowano jednak przypadki obniżenia współczynnika INR

podczas jednoczesnego stosowania acenokumarolu i semaglutynu. Po rozpoczęciu leczenia semaglutynem u pacjentów przyjmujących warfarynę lub inne pochodne kumaryny zaleca się częstsze monitorowanie INR.

#### *Rozuwastatyna*

Wartość AUC rozuwastatyny w przypadku jednoczesnego podawania z semaglutynem zwiększyła się o 41% [90% CI: 24; 60]. Ze względu na szeroki indeks terapeutyczny rozuwastatyny zmienność ekspozycji jest uznawana za nieistotną klinicznie.

#### *Digoksyna, doustne środki antykoncepcyjne, metformina, furosemid*

Nie zaobserwowano klinicznie istotnej zmiany wartości AUC ani  $C_{max}$  digoksyny, doustnych środków antykoncepcyjnych (zawierających etynyloestradiol i lewonorgestrel), metforminy ani furosemidu w przypadku jednoczesnego podawania z semaglutynem.

Nie oceniono interakcji z produktami leczniczymi o bardzo małej biodostępności (F: 1%).

### Wpływ innych produktów leczniczych na semaglutyn

#### *Omeprazol*

Nie zaobserwowano klinicznie istotnej zmiany wartości AUC ani  $C_{max}$  semaglutynu w przypadku jednoczesnego przyjmowania z omeprazolem.

W badaniu dotyczącym farmakokinetyki semaglutynu podawanego jednocześnie z pięcioma innymi tabletkami wartość AUC semaglutynu zmniejszyła się o 34%, a wartość  $C_{max}$  o 32%. Dane te sugerują, że obecność w żołądku wielu tabletek podanych jednocześnie z semaglutynem wpływa na jego wchłanianie. Po podaniu semaglutynu pacjenci powinni odczekać 30 minut przed przyjęciem innych doustnych produktów leczniczych (patrz punkt 4.2).

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobietom w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie antykoncepcji podczas leczenia semaglutynem.

### Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Dane dotyczące stosowania semaglutynu u kobiet w ciąży są ograniczone, dlatego semaglutynu nie należy stosować w okresie ciąży. Jeśli pacjentka planuje zajść w ciążę lub jest w ciąży, należy zaprzestać stosowania semaglutynu. Należy zaprzestać stosowania semaglutynu co najmniej 2 miesiące przed planowaną ciążą z uwagi na jego długi okres półtrwania (patrz punkt 5.2).

### Karmienie piersią

U szczurów w okresie laktacji semaglutyn, sól sodowa kwasu salkaprozowego i (lub) metabolity przenikały do mleka. Produkt leczniczy Rybelsus nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią, gdyż nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią.

### Płodność

Nie jest znany wpływ semaglutynu na płodność człowieka. Semaglutyn nie miał wpływu na płodność samców szczurów. U samic szczurów przy stosowaniu dawek powodujących zmniejszenie masy ciała matki stwierdzano wydłużenie cyklu jajeczkowania oraz niewielkie zmniejszenie liczby owulacji (patrz punkt 5.3).

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Semaglutyd nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak, głównie w okresie zwiększania dawki produktu leczniczego mogą wystąpić zawroty głowy. W razie występowania zawrotów głowy, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

W przypadku stosowania tego produktu w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności zapobiegania hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.4).

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W 10 badaniach klinicznych fazy IIIa 5707 pacjentów otrzymywało semaglutyd w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi stężenie glukozy we krwi. Czas trwania leczenia wynosił od 26 tygodni do 78 tygodni. Działaniami niepożądanymi zgłaszanymi najczęściej w trakcie badań klinicznych były zaburzenia żołądka i jelit, w tym nudności (bardzo często), biegunka (bardzo często) i wymioty (często).

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 przedstawiono zestawienie działań niepożądanych stwierdzonych w badaniach klinicznych fazy III (co opisano dokładniej w punkcie 5.1) oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z cukrzycą typu 2. Częstość działań niepożądanych (z wyjątkiem powikłań retinopatii cukrzycowej, patrz przypis w tabeli 1) określono na podstawie zbiorczych danych z badań fazy IIIa, wykluczając badanie kliniczne oceniające zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Działania niepożądane wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. Częstość definiuje się w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) oraz częstość nieznana (częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o tej samej częstości, działania niepożądane są przedstawione według zmniejszającej się ciężkości.

**Tabela 1 Częstość występowania działań niepożądanych semaglutylu podawanego doustnie**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość <sup>c</sup>	reakcja anafilaktyczna	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia podczas stosowania z insuliną lub pochodną sulfonylomocznika <sup>a</sup>	hipoglikemia podczas stosowania z innymi doustnymi lekami przeciwukrzycowymi <sup>a</sup> zmniejszenie apetytu			
Zaburzenia oka		powikłania wynikające			

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
		z retinopatii cukrzycowej <sup>b</sup>			
Zaburzenia serca			przyspieszenie częstości akcji serca		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności biegunka	wymioty ból brzucha wzdęcie brzucha zaparcie dyspepsja zapalenie żołądka choroba refluktowa przełyku nadmierne wytwarzanie gazów jelitowych	odbijanie się opóźnione opróżnianie żołądka	ostre zapalenie trzustki	niedrożność jelit <sup>d</sup>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			kamica żółciowa		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie			
Badania diagnostyczne		zwiększona aktywność lipazy zwiększona aktywność amylazy	zmniejszenie masy ciała		
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy	zaburzenia smaku		

<sup>a)</sup> Hipoglikemię zdefiniowano jako stężenie glukozy we krwi <3,0 mmol/l lub <54 mg/dl.

<sup>b)</sup> Do powikłań wynikających z retinopatii cukrzycowej należą: konieczność fotokoagulacji siatkówki, konieczność leczenia preparatami podawanymi do ciała szklonego, krwotok do ciała szklonego i utrata wzroku związana z cukrzycą (niezbyt często). Częstość określono na podstawie badania klinicznego oceniającego zdarzenia sercowo-naczyniowe podczas podskórnego podawania semaglutyny, jednak nie można wykluczyć, że stwierdzone ryzyko powikłań wynikających z retinopatii cukrzycowej dotyczy także produktu leczniczego Rybelsus.

<sup>c)</sup> Termin ogólny obejmujący także zdarzenia niepożądane związane z nadwrażliwością, takie jak wysypka i pokrzywka.

<sup>d)</sup> Na podstawie informacji uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### *Hipoglikemia*

Ciężką hipoglikemię obserwowano głównie podczas stosowania semaglutyny w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (<0,1% pacjentów, <0,001 zdarzenia na pacjento-rok) lub insuliną (1,1% pacjentów, 0,013 zdarzenia na pacjento-rok). Kilka przypadków (0,1% pacjentów,



0,001 zdarzenia na pacjento-rok) zaobserwowano podczas stosowania semaglutynu w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi innymi niż pochodne sulfonilomocznika.

#### *Reakcje niepożądane ze strony układu pokarmowego*

U 15% pacjentów leczonych semaglutynem wystąpiły nudności, u 10% wystąpiła biegunka, natomiast u 7% wystąpiły wymioty. W większości zdarzenia miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i były krótkotrwałe. Doprowadziły one do zaprzestania leczenia u 4% pacjentów. Zdarzenia tego typu zgłaszano najczęściej w pierwszych miesiącach stosowania leczenia.

Potwierdzone rozpoznanie ostrego zapalenia trzustki było zgłaszane w badaniach klinicznych fazy IIIa, dla semaglutynu (<0,1%) i dla produktu porównawczego (0,2%). W trwającym dwa lata badaniu klinicznym oceniającym ryzyko sercowo-naczyniowe częstość potwierdzonego rozpoznania ostrego zapalenia trzustki wynosiła 0,1% dla semaglutynu i 0,2% dla placebo (patrz punkt 4.4).

#### *Powikłania wynikające z retinopatii cukrzycowej*

W trwającym dwa lata badaniu klinicznym dotyczącym semaglutynu podawanego podskórnie wzięło udział 3297 pacjentów z cukrzycą typu 2 obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym i długim czasem trwania cukrzycy oraz nieprawidłowo kontrolowanym stężeniem glukozy we krwi. Oceniane w trakcie badania powikłania wynikające z retinopatii cukrzycowej wystąpiły u większej liczby pacjentów leczonych semaglutynem podawanym podskórnie (3,0%) w porównaniu do placebo (1,8%). Zdarzenia te obserwowano u pacjentów z potwierdzoną retinopatią cukrzycową leczonych insuliną. Różnica pomiędzy leczonymi grupami pojawiła się na początku badania i utrzymywała się przez cały czas trwania badania. Systematyczna ocena powikłań wynikających z retinopatii cukrzycowej była przeprowadzana tylko w badaniu dotyczącym oceny zdarzeń sercowo-naczyniowych podczas podskórnego podawania semaglutynu. W badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego Rybelsus trwających do 18 miesięcy, w których uczestniczyło 6352 pacjentów z cukrzycą typu 2, zgłoszono podobny odsetek działań niepożądanych związanych z retinopatią cukrzycową u osób leczonych semaglutynem (4,2%) i u osób leczonych produktami porównawczymi (3,8%).

#### *Immunogenność*

W związku z potencjalnymi właściwościami immunogennymi produktów leczniczych zawierających białka lub peptydy, u osób stosujących semaglutyn może dojść do wytworzenia przeciwciał przeciwko semaglutynowi. Odsetek pacjentów z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko semaglutynowi w dowolnym czasie po rozpoczęciu badania był mały (0,5%), a na końcu badania u żadnego z pacjentów nie występowały przeciwciała neutralizujące przeciwko semaglutynowi ani przeciwciała przeciwko semaglutynowi z neutralizującym wpływem na endogenne GLP-1.

#### *Przyspieszenie częstości akcji serca*

Podczas stosowania agonistów receptora GLP-1 zaobserwowano przyspieszenie częstości akcji serca. W badaniach fazy IIIa u pacjentów leczonych produktem Rybelsus zaobserwowano zwiększenie ilości uderzeń serca na minutę (bpm) średnio o 0 do 4 uderzeń względem wartości wyjściowych od 69 do 76 uderzeń serca na minutę (bpm).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania** wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Objawy przedawkowania semaglutynu w badaniach klinicznych dotyczyły zaburzeń żołądka i jelit. W przypadku przedawkowania należy podjąć odpowiednie leczenie objawowe w zależności od przedmiotowych i podmiotowych objawów klinicznych. Z uwagi na długi okres półtrwania

semaglutytu wynoszący około 1 tygodnia może istnieć konieczność przedłużenia obserwacji i leczenia objawów (patrz punkt 5.2). Brak specjalnego antidotum w przypadku przedawkowania semaglutytu.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, analogi glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1), kod ATC: A10BJ06

#### Mechanizm działania

Semaglutyd to analog GLP-1 wykazujący 94% homologii sekwencji z ludzkim GLP-1. Semaglutyd pełni rolę agonisty receptora GLP-1; selektywnie wiąże się z receptorem GLP-1, aktywując go, podobnie jak natywny GLP-1.

GLP-1 to fizjologiczny hormon o wielorakim działaniu w zakresie regulowania apetytu i stężenia glukozy oraz czynności układu sercowo-naczyniowego. Jego wpływ na stężenie glukozy i apetyt jest związany z receptorami GLP-1 znajdującymi się w trzustce i mózgu.

Semaglutyd zmniejsza stężenie glukozy we krwi w sposób zależny od stężenia glukozy poprzez pobudzenie wydzielania insuliny i zmniejszenie wydzielania glukagonu, gdy stężenie glukozy we krwi jest duże. Mechanizm zmniejszania stężenia glukozy we krwi obejmuje również niewielkie opóźnienie we wczesnym poposiłkowym opróżnianiu żołądka. Podczas hipoglikemii semaglutyd zmniejsza wydzielanie insuliny, nie zaburzając wydzielania glukagonu. Mechanizm działania semaglutytu jest niezależny od drogi podania.

Semaglutyd zmniejsza masę ciała i masę tłuszczową w wyniku zmniejszenia podaży kalorii, w tym hamowania apetytu. Ponadto semaglutyd zmniejsza ochotę na pokarmy wysokotłuszczowe.

Receptory GLP-1 występują w sercu, naczyniach układu krążenia, układzie immunologicznym i nerkach. W badaniach klinicznych wykazano, że semaglutyd wywiera korzystny wpływ na stężenie lipidów w osoczu, obniża skurczowe ciśnienie krwi oraz zmniejsza stany zapalne. W badaniach na zwierzętach semaglutyd zmniejszał rozwój miażdżycy tętnic poprzez zapobieganie rozwojowi blaszki miażdżycowej i zmniejszanie stanu zapalnego blaszki.

#### Działanie farmakodynamiczne

Opisane poniżej oceny farmakodynamiczne wykonano po 12 tygodniach leczenia polegającego na doustnym podawaniu semaglutytu.

#### Stężenie glukozy na czczo i po posiłkach

Semaglutyd zmniejsza stężenie glukozy na czczo i po posiłkach. U pacjentów z cukrzycą typu 2 leczenie semaglutudem powodowało względne zmniejszenie stężenia glukozy w porównaniu do placebo o 22% [13; 30] na czczo oraz o 29% [19; 37] po posiłkach.

#### Wydzielanie glukagonu

Semaglutyd zmniejsza stężenie glukagonu po posiłkach. U pacjentów z cukrzycą typu 2 semaglutyd powodował następujące względne zmniejszenie stężenia glukagonu w porównaniu do placebo: zmniejszenie stężenia glukagonu po posiłkach o 29% [15; 41].

#### Opróżnianie żołądka

Semaglutyd powoduje niewielkie opóźnienie we wczesnym poposiłkowym opróżnianiu żołądka, z ekspozycją na paracetamol ( $AUC_{0-1h}$ ) o 31% [13; 46] mniejszą w trakcie pierwszej godziny po posiłku, zmniejszając tym samym szybkość, z jaką glukoza pojawia się w krwiobiegu po posiłku.

### Stężenie lipidów na czczo i po posiłkach

Semaglutyd w porównaniu do placebo zmniejszył stężenia na czczo triglicerydów i cholesterolu we frakcji lipoprotein o bardzo małej gęstości (ang. very low density lipoprotein, VLDL) odpowiednio o 19% [8; 28] i 20% [5; 33]. Poposiłkowa odpowiedź w postaci zmiany stężenia triglicerydów i cholesterolu VLDL po spożyciu wysokotłuszczowego posiłku uległa zmniejszeniu odpowiednio o 24% [9; 36] i 21% [7; 32]. Stężenie ApoB48 było mniejsze zarówno na czczo, jak i po posiłku, odpowiednio o 25% [2; 42] i 30% [15; 43].

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Rybelsus oceniono w ośmiu randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych fazy IIIa. W siedmiu badaniach głównym celem była ocena skuteczności kontroli glikemii, a w jednym badaniu głównym celem była ocena zdarzeń sercowo-naczyniowych.

W badaniach uczestniczyło 8842 zrandomizowanych pacjentów z cukrzycą typu 2 (5169 leczonych semaglutydem), w tym 1165 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Średni wiek pacjentów wynosił 61 lat (od 18 do 92 lat), przy czym 40% pacjentów było w wieku 65 lat i powyżej, a 8% w wieku 75 lat i powyżej. Skuteczność stosowania semaglutydu porównano z placebo lub z produktami porównawczymi (sitagliptyną, empagliflozyną i liraglutylem).

Skuteczność semaglutydu była niezależna od wieku, płci, rasy, pochodzenia etnicznego, masy ciała, wartości BMI, czasu trwania cukrzycy, chorób górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz stopnia zaburzenia czynności nerek w momencie rozpoczęcia badania.

### PIONEER 1 — Monoterapia

W trwającym 26 tygodni badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, 703 pacjentów z cukrzycą typu 2 w niewystarczającym stopniu kontrolowaną za pomocą diety i wysiłku fizycznego zrandomizowano do grup przyjmujących semaglutyd w dawce 3 mg, semaglutyd w dawce 7 mg, semaglutyd w dawce 14 mg lub placebo raz na dobę.

**Tabela 2 Wyniki 26-tygodniowego badania klinicznego, porównującego semaglutyd z placebo w monoterapii (PIONEER 1)**

	<b>Semaglutyd 7 mg</b>	<b>Semaglutyd 14 mg</b>	<b>Placebo</b>
Populacja objęta analizą (N)	175	175	178
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Wartość wyjściowa	8,0	8,0	7,9
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej <sup>1</sup>	-1,2	-1,4	-0,3
Różnica w porównaniu z placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-0,9 [-1,1; -0,6]*	-1,1 [-1,3; -0,9]*	-
<b>Pacjenci (%), którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	69 <sup>§</sup>	77 <sup>§</sup>	31
<b>Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)</b>			
Wartość wyjściowa	9,0	8,8	8,9
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej <sup>1</sup>	-1,5	-1,8	-0,2
Różnica w porównaniu z placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-1,4 [-1,9; -0,8] <sup>§</sup>	-1,6 [-2,1; -1,2] <sup>§</sup>	-
<b>Masa ciała (kg)</b>			
Wartość wyjściowa	89,0	88,1	88,6
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej <sup>1</sup>	-2,3	-3,7	-1,4
Różnica w porównaniu z placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-0,9 [-1,9; 0,1]	-2,3 [-3,1; -1,5]*	-

<sup>1</sup> Niezależnie od zaprzestania leczenia lub rozpoczęcia podawania leków doraźnych (model mieszany z użyciem wielokrotnych imputacji). \* p<0,001 (nieskorygowany, dwustronny) dla przewagi, z korektą uwzględniającą liczebność. § p<0,05, bez korekty uwzględniającej liczebność; w przypadku „pacjentów, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7,0%”, wartość p dotyczy ilorazu szans.

### PIONEER 2 — Porównanie semaglutynu z empagliflozyną, oba leki w skojarzeniu z metforminą

W trwającym 52 tygodnie badaniu klinicznym prowadzonym metodą otwartej próby, 822 pacjentów z cukrzycą typu 2 zrandomizowano do grup przyjmujących semaglutyn w dawce 14 mg raz na dobę lub empagliflozynę w dawce 25 mg raz na dobę, oba leki w skojarzeniu z metforminą.

**Tabela 3 Wyniki 52-tygodniowego badania klinicznego porównującego semaglutyn z empagliflozyną (PIONEER 2)**

	Semaglutyn 14 mg	Empagliflozyna 25 mg
Populacja objęta analizą (N)	411	410
<b>Tydzień 26</b>		
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Wartość wyjściowa	8,1	8,1
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej <sup>1</sup>	-1,3	-0,9
Różnica w porównaniu z empagliflozyną <sup>1</sup> [95% CI]	-0,4 [-0,6; -0,3]*	-
<b>Pacjenci (%), którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	67 <sup>§</sup>	40
<b>Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)</b>		
Wartość wyjściowa	9,5	9,7
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej <sup>1</sup>	-2,0	-2,0
Różnica w porównaniu z empagliflozyną <sup>1</sup> [95% CI]	0,0 [-0,2; 0,3]	-
<b>Masa ciała (kg)</b>		
Wartość wyjściowa	91,9	91,3
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej <sup>1</sup>	-3,8	-3,7
Różnica w porównaniu z empagliflozyną <sup>1</sup> [95% CI]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
<b>Tydzień 52</b>		
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej <sup>1</sup>	-1,3	-0,9
Różnica w porównaniu z empagliflozyną <sup>1</sup> [95% CI]	-0,4 [-0,5; -0,3] <sup>§</sup>	-
<b>Pacjenci (%), którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	66 <sup>§</sup>	43
<b>Masa ciała (kg)</b>		
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej <sup>1</sup>	-3,8	-3,6
Różnica w porównaniu z empagliflozyną <sup>1</sup> [95% CI]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

<sup>1</sup> Niezależnie od zaprzestania leczenia lub rozpoczęcia podawania leków doraźnych (model mieszany z użyciem wielokrotnych imputacji). \* p<0,001 (nieskorygowany, dwustronny) dla przewagi, z korektą uwzględniającą liczebność. § p<0,05, bez korekty uwzględniającej liczebność; w przypadku „pacjentów, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7,0%”, wartość p dotyczy ilorazu szans.

### PIONEER 3 — Porównanie semaglutynu i sitagliptyny, oba leki w skojarzeniu z metforminą lub metforminą i pochodną sulfonylomocznika

W trwającym 78 tygodni badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej i podwójnie maskowanej próby, 1864 pacjentów z cukrzycą typu 2 zrandomizowano do grup przyjmujących semaglutyn w dawce 3 mg, semaglutyn w dawce 7 mg, semaglutyn w dawce 14 mg lub sitagliptynę w dawce 100 mg raz na dobę, w każdym przypadku w skojarzeniu z metforminą lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika. Zmniejszenie wartości HbA<sub>1c</sub> i masy ciała utrzymywało się przez cały czas trwania badania wynoszący 78 tygodni.

**Tabela 4 Wyniki 78-tygodniowego badania klinicznego porównującego semaglutyd z sitagliptyną (PIONEER 3)**

	Semaglutyd 7 mg	Semaglutyd 14 mg	Sitagliptyna 100 mg
Populacja objęta analizą (N)	465	465	467
<b>Tydzień 26</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Wartość wyjściowa	8,4	8,3	8,3
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej <sup>1</sup>	-1,0	-1,3	-0,8
Różnica w porównaniu z sitagliptyną <sup>1</sup> [95% CI]	-0,3 [-0,4; -0,1]*	-0,5 [-0,6; -0,4]*	-
<b>Pacjenci (%), którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	44 <sup>§</sup>	56 <sup>§</sup>	32
<b>Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)</b>			
Wartość wyjściowa	9,4	9,3	9,5
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej <sup>1</sup>	-1,2	-1,7	-0,9
Różnica w porównaniu z sitagliptyną <sup>1</sup> [95% CI]	-0,3 [-0,6; 0,0] <sup>§</sup>	-0,8 [-1,1; -0,5] <sup>§</sup>	-
<b>Masa ciała (kg)</b>			
Wartość wyjściowa	91,3	91,2	90,9
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej <sup>1</sup>	-2,2	-3,1	-0,6
Różnica w porównaniu z sitagliptyną <sup>1</sup> [95% CI]	-1,6 [-2,0; -1,1]*	-2,5 [-3,0; -2,0]*	-
<b>Tydzień 78</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej <sup>1</sup>	-0,8	-1,1	-0,7
Różnica w porównaniu z sitagliptyną <sup>1</sup> [95% CI]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-0,4 [-0,6; -0,3] <sup>§</sup>	-
<b>Pacjenci (%), którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	39 <sup>§</sup>	45 <sup>§</sup>	29
<b>Masa ciała (kg)</b>			
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej <sup>1</sup>	-2,7	-3,2	-1,0
Różnica w porównaniu z sitagliptyną <sup>1</sup> [95% CI]	-1,7 [-2,3; -1,0] <sup>§</sup>	-2,1 [-2,8; -1,5] <sup>§</sup>	-

<sup>1</sup> Niezależnie od zaprzestania leczenia lub rozpoczęcia podawania leków doraźnych (model mieszany z użyciem wielokrotnych imputacji). \* p<0,001 (nieskorygowany, dwustronny) dla przewagi, z korektą uwzględniającą liczebność.

<sup>§</sup> p<0,05, bez korekty uwzględniającej liczebność; w przypadku „pacjentów, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7,0%”, wartość p dotyczy ilorazu szans.

***PIONEER 4 — Porównanie semaglutylu z liraglutylem i placebo, wszystkie w skojarzeniu z metforminą lub metforminą i inhibitorem SGLT2***

W trwającym 52 tygodnie badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej i podwójnie maskowanej próby, 711 pacjentów z cukrzycą typu 2 zrandomizowano do grup przyjmujących semaglutyd w dawce 14 mg, liraglutyd w dawce 1,8 mg we wstrzyknięciach podskórnych lub placebo raz na dobę, w każdym przypadku w skojarzeniu z metforminą lub w skojarzeniu z metforminą i inhibitorem SGLT2.

**Tabela 5 Wyniki 52-tygodniowego badania klinicznego porównującego semaglutyd z liraglutylem i placebo (PIONEER 4)**

	Semaglutyd 14 mg	Liraglutyd 1,8 mg	Placebo
Populacja objęta analizą (N)	285	284	142
<b>Tydzień 26</b>			

	<b>Semaglutyd 14 mg</b>	<b>Liraglutyd 1,8 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Wartość wyjściowa	8,0	8,0	7,9
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej <sup>1</sup>	-1,2	-1,1	-0,2
Różnica w porównaniu z liraglutylem <sup>1</sup> [95% CI]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-	-
Różnica w porównaniu z placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-1,1 [-1,2; -0,9]*	-	-
<b>Pacjenci (%), którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	68 <sup>§,a</sup>	62	14
<b>Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)</b>			
Wartość wyjściowa	9,3	9,3	9,2
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej <sup>1</sup>	-2,0	-1,9	-0,4
Różnica w porównaniu z liraglutylem <sup>1</sup> [95% CI]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Różnica w porównaniu z placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-1,6 [-2,0; -1,3] <sup>§</sup>	-	-
<b>Masa ciała (kg)</b>			
Wartość wyjściowa	92,9	95,5	93,2
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej <sup>1</sup>	-4,4	-3,1	-0,5
Różnica w porównaniu z liraglutylem <sup>1</sup> [95% CI]	-1,2 [-1,9; -0,6]*	-	-
Różnica w porównaniu z placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-
<b>Tydzień 52</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej <sup>1</sup>	-1,2	-0,9	-0,2
Różnica w porównaniu z liraglutylem <sup>1</sup> [95% CI]	-0,3 [-0,5; -0,1] <sup>§</sup>	-	-
Różnica w porównaniu z placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-1,0 [-1,2; -0,8] <sup>§</sup>	-	-
<b>Pacjenci (%), którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	61 <sup>§,a</sup>	55	15
<b>Masa ciała (kg)</b>			
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej <sup>1</sup>	-4,3	-3,0	-1,0
Różnica w porównaniu z liraglutylem <sup>1</sup> [95% CI]	-1,3 [-2,1; -0,5] <sup>§</sup>	-	-
Różnica w porównaniu z placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-3,3 [-4,3; -2,4] <sup>§</sup>	-	-

<sup>1</sup> Niezależnie od zaprzestania leczenia lub rozpoczęcia podawania leków doraźnych (model mieszany z użyciem wielokrotnych imputacji). \* p<0,001 (nieskorygowany, dwustronny) dla przewagi, z korektą uwzględniającą liczebność. § p<0,05, bez korekty uwzględniającej liczebność; w przypadku „pacjentów, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7,0%”, wartość p dotyczy ilorazu szans. <sup>a</sup> vs placebo

**PIONEER 5 — Porównanie semaglutylidu z placebo, oba leki w skojarzeniu z insuliną bazową lub metforminą i insuliną bazową lub metforminą i (lub) pochodną sulfonilomocznika, u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek**

W trwającym 26 tygodni badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby 324 pacjentów z cukrzycą typu 2 i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) zrandomizowano do grup przyjmujących semaglutyd w dawce 14 mg lub placebo raz na dobę. Badany produkt dołączono do ustalonego schematu przeciwcukrzycowego leczenia pacjenta sprzed badania.

**Tabela 6 Wyniki 26-tygodniowego badania porównującego semaglutyd z placebo u pacjentów z cukrzycą typu 2 i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (PIONEER 5)**

	Semaglutyd 14 mg	Placebo
Populacja objęta analizą (N)	163	161
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Wartość wyjściowa	8,0	7,9
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej <sup>1</sup>	-1,0	-0,2
Różnica w porównaniu z placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-0,8 [-1,0; -0,6]*	-
<b>Pacjenci (%), którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	58 <sup>§</sup>	23
<b>Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)</b>		
Wartość wyjściowa	9,1	9,1
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej <sup>1</sup>	-1,5	-0,4
Różnica w porównaniu z placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-1,2 [-1,7; -0,6] <sup>§</sup>	-
<b>Masa ciała (kg)</b>		
Wartość wyjściowa	91,3	90,4
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej <sup>1</sup>	-3,4	-0,9
Różnica w porównaniu z placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-2,5 [-3,2; -1,8]*	-

<sup>1</sup> Niezależnie od zaprzestania leczenia lub rozpoczęcia podawania leków doraźnych (model mieszany z użyciem wielokrotnych imputacji). \* p<0,001 (nieskorygowany, dwustronny) dla przewagi, z korektą uwzględniającą liczebność.  
<sup>§</sup> p<0,05, bez korekty uwzględniającej liczebność; w przypadku „pacjentów, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7,0%”, wartość p dotyczy ilorazu szans.

***PIONEER 7 — Porównanie semaglutylu i sitagliptyny, oba leki w skojarzeniu z metforminą, inhibitorami SGLT2, pochodną sulfonilomocznika lub tiazolidynodionami. Badanie dotyczące elastycznego dostosowania dawki***

W trwającym 52 tygodnie badaniu klinicznym prowadzonym metodą otwartej próby, 504 pacjentów z cukrzycą typu 2 zrandomizowano do grup przyjmujących semaglutyd (elastyczne dostosowanie dawki 3 mg, 7 mg i 14 mg raz na dobę) lub sitagliptynę w dawce 100 mg raz na dobę, w każdym przypadku w skojarzeniu z jednym lub dwoma doustnymi produktami leczniczymi zmniejszającymi stężenie glukozy we krwi (metformina, inhibitory SGLT2, pochodne sulfonilomocznika lub tiazolidynodiony). Dawkę semaglutylu dostosowywano co 8 tygodni na podstawie odpowiedzi glikemicznej pacjenta i tolerancji. Dawka sitagliptyny wynosząca 100 mg pozostawała stała. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania semaglutylu oceniono w tygodniu 52.

W tygodniu 52. odsetek pacjentów leczonych semaglutylem w dawkach 3 mg, 7 mg i 14 mg wyniósł odpowiednio około 10%, 30% i 60%.

**Tabela 7 Wyniki 52-tygodniowego badania dotyczącego elastycznego dostosowania dawki, porównującego semaglutyd z sitagliptyną (PIONEER 7)**

	Semaglutyd zmienna dawka	Sitagliptyna 100 mg
Populacja objęta analizą (N)	253	251
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Wartość wyjściowa	8,3	8,3
Pacjenci (%), którzy osiągnęli HbA <sub>1c</sub> <7,0% <sup>1</sup>	58*	25
<b>Masa ciała (kg)</b>		
Wartość wyjściowa	88,9	88,4
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej <sup>1</sup>	-2,6	-0,7
Różnica w porównaniu z sitagliptyną <sup>1</sup> [95% CI]	-1,9 [-2,6; -1,2]*	-

<sup>1</sup> Niezależnie od zaprzestania leczenia (16,6% pacjentów przyjmujących zmienną dawkę semaglutylu i 9,2% pacjentów przyjmujących sitagliptynę, przy czym odpowiednio 8,7% i 4,0% przypadków wynikało ze zdarzeń niepożądanych) lub rozpoczęcia podawania leków doraźnych (model mieszany z użyciem wielokrotnych imputacji).

\* p<0,001 (nieskorygowany, dwustronny) dla przewagi, z korektą uwzględniającą liczebność (w przypadku „pacjentów, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7,0%”, wartość p dotyczy ilorazu szans).

***PIONEER 8 — Porównanie semaglutylu z placebo, oba leki w skojarzeniu z insuliną i z metforminą lub bez metforminy***

W trwającym 52 tygodnie badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby 731 pacjentów z cukrzycą typu 2 w niewystarczającym stopniu kontrolowaną za pomocą insuliny (insulina bazowa, insulina bazowa/bolus lub mieszkanka insuliny) z metforminą lub bez metforminy zrandomizowano do grup przyjmujących semaglutyl w dawce 3 mg, semaglutyl w dawce 7 mg, semaglutyl w dawce 14 mg lub placebo raz na dobę.

**Tabela 8 Wyniki 52-tygodniowego badania klinicznego porównującego semaglutyl z placebo w skojarzeniu z insuliną (PIONEER 8)**

	<b>Semaglutyl 7 mg</b>	<b>Semaglutyl 14 mg</b>	<b>Placebo</b>
Populacja objęta analizą (N)	182	181	184
<b>Tydzień 26 (dawka insuliny ograniczona do poziomu wyjściowego)</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Wartość wyjściowa	8,2	8,2	8,2
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej <sup>1</sup>	-0,9	-1,3	-0,1
Różnica w porównaniu z placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-0,9 [-1,1; -0,7]*	-1,2 [-1,4; -1,0]*	-
<b>Pacjenci (%), którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	43 <sup>§</sup>	58 <sup>§</sup>	7
<b>Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)</b>			
Wartość wyjściowa	8,5	8,3	8,3
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej <sup>1</sup>	-1,1	-1,3	0,3
Różnica w porównaniu z placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-1,4 [-1,9; -0,8] <sup>§</sup>	-1,6 [-2,2; -1,1] <sup>§</sup>	-
<b>Masa ciała (kg)</b>			
Wartość wyjściowa	87,1	84,6	86,0
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej <sup>1</sup>	-2,4	-3,7	-0,4
Różnica w porównaniu z placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-
<b>Tydzień 52 (nieograniczona dawka insuliny)<sup>+</sup></b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej <sup>1</sup>	-0,8	-1,2	-0,2
Różnica w porównaniu z placebo <sup>1</sup> [95% CI]	-0,6 [-0,8; -0,4] <sup>§</sup>	-0,9 [-1,1; -0,7] <sup>§</sup>	-
<b>Pacjenci (%), którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	40 <sup>§</sup>	54 <sup>§</sup>	9
<b>Masa ciała (kg)</b>			
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej <sup>1</sup>	-2,0	-3,7	0,5
Różnica w porównaniu z 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> Niezależnie od zaprzestania leczenia lub rozpoczęcia podawania leków doraźnych (model mieszany z użyciem wielokrotnych imputacji). \* p<0,001 (nieskorygowany, dwustronny) dla przewagi, z korektą uwzględniającą liczebność. <sup>§</sup>p<0,05, bez korekty uwzględniającej liczebność; w przypadku „pacjentów, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7,0%”, wartość p dotyczy ilorazu szans. <sup>+</sup> Całkowita dawka insuliny na dobę w tygodniu 52. była statystycznie istotnie mniejsza w przypadku przyjmowania semaglutylu niż w przypadku placebo.



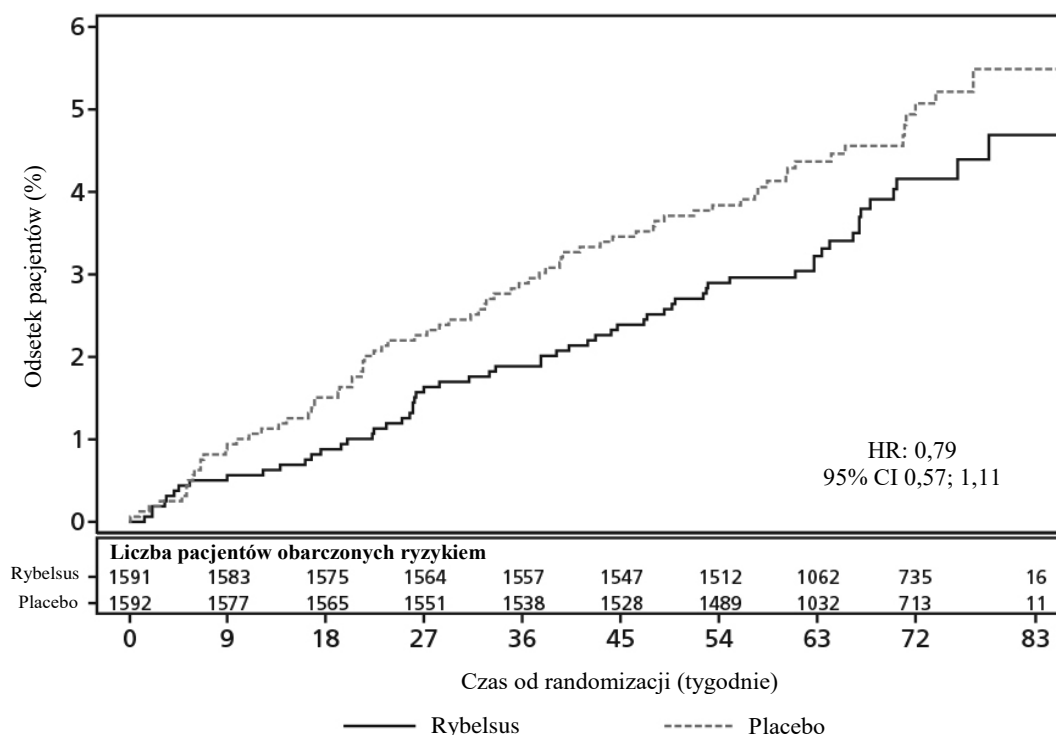
## Ocena układu sercowo-naczyniowego

W badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (PIONEER 6), 3183 pacjentów z cukrzycą typu 2 obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym zrandomizowano do grup przyjmujących produkt leczniczy Rybelsus w dawce 14 mg raz na dobę lub placebo w połączeniu z leczeniem standardowym. Mediana okresu obserwacji wynosiła 16 miesięcy.

Głównym punktem końcowym był czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego ciężkiego zdarzenia sercowo-naczyniowego (ang. Major adverse cardiovascular event, MACE): zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończonego zgonem zawału serca lub niezakończonego zgonem udaru mózgu.

Do badania kwalifikowały się osoby w wieku 50 lat lub powyżej z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową i (lub) przewlekłą chorobą nerek, albo osoby w wieku 60 lat lub powyżej i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Łącznie 1797 pacjentów (56,5%) miało rozpoznaną chorobę sercowo-naczyniową bez przewlekłej choroby nerek, 354 (11,1%) wyłącznie przewlekłą chorobę nerek, natomiast 544 (17,1%) miało zarówno chorobę sercowo-naczyniową, jak i chorobę nerek. U 488 pacjentów (15,3%) występowały wyłącznie czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Średni wiek na początku badania wynosił 66 lat; 68% pacjentów stanowili mężczyźni. Średni czas trwania cukrzycy wynosił 14,9 roku, a średni wskaźnik BMI wynosił 32,3 kg/m<sup>2</sup> pc. W wywiadzie medycznym występował udar mózgu (11,7%) i zawał serca (36,1%).

Całkowita liczba zdarzeń MACE występujących po raz pierwszy wyniosła 137: 61 (3,8%) w grupie przyjmującej semaglutyd i 76 (4,8%) w grupie przyjmującej placebo. W wyniku analizy czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia MACE uzyskano współczynnik ryzyka wynoszący 0,79 [0,57; 1,11]<sub>95% CI</sub>.

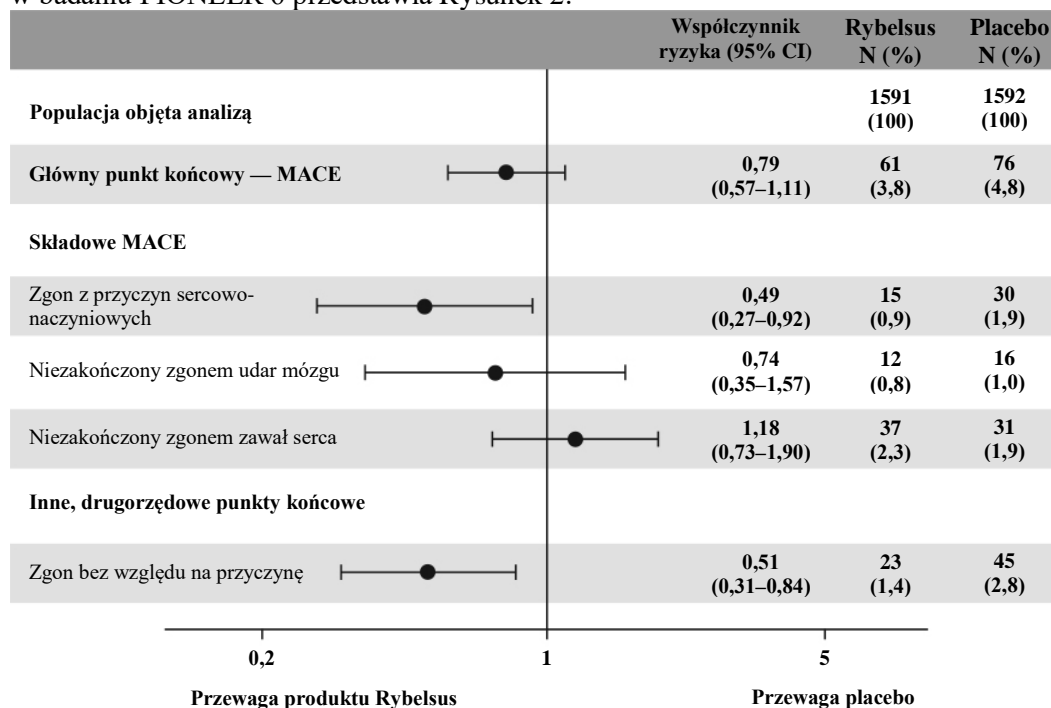


Wykres częstości skumulowanej głównego punktu końcowego (złożonego z następujących zdarzeń: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawału serca lub niezakończony zgonem udaru mózgu) i zgonu nie związanego z przyczynami sercowo-naczyniowymi jako ryzykiem konkurencyjnym.

Skróty: CI — przedział ufności, HR — współczynnik ryzyka

**Rysunek 1 Częstość skumulowana pierwszego wystąpienia zdarzenia MACE w badaniu PIONEER 6**

Wynik leczenia z uwzględnieniem głównego, złożonego punktu końcowego i jego składowych w badaniu PIONEER 6 przedstawia Rysunek 2.



**Rysunek 2 Wynik leczenia z uwzględnieniem głównego, złożonego punktu końcowego i jego składowych oraz zgonów bez względu na przyczynę (PIONEER 6)**

### Masa ciała

Pod koniec leczenia semaglutydem 27–45% pacjentów osiągnęło zmniejszenie masy ciała o  $\geq 5\%$ , a 6–16% osiągnęło zmniejszenie masy ciała o  $\geq 10\%$ , w porównaniu z odpowiednio 12-39% i 2-8% podczas leczenia aktywnymi produktami porównawczymi.

### Ciśnienie krwi

Leczenie semaglutydem obniżyło skurczowe ciśnienie krwi o 2–7 mmHg.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Rybelsus w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Semaglutyd podawany doustnie charakteryzuje mała całkowita dostępność biologiczna i zmienne wchłanianie. Codzienne podawanie zgodnie z zalecanym dawkowaniem w połączeniu z długim okresem półtrwania zmniejsza dobowe wahania ekspozycji.

Właściwości farmakokinetyczne semaglutydu zostały dokładnie scharakteryzowane u osób zdrowych i pacjentów z cukrzycą typu 2. Maksymalne stężenie semaglutydu w osoczu występuje po godzinie od podania dawki doustnie. Stabilne stężenie osiągnano po 4–5 tygodniach podawania leku raz na dobę. U pacjentów z cukrzycą typu 2 średnie stężenia w stanie stacjonarnym po podawaniu semaglutydu w dawce 7 mg i 14 mg wynosiły odpowiednio około 6,7 nmol/l i 14,6 nmol/l; przy czym u 90% pacjentów leczonych semaglutydem w dawce 7 mg wykazano średnie stężenie pomiędzy 1,7 a 22,7 nmol/l, a u 90% pacjentów leczonych semaglutydem w dawce 14 mg wykazano średnie stężenie

między 3,7 a 41,3 nmol/l. Ekspozycja ogólnoustrojowa na semaglutyd zwiększała się w sposób proporcjonalny do dawki.

Na podstawie danych z badań *in vitro* ustalono, że sól sodowa kwasu salkaprozowego ułatwia wchłanianie semaglutylu. Semaglutyd wchłania się głównie w żołądku.

Szacowana biodostępność semaglutylu po podaniu doustnym wynosi około 1%. Zmienność wchłaniania między pacjentami była duża (współczynnik zmienności wynosił około 100%). Oszacowanie zmienności biodostępności u danego pacjenta nie było wiarygodne.

Wchłanianie semaglutylu zmniejsza się, jeśli zostanie przyjęty wraz z posiłkiem lub dużą ilością wody. Wydłużenie czasu pozostawania na czczo po przyjęciu dawki powoduje zwiększenie wchłaniania.

### Dystrybucja

Szacowana bezwzględna objętość dystrybucji u pacjentów z cukrzycą typu 2 wynosi około 8 l. Semaglutyd w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (>99%).

### Metabolizm

Semaglutyd jest intensywnie metabolizowany na drodze proteolitycznego rozkładu szkieletu peptydowego z następczą beta-oksydacją łańcucha bocznego kwasu tłuszczowego. Przypuszcza się, że w metabolizmie semaglutylu uczestniczy enzym obojętna endopeptydaza (NEP).

### Eliminacja

Semaglutyd jest wydalany głównie z moczem i kałem. Około 3% wchłoniętej dawki jest wydalane z moczem jako semaglutyd w formie niezmienionej.

Przy okresie półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym w przybliżeniu 1 tydzień, semaglutyd powinien pozostawać w krążeniu przez około 5 tygodni po podaniu ostatniej dawki. U pacjentów z cukrzycą typu 2 klirens semaglutylu wynosi około 0,04 l/h.

### Zmiana leczenia pomiędzy podawaniem semaglutylu doustnie i podskórnym (sc.)

Ze względu na dużą zmienność farmakokinetyczną semaglutylu podawanego doustnie, nie można przewidzieć, jaki będzie rezultat zmiany leczenia semaglutylidem podawanym doustnie na semaglutyd podawany podskórnym. Ekspozycja po podaniu doustnym semaglutylu w dawce 14 mg raz na dobę jest porównywalna do ekspozycji semaglutylu podawanego podskórnym w dawce 0,5 mg raz w tygodniu. Nie ustalono dawki doustnej odpowiadającej dawce 1,0 mg semaglutylu podawanego podskórnym.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Na podstawie danych z badań klinicznych z udziałem pacjentów w wieku do 92 lat, stwierdzono, że wiek pacjentów nie miał wpływu na farmakokinetykę semaglutylu.

#### *Płeć*

Płeć pacjentów nie miała istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę semaglutylu.

#### *Rasa i pochodzenie etniczne*

Rasa (przedstawiciele rasy białej, rasy czarnej lub afroamerykańskiej, rasy azjatyckiej) i pochodzenie etniczne (Hiszpanie, Latynosi, osoby pochodzenia nietatynoskiego, niehiszpańskiego) nie miały wpływu na farmakokinetykę semaglutylu.

### *Masa ciała*

Masa ciała miała wpływ na ekspozycję na semaglutyd. Większa masa ciała jest związana z mniejszą ekspozycją. W badaniach klinicznych odpowiednią ekspozycję ogólnoustrojową osiągnięto u pacjentów z masą ciała w zakresie od 40 do 188 kg.

### *Zaburzenia czynności nerek*

Zaburzenia czynności nerek nie miały istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę semaglutylu. Właściwości farmakokinetyczne semaglutylu oceniano u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów w końcowym stadium choroby nerek wymagającym dializy w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek w badaniu, w którym semaglutyd był podawany raz na dobę przez 10 kolejnych dni. Takie same wnioski wyciągnięto na podstawie danych uzyskanych z badań fazy IIIa dotyczących pacjentów z cukrzycą typu 2 i zaburzeniami czynności nerek.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Zaburzenia czynności wątroby nie miały istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę semaglutylu. Właściwości farmakokinetyczne semaglutylu oceniano u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby w badaniu, w którym semaglutyd był podawany raz na dobę przez 10 kolejnych dni.

### *Choroby górnego odcinka przewodu pokarmowego*

Choroby górnego odcinka przewodu pokarmowego [zapalenie żołądka i (lub) refluks żołądkowo-przełykowy] nie miały istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę semaglutylu. Właściwości farmakokinetyczne oceniono u pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobami górnego odcinka przewodu pokarmowego lub bez nich, po podaniu semaglutylu raz na dobę przez 10 kolejnych dni. Takie same wnioski wyciągnięto na podstawie danych uzyskanych z badań fazy IIIa dotyczących pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobami górnego odcinka przewodu pokarmowego.

### *Dzieci i młodzież*

Nie badano stosowania semaglutylu u dzieci i młodzieży.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym lub genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Wynikiem działania leków z grupy agonistów receptora GLP-1 u gryzoni były nie stanowiące zagrożenia dla życia guzy tarczycy wywodzące się z komórek C. W trwających dwa lata badaniach nad rakotwórczością u szczurów i myszy semaglutyd przy klinicznie istotnej ekspozycji wywoływał guzy tarczycy wywodzące się z komórek C. Nie zaobserwowano występowania żadnych innych guzów związanych z leczeniem. Guzy wywodzące się z komórek C u gryzoni są wynikiem niegenotoksycznego, swoistego mechanizmu, w którym pośredniczy receptor GLP-1, a na który gryzonie są szczególnie wrażliwe. Znaczenie tego mechanizmu u ludzi uważa się za niewielkie, lecz nie można wykluczyć go całkowicie.

W badaniach płodności u szczurów semaglutyd nie wpływał na reprodukcyjność ani płodność samców. U samic szczurów przy dawkach powodujących zmniejszenie masy ciała matki stwierdzano wydłużenie cyklu jajczkowania oraz niewielkie skrócenie *fazy ciałka żółtego* (zmniejszenie liczby owulacji).

W badaniach rozwoju zarodkowo-płodowego szczurów semaglutyd wykazywał działanie embriotoksyczne przy ekspozycji mniejszej niż ekspozycja klinicznie istotna. Semaglutyd wywoływał znaczne zmniejszenie masy ciała matki oraz przeżywalności i wzrostu zarodków. U płodów obserwowano ciężkie deformacje szkieletowe i trzewne, w tym wpływ na kości długie, żebra, kręgi, ogon, naczynia krwionośne i komory mózgu. Wyniki oceny mechanistycznej wskazują, że mechanizm

embriotoksyczności obejmował zachodzące za pośrednictwem receptorów GLP-1 zaburzenie podaży substancji odżywczych do zarodka poprzez szczurzy pęcherzyk żółtkowy. Ze względu na różnice w anatomii i czynności pęcherzyka żółtkowego między poszczególnymi gatunkami oraz ze względu na brak ekspresji receptora GLP-1 w pęcherzyku żółtkowym u naczelnych innych niż ludzie, uznaje się za mało prawdopodobne, że opisywany mechanizm może mieć znaczenie u ludzi. Jednakże, nie można wykluczyć bezpośredniego wpływu semaglutynu na płód.

W badaniach dotyczących szkodliwego wpływu na reprodukcję królików i małą cynomolgus stwierdzono zwiększony odsetek poronień i nieznacznie zwiększoną częstość nieprawidłowości rozwoju płodu przy klinicznie istotnej ekspozycji. Te obserwacje były zbieżne ze znacznym zmniejszeniem masy ciała matki, wynoszącym do 16%. Nie wiadomo, czy obserwowane skutki miały związek ze zmniejszonym spożyciem pokarmów przez matkę w związku z bezpośrednim działaniem na GLP-1.

Dokonano oceny wzrostu i rozwoju pourodzeniowego u małą cynomolgus. Stwierdzono nieznacznie mniejsze rozmiary niemowląt przy urodzeniu, jednak w okresie karmienia piersią różnice ulegały zatarciu.

U młodych szczurów semaglutyn powodował opóźnienie dojrzewania płciowego zarówno u samców, jak i u samic. Obserwowane opóźnienia nie miały wpływu na płodność i zdolność do reprodukcji u każdej z płci, jak również na zdolność utrzymania ciąży u samic.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sól sodowa kwasu salkaprozowego  
Powidon K90  
Celuloza, mikrokrystaliczna  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 mg: 24 miesiące  
7 mg: 30 miesięcy  
14 mg: 30 miesięcy.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym blisterze w celu ochrony przed światłem i wilgocią. Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii aluminiowej (Aluminium/Aluminium).  
Wielkości opakowań dla 3 mg tabletki: 10, 30, 60, 90 i 100 tabletek.  
Wielkości opakowań dla 7 mg tabletki: 10, 30, 60, 90 i 100 tabletek.  
Wielkości opakowań dla 14 mg tabletki: 10, 30, 60, 90 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 kwietnia 2020

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ  
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA  
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

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

Novo Nordisk Pharmaceutical Industries Inc.  
3612 Powhatan Road  
Clayton  
Karolina Północna 27527-9217  
Stany Zjednoczone

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.



Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rybelsus 3 mg tabletki  
semaglutyd

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki zawiera 3 mg semaglutydu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera sól.  
Więcej informacji zawiera ulotka dołączona do opakowania.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 tabletek  
30 tabletek  
60 tabletek  
90 tabletek  
100 tabletek

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.  
Jak przyjmować Rybelsus  
Przyjmować na pusty żołądek o dowolnej porze dnia.  
Przyjmować w całości, popijając niewielką ilością wody (do 120 ml). Nie należy dzielić, zgniatać ani żuć.  
Odczekać co najmniej 30 minut przed posiłkiem lub napojem, lub przed przyjęciem innych leków doustnych.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym blisterze w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rybelsus 3 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rybelsus 3 mg tabletki  
semaglutyd

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novo Nordisk A/S

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. INNE**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rybelsus 7 mg tabletki  
semaglutyd

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletkę zawiera 7 mg semaglutydu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera sól.  
Więcej informacji zawiera ulotka dołączona do opakowania.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 tabletek  
30 tabletek  
60 tabletek  
90 tabletek  
100 tabletek

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.  
Jak przyjmować Rybelsus  
Przyjmować na pusty żołądek o dowolnej porze dnia.  
Przyjmować w całości, popijając niewielką ilością wody (do 120 ml). Nie należy dzielić, zgniatać ani żuć.  
Odczekać co najmniej 30 minut przed posiłkiem lub napojem, lub przed przyjęciem innych leków doustnych.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności



**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym blisterze w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rybelsus 7 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rybelsus 7 mg tabletki  
semaglutyd

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novo Nordisk A/S

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. INNE**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rybelsus 14 mg tabletki  
semaglutyd

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletką zawiera 14 mg semaglutydu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera sól.  
Więcej informacji zawiera ulotka dołączona do opakowania.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 tabletek  
30 tabletek  
60 tabletek  
90 tabletek  
100 tabletek

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.  
Jak przyjmować Rybelsus  
Przyjmować na pusty żołądek o dowolnej porze dnia.  
Przyjmować w całości, popijając niewielką ilością wody (do 120 ml). Nie należy dzielić, zgniatać ani żuć.  
Odczekać co najmniej 30 minut przed posiłkiem lub napojem, lub przed przyjęciem innych leków doustnych.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym blisterze w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rybelsus 14 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rybelsus 14 mg tabletki  
semaglutyd

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novo Nordisk A/S

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**



## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Rybelsus 3 mg tabletki Rybelsus 7 mg tabletki Rybelsus 14 mg tabletki semaglutyd

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rybelsus i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Rybelsus
3. Jak przyjmować lek Rybelsus
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rybelsus
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Rybelsus i w jakim celu się go stosuje

Lek Rybelsus zawiera substancję czynną semaglutyd. Ten lek stosuje się w celu zmniejszenia stężenia cukru we krwi.

Rybelsus jest stosowany w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i powyżej) w przypadku, gdy stosowanie tylko diety i wysiłku fizycznego nie wystarcza:

- sam — u pacjentów, którzy nie mogą stosować metforminy (innego leku przeciwcukrzycowego) lub
- z innymi lekami przeciwcukrzycowymi — w przypadku gdy inne leki nie wystarczają do uzyskania właściwego stężenia cukru we krwi. Mogą to być leki przyjmowane doustnie lub we wstrzyknięciach, jak np. insulina.

Ważne jest, aby kontynuować stosowanie diety i wysiłku fizycznego zgodnie z planem zaleconym przez lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę.

#### Co to jest cukrzyca typu 2?

Cukrzyca typu 2 jest chorobą, w której organizm nie wytwarza wystarczającej ilości insuliny lub wytwarzana insulina nie zmniejsza stężenia cukru we krwi tak, jak powinna. W niektórych przypadkach we krwi pojawia się zbyt dużo cukru. Zwiększenie stężenia cukru we krwi utrzymujące się przez długi czas może prowadzić do szkodliwych skutków, takich jak problemy z sercem, choroby nerek i choroby oczu oraz zaburzenia krążenia w kończynach. Dlatego ważne jest, aby utrzymać stężenie cukru we krwi w prawidłowym zakresie.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Rybelsus

### Kiedy nie przyjmować leku Rybelsus

- jeśli pacjent ma uczulenie na semaglutyd lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Rybelsus należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

#### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy zapisać nazwę i numer serii przyjmowanego leku (umieszczone na opakowaniu zewnętrznym oraz blistrze) i przekazać te informacje w przypadku zgłaszania działań niepożądanych.

#### Ogólne:

Ten lek nie jest insuliną i nie powinien być stosowany:

- u pacjentów z cukrzycą typu 1 (kiedy organizm nie wytwarza w ogóle insuliny);
- u pacjentów z cukrzycową kwasicią ketonową. Jest to powikłanie cukrzycy, w którym występuje duże stężenie cukru we krwi, trudności w oddychaniu, stan splątania, uczucie silnego pragnienia, słodki zapach z ust lub słodki albo metaliczny posmak w ustach.

#### Zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz odwodnienie

W trakcie stosowania tego leku pacjent może mieć nudności lub wymioty; możliwe jest również wystąpienie biegunki. Są to działania niepożądane, które mogą powodować odwodnienie pacjenta (utrata płynów). Należy pić odpowiednią ilość płynów w celu uniknięcia odwodnienia. Ma to szczególne znaczenie w przypadku pacjentów z chorobą nerek. W przypadku jakichkolwiek pytań lub wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.

#### Silny i uporczywy ból brzucha może być wynikiem zapalenia trzustki

W przypadku wystąpienia silnego i uporczywego bólu w obrębie brzucha należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ ból może być objawem ostrego zapalenia trzustki.

#### Małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia)

Przyjmowanie leku zawierającego pochodną sulfonylmocznika lub insuliny wraz z lekiem Rybelsus może zwiększać ryzyko wystąpienia małego stężenia cukru we krwi (hipoglikemii). Objawy zapowiadające małe stężenie cukru we krwi – patrz punkt 4.

Lekarz może poprosić pacjenta o mierzenie stężeń cukru we krwi. Ułatwi to podjęcie decyzji, czy należy zmienić dawkę pochodnej sulfonylmocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka małego stężenia cukru we krwi.

#### Cukrzycowa choroba oczu (retinopatia cukrzycowa)

Szybka poprawa kontroli cukru we krwi może powodować przemijające nasilenie się cukrzycowej choroby oczu. Jeśli pacjent ma cukrzycową chorobę oczu lub gdy w trakcie przyjmowania tego leku wystąpią jakiegokolwiek problemy ze wzrokiem, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

#### Odpowiedź na leczenie

Mniejsza niż oczekiwano odpowiedź na leczenie semaglutydem może wynikać z małego wchłaniania spowodowanego zmiennością wchłaniania i małą całkowitą biodostępnością. W celu uzyskania optymalnego działania semaglutylu należy postępować zgodnie z instrukcjami podanymi w punkcie 3.

### Dzieci i młodzież

Ten lek nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa jego stosowania w tej grupie wiekowej.

### **Lek Rybelsus a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę o przyjmowaniu leków zawierających którąkolwiek z następujących substancji:

- lewotyroksyna, stosowana w chorobach tarczycy. W przypadku przyjmowania leku Rybelsus wraz z lewotyroksyną lekarz może wymagać sprawdzenia stężenia hormonów tarczycy;
- warfaryna lub inne podobne leki przyjmowane doustnie w celu zmniejszenia krzepliwości krwi (doustne leki przeciwzakrzepowe). Może zaistnieć konieczność częstszego wykonywania badań oceniających krzepliwość krwi;
- jeśli pacjent stosuje insulinę, lekarz prowadzący poinformuje, jak zmniejszyć dawkę insuliny i zaleci częstsze kontrolowanie stężenia glukozy we krwi, aby uniknąć hiperglikemii (duże stężenie glukozy we krwi) i cukrzycowej kwasicy ketonowej (powikłanie cukrzycy występujące, gdy organizm nie zużywa glukozy z powodu niedostatecznej ilości insuliny).

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Leku nie należy stosować w okresie ciąży, gdyż nie wiadomo, czy może mieć on szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko. W związku z powyższym w trakcie przyjmowania leku zaleca się zapobieganie ciąży. Kobiety planujące ciążę powinny zaprzestać stosowania tego leku co najmniej na dwa miesiące przed zajściem w ciążę. W przypadku zajścia w ciążę w trakcie stosowania tego leku, należy natychmiast poinformować o tym lekarza, ponieważ będzie się to wiązało z koniecznością zmiany leczenia.

Nie należy stosować tego leku w okresie karmienia piersią, gdyż nie wiadomo, czy przenika do mleka matki.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Lek Rybelsus nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

U niektórych pacjentów stosujących lek Rybelsus mogą pojawić się zawroty głowy. W przypadku występowania zawrotów głowy należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. W celu uzyskania dalszych informacji należy skontaktować się z lekarzem.

W przypadku stosowania tego leku w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną może wystąpić małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia), co może zmniejszać u pacjenta zdolność koncentracji. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn w przypadku pojawienia się jakichkolwiek objawów małego stężenia cukru we krwi. Informacje na temat zwiększonego ryzyka małego stężenia cukru we krwi, patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”; objawy zapowiadające małe stężenie cukru we krwi, patrz punkt 4. W celu uzyskania dalszych informacji należy skontaktować się z lekarzem.

### **Lek Rybelsus zawiera sól**

Ten lek zawiera 23 mg sodu (główny składnik soli kuchennej) w każdej tabletkie. Odpowiada to 1% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

## **3. Jak przyjmować lek Rybelsus**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Zalecana dawka leku Rybelsus**

- Dawka początkowa to jedna tabletkę 3 mg raz na dobę przez jeden miesiąc.
- Po upływie jednego miesiąca lekarz zwiększy dawkę leku do 7 mg raz na dobę.
- Lekarz może zwiększyć dawkę do 14 mg raz na dobę, jeśli u pacjenta nie dojdzie do osiągnięcia odpowiedniej kontroli stężenia cukru we krwi po zastosowaniu dawki 7 mg raz na dobę.

Lekarz zaleci dawkę leku odpowiednią dla pacjenta. Nie należy zmieniać dawki bez zalecenia lekarza. Nie zaleca się przyjmowania dwóch tabletek zawierających dawkę 7 mg w celu osiągnięcia działania dawki 14 mg, ponieważ nie zostało to zbadane.

### **Przyjmowanie leku Rybelsus**

- Tabletki leku Rybelsus należy przyjmować na pusty żołądek o dowolnej porze dnia.
- Tabletkę leku Rybelsus należy połknąć w całości, popijając niewielką ilością wody (do 120 ml). Tabletki nie należy dzielić, zgniatać ani żuć, ponieważ nie wiadomo czy wpływa to na wchłanianie semaglutynu.
- Po przyjęciu tabletki leku Rybelsus należy odczekać co najmniej 30 minut przed pierwszym posiłkiem lub napojem w danym dniu, lub przed przyjęciem innych leków doustnych. Skrócenie tego czasu poniżej 30 minut spowoduje zmniejszenie wchłaniania semaglutynu.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Rybelsus**

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Rybelsus należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Mogą wystąpić objawy niepożądane, na przykład nudności.

### **Pominięcie przyjęcia leku Rybelsus**

Jeśli pacjent zapomni o przyjęciu dawki leku danego dnia, powinien ją pominąć i przyjąć kolejną dawkę leku następnego dnia.

### **Przerwanie przyjmowania leku Rybelsus**

Nie należy przerywać stosowania tego leku bez konsultacji z lekarzem. W przypadku przerwania stosowania leku stężenie cukru we krwi może się zwiększyć.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, choć nie u każdego one wystąpią.

### **Ciężkie działania niepożądane**

**Często** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów)

- powikłania wynikające z cukrzycowej choroby oczu (retinopatii cukrzycowej). Jeśli w trakcie leczenia wystąpią jakiegokolwiek problemy ze wzrokiem, na przykład zaburzenia widzenia, należy powiadomić o tym lekarza.

**Rzadko** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 pacjentów)

- ciężkie reakcje alergiczne (reakcje anafilaktyczne). Pacjent musi uzyskać natychmiast pomoc medyczną i natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów, takich jak trudności z oddychaniem, obrzęk twarzy i gardła, świszczący oddech, przyspieszone bicie serca, bleda i chłodna skóra, zawroty głowy lub uczucie osłabienia.
- stan zapalny trzustki (ostre zapalenie trzustki), mogący powodować silny ból brzucha i pleców, który nie ustępuje. W przypadku wystąpienia takich objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

**Częstość nieznaną** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- niedrożność jelit. Ciężka postać zaparcia z dodatkowymi objawami, takimi jak ból brzucha, wzdęcia, wymioty itp.

## Inne działania niepożądane

**Bardzo często** (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

- nudności — zwykle przemijające,
- biegunka — zwykle przemijająca,
- małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia) w przypadku stosowania tego leku w skojarzeniu z lekiem zawierającym pochodną sulfonilomocznika lub insuliną. Lekarz może zmniejszyć dawki innych leków przed zastosowaniem tego leku.

Objawy zapowiadające małe stężenie cukru we krwi mogą pojawić się nagle. Mogą to być: zimne poty, chłonna i blada skóra, ból głowy, przyspieszone bicie serca, nudności lub silny głód, zaburzenia widzenia, senność lub uczucie osłabienia, nerwowość, niepokój lub stan splątania, zaburzenia koncentracji lub drżenie.

Lekarz udzieli informacji na temat, jak leczyć objawy spowodowane małym stężeniem cukru we krwi i jak się zachować w przypadku pojawiania się objawów zapowiadających ten stan.

**Często** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów)

- małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia) w przypadku stosowania tego leku w skojarzeniu z doustnym lekiem przeciwcukrzycowym, innym niż pochodną sulfonilomocznika lub insuliną
- wymioty
- dolegliwości żołądkowe lub niestrawność
- zapalenie żołądka — objawy takie jak ból brzucha, nudności lub wymioty
- refluks lub zgaga — inaczej „choroba refluksowa przełyku”
- ból brzucha
- wzdęcie brzucha
- zaparcie
- uczucie zmęczenia
- zmniejszenie apetytu
- nadmierna ilość gazów jelitowych (wzdęcia)
- zwiększona aktywność enzymów trzustkowych (takich jak lipaza i amylaza), potwierdzona wynikami badań krwi
- zawroty głowy.

**Niezbyt często** (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób)

- zmniejszenie masy ciała
- kamienie żółciowe
- odbijanie się
- przyspieszone tętno
- reakcje alergiczne, takie jak wysypka, swędzenie lub pokrzywka
- opóźnienie opróżniania żołądka
- zmiana odczuwania smaku pokarmów lub napojów.

## Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Rybelsus

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i opakowaniu zewnętrznym po: „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią. Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Rybelsus**

- Substancją czynną leku jest semaglutyd. Każda tabletką zawiera 3, 7 lub 14 mg semaglutylu.
- Pozostałe składniki to: sól sodowa kwasu salkaprozowego, powidon K90, celuloza mikrokrystaliczna, magnezu stearynian.

### **Jak wygląda lek Rybelsus i co zawiera opakowanie**

Tabletki leku Rybelsus 3 mg są białe lub jasnożółte i mają owalny kształt (7,5 mm x 13,5 mm). Na jednej stronie znajduje się cyfra „3”, a na drugiej napis „novo”.

Tabletki leku Rybelsus 7 mg są białe lub jasnożółte i mają owalny kształt (7,5 mm x 13,5 mm). Na jednej stronie znajduje się cyfra „7”, a na drugiej napis „novo”.

Tabletki leku Rybelsus 14 mg są białe lub jasnożółte i mają owalny kształt (7,5 mm x 13,5 mm). Na jednej stronie znajduje się cyfra „14”, a na drugiej napis „novo”.

Tabletki 3 mg, 7 mg i 14 mg są dostępne w blistrach z folii aluminiowej zawierających po 10, 30, 60, 90 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w danym kraju.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

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

### **Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

### **Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

#### **ANEKS IV**

### **WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## **Wnioski naukowe**

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji semaglutyd, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

W związku z dostępnymi danymi dotyczącymi interakcji pomiędzy semaglutydem a innymi pochodnymi kumaryny pochodzącymi ze zgłoszeń spontanicznych, w tym dotyczących sześciu przypadków z bliskim związkiem czasowym, jednego przypadku z dodatnim efektem odstawienia oraz jednego przypadku z dodatnim efektem odstawienia i z dodatnim efektem ponownego podania, komitet PRAC uważa związek przyczynowy między semaglutydem a interakcjami z innymi pochodnymi kumaryny jako co najmniej prawdopodobny. Komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających semaglutyd powinny zostać odpowiednio zmienione.

W związku z dostępnymi danymi dotyczącymi niedrożności jelit pochodzącymi z literatury oraz zgłoszeń spontanicznych, w tym dotyczących 17 przypadków z bliskim związkiem czasowym, dziesięciu przypadków z dodatnim efektem odstawienia oraz jednego przypadku z dodatnim efektem odstawienia i z dodatnim efektem ponownego podania, komitet PRAC uważa związek przyczynowy między semaglutydem a niedrożnością jelit jako co najmniej prawdopodobny. Komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających semaglutyd powinny zostać odpowiednio zmienione.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

## **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji semaglutyd komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną semaglutyd pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.