

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rybelsus 3 mg comprimate
Rybelsus 7 mg comprimate
Rybelsus 14 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Rybelsus 3 mg comprimate

Fiecare comprimat conține semaglutidă* 3 mg.

Rybelsus 7 mg comprimate

Fiecare comprimat conține semaglutidă* 7 mg.

Rybelsus 14 mg comprimate

Fiecare comprimat conține semaglutidă* 14 mg.

*analog al peptidei umane 1, asemănătoare glucagonului (GLP-1), produs pe celulele de *Saccharomyces cerevisiae* prin tehnologia ADN recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat, indiferent de concentrația de semaglutidă, conține sodiu 23 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Rybelsus 3 mg comprimate

Comprimat de culoare albă până la galben deschis, de formă ovală (7,5 mm x 13,5 mm), marcat cu „3” pe o față și cu „novo” pe cealaltă față.

Rybelsus 7 mg comprimate

Comprimat de culoare albă până la galben deschis, de formă ovală (7,5 mm x 13,5 mm), marcat cu „7” pe o față și cu „novo” pe cealaltă față.

Rybelsus 14 mg comprimate

Comprimat de culoare albă până la galben deschis, de formă ovală (7,5 mm x 13,5 mm), marcat cu „14” pe o față și cu „novo” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Rybelsus este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2, insuficient controlat pentru îmbunătățirea controlului glicemic, ca terapie adăugată la dietă și exerciții fizice

- sub formă de monoterapie atunci când administrarea de metformin este considerată inadecvată din cauza intoleranței sau contraindicațiilor
- în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat.

Pentru informații privind rezultatele studiilor cu referire la asocierile terapeutice, efectele asupra controlului glicemic și evenimentele cardiovasculare, precum și grupele de pacienți studiate, vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza inițială este de 3 mg semaglutidă, administrată o dată pe zi, timp de o lună. După o lună, doza trebuie crescută la o doză de întreținere de 7 mg, administrată o dată pe zi. După cel puțin o lună de tratament cu o doză de 7 mg o dată pe zi, doza poate fi crescută la o doză de întreținere de 14 mg o dată pe zi, pentru a realiza un control glicemic mai bun.

Doza maximă recomandată zilnic este de 14 mg semaglutidă. Administrarea a două comprimate de 7 mg pentru a obține efectul dozei de 14 mg nu a fost studiată și, prin urmare, nu este recomandată.

Pentru informații despre comutarea terapiei cu semaglutidă între administrarea orală și cea subcutanată (s.c.), vezi pct. 5.2.

Când semaglutida este utilizată în asociere cu metformin și/sau cu un inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2i) sau tiazolidindionă, tratamentul cu dozele uzuale de metformin și/sau SGLT2i sau tiazolidindionă se poate continua.

Când semaglutida este utilizată în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree sau insulină, pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Nu este necesară auto-monitorizarea glicemiei pentru a ajusta doza de semaglutidă.

Auto-monitorizarea glicemiei este necesară în vederea ajustării dozei de sulfoniluree sau de insulină, mai ales atunci când se începe tratamentul cu semaglutidă și se reduce doza de insulină. Se recomandă o abordare etapizată de reducere a dozei de insulină.

Doză omisă

Dacă este omisă o doză, trebuie să se renunțe la aceasta, iar următoarea doză trebuie administrată în ziua următoare.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Experiența terapeutică la pacienții cu vârstă ≥ 75 de ani este limitată (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă nu este necesară ajustarea dozei. Experiența privind utilizarea semaglutidei la pacienții cu insuficiență renală severă este limitată. Semaglutida nu este recomandată la pacienți cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei. Experiența privind utilizarea semaglutidei la pacienții cu insuficiență hepatică severă este limitată. Se recomandă prudență la tratarea acestor pacienți cu semaglutidă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Rybelsus la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Rybelsus este un comprimat cu administrare orală o dată pe zi.

- Acest medicament trebuie administrat pe stomacul gol, la orice oră din zi.
- Trebuie înghițit integral cu o cantitate mică de apă (până la o jumătate de pahar cu apă, echivalent cu 120 ml). Comprimatele nu trebuie divizate, zdrobite sau mestecate, deoarece nu se știe dacă acest lucru afectează absorbția semaglutidei.
- Pacienții trebuie să aștepte cel puțin 30 de minute înainte de a mânca sau a bea sau a lua alte medicamente administrate oral. Dacă timpul de așteptare este mai mic de 30 de minute, absorbția de semaglutidă scade (vezi pct. 4.5 și 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Generale

Semaglutida nu trebuie utilizată la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice. Cetoacidoza diabetică a fost raportată la pacienții insulino-dependenți la care s-a întrerupt sau s-a redus rapid doza de insulină atunci când s-a inițiat tratamentul cu un agonist de receptor GLP-1 (vezi pct. 4.2).

Nu există experiență terapeutică privind utilizarea la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă clasa IV New York Heart Association (NYHA) și, prin urmare, semaglutida nu este recomandată la acești pacienți.

Nu există experiență terapeutică privind utilizarea semaglutidei la pacienții cu intervenție chirurgicală bariatrică.

Efecte gastrointestinale și deshidratare

Utilizarea agoniștilor de receptori GLP-1 poate fi asociată cu reacții adverse gastrointestinale ce pot cauza deshidratare care, în cazuri rare, poate duce la o deteriorare a funcției renale (vezi pct. 4.8). Pacienții tratați cu semaglutidă trebuie avertizați asupra riscului potențial de deshidratare în legătură cu reacțiile adverse gastrointestinale și cu privire la necesitatea măsurilor de precauție pentru evitarea pierderii de lichide.

Pancreatită acută

Pancreatita acută a fost observată în asociere cu utilizarea agoniștilor de receptori GLP-1. Pacienții trebuie informați asupra simptomatologiei caracteristice pancreatitei acute. Dacă se suspectează pancreatita, administrarea semaglutidei trebuie întreruptă; dacă este confirmată, administrarea semaglutidei nu trebuie reluată. La pacienții cu antecedente de pancreatită se recomandă prudență.

Hipoglicemie

Pacienții tratați cu semaglutidă în asociere cu o sulfoniluree sau insulină pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie (vezi pct. 4.8). Riscul de hipoglicemie poate fi redus prin scăderea dozei de sulfoniluree sau de insulină, la inițierea tratamentului cu semaglutidă (vezi pct. 4.2).

Retinopatie diabetică

La pacienții cu retinopatie diabetică tratați cu insulină și semaglutidă administrată s.c., s-a observat un risc crescut de apariție a complicațiilor retinopatiei diabetice, un risc care nu poate fi exclus în cazul administrării orale a semaglutidei (vezi datele de la pct. 4.8). Se recomandă prudență la utilizarea semaglutidei la pacienții cu retinopatie diabetică. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție și tratați în conformitate cu recomandările clinice. Îmbunătățirea rapidă a controlului glicemic a fost asociată cu o agravare temporară a retinopatiei diabetice, dar nu pot fi excluse alte mecanisme. Controlul glicemic pe termen lung scade riscul de retinopatie diabetică.

Răspunsul la tratament

Respectarea schemei terapeutice este recomandată pentru un efect optim al semaglutidei. Dacă răspunsul la tratamentul cu semaglutidă este mai mic decât cel așteptat, medicul specialist trebuie să fie conștient de faptul că absorbția semaglutidei este foarte variabilă și poate fi minimă (2-4% dintre pacienți nu vor avea nicio expunere), și că biodisponibilitatea absolută a semaglutidei este scăzută.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu 23 mg per comprimat, echivalent cu 1% din aportul zilnic maxim de 2 g de sodiu recomandat de OMS pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Semaglutida încetinește golirea stomacului, ceea ce poate să influențeze absorbția altor medicamente administrate pe cale orală.

Efectele semaglutidei asupra altor medicamente

Tiroxină

După administrarea unei doze unice de levotiroxină, expunerea totală (ASC) la tiroxină (ajustată pentru niveluri endogene) a crescut cu 33%. Expunerea maximă (C_{max}) a rămas neschimbată. În cazul utilizării concomitente de semaglutidă și levotiroxină în tratamentul pacienților, trebuie luată în considerare monitorizarea parametrilor tiroidieni.

Warfarină și alți derivați cumarinici

Semaglutida nu a modificat ASC sau C_{max} ale R- și S-warfarinei, după administrarea unei doze unice de warfarină, iar efectele farmacodinamice ale warfarinei, măsurate prin raportul internațional normalizat (INR), nu au fost modificate într-o manieră relevantă din punct de vedere clinic. Cu toate acestea, s-au raportat cazuri în care valorile INR au scăzut în timpul utilizării concomitente de acenocumarol și semaglutidă. După inițierea tratamentului cu semaglutidă, la pacienții tratați cu warfarină sau alți derivați cumarinici se recomandă monitorizarea frecventă a INR.

Rosuvastatină

ASC a rosuvastatinei a crescut cu 41% [Î 90% : 24; 60] atunci când a fost administrată concomitent cu semaglutidă. Pe baza indicelui terapeutic larg al rosuvastatinei, magnitudinea modificărilor expunerii nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic.

Digoxină, contraceptive orale, metformin, furosemid

Nu s-au observat modificări relevante din punct de vedere clinic ale ASC sau C_{max} ale digoxinei, contraceptivelor orale (care conțin etinilestradiol și levonorgestrel), metforminului sau furosemidului atunci când sunt administrate concomitent cu semaglutida.

Nu au fost evaluate interacțiunile cu medicamente cu biodisponibilitate foarte mică (F: 1%).

Efectele altor medicamente asupra semaglutidei

Omeprazol

Nu s-au observat modificări relevante din punct de vedere clinic ale ASC sau C_{max} ale semaglutidei atunci când este administrată concomitent cu omeprazol.

Într-un studiu clinic care a investigat farmacocinetica semaglutidei în condițiile administrării simultane cu alte cinci comprimate, ASC a semaglutidei a scăzut cu 34% și C_{max} cu 32%. Aceasta sugerează că prezența mai multor comprimate în stomac influențează absorbția semaglutidei, în cazul administrării în același timp. După administrarea semaglutidei, pacienții trebuie să aștepte 30 de minute înainte de a lua alt medicament pe cale orală (vezi pct. 4.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Se recomandă ca femeile aflate la vârsta fertilă să utilizeze măsuri contraceptive, în cursul tratamentului cu semaglutidă.

Sarcina

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Datele provenite din utilizarea semaglutidei la femeile gravide sunt limitate. Prin urmare, semaglutida nu trebuie utilizată în timpul sarcinii. Dacă o pacientă intenționează să rămână gravidă sau rămâne gravidă în cursul terapiei, tratamentul cu semaglutidă trebuie întrerupt. Administrarea de semaglutidă trebuie întreruptă cu cel puțin 2 luni înainte de o sarcină planificată, din cauza timpului de înjumătățire plasmatică prelungit (vezi pct. 5.2).

Alăptarea

La femelele șobolan cu lactație, semaglutida, salcaprozatul de sodiu și/sau metaboliții acestora au fost excretate în lapte. Deoarece nu se poate exclude un risc pentru un copil hrănit la sân, Rybelsus nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu se cunoaște efectul semaglutidei asupra fertilității la om. Semaglutida nu a afectat fertilitatea la șobolanii masculi. La femelele șobolan, s-a observat o creștere a perioadei de receptivitate și o ușoară micșorare a numărului de ovulații, în cazul administrării de doze asociate cu pierderea de masă corporală maternă (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Semaglutida nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, amețelile pot apărea în principal în perioada de

creștere treptată a dozelor. Conducerea autovehiculelor sau manevrarea utilajelor trebuie efectuată cu precauție dacă apar amețeli.

Atunci când se utilizează în asociere cu o sulfoniluree sau insulină, pacienții trebuie informați despre măsurile de precauție necesare pentru a evita hipoglicemia, atunci când conduc vehicule și folosesc utilaje (vezi pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În 10 studii clinice de fază 3a, 5707 de pacienți au fost expuși la semaglutidă în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente cu efect de scădere a glicemiei. Durata tratamentului a variat de la 26 de săptămâni la 78 de săptămâni. În timpul studiilor clinice, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost tulburările gastrointestinale, inclusiv greața (foarte frecventă), diareea (foarte frecventă) și vărsăturile (frecvente).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În tabelul 1 sunt prezentate reacțiile adverse identificate în studiile clinice de fază 3 (descrise pe larg la pct. 5.1) și din raportările de după punerea pe piață, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2. Frecvențele reacțiilor adverse (cu excepția complicațiilor cauzate de retinopatia diabetică, vezi notele de sub tabelul 1) se bazează pe un grup de studii clinice de fază 3a, cu excepția studiului pentru evaluarea consecințelor cardiovasculare.

Reacțiile sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvența absolută. Categoriile de frecvență sunt definite după următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și frecvență necunoscută (nu se poate estima pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei clase, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Frecvența reacțiilor adverse pentru semaglutida cu administrare orală

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate ^c	Reacție anafilactică	
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie, când se utilizează în asociere cu insulină sau sulfoniluree ^a	Hipoglicemie, când se utilizează în asociere cu alte medicamente antidiabetice orale ^a Apetit alimentar scăzut			
Tulburări oculare		Complicații ale retinopatiei diabetice ^b			
Tulburări cardiace			Creștere a frecvenței cardiace		

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Greață Diaree	Vărsături Dureri abdominale Distensie abdominală Constipație Dispepsie Gastrită Boală de reflux gastroesofagian Flatulență	Eructații Evacuare gastrică întârziată	Pancreatită acută	Ocluzie intestinală ^d
Tulburări hepatobiliare			Litiază biliară		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală			
Investigații diagnostice		Valori crescute ale lipazemiei Valori crescute ale amilazemiei	Scădere ponderală		
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeli	Disgeuzie		

^{a)} Hipoglicemia definită ca valori ale glucozei sanguine <3,0 mmol/l sau <54 mg/dl

^{b)} Complicațiile retinopatiei diabetice sunt compuse din fotocoagulare retiniană, necesitate de tratament cu agenți intravitreali, hemoragie vitroasă și orbire determinată de diabet (mai puțin frecventă). Frecvența este bazată pe rezultatele studiilor pentru evaluarea consecințelor cardiovasculare cu semaglutidă administrată s.c., dar nu poate fi exclus faptul că riscul complicațiilor retinopatiei diabetice identificate se aplică și pentru Rybelsus.

^{c)} Termen grupat care acoperă, de asemenea, evenimentele adverse legate de hipersensibilitate, precum erupțiile cutanate tranzitorii și urticaria.

^{d)} Pe baza raportărilor după punerea pe piață.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipoglicemie

Hipoglicemia severă a fost observată mai întâi atunci când semaglutida a fost administrată în asociere cu o sulfoniluree (<0,1% dintre subiecți, <0,001 evenimente/pacient și an) sau cu insulină (1,1% dintre subiecți, 0,013 evenimente/pacient și an). Puține episoade (0,1% dintre subiecți, 0,001 evenimente/pacient și an) au fost observate în cazul administrării semaglutidei în asociere cu antidiabetice orale, altele decât sulfoniluree.

Reacții adverse gastrointestinale

Greața a apărut la 15%, diareea la 10% și vărsăturile la 7% dintre pacienții tratați cu semaglutidă. Majoritatea acestor evenimente au avut severitate ușoară sau moderată și au fost de durată scurtă. Evenimentele au dus la întreruperea tratamentului la 4% dintre subiecți. Evenimentele au fost raportate cel mai frecvent în primele luni de tratament.

Pancreatita acută confirmată prin adjudecare a fost raportată în studiile de fază 3a, cu semaglutidă (<0,1%) și un comparator (0,2%). În studiul rezultatelor cardiovasculare, frecvența pancreatitei acute confirmată prin adjudecare a fost de 0,1% pentru semaglutidă și de 0,2% pentru placebo (vezi pct. 4.4.)

Complicații ale retinopatiei diabetice

Un studiu clinic cu durata de 2 ani cu semaglutidă administrată s.c. a investigat 3297 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, cu risc cardiovascular crescut, cu un istoric îndelungat de diabet și cu valori ale glicemiei slab controlate. În acest studiu, au apărut evenimente considerate a fi complicații ale retinopatiei diabetice la mai mulți pacienți tratați cu semaglutidă s.c. (3,0%), comparativ cu placebo (1,8%). Acest lucru a fost observat la pacienții cu retinopatie diabetică cunoscută, tratați cu insulină. Diferența de tratament a apărut devreme și a persistat pe tot parcursul studiului. Evaluarea sistematică a complicațiilor retinopatiei diabetice a fost efectuată doar în studiul pentru evaluarea consecințelor cardiovasculare cu semaglutidă s.c. În studiile clinice cu Rybelsus cu durata de până la 18 luni, care au inclus 6352 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, evenimentele adverse legate de retinopatia diabetică au fost raportate în procente similare la subiecții tratați cu semaglutidă (4,2%) și la subiecții din grupul comparator (3,8%).

Imunogenitate

În concordanță cu proprietățile potențial imunogene ale medicamentelor care conțin proteine sau peptide, pacienții pot dezvolta anticorpi ca urmare a tratamentului cu semaglutidă. Procentul de subiecți testați pozitiv pentru anticorpi anti-semaglutidă, în orice moment după momentul inițial, a fost redus (0,5%) și, la sfârșitul studiului, niciun subiect nu a prezentat anticorpi neutralizanți anti-semaglutidă sau anticorpi anti-semaglutidă cu efect neutralizant asupra GLP-1 endogen.

Creștere a frecvenței cardiace

Creșterea frecvenței cardiace a fost observată în cazul administrării de agoniști de receptor GLP-1. În studiile clinice de fază 3a la pacienții în tratament cu Rybelsus au fost observate modificări medii, de la 0 la 4 bătăi pe minut (bpm), pornind de la o valoare de bază de la 69 la 76.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Efectele supradozajului cu semaglutidă în studiile clinice pot fi asociate cu tulburările gastrointestinale. În caz de supradozaj, trebuie inițiat tratamentul de susținere corespunzător, în funcție de semnele și simptomele clinice ale pacientului. Poate fi necesară o perioadă prelungită de monitorizare și tratament a simptomelor, luând în considerare timpul de înjumătățire plasmatică prelungit al semaglutidei, de aproximativ 1 săptămână (vezi pct. 5.2). Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu semaglutidă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente utilizate în diabetul zaharat, analogi ai peptidei 1 asemănătoare glucagonului (GLP-1), codul ATC: A10BJ06

Mecanism de acțiune

Semaglutida este un analog GLP-1, cu structură identică în proporție de 94% cu GLP-1 uman. Semaglutida acționează ca agonist al receptorului GLP-1 ce se leagă selectiv și activează receptorul GLP-1, ținta pentru GLP-1 nativ.

GLP-1 este un hormon fiziologic, cu multiple acțiuni în reglarea glicemiei și apetitului, și cu efecte asupra sistemului cardiovascular. Acțiunile ce țin de reglarea glicemiei și apetitului sunt mediate în mod specific prin receptorii GLP-1 de la nivelul pancreasului și creierului.

Semaglutida reduce glicemia, într-un mod dependent de concentrația plasmatică de glucoză, prin stimularea secreției de insulină și prin reducerea secreției de glucagon, atunci când glicemia are valori mari. Mecanismul de scădere a concentrației de glucoză din sânge implică, de asemenea, o ușoară încetinire a evacuării gastrice în faza postprandială precoce. În caz de hipoglicemie, semaglutida reduce secreția de insulină și nu inhibă secreția de glucagon. Mecanismul de acțiune al semaglutidei este independent de calea de administrare.

Semaglutida reduce greutatea corporală și masa de țesut adipos printr-un aport energetic mai redus, implicând un apetit general redus. În plus, semaglutida scade preferința pentru alimentele bogate în grăsimi.

Receptorii GLP-1 sunt exprimați la nivelul inimii, sistemului vascular, sistemului imunitar și rinichilor. În studiile clinice, semaglutida are un efect benefic asupra concentrațiilor plasmatiche ale lipidelor, scade tensiunea arterială sistolică și reduce inflamația. În studiile efectuate la animale, semaglutida a redus dezvoltarea aterosclerozei prin împiedicarea progresiei plăcii la nivelul aortei și prin reducerea inflamației la nivelul plăcii.

Efecte farmacodinamice

Evaluările farmacodinamice descrise mai jos au fost efectuate după 12 săptămâni de tratament cu semaglutidă administrată pe cale orală.

Glicemie în condiții de repaus alimentar și postprandial

Semaglutida reduce valorile glicemiei în condiții de repaus alimentar și postprandial. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, tratamentul cu semaglutidă a determinat o reducere relativă a glicemiei de 22% [13; 30] în condiții de repaus alimentar și de 29% [19; 37] postprandial, în comparație cu placebo.

Secreție de glucagon

Semaglutida reduce concentrațiile plasmatiche de glucagon postprandial. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, semaglutida a determinat următoarele reduceri relative ale concentrațiilor plasmatiche de glucagon, în comparație cu placebo: răspunsul postprandial la glucagon cu 29% [15; 41].

Evacuare gastrică

Semaglutida determină o întârziere minoră a evacuării gastrice postprandial precoce, în cazul administrării concomitente cu paracetamol, expunerea la paracetamol (ASC_{0-1 ore}) fiind redusă cu 31% [13; 46] în prima oră după masă, prin urmare reducând astfel rata la care glucoza apare în circulație postprandial.

Lipidemie în condiții de repaus alimentar și postprandial

Semaglutida, comparativ cu placebo, a redus, în condiții de repaus alimentar, concentrațiile plasmatiche ale trigliceridelor și ale fracției colesterolului lipoproteină cu densitate foarte mică (VLDL) cu 19% [8; 28] și, respectiv, cu 20% [5; 33]. Răspunsul postprandial, după un prânz bogat în grăsimi, al concentrației plasmatiche a trigliceridelor a fost redus cu 24% [9; 36] și al fracției colesterolului VLDL cu 21% [7; 32]. Concentrația plasmatică a ApoB48 a fost diminuată în condiții de repaus alimentar cu 25% [2; 42] și, respectiv, în condiții postprandiale, cu 30% [15; 43].

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța Rybelsus au fost evaluate în opt studii clinice globale randomizate și controlate de fază 3a. În șapte studii clinice, criteriul principal a fost evaluarea eficacității asupra controlului glicemic; într-un studiu, criteriul principal a fost evaluarea rezultatelor cardiovasculare.

Studiile au inclus 8842 de pacienți randomizați, cu diabet zaharat de tip 2 (5169 tratați cu semaglutidă), inclusiv 1165 de pacienți cu insuficiență renală moderată. Vârsta pacienților a fost, în medie, de 61 de ani (variind între 18 și 92 de ani), cu 40% dintre pacienți ≥ 65 de ani și 8% ≥ 75 de ani. Eficacitatea semaglutidei a fost comparată cu cea a substanțelor de control placebo sau substanțe active (sitagliptină, empagliflozin și liraglutid).

Eficacitatea semaglutidei nu a fost influențată de vârstă, sex, rasă, etnie, greutate corporală, IMC, durata de la diagnosticare a diabetului zaharat, afecțiuni ale tractului gastrointestinal superior și starea funcției renale la momentul inițial.

PIONEER 1 – Monoterapie

Într-un studiu clinic dublu-orb, cu durata de 26 de săptămâni, 703 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 controlați necorespunzător prin dietă și exerciții fizice au fost randomizați pentru administrarea de semaglutidă 3 mg, semaglutidă 7 mg, semaglutidă 14 mg sau placebo administrat o dată pe zi.

Tabelul 1 Rezultatele unui studiu clinic cu o durată de 26 de săptămâni, cu monoterapie, care a comparat semaglutida cu placebo (PIONEER 1)

	Semaglutidă 7 mg	Semaglutidă 14 mg	Placebo
Set complet de analiză (N)	175	175	178
HbA_{1c} (%)			
Inițială	8,0	8,0	7,9
Modificare față de valoarea inițială ¹	-1,2	-1,4	-0,3
Diferență față de placebo ¹ [Î 95%]	-0,9 [-1,1; -0,6]*	-1,1 [-1,3; -0,9]*	-
Pacienți (%) care au atins HbA_{1c} <7,0%	69 [§]	77 [§]	31
FPG (mmol/l)			
Inițială	9,0	8,8	8,9
Modificare față de valoarea inițială ¹	-1,5	-1,8	-0,2
Diferență față de placebo ¹ [Î 95%]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,1; -1,2] [§]	-
Greutate corporală (kg)			
Inițială	89,0	88,1	88,6
Modificare față de valoarea inițială ¹	-2,3	-3,7	-1,4
Diferență față de placebo ¹ [Î 95%]	-0,9 [-1,9; 0,1]	-2,3 [-3,1; -1,5]*	-

¹ Indiferent dacă tratamentul a fost întrerupt sau a fost inițiată terapia de urgență (exemplu de model cu imputări multiple).

* p<0,001 (neajustat bilateral) pentru superioritate, controlat pentru multiplicitate. [§] p<0,05, necontrolat pentru multiplicitate; pentru „Pacienți care au atins HbA_{1c} <7,0%”, valoarea p este pentru riscul relativ.

PIONEER 2 – Semaglutidă comparativ cu empagliflozin, ambele în asociere cu metformin

Într-un studiu clinic deschis, cu durata de 52 de săptămâni, 822 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au fost randomizați pentru utilizarea de semaglutidă 14 mg administrată o dată pe zi sau empagliflozin 25 mg administrat o dată pe zi, ambele în asociere cu metformin.

Tabelul 2 Rezultatele unui studiu clinic cu o durată de 52 de săptămâni, care a comparat semaglutidă cu empagliflozin (PIONEER 2)

	Semaglutidă 14 mg	Empagliflozin 25 mg
Set complet de analiză (N)	411	410
Săptămâna 26		
HbA_{1c} (%)		
Inițială	8,1	8,1
Modificare față de valoarea inițială ¹	-1,3	-0,9
Diferență față de empagliflozin ¹ [Î 95%]	-0,4 [-0,6; -0,3]*	-
Pacienți (%) care au atins HbA_{1c} <7,0%	67 [§]	40
FPG (mmol/l)		

	Semaglutidă 14 mg	Empagliflozin 25 mg
Inițială	9,5	9,7
Modificare față de valoarea inițială ¹	-2,0	-2,0
Diferență față de empagliflozin ¹ [Î 95%]	0,0 [-0,2; 0,3]	-
Greutate corporală (kg)		
Inițială	91,9	91,3
Modificare față de valoarea inițială ¹	-3,8	-3,7
Diferență față de empagliflozin ¹ [Î 95%]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
Săptămâna 52		
HbA_{1c} (%)		
Modificare față de valoarea inițială ¹	-1,3	-0,9
Diferență față de empagliflozin ¹ [Î 95%]	-0,4 [-0,5; -0,3] [§]	-
Pacienți (%) care au atins HbA_{1c} <7,0%	66 [§]	43
Greutate corporală (kg)		
Modificare față de valoarea inițială ¹	-3,8	-3,6
Diferență față de empagliflozin ¹ [Î 95%]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

¹ Indiferent dacă tratamentul a fost întrerupt sau a fost inițiată terapia de urgență (exemplu de model cu imputări multiple).
* p<0,001 (neajustat bilateral) pentru superioritate, controlat pentru multiplicitate. § p<0,05, necontrolat pentru multiplicitate; pentru „Pacienți care au atins HbA_{1c} <7,0%”, valoarea p este pentru riscul relativ.

PIONEER 3 – Semaglutidă comparativ cu sitagliptină, ambele în asociere cu metformin sau cu metformin și sulfoniluree

Într-un studiu clinic dublu orb, dublu-dummy (cu mascarea formei farmaceutice), cu durata de 78 de săptămâni, 1864 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au fost randomizați pentru administrarea de semaglutidă 3 mg, semaglutidă 7 mg, semaglutidă 14 mg sau sitagliptină 100 mg o dată pe zi, toate în asociere numai cu metformin sau cu metformin și sulfoniluree. Reducerea HbA_{1c} și a greutății corporale au fost susținute pe parcursul duratei de 78 de săptămâni a studiului.

Tabelul 3 Rezultatele unui studiu clinic cu o durată de 78 de săptămâni, care a comparat semaglutidă cu sitagliptină (PIONEER 3)

	Semaglutidă 7 mg	Semaglutidă 14 mg	Sitagliptină 100 mg
Set complet de analiză (N)	465	465	467
Săptămâna 26			
HbA_{1c} (%)			
Inițială	8,4	8,3	8,3
Modificare față de valoarea inițială ¹	-1,0	-1,3	-0,8
Diferență față de sitagliptină ¹ [Î 95%]	-0,3 [-0,4; -0,1] [*]	-0,5 [-0,6; -0,4] [*]	-
Pacienți (%) care au atins HbA_{1c} <7,0%	44 [§]	56 [§]	32
FPG (mmol/l)			
Inițială	9,4	9,3	9,5
Modificare față de valoarea inițială ¹	-1,2	-1,7	-0,9
Diferență față de sitagliptină ¹ [Î 95%]	-0,3 [-0,6; 0,0] [§]	-0,8 [-1,1; -0,5] [§]	-
Greutate corporală (kg)			
Inițială	91,3	91,2	90,9
Modificare față de valoarea inițială ¹	-2,2	-3,1	-0,6
Diferență față de sitagliptină ¹ [Î 95%]	-1,6 [-2,0; -1,1] [*]	-2,5 [-3,0; -2,0] [*]	-
Săptămâna 78			
HbA_{1c} (%)			
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,8	-1,1	-0,7
Diferență față de sitagliptină ¹ [Î 95%]	-0,1 [-0,3; -0,0]	-0,4 [-0,6; -0,3] [§]	-
Pacienți (%) care au atins HbA_{1c} <7,0%	39 [§]	45 [§]	29
Greutate corporală (kg)			
Modificare față de valoarea inițială ¹	-2,7	-3,2	-1,0

	Semaglutidă 7 mg	Semaglutidă 14 mg	Sitagliptină 100 mg
Diferență față de sitagliptină ¹ [ÎI 95%]	-1,7 [-2,3; -1,0] [§]	-2,1 [-2,8; -1,5] [§]	-

¹ Indiferent dacă tratamentul a fost întrerupt sau a fost inițiată terapia de urgență (exemplu de model cu imputări multiple).
*p<0,001 (neajustat bilateral) pentru superioritate, controlat pentru multiplicitate. § p<0,05, necontrolat pentru multiplicitate;
pentru „Pacienți care au atins HbA_{1c} <7,0%”, valoarea p este pentru riscul relativ.

PIONEER 4 – Semaglutidă comparativ cu liraglutid și placebo, toate în asociere cu metformin sau cu metformin și un inhibitor SGLT2

Într-un studiu clinic dublu orb, dublu-dummy (cu mascarea formei farmaceutice), cu durata de 52 de săptămâni, 711 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au fost randomizați pentru administrarea de semaglutidă 14 mg, liraglutid 1,8 mg administrată prin injecție s.c. sau placebo o dată pe zi, toate în asociere cu metformin sau cu metformin și un inhibitor SGLT2.

Tabelul 4 Rezultatele unui studiu cu o durată de 52 de săptămâni, care a comparat semaglutidă cu liraglutid și placebo (PIONEER 4)

	Semaglutidă 14 mg	Liraglutid 1,8 mg	Placebo
Set complet de analiză (N)	285	284	142
Săptămâna 26			
HbA_{1c} (%)			
Inițială	8,0	8,0	7,9
Modificare față de valoarea inițială ¹	-1,2	-1,1	-0,2
Diferență față de liraglutid ¹ [ÎI 95%]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-	-
Diferență față de placebo ¹ [ÎI 95%]	-1,1 [-1,2; -0,9]*	-	-
Pacienți (%) care au atins HbA_{1c} <7,0%	68 ^{§,a}	62	14
FPG (mmol/l)			
Inițială	9,3	9,3	9,2
Modificare față de valoarea inițială ¹	-2,0	-1,9	-0,4
Diferență față de liraglutid ¹ [ÎI 95%]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Diferență față de placebo ¹ [ÎI 95%]	-1,6 [-2,0; -1,3] [§]	-	-
Greutate corporală (kg)			
Inițială	92,9	95,5	93,2
Modificare față de valoarea inițială ¹	-4,4	-3,1	-0,5
Diferență față de liraglutid ¹ [ÎI 95%]	-1,2 [-1,9; -0,6]*	-	-
Diferență față de placebo ¹ [ÎI 95%]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-
Săptămâna 52			
HbA_{1c} (%)			
Modificare față de valoarea inițială ¹	-1,2	-0,9	-0,2
Diferență față de liraglutid ¹ [ÎI 95%]	-0,3 [-0,5; -0,1] [§]	-	-
Diferență față de placebo ¹ [ÎI 95%]	-1,0 [-1,2; -0,8] [§]	-	-
Pacienți (%) care au atins HbA_{1c} <7,0%	61 ^{§,a}	55	15
Greutate corporală (kg)			
Modificare față de valoarea inițială ¹	-4,3	-3,0	-1,0
Diferență față de liraglutid ¹ [ÎI 95%]	-1,3 [-2,1; -0,5] [§]	-	-
Diferență față de placebo ¹ [ÎI 95%]	-3,3 [-4,3; -2,4] [§]	-	-

¹ Indiferent dacă tratamentul a fost întrerupt sau a fost inițiată terapia de urgență (exemplu de model cu imputări multiple).
* p<0,001 (neajustat bilateral) pentru superioritate, controlat pentru multiplicitate. § p<0,05, necontrolat pentru multiplicitate;
pentru „Pacienți care au atins HbA_{1c} <7,0%”, valoarea p este pentru riscul relativ. ^a vs placebo

PIONEER 5 – Semaglutidă comparativ cu placebo, ambele în asociere numai cu insulină bazală, cu metformin și insulină bazală sau cu metformin și/sau cu sulfoniluree, la pacienți cu insuficiență renală moderată

Într-un studiu clinic dublu-orb, cu durata de 26 de săptămâni, 324 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală moderată (RFG_e 30 – 59 ml/min/1,73 m²) au fost randomizați pentru

administrarea de semaglutidă 14 mg sau placebo administrat o dată pe zi. Medicamentul în studiu a fost adăugat la schema terapeutică antidiabetică stabilă a pacientului, înainte de studiu.

Tabelul 5 Rezultatele unui studiu de 26 de săptămâni care a comparat semaglutidă cu placebo la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală moderată (PIONEER 5)

	Semaglutidă 14 mg	Placebo
Set complet de analiză (N)	163	161
HbA_{1c} (%)		
Inițială	8,0	7,9
Modificare față de valoarea inițială ¹	-1,0	-0,2
Diferență față de placebo ¹ [IÎ 95%]	-0,8 [-1,0; -0,6]*	-
Pacienți (%) care au atins HbA_{1c} <7,0%	58 [§]	23
FPG (mmol/l)		
Inițială	9,1	9,1
Modificare față de valoarea inițială ¹	-1,5	-0,4
Diferență față de placebo ¹ [IÎ 95%]	-1,2 [-1,7; -0,6] [§]	-
Greutate corporală (kg)		
Inițială	91,3	90,4
Modificare față de valoarea inițială ¹	-3,4	-0,9
Diferență față de placebo ¹ [IÎ 95%]	-2,5 [-3,2; -1,8]*	-

¹ Indiferent dacă tratamentul a fost întrerupt sau a fost inițiată terapia de urgență (exemplu de model cu imputări multiple).

* p<0,001 (neajustat bilateral) pentru superioritate, controlat pentru multiplicitate. § p<0,05, necontrolat pentru multiplicitate; pentru „Pacienți care au atins HbA_{1c} <7,0%”, valoarea p este pentru riscul relativ.

PIONEER 7 – Semaglutidă comparativ cu sitagliptină, ambele în asociere cu metformin, inhibitori de SGLT2, sulfoniluree sau tiazolidindione - Studiu cu doze flexibile ajustabile

Într-un studiu clinic deschis, cu o durată de 52 de săptămâni, 504 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au fost randomizați pentru administrarea de semaglutidă (doze flexibile ajustabile de 3 mg, 7 mg și 14 mg, cu administrare o dată pe zi) sau sitagliptină 100 mg administrată o dată pe zi, ambele în asociere cu 1 – 2 medicamente antidiabetice cu administrare orală (metformin, inhibitori SGLT2, sulfoniluree sau tiazolidindione). Doza de semaglutidă a fost ajustată la interval de 8 săptămâni, în funcție de răspunsul glicemic al pacientului și de tolerabilitate. Doza de 100 mg de sitagliptină a fost fixă. Eficacitatea și siguranța administrării semaglutidei au fost evaluate în săptămâna 52.

În săptămâna 52, proporția de pacienți aflați în tratament cu semaglutidă 3 mg, 7 mg și 14 mg a fost de aproximativ 10%, respectiv, 30% și 60%.

Tabelul 6 Rezultatele unui studiu cu o durată de 52 de săptămâni, cu doze flexibile ajustabile, care a comparat semaglutidă cu sitagliptină (PIONEER 7)

	Semaglutidă Doză flexibilă	Sitagliptină 100 mg
Set complet de analiză (N)	253	251
HbA_{1c} (%)		
Inițială	8,3	8,3
Pacienți (%) care au atins HbA _{1c} <7,0% ¹	58*	25
Greutate corporală (kg)		
Inițială	88,9	88,4
Modificare față de valoarea inițială ¹	-2,6	-0,7
Diferență față de sitagliptină ¹ [IÎ 95%]	-1,9 [-2,6; -1,2]*	-

¹ Indiferent dacă tratamentul a fost întrerupt (16,6% dintre pacienți în tratament cu semaglutidă cu doză flexibilă și 9,2% cu sitagliptină, 8,7% și, respectiv, 4,0%, din cauza evenimentelor adverse) sau a fost inițiată terapia de salvare (exemplu de model cu imputări multiple).

* p<0,001 (neajustat bilateral) pentru superioritate, controlat pentru multiplicitate (pentru „Pacienți care au atins HbA_{1c} <7,0%”, valoarea p este pentru riscul relativ).

PIONEER 8 – Semaglutidă comparativ cu placebo, ambele în asociere cu insulină cu sau fără metformin

Într-un studiu clinic dublu-orb, cu durata de 52 de săptămâni, 731 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 controlați necorespunzător cu insulină (bazală, bazală/bolus sau premixate) cu sau fără metformin, au fost randomizați pentru administrarea de semaglutidă 3 mg, semaglutidă 7 mg, semaglutidă 14 mg sau placebo, o dată pe zi.

Tabelul 7 Rezultatele unui studiu cu o durată de 52 de săptămâni, care a comparat semaglutidă cu placebo în asociere cu insulină (PIONEER 8)

	Semaglutidă 7 mg	Semaglutidă 14 mg	Placebo
Set complet de analiză (N)	182	181	184
Săptămâna 26 (doza de insulină limitată la valoarea inițială)			
HbA_{1c} (%)			
Inițială	8,2	8,2	8,2
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,9	-1,3	-0,1
Diferență față de placebo ¹ [Î 95%]	-0,9 [-1,1; -0,7]*	-1,2 [-1,4; -1,0]*	-
Pacienți (%) care au atins HbA_{1c} <7,0%	43 [§]	58 [§]	7
FPG (mmol/l)			
Inițială	8,5	8,3	8,3
Modificare față de valoarea inițială ¹	-1,1	-1,3	0,3
Diferență față de placebo ¹ [Î 95%]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,2; -1,1] [§]	-
Greutate corporală (kg)			
Inițială	87,1	84,6	86,0
Modificare față de valoarea inițială ¹	-2,4	-3,7	-0,4
Diferență față de placebo ¹ [Î 95%]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-
Săptămâna 52 (doza de insulină nelimitată)⁺			
HbA_{1c} (%)			
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,8	-1,2	-0,2
Diferență față de placebo ¹ [Î 95%]	-0,6 [-0,8; -0,4] [§]	-0,9 [-1,1; -0,7] [§]	-
Pacienți (%) care au atins HbA_{1c} <7,0%	40 [§]	54 [§]	9
Greutate corporală (kg)			
Modificare față de valoarea inițială ¹	-2,0	-3,7	0,5
Diferență față de placebo ¹ [Î 95%]	-2,5 [-3,6; -1,4] [§]	-4,3 [-5,3; -3,2] [§]	-

¹ Indiferent dacă tratamentul a fost întrerupt sau a fost inițiată terapia de salvare (exemplu de model cu imputări multiple).

* p<0,001 (neajustat bilateral) pentru superioritate, controlat pentru multiplicitate. [§] p<0,05, necontrolat pentru multiplicitate; pentru „Pacienți care au atins HbA_{1c} <7,0%”, valoarea p este pentru riscul relativ.

⁺ În săptămâna 52, doza zilnică totală de insulină a fost semnificativ statistică mai mică cu semaglutidă decât cu placebo.

Evaluare cardiovasculară

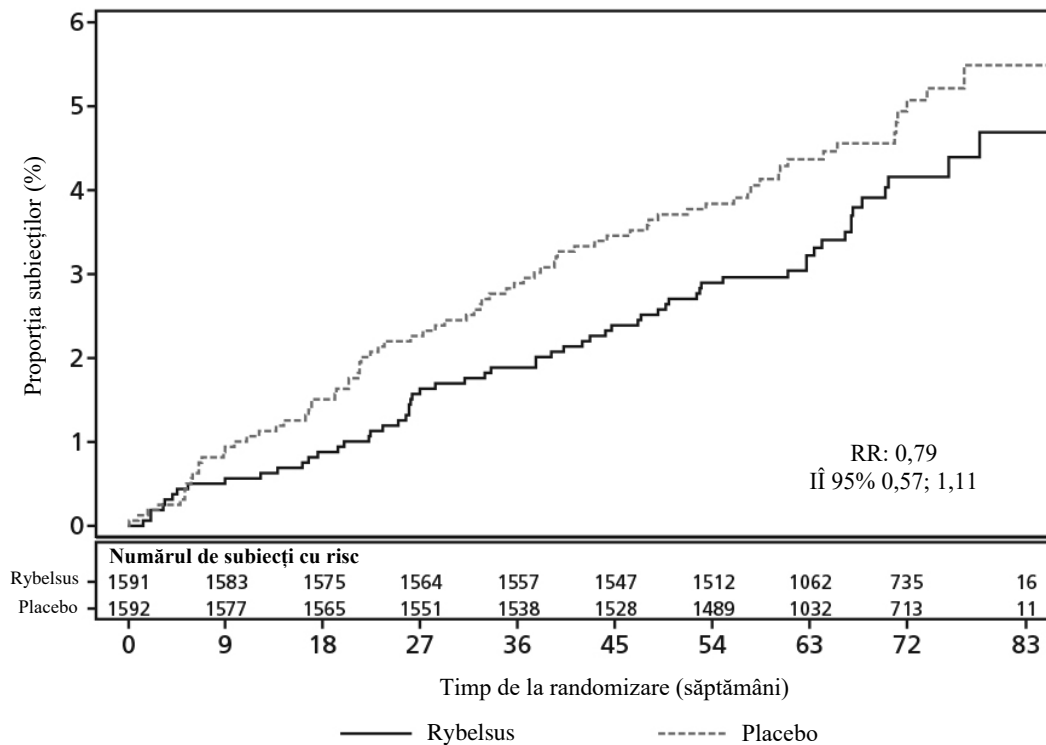
Într-un studiu clinic dublu-orb (PIONEER 6), 3183 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu risc cardiovascular crescut au fost randomizați pentru administrarea de Rybelsus 14 mg o dată pe zi sau placebo, în plus față de standardul de îngrijire. Perioada medie de observare a fost de 16 luni.

Criteriul principal de evaluare a fost timpul de la randomizare până la apariția primului eveniment advers cardiovascular major (EACM): decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic non-letal sau accidentul vascular cerebral non-letal.

Pacienții eligibili pentru a fi incluși în acest studiu au fost: pacienți cu vârsta de 50 de ani sau peste și cu o afecțiune cunoscută cardiovasculară și/sau renală cronică, sau pacienții cu vârsta de 60 de ani sau

peste, care aveau numai factori de risc cardiovascular. În total, 1797 de pacienți (56,5%) au avut o afecțiune cardiovasculară diagnosticată, fără afecțiune renală cronică, 354 (11,1%) au avut numai o afecțiune renală cronică și 544 (17,1%) au avut atât o afecțiune cardiovasculară, cât și una renală. 488 de pacienți (15,3%) au avut numai factori de risc cardiovascular. Vârsta medie inițială a fost de 66 de ani și 68% dintre pacienți au fost bărbați. Durata medie a diabetului a fost de 14,9 ani și valoarea medie a IMC a fost de 32,3 kg/m². Antecedentele medicale au inclus accidentul vascular cerebral (11,7%) și infarctul miocardic (36,1%).

Numărul total al primelor EACM a fost de 137: 61 (3,8%) în grupul de tratament cu semaglutidă și 76 (4,8%) în grupul la care s-a administrat placebo. Analiza timpului până la prima apariție a primului EACM a determinat un RR de 0,79 [0,57; 1,11] ^{îi} 95%.



Graficul incidenței cumulate a criteriului principal (compus din deces din cauze cardiovasculare, infarct miocardic non-letal sau accident vascular cerebral non-letal) cu decesul din cauză non-cardiovasculară ca risc concurent.

Abrevieri: Î: interval de încredere, RR: raportul de risc

Figura 1 Incidența cumulată a apariției primului EACM în PIONEER 6

Efectul tratamentului din punct de vedere al criteriului principal compus și componentele acestuia în studiul PIONEER 6 este prezentat în Figura 2.

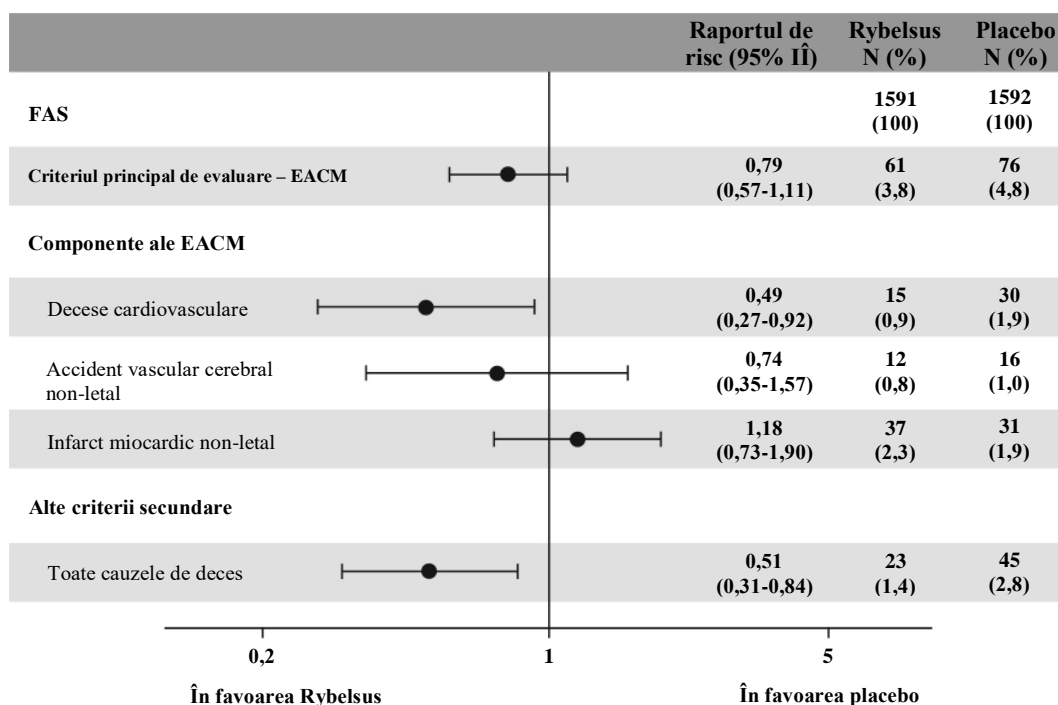


Figura 2 Efectul tratamentului din punct de vedere al criteriului principal compus, componentelor acestuia și toate cauzele de deces (PIONEER 6).

Greutate corporală

La sfârșitul tratamentului, 27 – 45% dintre pacienți au obținut o scădere în greutate de $\geq 5\%$ și 6 – 16% au obținut o scădere în greutate de $\geq 10\%$ în grupul cu administrare de semaglutidă, comparativ cu 12 - 39% și, respectiv, 2 - 8% în grupurile în care s-au administrat comparatori activi.

Tensiune arterială

Tratamentul cu semaglutidă a scăzut tensiunea arterială sistolică cu 2-7 mmHg.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Rybelsus la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți cu diabet zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Semaglutida administrată oral are o biodisponibilitate absolută scăzută și o absorbție variabilă. Administrarea zilnică în conformitate cu doza recomandată, în combinație cu un timp de înjumătățire prelungit, reduce fluctuația de zi cu zi a expunerii.

Farmacocinetica semaglutidei, a fost foarte bine caracterizată la subiecți sănătoși și la pacienți cu diabet zaharat de tip 2. După administrare orală, concentrația plasmatică maximă a semaglutidei este atinsă la 1 oră de la administrare. Expunerea la starea de echilibru a fost realizată după 4 – 5 săptămâni de administrare o dată pe zi. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, concentrațiile plasmatic medii, la starea de echilibru, au fost de aproximativ 6,7 nmol/l și 14,6 nmol/l pentru dozele de semaglutidă de 7 mg și 14 mg, respectiv 90% dintre pacienții tratați cu doza de semaglutidă 7 mg au avut o concentrație medie între 1,7 și 22,7 nmol/l și 90% dintre pacienți tratați cu doza de semaglutidă 14 mg au avut o concentrație medie între 3,7 și 41,3 nmol/l. Expunerea sistemică la semaglutidă a crescut proporțional cu doza.

Pe baza datelor *in vitro*, salcaprozatul de sodiu facilitează absorbția semaglutidei. Absorbția semaglutidei are loc, predominant, în stomac.

După administrarea orală, biodisponibilitatea estimată absolută a semaglutidei este de aproximativ 1%. Variabilitatea absorbției interindividuale la subiecți a fost crescută (coeficientul de variație a fost de aproximativ 100%). Estimarea variabilității intraindividuale la subiecți asupra biodisponibilității nu a fost fiabilă.

Absorbția semaglutidei scade dacă este administrată împreună cu alimente sau cu un volum mare de apă. O perioadă mai lungă de repaus alimentar duce la o absorbție mai mare.

Distribuție

La subiecții cu diabet zaharat de tip 2, volumul de distribuție absolut estimat este de aproximativ 8 l. Semaglutida se leagă în proporție foarte mare (>99%) de proteinele plasmatiche.

Metabolizare

Semaglutida este metabolizată prin clivarea proteolitică a catenei peptidice și beta-oxidarea secvențială a lanțului lateral al acidului gras. Se estimează că endopeptidaza neutră (NEP) este implicată în metabolizarea semaglutidei.

Eliminare

Principalele căi de excreție ale compusului semaglutidic sunt prin urină și materii fecale. Aproximativ 3% din doza absorbită este excretată prin urină, sub formă de semaglutidă nemetabolizată.

Având un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 1 săptămână, semaglutida va fi prezentă în circulația sanguină timp de aproximativ 5 săptămâni după administrarea ultimei doze. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, clearance-ul semaglutidei este de aproximativ 0,04 l/oră.

Comutarea între administrarea orală și cea subcutanată (s.c.)

Efectul comutării între administrarea orală de semaglutidă și administrarea s.c. de semaglutidă, nu poate fi prevăzută cu ușurință din cauza variabilității farmacocinetice crescute a semaglutidei în cazul administrării orale. Administrarea orală de semaglutidă 14 mg o dată pe zi este comparabilă cu administrarea s.c. de semaglutidă 0,5 mg o dată pe săptămână. Nu a fost stabilită o doză echivalentă cu administrare orală pentru doza de semaglutidă 1,0 mg administrată s.c. .

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Vârsta nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii semaglutidei, pe baza datelor din studiile clinice, ce au studiat pacienți cu vârsta de până la 92 de ani.

Sexul

Sexul nu a avut niciun efect clinic relevant asupra farmacocineticii semaglutidei.

Rasă și originea etnică

Rasa (albă, aparținând rasei negre sau afro-americană, asiatică) și etnia (hispanică sau latino, non-hispanică sau latino) nu au avut niciun efect asupra farmacocineticii semaglutidei.

Greutate corporală

Greutatea corporală a avut un efect asupra expunerii la semaglutidă. O greutate corporală mai mare a fost asociată cu o expunere mai mică. Conform evaluării din studiile clinice, semaglutida a asigurat o expunere sistemică adecvată pentru greutatea corporală cuprinse între 40 – 188 de kg.

Insuficiență renală

Insuficiența renală nu a influențat farmacocinetica semaglutidei într-o manieră clinică relevantă. Farmacocinetica semaglutidei a fost evaluată la pacienți cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă și la pacienți cu boală renală în stadiu terminal, dependenți de dializă, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală, într-un studiu în care s-a administrat semaglutidă o dată pe zi, timp de 10 zile consecutive. Faptul că insuficiența renală nu a influențat farmacocinetica semaglutidei a fost demonstrat, de asemenea, și la subiecți cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală, pe baza datelor din studii clinice de fază 3a.

Insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică nu a influențat farmacocinetica semaglutidei într-o manieră clinică relevantă. Farmacocinetica semaglutidei a fost evaluată la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă, comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală, într-un studiu în care s-a administrat semaglutidă o dată pe zi, timp de 10 zile consecutive.

Afecțiuni ale tractului gastrointestinal superior

Afecțiunile tractului gastrointestinal superior (gastrita cronică și/sau boala de reflux gastro-esofagian) nu au influențat farmacocinetica semaglutidei într-o manieră clinică relevantă. Farmacocinetica a fost evaluată la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu sau fără afecțiuni ale tractului gastrointestinal superior, la care s-a administrat semaglutidă o dată pe zi, timp de 10 zile consecutive. Aceasta s-a demonstrat, de asemenea, și la subiecți cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiuni ale tractului gastrointestinal superior, pe baza datelor din studii clinice de fază 3a.

Copii și adolescenți

Semaglutida nu a fost studiată la copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate sau genotoxicitatea.

Tumorile non-letale ale celulelor C ale tiroidei, observate la rozătoare, sunt un efect de clasă pentru agoniștii receptorului GLP-1. În studiile pentru determinarea caracterului cancerigen, efectuate pe o durată de 2 ani, la șobolani și șoareci, semaglutida a provocat tumori non-letale ale celulelor C ale tiroidei. Nu au fost observate alte tumori apărute în urma tratamentului. Tumorile cu celule C la rozătoare sunt determinate printr-un mecanism non-genotoxic, mediat de un receptor specific GLP-1, la care rozătoarele sunt sensibile în mod deosebit. Relevanța pentru om este considerată a fi mică, dar nu poate fi exclusă complet.

În studiile de fertilitate efectuate la șobolani, semaglutida nu a afectat performanța de împerechere sau fertilitatea la șobolani masculi. La femelele șobolan, s-a observat o creștere a perioadei de receptivitate și o ușoară reducere a numărului de *corpora lutea* (corpi luteali, ovulații), la doze asociate cu pierderea în greutate corporală maternă.

În studiile de dezvoltare embrio-fetală efectuate la șobolani, semaglutida a determinat o embriotoxicitate la valori sub expunerile relevante din punct de vedere clinic. Semaglutida a determinat reduceri semnificative ale greutății corporale materne și reducerea supraviețuirii și creșterii embrionare. La feteși s-au observat malformații scheletale și viscerale majore, incluzând efecte asupra oaselor lungi, coastelor, vertebrelor, cozii, vaselor de sânge și ventriculilor cerebrali. La șobolan, evaluările mecanismelor au indicat că embriotoxicitatea a implicat o afectare mediată de receptorul GLP-1 a alimentării cu nutrienți a embrionului în sacul vitelin. Pe baza diferențelor anatomice și funcționale ale sacului vitelin între specii și din cauza lipsei expresiei receptorului GLP-1 în sacul vitelin la primatetele non-umanoide, se consideră că este puțin probabil ca acest mecanism să fie relevant pentru om. Cu toate acestea, nu poate fi exclus un efect direct al semaglutidei asupra fătului.

În studiile de toxicitate asupra dezvoltării efectuate la iepuri și la maimuțele cynomolgus, a fost observată o creștere a incidenței avorturilor și o incidență ușor crescută a anomaliilor fetale, la expuneri relevante clinic. Constatările au coincis cu o pierdere marcată a greutateii corporale de până la 16%. Nu se cunoaște dacă aceste efecte sunt legate de scăderea consumului alimentar matern, ca efect direct al GLP-1.

Creșterea și dezvoltarea postnatală au fost evaluate la maimuțele cynomolgus. Puii au fost puțin mai mici la naștere, dar au recuperat în timpul perioadei de alăptare.

La puii de șobolani, semaglutida a determinat maturizare sexuală întârziată atât la masculi, cât și la femele. Aceste întârzieri nu au avut niciun impact asupra fertilității și capacității de reproducere, indiferent de sex sau de capacitatea femelelor de a menține sarcina.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Salcaprozat de sodiu
Povidonă K90
Celuloză microcristalină
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

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

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate. Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din Al/Al.
Cutii cu comprimate de 3 mg: 10, 30, 60, 90 și 100 comprimate.
Cutii cu comprimate de 7 mg: 10, 30, 60, 90 și 100 comprimate.
Cutii cu comprimate de 14 mg: 10, 30, 60, 90 și 100 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 03 Aprilie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

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

Novo Nordisk Pharmaceutical Industries Inc.
3612 Powhatan Road
Clayton
Carolina de Nord 27527-9217
Statele Unite ale Americii

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rybelsus 3 mg comprimate
semaglutidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat conține semaglutidă 3 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sodiu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 comprimate
30 comprimate
60 comprimate
90 comprimate
100 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare orală

Cum să luați Rybelsus

Luați pe stomacul gol în orice moment al zilei.

Înghițiți comprimatul întreg, cu o cantitate mică de apă (maxim 120 ml). Nu divizați, zdrobiți sau mestecați comprimatul.

Așteptați cel puțin 30 de minute înainte de a mânca, a bea sau a lua orice alte medicamente cu administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original de tip blister pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rybelsus 3 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rybelsus 3 mg comprimate
semaglutidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novo Nordisk A/S

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rybelsus 7 mg comprimate
semaglutidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat conține semaglutidă 7 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sodiu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 comprimate
30 comprimate
60 comprimate
90 comprimate
100 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare orală
Cum să luați Rybelsus
Luați pe stomacul gol în orice moment al zilei.
Luați comprimatul întreg, cu o cantitate mică de apă (maxim 120 ml). Nu divizați, zdrobiți sau mestecați comprimatul.
Așteptați cel puțin 30 de minute înainte de a mânca, a bea sau a lua orice alte medicamente cu administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original de tip blister pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rybelsus 7 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rybelsus 7 mg comprimate
semaglutidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novo Nordisk A/S

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rybelsus 14 mg comprimate
semaglutidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat conține semaglutidă 14 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sodiu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 comprimate
30 comprimate
60 comprimate
90 comprimate
100 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare orală
Cum să luați Rybelsus
Luați pe stomacul gol în orice moment al zilei.
Luați comprimatul întreg, cu o cantitate mică de apă (maxim 120 ml). Nu divizați, zdrobiți sau mestecați comprimatul.
Așteptați cel puțin 30 de minute înainte de a mânca, a bea sau a lua orice alte medicamente cu administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original de tip blister pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rybelsus 14 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rybelsus 14 mg comprimate
semaglutidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novo Nordisk A/S

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Rybelsus 3 mg comprimate
Rybelsus 7 mg comprimate
Rybelsus 14 mg comprimate
semaglutidă

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Rybelsus și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Rybelsus
3. Cum să luați Rybelsus
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rybelsus
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Rybelsus și pentru ce se utilizează

Rybelsus conține substanța activă semaglutidă. Este un medicament utilizat pentru a scădea concentrația de zahăr din sânge.

Rybelsus este utilizat pentru tratamentul adulților (cu vârsta de 18 ani și peste) cu diabet zaharat de tip 2 când dieta și exercițiul fizic nu sunt suficiente:

- în monoterapie – în cazul în care nu puteți utiliza metformin (alt medicament antidiabetic) sau
- în asociere cu alte medicamente antidiabetice – atunci când alte medicamente nu sunt suficiente pentru a putea controla concentrațiile de zahăr din sânge. Acestea pot fi medicamente administrate pe gură sau prin injecție, precum insulina.

Este important să continuați cu planul de dietă și exerciții fizice așa cum ați stabilit cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.

Ce este diabetul zaharat de tip 2?

Diabetul zaharat de tip 2 este o afecțiune în care corpul tău nu produce suficientă insulină, iar insulina pe care o face corpul tău nu îți scade glicemia așa cum trebuie. În unele cazuri, corpul tău poate produce prea mult zahăr în sânge. Dacă vă crește cantitatea de zahăr din sânge și rămâne crescută pe o perioadă lungă de timp, acest lucru poate duce la efecte nocive, cum ar fi probleme de inimă, boli de rinichi, tulburări ale ochilor și circulație redusă la nivelul membrelor. De aceea este important să vă mențineți nivelul zahărului din sânge într-un interval normal.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Rybelsus

Nu luați Rybelsus

- dacă sunteți alergic la semaglutidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Rybelsus, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Trasabilitate

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, înregistrați numele și numărul lotului (specificate pe cutiile exterioare și blister) medicamentului utilizat și furnizați aceste informații atunci când raportați orice reacții adverse.

Generale

Acest medicament nu este la fel ca insulina și nu trebuie utilizat dacă:

- aveți diabet zaharat de tip 1 (organismul dumneavoastră nu produce deloc insulină)
- dezvoltați cetoacidoză diabetică. Aceasta este o complicație a diabetului zaharat, în care apar concentrații mari de zahăr în sânge, dificultăți la respirație, confuzie, sete excesivă, un miros dulce al respirației sau un gust dulce sau metalic în gură.

Probleme cu stomacul și intestinele și deshidratare

În timpul tratamentului cu acest medicament, puteți prezenta greață sau vărsături, sau puteți avea diaree. Aceste reacții adverse pot cauza deshidratare (pierdere de lichide). Este important să consumați o cantitate suficientă de lichide pentru a evita deshidratarea. Acest lucru este deosebit de important mai ales dacă aveți probleme cu rinichii. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți întrebări sau nelămuriri.

Durere severă și persistentă a stomacului, care poate fi determinată de o inflamație a pancreasului

Dacă aveți durere severă și persistentă în zona stomacului, adresați-vă imediat unui medic, deoarece acestea ar putea reprezenta un semn de inflamare a pancreasului (pancreatită acută).

Concentrație mică de zahăr în sânge (hipoglicemie)

Dacă luați un medicament care conține sulfoniluree sau insulină împreună cu Rybelsus, vă poate crește riscul de a obține concentrații scăzute de zahăr în sânge (hipoglicemie). Citiți la pct. 4 informațiile despre semnele de avertizare în caz de reducere a concentrației de zahăr în sânge.

Medicul dumneavoastră vă poate sfătui să vă testați concentrația de zahăr din sânge. Acest lucru îl va ajuta să hotărască dacă trebuie modificate doza de sulfoniluree sau doza de insulină, pentru a reduce riscul de scădere a concentrației de zahăr din sânge.

Boala ochiului diabetic (retinopatie)

Îmbunătățirea rapidă a controlului glicemiei poate duce la o agravare temporară a bolii ochiului diabetic. Dacă aveți boala ochiului diabetic și aveți probleme cu ochii în timpul tratamentului cu acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Răspunsul la tratament

Dacă răspunsul la tratamentul cu semaglutidă este mai redus decât cel așteptat, acest lucru poate fi determinat de absorbția scăzută, cauzată de variabilitatea absorbției și biodisponibilitate absolută redusă. Trebuie să urmați instrucțiunile oferite la pct. 3 pentru un efect optim al semaglutidei.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de vârstă.

Rybelsus împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați medicamente care conțin următoarele:

- levotiroxină, care este utilizată pentru boala tiroidiană. Este necesar acest lucru, deoarece ar putea fi nevoie ca medicul dumneavoastră să vă verifice valorile hormonilor tiroidieni, dacă luați Rybelsus împreună cu levotiroxină.
- warfarină sau alte medicamente similare, administrate pe cale orală pentru a reduce coagularea sângelui (anticoagulante orale). Este posibil să fie necesară testarea frecventă a sângelui, pentru a verifica cât de repede vi se coagulează sângele.
- Dacă utilizați insulină, medicul dumneavoastră vă va spune cum să reduceți doza de insulină și vă va recomanda să vă monitorizați nivelul de zahăr din sânge mai frecvent, pentru a evita hiperglicemia (nivel crescut de zahăr în sânge) și cetoacidoza diabetică (o complicație a diabetului, care apare atunci când organismul nu este în măsură să descompună glucoza, deoarece nu există suficientă insulină).

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă, sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, deoarece nu se cunoaște dacă poate afecta fătul. Prin urmare, se recomandă utilizarea unor metode de contracepție în timp ce luați acest medicament. Dacă doriți să rămâneți gravidă, discutați cu medicul dumneavoastră cum să schimbați tratamentul, deoarece ar trebui să încetați să utilizați acest medicament cu cel puțin 2 luni înainte. Dacă rămâneți gravidă în timp ce utilizați acest medicament, discutați imediat cu medicul dumneavoastră, deoarece tratamentul dumneavoastră va trebui schimbat.

Nu utilizați acest medicament dacă alăptați, deoarece nu este cunoscut dacă trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Rybelsus nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Unii pacienți pot manifesta amețeli când utilizează Ryelsus. Dacă vă simțiți amețit, fiți foarte atent în timp ce conduceți vehicule sau folosiți utilaje. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru mai multe informații.

Dacă utilizați acest medicament în asociere cu o sulfoniluree sau insulină, poate să apară scăderea concentrației de zahăr din sânge (hipoglicemie), ceea ce vă poate reduce capacitatea de concentrare. Nu conduceți vehicule sau folosiți utilaje dacă aveți semne de concentrație scăzută de zahăr în sânge. Vezi pct. 2 „Atenționări și precauții” pentru informații referitoare la riscul crescut de scădere a concentrației de zahăr în sânge și pct. 4 pentru semne ale concentrației mici de zahăr în sânge. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru mai multe informații.

Rybelsus conține sodiu

Acest medicament conține 23 mg de sodiu (componenta principală a sării de gătit/masă) în fiecare comprimat. Această cantitate este echivalentă cu 1% din aportul alimentar zilnic maxim de sodiu recomandat pentru un adult.

3. Cum să luați Rybelsus

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul, dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată

- Doza inițială este de un comprimat de 3 mg o dată pe zi, timp de o lună.
- După o lună, medicul dumneavoastră va crește doza la 7 mg, o dată pe zi.
- Medicul dumneavoastră poate să crească doza la 14 mg, o dată pe zi, în cazul în care concentrația de zahăr din sânge nu este controlată suficient cu o doză de 7 mg, administrată o dată pe zi.

Medicul dumneavoastră vă va prescrie concentrația potrivită pentru dumneavoastră. Nu schimbați doza decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru. Nu este recomandat să luați două comprimate de 7 mg pentru a obține efectul unui comprimat de 14 mg, deoarece acest lucru nu a fost studiat.

Administrarea acestui medicament

- Luați comprimatul Rybelsus pe stomacul gol, în orice moment al zilei.
- Înghițiți comprimatul Rybelsus întreg, cu o cantitate mică de apă (maxim 120 ml). Nu divizați, zdrobiți sau mestecați comprimatul, deoarece nu se știe dacă acest lucru afectează absorbția semaglutidei.
- După ce ați luat comprimatul Rybelsus, așteptați cel puțin 30 de minute înainte de a lua prima masă sau băutură din zi sau alte medicamente administrate oral. Absorbția semaglutidei este redusă în cazul unei perioade de așteptare de mai puțin de 30 de minute.

Dacă luați mai mult Rybelsus decât trebuie

Dacă luați mai mult Rybelsus decât trebuie, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Este posibil să aveți reacții adverse, cum ar fi greață.

Dacă uitați să luați Rybelsus

Dacă uitați să luați o doză, săriți doza uitată și luați doza normală în ziua următoare.

Dacă încetați să luați Rybelsus

Nu încetați să utilizați acest medicament dacă nu ați discutat cu medicul dumneavoastră. Dacă încetați să utilizați medicamentul, concentrația de zahăr din sângele dumneavoastră ar putea crește.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- complicații ale bolii ochiului diabetic (retinopatie). Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți probleme cu ochii, precum modificări ale vederii, pe parcursul tratamentului cu acest medicament.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- reacții alergice severe (reacții anafilactice). Trebuie să solicitați imediat ajutor medical și să informați imediat medicul dacă aveți simptome cum sunt probleme la respirație, umflare a feței și gâtului, respirație șuierătoare, bătăi rapide ale inimii, piele palidă și rece, senzație de amețală sau slăbiciune.
- pancreas inflammat (pancreatită acută) care poate provoca dureri severe la nivelul stomacului și spatelui, care nu dispar. Trebuie să vă adresați imediat unui medic dacă prezentați astfel de simptome.

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Obstrucție la nivelul intestinului - o formă severă de constipație, însoțită de simptome suplimentare precum: durere de stomac, balonare, vărsături, etc.

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- greață – de obicei, aceasta dispare cu timpul
- diaree – de obicei, aceasta dispare cu timpul
- scădere a concentrației zahărului din sânge (hipoglicemie), atunci când acest medicament este utilizat împreună cu medicamente care conțin sulfoniluree sau insulină. Medicul dumneavoastră vă poate reduce doza acestor medicamente, înainte de a începe să utilizați acest medicament.

Semnele de avertizare ale unei concentrații mici de zahăr în sânge pot apărea brusc. Acestea pot include: transpirații reci, piele palidă și rece, dureri de cap, accelerare a bătăilor inimii, greață sau senzație intensă de foame, tulburări de vedere, somnolență sau slăbiciune, nervozitate, anxietate sau senzație de confuzie, dificultăți de concentrare sau tremor.

Medicul dumneavoastră vă va spune cum să tratați scăderea concentrației de zahăr din sânge și ce trebuie să faceți dacă observați aceste semne de avertizare.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- nivel scăzut de zahăr în sânge (hipoglicemie) atunci când acest medicament este utilizat cu medicamente antidiabetice orale, altele decât sulfoniluree sau insulină
- stare de rău (vărsături)
- deranjamente stomacale sau indigestie
- stomac inflammat („gastrită”) – simptomele includ dureri de stomac, senzație de rău (greață) sau stare de rău (vărsături)
- reflux sau arsuri la stomac – denumită și „boală de reflux gastroesofagian”
- dureri de stomac
- balonare a stomacului
- constipație
- epuizare
- scădere a poftei de mâncare
- gaze (flatulență)
- creștere a valorilor enzimelor pancreatice (cum sunt lipaza și amilaza), evidențiată în analizele de sânge
- senzație de amețelă

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- scădere în greutate
- calculi biliari
- râgâială
- puls rapid
- reacții alergice cum ar fi erupții trecătoare pe piele, mâncărime sau urticarie
- întârziere în golirea stomacului
- perceperea unui gust diferit al alimentelor sau băuturilor.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Rybelsus

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate. Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Rybelsus

- Substanța activă este semaglutidă. Fiecare comprimat conține semaglutidă 3, 7 sau 14 mg.
- Celelalte componente sunt salcaprozat de sodiu, povidonă K90, celuloză microcristalină, stearat de magneziu.

Cum arată Rybelsus și conținutul ambalajului

Comprimatele Rybelsus 3 mg sunt de culoare alb până la galben deschis și de formă ovală (7,5 mm x 13,5 mm). Acestea sunt marcate cu „3” pe o față și cu „novo” pe cealaltă față.

Comprimatele Rybelsus 7 mg sunt de culoare alb până la galben deschis și de formă ovală (7,5 mm x 13,5 mm). Acestea sunt marcate cu „7” pe o față și cu „novo” pe cealaltă față.

Comprimatele Rybelsus 14 mg sunt de culoare alb până la galben deschis și de formă ovală (7,5 mm x 13,5 mm). Acestea sunt marcate cu „14” pe o față și cu „novo” pe cealaltă față.

Comprimatele de 3 mg, 7 mg și 14 mg sunt disponibile în blistere din Al/Al, în cutii care conțin 10, 30, 60, 90 și 100 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>

Anexa IV
**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere
pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS-urile pentru semaglutidă, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile din rapoartele spontane privind interacțiunea dintre semaglutidă și alți derivați cumarinici, incluzând o strânsă relație temporală în șase cazuri, un răspuns pozitiv la întreruperea administrării în unul din cazuri și un răspuns pozitiv la întreruperea administrării urmat de un răspuns pozitiv la reluarea administrării în alt caz, PRAC consideră că există o relație de cauzalitate cu un grad cel puțin rezonabil de posibilitate, între semaglutidă și interacțiunea cu alți derivați cumarinici. PRAC a concluzionat că este necesară actualizarea informațiilor referitoare la medicamentele care conțin semaglutidă.

Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate și datele disponibile din rapoartele spontane privind obstrucția intestinală, incluzând o strânsă relație temporală în 17 cazuri, un răspuns pozitiv la întreruperea administrării în zece cazuri și un răspuns pozitiv la întreruperea administrării urmat de un răspuns pozitiv la reluarea administrării în alt caz, PRAC consideră că există o relație de cauzalitate cu un grad cel puțin rezonabil de posibilitate între semaglutidă și obstrucția intestinală. PRAC a concluzionat că este necesară actualizarea informațiilor referitoare la medicamentele care conțin semaglutidă.

După evaluarea recomandării formulate de PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării .

Motivele modificării condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice privind semaglutida, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin semaglutidă rămâne neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.