

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

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

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### Rybelsus 3 mg tablete

Ena tableta vsebuje 3 mg semaglutida\*.

### Rybelsus 7 mg tablete

Ena tableta vsebuje 7 mg semaglutida\*.

### Rybelsus 14 mg tablete

Ena tableta vsebuje 14 mg semaglutida\*.

\*Analog humanega glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1 – glucagon-like peptide-1), pridobljen iz *Saccharomyces cerevisiae* s tehnologijo rekombinantne DNA.

### Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 23 mg natrija (ne glede na jakost semaglutida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

### Rybelsus 3 mg tablete

Bela do svetlo rumena tableta ovalne oblike (7,5 mm x 13,5 mm) z vtisnjeno številko „3“ na eni strani in besedo „novo“ na drugi.

### Rybelsus 7 mg tablete

Bela do svetlo rumena tableta ovalne oblike (7,5 mm x 13,5 mm) z vtisnjeno številko „7“ na eni strani in besedo „novo“ na drugi.

### Rybelsus 14 mg tablete

Bela do svetlo rumena tableta ovalne oblike (7,5 mm x 13,5 mm) z vtisnjeno številko „14“ na eni strani in besedo „novo“ na drugi.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rybelsus je indicirano za zdravljenje odraslih z nezadostno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 za izboljšanje urejenosti glikemije kot dodatek k dieti in telesni aktivnosti

- kot monoterapija, kadar metformin zaradi intolerance ali kontraindikacij ni primeren;

- v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni.

Za rezultate študij v zvezi s kombinacijami, učinki na uravnavanje glikemije in srčno-žilnimi dogodki ter preučevano populacijo glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

Začetni odmerek semaglutida je 3 mg enkrat na dan en mesec. Po enem mesecu je treba odmerek povečati na vzdrževalni odmerek 7 mg enkrat na dan. Po vsaj enem mesecu zdravljenja z odmerkom 7 mg enkrat na dan se lahko odmerek za nadaljnje izboljšanje uravnavanja glikemije poveča na vzdrževalni odmerek 14 mg enkrat na dan.

Največji priporočeni enkratni dnevni odmerek semaglutida je 14 mg. Jemanja dveh 7-mg tablet za doseganje učinka 14-mg odmerka niso preučevali in zato ni priporočljivo.

Za podatke o prehodu med peroralno in subkutano (s.c.) uporabo semaglutida glejte poglavje 5.2.

Ko se semaglutid uporablja v kombinaciji z metforminom in/ali zaviralcem natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 (SGLT2i) ali tiazolidindionom, se lahko trenutni odmerek metformina in/ali zaviralca SGLT2i ali tiazolidindiona še naprej uporablja.

Ko se semaglutid uporablja v kombinaciji s sulfonilsečnino ali insulinom, lahko razmislite o zmanjšanju odmerka sulfonilsečnine ali insulina, da se zmanjša tveganje za hipoglikemijo (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Za prilagoditev odmerka semaglutida ni potrebna samokontrola glukoze v krvi. Samokontrola glukoze v krvi je potrebna za prilagoditev odmerka sulfonilsečnine in insulina, še posebej v času uvedbe semaglutida in zmanjševanja odmerka insulina. Priporočljivo je, da zmanjševanje odmerka insulina poteka postopno.

### *Izpuščeni odmerki*

V primeru izpuščenega odmerka ga je treba preskočiti, naslednji odmerek pa vzeti naslednji dan.

### Posebne populacije

#### *Starejši*

Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna. Izkušenj pri zdravljenju bolnikov, starih 75 let ali več, je malo (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara ledvic*

Za bolnike z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna. Izkušenj z uporabo semaglutida pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je malo. Zdravljenje s semaglutidom ni priporočljivo pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara jeter*

Za bolnike z okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. Izkušenj z uporabo semaglutida pri bolnikih s hudo okvaro jeter je malo. Pri zdravljenju takšnih bolnikov s semaglutidom je potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Rybelsus pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

Zdravilo Rybelsus je tableta namenjena peroralni uporabi enkrat na dan.

- To zdravilo je treba jemati na prazen želodec, kadarkoli v teku dneva.
- Pogoltniti je treba celo tableto s požirkom vode (do pol kozarca vode, enakovredno 120 ml). Tablete se ne smejo razdeliti, zdrobiti ali prežvečiti, ker ni znano, ali to vpliva na absorpcijo semaglutida.
- Po zaužitju zdravila morajo bolniki počakati vsaj 30 minut, preden zaužijejo hrano ali pijačo oz. preden vzamejo druga zdravila za peroralno uporabo. Če počakajo manj kot 30 minut, se zmanjša absorpcija semaglutida (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

#### Splošno

Semaglutid se ne sme uporabljati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 ali za zdravljenje diabetične ketoacidoze. O diabetični ketoacidozi so poročali pri bolnikih, odvisnih od insulina, ki so po začetku zdravljenja z agonistom receptorjev GLP-1 hitro prenehali uporabljati insulin ali so odmere insulina hitro zmanjšali (glejte poglavje 4.2).

Izkušenj pri zdravljenju bolnikov s srčnim popuščanjem razreda IV po razvrstitvi New York Heart Association (NYHA) ni in zato uporaba semaglutida pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Izkušenj z uporabo semaglutida pri zdravljenju bolnikov, ki so prestali bariatrični kirurški poseg, ni.

#### Učinki na prebavila in dehidracija

Uporaba agonistov receptorjev GLP-1 je lahko povezana z neželenimi učinki na prebavila, ki lahko povzročijo dehidracijo, kar v redkih primerih lahko poslabša delovanje ledvic (glejte poglavje 4.8). S semaglutidom zdravljeni bolniki je treba seznaniti z možnim tveganjem za dehidracijo zaradi neželenih učinkov na prebavila in jim naročiti, naj sledijo varnostnim ukrepom za preprečitev pomanjkanja tekočine.

#### Akutni pankreatitis

Akutni pankreatitis je bil opažen pri uporabi agonistov receptorjev GLP-1. Bolnike je treba seznaniti z značilnimi simptomi akutnega pankreatitisa. V primeru suma na pankreatitis je treba zdravljenje s semaglutidom prekiniti. Če se pankreatitis potrdi, se zdravljenja s semaglutidom ne sme znova uvesti. Pri bolnikih z anamnezo pankreatitisa je potrebna previdnost.

#### Hipoglikemija

Pri bolnikih, ki se s semaglutidom zdravijo v kombinaciji s sulfonilsečnino ali insulinom, je lahko tveganje za hipoglikemijo večje (glejte poglavje 4.8). Tveganje za hipoglikemijo je mogoče zmanjšati z zmanjšanjem odmerka sulfonilsečnine ali insulina ob začetku zdravljenja s semaglutidom (glejte poglavje 4.2).

#### Diabetična retinopatija

Bolniki z diabetično retinopatijo, zdravljeni z insulinom in subkutanim semaglutidom, so imeli večje tveganje za pojav zapletov diabetične retinopatije; tega tveganja ni mogoče izključiti pri peroralno uporabljenem semaglutidu (glejte podatke v poglavju 4.8). Pri uporabi semaglutida pri bolnikih z diabetično retinopatijo je potrebna previdnost. Te bolnike je treba skrbno nadzirati in jih zdraviti v skladu s kliničnimi smernicami. Hitro izboljšanje uravnavanja glukoze je povezano z začasnim poslabšanjem diabetične retinopatije, vendar pa drugih mehanizmov delovanja ni mogoče izključiti. Dolgotrajno uravnavanje glikemije zmanjša tveganje za diabetično retinopatijo.

### Odziv na zdravljenje

Za optimalen učinek semaglutida je priporočljivo jemanje skladno z odmernostjo. Če je terapevtski odziv na semaglutid manjši od pričakovanega, se mora lečeči zdravnik zavedati, da je absorpcija semaglutida zelo variabilna in da je lahko minimalna (pri 2 - 4 % bolnikov niti ne bo prišlo do izpostavljenosti semaglutidu), ter da je absolutna biološka uporabnost semaglutida majhna.

### Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje 23 mg natrija na tableto, kar je enakovredno 1 % največjega dnevnega vnosa 2 g natrija, ki ga za odraslega priporoča Svetovna zdravstvena organizacija.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Semaglutid zakasni praznjenje želodca, kar lahko vpliva na absorpcijo drugih zdravil za peroralno uporabo.

### Učinki semaglutida na druga zdravila

#### *Tiroksin*

Vrednost celotne izpostavljenosti (AUC) tiroksinu (prilagojena za endogene ravni) se je po dajanju enkratnega odmerka levotiroksina povečala za 33 %. Vrednost največje izpostavljenosti ( $C_{max}$ ) se ni spremenila. Ko se bolniki hkrati s semaglutidom zdravijo še z levotiroksinom, je treba razmisliti o spremljanju parametrov, povezanih z delovanjem ščitnice.

#### *Varfarin in drugi kumarinski derivati*

Semaglutid po enkratnem odmerku varfarina ni spremenil vrednosti AUC ali  $C_{max}$  (R)- in (S)-varfarina. Farmakodinamični učinki varfarina, merjeni z mednarodnim normaliziranim razmerjem (INR – International Normalised Ratio), se niso klinično pomembno spremenili. Primeri zmanjšanja INR pa so se pojavili pri sočasni uporabi acenokumarola in semaglutida, zato je pri bolnikih, ki jemljejo varfarin ali druge kumarinske derivate, po uvedbi zdravljenja s semaglutidom priporočljivo pogosto spremljati vrednost INR.

#### *Rosuvastatin*

Vrednost AUC rosuvastatina se je pri sočasnem dajanju s semaglutidom povečala za 41 % [90 % IZ: 24; 60]. Razsežnost razlik izpostavljenosti se glede na širok razpon terapevtskega indeksa rosuvastatina ne šteje kot klinično pomembna.

#### *Digoksin, peroralni kontraceptivi, metformin, furosemid*

Pri sočasnem dajanju semaglutida in digoksina, peroralnih kontraceptivov (ki vsebujejo etinilestradiol in levonorgestrel), metformina ali furosemida niso opazili klinično pomembnih sprememb vrednosti AUC ali  $C_{max}$  semaglutida.

Medsebojnih delovanj z zdravili, ki imajo zelo majhno biološko uporabnost (F: 1 %), niso ovrednotili.

### Učinki drugih zdravil na semaglutid

#### *Omeprazol*

Pri sočasnem jemanju semaglutida in omeprazola niso opazili klinično pomembnih sprememb vrednosti AUC ali  $C_{max}$  semaglutida.

V preskušanju, v katerem so preučevali farmakokinetiko semaglutida ob sočasnem dajanju s petimi drugimi tabletami, se je vrednost AUC semaglutida zmanjšala za 34 %, vrednost  $C_{max}$  pa za 32 %. To nakazuje, da prisotnost več tablet v želodcu vpliva na absorpcijo semaglutida, če so dane hkrati z njim. Po uporabi semaglutida mora bolnik počakati 30 minut, preden vzame druga zdravila za peroralno uporabo (glejte poglavje 4.2).

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Ženske v rodni dobi

Priporočljivo je, da ženske v rodni dobi med zdravljenjem s semaglutidom uporabljajo kontracepcijo.

### Nosečnost

Študije na živalih so pokazale toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Podatkov o uporabi semaglutida pri nosečnicah je malo. Zato se semaglutid med nosečnostjo ne sme uporabljati. Če želi bolnica zanositi ali če zanosi, je treba zdravljenje s semaglutidom prekiniti. Zaradi dolgega razpolovnega časa je treba semaglutid prenehati uporabljati vsaj 2 meseca pred načrtovano nosečnostjo (glejte poglavje 5.2).

### Dojenje

Pri doječih podganah so se semaglutid, natrijev salkaprozat in/ali njegovi presnovki izločali v mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti, zato se zdravilo Rybelsus med dojenjem ne sme uporabljati.

### Plodnost

Vpliv semaglutida na plodnost pri človeku ni znan. Semaglutid ni vplival na plodnost podganjih samcev. Pri podganjih samicah je bilo opaženo podaljšanje estrusa in majhno zmanjšanje števila ovulacij ob odmerkih, ki so bili povezani z zmanjšanjem telesne mase samic (glejte poglavje 5.3).

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Semaglutid nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa se lahko omotica pojavi predvsem med stopnjevanjem odmerka. Če se pojavi omotica, je pri vožnji ali upravljanju strojev potrebna previdnost.

Če se uporablja v kombinaciji s sulfonilsečnino ali insulinom, je treba bolnikom naročiti, naj upoštevajo previdnostne ukrepe za preprečitev hipoglikemije med vožnjo in upravljanjem strojev (glejte poglavje 4.4).

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

V 10 preskušanih faze 3a je bilo 5707 bolnikov izpostavljenih samo semaglutidu ali semaglutidu v kombinaciji z drugimi zdravili, ki znižujejo raven glukoze. Zdravljenja so trajala od 26 do 78 tednov. Najpogostejše poročani neželeni učinki v kliničnih preskušanih so bile prebavne motnje, vključno z navzeo (zelo pogosto), drisko (zelo pogosto) in bruhanjem (pogosto).

### Seznam neželenih učinkov

V preglednici 1 so navedeni neželeni učinki, ugotovljeni v preskušanih faze 3 (preskušanja so nadaljnje opisana v poglavju 5.1) in iz poročil iz obdobja trženja zdravila pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Pogostnosti neželenih učinkov (razen pogostnosti zapletov diabetične retinopatije, glejte opombo v Preglednici 1) temeljijo na pojavnosti v preskušanih faze 3a, pri čemer so preskušanja srčno-žilnih izidov izključena.

Učinki so spodaj navedeni glede na organski sistem in absolutno pogostnost. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\,000$ ) in neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 1 Pogostnost neželenih učinkov peroralnega semaglutida**

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
<b>Bolezni imunskega sistema</b>			preobčutljivost <sup>c</sup>	anafilaktična reakcija	
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	hipoglikemija v primeru uporabe z insulinom ali sulfonilsečnino <sup>a</sup>	hipoglikemija v primeru uporabe z drugimi peroralnimi antidiabetiki <sup>a</sup> , zmanjšanje apetita			
<b>Očesne bolezni</b>		zapleti diabetične retinopatije <sup>b</sup>			
<b>Srčne bolezni</b>			zvišanje srčne frekvence		
<b>Bolezni prebavil</b>	navzea; driska	bruhanje, abdominalne bolečine, abdominalna distenzija, zaprtje, dispepsija, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolezen, flatulenca	spahovanje, zakasnelo praznjenje želodca	akutni pankreatitis	obstrukcija črevesja <sup>d</sup>
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>			holelitiaza		
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		utrujenost			
<b>Preiskave</b>		povečana raven lipaze, povečana raven amilaze	zmanjšanje telesne mase		
<b>Bolezni živčevja</b>		omotica	disgevizija		

<sup>a)</sup> Hipoglikemija je opredeljena kot raven glukoze v krvi, nižja od 3,0 mmol/l ali nižja od 54 mg/dl.

<sup>b)</sup> Zapleti diabetične retinopatije obsegajo: fotokoagulacijo mrežnice, zdravljenje z intravitrealnimi sredstvi, krvavitve v steklovino in s sladkorno boleznijo povezano slepoto (občasen zaplet). Pogostnost temelji na preskušanju srčno-žilnih izidov s subkutanim dajanjem semaglutida, vendar ni mogoče izključiti, da prepoznana tveganja za zaplete diabetične retinopatije veljajo tudi za zdravilo Rybelsus.

<sup>c)</sup> Skupen izraz, ki zajema s preobčutljivostjo povezane neželene učinke, na primer izpuščaji in urtikarija.

<sup>d)</sup> Iz poročila iz obdobja trženja zdravila.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Hipoglikemija*

Hudo hipoglikemijo so primarno opazili v primerih sočasne uporabe semaglutida in sulfonilsečnine (< 0,1 % preizkušancev, < 0,001 dogodka/bolnik leto) ali insulina (1,1 % preizkušancev,

0,013 dogodka/bolnik leto). Med sočasno uporabo semaglutida in peroralnih antidiabetikov, ki niso bili sulfonilsečnina, so opazili malo epizod (0,1 % preizkušancev, 0,001 dogodka/bolnik leto).

#### *Neželeni učinki na prebavilih*

Pri bolnikih, zdravljenih s semaglutidom, se je navzea pojavila pri 15 %, driska pri 10 %, bruhanje pa pri 7 % bolnikov. Večina dogodkov je bila blagih do zmernih in kratkotrajnih. Zdravljenje je zaradi teh dogodkov prekinilo 4 % preizkušancev. O njih so najpogosteje poročali v prvih mesecih zdravljenja.

Pogostnost s presojo potrjenega akutnega pankreatitisa, zabeleženega v kliničnih preskušanjih faze 3a, je bila < 0,1 % s semaglutidom in 0,2 % s primerjalnim zdravilom. V preskušanju srčno-žilnih izidov je bila pogostnost s presojo potrjenega akutnega pankreatitisa 0,1 % s semaglutidom in 0,2 % s placebom (glejte poglavje 4.4).

#### *Zapleti diabetične retinopatije*

V 2-letnem kliničnem preskušanju s subkutanim dajanjem semaglutida so preučevali 3297 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 z velikim srčno-žilnim tveganjem, dolgotrajno sladkorno boleznijo in slabo uravnano glukozo v krvi. V tem preskušanju so se presojeni zapleti diabetične retinopatije pojavili pri več bolnikih, ki so se subkutano zdravili s semaglutidom (3,0 %), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (1,8 %). To je bilo opaženo pri bolnikih, zdravljenih z insulinom, ki so imeli znano diabetično retinopatijo. Razlika v zdravljenju se je pojavila zgodaj in se je ohranila skozi celotno preskušanje. Zapleti diabetične retinopatije so bili sistematično ovrednoteni le v okviru preskušanja srčno-žilnih izidov s subkutanim dajanjem semaglutida. V kliničnih preskušanjih zdravila Rybelsus, ki so trajala do 18 mesecev in so vključevala 6352 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, so o neželenih dogodkih, povezanih z diabetično retinopatijo, v podobnem deležu poročali pri preizkušancih, zdravljenih s semaglutidom (4,2 %), in preizkušancih, ki so prejeli primerjalna zdravila (3,8 %).

#### *Imunogenost*

Skladno s potencialnimi imunogenimi lastnostmi zdravil, v katerih so beljakovine ali peptidi, se lahko po uvedbi zdravljenja s semaglutidom pri bolnikih razvijejo protitelesa. Delež preizkušancev, ki so imeli pozitiven izvid protiteles proti semaglutidu kadar koli po začetku zdravljenja, je bil majhen (0,5 %). Noben preizkušanec ob koncu preskušanja ni imel nevtralizirajočih protiteles proti semaglutidu ali protiteles proti semaglutidu, ki bi nevtralizirala učinek endogenega GLP-1.

#### *Zvišanje srčne frekvenca*

Med uporabo agonistov GLP-1 so opazili zvišanje srčne frekvenca. V preskušanjih faze 3a so bile pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Rybelsus, opažene povprečne spremembe za 0–4 utripe na minuto glede na izhodiščno vrednost 69–76.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

V kliničnih študijah so učinki prevelikega odmerjanja semaglutida lahko povezani z motnjami prebave. V primeru prevelikega odmerjanja je treba začeti ustrezno podporno zdravljenje v skladu z bolnikovimi kliničnimi znaki in simptomi. Morda bo potrebno podaljšati obdobja opazovanja in zdravljenja simptomov, pri čemer je treba upoštevati dolg razpolovni čas semaglutida (približno 1 teden) (glejte poglavje 5.2). Specifičnega protistrupa za preveliko odmerjanje semaglutida ni.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, analogi glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1), oznaka ATC: A10BJ06

#### Mehanizem delovanja

Semaglutid je analog GLP-1 s 94-odstotno sekvenčno homologijo s človeškim GLP-1. Semaglutid deluje kot agonist receptorja GLP-1 ter se selektivno veže na receptor GLP-1, ki je tarča naravnega GLP-1, in ga aktivira.

GLP-1 je fiziološki hormon, ki opravlja več nalog v uravnavanju glukoze in apetita ter v srčno-žilnem sistemu. Učinki na glukozo in apetit so specifično posredovani prek receptorjev GLP-1 v trebušni slinavki in možganih.

Semaglutid znižuje glukozo v krvi v odvisnosti od koncentracije glukoze, tako da spodbuja izločanje insulina in zmanjša izločanje glukagona, kadar je koncentracija glukoze v krvi velika. Mehanizem zniževanja glukoze v krvi vključuje tudi manjšo zakasnitev praznjenja želodca v zgodnji postprandialni fazi. Med hipoglikemijo semaglutid zmanjša izločanje insulina, ne zmanjša pa izločanja glukagona. Mehanizem delovanja semaglutida ni odvisen od poti uporabe.

Semaglutid zmanjšuje telesno maso in maso telesnega maščevja z zmanjšanjem energijskega vnosa, kot posledico splošnega zmanjšanja apetita. Poleg tega semaglutid zmanjša nagnjenost k uživanju zelo mastne hrane.

Receptorji GLP-1 so izraženi v srcu, ožilju, imunskem sistemu in ledvicah. Semaglutid v kliničnih študijah ugodno vpliva na lipide v plazmi, znižuje sistolični krvni tlak in zmanjšuje vnetje. V študijah na živalih je semaglutid zmanjšal razvoj ateroskleroze s preprečevanjem napredovanja kopičenja aortnih plakov in z zmanjšanjem vnetja v njih.

#### Farmakodinamični učinki

Spodaj opisano farmakodinamično vrednotenje je bilo izvedeno po 12 tednih zdravljenja s semaglutidom v peroralni obliki.

#### Glukoza na tešče in postprandialna koncentracija glukoze

Semaglutid zniža koncentracijo glukoze na tešče in postprandialno. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je zdravljenje s semaglutidom povzročilo relativno znižanje koncentracije glukoze v primerjavi s placebom, in sicer za 22 % [13; 30] na tešče in za 29 % [19; 37] postprandialno.

#### Izločanje glukagona

Semaglutid zniža koncentracijo glukagona postprandialno. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je semaglutid v primerjavi s placebom povzročil naslednje relativno znižanje koncentracije glukagona: zmanjšanje postprandialnega odziva glukagona za 29 % [15; 41].

#### Praznjenje želodca

Semaglutid povzroči manjšo zakasnitev pri zgodnjem postprandialnem praznjenju želodca (izpostavljenost paracetamolu ( $AUC_{0-1h}$ ) je v prvi uri po obroku 31 % [13; 46] manjša), s čimer se zmanjša hitrost postprandialnega pojavljanja glukoze v krvnem obtoku.

#### Lipidi na tešče in po obrokih

Semaglutid je v primerjavi s placebom znižal raven trigliceridov na tešče za 19 % [8; 28] in raven holesterola v lipoproteinih zelo majhne gostote (VLDL – very low density lipoproteins) na tešče za 20 % [5; 33]. Postprandialni odziv trigliceridov na zelo masten obrok se je zmanjšal za 24 % [9; 36], odziv holesterola VLDL na zelo masten obrok pa za 21 % [7; 32]. Raven proteina ApoB48 se je na tešče zmanjšala za 25 % [2; 42], po obroku pa za 30 % [15; 43].

### Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost zdravila Rybelsus sta se ocenili v osmih randomiziranih, kontroliranih preskušanih faze 3a, ki so se izvajala po vsem svetu. V sedmih preskušanih je bil primarni cilj ocena glikemične učinkovitosti, v enem preskušanju pa je bil primarni cilj ocena srčno-žilnega izida.

V preskušanja je bilo vključenih 8842 randomiziranih bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 (5169 se jih je zdravilo s semaglutidom), vključno s 1165 bolniki z zmerno okvaro ledvic. Bolniki so bili v povprečju stari 61 let (v razponu od 18 do 92 let), pri čemer je bilo 40 % bolnikov starih 65 let ali več, 8 % pa 75 let ali več. Učinkovitost semaglutida se je primerjala z učinkovitostjo placeba ali učinkovitostjo kontrolnega zdravila z zdravilno učinkovino (sitagliptin, empagliflozin in liraglutid).

Na učinkovitost semaglutida niso vplivali starost, spol, rasa, etnično poreklo, izhodiščna telesna masa, izhodiščni indeks telesne mase (ITM), trajanje sladkorne bolezni, izhodiščna bolezen zgornjih prebavil in izhodiščna stopnja okvare delovanja ledvic.

### PIONEER 1 – Monoterapija

V 26-tedenskem dvojno slepem preskušanju je bilo 703 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, nezadostno uravnano z dieto in telesno aktivnostjo, randomiziranih za prejemanje 3 mg semaglutida, 7 mg semaglutida, 14 mg semaglutida ali placeba enkrat na dan.

### **Preglednica 2 Rezultati 26-tedenskega preskušanja monoterapije s primerjavo semaglutida in placeba (PIONEER 1)**

	<b>semaglutid 7 mg</b>	<b>semaglutid 14 mg</b>	<b>placebo</b>
Celotni nabor za analizo (N)	175	175	178
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Izhodiščna vrednost	8,0	8,0	7,9
Sprememba glede na izhodiščno vrednost <sup>1</sup>	-1,2	-1,4	-0,3
Razlika v primerjavi s placebom <sup>1</sup> [95 % IZ]	-0,9 [-1,1; -0,6]*	-1,1 [-1,3; -0,9]*	-
<b>Bolniki (%), ki so dosegli raven HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %</b>	69 <sup>§</sup>	77 <sup>§</sup>	31
<b>Glukoza v plazmi na tešče (mmol/l)</b>			
Izhodiščna vrednost	9,0	8,8	8,9
Sprememba glede na izhodiščno vrednost <sup>1</sup>	-1,5	-1,8	-0,2
Razlika v primerjavi s placebom <sup>1</sup> [95 % IZ]	-1,4 [-1,9; -0,8] <sup>§</sup>	-1,6 [-2,1; -1,2] <sup>§</sup>	-
<b>Telesna masa (kg)</b>			
Izhodiščna vrednost	89,0	88,1	88,6
Sprememba glede na izhodiščno vrednost <sup>1</sup>	-2,3	-3,7	-1,4
Razlika v primerjavi s placebom <sup>1</sup> [95 % IZ]	-0,9 [-1,9; 0,1]	-2,3 [-3,1; -1,5]*	-

<sup>1</sup> Ne glede na prekinitiv zdravljenja ali uvedbo rešilnega zdravila (model različnih vzorcev z večkratno imputacijo).

\*p < 0,001 (nepripravljena 2-stranska) za superiornost, kontrolirano za večkratne primerjave. § p < 0,05, ni kontrolirano za večkratne primerjave; za bolnike, ki so dosegli raven HbA<sub>1c</sub> < 7,0 %, je p-vrednost za razmerje obov.

### PIONEER 2 – Semaglutid v primerjavi z empagliflozinom, oba v kombinaciji z metforminom

V 52-tedenskem odprtem preskušanju je bilo 822 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 randomiziranih za prejemanje 14 mg semaglutida enkrat na dan ali 25 mg empagliflozina enkrat na dan; oba sta se uporabljala v kombinaciji z metforminom.

### **Preglednica 3 Rezultati 52-tedenskega preskušanja za primerjavo semaglutida z empagliflozinom (PIONEER 2)**

	<b>semaglutid 14 mg</b>	<b>empagliflozin 25 mg</b>
Celotni nabor za analizo (N)	411	410
<b>26. teden</b>		
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		

	<b>semaglutid 14 mg</b>	<b>empagliflozin 25 mg</b>
Izhodiščna vrednost	8,1	8,1
Sprememba glede na izhodiščno vrednost <sup>1</sup>	-1,3	-0,9
Razlika v primerjavi z empagliflozinom <sup>1</sup> [95 % IZ]	-0,4 [-0,6; -0,3]*	-
<b>Bolniki (%), ki so dosegli raven HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %</b>	67 <sup>§</sup>	40
<b>Glukoza v plazmi na tešče (mmol/l)</b>		
Izhodiščna vrednost	9,5	9,7
Sprememba glede na izhodiščno vrednost <sup>1</sup>	-2,0	-2,0
Razlika v primerjavi z empagliflozinom <sup>1</sup> [95 % IZ]	0,0 [-0,2; 0,3]	-
<b>Telesna masa (kg)</b>		
Izhodiščna vrednost	91,9	91,3
Sprememba glede na izhodiščno vrednost <sup>1</sup>	-3,8	-3,7
Razlika v primerjavi z empagliflozinom <sup>1</sup> [95 % IZ]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
<b>52. teden</b>		
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Sprememba glede na izhodiščno vrednost <sup>1</sup>	-1,3	-0,9
Razlika v primerjavi z empagliflozinom <sup>1</sup> [95 % IZ]	-0,4 [-0,5; -0,3] <sup>§</sup>	-
<b>Bolniki (%), ki so dosegli raven HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %</b>	66 <sup>§</sup>	43
<b>Telesna masa (kg)</b>		
Sprememba glede na izhodiščno vrednost <sup>1</sup>	-3,8	-3,6
Razlika v primerjavi z empagliflozinom <sup>1</sup> [95 % IZ]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

<sup>1</sup> Ne glede na prekinitev zdravljenja ali uvedbo rešilnega zdravila (model različnih vzorcev z večkratno imputacijo).

\* p < 0,001 (nepripravljena 2-stranska) za superiornost, kontrolirano za večkratne primerjave. § p < 0,05, ni kontrolirano za večkratne primerjave; za bolnike, ki so dosegli raven HbA<sub>1c</sub> < 7,0 %, je p-vrednost za razmerje obov.

### PIONEER 3 – Semaglutid v primerjavi s sitagliptinom, oba v kombinaciji z metforminom ali z metforminom in sulfonilsečnino

V 78-tedenskem dvojno slepem preskušanju, v katerem so vsi bolniki prejeli izmenično placebo in zdravilo, je bilo 1864 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 randomiziranih za prejemanje 3 mg semaglutida, 7 mg semaglutida, 14 mg semaglutida ali 100 mg sitagliptina enkrat na dan, vsi so se uporabljali v kombinaciji samo z metforminom ali pa z metforminom in sulfonilsečnino. Znižane ravni HbA<sub>1c</sub> in zmanjšana telesna masa so se ohranile v celotnem 78-tedenskem obdobju trajanja preskušanja.

### **Preglednica 4 Rezultati 78-tedenskega preskušanja za primerjavo semaglutida s sitagliptinom (PIONEER 3)**

	<b>semaglutid 7 mg</b>	<b>semaglutid 14 mg</b>	<b>sitagliptin 100 mg</b>
Celotni nabor za analizo (N)	465	465	467
<b>26. teden</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Izhodiščna vrednost	8,4	8,3	8,3
Sprememba glede na izhodiščno vrednost <sup>1</sup>	-1,0	-1,3	-0,8
Razlika v primerjavi s sitagliptinom <sup>1</sup> [95 % IZ]	-0,3 [-0,4; -0,1]*	-0,5 [-0,6; -0,4]*	-
<b>Bolniki (%), ki so dosegli raven HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %</b>	44 <sup>§</sup>	56 <sup>§</sup>	32
<b>Glukoza v plazmi na tešče (mmol/l)</b>			
Izhodiščna vrednost	9,4	9,3	9,5

	<b>semaglutid 7 mg</b>	<b>semaglutid 14 mg</b>	<b>sitagliptin 100 mg</b>
Sprememba glede na izhodiščno vrednost <sup>1</sup>	-1,2	-1,7	-0,9
Razlika v primerjavi s sitagliptinom <sup>1</sup> [95 % IZ]	-0,3 [-0,6; 0,0] <sup>§</sup>	-0,8 [-1,1; -0,5] <sup>§</sup>	-
<b>Telesna masa (kg)</b>			
Izhodiščna vrednost	91,3	91,2	90,9
Sprememba glede na izhodiščno vrednost <sup>1</sup>	-2,2	-3,1	-0,6
Razlika v primerjavi s sitagliptinom <sup>1</sup> [95 % IZ]	-1,6 [-2,0; -1,1] <sup>*</sup>	-2,5 [-3,0; -2,0] <sup>*</sup>	-
<b>78. teden</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Sprememba glede na izhodiščno vrednost <sup>1</sup>	-0,8	-1,1	-0,7
Razlika v primerjavi s sitagliptinom <sup>1</sup> [95 % IZ]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-0,4 [-0,6; -0,3] <sup>§</sup>	-
<b>Bolniki (%), ki so dosegli raven HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %</b>	39 <sup>§</sup>	45 <sup>§</sup>	29
<b>Telesna masa (kg)</b>			
Sprememba glede na izhodiščno vrednost <sup>1</sup>	-2,7	-3,2	-1,0
Razlika v primerjavi s sitagliptinom <sup>1</sup> [95 % IZ]	-1,7 [-2,3; -1,0] <sup>§</sup>	-2,1 [-2,8; -1,5] <sup>§</sup>	-

<sup>1</sup> Ne glede na prekinitve zdravljenja ali uvedbo rešilnega zdravila (model različnih vzorcev z večkratno imputacijo).

<sup>\*</sup> p < 0,001 (nepriklonjena 2-stranska) za superiornost, kontrolirano za večkratne primerjave. <sup>§</sup> p < 0,05, ni kontrolirano za večkratne primerjave; za bolnike, ki so dosegli raven HbA<sub>1c</sub> < 7,0 %, je p-vrednost za razmerje obov.

*PIONEER 4 – Semaglutid v primerjavi z liraglutidom in placebom, vsi v kombinaciji z metforminom ali z metforminom in zaviralcem SGLT2*

V 52-tedenskem dvojno slepem preskušanju, v katerem so vsi bolniki prejeli izmenično placebo in zdravilo, je bilo 711 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 randomiziranih za prejemanje 14 mg semaglutida, 1,8 mg liraglutida s subkutano injekcijo ali placeba enkrat na dan, vsi so se uporabljali v kombinaciji z metforminom ali pa z metforminom in zaviralcem SGLT2.

**Preglednica 5 Rezultati 52-tedenskega preskušanja za primerjavo semaglutida z liraglutidom in placebom (PIONEER 4)**

	<b>semaglutid 14 mg</b>	<b>liraglutid 1,8 mg</b>	<b>placebo</b>
Celotni nabor za analizo (N)	285	284	142
<b>26. teden</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Izhodiščna vrednost	8,0	8,0	7,9
Sprememba glede na izhodiščno vrednost <sup>1</sup>	-1,2	-1,1	-0,2
Razlika v primerjavi z liraglutidom <sup>1</sup> [95 % IZ]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-	-
Razlika v primerjavi s placebom <sup>1</sup> [95 % IZ]	-1,1 [-1,2; -0,9] <sup>*</sup>	-	-
<b>Bolniki (%), ki so dosegli raven HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %</b>	68 <sup>§, a</sup>	62	14
<b>Glukoza v plazmi na tešče (mmol/l)</b>			
Izhodiščna vrednost	9,3	9,3	9,2
Sprememba glede na izhodiščno vrednost <sup>1</sup>	-2,0	-1,9	-0,4
Razlika v primerjavi z liraglutidom <sup>1</sup> [95 % IZ]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Razlika v primerjavi s placebom <sup>1</sup> [95 % IZ]	-1,6 [-2,0; -1,3] <sup>§</sup>	-	-
<b>Telesna masa (kg)</b>			
Izhodiščna vrednost	92,9	95,5	93,2

	<b>semaglutid 14 mg</b>	<b>liraglutid 1,8 mg</b>	<b>placebo</b>
Sprememba glede na izhodiščno vrednost <sup>1</sup>	-4,4	-3,1	-0,5
Razlika v primerjavi z liraglutidom <sup>1</sup> [95 % IZ]	-1,2 [-1,9; -0,6]*	-	-
Razlika v primerjavi s placebom <sup>1</sup> [95 % IZ]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-
<b>52. teden</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Sprememba glede na izhodiščno vrednost <sup>1</sup>	-1,2	-0,9	-0,2
Razlika v primerjavi z liraglutidom <sup>1</sup> [95 % IZ]	-0,3 [-0,5; -0,1]§	-	-
Razlika v primerjavi s placebom <sup>1</sup> [95 % IZ]	-1,0 [-1,2; -0,8]§	-	-
<b>Bolniki (%), ki so dosegli raven HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %</b>	61 <sup>§, a</sup>	55	15
<b>Telesna masa (kg)</b>			
Sprememba glede na izhodiščno vrednost <sup>1</sup>	-4,3	-3,0	-1,0
Razlika v primerjavi z liraglutidom <sup>1</sup> [95 % IZ]	-1,3 [-2,1; -0,5]§	-	-
Razlika v primerjavi s placebom <sup>1</sup> [95 % IZ]	-3,3 [-4,3; -2,4]§	-	-

<sup>1</sup> Ne glede na prekinitev zdravljenja ali uvedbo rešilnega zdravila (model različnih vzorcev z večkratno imputacijo).

\* p < 0,001 (neprilagojena 2-stranska) za superiornost, kontrolirano za večkratne primerjave. § p < 0,05, ni kontrolirano za večkratne primerjave; za bolnike, ki so dosegli raven HbA<sub>1c</sub> < 7,0 %, je p-vrednost za razmerje obetov. <sup>a</sup> V primerjavi s placebom.

**PIONEER 5 – Semaglutid v primerjavi s placebom, oba v kombinaciji samo z bazalnim insulinom, z metforminom in bazalnim insulinom oz. z metforminom in/ali sulfonilsečnino, pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic**

V 26-tedenskem dvojno slepem preskušanju je bilo 324 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in zmerno okvaro ledvic (ocena hitrosti GF 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) randomiziranih za prejemanje 14 mg semaglutida ali placeba enkrat na dan. Preskusno zdravilo je bilo dodano v bolnikov stabilen režim zdravljenja z antidiabetiki pred preskušanjem.

**Preglednica 6 Rezultati 26-tedenskega preskušanja za primerjavo semaglutida s placebom pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in zmerno okvaro ledvic (PIONEER 5)**

	<b>semaglutid 14 mg</b>	<b>placebo</b>
Celotni nabor za analizo (N)	163	161
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Izhodiščna vrednost	8,0	7,9
Sprememba glede na izhodiščno vrednost <sup>1</sup>	-1,0	-0,2
Razlika v primerjavi s placebom <sup>1</sup> [95 % IZ]	-0,8 [-1,0; -0,6]*	-
<b>Bolniki (%), ki so dosegli raven HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %</b>	58 <sup>§</sup>	23
<b>Glukoza v plazmi na tešče (mmol/l)</b>		
Izhodiščna vrednost	9,1	9,1
Sprememba glede na izhodiščno vrednost <sup>1</sup>	-1,5	-0,4
Razlika v primerjavi s placebom <sup>1</sup> [95 % IZ]	-1,2 [-1,7; -0,6]§	-
<b>Telesna masa (kg)</b>		
Izhodiščna vrednost	91,3	90,4
Sprememba glede na izhodiščno vrednost <sup>1</sup>	-3,4	-0,9
Razlika v primerjavi s placebom <sup>1</sup> [95 % IZ]	-2,5 [-3,2; -1,8]*	-

<sup>1</sup> Ne glede na prekinitev zdravljenja ali uvedbo rešilnega zdravila (model različnih vzorcev z večkratno imputacijo).  
<sup>\*</sup> p < 0,001 (nepriprilagojena 2-stranska) za superiornost, kontrolirano za večkratne primerjave. <sup>§</sup> p < 0,05, ni kontrolirano za večkratne primerjave; za bolnike, ki so dosegli raven HbA<sub>1c</sub> < 7,0 %, je p-vrednost za razmerje obov.

**PIONEER 7 – Semaglutid v primerjavi s sitagliptinom, oba v kombinaciji z metforminom, zaviralci SGLT2, sulfonilsečnino ali tiazolidindioni. Preskušanje s spremenljivo prilagoditvijo odmerka**

V 52-tedenskem odprtem preskušanju je bilo 504 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 randomiziranih za prejemanje semaglutida (spremenljiva prilagoditev odmerka po 3 mg, 7 mg in 14 mg enkrat na dan) ali 100 mg sitagliptina enkrat na dan, vse v kombinaciji z 1–2 peroralnim(a) zdravilom(a) za zniževanje ravni glukoze (metformin, zaviralci SGLT2, sulfonilsečnina ali tiazolidindioni). Odmerek semaglutida je bil prilagojen vsakih 8 tednov glede na bolnikov glikemični odziv in prenašanje. 100-mg odmerek sitagliptina je bil nespremenljiv. Učinkovitost in varnost semaglutida sta se ocenjevali v 52. tednu.

V 52. tednu je bil delež bolnikov, ki so se zdravili s 3 mg semaglutida, približno 10-odstoten, delež bolnikov, ki so se zdravili s 7 mg semaglutida, približno 30-odstoten, in delež bolnikov, ki so se zdravili s 14 mg semaglutida, približno 60-odstoten.

**Preglednica 7 Rezultati 52-tedenskega preskušanja s spremenljivo prilagoditvijo odmerka za primerjavo semaglutida s sitagliptinom (PIONEER 7)**

	<b>spremenljiv odmerek semaglutida</b>	<b>sitagliptin 100 mg</b>
Celotni nabor za analizo (N)	253	251
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Izhodiščna vrednost	8,3	8,3
Bolniki (%), ki so dosegli raven HbA <sub>1c</sub> < 7,0 % <sup>1</sup>	58*	25
<b>Telesna masa (kg)</b>		
Izhodiščna vrednost	88,9	88,4
Sprememba glede na izhodiščno vrednost <sup>1</sup>	-2,6	-0,7
Razlika v primerjavi s sitagliptinom <sup>1</sup> [95 % IZ]	-1,9 [-2,6; -1,2]*	-

<sup>1</sup> Ne glede na prekinitev zdravljenja (16,6 % bolnikov s spremenljivim odmerkom semaglutida in 9,2 % bolnikov s sitagliptinom, pri čemer je do prekinitve v 8,7 % oziroma 4,0 % primerov prišlo zaradi neželenih učinkov) ali uvedbo rešilnega zdravila (model različnih vzorcev z večkratno imputacijo).

\* p < 0,001 (nepriprilagojena 2-stranska) za superiornost, kontrolirano za večkratne primerjave (za bolnike, ki so dosegli raven HbA<sub>1c</sub> < 7,0 %, je p-vrednost za razmerje obov).

**PIONEER 8 – Semaglutid v primerjavi s placebom, oba v kombinaciji z insulinom z metforminom ali brez njega**

V 52-tedenskem dvojno slepem preskušanju je bilo 731 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, nezadostno uravnano z insulinom (bazalno, bazalno-bolusno ali s pripravljeno mešanico) z metforminom ali brez njega, randomiziranih za prejemanje 3 mg semaglutida, 7 mg semaglutida, 14 mg semaglutida ali placebo enkrat na dan.

**Preglednica 8 Rezultati 52-tedenskega preskušanja za primerjavo semaglutida in placeba v kombinaciji z insulinom (PIONEER 8)**

	<b>semaglutid 7 mg</b>	<b>semaglutid 14 mg</b>	<b>placebo</b>
Celotni nabor za analizo (N)	182	181	184
<b>26. teden (odmerek insulina, zmanjšan na raven izhodiščne vrednosti)</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Izhodiščna vrednost	8,2	8,2	8,2
Sprememba glede na izhodiščno vrednost <sup>1</sup>	-0,9	-1,3	-0,1

	<b>semaglutid 7 mg</b>	<b>semaglutid 14 mg</b>	<b>placebo</b>
Razlika v primerjavi s placebom <sup>1</sup> [95 % IZ]	-0,9 [-1,1; -0,7]*	-1,2 [-1,4; -1,0]*	-
<b>Bolniki (%), ki so dosegli raven HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %</b>	43 <sup>§</sup>	58 <sup>§</sup>	7
<b>Glukoza v plazmi na tešče (mmol/l)</b>			
Izhodiščna vrednost	8,5	8,3	8,3
Sprememba glede na izhodiščno vrednost <sup>1</sup>	-1,1	-1,3	0,3
Razlika v primerjavi s placebom <sup>1</sup> [95 % IZ]	-1,4 [-1,9; -0,8] <sup>§</sup>	-1,6 [-2,2; -1,1] <sup>§</sup>	-
<b>Telesna masa (kg)</b>			
Izhodiščna vrednost	87,1	84,6	86,0
Sprememba glede na izhodiščno vrednost <sup>1</sup>	-2,4	-3,7	-0,4
Razlika v primerjavi s placebom <sup>1</sup> [95 % IZ]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-
<b>52. teden (nezmanjšani odmerki insulina)<sup>+</sup></b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Sprememba glede na izhodiščno vrednost <sup>1</sup>	-0,8	-1,2	-0,2
Razlika v primerjavi s placebom <sup>1</sup> [95 % IZ]	-0,6 [-0,8; -0,4] <sup>§</sup>	-0,9 [-1,1; -0,7] <sup>§</sup>	-
<b>Bolniki (%), ki so dosegli raven HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %</b>	40 <sup>§</sup>	54 <sup>§</sup>	9
<b>Telesna masa (kg)</b>			
Sprememba glede na izhodiščno vrednost <sup>1</sup>	-2,0	-3,7	0,5
Razlika v primerjavi s placebom <sup>1</sup> [95 % IZ]	-2,5 [-3,6; -1,4] <sup>§</sup>	-4,3 [-5,3; -3,2] <sup>§</sup>	-

<sup>1</sup> Ne glede na prekinitve zdravljenja ali uvedbo rešilnega zdravila (model različnih vzorcev z večkratno imputacijo).

\* p < 0,001 (nepripravljena 2-stranska) za superiornost, kontrolirano za večkratne primerjave. § p < 0,05, ni kontrolirano za večkratne primerjave; za bolnike, ki so dosegli raven HbA<sub>1c</sub> < 7,0 %, je p-vrednost za razmerje obetov.

+ Skupni dnevni odmerek insulina je bil v 52. tednu statistično značilno nižji s semaglutidom kot s placebom.

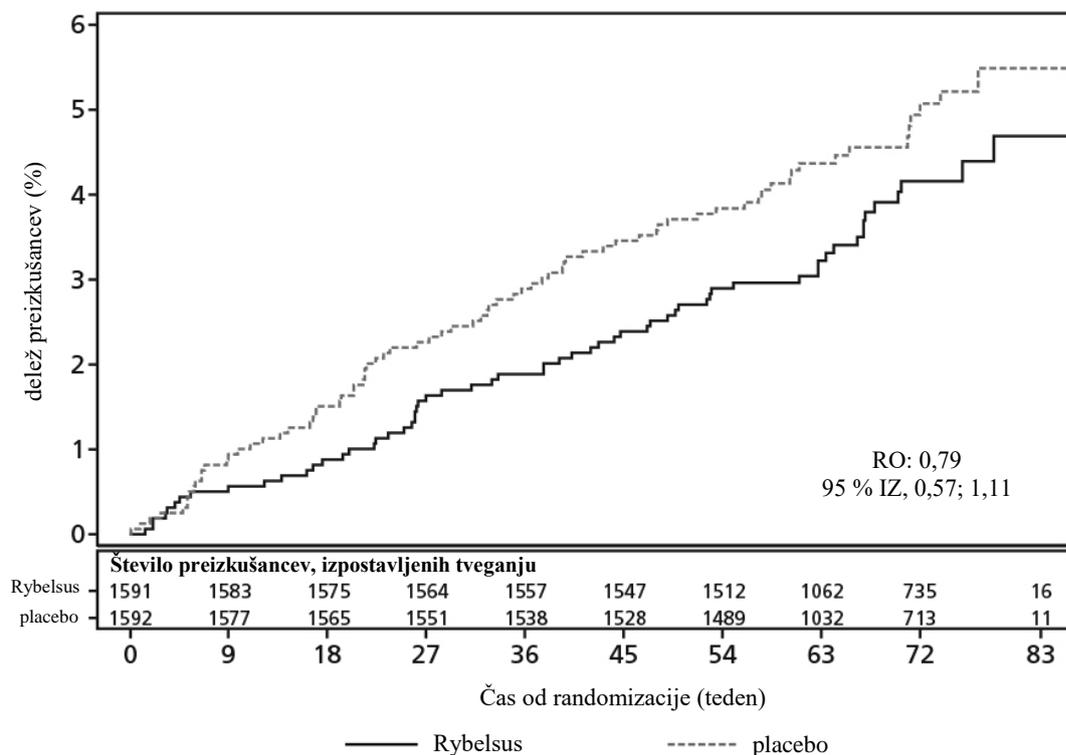
### Vrednotenje srčno-žilnega sistema

V dvojno slepem preskušanju (PIONEER-6) so 3183 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in velikim srčno-žilnim tveganjem randomizirali (ob optimalnem režimu zdravljenja) na 14 mg zdravila Rybelsus enkrat na dan ali placebo. Mediano obdobje opazovanja je bilo 16 mesecev.

Primarni opazovani dogodek je bil čas od randomizacije do prvega pojava pomembnega neželenega srčno-žilnega dogodka (MACE - *major adverse cardiovascular event*): srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta brez smrtnega izida ali možganske kapi brez smrtnega izida.

Za sodelovanje v preskušanju so morali bolniki izpolnjevati naslednje pogoje: starost 50 let ali več in ugotovljena srčno-žilna bolezen in/ali kronična bolezen ledvic, ali starost 60 let ali več in samo prisotni dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni. Skupaj je imelo 1797 bolnikov (56,5 %) ugotovljeno srčno-žilno bolezen brez kronične bolezni ledvic, 354 (11,1 %) jih je imelo samo kronično bolezen ledvic, 544 (17,1 %) pa jih je imelo srčno-žilno bolezen in bolezen ledvic. Pri 488 bolnikih (15,3 %) so bili prisotni samo dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni. Povprečna starost v začetku študije je bila 66 let in 68 % bolnikov je bilo moških. Povprečno trajanje sladkorne bolezni je bilo 14,9 leta in povprečni ITM je bil 32,3 kg/m<sup>2</sup>. Bolniki so imeli v preteklosti možgansko kap (11,7 %) in miokardni infarkt (36,1 %).

Skupno število pojavov prvega dogodka MACE je bilo 137; 61 (3,8 %) med prejemniki semaglutida in 76 (4,8 %) med prejemniki placeba. Analiza časa do pojava prvega dogodka MACE je pokazala RO 0,79 [0,57; 1,11]<sub>95 % IZ</sub>.

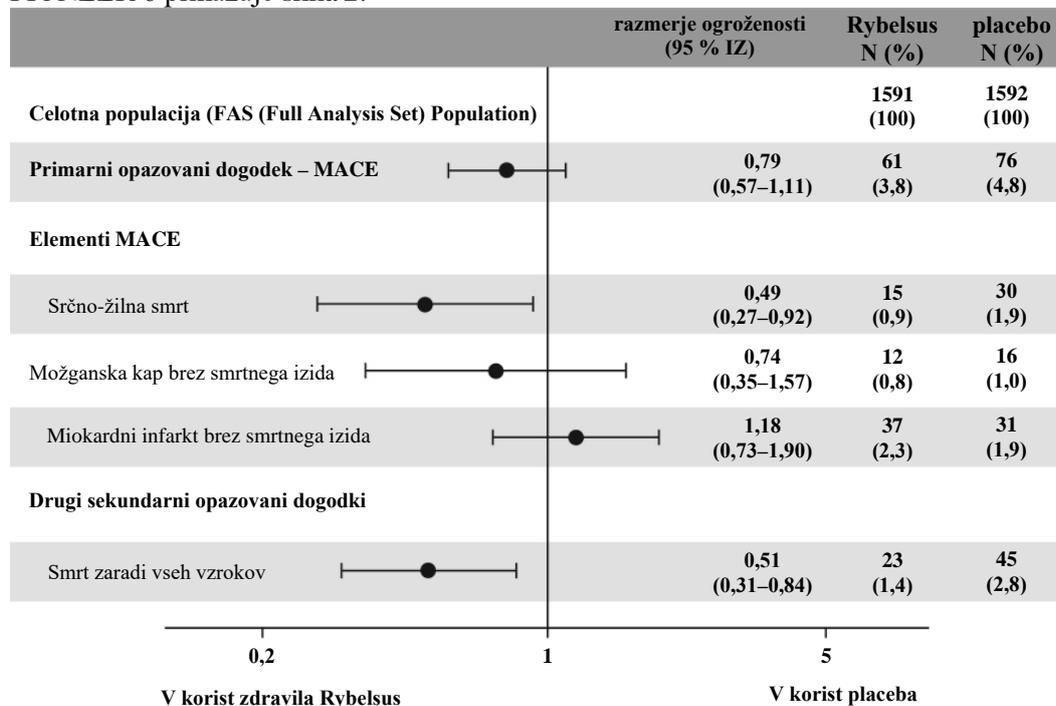


Skupni diagram pojavnosti primarnega izida (sestavljen izid srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta brez smrtnega izida ali možganske kapi brez smrtnega izida) s smrtjo, ki ni posledica srčno-žilnih zapletov, kot spremljevalnim tveganjem.

Kratice: IZ: interval zaupanja, RO: razmerje ogroženosti

**Slika 1 Skupna pojavnost pri pojavu prvega dogodka MACE v preskušanjju PIONEER 6**

Učinek zdravljenja za primarni sestavljeni opazovani dogodek in njegove elemente v preskušanjju PIONEER 6 prikazuje slika 2.



**Slika 2 Učinek zdravljenja za primarni sestavljeni opazovani dogodek, njegove elemente in smrt zaradi vseh vzrokov (PIONEER 6)**

### Telesna masa

Od 27 do 45 % bolnikov, ki so prejeli semaglutid, je do konca zdravljenja doseglo zmanjšanje telesne mase za  $\geq 5$  % in od 6 do 16 % bolnikov je doseglo zmanjšanje za  $\geq 10$  %; s primerjalnimi zdravili sta bila ta deleža bolnikov od 12 do 39 % (za  $\geq 5$  %) in od 2 do 8 % (za  $\geq 10$  %).

### Krvni tlak

Med zdravljenjem s semaglutidom se je sistolični krvni tlak znižal za 2 do 7 mmHg.

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Rybelsus za eno ali več podskupin pediatrične populacije s sladkorno boleznijo tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Peroralno uporabljeni semaglutid ima majhno absolutno biološko uporabnost in variabilno absorpcijo. Vsakodnevna uporaba v skladu s priporočenim odmerjanjem in dolg razpolovni čas zmanjšata morebitna nihanja v izpostavljenosti med dnevi.

Farmakokinetika semaglutida je bila izčrpno ovrednotena pri zdravih preizkušancih in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Po zaužitju se je največja koncentracija semaglutida v plazmi pojavila v 1 uri po odmerku. Izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja je bila dosežena po 4–5 tednih odmerjanja enkrat na dan. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je bila povprečna koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja 6,7 nmol/l pri odmerku 7 mg semaglutida in 14,6 nmol/l pri odmerku 14 mg semaglutida. Pri tem je imelo 90 % preiskovancev, zdravljenih z odmerkom 7 mg semaglutida, povprečno koncentracijo med 1,7 in 22,7 nmol/l, in 90 % preiskovancev, zdravljenih z odmerkom 14 mg semaglutida, povprečno koncentracijo med 3,7 in 41,3 nmol/l. Sistemska izpostavljenost semaglutidu se je povečevala sorazmerno z odmerkom.

Na osnovi podatkov *in vitro* absorpcijo semaglutida olajša SNAC. Absorpcija semaglutida pretežno poteka v želodcu.

Ocenjena biološka uporabnost semaglutida po zaužitju je približno 1 %. Interindividualna variabilnost absorpcije je bila velika (koeficient variacije približno 100 %). Ocena intraindividualne variabilnosti biološke uporabnosti ni bila zanesljiva.

Absorpcija semaglutida se zmanjša, če se zdravilo vzame s hrano ali veliko količino vode. Daljše obdobje brez hrane po zaužitju odmerka poveča raven absorpcije.

### Porazdelitev

Ocenjeni absolutni volumen porazdelitve pri preizkušancih s sladkorno boleznijo tipa 2 je približno 8 litrov. Semaglutid se v veliki meri veže na beljakovine v plazmi ( $> 99$  %).

### Biotransformacija

Semaglutid se obsežno presnovi s proteolitičnim razcepom peptidne verige in nadaljnjo beta-oksidacijo stranske maščobnokislinske verige. Domneva se, da je v presnovo semaglutida vključen encim nevtralna endopeptidaza (NEP).

### Izločanje

Primarna pot izločanja semaglutidu podobnih spojin je z urinom in blatom. Približno 3 % absorbiranega odmerka se izloči z urinom v obliki nespremenjenega semaglutida.

Ker je eliminacijski razpolovni čas približno 1 teden, je semaglutid v obtoku prisoten še približno 5 tednov po zadnjem odmerku. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je očistek semaglutida približno 0,04 l/h.

### Prehod med peroralno in subkutano (s.c.) uporabo

Vpliva prehoda med peroralno in subkutano obliko semaglutida ni lahko predvideti zaradi velike farmakokinetične variabilnosti peroralno uporabljenega semaglutida. Izpostavljenost po uporabi 14 mg semaglutida peroralno enkrat na dan je primerljiva izpostavljenosti po uporabi 0,5 mg semaglutida subkutano enkrat na teden. Peroralni odmerek, ki bi bil enakovreden 1,0 mg semaglutida subkutano, ni določen.

### Posebne populacije

#### *Starejši*

Po podatkih kliničnih preskušanj, ki so zajela bolnike v starosti do 92 let, starost ni vplivala na farmakokinetiko semaglutida.

#### *Spol*

Spol ni klinično pomembno vplival na farmakokinetiko semaglutida.

#### *Rasa in etnična pripadnost*

Rasa (bela rasa, črna rasa ali Afroameričani, Azijci) in etnično poreklo (latinskoameriško poreklo v primerjavi z ne-latinskoameriškim poreklom) nista vplivali na farmakokinetiko semaglutida.

#### *Telesna masa*

Telesna masa je vplivala na izpostavljenost semaglutidu. Večja telesna masa je bila povezana z nižjo izpostavljenostjo. V kliničnih preskušanjih je bilo ocenjeno, da se s semaglutidom doseže ustrezna sistemska izpostavljenost v razponu telesne mase od 40 do 188 kg.

#### *Okvara ledvic*

Okvara ledvic ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko semaglutida. Farmakokinetiko semaglutida so pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic in bolnikih s končno odpovedjo ledvic, ki se zdravijo z dializo, v primerjavi s preizkušanci z normalnim delovanjem ledvic ocenili v študiji, v kateri so jim 10 zaporednih dni dajali enkratni dnevni odmerek semaglutida. Prav tako je bilo to dokazano pri preizkušancih s sladkorno boleznijo tipa 2 in okvaro ledvic na podlagi podatkov študij faze 3a.

#### *Okvara jeter*

Okvara jeter ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko semaglutida. Farmakokinetiko semaglutida so pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter v primerjavi s preizkušanci z normalnim delovanjem jeter ocenili v študiji, v kateri so jim 10 zaporednih dni dajali enkratni dnevni odmerek semaglutida.

#### *Bolezen zgornjih prebavil*

Bolezen zgornjih prebavil (kronični gastritis in/ali gastroezofagealna refluksna bolezen) ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko semaglutida. Farmakokinetiko so ocenili pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so ali niso imeli bolezni zgornjih prebavil, tako, da so jim 10 zaporednih dni dajali enkratni dnevni odmerek semaglutida. Prav tako je bilo to dokazano pri preizkušancih s sladkorno boleznijo tipa 2 in boleznijo zgornjih prebavil na podlagi podatkov študij faze 3a.

#### *Pediatrična populacija*

Uporaba semaglutida pri pediatričnih bolnikih ni raziskana.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Tumorji parafolikularnih celic ščitnice, ki niso bili smrtni in so jih opažali pri glodalcih, so učinek skupine agonistov receptorjev GLP-1. V 2-letnih študijah kancerogenosti pri podganah in miših je semaglutid ob klinično pomembni izpostavljenosti povzročil tumorje parafolikularnih celic ščitnice.

Drugih tumorjev, povezanih z zdravljenjem s tem zdravilom, niso opazili. Tumorje parafolikularnih celic pri glodalcih povzroča negenotoksičen, specifičen mehanizem prek receptorjev GLP-1, za katerega so glodalci posebno občutljivi. Pomen tega za človeka je domnevno majhen, a ga ni mogoče povsem izključiti.

V študijah plodnosti pri podganah semaglutid ni vplival na sposobnost za parjenje ali plodnost podganjih samcev. Pri podganjih samicah so opazili podaljšanje estrusnega ciklusa in majhno zmanjšanje števila rumenih teles (ovulacij) ob odmerkih, ki so bili povezani z zmanjšanjem telesne mase samic.

V študijah embriofetalnega razvoja pri podganah je bil semaglutid embriotoksičen ob izpostavljenostih, manjših od klinično pomembnih. Semaglutid je povzročil izrazito zmanjšanje telesne mase samic ter zmanjšanje preživetja in rasti zarodkov. Pri plodovih so opazili večje skeletne in visceralne malformacije, vključno z učinki na dolge kosti, rebra, vretenca, rep, žile in možganske prekate. Proučevanje mehanizma je pokazalo, da embriotoksičnost vključuje prek receptorjev GLP-1 posredovano okvaro oskrbe zarodka s hranili prek podganje rumenjake vrečke. Zaradi razlik v anatomiji in funkciji rumenjake vrečke med živalskimi vrstami in zaradi odsotnosti izraženosti receptorjev GLP-1 v rumenjaki vrečki ne-človeških primatov, velja, da ta mehanizem za človeka verjetno ni pomemben. Neposrednega učinka semaglutida na plod kljub temu ni mogoče izključiti.

V študijah razvojne toksičnosti pri kuncih in opicah *cynomolgus* so ob klinično pomembnih izpostavljenostih opazili pogostejšo prekinitev brejosti in rahlo večjo pojavnost nepravilnosti pri plodovih. Ti izsledki so sovpadali z izrazitim zmanjšanjem telesne mase samic za do 16 %. Ali so bili ti učinki povezani z zmanjšanim uživanjem hrane pri samicah, kar je neposreden učinek GLP-1, ni znano.

Postnatalno rast in razvoj so ocenili pri opicah *cynomolgus*. Mladiči so bili ob rojstvu nekoliko manjši, vendar so si med obdobjem dojenja opomogli.

Pri mladih podganah je semaglutid pri samcih in samicah povzročil zapoznelo spolno dozorevanje. Ta upočasnitev ni vplivala na plodnost in sposobnost razmnoževanja ne pri samcih ne pri samicah; prav tako ni vplivala na sposobnost samic za ohranitev brejosti.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev salkaprozat  
povidon K90  
mikrokristalna celuloza  
magnezijev stearat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

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

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago. Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot (aluminij/aluminij).

Velikosti pakiranj s 3-mg tabletami: 10, 30, 60, 90 in 100 tablet.

Velikosti pakiranj s 7-mg tabletami: 10, 30, 60, 90 in 100 tablet.

Velikosti pakiranj s 14-mg tabletami: 10, 30, 60, 90 in 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/20/1430/001  
EU/1/20/1430/002  
EU/1/20/1430/003  
EU/1/20/1430/004  
EU/1/20/1430/005  
EU/1/20/1430/006  
EU/1/20/1430/007  
EU/1/20/1430/008  
EU/1/20/1430/009  
EU/1/20/1430/010  
EU/1/20/1430/011  
EU/1/20/1430/012  
EU/1/20/1430/013  
EU/1/20/1430/014  
EU/1/20/1430/015

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 3. april 2020

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

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

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

Novo Nordisk Pharmaceutical Industries Inc.  
3612 Powhatan Road  
Clayton  
North Carolina 27527-9217  
Združene države Amerike

### Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Rybelsus 3 mg tablete  
semaglutid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 3 mg semaglutida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje natrij.  
Za več informacij glejte priloženo navodilo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

10 tablet  
30 tablet  
60 tablet  
90 tablet  
100 tablet

**5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
za peroralno uporabo  
Kako jemati zdravilo Rybelsus:  
zdravilo vzemite na prazen želodec, kadarkoli v teku dneva.  
Vzemite celo tableto s požirkom vode (do 120 ml). Tablete ne smete razdeliti, zdrobiti ali prežvečiti.  
Po zaužitju zdravila počakajte vsaj 30 minut, preden jeste, pijete ali vzamete katero koli drugo zdravilo za peroralno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rybelsus 3 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Rybelsus 3 mg tablete  
semaglutid

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novo Nordisk A/S

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Rybelsus 7 mg tablete  
semaglutid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 7 mg semaglutida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje natrij.  
Za več informacij glejte priloženo navodilo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

10 tablet  
30 tablet  
60 tablet  
90 tablet  
100 tablet

**5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
za peroralno uporabo  
Kako jemati zdravilo Rybelsus:  
zdravilo vzemite na prazen želodec, kadarkoli v teku dneva.  
Vzemite celo tableto s požirkom vode (do 120 ml). Tablete ne smete razdeliti, zdrobiti ali prežvečiti.  
Po zaužitju zdravila počakajte vsaj 30 minut, preden jeste, pijete ali vzamete katero koli drugo zdravilo za peroralno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rybelsus 7 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Rybelsus 7 mg tablete  
semaglutid

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novo Nordisk A/S

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Rybelsus 14 mg tablete  
semaglutid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 14 mg semaglutida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje natrij.  
Za več informacij glejte priloženo navodilo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

10 tablet  
30 tablet  
60 tablet  
90 tablet  
100 tablet

**5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
za peroralno uporabo  
Kako jemati zdravilo Rybelsus:  
zdravilo vzemite na prazen želodec, kadarkoli v teku dneva.  
Vzemite celo tableto s požirkom vode (do 120 ml). Tablete ne smete razdeliti, zdrobiti ali prežvečiti.  
Po zaužitju zdravila počakajte vsaj 30 minut, preden jeste, pijete ali vzamete katero koli drugo zdravilo za peroralno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rybelsus 14 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Rybelsus 14 mg tablete  
semaglutid

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novo Nordisk A/S

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

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

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Rybelsus in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rybelsus
3. Kako jemati zdravilo Rybelsus
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rybelsus
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Rybelsus in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Rybelsus vsebuje učinkovino semaglutid in se uporablja za znižanje koncentracije krvnega sladkorja.

Zdravilo Rybelsus se uporablja za zdravljenje odraslih (starih 18 let ali več) s sladkorno boleznijo tipa 2, če dieta in telesna dejavnost ne zadoščata. Zdravilo se uporablja:

- sámo, če ne morete jemati metformina (drugega zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni), ali
- skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni, če ta zdravila ne zadostujejo za uravnavanje koncentracije krvnega sladkorja. To so lahko zdravila, ki jih zaužijete, ali zdravila, ki jih injicirate, na primer insulin.

Pomembno je, da še naprej upoštevate svojo dieto in načrt telesne vadbe, kot ste se dogovorili z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### **Kaj je sladkorna bolezen tipa 2?**

Sladkorna bolezen tipa 2 je bolezen, pri kateri v telesu ne nastaja dovolj insulina, insulin, ki nastaja, pa krvnega sladkorja ne zniža tako, kot bi ga moral. V nekaterih primerih telo tvori preveč krvnega sladkorja. Če se krvni sladkor zviša in ostane zvišan dolga obdobja, ima to škodljive posledice; pojavijo se na primer težave s srcem, bolezen ledvic, očesne spremembe in slab pretok krvi v udih. Zato je pomembno koncentracijo krvnega sladkorja ohranjati v normalnem območju.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rybelsus

### Ne jemljite zdravila Rybelsus

- če ste alergični na semaglutid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Rybelsus se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil zabeležite ime in številko serije (navedena je na zunanji ovojnini in na pretisnem omotu) zdravila, ki ga jemljete, in ta podatka posredujte, če poročate o kakršnem koli neželenem učinku zdravila.

#### Splošno

To zdravilo ni enako insulinu in ga ne smete uporabljati, če:

- imate sladkorno bolezen tipa 1 (vaše telo ne proizvaja insulina),
- se vam pojavi diabetična ketoacidoza. To je zaplet sladkorne bolezni z visokim sladkorjem v krvi, težkim dihanjem, zmedenostjo, hudo žejo, sladkobnim zadahom in sladkim ali kovinskim okusom v ustih.

#### Težave z želodcem in črevesjem ter dehidracija

Med zdravljenjem s tem zdravilom se vam lahko pojavi slabost (navzea), lahko bruha ali imate drisko. Ti neželeni učinki lahko povzročijo dehidracijo (izgubo tekočine). Pomembno je, da pijete dovolj tekočine in tako preprečite dehidracijo. To je še posebej pomembno, če imate težave z ledvicami. Če imate kakšna vprašanja ali vas kaj skrbi, se posvetujte z zdravnikom.

#### Hude in dolgotrajne bolečine v trebuhu, ki so lahko posledica vnetja trebušne slinavke

Če imate hude in dolgotrajne bolečine v trebuhu, se nemudoma posvetujte z zdravnikom, ker gre lahko za znak vnetja trebušne slinavke (akutnega pankreatitisa).

#### Nizek krvni sladkor (hipoglikemija)

Jemanje zdravila, ki vsebuje sulfonilsečnino, ali insulina skupaj z zdravilom Rybelsus lahko poveča tveganje za prenizek krvni sladkor (hipoglikemijo). Za opozorilne znake prenizke koncentracije krvnega sladkorja glejte poglavje 4.

Zdravnik vam bo morda naročil, da si merite koncentracijo krvnega sladkorja. To bo pomagalo pri presoji, ali je treba odmerek sulfonilsečnine ali insulina spremeniti, da bi zmanjšali tveganje za prenizek krvni sladkor.

#### Diabetična očesna bolezen (retinopatija)

Zaradi hitrega izboljšanja uravnavanja koncentracije krvnega sladkorja se lahko diabetična očesna bolezen začasno poslabša. Če imate diabetično očesno bolezen in se vam med jemanjem tega zdravila pojavijo težave z očmi, se posvetujte z zdravnikom.

#### Odziv na zdravljenje

Če je odziv na zdravljenje s semaglutidom manjši od pričakovanega, je lahko vzrok za to majhna absorpcija, ki je posledica variabilne absorpcije in majhne absolutne biološke uporabnosti. Za najboljše učinek semaglutida morate upoštevati navodila v poglavju 3.

#### **Otroci in mladostniki**

Uporaba tega zdravila ni priporočljiva za otroke in mladostnike, mlajše od 18 let, ker varnost in učinkovitost v tej starostni skupini nista bili ugotovljeni.

#### **Druga zdravila in zdravilo Rybelsus**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti morate zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro obvestiti, če uporabljate zdravila, ki vsebujejo kaj od naslednjega:

- levotiroksin, ki se uporablja za bolezen ščitnice. Če jemljete zdravilo Rybelsus skupaj z levotiroksinom, bo moral zdravnik morda preveriti vaše vrednosti ščitničnih hormonov;
- varfarin ali podobna peroralna zdravila proti strjevanju krvi (peroralni antikoagulanti). Morda boste morali pogosto opravljati preiskave krvi, ki pokažejo hitrost strjevanja krvi;
- če uporabljate insulin, vam bo zdravnik povedal, kako zmanjšati odmerek insulina; svetoval vam bo, da si pogosteje merite krvni sladkor, da bi se izognili hiperglikemiji (visok krvni sladkor) in diabetični ketoacidozi (zapletu sladkorne bolezni, ki se pojavi, če telo zaradi pomanjkanja insulina ne more razgrajevati glukoze).

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.

Tega zdravila ne smete uporabljati med nosečnostjo, ker ni znano, ali neugodno vpliva na nerojenega otroka. Zato je priporočljivo, da med jemanjem tega zdravila uporabljate kontracepcijo. Če želite zanositi, se z zdravnikom posvetujte o spremembi zdravljenja, kajti to zdravilo morate prenehati uporabljati vsaj 2 meseca pred zanositvijo. Če med uporabo tega zdravila zanosite, se takoj posvetujte z zdravnikom, ker bo treba zdravljenje spremeniti.

Če dojite, ne jemljite tega zdravila, saj ni znano, ali zdravilo prehaja v materino mleko.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni verjetno, da bi zdravilo Rybelsus vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Nekateri bolniki so lahko med jemanjem zdravila Rybelsus omotični. Če se med upravljanjem vozil in strojev počutite omotično, bodite še posebej previdni. Če potrebujete dodatne informacije, se posvetujte z zdravnikom.

Če uporabljate to zdravilo v kombinaciji s sulfonilsečnino ali insulinom, se lahko pojavi prenizek krvni sladkor (hipoglikemija), ki vam lahko zmanjša sposobnost za zbranost. Ne vozite in ne upravljajte strojev, če imate kateri koli znak prenizkega krvnega sladkorja. Za informacije o večjem tveganju za prenizek krvni sladkor glejte poglavje 2, podpoglavje „Opozorila in previdnostni ukrepi“, za opozorilne znake prenizkega krvnega sladkorja pa poglavje 4. Za dodatne informacije se posvetujte z zdravnikom.

### **Zdravilo Rybelsus vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje 23 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske/namizne soli) v vsaki tableti. To je enakovredno 1 % največjega dnevnega prehranskega vnosa natrija, ki je priporočen za odraslega.

## **3. Kako jemati zdravilo Rybelsus**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

### **Koliko zdravila morate vzeti**

- Začetni odmerek je ena 3-mg tableta enkrat na dan en mesec.
- Po enem mesecu vam bo zdravnik odmerek povečal na 7 mg enkrat na dan.
- Če krvni sladkor z odmerkom 7 mg enkrat na dan ni dovolj dobro urejen, vam lahko zdravnik odmerek poveča na 14 mg enkrat na dan.

Zdravnik vam bo predpisal jakost, ki bo za vas primerna. Ne spreminjajte odmerka, če vam tega ne naroči zdravnik. Ni priporočljivo vzeti dveh 7-mg tablet, da bi dosegli učinek ene 14-mg tablete, saj tega niso preučevali.

### **Jemanje tega zdravila**

- Tableto zdravila Rybelsus vzemite na prazen želodec, kadar koli v teku dneva.
- Tableto zdravila Rybelsus pogoltnite celo s požirkom vode (do 120 ml). Tablete ne lomite, ne drobite in ne žvečite, ker ni znano, ali to vpliva na absorpcijo semaglutida.
- Po zaužitju tablete zdravila Rybelsus počakajte vsaj 30 minut, preden zaužijete prvi dnevni obrok ali pijačo oz. preden vzamete drugo zdravilo za peroralno uporabo. Če počakate manj kot 30 minut, to zmanjša absorpcijo semaglutida.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Rybelsus, kot bi smeli**

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Rybelsus, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom. Pojavijo se vam lahko neželeni učinki, na primer slabost (navzea).

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Rybelsus**

Če ste pozabili vzeti odmerek, izpuščeni odmerek preskočite in vzemite le običajni odmerek naslednji dan.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo Rybelsus**

Ne prenehajte uporabljati tega zdravila, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če prenehate uporabljati zdravilo, se lahko koncentracija krvnega sladkorja poveča.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Resni neželeni učinki**

**Pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zapleti diabetične očesne bolezni (retinopatije). Zdravnika morate obvestiti, če se vam med zdravljenjem s tem zdravilom pojavijo težave z očmi, na primer spremembe vida.

**Redki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- hude alergijske reakcije (anafilaktične reakcije). Nemudoma morate dobiti zdravniško pomoč in takoj obvestiti zdravnika, če imate simptome, kot so težave z dihanjem, otekanje obraza in grla, piskajoče dihanje, hiter srčni utrip, bleda in hladna koža, občutek omotičnosti ali šibkosti.
- vnetje trebušne slinavke (akutni pankreatitis); povzroči lahko hude bolečine v trebuhu in hrbtu, ki ne minejo. Če se vam pojavijo takšni simptomi, morate nemudoma obiskati zdravnika.

**Neznana pogostnost** (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- obstrukcija (zapora) črevesja; huda oblika zaprtja s spremljajočimi simptomi, kot so bolečina v trebuhu, napihnjenost, bruhanje, itd.

### **Drugi neželeni učinki**

**Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- slabost (navzea) – običajno sčasoma mine
- driska – običajno sčasoma mine
- prenizek krvni sladkor (hipoglikemija), če to zdravilo uporabljate skupaj z zdravili, ki vsebujejo sulfonilsečnino ali insulin. Zdravnik vam lahko pred uvedbo zdravljenja s tem zdravilom odmerek teh zdravil zmanjša.

Opozorilni znaki prenizkega krvnega sladkorja se lahko pojavijo nenadoma. Obsegajo lahko hladni znoj, hladno blede kožo, glavobol, hiter srčni utrip, slabost (navzeo) ali hudo lakoto, spremembe vida, občutek zaspanosti ali šibkosti, živčnost, tesnoba ali zmedenost, težave z zbranoostjo ali tresenje.

Zdravnik vam bo povedal, kako zdraviti prenizek krvni sladkor in kaj storiti, če opazite te opozorilne znake.

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- prenizek krvni sladkor (hipoglikemija), če to zdravilo uporabljate skupaj z insulinom ali kakšnim drugim peroralnim zdravilom za zdravljenje sladkorne bolezni, razen s sulfonilsečnino
- bruhanje
- težave z želodcem ali prebavne motnje
- vnetje želodca („gastritis“); med znaki so lahko bolečine v trebuhu, slabost (navzea) ali bruhanje
- refluks ali zgaga; to imenujemo tudi „gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB)“
- bolečine v trebuhu
- napihnjenost trebuha
- zaprtje
- utrujenost
- slabši apetit
- vetrovi (napenjanje)
- zvišanje koncentracije encimov trebušne slinavke (npr. lipaze in amilaze) pri preiskavah krvi
- omotica

**Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- zmanjšanje telesne mase
- žolčni kamni
- spahovanje
- hiter srčni utrip
- alergijske reakcije, na primer izpuščaj, srbenje ali koprivnica
- zakasnelo praznjenje želodca
- spremenjeno zaznavanje okusa hrane ali pijač

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila Rybelsus

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago. Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

**Kaj vsebuje zdravilo Rybelsus**

- Učinkovina je semaglutid. Ena tableta vsebuje 3, 7 ali 14 mg semaglutida.
- Druge sestavine zdravila so natrijev salkaprozat (SNAC), povidon K90, mikrokristalna celuloza, magnezijev stearat.

**Izgled zdravila Rybelsus in vsebina pakiranja**

Rybelsus 3 mg tablete so bele do svetlo rumene barve in ovalne oblike (7,5 mm x 13,5 mm). Na eni strani imajo vtisnjeno številko „3“, na drugi pa besedo „novo“.

Rybelsus 7 mg tablete so bele do svetlo rumene barve in ovalne oblike (7,5 mm x 13,5 mm). Na eni strani imajo vtisnjeno številko „7“, na drugi pa besedo „novo“.

Rybelsus 14 mg tablete so bele do svetlo rumene barve in ovalne oblike (7,5 mm x 13,5 mm). Na eni strani imajo vtisnjeno številko „14“, na drugi pa besedo „novo“.

3-mg, 7-mg in 14-mg tablete so na voljo v pretisnih oмотih iz aluminija/aluminija in velikostih pakiranj po 10, 30, 60, 90 in 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano:****Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>

**Priloga IV**  
**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

## **Znanstveni zaključki**

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za semaglutid so znanstveni zaključki odbora PRAC naslednji:

Glede na podatke o interakcijah med semaglutidom in drugimi kumarinskimi derivati, ki so na voljo na podlagi spontanih poročil, vključno s šestimi primeri s tesno časovno povezanostjo, izzvenenjem dogodka po prenehanju dajanja zdravila v enem primeru in izzvenenjem dogodka po prenehanju dajanja zdravila ter ponovnem pojavu dogodka ob ponovni uvedbi zdravila v enem primeru, odbor PRAC meni, da je vzročna povezanost med semaglutidom in interakcijami z drugimi kumarinskimi derivati vsaj razumno možna. Odbor PRAC je sklenil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo semaglutid, ustrezno spremeniti.

Glede na podatke o obstrukciji črevesja, ki so na voljo na podlagi literature in spontanih poročil, vključno s 17 primeri s tesno časovno povezanostjo, izzvenenjem neželenega učinka po prenehanju dajanja zdravila v desetih primerih in izzvenenjem neželenega učinka po prenehanju dajanja zdravila ter ponovnem pojavu neželenega učinka ob ponovni uvedbi zdravila v enem primeru, odbor PRAC meni, da je vzročna povezanost med semaglutidom in obstrukcijo črevesja vsaj razumno možna. Odbor PRAC je sklenil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo semaglutid, ustrezno spremeniti.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) strinja z zaključki odbora PRAC in s podlago za zadevno priporočilo.

### **Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov za semaglutid odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) semaglutid, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.