

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Rybelsus 3 mg tablety
Rybelsus 7 mg tablety
Rybelsus 14 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Rybelsus 3 mg tablety

Každá tableta obsahuje 3 mg semaglutidu*.

Rybelsus 7 mg tablety

Každá tableta obsahuje 7 mg semaglutidu*.

Rybelsus 14 mg tablety

Každá tableta obsahuje 14 mg semaglutidu*.

*analóg ľudského glukagónu podobnému peptidu-1 (GLP-1) vyrobený technológiou rekombinantnej DNA v bunkách *Saccharomyces cerevisiae*.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta, bez ohľadu na silu semaglutidu, obsahuje 23 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Rybelsus 3 mg tablety

Biela až svetložltá oválna tableta (7,5 mm x 13,5 mm) s označením „3” na jednej strane a „novo” na druhej strane.

Rybelsus 7 mg tablety

Biela až svetložltá oválna tableta (7,5 mm x 13,5 mm) s označením „7” na jednej strane a „novo” na druhej strane.

Rybelsus 14 mg tablety

Biela až svetložltá oválna tableta (7,5 mm x 13,5 mm) s označením „14” na jednej strane a „novo” na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rybelsus je určený na liečbu dospelých s nedostatočne kompenzovaným diabetes mellitus 2. typu na zlepšenie glykemickej kontroly ako doplnok diéty a cvičenia

- ako monoterapia, keď sa metformín považuje za nevhodný z dôvodu intolerancie alebo kontraindikácií,
- v kombinácii s inými liekmi na liečbu diabetu.

Pre výsledky štúdie, týkajúcej sa kombinácií, účinky na kontrolu glykémie a kardiovaskulárne príhody a sledované populácie, pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Počiatočná dávka je 3 mg semaglutidu jedenkrát denne počas 1 mesiaca. Po 1 mesiaci sa má dávka zvýšiť na udržiavaciu dávku 7 mg jedenkrát denne. Najmenej po 1 mesiaci s dávkou 7 mg jedenkrát denne sa môže dávka zvýšiť na udržiavaciu dávku 14 mg jedenkrát denne, čím sa podporí zlepšenie glykemickej kontroly.

Maximálna odporučená denná dávka semaglutidu je 14mg. Užitie dvoch 7 mg tabliet na účel dosiahnutia účinku 14 mg dávky nebolo študované, a preto sa neodporúča.

Pre informácie o zmene medzi perorálnym a subkutánnym (s.c.) semaglutidom, pozri časť 5.2.

Keď sa semaglutid používa v kombinácii s metformínom a/alebo inhibítorom sodíkovo-glukózového kotransportéru-2 (SGLT2i) alebo tiazolidíniómom, môže sa pokračovať s aktuálnou dávkou metformínu a/alebo SGLT2i alebo tiazolidíniónu.

Keď sa semaglutid používa v kombinácii so sulfonylureou alebo s inzulínom, môže sa zväziť zníženie dávky sulfonylurey alebo inzulínu, aby sa znížilo riziko hypoglykémie (pozri časť 4.4 a 4.8).

Samokontrola hladiny glukózy v krvi nie je potrebná na úpravu dávky semaglutidu. Monitorovanie glukózy v krvi je potrebné na úpravu dávky sulfonylmočoviny a inzulínu, najmä pri začatí liečby semaglutidom a pri znížení dávky inzulínu. Odporúča sa postupný prístup k redukcii dávky inzulínu.

Vynechaná dávka

Ak vynecháte dávku, vynechaná dávka sa má preskočiť a ďalšia dávka sa má užiť nasledujúci deň.

Špecifické populácie

Staršie osoby

Dávku nie je potrebné upravovať podľa veku. Terapeutické skúsenosti u pacientov vo veku ≥ 75 rokov sú obmedzené (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky u pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek. Skúsenosti s použitím semaglutidu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sú obmedzené. Semaglutid sa neodporúča u pacientov s ochorením obličiek v poslednom štádiu (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie pečene. Skúsenosti s použitím semaglutidu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sú obmedzené. Pri liečbe týchto pacientov semaglutidom sa má postupovať opatrne (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Rybelsus u detí a dospelých vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Rybelsus je tableta na perorálne použitie jedenkrát denne.

- Tento liek sa má užiť nalačno kedykoľvek počas dňa.
- Má sa prehltnúť celý s dúškom vody (s polovicou pohára vody ekvivalentnou 120 ml). Tablety sa nemajú deliť, drviť ani žuť, pretože nie je známe, či to ovplyvní absorpciu semaglutidu.
- Pacienti môžu jesť, piť alebo užívať iné lieky najskôr 30 minút po užití tohto lieku. Čakanie kratšie ako 30 minút znižuje absorpciu semaglutidu (pozri časti 4.5 a 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Pecitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Všeobecné

Semaglutid sa nemá používať u pacientov s diabetes mellitus 1. typu ani na liečbu diabetickej ketoacidózy. Diabetická ketoacidóza bola hlásená u inzulín-dependentných pacientov, u ktorých došlo k rýchlemu prerušeniu alebo zníženiu dávky inzulínu po začatí liečby agonistom receptora GLP-1 (pozri časť 4.2).

Nie sú žiadne terapeutické skúsenosti u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca triedy IV podľa klasifikácie New York Heart Association (NYHA), a preto sa použitie semaglutidu u týchto pacientov neodporúča.

U pacientov s bariatrickou operáciou nie sú so semaglutidom žiadne terapeutické skúsenosti.

Účinky na gastrointestinálny trakt a dehydratácia

Použitie agonistov receptora GLP-1 môže byť spojené s gastrointestinálnymi nežiaducimi reakciami, ktoré môžu spôsobiť dehydratáciu, čo môže v zriedkavých prípadoch viesť k zhoršeniu funkcie obličiek (pozri časť 4.8). Pacienti liečení semaglutidom majú byť poučení o možnom riziku dehydratácie v súvislosti s gastrointestinálnymi nežiaducimi účinkami a musia prijať preventívne opatrenia, aby sa predišlo deplécii tekutín.

Akútna pankreatitída

Akútna pankreatitída bola pozorovaná pri používaní agonistov receptora GLP-1. Pacienti majú byť informovaní o typických príznakoch akútnej pankreatitídy. V prípade podozrenia na pankreatitídu sa

má semaglutid vysadiť. Ak sa pankreatitída potvrdí, semaglutid sa nemá znovu používať. U pacientov s pankreatitídou v anamnéze sa má postupovať opatrne.

Hypoglykémia

Pacienti liečení semaglutidom v kombinácii so sulfonylureou alebo s inzulínom môžu mať zvýšené riziko hypoglykémie (pozri časť 4.8). Riziko hypoglykémie možno redukovať znížením dávky sulfonylurey alebo inzulínu na začiatku liečby semaglutidom (pozri časť 4.2).

Diabetická retinopatia

U pacientov s diabetickou retinopatiou liečených inzulínom a s.c. semaglutidom bolo pozorované zvýšené riziko rozvoja komplikácií spojených s diabetickou retinopatiou, čo je riziko, ktoré nemožno vylúčiť pri perorálnom podávaní semaglutidu (pozri údaje v časti 4.8). Pri používaní semaglutidu u pacientov s diabetickou retinopatiou sa má postupovať opatrne. Týchto pacientov je potrebné dôkladne sledovať a liečiť podľa klinických odporúčaní. Rýchle zlepšenie kontroly glukózy bolo spojené s dočasným zhoršením diabetickej retinopatie, ale nemožno vylúčiť iné mechanizmy. Dlhodobá kontrola glykémie znižuje riziko diabetickej retinopatie.

Odpoveď na liečbu

Pre optimálny účinok semaglutidu sa odporúča dodržať dávkovací režim. Ak je odpoveď na liečbu so semaglutidom nižšia ako sa očakávalo, ošetrojúci lekár by si mal byť vedomý toho, že absorpcia semaglutidu je vysoko variabilná a môže byť minimálna (2-4% pacientov nebude mať žiadnu expozíciu) a že absolútna biologická dostupnosť semaglutidu je nízka.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje 23 mg sodíka v jednej tablete, čo zodpovedá 1 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Semaglutid spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka, čo môže mať vplyv na absorpciu ďalších perorálne podávaných liekov.

Účinky semaglutidu na iné lieky

Tyroxín

Celková expozícia (AUC) tyroxínu (prispôsobená pre endogénne hladiny) sa po podaní jednej dávky levotyroxínu zvýšila o 33 %. Maximálna expozícia (C_{max}) zostala nezmenená. Pri liečbe pacientov semaglutidom súbežne s levotyroxínom sa má zväziť monitorovanie parametrov štítnej žľazy.

Warfarín a iné deriváty kumarínu

Semaglutid nespôsobil zmenu AUC ani C_{max} R- a S-warfarínu po podaní jednorazovej dávky warfarínu a farmakodynamické účinky warfarínu merané pomocou INR (International Normalised Ratio) neboli ovplyvnené v klinicky významnej miere. Počas súbežného užívania acenokumarolu a semaglutidu však boli hlásené prípady zníženého INR. Po začatí liečby semaglutidom sa však u pacientov liečených warfarínom alebo inými kumarínovými derivátmi odporúča časté sledovanie INR.

Rosuvastatín

AUC rosuvastatínu sa pri súbežnom podávaní so semaglutidom zvýšila o 41 % [90% CI: 24; 60]. Na základe širokého terapeutického indexu rosuvastatínu sa magnitúda zmien v expozícii nepovažuje za klinicky významnú.

Digoxín, perorálne kontraceptíva, metformín, furosemid

Pri súbežnom podávaní so semaglutidom nebola pozorovaná žiadna klinicky významná zmena AUC alebo C_{\max} digoxínu, perorálnych antikoncepčných prípravkov (obsahujúcich etinylestradiol a levonorgestrel), metformínu alebo furosemidu.

Interakcie s liekmi s veľmi nízkou biologickou dostupnosťou (F: 1%) neboli hodnotené.

Účinky iných liekov na semaglutid

Omeprazol

Pri užívaní s omeprazolom sa nepozorovala žiadna klinicky významná zmena AUC alebo C_{\max} semaglutidu.

V skúšaní skúmajúcom farmakokinetiku semaglutidu súbežne podávaného s piatimi inými tabletami sa AUC semaglutidu znížila o 34 % a C_{\max} o 32 %. To naznačuje, že prítomnosť viacerých tabliet v žalúdku ovplyvňuje absorpciu semaglutidu, ak sa podávajú súbežne v rovnakom čase. Po podaní semaglutidu by pacienti mali počkať 30 minút pred užitím iných perorálnych liekov (pozri časť 4.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženám vo fertilnom veku sa počas liečby semaglutidom odporúča používať antikoncepciu.

Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Sú iba obmedzené údaje o použití semaglutidu u gravidných žien. Semaglutid sa preto nemá používať počas gravidity. Ak si pacientka želá otehotnieť alebo otehotnie, semaglutid sa má vysadiť. Semaglutid sa má vysadiť aspoň 2 mesiace pred plánovanou graviditou kvôli dlhému polčasu eliminácie (pozri časť 5.2).

Dojčenie

U laktujúcich potkanov sa semaglutid, sodný salkaprozát a/alebo jeho metabolity vylučovali do mlieka. Keďže riziko pre dojčené dieťa sa nedá vylúčiť, Rybelsus sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Účinok semaglutidu na fertilitu u ľudí nie je známy. Semaglutid neovplyvnil samčiu fertilitu u potkanov. U samíc potkanov sa pozorovalo predĺženie estrálneho cyklu a mierny zníženie počtu ovulácií pri dávkach spojených so znížením telesnej hmotnosti matky (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Semaglutid nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak závraty sa však môžu vyskytnúť hlavne počas zvyšovania dávky. Ak sa objavia závraty, je potrebné viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje s opatrnosťou.

Keď sa používa v kombinácii so sulfonylureou alebo s inzulínom, pacientov je potrebné upozorniť, aby prijali opatrenia na zabránenie vzniku hypoglykémie počas vedenia vozidiel a obsluhy strojov (pozri časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V 10 skúšaní vo fáze 3a bolo 5 707 pacientov vystavených semaglutidu samostatne alebo v kombinácii s ďalšími liekmi znižujúcimi hladinu glukózy. Trvanie liečby bolo v rozsahu 26 až 78 týždňov. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v klinických skúšaní boli poruchy gastrointestinálneho traktu vrátane nauzey (veľmi časté), hnačky (veľmi časté) a vracania (časté).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 1 uvádza zoznam nežiaducich reakcií zistených v skúšaní fázy 3 (ďalej opísané v časti 5.1) a v postmarketingových hláseniach u pacientov s diabetes mellitus 2. typu. Frekvencie nežiaducich reakcií (okrem komplikácií diabetickej retinopatie, pozri poznámku pod čiarou v Tabuľke 1) sú založené na súbore skúšaní vo fáze 3a s vylúčením kardiovaskulárnej štúdie.

Reakcie sú uvedené nižšie a sú rozdelené podľa triedy orgánových systémov a absolútnej frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1 Frekvencia nežiaducich reakcií perorálneho semaglutidu

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému			Hypersenzitivita ^c	Anafylaktická reakcia	
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypoglykémia a pri použití s inzulínom alebo so sulfonylureou ^a	Hypoglykémia pri použití s inými orálnymi antidiabetikami ^a Znížená chuť do jedla			
Poruchy oka		Komplikácie spojené s diabeticou retinopatiou ^b			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Zvýšená srdcová frekvencia		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea Hnačka	Vracanie Bolesť brucha Abdominálna distenzia Zápcha Dyspepsia Gastritída Gastroezofágová refluxová choroba Nadúvanie	Grganie Oneskorené vyprázdňovanie žalúdka	Akútna pankreatitída ^a	Črevná obštrukcia ^d
Poruchy pečene a žľových ciest			Cholelitiáza		
Celkové poruchy		Únava			

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
a reakcie v mieste podania					
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšená hladina lipázy Zvýšená hladina amylázy	Znížená telesná hmotnosť		
Poruchy nervového systému		Závrat	Dysgeuzia		

^{a)} Hypoglykémia definovaná ako hladina glukózy v krvi < 3,0 mmol/l alebo < 54 mg/dl

^{b)} Komplikácie spojené s diabetickou retinopatiou zahŕňajú retinálnu fotokoaguláciu, liečbu intravitreálnymi implantátmi, vitreálnu hemorágiu a slepotu súvisiacu s diabetom (menej časté). Frekvencia je založená na skúšaní zameranom na kardiovaskulárne výsledky so subkutánne podávaným semaglutidom, ale nemožno vylúčiť, že sa identifikované riziko komplikácií spojených s diabetickou retinopatiou tiež vzťahuje na Rybelsus.

^{c)} Skupinový termín zahŕňajúci aj nežiaduce udalosti súvisiace s precitlivosťou, ako je vyrážka a žihľavka.

^{d)} Z postmarketingových hlásení.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hypoglykémia

Závažná hypoglykémia sa primárne pozorovala pri použití semaglutidu so sulfonylureou (< 0,1 % účastníkov, < 0,001 prípadov/pacientorok) alebo s inzulínom (1,1 % účastníkov, 0,013 prípadov/pacientorok). Málo prípadov (0,1 % účastníkov, 0,001 prípadov/pacientorok) bolo pozorovaných pri semaglutide v kombinácii s perorálnymi antidiabetikami inými ako sulfonylurea.

Gastrointestinálne nežiaduce reakcie

Nauzea sa vyskytla u 15 %, hnačka u 10 % a vracanie u 7 % pacientov liečených semaglutidom. Väčšina prípadov bola mierne až stredne závažná a trvala krátko. Tieto prípady viedli k vysadeniu liečby u 4 % účastníkov. Prípady boli najčastejšie hlásené počas prvých mesiacov liečby.

Posudkom potvrdená akútna pankreatitída bola hlásená v skúšaniach fázy 3a, pre semaglutid (<0,1%) a pre komparátor (0,2%). V skúšaní zameranom na kardiovaskulárne výsledky bola posudkom potvrdená frekvencia akútnej pankreatitídy 0,1% pre semaglutid a 0,2% pre placebo (pozri časť 4.4.).

Komplikácie spojené s diabetickou retinopatiou

2-ročné klinické skúšanie so subkutánne podávaným semaglutidom skúmalo 3 297 pacientov s diabetom 2. typu s vysokým kardiovaskulárnym rizikom, dlhým trvaním diabetu a slabo kompenzovanou glykémiou. V tomto skúšaní sa posudzované prípady komplikácií spojených s diabetickou retinopatiou vyskytli u väčšieho počtu pacientov liečených subkutánne podávaným semaglutidom (3,0 %) v porovnaní s placebom (1,8 %). Pozorovalo sa to u pacientov liečených inzulínom so známou diabetickou retinopatiou. Rozdiel v liečbe sa prejavil na začiatku a pretrvával počas skúšania. Systematické hodnotenie komplikácií spojených s diabetickou retinopatiou sa vykonalo len počas skúšania zameraného na kardiovaskulárne výsledky so subkutánne podávaným semaglutidom. V klinických skúšaniach s liekom Rybelsus s trvaním do 18 mesiacov zahŕňajúcich 6 352 pacientov s diabetom 2. typu boli nežiaduce účinky spojené s diabetickou retinopatiou hlásené v podobných počtoch u účastníkov liečených semaglutidom (4,2 %) a komparátormi (3,8 %).

Imunogenicitá

V súlade s potenciálne imunogénnymi vlastnosťami liekov obsahujúcimi proteíny alebo peptidy sa u pacientov po liečbe semaglutidom môžu vytvoriť protilátky. Podiel účastníkov s pozitívnym testom na protilátky proti semaglutidu v akomkoľvek čase po začiatku bol nízky (0,5 %) a na konci skúšania žiadni účastníci nemali neutralizačné protilátky proti semaglutidu ani protilátky proti semaglutidu s neutralizačným účinkom na endogénny GLP-1.

Zvýšenie srdcovej frekvencie

Zvýšená srdcová frekvencia bola pozorovaná pri agonistoch receptora GLP-1. V skúšaníach vo fáze 3a boli u pacientov liečených liekom Rybelsus pozorované priemerné zmeny o 0 až 4 údery za minútu (bpm) od východiskovej hodnoty 69 až 76.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Účinky predávkovania semaglutidom v klinických skúšaníach môžu byť spojené s poruchami gastrointestinálneho traktu. V prípade predávkovania sa má začať vhodná podporná liečba podľa klinických prejavov a príznakov pacienta. Môže byť potrebné predĺženie obdobia sledovania a liečby príznakov berúc do úvahy dlhý polčas premeny semaglutidu trvajúci približne 1 týždeň (pozri časť 5.2). Na predávkovanie semaglutidom neexistuje špecifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, analógy glukagónu podobného peptidu-1 (GLP-1), ATC kód: A10BJ06

Mechanizmus účinku

Semaglutid je analóg GLP-1 s 94 % sekvenčnou homológiou s ľudským GLP-1. Semaglutid pôsobí ako agonista receptora GLP-1, selektívne sa viaže a aktivuje receptor GLP-1, cieľ natívneho GLP-1.

GLP-1 je fyziologický hormón, ktorý zohráva viacero úloh pri regulácii glukózy a chuti do jedla a v kardiovaskulárnom systéme. Účinky na glukózu a chuť do jedla sú špecificky sprostredkované receptormi GLP-1 v pankrease a mozgu.

Semaglutid znižuje glykémiu spôsobom závislým od glukózy stimuláciou sekrécie inzulínu a znížením sekrécie glukagónu, keď je glykémia vysoká. Mechanizmus znižovania glykémie zahŕňa aj mierne spomalenie vyprázdňovania žalúdka v skorej postprandiálnej fáze. Počas hypoglykémie semaglutid znižuje sekréciu inzulínu a nenaruša sekréciu glukagónu. Mechanizmus účinku semaglutidu nie je závislý od cesty podávania.

Semaglutid znižuje telesnú hmotnosť a množstvo telesného tuku prostredníctvom zníženia energetického príjmu vrátane celkového zníženia chuti do jedla. Okrem toho semaglutid znižuje preferenciu pre jedlá s vysokým obsahom tukov.

Receptory GLP-1 sú lokalizované v srdci, cievach, imunitnom systéme a obličkách. Semaglutid má v klinických štúdiách prínosný účinok na plazmatické lipidy, znižuje systolický krvný tlak a znižuje zápal. V štúdiách na zvieratách semaglutid spomaľoval rozvoj aterosklerózy prevenciou progresie aortálneho plaku a redukoval zápal v plaku.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamické hodnotenia opísané nižšie boli vykonané po 12 týždňoch liečby perorálne podávaným semaglutidom.

Glukóza nalačno a po jedle

Semaglutid znižuje koncentrácie glukózy nalačno a po jedle. U pacientov s diabetom 2. typu viedla liečba semaglutidom k relatívnym zníženiam oproti placebo: hladina glukózy nalačno o 22 % [13, 30] a hladina glukózy po jedle o 29 % [19, 37].

Sekrécia glukagónu

Semaglutid znižuje koncentrácie glukagónu po jedle. U pacientov s diabetom 2. typu viedol semaglutid k nasledujúcim relatívnym zníženiam glukagónu v porovnaní s placebom: glukagón po jedle o 29 % [15, 41] a priemerná redukcia glukagónu za 24 hodín o 12 % [7, 17].

Vyprázdňovanie žalúdka

Semaglutid spôsobuje malé oneskorenie začiatku vyprázdňovania žalúdka po jedle, s expozíciou paracetamolu (AUC_{0-1h}) 31% [13; 46] nižšie v prvej hodine po jedle, čím sa zníži rýchlosť, pri ktorej sa glukóza po jedle objavuje v krvnom obeh.

Lipidy nalačno a po jedle

Semaglutid v porovnaní s placebom znižoval koncentrácie triglyceridov a VLDL (lipoproteíny s veľmi nízkou hustotou) cholesterolu nalačno o 19 % [8, 28] a 20 % [5, 33] v uvedenom poradí. Postprandiálna odpoveď triglyceridov a VLDL cholesterolu na jedlo s vysokým obsahom tuku sa znížila o 24 % [9, 36] a 21 % [7, 32] v uvedenom poradí. ApoB48 sa znížil v stave na lačno aj po jedle o 25 % [2, 42] a 30 % [15, 43] v uvedenom poradí.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť lieku Rybelsus boli hodnotené v ôsmich globálnych, randomizovaných, kontrolovaných skúšaniach vo fáze 3a. V siedmich skúšaniach bolo primárnym cieľom hodnotenie glykemickej účinnosti, v jednom skúšaní bolo primárnym cieľom hodnotenie kardiovaskulárnych výsledkov.

Skúšania zahŕňali 8 842 randomizovaných pacientov s diabetom 2. typu (5 169 liečených semaglutidom) vrátane 1 165 pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. Pacienti mali priemerne 61 rokov (rozsah 18 až 92 rokov), pričom 40 % pacientov malo ≥ 65 rokov a 8 % ≥ 75 rokov. Účinnosť semaglutidu sa porovnávala s placebom alebo aktívnymi kontrolami (sitagliptín, empagliflozín a liraglutid).

Účinnosť semaglutidu nebola ovplyvnená počiatočným vekom, pohlavím, rasou, etnickou príslušnosťou, telesnou hmotnosťou, BMI, trvaním diabetu, ochorením horného gastrointestinálneho traktu ani úrovňou poruchy funkcie obličiek.

PIONEER 1 – Monoterapia

V 26-týždňovom dvojito zaslepenom skúšaní bolo 703 pacientov s diabetom 2. typu neadekvátne kompenzovaných diétou a cvičením randomizovaných do skupín 3 mg semaglutidu, 7 mg semaglutidu, 14 mg semaglutidu alebo placebo jedenkrát denne.

Tabuľka 2 Výsledky 26-týždňového monoterapeutického skúšania porovnávajúceho semaglutid s placebom (PIONEER 1)

	Semaglutid 7 mg	Semaglutid 14 mg	Placebo
Celý analytický súbor (N)	175	175	178
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota	8,0	8,0	7,9
Zmena oproti východiskovej hodnote ¹	-1,2	-1,4	-0,3
Rozdiel oproti placebo ¹ [95 % CI]	-0,9 [-1,1; -0,6]*	-1,1 [-1,3; -0,9]*	-
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7,0 %	69 [§]	77 [§]	31
Glykémia nalačno (mmol/l)			

	Semaglutid 7 mg	Semaglutid 14 mg	Placebo
Východisková hodnota	9,0	8,8	8,9
Zmena oproti východiskovej hodnote ¹	-1,5	-1,8	-0,2
Rozdiel oproti placebo ¹ [95 % CI]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,1; -1,2] [§]	-
Telesná hmotnosť (kg)			
Východisková hodnota	89,0	88,1	88,6
Zmena oproti východiskovej hodnote ¹	-2,3	-3,7	-1,4
Rozdiel oproti placebo ¹ [95 % CI]	-0,9 [-1,9; 0,1]	-2,3 [-3,1; -1,5]*	-

¹ Nezávisle od vysadenia liečby alebo začiatku záchranej liečby (model zmesi vzorcov využívajúci viaceré imputácie).

* p < 0,001 (neupravená 2-stranná) pre nadradenosť, kontrolovaná ohľadom multiplicity. § p < 0,05, nekontrolované ohľadom multiplicity, u pacientov dosahujúcich HbA_{1c} < 7,0 %, p-hodnota je pre pomer pravdepodobnosti .

PIONEER 2 – Semaglutid oproti empagliflozínu, oba v kombinácii s metformínom

V 52-týždňovom otvorenom skúšaní bolo 822 pacientov s diabetom 2. typu randomizovaných do skupín 14 mg semaglutidu jedenkrát denne alebo 25 mg empagliflozínu jedenkrát denne, oba v kombinácii s metformínom.

Tabuľka 3 Výsledky 52-týždňového skúšania porovnávajúceho semaglutid s empagliflozínom (PIONEER 2)

	Semaglutid 14 mg	Empagliflozín 25 mg
Celý analytický súbor (N)	411	410
26. týždeň		
HbA_{1c} (%)		
Východisková hodnota	8,1	8,1
Zmena oproti východiskovej hodnote ¹	-1,3	-0,9
Rozdiel oproti empagliflozínu ¹ [95 % CI]	-0,4 [-0,6; -0,3]*	-
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7,0 %	67 [§]	40
Glykémia nalačno (mmol/l)		
Východisková hodnota	9,5	9,7
Zmena oproti východiskovej hodnote ¹	-2,0	-2,0
Rozdiel oproti empagliflozínu ¹ [95 % CI]	0,0 [-0,2; 0,3]	-
Telesná hmotnosť (kg)		
Východisková hodnota	91,9	91,3
Zmena oproti východiskovej hodnote ¹	-3,8	-3,7
Rozdiel oproti empagliflozínu ¹ [95 % CI]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
52. týždeň		
HbA_{1c} (%)		
Zmena oproti východiskovej hodnote ¹	-1,3	-0,9
Rozdiel oproti empagliflozínu ¹ [95 % CI]	-0,4 [-0,5; -0,3] [§]	-
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7,0 %	66 [§]	43
Telesná hmotnosť (kg)		
Zmena oproti východiskovej hodnote ¹	-3,8	-3,6
Rozdiel oproti empagliflozínu ¹ [95 % CI]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

¹ Nezávisle od vysadenia liečby alebo začiatku záchranej liečby (model zmesi vzorcov využívajúci viaceré imputácie).

* p < 0,001 (neupravená 2-stranná) pre nadradenosť, kontrolovaná ohľadom multiplicity. § p < 0,05, nekontrolované ohľadom multiplicity, u pacientov dosahujúcich HbA_{1c} < 7,0 %, p-hodnota je pre pomer pravdepodobnosti.

PIONEER 3 – Semaglutid oproti sitagliptínu, oba v kombinácii s metformínom alebo metformínom so sulfonylureou

V 78-týždňovom dvojito zaslepenom, dvojito maskovanom skúšaní bolo 1 864 pacientov s diabetom 2. typu randomizovaných do skupín 3 mg semaglutidu, 7 mg semaglutidu, 14 mg semaglutidu alebo 100 mg sitagliptínu jedenkrát denne, všetky v kombinácii so samostatným metformínom alebo

metformínom a sulfonylureou. Zníženia HbA_{1c} a telesnej hmotnosti sa zachovali počas 78-týždňového trvania skúšania.

Tabuľka 4 Výsledky 78-týždňového skúšania porovnávajúceho semaglutid so sitagliptínom (PIONEER 3)

	Semaglutid 7 mg	Semaglutid 14 mg	Sitagliptín 100 mg
Celý analytický súbor (N)	465	465	467
26. týždeň			
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota	8,4	8,3	8,3
Zmena oproti východiskovej hodnote ¹	-1,0	-1,3	-0,8
Rozdiel oproti sitagliptínu ¹ [95 % CI]	-0,3 [-0,4; -0,1]*	-0,5 [-0,6; -0,4]*	-
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7,0 %	44 [§]	56 [§]	32
Glykémia nalačno (mmol/l)			
Východisková hodnota	9,4	9,3	9,5
Zmena oproti východiskovej hodnote ¹	-1,2	-1,7	-0,9
Rozdiel oproti sitagliptínu ¹ [95 % CI]	-0,3 [-0,6; 0,0] [§]	-0,8 [-1,1; -0,5] [§]	-
Telesná hmotnosť (kg)			
Východisková hodnota	91,3	91,2	90,9
Zmena oproti východiskovej hodnote ¹	-2,2	-3,1	-0,6
Rozdiel oproti sitagliptínu ¹ [95 % CI]	-1,6 [-2,0; -1,1]*	-2,5 [-3,0; -2,0]*	-
78. týždeň			
HbA_{1c} (%)			
Zmena oproti východiskovej hodnote ¹	-0,8	-1,1	-0,7
Rozdiel oproti sitagliptínu ¹ [95 % CI]	-0,1 [-0,3; -0,0] [§]	-0,4 [-0,6; -0,3] [§]	-
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7,0 %	39 [§]	45 [§]	29
Telesná hmotnosť (kg)			
Zmena oproti východiskovej hodnote ¹	-2,7	-3,2	-1,0
Rozdiel oproti sitagliptínu ¹ [95 % CI]	-1,7 [-2,3; -1,0] [§]	-2,1 [-2,8; -1,5] [§]	-

¹ Nezávisle od vysadenia liečby alebo začiatku záchranej liečby (model zmesi vzorcov využívajúci viaceré imputácie).

* p < 0,001 (neupravená 2-stranná) pre nadradenosť, kontrolovaná ohľadom multiplicity. § p < 0,05, nekontrolované ohľadom multiplicity, u pacientov dosahujúcich HbA_{1c} < 7,0 %, p-hodnota je pre pomer pravdepodobnosti.

PIONEER 4 – Semaglutid oproti liraglutidu a placebo, všetko v kombinácii s metformínom alebo metformínom a inhibítorom SGLT2

V 52-týždňovom dvojito zaslepenom, dvojito maskovanom skúšaní bolo 711 pacientov s diabetom 2. typu randomizovaných do skupín 14 mg semaglutidu, 1,8 mg liraglutidu podávaného subkutánnou injekciou alebo placebo jedenkrát denne, všetko v kombinácii s metformínom alebo metformínom a inhibítorom SGLT2.

Tabuľka 5 Výsledky 52-týždňového skúšania porovnávajúceho semaglutid s liraglutidom a placebo (PIONEER 4)

	Semaglutid 14 mg	Liraglutid 1,8 mg	Placebo
Celý analytický súbor (N)	285	284	142
26. týždeň			
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota	8,0	8,0	7,9
Zmena oproti východiskovej hodnote ¹	-1,2	-1,1	-0,2
Rozdiel oproti liraglutidu ¹ [95 % CI]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-	-
Rozdiel oproti placebo ¹ [95 % CI]	-1,1 [-1,2; -0,9]*	-	-
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7,0 %	68 ^{§,a}	62	14
Glykémia nalačno (mmol/l)			
Východisková hodnota	9,3	9,3	9,2

	Semaglutid 14 mg	Liraglutid 1,8 mg	Placebo
Zmena oproti východiskovej hodnote ¹	-2,0	-1,9	-0,4
Rozdiel oproti liraglutidu ¹ [95 % CI]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Rozdiel oproti placebo ¹ [95 % CI]	-1,6 [-2,0; -1,3] [§]	-	-
Telesná hmotnosť (kg)			
Východisková hodnota	92,9	95,5	93,2
Zmena oproti východiskovej hodnote ¹	-4,4	-3,1	-0,5
Rozdiel oproti liraglutidu ¹ [95 % CI]	-1,2 [-1,9; -0,6]*	-	-
Rozdiel oproti placebo ¹ [95 % CI]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-
52. týždeň			
HbA_{1c} (%)			
Zmena oproti východiskovej hodnote ¹	-1,2	-0,9	-0,2
Rozdiel oproti liraglutidu ¹ [95 % CI]	-0,3 [-0,5; -0,1] [§]	-	-
Rozdiel oproti placebo ¹ [95 % CI]	-1,0 [-1,2; -0,8] [§]	-	-
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7,0 %	61 ^{§,a}	55	15
Telesná hmotnosť (kg)			
Zmena oproti východiskovej hodnote ¹	-4,3	-3,0	-1,0
Rozdiel oproti liraglutidu ¹ [95 % CI]	-1,3 [-2,1; -0,5] [§]	-	-
Rozdiel oproti placebo ¹ [95 % CI]	-3,3 [-4,3; -2,4] [§]	-	-

¹ Nezávisle od vysadenia liečby alebo začiatku záchranej liečby (model zmesi vzorcov využívajúci viaceré imputácie).

* p < 0,001 (neupravená 2-stranná) pre nadradenosť, kontrolovaná ohľadom multiplicity. § p < 0,05, nekontrolované ohľadom multiplicity, u pacientov dosahujúcich HbA_{1c} < 7,0 %, p-hodnota je pre pomer pravdepodobnosti.

PIONEER 5 – Semaglutid oproti placebo, oba v kombinácii so samostatným bazálnym inzulínom, metformínom a bazálnym inzulínom alebo metformínom a/alebo sulfonylureou u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek

V 26-týždňovom dvojito zaslepenom skúšaní bolo 324 pacientov s diabetom 2. typu a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR 30 – 59 ml/min/1,73 m²) randomizovaných do skupín 14 mg semaglutidu alebo placebo jedenkrát denne. Skúšaný liek bol pridaný k pacientovmu stabilnému antidiabetickému režimu pred skúšaním.

Tabuľka 6 Výsledky 26-týždňového skúšania porovnávajúceho semaglutid a placebo u pacientov s diabetom 2. typu a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (PIONEER 5)

	Semaglutid 14 mg	Placebo
Celý analytický súbor (N)	163	161
HbA_{1c} (%)		
Východisková hodnota	8,0	7,9
Zmena oproti východiskovej hodnote ¹	-1,0	-0,2
Rozdiel oproti placebo ¹ [95 % CI]	-0,8 [-1,0; -0,6]*	-
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7,0 %	58 [§]	23
Glykémia nalačno (mmol/l)		
Východisková hodnota	9,1	9,1
Zmena oproti východiskovej hodnote ¹	-1,5	-0,4
Rozdiel oproti placebo ¹ [95 % CI]	-1,2 [-1,7; -0,6] [§]	-
Telesná hmotnosť (kg)		
Východisková hodnota	91,3	90,4
Zmena oproti východiskovej hodnote ¹	-3,4	-0,9
Rozdiel oproti placebo ¹ [95 % CI]	-2,5 [-3,2; -1,8]*	-

¹ Nezávisle od vysadenia liečby alebo začiatku záchranej liečby (model zmesi vzorcov využívajúci viaceré imputácie).

* p < 0,001 (neupravená 2-stranná) pre nadradenosť, kontrolovaná ohľadom multiplicity. § p < 0,05, nekontrolované ohľadom multiplicity, u pacientov dosahujúcich HbA_{1c} < 7,0 %, p-hodnota je pre pomer pravdepodobnosti.

PIONEER 7 – Semaglutid oproti sitagliptínu, oba v kombinácii s metformínom, inhibítormi SGLT2, sulfonylureou alebo tiazolidíndiónmi. Skúšanie s flexibilným prispôbením dávky

V 52-týždňovom otvorenom skúšaní bolo 504 pacientov s diabetom 2. typu randomizovaných do skupiny semaglutidu (flexibilné prispôbenie dávky 3 mg, 7 mg a 14 mg jedenkrát denne) alebo 100 mg sitagliptínu jedenkrát denne, všetko v kombinácii s 1 – 2 perorálnymi liekmi znižujúcimi hladinu glukózy (metformín, inhibítory SGLT2, sulfonylurea alebo tiazolidíndióny). Dávka semaglutidu bola prispôbovaná každých 8 týždňov na základe pacientovej glykemickej odpovede a tolerancie. Dávka sitagliptínu 100 mg bola fixná. Účinnosť a bezpečnosť semaglutidu sa hodnotili v 52. týždni.

V 52. týždni boli podiely pacientov liečených 3 mg, 7 mg a 14 mg semaglutidu približne 10 %, 30 % a 60 % v tomto poradí.

Tabuľka 7 Výsledky 52-týždňového skúšania s flexibilným prispôbením dávky porovnávajúceho semaglutid so sitagliptínom (PIONEER 7)

	Semaglutid Flexibilná dávka	Sitagliptín 100 mg
Celý analytický súbor (N)	253	251
HbA_{1c} (%)		
Východisková hodnota	8,3	8,3
Pacienti (%) dosahujúci HbA _{1c} < 7,0 % ¹	58*	25
Telesná hmotnosť (kg)		
Východisková hodnota	88,9	88,4
Zmena oproti východiskovej hodnote ¹	-2,6	-0,7
Rozdiel oproti sitagliptínu ¹ [95 % CI]	-1,9 [-2,6; -1,2]*	-

¹ Nezávisle od vysadenia liečby (16,6 % pacientov s flexibilnou dávkou semaglutidu a 9,2 % so sitagliptínom, kde bolo 8,7 % a 4,0 % v tomto poradí z dôvodu nežiaducich účinkov) alebo začiatku záchranej liečby (model zmesi vzorcov využívajúci viaceré imputácie).

*p < 0,001 (neupravená 2-stranná) pre naderadenosť, kontrolované ohľadom multiplicity (u pacientov dosahujúcich HbA_{1c} < 7,0 %, p-hodnota je pre pomer pravdepodobnosti).

PIONEER 8 – Semaglutid oproti placebo, oba v kombinácii s inzulínom a metformínom alebo bez metformínu

V 52-týždňovom dvojito zaslepenom skúšaní bolo 731 pacientov s neadekvátne kompenzovaným diabetom 2. typu na inzulíne (bazálny, bazálny/bolusový alebo premixovaný) s metformínom alebo bez neho randomizovaných do skupín 3 mg semaglutidu, 7 mg semaglutidu, 14 mg semaglutidu alebo placebo jedenkrát denne.

Tabuľka 8 Výsledky 52-týždňového skúšania porovnávajúceho semaglutid s placebom v kombinácii s inzulínom (PIONEER 8)

	Semaglutid 7 mg	Semaglutid 14 mg	Placebo
Celý analytický súbor (N)	182	181	184
26. týždeň (dávka inzulínu uzavretá na východiskovej úrovni)			
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota	8,2	8,2	8,2
Zmena oproti východiskovej hodnote ¹	-0,9	-1,3	-0,1
Rozdiel oproti placebo ¹ [95 % CI]	-0,9 [-1,1; -0,7]*	-1,2 [-1,4; -1,0]*	-
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7,0 %	43 [§]	58 [§]	7
Glykémia nalačno (mmol/l)			
Východisková hodnota	8,5	8,3	8,3
Zmena oproti východiskovej hodnote ¹	-1,1	-1,3	0,3

	Semaglutid 7 mg	Semaglutid 14 mg	Placebo
Rozdiel oproti placebo ¹ [95 % CI]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,2; -1,1] [§]	-
Telesná hmotnosť (kg)			
Východisková hodnota	87,1	84,6	86,0
Zmena oproti východiskovej hodnote ¹	-2,4	-3,7	-0,4
Rozdiel oproti placebo ¹ [95 % CI]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-
52. týždeň (otvorená dávka inzulínu)⁺			
HbA_{1c} (%)			
Zmena oproti východiskovej hodnote ¹	-0,8	-1,2	-0,2
Rozdiel oproti placebo ¹ [95 % CI]	-0,6 [-0,8; -0,4] [§]	-0,9 [-1,1; -0,7] [§]	-
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c} < 7,0 %	40 [§]	54 [§]	9
Telesná hmotnosť (kg)			
Zmena oproti východiskovej hodnote ¹	-2,0	-3,7	0,5
Rozdiel oproti placebo ¹ [95 % CI]	-2,5 [-3,6; -1,4] [§]	-4,3 [-5,3; -3,2] [§]	-

¹ Nezávisle od vysadenia liečby alebo začiatku záchranej liečby (model zmesi vzorcov využívajúci viaceré imputácie).

* p < 0,001 (neupravená 2-stranná) pre nadradenosť, kontrolovaná ohľadom multiplicity. § p < 0,05, nekontrolované ohľadom multiplicity, u pacientov dosahujúcich HbA_{1c} < 7,0 %, p-hodnota je pre pomer pravdepodobnosti).

+ Celková denná dávka inzulínu bola v 52. týždni štatisticky významne nižšia u semaglutidu ako u placeba.

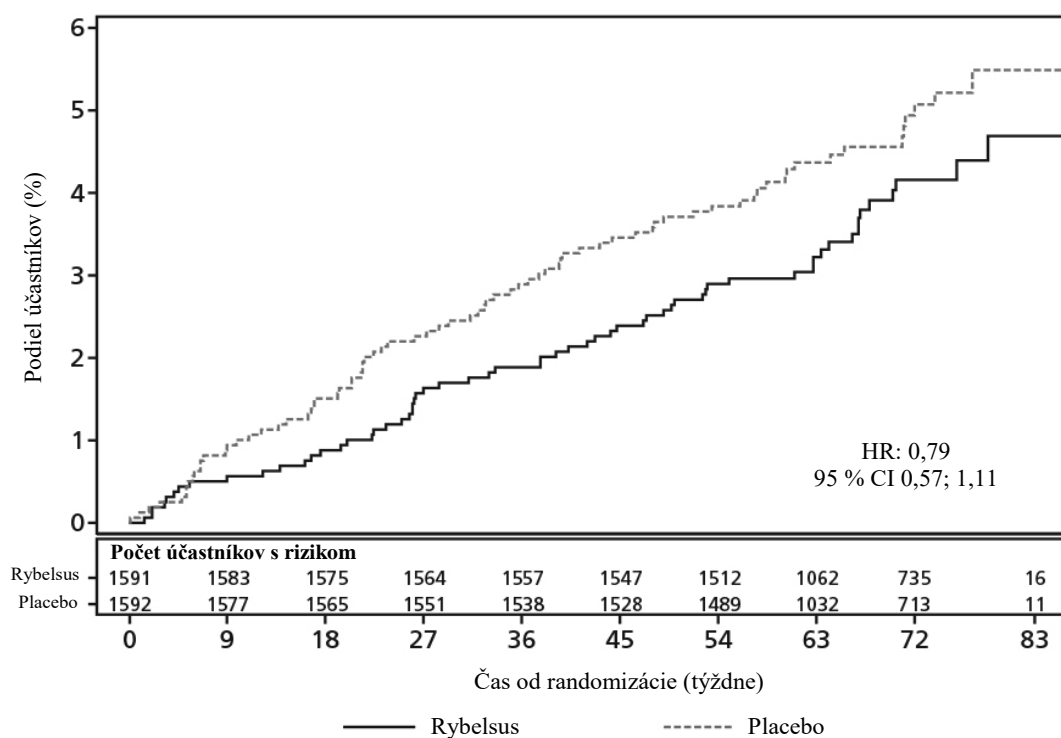
Kardiovaskulárne hodnotenie

V dvojito zaslepenom skúšaní (PIONEER 6) bolo 3 183 pacientov s diabetom 2. typu s vysokým kardiovaskulárnym rizikom randomizovaných do skupiny lieku Rybelsus 14 mg jedenkrát denne alebo placebo ako prídavku k štandardnej starostlivosti. Medián obdobia sledovania bol 16 mesiacov.

Primárny cieľový ukazovateľ bol čas od randomizácie do prvého výskytu významných nežiaducich kardiovaskulárných udalostí (MACE): kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny infarkt myokardu alebo nefatálna cievna mozgová príhoda.

Pacienti vhodní na zaradenie do skúšania boli vo veku 50 rokov alebo starší so stanoveným kardiovaskulárnym ochorením a/alebo chronickým ochorením obličiek alebo vo veku 60 rokov alebo starší a len s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi. Celkom malo 1 797 pacientov (56,5 %) stanovené kardiovaskulárne ochorenie bez chronického ochorenia obličiek, 354 (11,1 %) malo len chronické ochorenie obličiek a 544 (17,1 %) malo kardiovaskulárne ochorenie aj ochorenie obličiek. 488 pacientov (15,3 %) malo len kardiovaskulárne rizikové faktory. Priemerný vek na začiatku bol 66 rokov a 68 % pacientov tvorili muži. Priemerné trvanie diabetu bolo 14,9 roka a priemerné BMI bolo 32,3 kg/m². Lekárska anamnéza zahŕňala cievnu mozgovú príhodu (11,7 %) a infarkt myokardu (36,1 %).

Celkový počet prvých MACE bol 137: 61 (3,8 %) pri semaglutide a 76 (4,8 %) pri placebe. Výsledkom analýzy času do výskytu prvých MACE bol HR 0,79 [0,57; 1,11]_{95 % CI}.

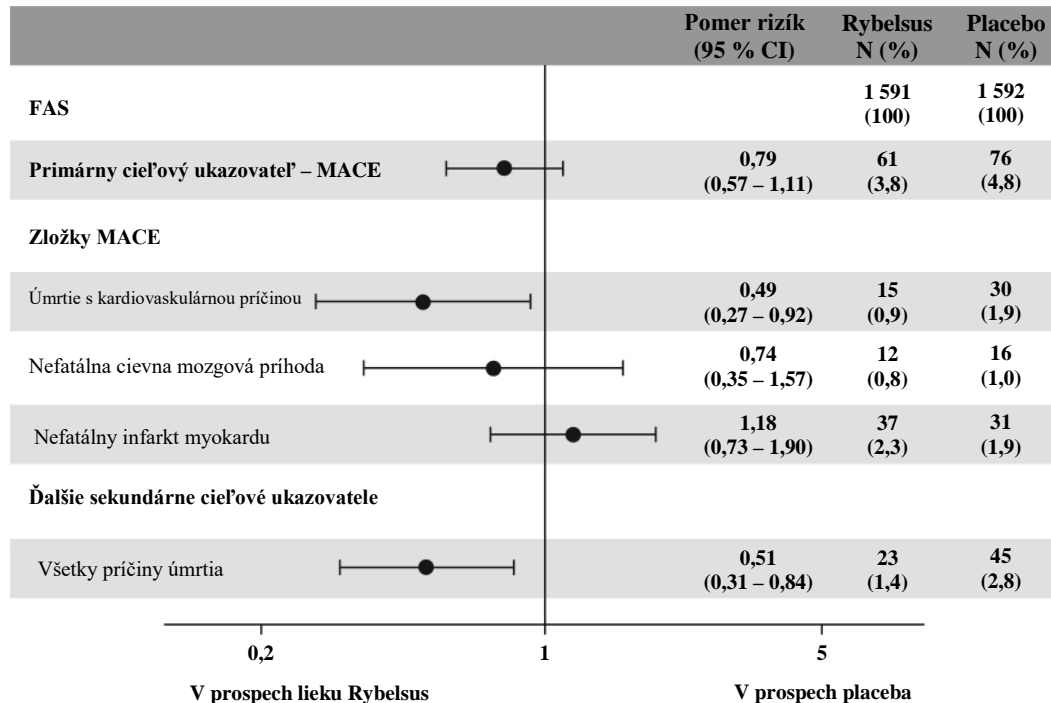


Graf kumulatívnej incidencie primárneho ukazovateľa (kompozitný ukazovateľ pozostávajúci z úmrtia s kardiovaskulárnou príčinou, nefatálneho infarktu myokardu alebo nefatálnej cievnej mozgovej príhody) s úmrtím s inou ako kardiovaskulárnou príčinou ako kompetitívnym rizikom.

Skratky: CI: interval spoľahlivosti, HR: pomer rizik

Obrázok 1 Kumulatívna incidencia prvého výskytu MACE v skúšaní PIONEER 6

Liečebný účinok pre primárny kompozitný cieľový ukazovateľ a jeho zložky v skúšaní PIONEER 6 uvádza Obrázok 2.



Obrázok 2 Liečebný účinok pre primárny kompozitný cieľový ukazovateľ, jeho zložky a úmrtie s akoukoľvek príčinou (PIONEER 6)

Telesná hmotnosť

Pri liečbe semaglutidom na konci liečby dosiahlo 27 – 45 % pacientov úbytok telesnej hmotnosti ≥ 5 % a 6 – 16 % pacientov dosiahlo úbytok telesnej hmotnosti ≥ 10 % v porovnaní s 12 – 39 % a 2 – 8 % s aktívnym komparátorom

Krvný tlak

Liečba semaglutidom znížila systolický krvný tlak o 2 – 7 mmHg.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Rybelsus v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s diabetes mellitus 2. typu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Perorálne podávaný semaglutid má nízku absolútnu biologickú dostupnosť a variabilnú absorpciu. Denné podávanie podľa odporúčaného dávkovania v kombinácii s dlhým polčasom znižuje medzidenné kolísanie expozície.

Farmakokinetika semaglutidu bola extenzívne charakterizovaná u zdravých účastníkov a u pacientov s diabetom 2. typu. Po perorálnom podaní semaglutidu sa maximálna koncentrácia v plazme dosiahne po 1 hodine od podania dávky. Expozícia v ustálenom stave sa dosiahla po 4 – 5 týždňoch podávania jedenkrát denne. Pacienti s diabetom 2. typu mali priemerné koncentrácie v ustálenom stave po podaní 7 mg a 14 mg semaglutidu približne 6,7 nmol/l a 14,6 nmol/l v uvedenom poradí; pričom 90% subjektov liečených semaglutidom 7 mg malo priemernú koncentráciu medzi 1,7 a 22,7 nmol/l a 90% subjektov liečených semaglutidom 14 mg malo priemernú koncentráciu medzi 3,7 a 41,3 nmol/l. Systémová expozícia semaglutidu stúpala proporcionálne s dávkou.

Na základe údajov *in vitro* sodný salkaprozát uľahčuje absorpciu semaglutidu. K absorpcii semaglutidu dochádza predovšetkým v žalúdku.

Odhadovaná biologická dostupnosť semaglutidu po perorálnom podaní je približne 1 %. Variabilita absorpcie medzi jednotlivými subjektami bola vysoká (koeficient variácie bol približne 100 %). Odhad variability biologickej dostupnosti u jedinca nebol spoľahlivý.

Absorpcia semaglutidu sa znižuje, ak sa užije s jedlom alebo veľkým objemom vody. Dlhšie obdobie po podaní dávky nalačno vedie k vyššej absorpcii.

Distribúcia

Odhadovaný absolútny distribučný objem je u účastníkov s diabetom 2. typu približne 8 l. Semaglutid sa vo veľkej miere viaže na plazmatické proteíny (>99 %).

Biotransformácia

Semaglutid sa metabolizuje proteolytickým štiepením peptidového reťazca a sekvenčnou beta-oxidáciou mastných kyselín bočného reťazca. Predpokladá sa, že na metabolizme semaglutidu sa podieľa enzým neutrálna endopeptidáza (NEP).

Eliminácia

Primárne cesty vylučovania materiálu súvisiaceho so semaglutidom sú moč a stolica. Približne 3 % absorbovanej dávky sa vylučujú močom ako intaktný semaglutid.

Pri polčase eliminácie približne 1 týždeň bude semaglutid prítomný v krvnom obehú približne 5 týždňov po poslednej dávke. U pacientov s diabetom 2. typu je klírens semaglutidu približne 0,04 l/h.

Zmena medzi orálnym na subkutánnym (s.c.) podávaním

Účinok zmeny medzi perorálnym a s.c. semaglutidom nie je možné ľahko predvídať z dôvodu vysokej farmakokinetickej variability perorálneho semaglutidu. Expozícia po perorálnom semaglutide 14 mg jedenkrát denne je porovnateľná so s.c. semaglutidom 0,5 mg jedenkrát týždenne. Perorálna dávka zodpovedajúca 1,0 mg s.c. semaglutidu nebola stanovená.

Špecifické populácie

Staršie osoby

Podľa údajov z klinických skúšaní zahrňajúcich pacientov vo veku do 92 rokov nemá vek žiadny vplyv na farmakokinetiku semaglutidu.

Pohlavie

Pohlavie nemá žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetiku semaglutidu.

Rasa a etnická príslušnosť

Rasa (biela, čierna alebo afro-americká, ázijská) a etnická príslušnosť (hispánska alebo latinsko-americká, nehispanánska alebo nelatinsko-americká) nemajú žiadny vplyv na farmakokinetiku semaglutidu.

Telesná hmotnosť

Telesná hmotnosť mala vplyv na expozíciu semaglutidu. Vyššia telesná hmotnosť bola spojená s nižšou expozíciou. Semaglutid poskytol adekvátnu systémovú expozíciu v rozsahu telesnej hmotnosti 40 – 188 kg hodnotenom v klinických skúšaníach.

Porucha funkcie obličiek

Porucha funkcie obličiek neovplyvnila farmakokinetiku semaglutidu klinicky významným spôsobom. Farmakokinetika semaglutidu sa hodnotila u pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek a pacientov s ochorením obličiek v konečnom štádiu na dialýze v porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou obličiek v štúdiu s 10 po sebe nasledujúcimi dňami s podávaním dávky semaglutidu jedenkrát denne. Preukázalo sa to aj u účastníkov s diabetom 2. typu a poruchou funkcie obličiek na základe údajov zo štúdií vo fáze 3a.

Porucha funkcie pečene

Porucha funkcie pečene neovplyvnila farmakokinetiku semaglutidu klinicky významným spôsobom. Farmakokinetika semaglutidu sa hodnotila u pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou pečene v štúdiu s 10 po sebe nasledujúcimi dňami s podávaním dávky semaglutidu jedenkrát denne.

Ochorenie hornej časti gastrointestinálneho traktu

Ochorenie hornej časti gastrointestinálneho traktu (chronická gastritída a/alebo gastroezofageálny reflux) neovplyvnilo farmakokinetiku semaglutidu klinicky významným spôsobom. Farmakokinetika sa hodnotila u pacientov s diabetom 2. typu s ochorením hornej časti gastrointestinálneho traktu alebo bez neho, ktorým bol podávaný semaglutid jedenkrát denne počas 10 po sebe nasledujúcich dní. Preukázalo sa to aj u účastníkov s diabetom 2. typu a ochorením hornej časti gastrointestinálneho traktu na základe údajov zo štúdií vo fáze 3a.

Pediatrická populácia

Semaglutid sa neskúmal u pediatrických pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní alebo genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

U hlodavcov boli pozorované neletálne tumory C-buniek štítnej žľazy a sú účinkom triedy agonistov receptora GLP-1. V 2-ročných štúdiách karcinogenity u potkanov a myši spôsoboval semaglutid tumory C-buniek štítnej žľazy pri klinicky významných expozíciách. Žiadne ďalšie tumory súvisiace s liečbou neboli pozorované. Tumory C-buniek u hlodavcov sú spôsobené negenotoxickým mechanizmom sprostredkovaným špecifickým receptorom GLP-1, na ktorý sú hlodavce obzvlášť citlivé. Je pravdepodobné, že význam u ľudí bude nízky, ale nedá sa úplne vylúčiť.

V štúdiách fertility u potkanov semaglutid neovplyvnil párenie ani samčiu fertilitu. U samíc potkanov sa pozorovalo predĺženie estrálneho cyklu a mierny zníženie *corpora lutea* (ovulácií) pri dávkach spojených s úbytkom telesnej hmotnosti matky.

V štúdiách embryonálneho a fetálneho vývoja na potkanoch spôsoboval semaglutid embryotixicitu pod úrovňou klinicky významných expozícií. Semaglutid spôsobil značné úbytky telesnej hmotnosti matky a znížil prežívanie a rast embryí. U plodov boli pozorované veľké kostrové a viscerálne malformácie vrátane účinkov na dlhé kosti, rebrá, stavce, chvost, krvné cievy a mozgové komory. Mechanistické hodnotenia ukázali, že embryotoxicita zahŕňa poruchu zásobovania embrya živinami cez žltkový vak potkanov sprostredkovanú receptorom GLP-1. V dôsledku medzidruhových rozdielov v anatómii a funkcii žltkového vaku a v dôsledku nedostatočnej expresie receptora GLP-1 v žltkovom vaku nehumánnych primátov je nepravdepodobné, že by mal tento mechanizmus význam u ľudí. Priamy účinok semaglutidu na plod však nemožno vylúčiť.

V štúdiách vývojovej toxicity na králikoch a makakoch sa pri klinicky významných expozíciách pozorovali zvýšené incidencie potratov a mierny zvýšené incidencie fetálnych abnormalít. Nálezy súviseli s pozorovaným úbytkom telesnej hmotnosti matky až do 16 %. Nie je známe, či sú tieto účinky spojené so zníženou konzumáciou jedla matkou ako priamy účinok GLP-1.

Postnatálny rast a vývoj sa hodnotili na makakoch. Dojčatá boli mierne menšie pri narodení, ale počas obdobia laktácie sa zotavili.

U juvenilných potkanov spôsobil semaglutid oneskorené pohlavné dospievanie u samcov aj samíc. Tieto oneskorenia nemali žiadny vplyv na fertilitu ani reprodukčnú kapacitu ani jedného z pohlaví a ani na schopnosť samíc udržať tehotenstvo.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Sodný salkaprozát
Povidón K90
Celulóza, mikrokryštalická
Stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnom blistrovom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Alu/Alu blistre.
Veľkosti balenia 3 mg tabliet: 10, 30, 60, 90 a 100 tabliet.
Veľkosti balenia 7 mg tabliet: 10, 30, 60, 90 a 100 tabliet.
Veľkosti balenia 14 mg tabliet: 10, 30, 60, 90 a 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 3. apríla 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

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

Novo Nordisk Pharmaceutical Industries Inc.
3612 Powhatan Road
Clayton
Severná Karolína 27527-9217
Spojené štáty americké

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Rybelsus 3 mg tablety
semaglutid

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 3 mg semaglutidu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sodík.

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 tabliet

30 tabliet

60 tabliet

90 tabliet

100 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Perorálne použitie

Ako užívať liek Rybelsus

Užívajte nalačno kedykoľvek počas dňa

Užite celú tabletu s trochou vody (do 120 ml). Nerozdeľujte, nedrhte ani nežujte

Pred jedlom, pitím alebo užitím iných perorálnych liekov počkajte aspoň 30 minút

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v pôvodnom blistri na ochranu pred svetlom a vlhkosťou

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Rybelsus 3 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Rybelsus 3 mg tablety
semaglutid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novo Nordisk A/S

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Rybelsus 7 mg tablety
semaglutid

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 7 mg semaglutidu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sodík.

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 tabliet

30 tabliet

60 tabliet

90 tabliet

100 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Perorálne použitie

Ako užívať liek Rybelsus

Užívajte nalačno kedykoľvek počas dňa

Užite celú tabletu s trochou vody (do 120 ml). Nerozdeľujte, nedrvtite ani nežujte

Pred jedlom, pitím alebo užitím iných perorálnych liekov počkajte aspoň 30 minút

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v pôvodnom blistri na ochranu pred svetlom a vlhkosťou

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Rybelsus 7 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Rybelsus 7 mg tablety
semaglutid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novo Nordisk A/S

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Rybelsus 14 mg tablety
semaglutid

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 14 mg semaglutidu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sodík.

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 tabliet
30 tabliet
60 tabliet
90 tabliet
100 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Perorálne použitie

Ako užívať liek Rybelsus

Užívajte nalačno kedykoľvek počas dňa

Užite celú tabletu s trochou vody (do 120 ml). Nerozdeľujte, nedrhte ani nežujte

Pred jedlom, pitím alebo užitím iných perorálnych liekov počkajte aspoň 30 minút

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v pôvodnom blistri na ochranu pred svetlom a vlhkosťou

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/20/1430/015 10 tabliet
EU/1/20/1430/008 30 tabliet
EU/1/20/1430/009 60 tabliet
EU/1/20/1430/0010 90 tabliet
EU/1/20/1430/013 100 tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Rybelsus 14 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Rybelsus 14 mg tablety
semaglutid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novo Nordisk A/S

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Rybelsus 3 mg tablety **Rybelsus 7 mg tablety** **Rybelsus 14 mg tablety** semaglutid

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Rybelsus a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Rybelsus
3. Ako užívať Rybelsus
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Rybelsus
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Rybelsus a na čo sa používa

Rybelsus obsahuje liečivo semaglutid. Je to liek, ktorý sa používa na zníženie hladiny cukru v krvi.

Rybelsus sa používa na liečbu dospelých (18 rokov a starší) s diabetom 2. typu keď diéta a cvičenie nie je dostatočné:

- samostatne – keď nemôžete užívať metformín (iný liek na diabetes) alebo
- s ďalšími liekmi na diabetes – keď iné lieky nedostatočne regulujú hladiny cukru v krvi. Tieto lieky sa môžu užívať cez ústa alebo môžu byť podávané injekčne, ako napríklad inzulín.

Je dôležité pokračovať s diétou a plánom cvičenia, tak ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra.

Čo je to cukrovka 2. typu?

Cukrovka 2. typu je stav, pri ktorom vaše telo nevytvára dostatok inzulínu a inzulín, ktorý vaše telo vytvára, neznižuje hladinu cukru v krvi tak, ako by mal. V niektorých prípadoch môže vaše telo produkovať príliš veľa cukru v krvi. Ak sa Vaša hladina cukru v krvi zvyšuje a zostáva vysoká po dlhú dobu, môže to mať škodlivé účinky, ako sú srdcové problémy, ochorenie obličiek, očné poruchy a nedostatočné prekrvenie v končatinách. Preto je dôležité udržiavať hladinu cukru v krvi v normálnom rozmedzí.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Rybelsus

Neužívajte Rybelsus

- ak ste alergický na semaglutid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať liek Rybelsus, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Sledovateľnosť

S cieľom zlepšiť sledovateľnosť biologických liekov, zaznamenajte názov a číslo šarže (uvedené na vonkajších obaloch a blistri) lieku, ktorý užívate, a poskytnite tieto informácie pri hlásení akýchkoľvek vedľajších účinkov..

Všeobecné:

Tento liek nie je to isté ako inzulín a nemá sa používať, ak:

- máte diabetes 1. typu (vaše telo neprodukuje žiadny inzulín)
- sa u vás vyvinie diabetická ketoacidóza. Je to komplikácia diabetu s vysokou hladinou cukru v krvi, ťažkosťami s dýchaním, zmätenosťou, nadmerným smädom, sladkým zápachom v dychu alebo sladkou či kovovou chuťou v ústach.

Žalúdočné a črevné problémy a dehydratácia

Počas liečby týmto liekom môžete mať pocit nevoľnosti (nauzea) alebo nevoľnosť (vracanie) alebo mať hnačku. Tieto vedľajšie účinky môžu spôsobovať dehydratáciu (stratu tekutín). Je dôležité predchádzať dehydratácii pitím dostatočného množstva tekutín. Je to obzvlášť dôležité, ak máte problémy s obličkami. Obráťte sa na svojho lekára, ak máte nejaké otázky alebo obavy.

Závažná a pretrvávajúca bolesť žalúdka, ktorá môže byť spôsobená zápalom pankreasu

Ak máte závažné a pretrvávajúce bolesti v oblasti žalúdka, okamžite navštívte lekára, pretože to môže byť prejav zápalu pankreasu (akútna pankreatitída).

Nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia)

Užívanie lieku obsahujúceho sulfonylureu alebo inzulínu s liekom Rybelsus môže zvýšiť riziko nízkej hladiny cukru v krvi (hypoglykémia). Pozri časť 4, ktorá uvádza varovné prejavy nízkej hladiny cukru v krvi.

Lekár vás môže požiadať, aby ste si testovali hladiny cukru v krvi. To pomôže rozhodnúť sa, či je potrebná zmena dávky sulfonylurey alebo inzulínu, aby sa znížilo riziko nízkej hladiny cukru v krvi.

Diabetické ochorenie oka (retinopatia)

Rýchle zlepšenia regulácie hladiny cukru v krvi môžu viesť k prechodnému zhoršeniu diabetického ochorenia oka. Ak máte diabetické ochorenie oka a počas užívania tohto lieku sa u vás vyskytnú problémy s očami, povedzte to lekárovi.

Odpoveď na liečbu

Ak je odpoveď na liečbu semaglutidom nižšia ako bolo očakávané, toto môže byť výsledok nízkej adsorpcie, ktorá je spôsobená variabilitou absorpcie semaglutidu a jeho nízkou absolútnou biologickou dostupnosťou. Pre správny účinok semaglutidu je potrebné postupovať podľa pokynov v časti 3.

Deti a dospelí

Tento liek sa neodporúča deťom a dospelým mladším ako 18 rokov, nakoľko bezpečnosť a účinnosť v tejto vekovej skupine neboli stanovené.

Iné lieky a Rybelsus

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Predovšetkým oznámte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, ak používate lieky obsahujúce ktorékoľvek z nasledujúceho:

- levotyroxín, ktorý sa používa pri ochoreniach štítnej žľazy. Je to z toho dôvodu, že váš lekár môže potrebovať skontrolovať hladinu hormónov štítnej žľazy, ak užívate Rybelsus spolu s levotyroxínom.
- warfarín alebo iné podobné lieky užívané cez ústa, ktoré znižujú zrážanlivosť krvi (perorálne antikoagulanciá). Môžu byť potrebné časté vyšetrenia krvi na stanovenie schopnosti krvnej zrážanlivosti.
- ak používate inzulín, lekár vám povie, ako znížiť dávku inzulínu a odporučí vám častejšie sledovať hladinu cukru v krvi, aby ste zabránili hyperglykémii (vysoká hladina cukru v krvi) a diabetickému ketoacidóze (komplikácii diabetu, ktorá sa vyskytuje, keď telo nie je schopné odbúravať glukózu, pretože nemá dostatok inzulínu).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tento liek sa nemá používať počas tehotenstva, pretože nie je známe, či môže ovplyvniť nenarodené dieťa. Preto sa počas užívania tohto lieku odporúča používanie antikoncepcie. Ak chcete otehotnieť, poraďte sa o tom, ako zmeniť liečbu so svojím lekárom, pretože by ste mali prestať užívať tento liek aspoň dva mesiace vopred. Ak počas užívania tohto lieku otehotníte, ihneď sa poraďte s lekárom, pretože bude potrebné zmeniť vašu liečbu.

Ak dojčíte, nepoužívajte tento liek, pretože nie je známe, či prechádza do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že liek Rybelsus ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Niektorí pacienti môžu pri užívaní lieku Rybelsus pociťovať závraty. Ak pociťujete závraty, buďte zvlášť opatrní pri vedení vozidla alebo obsluhovaní strojov. Ďalšie informácie vám poskytne váš lekár.

Ak používate tento liek v kombinácii so sulfonylureou alebo s inzulínom, môže sa vyskytnúť nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia), ktorá môže znižovať schopnosť sústrediť sa. Neved'te vozidlo ani neobsluhujte stroje, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek prejavy nízkej hladiny cukru v krvi. Pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia“, kde nájdete informácie o zvýšenom riziku nízkej hladiny cukru v krvi, a časť 4, kde nájdete varovné prejavy nízkej hladiny cukru v krvi. Ďalšie informácie získate od svojho lekára.

Rybelsus obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 23 mg sodíka (hlavná zložka kuchynskej soli) v jednej tablete. To sa rovná 1 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave dospelých.

3. Ako užívať Rybelsus

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnik.

Aké množstvo užiť

- Začiatková dávka je jedna 3 mg tableta jedenkrát denne po dobu jedného mesiaca.
- Po jednom mesiaci lekár zvýši dávku na 7 mg jedenkrát denne.
- Ak hladina cukru v krvi nie je dostatočne kontrolovaná dávkou 7 mg jedenkrát denne, lekár môže zvýšiť dávku na 14 mg jedenkrát denne.

Váš lekár vám predpíše silu lieku, ktorá je pre vás vhodná. Dávku si nemeňte, pokiaľ vám lekár nepovie, aby ste tak urobili. Neodporúča sa užívať dve 7 mg tablety na dosiahnutie účinku jednej 14 mg tablety, pretože to nebolo skúmané.

Užívanie tohto lieku

- Tabletu lieku Rybelsus užite nalačno kedykoľvek počas dňa.
- Tabletu lieku Rybelsus prehltnite celú (perorálne použitie) s trochou vody (do 120 ml). Tabletu nerozdeľujte, nedrvtite ani nežujte, pretože nie je známe, či to má vplyv na vstrebávanie semaglutidu.
- Po užití tablety lieku Rybelsus počkajte aspoň 30 minút, kým budete jesť, piť alebo užívať iné perorálne lieky. Čakanie kratšie ako 30 minút znižuje absorpciu semaglutidu.

Ak užijete viac lieku Rybelsus, ako máte

Ak užijete viac lieku Rybelsus, ako máte, ihneď to povedzte svojmu lekárovi. Môžu sa u vás vyskytnúť vedľajšie účinky, ako napríklad pocit nevoľnosti (nauzea).

Ak zabudnete užiť Rybelsus

Ak zabudnete užiť dávku, vynechajte zabudnutú dávku a nasledujúci deň užite svoju normálnu dávku.

Ak prestanete užívať Rybelsus

Neprestaňte používať tento liek bez toho, aby ste sa poradili so svojím lekárom. Ak ho prestanete používať, vaša hladina cukru v krvi sa môže zvýšiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- komplikácie diabetického ochorenia oka (retinopatia) – informujte lekára, ak sa u vás vyskytnú počas liečby týmto liekom problémy s očami, ako sú zmeny videnia.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- závažné alergické reakcie (anafylaktické reakcie). Ak pocítite príznaky ako problémy s dýchaním, opuch tváre a hrdla, sipot, rýchly tep srdca, bledá a studená koža, ucítite závrat alebo slabosť, vyhľadajte okamžite lekársku pomoc a ihneď o tom informujte svojho lekára.
- zápal pankreasu (akútna pankreatitída), ktorý by mohol spôsobiť silnú a neustávajúcu bolesť v žalúdku a chrbte. Ak sa u vás vyskytnú takéto príznaky, mali by ste okamžite navštíviť lekára.

Neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- Obštrukcia čriev. Závažná forma zápchy s ďalšími príznakmi, ako je bolesť žalúdka, nadúvanie, vracanie atď.

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- pocit nevoľnosti (nauzea) – po určitom čase obvykle ustúpi,
- hnačka – po určitom čase obvykle ustúpi,
- nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia), keď sa tento liek používa s liekmi, ktoré obsahujú sulfonylmočovinu alebo inzulín. Váš lekár môže znížiť dávku týchto liekov skôr, ako začnete používať tento liek.

Varovné prejavy nízkej hladiny cukru v krvi sa môžu objaviť náhle. Môžu zahŕňať: studený pot, studenú bledú pokožku, bolesť hlavy, rýchly tep srdca, pocit nevoľnosti (nauzea) alebo silný pocit hladu, zmeny videnia, pocit ospalosti alebo slabosti, pocit nervozity, úzkosť alebo zmätenosť, poruchy koncentrácie alebo chvenie.

Lekár vám povie, ako liečiť nízku hladinu cukru v krvi a čo robiť, ak spozorujete tieto varovné prejavy.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia), ak sa tento liek používa spolu s inými liekmi na cukrovku, ktoré sa užívajú ústami, ako je sulfonylmočovina alebo inzulín
- nevoľnosť (vracanie),
- pokazený žalúdok alebo problémy s trávením,
- zápal žalúdka („gastritída“) – prejavy zahŕňajú bolesť žalúdka, pocit nevoľnosti (nauzea) alebo nevoľnosť (vracanie),
- reflux alebo pálenie záhy – tiež sa nazýva „gastroezofageálny reflux“,
- bolesť žalúdka,
- nafukovanie brucha,
- zápcha,
- únava,
- znížená chuť do jedla,
- plynatosť (nadúvanie),
- zvýšenie hladín enzýmov pankreasu (ako lipáza a amyláza) v krvných testoch
- pocit závratu.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- úbytok telesnej hmotnosti,
- žlčové kamene,
- grganie,
- rýchly tep srdca,
- alergické reakcie ako vyrážka, svrbenie alebo žihľavka
- oneskorenie vyprázdňovania žalúdka,
- zmena vnímania chuti jedla alebo nápojov.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Rybelsus

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a na škatuľke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Rybelsus obsahuje

- Liečivo je semaglutid. Každá tableta obsahuje 3, 7 alebo 14 mg semaglutidu.
- Ďalšie zložky sú sodný salkaprozát, povidón K90, mikrokryštalická celulóza, stearát horečnatý.

Ako vyzerá Rybelsus a obsah balenia

Rybelsus 3 mg tablety sú biele až svetložlté a majú oválny tvar (7.5 mm x 13.5 mm). Na jednej strane s označením „3” a na druhej „novo”.

Rybelsus 7 mg tablety sú biele až svetložlté a majú oválny tvar (7.5 mm x 13.5 mm). Na jednej strane s označením „7” a na druhej „novo”.

Rybelsus 14 mg tablety sú biele až svetložlté a majú oválny tvar (7.5 mm x 13.5 mm). Na jednej strane s označením „14” a na druhej „novo”.

3 mg, 7 mg a 14 mg tablety sú dostupné v alu/alu blistrových kartách vo veľkostiach balenia 10, 30, 60, 90 a 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>

Príloha IV
Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia
(rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovanej správe (aktualizovaných správach) o bezpečnosti (PSUR) pre semaglutid dospel PRAC k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o interakcii medzi semaglutidom a inými kumarínovými derivátmi zo spontánnych hlásení vrátane šiestich prípadov úzkej časovej súvislosti, pozitívnej de-challenge v jednom prípade a pozitívnej de-challenge a re-challenge v jednom prípade, PRAC považuje kauzálny vzťah medzi semaglutidom a interakciou s inými derivátmi kumarínu za prinajmenšom opodstatnenú možnosť. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich semaglutid sa majú zodpovedajúcim spôsobom upraviť.

Vzhľadom na dostupné údaje o črevnej obštrukcii z literatúry a spontánnych hláseniach zahŕňajúcich v 17 prípadoch úzku časovú súvislosť, pozitívnej de-challenge v desiatich prípadoch a pozitívnej de-challenge a re-challenge v jednom prípade, PRAC považuje kauzálny vzťah medzi semaglutidom a intestinálnou obštrukciou za prinajmenšom opodstatnenú možnosť. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich semaglutid sa majú zodpovedajúcim spôsobom upraviť.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) preskúmal odporúčanie PRAC a súhlasí s jeho celkovými závermi a s odôvodnením odporúčania.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre semaglutid je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) semaglutid je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).