

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Rybelsus 3 mg tabletki

Każda tabletką zawiera 3 mg semaglutylu*.

Rybelsus 7 mg tabletki

Każda tabletką zawiera 7 mg semaglutylu*.

Rybelsus 14 mg tabletki

Każda tabletką zawiera 14 mg semaglutylu*.

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletką, niezależnie od zawartości semaglutylu, zawiera 23 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką

Rybelsus 3 mg tabletki

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

Rybelsus 7 mg tabletki

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

Rybelsus 14 mg tabletki

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

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

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

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

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

Pominięta dawka

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Ogólne

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

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

Nie ma doświadczenia w leczeniu semaglutydem pacjentów po operacji bariatrycznej.

Działanie na układ pokarmowy i ryzyko odwodnienia

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

Ostre zapalenie trzustki

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

Hipoglikemia

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

Retinopatia cukrzycowa

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

Odpowiedź na leczenie

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

Zawartość sodu

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Wpływ semaglutylu na inne produkty lecznicze

Tyroksyna

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

Warfaryna

Semaglutylid nie zmienił wartości AUC ani C_{max} R-warfaryny i S-warfaryny po podaniu pojedynczej dawki warfaryny, również działanie farmakodynamiczne warfaryny zmierzone z zastosowaniem międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. International Normalised Ratio, INR) nie zmieniło się w sposób klinicznie istotny. Po rozpoczęciu leczenia semaglutylem u pacjentów

przyjmujących warfarynę lub inne pochodne kumaryny zaleca się jednak częstsze monitorowanie INR.

Rozuwastatyna

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

Digoksylna, doustne środki antykoncepcyjne, metformina, furosemid

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

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

Wpływ innych produktów leczniczych na semaglutyd

Omeprazol

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

Tabela 1 Częstość występowania działań niepożądanych semaglutylu podawanego doustnie

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość ^c	reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia podczas stosowania z insuliną lub pochodną sulfonilomocznika ^a	hipoglikemia podczas stosowania z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi ^a zmniejszenie apetytu		
Zaburzenia oka		powikłania wynikające z retinopatii cukrzycowej ^b		
Zaburzenia serca			przyspieszenie częstości akcji serca	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności biegunka	wymioty ból brzucha wzdęcie brzucha	odbijanie się	ostre zapalenie trzustki

		zaparcie dyspepsja zapalenie żołądka choroba refluksowa przełyku nadmierne wytwarzanie gazów jelitowych	opóźnione opróżnianie żołądka	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			kamica żółciowa	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie		
Badania diagnostyczne		zwiększona aktywność lipazy zwiększona aktywność amylazy	zmniejszenie masy ciała	
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy	zaburzenia smaku	

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

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

^{c)} Termin ogólny obejmujący także zdarzenia niepożądane związane z nadwrażliwością, takie jak wysypka i pokrzywka.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

Ciężką hipoglikemię obserwowano głównie podczas stosowania semaglutynu w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika (<0,1% pacjentów, <0,001 zdarzenia na pacjento-rok) lub insuliną (1,1% pacjentów, 0,013 zdarzenia na pacjento-rok). Kilka przypadków (0,1% pacjentów, 0,001 zdarzenia na pacjento-rok) zaobserwowano podczas stosowania semaglutynu w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi innymi niż pochodne sulfonylomocznika.

Reakcje niepożądane ze strony układu pokarmowego

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

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

Powikłania wynikające z retinopatii cukrzycowej

W trwającym dwa lata badaniu klinicznym dotyczącym semaglutynu podawanego podskórnie wzięło udział 3297 pacjentów z cukrzycą typu 2 obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym i długim czasem trwania cukrzycy oraz nieprawidłowo kontrolowanym stężeniem glukozy we krwi. Oceniane w trakcie badania powikłania wynikające z retinopatii cukrzycowej wystąpiły u większej liczby pacjentów leczonych semaglutynem podawanym podskórnym (3,0%) w porównaniu do placebo (1,8%). Zdarzenia te obserwowano u pacjentów z potwierdzoną retinopatią cukrzycową leczonych insuliną. Różnica pomiędzy leczonymi grupami pojawiła się na początku badania i utrzymywała się

przez cały czas trwania badania. Systematyczna ocena powikłań wynikających z retinopatii cukrzycowej była przeprowadzana tylko w badaniu dotyczącym oceny zdarzeń sercowo-naczyniowych podczas podskórnego podawania semaglutynu. W badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego Rybelsus trwających do 18 miesięcy, w których uczestniczyło 6352 pacjentów z cukrzycą typu 2, zgłoszono podobny odsetek działań niepożądanych związanych z retinopatią cukrzycową u osób leczonych semaglutynem (4,2%) i u osób leczonych produktami porównawczymi (3,8%).

Immunogenność

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

Przyspieszenie częstości akcji serca

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania semaglutynu w badaniach klinicznych dotyczyły zaburzeń żołądka i jelit. W przypadku przedawkowania należy podjąć odpowiednie leczenie objawowe w zależności od przedmiotowych i podmiotowych objawów klinicznych. Z uwagi na długi okres półtrwania semaglutynu wynoszący około 1 tygodnia może istnieć konieczność przedłużenia obserwacji i leczenia objawów (patrz punkt 5.2). Brak specjalnego antidotum w przypadku przedawkowania semaglutynu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

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

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

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

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

Działanie farmakodynamiczne

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

Stężenie glukozy na czczo i po posiłkach

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

Wydzielanie glukagonu

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

Opróżnianie żołądka

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

Stężenie lipidów na czczo i po posiłkach

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

PIONEER 1 — Monoterapia

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

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

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

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

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

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

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

	Semaglutyn 14 mg	Empagliflozyna 25 mg
Populacja objęta analizą (N)	411	410
Tydzień 26		
HbA_{1c} (%)		
Wartość wyjściowa	8,1	8,1
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-1,3	-0,9
Różnica w porównaniu z empagliflozyną ¹ [95% CI]	-0,4 [-0,6; -0,3]*	-
Pacjenci (%), którzy osiągnęli HbA_{1c} <7,0%	67 [§]	40
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)		

Wartość wyjściowa	9,5	9,7
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-2,0	-2,0
Różnica w porównaniu z empagliflozyną ¹ [95% CI]	0,0 [-0,2; 0,3]	-
Masa ciała (kg)		
Wartość wyjściowa	91,9	91,3
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-3,8	-3,7
Różnica w porównaniu z empagliflozyną ¹ [95% CI]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
Tydzień 52		
HbA_{1c} (%)		
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-1,3	-0,9
Różnica w porównaniu z empagliflozyną ¹ [95% CI]	-0,4 [-0,5; -0,3] [§]	-
Pacjenci (%), którzy osiągnęli HbA_{1c} <7,0%	66 [§]	43
Masa ciała (kg)		
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-3,8	-3,6
Różnica w porównaniu z empagliflozyną ¹ [95% CI]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

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

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

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

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

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

Różnica w porównaniu z sitagliptyną ¹ [95% CI]	-1,6 [-2,0; -1,1]*	-2,5 [-3,0; -2,0]*	-
Tydzień 78			
HbA_{1c} (%)			
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-0,8	-1,1	-0,7
Różnica w porównaniu z sitagliptyną ¹ [95% CI]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-0,4 [-0,6; -0,3] [§]	-
Pacjenci (%), którzy osiągnęli HbA_{1c} <7,0%	39 [§]	45 [§]	29
Masa ciała (kg)			
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-2,7	-3,2	-1,0
Różnica w porównaniu z sitagliptyną ¹ [95% CI]	-1,7 [-2,3; -1,0] [§]	-2,1 [-2,8; -1,5] [§]	-

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

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

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

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

	Semaglutyn 14 mg	Liraglutyn 1,8 mg	Placebo
Populacja objęta analizą (N)	285	284	142
Tydzień 26			
HbA_{1c} (%)			
Wartość wyjściowa	8,0	8,0	7,9
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-1,2	-1,1	-0,2
Różnica w porównaniu z liraglutylem ¹ [95% CI]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-	-
Różnica w porównaniu z placebo ¹ [95% CI]	-1,1 [-1,2; -0,9]*	-	-
Pacjenci (%), którzy osiągnęli HbA_{1c} <7,0%	68 ^{§,a}	62	14
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)			
Wartość wyjściowa	9,3	9,3	9,2
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-2,0	-1,9	-0,4
Różnica w porównaniu z liraglutylem ¹ [95% CI]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Różnica w porównaniu z placebo ¹ [95% CI]	-1,6 [-2,0; -1,3] [§]	-	-
Masa ciała (kg)			
Wartość wyjściowa	92,9	95,5	93,2
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-4,4	-3,1	-0,5
Różnica w porównaniu z liraglutylem ¹ [95% CI]	-1,2 [-1,9; -0,6]*	-	-

Różnica w porównaniu z placebo ¹ [95% CI]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-
Tydzień 52			
HbA_{1c} (%)			
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-1,2	-0,9	-0,2
Różnica w porównaniu z liraglutylem ¹ [95% CI]	-0,3 [-0,5; -0,1] [§]	-	-
Różnica w porównaniu z placebo ¹ [95% CI]	-1,0 [-1,2; -0,8] [§]	-	-
Pacjenci (%), którzy osiągnęli HbA_{1c} <7,0%	61 ^{§,a}	55	15
Masa ciała (kg)			
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-4,3	-3,0	-1,0
Różnica w porównaniu z liraglutylem ¹ [95% CI]	-1,3 [-2,1; -0,5] [§]	-	-
Różnica w porównaniu z placebo ¹ [95% CI]	-3,3 [-4,3; -2,4] [§]	-	-

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

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

W trwającym 26 tygodni badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby 324 pacjentów z cukrzycą typu 2 i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) zrandomizowano do grup przyjmujących semaglutyn w dawce 14 mg lub placebo raz na dobę. Badany produkt dołączono do ustalonego schematu przeciwcukrzycowego leczenia pacjenta przed badaniem.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	Semaglutyd 7 mg	Semaglutyd 14 mg	Placebo
Populacja objęta analizą (N)	182	181	184
Tydzień 26 (dawka insuliny ograniczona do poziomu wyjściowego)			
HbA_{1c} (%)			
Wartość wyjściowa	8,2	8,2	8,2
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-0,9	-1,3	-0,1
Różnica w porównaniu z placebo ¹ [95% CI]	-0,9 [-1,1; -0,7]*	-1,2 [-1,4; -1,0]*	-

Pacjenci (%), którzy osiągnęli HbA_{1c} <7,0%	43 [§]	58 [§]	7
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)			
Wartość wyjściowa	8,5	8,3	8,3
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-1,1	-1,3	0,3
Różnica w porównaniu z placebo ¹ [95% CI]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,2; -1,1] [§]	-
Masa ciała (kg)			
Wartość wyjściowa	87,1	84,6	86,0
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-2,4	-3,7	-0,4
Różnica w porównaniu z placebo ¹ [95% CI]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-
Tydzień 52 (nieograniczona dawka insuliny)⁺			
HbA_{1c} (%)			
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-0,8	-1,2	-0,2
Różnica w porównaniu z placebo ¹ [95% CI]	-0,6 [-0,8; -0,4] [§]	-0,9 [-1,1; -0,7] [§]	-
Pacjenci (%), którzy osiągnęli HbA_{1c} <7,0%	40 [§]	54 [§]	9
Masa ciała (kg)			
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ¹	-2,0	-3,7	0,5
Różnica w porównaniu z placebo ¹ [95% CI]	-2,5 [-3,6; -1,4] [§]	-4,3 [-5,3; -3,2] [§]	-

¹ Niezależnie od zaprzestania leczenia lub rozpoczęcia podawania leków doraźnych (model mieszany z użyciem wielokrotnych imputacji). * p<0,001 (nieskorygowany, dwustronny) dla przewagi, z korektą uwzględniającą liczebność. [§]p<0,05, bez korekty uwzględniającej liczebność; w przypadku „pacjentów, którzy osiągnęli HbA_{1c} <7,0%”, wartość p dotyczy ilorazu szans. ⁺ Całkowita dawka insuliny na dobę w tygodniu 52. była statystycznie istotnie mniejsza w przypadku przyjmowania semaglutynu niż w przypadku placebo.

Ocena układu sercowo-naczyniowego

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

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

Do badania kwalifikowały się osoby w wieku 50 lat lub powyżej z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową i (lub) przewlekłą chorobą nerek, albo osoby w wieku 60 lat lub powyżej i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Łącznie 1797 pacjentów (56,5%) miało rozpoznaną chorobę sercowo-naczyniową bez przewlekłej choroby nerek, 354 (11,1%) wyłącznie przewlekłą chorobę nerek, natomiast 544 (17,1%) miało zarówno chorobę sercowo-naczyniową, jak i chorobę nerek. U 488 pacjentów (15,3%) występowały wyłącznie czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Średni wiek na początku badania wynosił 66 lat; 68% pacjentów stanowili mężczyźni. Średni czas trwania cukrzycy wynosił 14,9 roku, a średni wskaźnik BMI wynosił 32,3 kg/m² pc. W wywiadzie medycznym występował udar mózgu (11,7%) i zawał serca (36,1%).

Całkowita liczba zdarzeń MACE występujących po raz pierwszy wyniosła 137: 61 (3,8%) w grupie przyjmującej semaglutynę i 76 (4,8%) w grupie przyjmującej placebo. W wyniku analizy czasu do

Masa ciała

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

Ciśnienie krwi

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Właściwości farmakokinetyczne semaglutylu zostały dokładnie scharakteryzowane u osób zdrowych i pacjentów z cukrzycą typu 2. Maksymalne stężenie semaglutylu w osoczu występuje po godzinie od podania dawki doustnie. Stabilne stężenie osiągnano po 4–5 tygodniach podawania leku raz na dobę. U pacjentów z cukrzycą typu 2 średnie stężenia w stanie stacjonarnym po podawaniu semaglutylu w dawce 7 mg i 14 mg wynosiły odpowiednio około 6,7 nmol/l i 14,6 nmol/l; przy czym u 90% pacjentów leczonych semaglutydem w dawce 7 mg wykazano średnie stężenie pomiędzy 1,7 a 22,7 nmol/l, a u 90% pacjentów leczonych semaglutydem w dawce 14 mg wykazano średnie stężenie pomiędzy 3,7 a 41,3 nmol/l. Ekspozycja ogólnoustrojowa na semaglutyd zwiększała się w sposób proporcjonalny do dawki.

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

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

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

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

Płeć

Płeć pacjentów nie miała istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę semaglutylu.

Rasa i pochodzenie etniczne

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

Masa ciała

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Choroby górnego odcinka przewodu pokarmowego

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

wnioski wyciągnięto na podstawie danych uzyskanych z badań fazy IIIa dotyczących pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobami górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Dzieci i młodzież

Nie badano stosowania semaglutydu u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

W badaniach rozwoju zarodkowo-płodowego szczurów semaglutyd wykazywał działanie embriotoksyczne przy ekspozycji mniejszej niż ekspozycja klinicznie istotna. Semaglutyd wywoływał znaczne zmniejszenie masy ciała matki oraz przeżywalności i wzrostu zarodków. U płodów obserwowano ciężkie deformacje szkieletowe i trzewne, w tym wpływ na kości długie, żebra, kręgi, ogon, naczynia krwionośne i komory mózgu. Wyniki oceny mechanistycznej wskazują, że mechanizm embriotoksyczności obejmował zachodzące za pośrednictwem receptorów GLP-1 zaburzenie podaży substancji odżywczych do zarodka poprzez szczurzy pęcherzyk żółtkowy. Ze względu na różnice w anatomii i czynności pęcherzyka żółtkowego między poszczególnymi gatunkami oraz ze względu na brak ekspresji receptora GLP-1 w pęcherzyku żółtkowym u naczelnych innych niż ludzie, uznaje się za mało prawdopodobne, że opisywany mechanizm może mieć znaczenie u ludzi. Jednakże, nie można wykluczyć bezpośredniego wpływu semaglutydu na płód.

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sól sodowa kwasu salkaprozowego
Powidon K90
Celuloza, mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1430/001
EU/1/20/1430/002
EU/1/20/1430/003
EU/1/20/1430/004
EU/1/20/1430/005
EU/1/20/1430/006
EU/1/20/1430/007

EU/1/20/1430/008
EU/1/20/1430/009
EU/1/20/1430/010
EU/1/20/1430/011
EU/1/20/1430/012
EU/1/20/1430/013
EU/1/20/1430/014
EU/1/20/1430/015

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

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

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

09/2023

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