

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rybelsus 1,5 mg таблетки  
Rybelsus 4 mg таблетки  
Rybelsus 9 mg таблетки  
Rybelsus 25 mg таблетки  
Rybelsus 50 mg таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### Rybelsus 1,5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 1,5 mg семаглутид (semaglutide)\*.

### Rybelsus 4 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 4 mg семаглутид (semaglutide)\*.

### Rybelsus 9 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 9 mg семаглутид (semaglutide)\*.

### Rybelsus 25 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 25 mg семаглутид (semaglutide)\*.

### Rybelsus 50 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 50 mg семаглутид (semaglutide)\*.

\*аналог на човешкия глюкагоноподобен пептид-1 (GLP-1), произведен в клетки на *Saccharomyces cerevisiae* по рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

### Rybelsus 1,5 mg таблетки

Бяла до светложълта кръгла таблетка (с диаметър 6,5 mm) с вдлъбнато релефно означение „1.5“ от едната страна и „povo“ от другата страна.

### Rybelsus 4 mg таблетки

Бяла до светложълта кръгла таблетка (с диаметър 6,5 mm) с вдлъбнато релефно означение „4“ от едната страна и „povo“ от другата страна.

### Rybelsus 9 mg таблетки

Бяла до светложълта кръгла таблетка (с диаметър 6,5 mm) с вдлъбнато релефно означение „9“ от едната страна и „povo“ от другата страна.

## Rybelsus 25 mg таблетки

Бяла до светложълта овална таблетка (6,8 mm x 12 mm) с вдлъбнато релефно означение „25“ от едната страна и „povo“ от другата страна.

## Rybelsus 50 mg таблетки

Бяла до светложълта овална таблетка (6,8 mm x 12 mm) с вдлъбнато релефно означение „50“ от едната страна и „povo“ от другата страна.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Rybelsus е показан за лечение на възрастни с незадоволително контролиран захарен диабет тип 2 за подобряване на гликемичния контрол, като допълнение към диета и физически упражнения

- като монотерапия, когато метформин се счита за неподходящ
- в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на диабет.

За резултатите от проучванията по отношение на комбинации, ефекти върху гликемичния контрол и сърдечносъдови събития, както и за изследваните популации, вижте точки 4.4, 4.5 и 5.1.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

#### Дозировка

Началната доза семаглутид е 1,5 mg веднъж дневно за един месец. След един месец дозата трябва да се повиши на поддържаща доза 4 mg веднъж дневно. Ако е необходимо, дозата може да се повиши до следващата по-висока доза след минимум един месец на текущата доза. Препоръчителните единични дневни поддържащи дози са 4 mg, 9 mg, 25 mg и 50 mg.

Максималната препоръчителна единична дневна доза семаглутид е 50 mg. Приемът на Rybelsus винаги трябва да бъде по една таблетка на ден. Не трябва да се приема повече от една таблетка на ден за постигане на ефекта на по-висока доза.

#### *Преминаване от подкожен към перорален семаглутид*

Ефектът на преминаването от перорален към подкожен семаглутид не може лесно да бъде предвиден, тъй като пероралният семаглутид показва по-висока фармакокинетична вариабилност по отношение на абсорбцията в сравнение с подкожния семаглутид.

Пациенти, лекувани с подкожен семаглутид 0,5 mg веднъж седмично, могат да преминат към перорален семаглутид 4 mg или 9 mg веднъж дневно.

Пациенти, лекувани с подкожен семаглутид 1 mg веднъж седмично, могат да преминат към перорален семаглутид 9 mg или 25 mg веднъж дневно.

Пациенти, лекувани с подкожен семаглутид 2 mg веднъж седмично, могат да преминат към перорален семаглутид 25 mg или 50 mg веднъж дневно.

Пациентите могат да започнат перорален семаглутид (Rybelsus) една седмица след последната им доза подкожен семаглутид.

Когато семаглутид се използва в комбинация с метформин и/или инхибитор на натриево-глюкозния котранспортер 2 (sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, SGLT2i) или тиазолидиндион, приемът на настоящата доза метформин и/или SGLT2i или тиазолидиндион може да продължи.

Когато семаглутид се използва в комбинация със сулфонилурейни производни или с инсулин, може да се обмисли намаляване на дозата на сулфонилурейното производно или инсулина, за да се намали рискът от хипогликемия (вж. точки 4.4 и 4.8).

Не е необходим самоконтрол на глюкозата в кръвта за адаптиране на дозата семаглутид. Самоконтрол на глюкозата в кръвта е необходим за адаптиране на дозите сулфонилурейно производно и инсулин, особено когато се започне терапия със семаглутид, а инсулинът се намали. Препоръчва се намаляването на инсулина да става постепенно.

#### *Пропусната доза*

Ако се пропусне доза, тя трябва да се прескочи, а следващата доза трябва да се вземе на другия ден.

#### *Старческа възраст*

Не е необходимо адаптиране на дозата въз основа на възрастта.

#### *Бъбречно увреждане*

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане. Опитът от употребата на семаглутид при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест е ограничен. Трябва да се подхожда с повишено внимание при лечение на тези пациенти с перорален семаглутид (вж. точка 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане. Опитът от употребата на семаглутид при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане е ограничен. При лечение на тези пациенти със семаглутид е необходимо повишено внимание (вж. точка 5.2).

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Rybelsus при деца и юноши под 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Rybelsus е таблетка за перорално приложение веднъж дневно.

- Този лекарствен продукт трябва да се приема на гладно, след препоръчителен период без прием на храна от поне 8 часа (вж. точка 5.2).
- Таблетката трябва да се поглъща цяла, с глътка вода (до половин чаша вода, равняваща се на 120 ml). Таблетките не трябва да се разделят, разтрошават или дъвчат, тъй като не е известно дали това влияе върху абсорбцията на семаглутид.
- Пациентите трябва да изчакат най-малко 30 минути, преди да започнат да се хранят, да приемат напитки, както и преди да приемат други перорални лекарствени продукти. Изчакването по-малко от 30 минути намалява абсорбцията на семаглутид (вж. точки 4.5 и 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

## 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

### Общи

Семаглутид не трябва да се използва за лечение на диабетна кетоацидоза. Съобщено е за диабетна кетоацидоза при инсулинозависими пациенти, при които има бързо спиране на инсулина или намаляване на инсулиновата доза, когато е започнато лечение с GLP-1 рецепторен агонист (вж. точка 4.2).

Липсва терапевтичен опит при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност клас IV съгласно класификацията на Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA) и затова семаглутид не се препоръчва при тези пациенти.

Липсва терапевтичен опит със семаглутид при пациенти след бариатрична хирургична интервенция.

### Аспирация във връзка с обща анестезия или дълбока седация

Съобщени са случаи на белодробна аспирация при пациенти, получаващи GLP-1 рецепторни агонисти, които са подложени на обща анестезия или дълбока седация. Поради това преди извършването на процедури с обща анестезия или дълбока седация трябва да се има предвид повишеният риск от наличие на остатъчно стомашно съдържимо поради забавено изпразване на стомаха (вж. точка 4.8).

### Стомашно-чревни ефекти и дехидратация

Употребата на GLP-1 рецепторни агонисти може да е свързана със стомашно-чревни нежелани реакции. Това трябва да се има предвид при лечение на пациенти с нарушена бъбречна функция, тъй като гаденето, повръщането и диарията могат да причинят дехидратация, а тя в редки случаи може да доведе до влошаване на бъбречната функция (вж. точка 4.8). Пациентите, лекувани със семаглутид, трябва да бъдат информирани относно потенциалния риск от дехидратация във връзка със стомашно-чревните нежелани реакции и да вземат предпазни мерки, за да избегнат загуба на течности.

### Остър панкреатит

Остър панкреатит е наблюдаван при употребата на GLP-1 рецепторни агонисти. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерните симптоми на острия панкреатит. Ако съществуват съмнения за панкреатит, употребата на семаглутид трябва да бъде прекратена, а ако съмненията се потвърдят, лечението със семаглутид не трябва да бъде подновявано.

### Хипогликемия

При пациенти, лекувани със семаглутид в комбинация със сулфониурейни производни или инсулин, е възможно да има повишен риск от хипогликемия (вж. точка 4.8). Рискът от хипогликемия може да бъде понижен чрез намаляване на дозата на сулфониурейните производни или инсулина при започване на лечение със семаглутид (вж. точка 4.2).

### Диабетна ретинопатия

При пациенти с диабетна ретинопатия, лекувани с инсулин и подкожен семаглутид, е наблюдаван повишен риск от развитие на усложнения на диабетна ретинопатия, риск, който не

може да бъде изключен при прилаган перорално семаглутид (вж. точка 4.8). Необходимо е повишено внимание при използване на семаглутид при пациенти с диабетна ретинопатия. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно и да се лекуват съобразно клиничните указания. Бързото подобрене на гликемичния контрол е свързано с временно влошаване на диабетната ретинопатия, но други механизми не могат да бъдат изключени. Дългосрочният гликемичен контрол намалява риска от развитие на диабетна ретинопатия.

Няма опит с перорален семаглутид 25 mg и 50 mg при пациенти с диабет тип 2 с неконтролирана или потенциално нестабилна диабетна ретинопатия.

#### Неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НПИОН)

Данните от епидемиологични проучвания показват повишен риск от неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НПИОН) по време на лечението със семаглутид. Няма определен интервал от време след започване на лечението, през който може да се развие НПИОН. Внезапната загуба на зрение трябва да е повод за офталмологично изследване и ако НПИОН се потвърди, лечението със семаглутид трябва да се преустанови, (вж. точка 4.8).

#### Пациенти с гастропареза

Пациентите, лекувани със семаглутид, които имат гастропареза могат да получат по-сериозни или по-тежки стомашно-чревни нежелани събития. Семаглутид трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти, като употребата му не се препоръчва, ако гастропарезата е тежка (вж. точка 4.8).

#### Отговор на лечението

За постигане на оптимален ефект от лечението със семаглутид се препоръчва спазване на схемата на прилагане. Ако отговорът на лечението със семаглутид е по-слаб от очакваното, лекуващият лекар трябва да има предвид, че абсорбцията на семаглутид варира много и може да бъде минимална (2-4% от пациентите няма да имат никаква експозиция), както и че абсолютната бионаличност на семаглутид е ниска.

#### Съдържание на натрий

1,5 mg, 4 mg и 9 mg таблетки: Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

25 mg и 50 mg таблетки: Този лекарствен продукт съдържа 23 mg натрий на таблетка, които са еквивалентни на 1% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Семаглутид забавя изпразването на стомаха, което може да повлияе върху абсорбцията на други перорални лекарствени продукти.

#### Ефекти на семаглутид върху други лекарствени продукти

##### *Тироксин*

Общата експозиция (Area Under the Curve (AUC)) на тироксин (коригирана спрямо ендогенните нива) се увеличава с 33% след приложение на еднократна доза левотироксин. Максималната експозиция ( $C_{max}$ ) е непроменена. Трябва да се има предвид проследяване на показателите на щитовидната жлеза при едновременно лечение на пациенти със семаглутид и левотироксин.

#### *Варфарин и други кумаринови производни*

Семаглутид не променя AUC или  $C_{max}$  на R- и S-варфарин след еднократна доза варфарин, а фармакодинамичните ефекти на варфарин, измерени чрез международното нормализирано отношение (INR), не се повлияват по начин, който да е клинично значим. Въпреки това се съобщава за случаи на намалено INR при съпътстващо приложение на аценокумарол и семаглутид. При започване на лечение със семаглутид при пациенти на варфарин или други кумаринови производни се препоръчва често проследяване на INR.

#### *Розувастатин*

AUC на розувастатин се повишава с 41% [90% CI: 24;60] при едновременно приложение със семаглутид. Поради широкия терапевтичен индекс на розувастатин големината на промените в експозицията не се счита за клинично значима.

#### *Дигоксин, перорални контрацептиви, метформин, фуросемид*

Не се наблюдава клинично значима промяна на AUC или  $C_{max}$  на дигоксин, перорални контрацептиви (съдържащи етинилестрадиол и левоноргестрел), метформин или фуросемид при едновременно приложение със семаглутид.

Взаимодействия с лекарствени продукти с много ниска бионаличност (1%) не са оценявани.

#### Ефекти на други лекарствени продукти върху семаглутид

#### *Омепразол*

Не се наблюдава клинично значима промяна на AUC или  $C_{max}$  на семаглутид, когато се приема с омепразол.

В изпитване, изследващо фармакокинетиката на семаглутид, приложен едновременно с пет други таблетки, AUC на семаглутид намалява с 34%, а  $C_{max}$  – с 32%. Това предполага, че наличието на голям брой таблетки в стомаха оказва влияние върху абсорбцията на семаглутид, ако се прилагат едновременно. След прилагане на семаглутид, пациентите трябва да изчакаат 30 минути, преди да приемат други перорални лекарствени продукти (вж. точка 4.2).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението със семаглутид.

### Бременност

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Има ограничени данни от употребата на семаглутид при бременни жени. Затова семаглутид не трябва да се използва по време на бременност. Ако пациентка желае да забременее или настъпи бременност, употребата на семаглутид трябва да се прекрати. Лечението със семаглутид трябва да се прекрати поне 2 месеца преди планираната бременност поради дългия му полуживот (вж. точка 5.2).

### Кърмене

Не са открити измерими концентрации на семаглутид в кърмата на кърмещи жени. В кърмата е наличен салкапрозат натрий и някои от неговите метаболити се екскретират в кърмата в ниски концентрации. Тъй като не може да се изключи риск за кърмачето, Rybelsus не трябва да се използва в периода на кърмене.

## Фертилитет

Ефектът на семаглутид върху фертилитета при хора не е известен. Семаглутид не влияе върху фертилитета на мъжки плъхове. При женски плъхове са наблюдавани удължаване на естралния цикъл и слабо намаляване на броя овулации при дози, свързани със загуба на телесно тегло при майката (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Семаглутид не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това може да се появи замайване, основно по време на повишаване на дозата. Шофирането или работата с машини трябва да се извършват с повишено внимание, ако се появи замайване.

Когато се използва в комбинация със сулфонилурейни производни или инсулин, пациентите трябва да бъдат предупреждавани да вземат предпазни мерки за избягване на хипогликемия, докато шофират или използват машини (вж. точка 4.4).

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила на безопасност

В 10 изпитвания фаза 3а 5 707 пациенти са с експозиция на семаглутид, прилаган самостоятелно или в комбинация с други лекарствени продукти, понижаващи глюкозата. Продължителността на лечението варира от 26 седмици до 78 седмици. Най-често съобщаваните нежелани реакции в клинични изпитвания са стомашно-чревни нарушения, включително гадене (много чести), диария (много чести) и повръщане (чести).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

В Таблица 1 са представени нежеланите реакции, установени в изпитвания фаза 3 (допълнително описани в точка 5.1) и постмаркетингови съобщения при пациенти със захарен диабет тип 2. Честотите на нежеланите реакции (с изключение на усложненията на диабетната ретинопатия и дизестезията, вижте бележките под линия в Таблица 1) се основават на сборни данни от изпитванията фаза 3а, без да е включвано изпитването за сърдечносъдови резултати.

Реакциите са изброени по-долу по системно-органен клас и абсолютна честота. Честотите са определени, както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ); много редки ( $< 1/10\,000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 1 Честота на нежелани реакции на перорален семаглутид**

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система			Свърхчувствителност <sup>B</sup>	Анафилактична реакция		
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия при употреба с инсулин или	Хипогликемия при употреба с други перорални				

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
	сулфонилу реини производни <sup>а</sup>	антидиабетни лекарства <sup>а</sup> Намален апетит				
<b>Нарушения на нервната система</b>		Замайване Дизестезия <sup>д</sup> Главоболие	Дисгеузия			
<b>Нарушения на очите</b>		Усложнения на диабетна ретинопатия <sup>б</sup>			Неартериална предна исхемична оптична невропатия (НПИОН)	
<b>Сърдечни нарушения</b>			Повишена сърдечна честота			
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Гадене Диария	Повръщане Абдоминална болка Абдоминална дистензия Запек Диспепсия Гастрит Гастроезофагеална рефлуксна болест Флатуленция	Оригване Забавено изпразване на стомаха	Остър панкреатит		Чревна непроходимост <sup>г, е</sup>
<b>Хепатобиларни нарушения</b>			Холелитиаза			
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>		Умора				
<b>Изследвания</b>		Повишена липаза Повишена амилаза	Понижено тегло			

<sup>а)</sup> Хипогликемия, определена като глюкоза в кръвта < 3,0 mmol/l или < 54 mg/dl

<sup>6)</sup> Усложненията на диабетна ретинопатия са комбинация от фотокоагулация на ретината, лечение с интравитреални средства, кръвоизлив в стъкловидното тяло и свързана с диабет слепота (нечести). Честотата е определена въз основа на изпитването за сърдечносъдови резултати при употреба на подкожен семаглутид, но не може да се изключи, че рискът от установените усложнения на диабетна ретинопатия се отнася и за Rybelsus.

<sup>8)</sup> Групов термин, включващ също нежелани събития, свързани със свръхчувствителност като обрив и уртикария.

<sup>1)</sup> От постмаркетингови съобщения

<sup>2)</sup> Честотата се основава на резултатите от изпитването PIONEER PLUS за 25 mg и 50 mg. Моля, вижте подзаглавието за дизестезия по-долу за повече информация. Във фаза 3а изпитвания няма дисбаланс на случаите на дизестезия при Rybelsus 3 mg, 7 mg и 14 mg (биоеквивалентни съответно на 1,5 mg, 4 mg и 9 mg), но събития са съобщавани от постмаркетинговия опит.

<sup>3)</sup> Групов термин, включващ предпочитаните термини „чревна непроходимост“, „илеус“, „тънкочревна непроходимост“.

## Описание на избрани нежелани реакции

### *Хипогликемия*

Тежка хипогликемия се наблюдава предимно при използване на семаглутид в комбинация със сулфониурейни производни (< 0,1% от участниците, < 0,001 събития/пациентогодина) или инсулин (1,1% от участниците, 0,013 събития/пациентогодина). Наблюдавани са няколко епизода (0,1% от участниците, 0,001 събития/пациентогодина) при семаглутид в комбинация с перорални антидиабетни средства, различни от сулфониурейни производни.

### *Стомашно-чревни нежелани реакции*

Гадене се появява при 15%, диария при 10%, а повръщане при 7% от пациентите, лекувани със семаглутид. Повечето събития са леки или умерени по тежест и с кратка продължителност. Събитията довеждат до прекратяване на лечението при 4% от участниците. Събитията най-често са съобщавани през първите месеци от лечението.

В PIONEER PLUS при лечение със семаглутид 25 mg и 50 mg съответно се наблюдава гадене при 27% и 27%, диария при 13% и 14%, и повръщане при 17% и 18% от пациентите. Тези събития са довели до прекъсване на лечението съответно при 6% и 8% от пациентите.

Повечето събития са били леки до умерени по тежест и с кратка продължителност. Събитията са съобщавани най-често по време на повишаване на дозата през първите месеци от лечението.

Пациентите с гастропареза могат да получат по-сериозни или по-тежки стомашно-чревни ефекти, когато се лекуват със семаглутид.

Остър панкреатит, потвърден чрез експертна оценка, е съобщен в клинични изпитвания фаза 3а, семаглутид (< 0,1%) и продукт за сравнение (0,2%). В изпитването за сърдечносъдови резултати PIONEER 6, честотата на остър панкреатит, потвърден чрез експертна оценка, е 0,1% за семаглутид и 0,2% за плацебо (вж. точка 4.4). В изпитването за сърдечносъдови резултати фаза 3b SOUL, честотата на остър панкреатит, потвърден чрез експертна оценка, е 0,4% за семаглутид и 0,4% за плацебо.

### *Усложнения на диабетна ретинопатия*

2-годишно клинично изпитване с подкожен семаглутид изследва 3 297 пациенти с диабет тип 2, висок сърдечносъдов риск, голяма продължителност на диабета и лошо контролирана кръвна глюкоза. В това изпитване потвърдени събития на усложнения на диабетна ретинопатия възникват при повече пациенти, лекувани с подкожен семаглутид (3,0%), в сравнение с плацебо (1,8%). Това се наблюдава при пациентите, лекувани с инсулин, които имат известна диабетна ретинопатия. Разликата в лечението възниква рано и продължава по време на изпитването. Систематична оценка на усложненията на диабетна ретинопатия е извършена само в изпитването за сърдечносъдови резултати с подкожен семаглутид. В клинични изпитвания с Rybelsus с продължителност до 18 месеца, включващи 6 352 пациенти с диабет 2, нежеланите събития, свързани с диабетна ретинопатия, се съобщават при подобни дялове при участниците, лекувани със семаглутид (4,2%) и сравнителни продукти (3,8%).

### *Неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НПИОН)*

Резултатите от няколко големи епидемиологични проучвания показват, че експозицията на семаглутид при възрастни с диабет тип 2 е свързана с приблизително двукратно увеличение на относителния риск от развитие на НПИОН, което съответства на приблизително един допълнителен случай на 10 000 човекогодишно лечение.

### *Имуногенност*

В съответствие с потенциалните имуногенни свойства на лекарствените продукти, съдържащи протеини или пептиди, пациентите могат да развият антитела след лечение със семаглутид. Делът на участниците с положителен тест за анти-семаглутид антитела в който и да е момент след изходното ниво е нисък (0,5%) и нито един участник няма неутрализиращи анти-семаглутид антитела или анти-семаглутид антитела с неутрализиращ ефект спрямо ендогенния GLP-1 в края на изпитването.

### *Повишаване на сърдечната честота*

Повишена сърдечна честота е наблюдавана при GLP-1 рецепторни агонисти. При пациенти, лекувани с Rybelsus, в изпитванията фаза 3а се наблюдават средни промени с 0 до 4 удара в минута (bpm) от изходно ниво 69 до 76.

### *Дизестезия*

Събития, свързани с клинична картина на променено усещане на кожата, като парестезия, усещане на болка по кожата, чувствителна кожа, дизестезия и усещане за парене на кожата, са докладвани при 2,1% и 5,2% от пациентите, лекувани съответно с перорален семаглутид 25 mg и 50 mg. Събитията са били леки до умерени по тежест и повечето пациенти са се възстановили при продължаване на лечението.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

Ефектите от предозиране на семаглутид при клинични проучвания могат да бъдат свързани със стомашно-чревни нарушения. В случай на предозиране трябва да се започне подходяща поддържаща терапия според клиничните признаци и симптоми на пациента. Може да е необходим продължителен период на наблюдение и лечение на симптомите, имайки предвид дългия полуживот на семаглутид, приблизително 1 седмица (вж. точка 5.2). Липсва специфичен антидот при предозиране със семаглутид.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на диабет, аналози на глюкагоноподобен пептид-1 (GLP-1), АТС код: A10BJ06

### Механизъм на действие

Семаглутид е аналог на GLP-1 с 94% степен на хомоложност спрямо човешкия GLP-1. Семаглутид действа като GLP-1 рецепторен агонист, който избирателно се свързва към и активира GLP-1 рецептора, прицелен за естествения GLP-1.

GLP-1 е физиологичен хормон с няколко действия по отношение на регулацията на глюкозата и апетита, и върху сърдечносъдовата система. Ефектите върху глюкозата и апетита се медиатират специфично чрез GLP-1 рецепторите в панкреаса и мозъка.

Семаглутид понижава кръвната глюкоза по глюкозозависим начин, като стимулира секрецията на инсулин и намалява секрецията на глюкагон при висока кръвна глюкоза. Механизмът на понижаване на кръвната глюкоза включва и леко забавяне на изпразването на стомаха в ранната постпрандиална фаза. При хипогликемия семаглутид намалява секрецията на инсулин и не нарушава секрецията на глюкагон. Механизмът на действие на семаглутид не зависи от начина на приложение.

Семаглутид намалява телесното тегло и телесните мазнини чрез намален енергиен прием, включващ цялостно понижен апетит. Освен това семаглутид намалява желанието за храни с високо съдържание на мазнини.

GLP-1 рецептори се намират в сърцето, съдовете, имунната система и бъбреците. В клинични проучвания семаглутид има благоприятен ефект върху плазмените липиди, като понижава систолното кръвно налягане и намалява възпалението. В проучвания при животни семаглутид забавя развитието на атеросклероза, като предотвратява развитието на аортна плака и намалява възпалението в плаката.

Механизмът на действие на семаглутид по отношение на намаляване на сърдечносъдовия риск вероятно е мултифакторен, отчасти дължащ се на намаляването на HbA<sub>1c</sub> и ефектите върху известните сърдечно-бъбречно-метаболитни рискови фактори, включително намаляване на кръвното налягане и телесното тегло, подобрения в липидния профил и бъбречната функция, както и противовъзпалителни ефекти, както се вижда от намаляването на hsCRP. Точният механизъм за намаляване на сърдечносъдовия риск не е установен.

#### Фармакодинамични ефекти

Фармакодинамичните оценки, описани по-долу, са извършени с перорално приложен семаглутид след 12-седмично лечение.

##### *Глюкоза на гладно и след хранене*

Семаглутид понижава концентрацията на глюкоза на гладно и след хранене. При пациенти с диабет тип 2 лечението със семаглутид постига относително понижение в сравнение с плацебо 22% [13; 30] на глюкозата на гладно и 29% [19; 37] на постпрандиалната глюкоза.

##### *Секреция на глюкагон*

Семаглутид понижава постпрандиалната концентрация на глюкагон. При пациенти с диабет тип 2 семаглутид постига следните относителни понижения на глюкагон в сравнение с плацебо: постпрандиален глюкагонов отговор 29% [15; 41].

##### *Изпразване на стомаха*

Семаглутид води до леко забавяне на ранното постпрандиално изпразване на стомаха, с експозиция на парацетамол (AUC<sub>0-1h</sub>) 31% [13; 46] по-ниска през първия час след храненето, като по този начин понижава скоростта, с която глюкозата навлиза в кръвообращението след хранене.

##### *Липиди на гладно и след хранене*

Семаглутид, в сравнение с плацебо, понижава концентрацията на триглицеридите на гладно и холестерола в липопротеини с много ниска плътност (VLDL) съответно с 19% [8; 28] и 20% [5; 33]. Отговорът по отношение на триглицеридите и на VLDL холестерола след хранене към храни, богати на мазнини, е намален съответно с 24% [9; 36] и 21% [7; 32]. Нивата на apoB-48 са понижени както на гладно, така и постпрандиално, съответно с 25% [2; 42] и 30% [15; 43].

## Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на Rybelsus са оценени в осем глобални, рандомизирани, контролирани изпитвания фаза 3а. Проучвания фаза 3а са проведени с таблетки, съдържащи 3 mg, 7 mg и 14 mg семаглутид, които са биоеквивалентни съответно на 1,5 mg, 4 mg и 9 mg семаглутид. Основната цел в седем изпитвания е оценката на гликемичната ефикасност, а в едно изпитване (PIONEER 6) – оценката на сърдечносъдовите резултати.

В изпитванията са включени 8 842 рандомизирани пациенти с диабет тип 2 (5 169 от които лекувани със семаглутид), включително 1 165 пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане. Средната възраст на пациентите е 61 години (диапазон от 18 до 92 години), като 40% от пациентите са на възраст  $\geq 65$  години, а 8%  $\geq 75$  години. Ефикасността на семаглутид е сравнена с плацебо или контроли с активно вещество (ситаглиптин, емпаглифлозин и лираглутид).

Ефикасността и безопасността на семаглутид 25 mg и 50 mg веднъж дневно е оценена в изпитване (PIONEER PLUS) фаза 3b, включващо 1 606 рандомизирани пациенти.

Проведено е изпитване за сърдечносъдови резултати фаза 3b (SOUL), включващо 9 650 пациенти, с цел да покаже, че пероралният семаглутид намалява риска от големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE) в сравнение с плацебо в допълнение към стандартните грижи, при пациенти с диабет тип 2 и установени сърдечносъдови заболявания и/или хронично бъбречно заболяване.

Ефикасността на семаглутид не се повлиява от възрастта, пола, расата, етническата принадлежност, телесното тегло, ИТМ, продължителността на диабета, наличието на заболяване на горната част на стомашно-чревния тракт и бъбречната функция на изходно ниво.

### PIONEER 1 – Монотерапия

В 26-седмично, двойносляпо изпитване 703 пациенти с диабет тип 2, незадоволително контролиран чрез диета и физически упражнения, са рандомизирани на семаглутид 3 mg, семаглутид 7 mg, семаглутид 14 mg или плацебо веднъж дневно.

**Таблица 2 Резултати от 26-седмично изпитване при монотерапия, сравняващо семаглутид с плацебо (PIONEER 1)**

	Семаглутид 7 mg <sup>2</sup> (Биоеквивалентен на 4 mg)	Семаглутид 14 mg <sup>2</sup> (Биоеквивалентен на 9 mg)	Плацебо
Цялата анализирана популация (N)	175	175	178
<b>НbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Изходно ниво	8,0	8,0	7,9
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-1,2	-1,4	-0,3
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> [95% CI]	-0,9 [-1,1; -0,6]*	-1,1 [-1,3; 0,9]*	-
<b>Пациенти (%), достигнали НbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	69 <sup>§</sup>	77 <sup>§</sup>	31
<b>ППГ (mmol/l)</b>			
Изходно ниво	9,0	8,8	8,9
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-1,5	-1,8	-0,2
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> [95% CI]	-1,4 [-1,9; -0,8] <sup>§</sup>	-1,6 [-2,1; -1,2] <sup>§</sup>	-
<b>Телесно тегло (kg)</b>			
Изходно ниво	89,0	88,1	88,6
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-2,3	-3,7	-1,4
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> [95% CI]	-0,9 [-1,9; 0,1]	-2,3 [-3,1; -1,5]*	-

<sup>1</sup> Независимо от прекратяване на лечението или започване на спасително лекарство (модел от смесен тип, използващ множествоно приписване на стойности). \* p < 0,001 (некоригирана двустранна) за превъзходство, контролирана за множественост. <sup>§</sup> p < 0,05, неконтролирана за множественост; за „Пациенти, достигнали НbA<sub>1c</sub> < 7,0%“ p-стойността

е за съотношението на шансовете. <sup>2</sup> Биоеквивалентността е потвърдена между дози от 4 mg и 7 mg, както и между дози от 9 mg и 14 mg, вижте точка 5.2 Фармакокинетични свойства.

*PIONEER 2* – Семаглутид спрямо емпаглифлозин, прилагани в комбинация с метформин  
В 52-седмично открито изпитване 822 пациенти с диабет тип 2 са рандомизирани на семаглутид 14 mg веднъж дневно или емпаглифлозин 25 mg веднъж дневно, прилагани в комбинация с метформин.

**Таблица 3 Резултати от 52-седмично изпитване, сравняващо семаглутид и емпаглифлозин (PIONEER 2)**

	Семаглутид 14 mg <sup>2</sup> (Биоеквивалентен на 9 mg)	Емпаглифлозин 25 mg
Цялата анализирана популация (N)	411	410
<b>Седмица 26</b>		
<b>НbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Изходно ниво	8,1	8,1
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-1,3	-0,9
Разлика спрямо емпаглифлозин <sup>1</sup> [95% CI]	-0,4 [-0,6; -0,3]*	-
<b>Пациенти (%), достигнали НbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	67 <sup>§</sup>	40
<b>ППГ (mmol/l)</b>		
Изходно ниво	9,5	9,7
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-2,0	-2,0
Разлика спрямо емпаглифлозин <sup>1</sup> [95% CI]	0,0 [-0,2; 0,3]	-
<b>Телесно тегло (kg)</b>		
Изходно ниво	91,9	91,3
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-3,8	-3,7
Разлика спрямо емпаглифлозин <sup>1</sup> [95% CI]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
<b>Седмица 52</b>		
<b>НbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-1,3	-0,9
Разлика спрямо емпаглифлозин <sup>1</sup> [95% CI]	-0,4 [-0,5; -0,3] <sup>§</sup>	-
<b>Пациенти (%), достигнали НbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	66 <sup>§</sup>	43
<b>Телесно тегло (kg)</b>		
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-3,8	-3,6
Разлика спрямо емпаглифлозин <sup>1</sup> [95% CI]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

<sup>1</sup> Независимо от прекратяване на лечението или започване на спасително лекарство (модел от смесен тип, използващ множествоно приписване на стойности). \* p < 0,001 (некоригирана двустранна) за превъзходство, контролирана за множественост. <sup>§</sup> p < 0,05, неконтролирана за множественост; за „Пациенти, достигнали НbA<sub>1c</sub> < 7,0%“ p-стойността е за съотношението на шансовете. <sup>2</sup> Биоеквивалентността е потвърдена между дози от 9 mg и 14 mg, вижте точка 5.2 Фармакокинетични свойства.

*PIONEER 3* – Семаглутид спрямо ситаглиптин, прилагани в комбинация с метформин или метформин със сулфонилурейно производно

В 78-седмично двойнослепо, двойномаскирано изпитване 1 864 пациенти с диабет тип 2 са рандомизирани на семаглутид 3 mg, семаглутид 7 mg, семаглутид 14 mg или ситаглиптин 100 mg веднъж дневно, при всички в комбинация с метформин, прилаган самостоятелно, или с метформин и сулфонилурейно производно. Намалението на НbA<sub>1c</sub> и телесното тегло се запазват в хода на изпитването, което е 78 седмици.

**Таблица 4 Резултати от 78-седмично изпитване, сравняващо семаглутид и ситаглиптин (PIONEER 3)**

	Семаглутид 7 mg <sup>2</sup> (Биоеквивалентен на 4 mg)	Семаглутид 14 mg <sup>2</sup> (Биоеквивалентен на 9 mg)	Ситаглиптин 100 mg
Цялата анализирана популация (N)	465	465	467
<b>Седмица 26</b>			
<b>НbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Изходно ниво	8,4	8,3	8,3
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-1,0	-1,3	-0,8
Разлика спрямо ситаглиптин <sup>1</sup> [95% CI]	-0,3 [-0,4; -0,1]*	-0,5 [-0,6; -0,4]*	-
<b>Пациенти (%), достигнали НbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	44 <sup>§</sup>	56 <sup>§</sup>	32
<b>ППГ (mmol/l)</b>			
Изходно ниво	9,4	9,3	9,5
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-1,2	-1,7	-0,9
Разлика спрямо ситаглиптин <sup>1</sup> [95% CI]	-0,3 [-0,6; 0,0] <sup>§</sup>	-0,8 [-1,1; -0,5] <sup>§</sup>	-
<b>Телесно тегло (kg)</b>			
Изходно ниво	91,3	91,2	90,9
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-2,2	-3,1	-0,6
Разлика спрямо ситаглиптин <sup>1</sup> [95% CI]	-1,6 [-2,0; -1,1]*	-2,5 [-3,0; -2,0]*	-
<b>Седмица 78</b>			
<b>НbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-0,8	-1,1	-0,7
Разлика спрямо ситаглиптин <sup>1</sup> [95% CI]	-0,1 [-0,3; 0,0] <sup>§</sup>	-0,4 [-0,6; -0,3] <sup>§</sup>	-
<b>Пациенти (%), достигнали НbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	39 <sup>§</sup>	45 <sup>§</sup>	29
<b>Телесно тегло (kg)</b>			
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-2,7	-3,2	-1,0
Разлика спрямо ситаглиптин <sup>1</sup> [95% CI]	-1,7 [-2,3; -1,0] <sup>§</sup>	-2,1 [-2,8; -1,5] <sup>§</sup>	-

<sup>1</sup> Независимо от прекратяване на лечението или започване на спасително лекарство (модел от смесен тип, използващ множествоно приписване на стойности). \* p < 0,001 (некоригирана двустранна) за превъзходство, контролирана за множествоност. <sup>§</sup> p < 0,05, неконтролирана за множествоност; за „Пациенти, достигнали НbA<sub>1c</sub> < 7,0%“ р-стойността е за съотношението на шансовете. <sup>2</sup> Биоеквивалентността е потвърдена между дози от 4 mg и 7 mg, както и между дози от 9 mg и 14 mg, вижте точка 5.2 Фармакокинетични свойства.

*PIONEER 4 – Семаглутид спрямо лираглутид и плацебо, при всички в комбинация с метформин или метформин с инхибитор на SGLT2*

В 52-седмично двойносляпо, двойномаскирано изпитване 711 пациенти с диабет тип 2 са рандомизирани на семаглутид 14 mg, лираглутид 1,8 mg подкожна инжекция или плацебо веднъж дневно, при всички случаи в комбинация с метформин или метформин и инхибитор на SGLT2.

**Таблица 5 Резултати от 52-седмично изпитване, сравняващо семаглутид с лираглутид и плацебо (PIONEER 4)**

	Семаглутид 14 mg <sup>2</sup> (Биоеквивалентен на 9 mg)	Лираглутид 1,8 mg	Плацебо
Цялата анализирана популация (N)	285	284	142
<b>Седмица 26</b>			
<b>НbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Изходно ниво	8,0	8,0	7,9
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-1,2	-1,1	-0,2
Разлика спрямо лираглутид <sup>1</sup> [95% CI]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-	-
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> [95% CI]	-1,1 [-1,2; -0,9]*	-	-

	Семаглутид 14 mg <sup>2</sup> (Биоеквивалентен на 9 mg)	Лираглутид 1,8 mg	Плацебо
<b>Пациенти (%), достигнали HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	68 <sup>§, a</sup>	62	14
<b>ППГ (mmol/l)</b>			
Изходно ниво	9,3	9,3	9,2
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-2,0	-1,9	-0,4
Разлика спрямо лираглутид <sup>1</sup> [95% CI]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> [95% CI]	-1,6 [-2,0; -1,3] <sup>§</sup>	-	-
<b>Телесно тегло (kg)</b>			
Изходно ниво	92,9	95,5	93,2
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-4,4	-3,1	-0,5
Разлика спрямо лираглутид <sup>1</sup> [95% CI]	-1,2 [-1,9; -0,6]*	-	-
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> [95% CI]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-
<b>Седмица 52</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-1,2	-0,9	-0,2
Разлика спрямо лираглутид <sup>1</sup> [95% CI]	-0,3 [-0,5; -0,1] <sup>§</sup>	-	-
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> [95% CI]	-1,0 [-1,2; -0,8] <sup>§</sup>	-	-
<b>Пациенти (%), достигнали HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	61 <sup>§, a</sup>	55	15
<b>Телесно тегло (kg)</b>			
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-4,3	-3,0	-1,0
Разлика спрямо лираглутид <sup>1</sup> [95% CI]	-1,3 [-2,1; -0,5] <sup>§</sup>	-	-
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> [95% CI]	-3,3 [-4,3; -2,4] <sup>§</sup>	-	-

<sup>1</sup> Независимо от прекратяване на лечението или започване на спасително лекарство (модел от смесен тип, използващ множествоно приписване на стойности). \* p < 0,001 (некоригирана двустранна) за превъзходство, контролирана за множественост. § p < 0,05, неконтролирана за множественост; за „Пациенти, достигнали HbA<sub>1c</sub> < 7,0%“ p-стойността е за съотношението на шансовете. <sup>2</sup> Биоеквивалентността е потвърдена между дози от 9 mg и 14 mg, вижте точка 5.2 Фармакокинетични свойства.

*PIONEER 5 – Семаглутид спрямо плацебо, прилагани в комбинация с базален инсулин самостоятелно, метформин и базален инсулин или метформин и/или сулфонилурейно производно, при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане*

В 26-седмично двойносляпо изпитване 324 пациенти с диабет тип 2 и умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) са рандомизирани на семаглутид 14 mg или плацебо веднъж дневно. Продуктът по изпитването е добавен към установена антидиабетна схема на лечение на пациента преди изпитването.

**Таблица 6 Резултати от 26-седмично изпитване, сравняващо семаглутид с плацебо при пациенти с диабет тип 2 и умерена степен на бъбречно увреждане (PIONEER 5)**

	Семаглутид 14 mg <sup>2</sup> (Биоеквивалентен на 9 mg)	Плацебо
Цялата анализирана популация (N)	163	161
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Изходно ниво	8,0	7,9
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-1,0	-0,2
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> [95% CI]	-0,8 [-1,0; -0,6]*	-
<b>Пациенти (%), достигнали HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	58 <sup>§</sup>	23
<b>ППГ (mmol/l)</b>		

	<b>Семаглутид 14 mg<sup>2</sup> (Биоеквивалентен на 9 mg)</b>	<b>Плацебо</b>
Изходно ниво	9,1	9,1
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-1,5	-0,4
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> [95% CI]	-1,2 [-1,7; -0,6] <sup>§</sup>	-
<b>Телесно тегло (kg)</b>		
Изходно ниво	91,3	90,4
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-3,4	-0,9
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> [95% CI]	-2,5 [-3,2; -1,8] <sup>*</sup>	-

<sup>1</sup> Независимо от прекратяване на лечението или започване на спасително лекарство (модел от смесен тип, използващ множествоно приписване на стойности). \* p < 0,001 (некоригирана двустранна) за превъзходство, контролирана за множественост. §p < 0,05, неконтролирана за множественост; за „Пациенти, достигнали HbA<sub>1c</sub> < 7,0%“ p-стойността е за съотношението на шансовете. <sup>2</sup> Биоеквивалентността е потвърдена между дози от 9 mg и 14 mg, вижте точка 5.2 Фармакокинетични свойства.

*PIONEER 7 – Семаглутид спрямо ситаглиптин, прилагани в комбинация с метформин, инхибитори на SGLT2, сулфонилурейно производно или тиазолидиндиони. Изпитване с гъвкава корекция на дозата*

В 52-седмично открито изпитване 504 пациенти с диабет тип 2 са рандомизирани на семаглутид (гъвкава корекция на дозата от 3 mg, 7 mg и 14 mg веднъж дневно) или ситаглиптин 100 mg веднъж дневно, при всички в комбинация с 1-2 перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукта (метформин, инхибитори на SGLT2, сулфонилурейно производно или тиазолидиндиони). Дозата семаглутид е коригирана на всеки 8 седмици в зависимост от гликемичния отговор и поносимостта на пациента. Дозата ситаглиптин 100 mg е фиксирана. Ефикасността и безопасността на семаглутид са оценени на седмица 52.

На седмица 52 делът на пациентите, лекувани със семаглутид 3 mg, 7 mg и 14 mg е съответно приблизително 10%, 30% и 60%.

**Таблица 7 Резултати от 52-седмично изпитване при гъвкава корекция на дозата, сравняващо семаглутид със ситаглиптин (PIONEER 7)**

	<b>Семаглутид Гъвкава доза<sup>2</sup></b>	<b>Ситаглиптин 100 mg</b>
Цялата анализирана популация (N)	253	251
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Изходно ниво	8,3	8,3
Пациенти (%), достигнали HbA <sub>1c</sub> < 7,0% <sup>1</sup>	58*	25
<b>Телесно тегло (kg)</b>		
Изходно ниво	88,9	88,4
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-2,6	-0,7
Разлика спрямо ситаглиптин <sup>1</sup> [95% CI]	-1,9 [-2,6; -1,2] <sup>*</sup>	-

<sup>1</sup> Независимо от прекратяване на лечението (16,6% от пациентите с гъвкава доза семаглутид и 9,2% със ситаглиптин, като съответно 8,7% и 4,0% се поради НС) или започване на спасително лекарство (модел от смесен тип, използващ множествоно приписване на стойности). \* p < 0,001 (некоригирана двустранна) за превъзходство, контролирана за множественост (за „Пациенти, достигнали HbA<sub>1c</sub> < 7,0%“ p-стойността е за съотношението на шансовете). <sup>2</sup> Биоеквивалентността е потвърдена между дози от 4 mg и 7 mg, както и между дози от 9 mg и 14 mg, вижте точка 5.2 Фармакокинетични свойства.

*PIONEER 8 – Семаглутид спрямо плацебо, прилагани в комбинация с инсулин със или без метформин*

В 52-седмично, двойносляпо изпитване 731 пациенти с диабет тип 2, незадоволително контролиран с инсулин (базален, базално-болусен или предварително смесен) със или без метформин, са рандомизирани на семаглутид 3 mg, семаглутид 7 mg, семаглутид 14 mg или плацебо веднъж дневно.

**Таблица 8 Резултати от 52-седмично изпитване, сравняващо семаглутид с плацебо в комбинация с инсулин (PIONEER 8)**

	Семаглутид 7 mg <sup>2</sup> (Биоеквивалентен на 4 mg)	Семаглутид 14 mg <sup>2</sup> (Биоеквивалентен на 9 mg)	Плацебо
Цялата анализирана популация (N)	182	181	184
<b>Седмица 26 (дозата инсулин е ограничена до тази на изходното ниво)</b>			
<b>НbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Изходно ниво	8,2	8,2	8,2
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-0,9	-1,3	-0,1
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> [95% CI]	-0,9 [-1,1; -0,7]*	-1,2 [-1,4; -1,0]*	-
<b>Пациенти (%), достигнали НbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	43 <sup>§</sup>	58 <sup>§</sup>	7
<b>ППГ (mmol/l)</b>			
Изходно ниво	8,5	8,3	8,3
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-1,1	-1,3	0,3
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> [95% CI]	-1,4 [-1,9; -0,8] <sup>§</sup>	-1,6 [-2,2; -1,1] <sup>§</sup>	-
<b>Телесно тегло (kg)</b>			
Изходно ниво	87,1	84,6	86,0
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-2,4	-3,7	-0,4
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> [95% CI]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-
<b>Седмица 52 (неограничена доза инсулин)<sup>+</sup></b>			
<b>НbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-0,8	-1,2	-0,2
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> [95% CI]	-0,6 [-0,8; -0,4] <sup>§</sup>	-0,9 [-1,1; -0,7] <sup>§</sup>	-
<b>Пациенти (%), достигнали НbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	40 <sup>§</sup>	54 <sup>§</sup>	9
<b>Телесно тегло (kg)</b>			
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-2,0	-3,7	0,5
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> [95% CI]	-2,5 [-3,6; -1,4] <sup>§</sup>	-4,3 [-5,3; -3,2] <sup>§</sup>	-

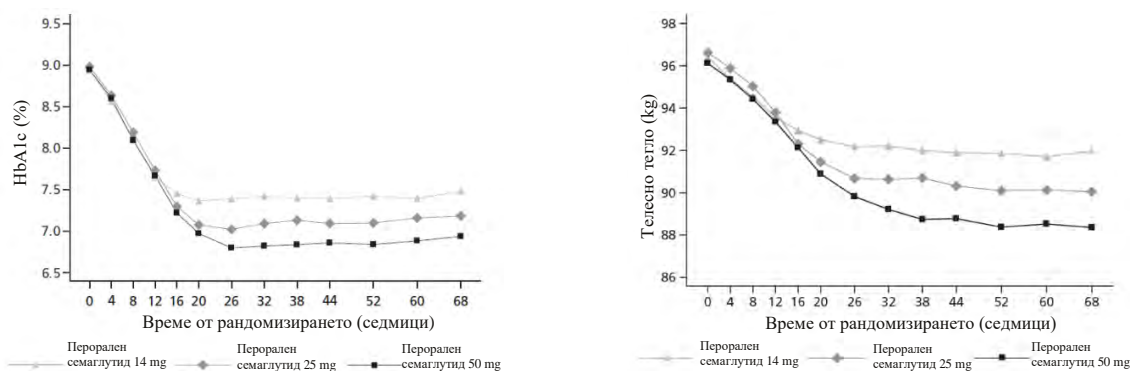
<sup>1</sup> Независимо от прекратяване на лечението или започване на спасително лекарство (модел от смесен тип, използващ множествоно приписване на стойности). \* p < 0,001 (некоригирана двустранна) за превъзходство, контролирана за множественост. <sup>§</sup>p < 0,05, неконтролирана за множественост; за „Пациенти, достигнали НbA<sub>1c</sub> < 7,0%“ р-стойността е за съотношението на шансовете. <sup>+</sup> На седмица 52 общата дневна доза инсулин е статистически значимо по-ниска със семаглутид, отколкото с плацебо. <sup>2</sup> Биоеквивалентността е потвърдена между дози от 4 mg и 7 mg, както и между дози от 9 mg и 14 mg, вижте точка 5.2 Фармакокинетични свойства.

*PIONEER PLUS – Ефикасност и безопасност на семаглутид 25 mg и 50 mg в сравнение със семаглутид 14 mg веднъж дневно при участници с диабет тип 2*

В 68-седмично двойносляпо клинично изпитване 1 606 пациенти с диабет тип 2 на стабилни дози от 1-3 перорални антидиабетни лекарства (метформин, сулфонилурейни производни, SGLT2 инхибитори или DPP-4 инхибитори\*) са рандомизирани да получават поддържащи дози от семаглутид 14 mg, семаглутид 25 mg или семаглутид 50 mg веднъж дневно.

\*Инхибиторите на DPP-4 е трябвало да бъдат прекратени при рандомизиране.

Лечението със семаглутид 25 mg и 50 mg веднъж дневно има превъзходство по отношение на намаляване на НbA<sub>1c</sub> и телесното тегло в сравнение със семаглутид 14 mg (вж. Таблица 9). Данните от седмица 68 подкрепят устойчив ефект на перорален семаглутид 14 mg, 25 mg и 50 mg по отношение на НbA<sub>1c</sub> и телесното тегло (вж. Фигура 1).



Фигура 1 Среден HbA<sub>1c</sub> и средно телесно тегло (kg) от изходното ниво до седмица 68

Таблица 9 Резултати от 52-седмично изпитване, сравняващо семаглутид 25 mg и 50 mg със семаглутид 14 mg (PIONEER PLUS)

	Семаглутид 14 mg <sup>2</sup> (Биоеквивалентен на 9 mg)	Семаглутид 25 mg	Семаглутид 50 mg
Цялата анализирана популация (N)	536	535	535
<b>Седмица 52</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Изходно ниво	8,9	9,0	8,9
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-1,5	-1,8	-2,0
Разлика спрямо Rybelsus 14 mg <sup>1</sup> [95% CI]		-0,27 [-0,42; -0,12]*	-0,53 [-0,68; -0,38]*
<b>Пациенти (%), достигнали HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	39,0 <sup>§</sup>	50,5 <sup>§</sup>	63,0 <sup>§</sup>
<b>Пациенти (%), достигнали HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%</b>	25,8 <sup>§</sup>	39,6 <sup>§</sup>	51,2 <sup>§</sup>
<b>ППГ (mmol/l)</b>			
Изходно ниво	10,8	11,0	10,8
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-2,3	-2,8	-3,2
Разлика спрямо Rybelsus 14 mg <sup>1</sup> [95% CI]		-0,46 [-0,79; -0,13] <sup>§</sup>	-0,82 [-1,15; -0,49] <sup>§</sup>
<b>Телесно тегло (kg)</b>			
Изходно ниво	96,4	96,6	96,1
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-4,4	-6,7	-8,0
Разлика спрямо Rybelsus 14 mg <sup>1</sup> [95% CI]		-2,32 [-3,11; -1,53]*	-3,63 [-4,42; -2,84]*

Независимо от прекратяване на лечението или започване на спасително лекарство (модел от смесен тип, използващ множествоно приписване на стойности). \* p < 0,001 (некоригирана двустранна) за превъзходство, контролирана за множественост. <sup>§</sup>p < 0,05, неконтролирана за множественост; за „Пациенти, достигнали HbA<sub>1c</sub> < 7,0%“ р-стойността е за съотношението на шансовете. <sup>2</sup> Биоеквивалентността е потвърдена между дози 9 mg и 14 mg, вижте точка 5.2 Фармакокинетични свойства.

### Сърдечносъдови резултати

*SOUL: Изпитване за сърдечносъдови резултати при пациенти с диабет тип 2*

В двойносляпо, плацебо-контролирано, насочено към събития проучване, 9 650 пациенти на възраст 50 или повече години с диабет тип 2 с висок сърдечносъдов риск, определен като установено сърдечносъдово заболяване и/или хронично бъбречно заболяване, са

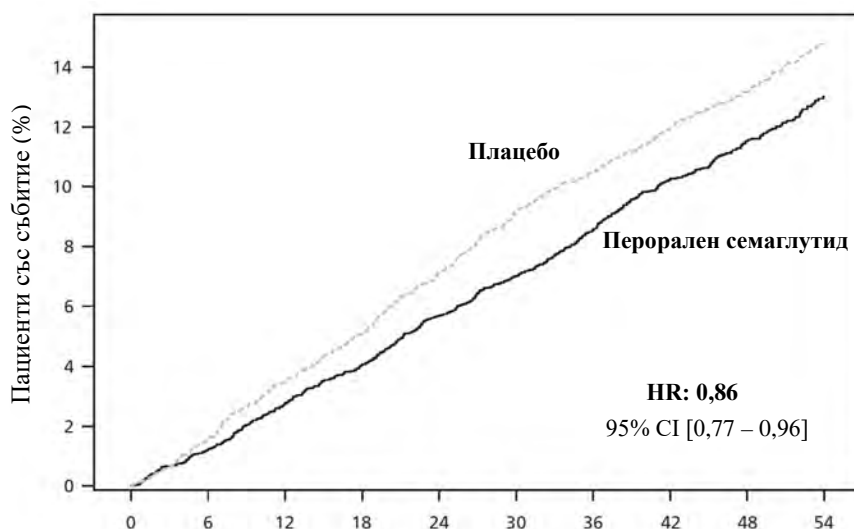
рандомизирани на семаглутид 14 mg (биоеквивалентен на семаглутид 9 mg) веднъж дневно или плацебо веднъж дневно, добавени към стандартните грижи.

Общо 5 468 пациенти (56,7%) са имали установено сърдечносъдово заболяване без хронично бъбречно заболяване, 1 241 (12,9%) са имали само хронично бъбречно заболяване и 2 620 (27,2%) са имали както сърдечносъдово, така и бъбречно заболяване. Средната възраст на изходно ниво е 66,1 години, като 71,1% от пациентите са мъже. Средната продължителност на диабета е 15,4 години, средният HbA<sub>1c</sub> е 8,0%, средният ИТМ е 31,1 kg/m<sup>2</sup>, а средният eGFR е 73,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Анамнезата включва инсулт (15,4%), миокарден инфаркт (40,0%) и периферна артериална болест(15,7%). На изходно ниво 26,9% от пациентите са лекувани с инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер 2 (SGLT2).

Първичната крайна точка е времето от рандомизирането до първата поява на голямо нежелано сърдечносъдово събитие (MACE): сърдечносъдова смърт, нефатален миокарден инфаркт или нефатален инсулт. Първичната крайна точка, време до първото MACE, е настъпила при 1 247 от 9 650-те включени пациенти, първите 579 MACE (12,0%) са регистрирани сред 4 825 пациенти, лекувани със семаглутид, в сравнение с първите 668 MACE (13,8%) сред 4 825 пациенти на плацебо.

Превъзходството на семаглутид спрямо плацебо по отношение на MACE е потвърдено с коефициент на риска 0,86 [0,77; 0,96] [95% CI], което съответства на относително намаляване на риска от MACE с 14% (вж. фигура 2). Намаляването на MACE при употребата на семаглутид е сходно при подгрупи по възраст, пол, раса, етническа принадлежност, ИТМ на изходно ниво или ниво на увреждане на бъбречната функция.

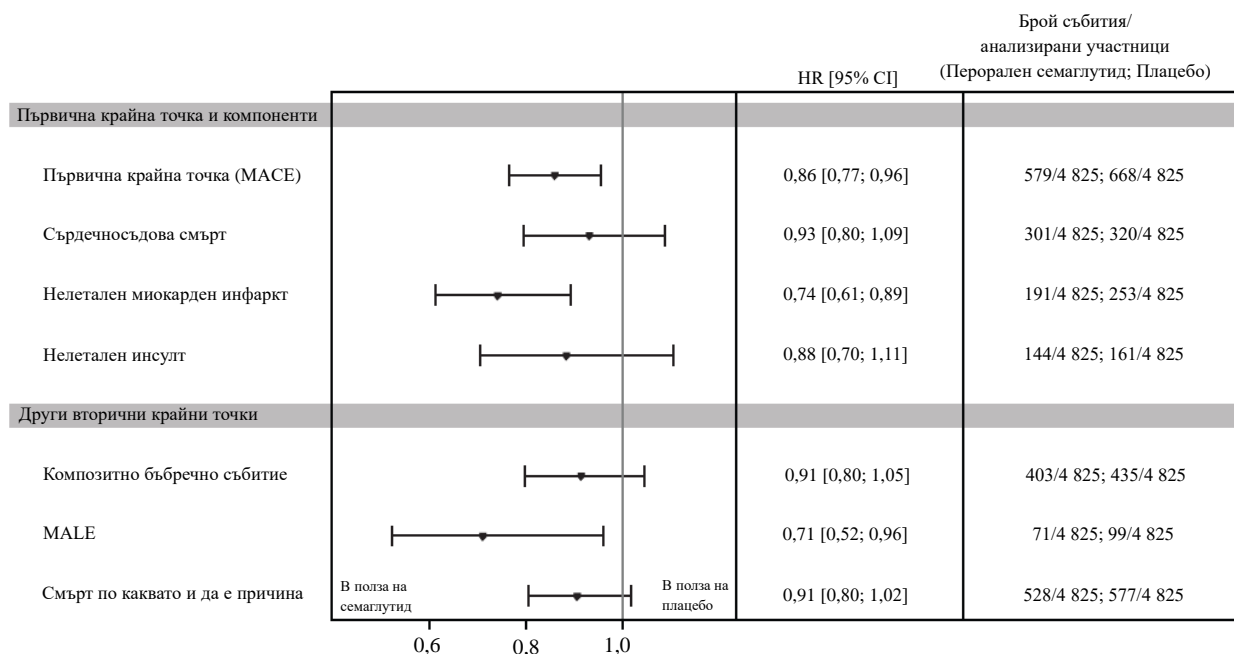
Анализът на първото композитно бъбречно събитие (първата потвърждаваща вторична крайна точка) води до коефициент на риска 0,91 [0,80; 1,05] [95% CI].



Пациенти в риск	Време от рандомизирането (месеци)									
Перорален семаглутид	4825	4743	4635	4542	4438	4346	4239	3831	2555	1346
Плацебо	4825	4718	4583	4455	4322	4194	4101	3727	2517	1346

Данни за цялата анализирана група от периода на изпитването. Кумулативните оценки на заболяемостта се основават на времето от рандомизирането до първия потвърден от ЕАС MACE със смърт по причини, различни от CV, моделирана като конкурентен риск с помощта на оценката на Aalen-Johansen. Участниците без събития, представляващи интерес, са цензурирани в края на наблюдавания период на изпитването. Времето от рандомизирането до първия MACE е анализирано с помощта на модела за пропорционалност на риска на Cox с третиране като категоричен фиксиран фактор. Коефициентът на риск и доверителният интервал се коригират за груповия последователен дизайн чрез подреждането на съотношението на вероятността. CV: сърдечносъдови, ЕАС: комисия за експертна оценка на събития, MACE: голямо нежелано сърдечносъдово събитие.

**Фигура 2: Функционална графика на кумулативната заболеваемост на времето от рандомизирането до първото MACE**



Данни за цялата анализирана група от периода на изпитването. Времето от рандомизирането до всяка крайна точка е анализирано с помощта на модела за пропорционални рискове на Cox с третиране като категоричен фиксиран фактор. Участниците без събития, представляващи интерес, са цензурирани в края на периода на изпитването. За първичната крайна точка HR и CI са коригирани за груповия последователен дизайн чрез подреждане на съотношението на вероятността. CV смърт включва както сърдечносъдова смърт, така и неопределена причина за смъртта.

HR: коефициент на риска CI: доверителен интервал CV: сърдечносъдов, MI: миокарден инфаркт.

Композитно бъбречно събитие: крайна точка, състояща се от сърдечносъдова смърт, бъбречна смърт, начало на персистиращо  $\geq 50\%$  намаление на изчислената скорост на гломерулна филтрация (CKD-EPI) в сравнение с изходното ниво, начало на персистираща eGFR (CKD-EPI)  $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  или започване на хронична бъбречна заместителна терапия (диализа или бъбречна трансплантация).

MALE: големи нежелани събития в крайниците (major adverse limb events); съставна крайна точка, състояща се от хоспитализация поради остра или хронична исхемия на крайниците.

**Фигура 3: Ефект на лечението за първичната крайна точка, нейните компоненти и други вторични крайни точки (SOUL)**

### *PIONEER 6: Изпитване за сърдечносъдови резултати при пациенти с диабет тип 2*

В двойносляпо изпитване (PIONEER 6) 3 183 пациенти на възраст 50 години или повече с диабет тип 2 и висок сърдечносъдов риск са рандомизирани на семаглутид 14 mg (биоеквивалентни на семаглутид 9 mg) веднъж дневно или плацебо в допълнение към стандартните грижи. Медианата на периода на наблюдение е 16 месеца. PIONEER 6 е предварително одобрено изпитване за сърдечносъдови резултати, предназначено да установи сърдечносъдовата безопасност.

Първичната крайна точка е времето от рандомизирането до първата поява на голямо нежелано сърдечносъдово събитие (MACE): сърдечносъдова смърт, нелетален миокарден инфаркт или нелетален инсулт.

Общият брой на случаите, отнасящи се към първото MACE, е 137: 61 (3,8%) със семаглутид и 76 (4,8%) с плацебо. Анализът на времето до първото MACE има за резултат HR 0,79 [0,57; 1,11]<sub>95% CI</sub>.

## Телесно тегло

В края на лечението със семаглутид 27-65,7% от пациентите постигат намаляване на теглото  $\geq 5\%$ , а 6-34,7% постигат намаляване на теглото  $\geq 10\%$  в сравнение с 12-39% и 2-8%, съответно с продуктите за сравнение, съдържащи активно вещество.

В изпитването за сърдечносъдови резултати SOUL се наблюдава намаляване на телесното тегло от изходно ниво до седмица 104 при семаглутид спрямо плацебо, в допълнение към стандартните грижи (-4,22 kg спрямо -1,27 kg).

## Кръвно налягане

Лечението със семаглутид намалява систолното кръвно налягане с 2-7 mmHg.

## Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Rybelsus в една или повече подгрупи на педиатричната популация с диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информацията относно педиатричната употреба).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Таблетките семаглутид имат два вида състав:

- 1,5 mg, 4 mg и 9 mg (кръгли таблетки)
- 3 mg, 7 mg и 14 mg (овални таблетки)

Може да се очаква подобна ефикасност и безопасност и при двата вида състав.

Биоеквивалентните дози на двата състава са посочени в таблицата по-долу.

**Таблица 10 Еднакъв ефект на двете перорални лекарствени форми с различен състав**

Доза	Една кръгла таблетка		Една овална таблетка
Начална доза	1,5 mg	Еднакъв ефект с	3 mg
Поддържаща доза	4 mg	Еднакъв ефект с	7 mg
	9 mg	Еднакъв ефект с	14 mg

## Абсорбция

Перорално приложението семаглутид има ниска абсолютна бионаличност и варираща абсорбция. Ежедневното приложение в съответствие с препоръчаната дозировка в комбинация с дългия полуживот намалява флукуацията на експозицията ден спрямо ден.

Фармакокинетиката на семаглутид е обстойно охарактеризирана при здрави участници и пациенти с диабет тип 2. След перорално приложение максимална плазмена концентрация на семаглутид се достига около 1 час след прием на дозата. Стационарна експозиция се достига след 4-5 седмици при приложение веднъж дневно. При пациенти с диабет тип 2 средните концентрации в стационарно състояние са приблизително, както е описано по-долу:

4 mg (биоеквивалентни на 7 mg): средната концентрация е 7 pmol/l, като 90% от участниците, лекувани със семаглутид 7 mg, имат средна концентрация между 2 и 22 pmol/l.

9 mg (биоеквивалентни на 14 mg): средната концентрация е 15 pmol/l, като 90% от участниците, лекувани със семаглутид 14 mg, имат средна концентрация между 4 и 45 pmol/l.

25 mg: средната концентрация е 47 pmol/l, като 90% от участниците, лекувани със семаглутид 25 mg, имат средна концентрация между 11 и 142 pmol/l.

50 mg: средната концентрация е 92 pmol/l, като 90% от участниците, лекувани със семаглутид 50 mg, имат средна концентрация между 23 и 279 pmol/l.

Системната експозицията на семаглутид нараства пропорционално на дозата.

Въз основа на данни *in vitro* салкапрозат натрий улеснява абсорбцията на семаглутид. Абсорбцията на семаглутид се осъществява предимно в стомаха.

Изчислената бионаличност на семаглутид след перорално приложение е приблизително 1-2%. Интериндивидуалната вариабилност на абсорбцията между участниците е висока (коэффициентът на вариабилност е около 100%). Оценката на интраиндивидуалната вариабилност на бионаличността на участниците не е надеждна.

Абсорбцията на семаглутид намалява, ако се приема с храна или с големи количества вода. Изследвани са различни схеми на прилагане на семаглутид. Проучванията показват, че по-продължителен период на глад преди и след прилагане на дозата води до по-голяма абсорбция (вж. точка 4.2).

### Разпределение

Изчисленият абсолютен обем на разпределение е приблизително 8 l при участници с диабет тип 2. Семаглутид се свързва в голяма степен с плазмените протеини (> 99%).

### Биотрансформация

Семаглутид се метаболизира чрез протеолитично разцепване на пептидната верига и последващо бета-окисление на страничната верига от мастни киселини. В метаболизма на семаглутид се очаква да участва ензимът неутрална ендопептидаза (NEP).

### Елиминиране

Основните пътища на екскреция на веществата, свързани с метаболизма на семаглутид, са чрез урината и изпражненията. Приблизително 3% от абсорбираната доза се отделя като непроменен семаглутид чрез урината.

С полуживот на елиминиране приблизително 1 седмица, семаглутид остава в кръвообращението около 5 седмици след последната доза. При пациенти с диабет тип 2 клирънсът на семаглутид е приблизително 0,04 l/h.

### Специални популации

#### *Старческа възраст*

Данни от клинични изпитвания, проучващи пациенти на възраст до 92 години, показват, че възрастта не оказва влияние върху фармакокинетиката на семаглутид.

#### *Пол*

Полът не оказва клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на семаглутид.

#### *Раса и етнос*

Принадлежността към определена раса (бели, чернокожи или афроамериканци, хора от азиатски произход) и етнос (хора, които са от испански или латиноамерикански произход и такива, които не са) не оказват клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на семаглутид.

#### *Телесно тегло*

Телесното тегло оказва влияние върху експозицията на семаглутид. По-голямото телесно тегло е свързано с по-ниска експозиция. В клинични изпитвания е оценено, че семаглутид осигурява достатъчна системна експозиция в диапазон на телесното тегло 40-212 kg.

### *Бъбречно увреждане*

Бъбречното увреждане не оказва клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на семаглутид. Фармакокинетиката на семаглутид е оценена при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане и пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, които са на диализа, в сравнение с участници с нормална бъбречна функция в проучване при прием на доза семаглутид веднъж дневно в продължение на 10 последователни дни. Същото е установено и въз основа на данни от проучвания фаза 3а при участници с диабет тип 2 и бъбречно увреждане.

### *Чернодробно увреждане*

Чернодробното увреждане не оказва клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на семаглутид. Фармакокинетиката на семаглутид е оценена при пациенти с лека, умерена или тежка степен на чернодробно увреждане в сравнение с участници с нормална чернодробна функция в проучване при прием на доза семаглутид веднъж дневно в продължение на 10 последователни дни.

### *Заболяване на горната част на стомашно-чревния тракт*

Заболяване на горната част на стомашно-чревния тракт (хроничен гастрит и/или гастроезофагеална рефлуксна болест) не оказва клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на семаглутид. Фармакокинетиката е оценена при пациенти с диабет тип 2 със или без заболяване на горната част на стомашно-чревния тракт при прием на доза семаглутид веднъж дневно в продължение на 10 последователни дни. Същото е установено и въз основа на данни от проучвания фаза 3а при участници с диабет тип 2 и заболяване на горната част на стомашно-чревния тракт.

### Педиатрична популация

Семаглутид не е проучван при педиатрични пациенти.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Нелеталните тиреоидни С-клетъчни тумори, наблюдавани при гризачи, са ефект на класа за GLP-1 рецепторните агонисти. В 2-годишни проучвания за канцерогенност при плъхове и мишки семаглутид причинява тиреоидни С-клетъчни тумори при клинично значими експозиции. Не са наблюдавани други тумори, свързани с лечението. С-клетъчните тумори при гризачи се причиняват по негенотоксичен, специфичен, медиран от GLP-1 рецептора механизъм, към който гризачите са особено чувствителни. Смята се, че значимостта при хора е малка, но не може да се изключи напълно.

В проучвания за фертилитета при плъхове семаглутид не влияе върху способността за чифтосване или фертилитета на мъжките индивиди. При женски плъхове са наблюдавани удължаване на естралния цикъл и слабо намаляване на *corpora lutea* (овулации) при дози, свързани със загуба на телесно тегло при майката.

В проучвания за ембрио-фетално развитие при плъхове семаглутид причинява ембриотоксичност при експозиции под клинично значимите. Семаглутид води до значително намаляване на телесно тегло на майката, както и на преживяемостта и растежа на ембрионите. При фетуси се наблюдават тежки скелетни и висцерални малформации, включително ефекти върху дългите кости, ребрата, прешлените, опашката, кръвоносните съдове и мозъчните вентрикули. Механистичните оценки показват, че ембриотоксичността включва медирано от GLP-1 рецептора нарушаване на снабдяването на ембриона с хранителни вещества чрез жълтъчното мехурче при плъхове. Поради различията в анатомията и функционирането на жълтъчното мехурче при отделните видове, както и поради липсата на експресия на GLP-1

рецептори в жълтъчното мехурче на нечовекоподобни примати, се счита, че няма голяма вероятност този механизъм да има значимост при хората. Въпреки това не може да бъде изключено наличие на пряк ефект на семаглутид върху фетуса.

В проучвания за токсичност върху развитието при зайци и дългоопашати макаци се наблюдават по-честа фетална загуба и слабо повишена честота на фетални аномалии при клинично значими експозиции. Находките съвпадат със значително намаляване на телесното тегло на майката с до 16%. Не е известно дали тези ефекти са свързани с понижена консумация на храна от майката като пряк ефект от GLP-1.

Оценени са постнаталният растеж и развитие при дългоопашати макаци. Малките са малко по-малки при раждане, но се възстановяват в периода на лактация.

При ювенилни плъхове семаглутид забавя половото съзряване както при мъжките, така и при женските индивиди. Това забавяне няма влияние както върху фертилитета и репродуктивната способност при двата пола, така и върху способността за запазване на бременността при женските.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Салкапрозат натрий  
Магнезиев стеарат

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналните блистери, за да се предпази от светлина и влага.  
Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

А1/А1 блистери.  
Опаковки от: 10, 30, 60, 90 и 100 таблетки.  
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1430/016  
EU/1/20/1430/017  
EU/1/20/1430/018  
EU/1/20/1430/019  
EU/1/20/1430/020  
EU/1/20/1430/021  
EU/1/20/1430/022  
EU/1/20/1430/023  
EU/1/20/1430/024  
EU/1/20/1430/025  
EU/1/20/1430/026  
EU/1/20/1430/027  
EU/1/20/1430/028  
EU/1/20/1430/029  
EU/1/20/1430/030  
EU/1/20/1430/031  
EU/1/20/1430/032  
EU/1/20/1430/033  
EU/1/20/1430/034  
EU/1/20/1430/035  
EU/1/20/1430/036  
EU/1/20/1430/037  
EU/1/20/1430/038  
EU/1/20/1430/039  
EU/1/20/1430/040

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 03 април 2020 г.

Дата на последното подновяване: 22 ноември 2024 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rybelsus 3 mg таблетки  
Rybelsus 7 mg таблетки  
Rybelsus 14 mg таблетки  
Rybelsus 25 mg таблетки  
Rybelsus 50 mg таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### Rybelsus 3 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 3 mg семаглутид (semaglutide)\*.

### Rybelsus 7 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 7 mg семаглутид (semaglutide)\*.

### Rybelsus 14 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 14 mg семаглутид (semaglutide)\*.

### Rybelsus 25 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 25 mg семаглутид (semaglutide)\*.

### Rybelsus 50 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 50 mg семаглутид (semaglutide)\*.

\*аналог на човешкия глюкагоноподобен пептид-1 (GLP-1), произведен в клетки на *Saccharomyces cerevisiae* по рекомбинантна ДНК технология.

### Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка, независимо от количеството на семаглутид, съдържа 23 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

### Rybelsus 3 mg таблетки

Бяла до светложълта таблетка с овална форма (7,5 mm x 13,5 mm) с вдлъбнато релефно означение „3“ от едната страна и „ново“ от другата страна.

### Rybelsus 7 mg таблетки

Бяла до светложълта таблетка с овална форма (7,5 mm x 13,5 mm) с вдлъбнато релефно означение „7“ от едната страна и „ново“ от другата страна.

### Rybelsus 14 mg таблетки

Бяла до светложълта таблетка с овална форма (7,5 mm x 13,5 mm) с вдлъбнато релефно означение „14“ от едната страна и „ново“ от другата страна.

### Rybelsus 25 mg таблетки

Бяла до светложълта овална таблетка (6,8 mm x 12 mm) с вдлъбнато релефно означение „25“ от едната страна и „ново“ от другата страна.

### Rybelsus 50 mg таблетки

Бяла до светложълта овална таблетка (6,8 mm x 12 mm) с вдлъбнато релефно означение „50“ от едната страна и „ново“ от другата страна.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Rybelsus е показан за лечение на възрастни с незадоволително контролиран захарен диабет тип 2 за подобряване на гликемичния контрол, като допълнение към диета и физически упражнения

- като монотерапия, когато метформин се счита за неподходящ
- в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на диабет.

За резултатите от проучванията по отношение на комбинации, ефекти върху гликемичния контрол и сърдечносъдови събития, както и за изследваните популации, вижте точки 4.4, 4.5 и 5.1.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

#### Дозировка

Началната доза семаглутид е 3 mg веднъж дневно за един месец. След един месец дозата трябва да се повиши на поддържаща доза 7 mg веднъж дневно. Ако е необходимо, дозата може да се повиши до следващата по-висока доза след минимум един месец на текущата доза. Препоръчителните единични дневни поддържащи дози са 7 mg, 14 mg, 25 mg и 50 mg.

Максималната препоръчителна единична дневна доза семаглутид е 50 mg. Приемът на Rybelsus винаги трябва да бъде по една таблетка на ден. Не трябва да се приема повече от една таблетка на ден за постигане на ефекта на по-висока доза.

#### *Преминаване от подкожен към перорален семаглутид*

Ефектът на преминаването от перорален към подкожен семаглутид не може лесно да бъде предвиден, тъй като пероралният семаглутид показва по-висока фармакокинетична вариабилност по отношение на абсорбцията в сравнение с подкожния семаглутид.

Пациенти, лекувани с подкожен семаглутид 0,5 mg веднъж седмично, могат да преминат към перорален семаглутид 7 mg или 14 mg веднъж дневно.

Пациенти, лекувани с подкожен семаглутид 1 mg веднъж седмично, могат да преминат към перорален семаглутид 14 mg или 25 mg веднъж дневно.

Пациенти, лекувани с подкожен семаглутид 2 mg веднъж седмично, могат да преминат към перорален семаглутид 25 mg или 50 mg веднъж дневно.

Пациентите могат да започнат перорален семаглутид (Rybelsus) една седмица след последната им доза подкожен семаглутид.

Когато семаглутид се използва в комбинация с метформин и/или инхибитор на натриево-глюкозния котранспортер 2 (sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, SGLT2i) или тиазолидиндион, приемът на настоящата доза метформин и/или SGLT2i или тиазолидиндион може да продължи.

Когато семаглутид се използва в комбинация със сулфонилурейни производни или с инсулин, може да се обмисли намаляване на дозата на сулфонилурейното производно или инсулина, за да се намали рискът от хипогликемия (вж. точки 4.4 и 4.8).

Не е необходим самоконтрол на глюкозата в кръвта за адаптиране на дозата семаглутид. Самоконтрол на глюкозата в кръвта е необходим за адаптиране на дозите сулфонилурейно производно и инсулин, особено когато се започне терапия със семаглутид, а инсулинът се намали. Препоръчва се намаляването на инсулина да става постепенно.

#### *Пропусната доза*

Ако се пропусне доза, тя трябва да се прескочи, а следващата доза трябва да се вземе на другия ден.

#### *Старческа възраст*

Не е необходимо адаптиране на дозата въз основа на възрастта.

#### *Бъбречно увреждане*

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане. Опитът от употребата на семаглутид при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест е ограничен. Трябва да се подхожда с повишено внимание при лечение на тези пациенти с перорален семаглутид (вж. точка 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане. Опитът от употребата на семаглутид при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане е ограничен. При лечение на тези пациенти със семаглутид е необходимо повишено внимание (вж. точка 5.2).

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Rybelsus при деца и юноши под 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Rybelsus е таблетка за перорално приложение веднъж дневно.

- Този лекарствен продукт трябва да се приема на гладно, след препоръчителен период без прием на храна от поне 8 часа (вж. точка 5.2).
- Таблетката трябва да се поглъща цяла, с глътка вода (до половин чаша вода, равняваща се на 120 ml). Таблетките не трябва да се разделят, разтрошават или дъвчат, тъй като не е известно дали това влияе върху абсорбцията на семаглутид.
- Пациентите трябва да изчакат най-малко 30 минути преди да започнат да се хранят, да приемат напитки, както и преди да приемат други перорални лекарствени продукти. Изчакването по-малко от 30 минути намалява абсорбцията на семаглутид (вж. точки 4.5 и 5.2).

### 4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

#### Общи

Семаглутид не трябва да се използва за лечение на диабетна кетоацидоза. Съобщено е за диабетна кетоацидоза при инсулинозависими пациенти, при които има бързо спиране на инсулина или намаляване на инсулиновата доза, когато е започнато лечение с GLP-1 рецепторен агонист (вж. точка 4.2).

Липсва терапевтичен опит при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност клас IV съгласно класификацията на Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA) и затова семаглутид не се препоръчва при тези пациенти.

Липсва терапевтичен опит със семаглутид при пациенти след бариатрична хирургична интервенция.

#### Аспирация във връзка с обща анестезия или дълбока седация

Съобщени са случаи на белодробна аспирация при пациенти, получаващи GLP-1 рецепторни агонисти, които са подложени на обща анестезия или дълбока седация. Поради това преди извършването на процедури с обща анестезия или дълбока седация трябва да се има предвид повишеният риск от наличие на остатъчно стомашно съдържимо поради забавено изпразване на стомаха (вж. точка 4.8).

#### Стомашно-чревни ефекти и дехидратация

Употребата на GLP-1 рецепторни агонисти може да е свързана със стомашно-чревни нежелани реакции. Това трябва да се има предвид при лечение на пациенти с нарушена бъбречна функция, тъй като гаденето, повръщането и диарията могат да причинят дехидратация, а тя в редки случаи може да доведе до влошаване на бъбречната функция (вж. точка 4.8). Пациентите, лекувани със семаглутид, трябва да бъдат информирани относно потенциалния риск от дехидратация във връзка със стомашно-чревните нежелани реакции и да вземат предпазни мерки, за да избегнат загуба на течности.

#### Остър панкреатит

Остър панкреатит е наблюдаван при употребата на GLP-1 рецепторни агонисти. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерните симптоми на острия панкреатит. Ако съществуват съмнения за панкреатит, употребата на семаглутид трябва да бъде прекратена, а ако съмненията се потвърдят, лечението със семаглутид не трябва да бъде подновявано.

#### Хипогликемия

При пациенти, лекувани със семаглутид в комбинация със сулфониурейни производни или инсулин, е възможно да има повишен риск от хипогликемия (вж. точка 4.8). Рискът от хипогликемия може да бъде понижен чрез намаляване на дозата на сулфониурейните производни или инсулина при започване на лечение със семаглутид (вж. точка 4.2).

### Диабетна ретинопатия

При пациенти с диабетна ретинопатия, лекувани с инсулин и подкожен семаглутид, е наблюдаван повишен риск от развитие на усложнения на диабетна ретинопатия, риск, който не може да бъде изключен при прилаган перорално семаглутид (вж. точка 4.8). Необходимо е повишено внимание при използване на семаглутид при пациенти с диабетна ретинопатия. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно и да се лекуват съобразно клиничните указания. Бързото подобрене на гликемичния контрол е свързано с временно влошаване на диабетната ретинопатия, но други механизми не могат да бъдат изключени. Дългосрочният гликемичен контрол намалява риска от развитие на диабетна ретинопатия.

Няма опит с перорален семаглутид 25 mg и 50 mg при пациенти с диабет тип 2 с неконтролирана или потенциално нестабилна диабетна ретинопатия.

### Неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НПИОН)

Данните от епидемиологични проучвания показват повишен риск от неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НПИОН) по време на лечението със семаглутид. Няма определен интервал от време след започване на лечението, през който може да се развие НПИОН. Внезапната загуба на зрение трябва да е повод за офталмологично изследване и ако НПИОН се потвърди, лечението със семаглутид трябва да се преустанови, (вж. точка 4.8).

### Пациенти с гастропареза

Пациентите, лекувани със семаглутид, които имат гастропареза могат да получат по-сериозни или по-тежки стомашно-чревни нежелани събития. Семаглутид трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти, като употребата му не се препоръчва, ако гастропарезата е тежка (вж. точка 4.8).

### Отговор на лечението

За постигане на оптимален ефект от лечението със семаглутид се препоръчва спазване на схемата на прилагане. Ако отговорът на лечението със семаглутид е по-слаб от очакваното, лекуващият лекар трябва да има предвид, че абсорбцията на семаглутид варира много и може да бъде минимална (2-4% от пациентите няма да имат никаква експозиция), както и че абсолютната бионаличност на семаглутид е ниска.

### Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 23 mg натрий на таблетка, които са еквивалентни на 1% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Семаглутид забавя изпразването на стомаха, което може да повлияе върху абсорбцията на други перорални лекарствени продукти.

### Ефекти на семаглутид върху други лекарствени продукти

#### *Тироксин*

Общата експозиция (Area Under the Curve (AUC)) на тироксин (коригирана спрямо ендогенните нива) се увеличава с 33% след приложение на еднократна доза левотироксин. Максималната експозиция ( $C_{max}$ ) е непроменена. Трябва да се има предвид проследяване на показателите на щитовидната жлеза при едновременно лечение на пациенти със семаглутид и левотироксин.

#### *Варфарин и други кумаринови производни*

Семаглутид не променя AUC или  $C_{max}$  на R- и S-варфарин след еднократна доза варфарин, а фармакодинамичните ефекти на варфарин, измерени чрез международното нормализирано отношение (INR), не се повлияват по начин, който да е клинично значим. Въпреки това се съобщава за случаи на намалено INR при съпътстващо приложение на аценокумарол и семаглутид. При започване на лечение със семаглутид при пациенти на варфарин или други кумаринови производни се препоръчва често проследяване на INR.

#### *Розувастатин*

AUC на розувастатин се повишава с 41% [90% CI: 24;60] при едновременно приложение със семаглутид. Поради широкия терапевтичен индекс на розувастатин големината на промените в експозицията не се счита за клинично значима.

#### *Дигоксин, перорални контрацептиви, метформин, фуросемид*

Не се наблюдава клинично значима промяна на AUC или  $C_{max}$  на дигоксин, перорални контрацептиви (съдържащи етинилестрадиол и левоноргестрел), метформин или фуросемид при едновременно приложение със семаглутид.

Взаимодействия с лекарствени продукти с много ниска бионаличност (1%) не са оценявани.

#### Ефекти на други лекарствени продукти върху семаглутид

#### *Омепразол*

Не се наблюдава клинично значима промяна на AUC или  $C_{max}$  на семаглутид, когато се приема с омепразол.

В изпитване, изследващо фармакокинетиката на семаглутид, приложен едновременно с пет други таблетки, AUC на семаглутид намалява с 34%, а  $C_{max}$  – с 32%. Това предполага, че наличието на голям брой таблетки в стомаха оказва влияние върху абсорбцията на семаглутид, ако се прилагат едновременно. След прилагане на семаглутид, пациентите трябва да изчакаат 30 минути, преди да приемат други перорални лекарствени продукти (вж. точка 4.2).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението със семаглутид.

### Бременност

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Има ограничени данни от употребата на семаглутид при бременни жени. Затова семаглутид не трябва да се използва по време на бременност. Ако пациентка желае да забременее или настъпи бременност, употребата на семаглутид трябва да се прекрати. Лечението със семаглутид трябва да се прекрати поне 2 месеца преди планираната бременност поради дългия му полуживот (вж. точка 5.2).

### Кърмене

Не са открити измерими концентрации на семаглутид в кърмата на кърмещи жени. В кърмата е наличен салкапрозат натрий и някои от неговите метаболити се екскретират в кърмата в ниски концентрации. Тъй като не може да се изключи риск за кърмачето, Rybelsus не трябва да се използва в периода на кърмене.

## Фертилитет

Ефектът на семаглутид върху фертилитета при хора не е известен. Семаглутид не влияе върху фертилитета на мъжки плъхове. При женски плъхове са наблюдавани удължаване на естралния цикъл и слабо намаляване на броя овулации при дози, свързани със загуба на телесно тегло при майката (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Семаглутид не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това може да се появи замайване, основно по време на повишаване на дозата. Шофирането или работата с машини трябва да се извършват с повишено внимание, ако се появи замайване.

Когато се използва в комбинация със сулфонилурейни производни или инсулин, пациентите трябва да бъдат предупреждавани да вземат предпазни мерки за избягване на хипогликемия, докато шофират или използват машини (вж. точка 4.4).

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила на безопасност

В 10 изпитвания фаза 3а 5 707 пациенти са с експозиция на семаглутид, прилаган самостоятелно или в комбинация с други лекарствени продукти, понижаващи глюкозата. Продължителността на лечението варира от 26 седмици до 78 седмици. Най-често съобщаваните нежелани реакции в клинични изпитвания са стомашно-чревни нарушения, включително гадене (много чести), диария (много чести) и повръщане (чести).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

В Таблица 1 са представени нежеланите реакции, установени в изпитвания фаза 3 (допълнително описани в точка 5.1) и постмаркетингови съобщения при пациенти със захарен диабет тип 2. Честотите на нежеланите реакции (с изключение на усложненията на диабетната ретинопатия и дизестезията, вижте бележките под линия в Таблица 1) се основават на сборни данни от изпитванията фаза 3а, без да е включвано изпитването за сърдечносъдови резултати.

Реакциите са изброени по-долу по системно-органен клас и абсолютна честота. Честотите са определени, както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 1 Честота на нежелани реакции на перорален семаглутид**

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система			Свърхчувствителност <sup>B</sup>	Анафилактична реакция		
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия при употреба с инсулин или	Хипогликемия при употреба с други перорални				

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
	сулфонилу реини производни <sup>а</sup>	антидиабетни лекарства <sup>а</sup> Намален апетит				
<b>Нарушения на нервната система</b>		Замайване Дизестезия <sup>д</sup> Главоболие	Дисгеузия			
<b>Нарушения на очите</b>		Усложнения на диабетна ретинопатия <sup>б</sup>			Неартериална предна исхемична оптична невропатия (НПИОН)	
<b>Сърдечни нарушения</b>			Повишена сърдечна честота			
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Гадене Диария	Повръщане Абдоминална болка Абдоминална дистензия Запек Диспепсия Гастрит Гастроезофагеална рефлуксна болест Флатуленция	Оригване Забавено изпразване на стомаха	Остър панкреатит		Чревна непроходимост <sup>г, е</sup>
<b>Хепатобиларни нарушения</b>			Холелитиаза			
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>		Умора				
<b>Изследвания</b>		Повишена липаза Повишена амилаза	Понижено тегло			

<sup>а)</sup> Хипогликемия, определена като глюкоза в кръвта < 3,0 mmol/l или < 54 mg/dl

<sup>6)</sup> Усложненията на диабетна ретинопатия са комбинация от фотокоагулация на ретината, лечение с интравитреални средства, кръвоизлив в стъкловидното тяло и свързана с диабет слепота (нечести). Честотата е определена въз основа на изпитването за сърдечносъдови резултати при употреба на подкожен семаглутид, но не може да се изключи, че рискът от установените усложнения на диабетна ретинопатия се отнася и за Rybelsus.

<sup>8)</sup> Групов термин, включващ също нежелани събития, свързани със свръхчувствителност като обрив и уртикария.

<sup>1)</sup> От постмаркетингови съобщения

<sup>2)</sup> Честотата се основава на резултатите от изпитването PIONEER PLUS за 25 mg и 50 mg. Моля, вижте подзаглавието за дисестезия по-долу за повече информация. Във фаза 3а изпитвания няма дисбаланс на случаите на дисестезия при Rybelsus 3 mg, 7 mg и 14 mg, но събития са съобщавани от постмаркетинговия опит.

<sup>3)</sup> Групов термин, включващ предпочитаните термини „чревна непроходимост“, „илеус“, „тънкочревна непроходимост“.

## Описание на избрани нежелани реакции

### *Хипогликемия*

Тежка хипогликемия се наблюдава предимно при използване на семаглутид в комбинация със сулфонилурейни производни (< 0,1% от участниците, < 0,001 събития/пациентогодина) или инсулин (1,1% от участниците, 0,013 събития/пациентогодина). Наблюдавани са няколко епизода (0,1% от участниците, 0,001 събития/пациентогодина) при семаглутид в комбинация с перорални антидиабетни средства, различни от сулфонилурейни производни.

### *Стомашно-чревни нежелани реакции*

Гадене се появява при 15%, диария при 10%, а повръщане при 7% от пациентите, лекувани със семаглутид. Повечето събития са леки или умерени по тежест и с кратка продължителност. Събитията довеждат до прекратяване на лечението при 4% от участниците. Събитията най-често са съобщавани през първите месеци от лечението.

В PIONEER PLUS при лечение със семаглутид 25 mg и 50 mg съответно се наблюдава гадене при 27% и 27%, диария при 13% и 14%, и повръщане при 17% и 18% от пациентите. Тези събития са довели до прекъсване на лечението съответно при 6% и 8% от пациентите.

Повечето събития са били леки до умерени по тежест и с кратка продължителност. Събитията са съобщавани най-често по време на повишаване на дозата през първите месеци от лечението.

Пациентите с гастропареза могат да получат по-сериозни или по-тежки стомашно-чревни ефекти, когато се лекуват със семаглутид.

Остър панкреатит, потвърден чрез експертна оценка, е съобщен в клинични изпитвания фаза 3а, семаглутид (< 0,1%) и продукт за сравнение (0,2%). В изпитването за сърдечносъдови резултати PIONEER 6, честотата на остър панкреатит, потвърден чрез експертна оценка, е 0,1% за семаглутид и 0,2% за плацебо (вж. точка 4.4). В изпитването за сърдечносъдови резултати фаза 3b SOUL, честотата на остър панкреатит, потвърден чрез експертна оценка, е 0,4% за семаглутид и 0,4% за плацебо.

### *Усложнения на диабетна ретинопатия*

2-годишно клинично изпитване с подкожен семаглутид изследва 3 297 пациенти с диабет тип 2, висок сърдечносъдов риск, голяма продължителност на диабета и лошо контролирана кръвна глюкоза. В това изпитване потвърдени събития на усложнения на диабетна ретинопатия възникват при повече пациенти, лекувани с подкожен семаглутид (3,0%), в сравнение с плацебо (1,8%). Това се наблюдава при пациентите, лекувани с инсулин, които имат известна диабетна ретинопатия. Разликата в лечението възниква рано и продължава по време на изпитването. Систематична оценка на усложненията на диабетна ретинопатия е извършена само в изпитването за сърдечносъдови резултати с подкожен семаглутид. В клинични изпитвания с Rybelsus с продължителност до 18 месеца, включващи 6 352 пациенти с диабет 2, нежеланите събития, свързани с диабетна ретинопатия, се съобщават при подобни дялове при участниците, лекувани със семаглутид (4,2%) и сравнителни продукти (3,8%).

### *Неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НПИОН)*

Резултатите от няколко големи епидемиологични проучвания показват, че експозицията на семаглутид при възрастни с диабет тип 2 е свързана с приблизително двукратно увеличение на относителния риск от развитие на НПИОН, което съответства на приблизително един допълнителен случай на 10 000 човекогодишно лечение.

### *Имуногенност*

В съответствие с потенциалните имуногенни свойства на лекарствените продукти, съдържащи протеини или пептиди, пациентите могат да развият антитела след лечение със семаглутид. Делът на участниците с положителен тест за анти-семаглутид антитела в който и да е момент след изходното ниво е нисък (0,5%) и нито един участник няма неутрализиращи анти-семаглутид антитела или анти-семаглутид антитела с неутрализиращ ефект спрямо ендогенния GLP-1 в края на изпитването.

### *Повишаване на сърдечната честота*

Повишена сърдечна честота е наблюдавана при GLP-1 рецепторни агонисти. При пациенти, лекувани с Rybelsus, в изпитванията фаза 3а се наблюдават средни промени с 0 до 4 удара в минута (bpm) от изходно ниво 69 до 76.

### *Дизестезия*

Събития, свързани с клинична картина на променено усещане на кожата, като парестезия, усещане на болка по кожата, чувствителна кожа, дизестезия и усещане за парене на кожата, са докладвани при 2,1% и 5,2% от пациентите, лекувани съответно с перорален семаглутид 25 mg и 50 mg. Събитията са били леки до умерени по тежест и повечето пациенти са се възстановили при продължаване на лечението.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

Ефектите от предозиране на семаглутид при клинични проучвания могат да бъдат свързани със стомашно-чревни нарушения. В случай на предозиране трябва да се започне подходяща поддържаща терапия според клиничните признаци и симптоми на пациента. Може да е необходим продължителен период на наблюдение и лечение на симптомите, имайки предвид дългия полуживот на семаглутид, приблизително 1 седмица (вж. точка 5.2). Липсва специфичен антидот при предозиране със семаглутид.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на диабет, аналози на глюкагоноподобен пептид-1 (GLP-1), АТС код: A10BJ06

### Механизъм на действие

Семаглутид е аналог на GLP-1 с 94% степен на хомоложност спрямо човешкия GLP-1. Семаглутид действа като GLP-1 рецепторен агонист, който избирателно се свързва към и активира GLP-1 рецептора, прицелен за естествения GLP-1.

GLP-1 е физиологичен хормон с няколко действия по отношение на регулацията на глюкозата и апетита, и върху сърдечносъдовата система. Ефектите върху глюкозата и апетита се медиатират специфично чрез GLP-1 рецепторите в панкреаса и мозъка.

Семаглутид понижава кръвната глюкоза по глюкозозависим начин, като стимулира секрецията на инсулин и намалява секрецията на глюкагон при висока кръвна глюкоза. Механизмът на понижаване на кръвната глюкоза включва и леко забавяне на изпразването на стомаха в ранната постпрандиална фаза. При хипогликемия семаглутид намалява секрецията на инсулин и не нарушава секрецията на глюкагон. Механизмът на действие на семаглутид не зависи от начина на приложение.

Семаглутид намалява телесното тегло и телесните мазнини чрез намален енергиен прием, включващ цялостно понижен апетит. Освен това семаглутид намалява желанието за храни с високо съдържание на мазнини.

GLP-1 рецептори се намират в сърцето, съдовете, имунната система и бъбреците. В клинични проучвания семаглутид има благоприятен ефект върху плазмените липиди, като понижава систолното кръвно налягане и намалява възпалението. В проучвания при животни семаглутид забавя развитието на атеросклероза, като предотвратява развитието на аортна плака и намалява възпалението в плаката.

Механизмът на действие на семаглутид по отношение на намаляване на сърдечносъдовия риск вероятно е мултифакторен, отчасти дължащ се на намаляването на HbA<sub>1c</sub> и ефектите върху известните сърдечно-бъбречно-метаболитни рискови фактори, включително намаляване на кръвното налягане и телесното тегло, подобрения в липидния профил и бъбречната функция, както и противовъзпалителни ефекти, както се вижда от намаляването на hsCRP. Точният механизъм за намаляване на сърдечносъдовия риск не е установен.

#### Фармакодинамични ефекти

Фармакодинамичните оценки, описани по-долу, са извършени с перорално приложен семаглутид след 12-седмично лечение.

##### *Глюкоза на гладно и след хранене*

Семаглутид понижава концентрацията на глюкоза на гладно и след хранене. При пациенти с диабет тип 2 лечението със семаглутид постига относително понижение в сравнение с плацебо 22% [13; 30] на глюкозата на гладно и 29% [19; 37] на постпрандиалната глюкоза.

##### *Секреция на глюкагон*

Семаглутид понижава постпрандиалната концентрация на глюкагон. При пациенти с диабет тип 2 семаглутид постига следните относителни понижения на глюкагон в сравнение с плацебо: постпрандиален глюкагонов отговор 29% [15; 41].

##### *Изпразване на стомаха*

Семаглутид води до леко забавяне на ранното постпрандиално изпразване на стомаха, с експозиция на парацетамол (AUC<sub>0-1h</sub>) 31% [13; 46] по-ниска през първия час след храненето, като по този начин понижава скоростта, с която глюкозата навлиза в кръвообращението след хранене.

##### *Липиди на гладно и след хранене*

Семаглутид, в сравнение с плацебо, понижава концентрацията на триглицеридите на гладно и холестерола в липопротеини с много ниска плътност (VLDL) съответно с 19% [8; 28] и 20% [5; 33]. Отговорът по отношение на триглицеридите и на VLDL холестерола след хранене към храни, богати на мазнини, е намален съответно с 24% [9; 36] и 21% [7; 32]. Нивата на apoB-48 са понижени както на гладно, така и постпрандиално, съответно с 25% [2; 42] и 30% [15; 43].

## Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на Rybelsus са оценени в осем глобални, рандомизирани, контролирани изпитвания фаза 3а. Проучвания фаза 3а са проведени с таблетки, съдържащи 3 mg, 7 mg и 14 mg семаглутид, които са биоеквивалентни съответно на 1,5 mg, 4 mg и 9 mg семаглутид. Основната цел в седем изпитвания е оценката на гликемичната ефикасност, а в едно изпитване (PIONEER 6) – оценката на сърдечносъдовите резултати.

В изпитванията са включени 8 842 рандомизирани пациенти с диабет тип 2 (5 169 от които лекувани със семаглутид), включително 1 165 пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане. Средната възраст на пациентите е 61 години (диапазон от 18 до 92 години), като 40% от пациентите са на възраст  $\geq 65$  години, а 8%  $\geq 75$  години. Ефикасността на семаглутид е сравнена с плацебо или контроли с активно вещество (ситаглиптин, емпаглифлозин и лираглутид).

Ефикасността и безопасността на семаглутид 25 mg и 50 mg веднъж дневно е оценена в изпитване (PIONEER PLUS) фаза 3b, включващо 1 606 рандомизирани пациенти.

Проведено е изпитване за сърдечносъдови резултати фаза 3b (SOUL), включващо 9 650 пациенти, с цел да покаже, че пероралният семаглутид намалява риска от големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE) в сравнение с плацебо в допълнение към стандартните грижи, при пациенти с диабет тип 2 и установени сърдечносъдови заболявания и/или хронично бъбречно заболяване.

Ефикасността на семаглутид не се повлиява от възрастта, пола, расата, етническата принадлежност, телесното тегло, ИТМ, продължителността на диабета, наличието на заболяване на горната част на стомашно-чревния тракт и бъбречната функция на изходно ниво.

### *PIONEER 1 – Монотерапия*

В 26-седмично, двойносляпо изпитване 703 пациенти с диабет тип 2, незадоволително контролиран чрез диета и физически упражнения, са рандомизирани на семаглутид 3 mg, семаглутид 7 mg, семаглутид 14 mg или плацебо веднъж дневно.

**Таблица 2 Резултати от 26-седмично изпитване при монотерапия, сравняващо семаглутид с плацебо (PIONEER 1)**

	Семаглутид 7 mg <sup>2</sup>	Семаглутид 14 mg <sup>2</sup>	Плацебо
Цялата анализирана популация (N)	175	175	178
<b>НbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Изходно ниво	8,0	8,0	7,9
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-1,2	-1,4	-0,3
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> [95% CI]	-0,9 [-1,1; -0,6]*	-1,1 [-1,3; 0,9]*	-
<b>Пациенти (%), достигнали НbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	69 <sup>§</sup>	77 <sup>§</sup>	31
<b>ППГ (mmol/l)</b>			
Изходно ниво	9,0	8,8	8,9
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-1,5	-1,8	-0,2
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> [95% CI]	-1,4 [-1,9; -0,8] <sup>§</sup>	-1,6 [-2,1; -1,2] <sup>§</sup>	-
<b>Телесно тегло (kg)</b>			
Изходно ниво	89,0	88,1	88,6
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-2,3	-3,7	-1,4
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> [95% CI]	-0,9 [-1,9; 0,1]	-2,3 [-3,1; -1,5]*	-

<sup>1</sup> Независимо от прекратяване на лечението или започване на спасително лекарство (модел от смесен тип, използващ множествоно приписване на стойности). \* p < 0,001 (некоригирана двустранна) за превъзходство, контролирана за множественост. <sup>§</sup> p < 0,05, неконтролирана за множественост; за „Пациенти, достигнали НbA<sub>1c</sub> < 7,0%“ p-стойността е за съотношението на шансовете.

*PIONEER 2 – Семаглутид спрямо емпаглифлозин, прилагани в комбинация с метформин*  
 В 52-седмично открито изпитване 822 пациенти с диабет тип 2 са рандомизирани на семаглутид 14 mg веднъж дневно или емпаглифлозин 25 mg веднъж дневно, прилагани в комбинация с метформин.

**Таблица 3 Резултати от 52-седмично изпитване, сравняващо семаглутид и емпаглифлозин (PIONEER 2)**

	Семаглутид 14 mg <sup>2</sup>	Емпаглифлозин 25 mg
Цялата анализирана популация (N)	411	410
<b>Седмица 26</b>		
<b>НbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Изходно ниво	8,1	8,1
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-1,3	-0,9
Разлика спрямо емпаглифлозин <sup>1</sup> [95% CI]	-0,4 [-0,6; -0,3]*	-
<b>Пациенти (%), достигнали НbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	67 <sup>§</sup>	40
<b>ППГ (mmol/l)</b>		
Изходно ниво	9,5	9,7
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-2,0	-2,0
Разлика спрямо емпаглифлозин <sup>1</sup> [95% CI]	0,0 [-0,2; 0,3]	-
<b>Телесно тегло (kg)</b>		
Изходно ниво	91,9	91,3
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-3,8	-3,7
Разлика спрямо емпаглифлозин <sup>1</sup> [95% CI]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
<b>Седмица 52</b>		
<b>НbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-1,3	-0,9
Разлика спрямо емпаглифлозин <sup>1</sup> [95% CI]	-0,4 [-0,5; -0,3] <sup>§</sup>	-
<b>Пациенти (%), достигнали НbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	66 <sup>§</sup>	43
<b>Телесно тегло (kg)</b>		
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-3,8	-3,6
Разлика спрямо емпаглифлозин <sup>1</sup> [95% CI]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

<sup>1</sup> Независимо от прекратяване на лечението или започване на спасително лекарство (модел от смесен тип, използвава множество приписване на стойности). \* p < 0,001 (некоригирана двустранна) за превъзходство, контролирана за множественост. <sup>§</sup> p < 0,05, неконтролирана за множественост; за „Пациенти, достигнали НbA<sub>1c</sub> < 7,0%“ p-стойността е за съотношението на шансовете.

*PIONEER 3 – Семаглутид спрямо ситаглиптин, прилагани в комбинация с метформин или метформин със сулфонилурейно производно*

В 78-седмично двойносляпо, двойномаскирано изпитване 1 864 пациенти с диабет тип 2 са рандомизирани на семаглутид 3 mg, семаглутид 7 mg, семаглутид 14 mg или ситаглиптин 100 mg веднъж дневно, при всички в комбинация с метформин, прилаган самостоятелно, или с метформин и сулфонилурейно производно. Намалението на НbA<sub>1c</sub> и телесното тегло се запазват в хода на изпитването, което е 78 седмици.

**Таблица 4 Резултати от 78-седмично изпитване, сравняващо семаглутид и ситаглиптин (PIONEER 3)**

	Семаглутид 7 mg <sup>2</sup>	Семаглутид 14 mg <sup>2</sup>	Ситаглиптин 100 mg
Цялата анализирана популация (N)	465	465	467
<b>Седмица 26</b>			
<b>НbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Изходно ниво	8,4	8,3	8,3
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-1,0	-1,3	-0,8

	Семаглутид 7 mg <sup>2</sup>	Семаглутид 14 mg <sup>2</sup>	Ситаглиптин 100 mg
Разлика спрямо ситаглиптин <sup>1</sup> [95% CI]	-0,3 [-0,4; -0,1]*	-0,5 [-0,6; -0,4]*	-
<b>Пациенти (%), достигнали HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	44 <sup>§</sup>	56 <sup>§</sup>	32
<b>ППГ (mmol/l)</b>			
Изходно ниво	9,4	9,3	9,5
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-1,2	-1,7	-0,9
Разлика спрямо ситаглиптин <sup>1</sup> [95% CI]	-0,3 [-0,6; 0,0] <sup>§</sup>	-0,8 [-1,1; -0,5] <sup>§</sup>	-
<b>Телесно тегло (kg)</b>			
Изходно ниво	91,3	91,2	90,9
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-2,2	-3,1	-0,6
Разлика спрямо ситаглиптин <sup>1</sup> [95% CI]	-1,6 [-2,0; -1,1]*	-2,5 [-3,0; -2,0]*	-
<b>Седмица 78</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-0,8	-1,1	-0,7
Разлика спрямо ситаглиптин <sup>1</sup> [95% CI]	-0,1 [-0,3; 0,0] <sup>§</sup>	-0,4 [-0,6; -0,3] <sup>§</sup>	-
<b>Пациенти (%), достигнали HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	39 <sup>§</sup>	45 <sup>§</sup>	29
<b>Телесно тегло (kg)</b>			
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-2,7	-3,2	-1,0
Разлика спрямо ситаглиптин <sup>1</sup> [95% CI]	-1,7 [-2,3; -1,0] <sup>§</sup>	-2,1 [-2,8; -1,5] <sup>§</sup>	-

<sup>1</sup> Независимо от прекратяване на лечението или започване на спасително лекарство (модел от смесен тип, използваващ множествоно приписване на стойности). \* p < 0,001 (некоригирана двустранна) за превъзходство, контролирана за множественост. <sup>§</sup>p < 0,05, неконтролирана за множественост; за „Пациенти, достигнали HbA<sub>1c</sub> < 7,0%“ p-стойността е за съотношението на шансовете.

*PIONEER 4 – Семаглутид спрямо лираглутид и плацебо, при всички в комбинация с метформин или метформин с инхибитор на SGLT2*

В 52-седмично двойносляпо, двойномакирано изпитване 711 пациенти с диабет тип 2 са рандомизирани на семаглутид 14 mg, лираглутид 1,8 mg подкожна инжекция или плацебо веднъж дневно, при всички случаи в комбинация с метформин или метформин и инхибитор на SGLT2.

**Таблица 5 Резултати от 52-седмично изпитване, сравняващо семаглутид с лираглутид и плацебо (PIONEER 4)**

	Семаглутид 14 mg <sup>2</sup>	Лираглутид 1,8 mg	Плацебо
Цялата анализирана популация (N)	285	284	142
<b>Седмица 26</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Изходно ниво	8,0	8,0	7,9
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-1,2	-1,1	-0,2
Разлика спрямо лираглутид <sup>1</sup> [95% CI]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-	-
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> [95% CI]	-1,1 [-1,2; -0,9]*	-	-
<b>Пациенти (%), достигнали HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	68 <sup>§, a</sup>	62	14
<b>ППГ (mmol/l)</b>			
Изходно ниво	9,3	9,3	9,2
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-2,0	-1,9	-0,4
Разлика спрямо лираглутид <sup>1</sup> [95% CI]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> [95% CI]	-1,6 [-2,0; -1,3] <sup>§</sup>	-	-
<b>Телесно тегло (kg)</b>			
Изходно ниво	92,9	95,5	93,2
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-4,4	-3,1	-0,5

	Семаглутид 14 mg <sup>2</sup>	Лираглутид 1,8 mg	Плацебо
Разлика спрямо лираглутид <sup>1</sup> [95% CI]	-1,2 [-1,9; -0,6]*	-	-
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> [95% CI]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-
<b>Седмица 52</b>			
<b>НbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-1,2	-0,9	-0,2
Разлика спрямо лираглутид <sup>1</sup> [95% CI]	-0,3 [-0,5; -0,1]§	-	-
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> [95% CI]	-1,0 [-1,2; -0,8]§	-	-
<b>Пациенти (%), достигнали НbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	61 <sup>§,a</sup>	55	15
<b>Телесно тегло (kg)</b>			
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-4,3	-3,0	-1,0
Разлика спрямо лираглутид <sup>1</sup> [95% CI]	-1,3 [-2,1; -0,5]§	-	-
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> [95% CI]	-3,3 [-4,3; -2,4]§	-	-

<sup>1</sup> Независимо от прекратяване на лечението или започване на спасително лекарство (модел от смесен тип, използващ множествоно приписване на стойности). \* p < 0,001 (некоригирана двустранна) за превъзходство, контролирана за множественост. §p < 0,05, неконтролирана за множественост; за „Пациенти, достигнали НbA<sub>1c</sub> < 7,0%“ p-стойността е за съотношението на шансовете.

*PIONEER 5 – Семаглутид спрямо плацебо, прилагани в комбинация с базален инсулин самостоятелно, метформин и базален инсулин или метформин и/или сулфонилурейно производно, при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане*

В 26-седмично двойносляпо изпитване 324 пациенти с диабет тип 2 и умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) са рандомизирани на семаглутид 14 mg или плацебо веднъж дневно. Продуктът по изпитването е добавен към установена антидиабетна схема на лечение на пациента преди изпитването.

**Таблица 6 Резултати от 26-седмично изпитване, сравняващо семаглутид с плацебо при пациенти с диабет тип 2 и умерена степен на бъбречно увреждане (PIONEER 5)**

	Семаглутид 14 mg <sup>2</sup>	Плацебо
Цялата анализирана популация (N)	163	161
<b>НbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Изходно ниво	8,0	7,9
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-1,0	-0,2
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> [95% CI]	-0,8 [-1,0; -0,6]*	-
<b>Пациенти (%), достигнали НbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	58 <sup>§</sup>	23
<b>ППГ (mmol/l)</b>		
Изходно ниво	9,1	9,1
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-1,5	-0,4
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> [95% CI]	-1,2 [-1,7; -0,6]§	-
<b>Телесно тегло (kg)</b>		
Изходно ниво	91,3	90,4
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-3,4	-0,9
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> [95% CI]	-2,5 [-3,2; -1,8]*	-

<sup>1</sup> Независимо от прекратяване на лечението или започване на спасително лекарство (модел от смесен тип, използващ множествоно приписване на стойности). \* p < 0,001 (некоригирана двустранна) за превъзходство, контролирана за множественост. §p < 0,05, неконтролирана за множественост; за „Пациенти, достигнали НbA<sub>1c</sub> < 7,0%“ p-стойността е за съотношението на шансовете.

*PIONEER 7 – Семаглутид спрямо ситаглиптин, прилагани в комбинация с метформин, инхибитори на SGLT2, сулфонилурейно производно или тиазолидиндиони. Изпитване с гъвкава корекция на дозата*

В 52-седмично открито изпитване 504 пациенти с диабет тип 2 са рандомизирани на семаглутид (гъвкава корекция на дозата от 3 mg, 7 mg и 14 mg веднъж дневно) или ситаглиптин 100 mg веднъж дневно, при всички в комбинация с 1-2 перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукта (метформин, инхибитори на SGLT2, сулфониурейно производно или тиазолидиндиони). Дозата семаглутид е коригирана на всеки 8 седмици в зависимост от гликемичния отговор и поносимостта на пациента. Дозата ситаглиптин 100 mg е фиксирана. Ефикасността и безопасността на семаглутид са оценени на седмица 52.

На седмица 52 делът на пациентите, лекувани със семаглутид 3 mg, 7 mg и 14 mg е съответно приблизително 10%, 30% и 60%.

**Таблица 7 Резултати от 52-седмично изпитване при гъвкава корекция на дозата, сравняващо семаглутид със ситаглиптин (PIONEER 7)**

	Семаглутид Гъвкава доза <sup>2</sup>	Ситаглиптин 100 mg
Цялата анализирана популация (N)	253	251
<b>НbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Изходно ниво	8,3	8,3
Пациенти (%), достигнали НbA <sub>1c</sub> < 7,0% <sup>1</sup>	58*	25
<b>Телесно тегло (kg)</b>		
Изходно ниво	88,9	88,4
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-2,6	-0,7
Разлика спрямо ситаглиптин <sup>1</sup> [95% CI]	-1,9 [-2,6; -1,2]*	-

<sup>1</sup> Независимо от прекратяване на лечението (16,6% от пациентите с гъвкава доза семаглутид и 9,2% със ситаглиптин, като съответно 8,7% и 4,0% се поради НС) или започване на спасително лекарство (модел от смесен тип, използващ множество приписване на стойности). \* p < 0,001 (некоригирана двустранна) за превъзходство, контролирана за множественост (за „Пациенти, достигнали НbA<sub>1c</sub> < 7,0%“ р-стойността е за съотношението на шансовете).

*PIONEER 8 – Семаглутид спрямо плацебо, прилагани в комбинация с инсулин със или без метформин*

В 52-седмично, двойносляпо изпитване 731 пациенти с диабет тип 2, незадоволително контролиран с инсулин (базален, базално-болусен или предварително смесен) със или без метформин, са рандомизирани на семаглутид 3 mg, семаглутид 7 mg, семаглутид 14 mg или плацебо веднъж дневно.

**Таблица 8 Резултати от 52-седмично изпитване, сравняващо семаглутид с плацебо в комбинация с инсулин (PIONEER 8)**

	Семаглутид 7 mg <sup>2</sup>	Семаглутид 14 mg <sup>2</sup>	Плацебо
Цялата анализирана популация (N)	182	181	184
<b>Седмица 26 (дозата инсулин е ограничена до тази на изходното ниво)</b>			
<b>НbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Изходно ниво	8,2	8,2	8,2
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-0,9	-1,3	-0,1
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> [95% CI]	-0,9 [-1,1; -0,7]*	-1,2 [-1,4; -1,0]*	-
<b>Пациенти (%), достигнали НbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	43 <sup>§</sup>	58 <sup>§</sup>	7
<b>ППГ (mmol/l)</b>			
Изходно ниво	8,5	8,3	8,3
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-1,1	-1,3	0,3
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> [95% CI]	-1,4 [-1,9; -0,8] <sup>§</sup>	-1,6 [-2,2; -1,1] <sup>§</sup>	-
<b>Телесно тегло (kg)</b>			
Изходно ниво	87,1	84,6	86,0
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-2,4	-3,7	-0,4

	Семаглутид 7 mg <sup>2</sup>	Семаглутид 14 mg <sup>2</sup>	Плацебо
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> [95% CI]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-
<b>Седмица 52 (неограничена доза инсулин)<sup>+</sup></b>			
<b>НbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-0,8	-1,2	-0,2
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> [95% CI]	-0,6 [-0,8; -0,4] <sup>§</sup>	-0,9 [-1,1; -0,7] <sup>§</sup>	-
<b>Пациенти (%), достигнали НbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	40 <sup>§</sup>	54 <sup>§</sup>	9
<b>Телесно тегло (kg)</b>			
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-2,0	-3,7	0,5
Разлика спрямо плацебо <sup>1</sup> [95% CI]	-2,5 [-3,6; -1,4] <sup>§</sup>	-4,3 [-5,3; -3,2] <sup>§</sup>	-

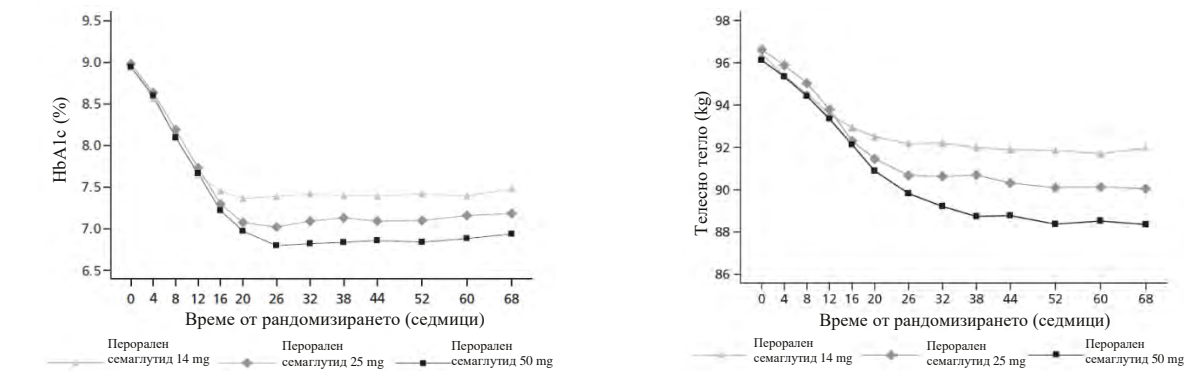
<sup>1</sup> Независимо от прекратяване на лечението или започване на спасително лекарство (модел от смесен тип, използващ множествоно приписване на стойности). \* p < 0,001 (некоригирана двустранна) за превъзходство, контролирана за множественост. <sup>§</sup> p < 0,05, неконтролирана за множественост; за „Пациенти, достигнали НbA<sub>1c</sub> < 7,0%“ p-стойността е за съотношението на шансовете. <sup>+</sup> На седмица 52 общата дневна доза инсулин е статистически значимо по-ниска със семаглутид, отколкото с плацебо.

### PIONEER PLUS – Ефикасност и безопасност на семаглутид 25 mg и 50 mg в сравнение със семаглутид 14 mg веднъж дневно при участници с диабет тип 2

В 68-седмично двойносляпо клинично изпитване 1 606 пациенти с диабет тип 2 на стабилни дози от 1-3 перорални антидиабетни лекарства (метформин, сулфонилурейни производни, SGLT2 инхибитори или DPP-4 инхибитори\*) са рандомизирани да получават поддържащи дози от семаглутид 14 mg, семаглутид 25 mg или семаглутид 50 mg веднъж дневно.

\*Инхибиторите на DPP-4 е трябвало да бъдат прекратени при рандомизиране.

Лечението със семаглутид 25 mg и 50 mg веднъж дневно има превъзходство по отношение на намаляване на НbA<sub>1c</sub> и телесното тегло в сравнение със семаглутид 14 mg (вж. Таблица 9). Данните от седмица 68 подкрепят устойчив ефект на перорален семаглутид 14 mg, 25 mg и 50 mg по отношение на НbA<sub>1c</sub> и телесното тегло (вж. Фигура 1).



Фигура 1 Среден НbA<sub>1c</sub> и средно телесно тегло (kg) от изходното ниво до седмица 68

Таблица 9 Резултати от 52-седмично изпитване, сравняващо семаглутид 25 mg и 50 mg със семаглутид 14 mg (PIONEER PLUS)

	Семаглутид 14 mg <sup>2</sup> (Биоеквивалентен на 9 mg)	Семаглутид 25 mg	Семаглутид 50 mg
Цялата анализирана популация (N)	536	535	535
<b>Седмица 52</b>			
<b>НbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Изходно ниво	8,9	9,0	8,9

	Семаглутид 14 mg <sup>2</sup> (Биоеквивалентен на 9 mg)	Семаглутид 25 mg	Семаглутид 50 mg
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-1,5	-1,8	-2,0
Разлика спрямо Rybelsus 14 mg <sup>1</sup> [95% CI]		-0,27 [-0,42; -0,12]*	-0,53 [-0,68; -0,38]*
<b>Пациенти (%), достигнали HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	39,0 <sup>§</sup>	50,5 <sup>§</sup>	63,0 <sup>§</sup>
<b>Пациенти (%), достигнали HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%</b>	25,8 <sup>§</sup>	39,6 <sup>§</sup>	51,2 <sup>§</sup>
<b>ППГ (mmol/l)</b>			
Изходно ниво	10,8	11,0	10,8
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-2,3	-2,8	-3,2
Разлика спрямо Rybelsus 14 mg <sup>1</sup> [95% CI]		-0,46 [-0,79; -0,13] <sup>§</sup>	-0,82 [-1,15; -0,49] <sup>§</sup>
<b>Телесно тегло (kg)</b>			
Изходно ниво	96,4	96,6	96,1
Промяна от изходното ниво <sup>1</sup>	-4,4	-6,7	-8,0
Разлика спрямо Rybelsus 14 mg <sup>1</sup> [95% CI]		-2,32 [-3,11; -1,53]*	-3,63 [-4,42; -2,84]*

<sup>1</sup> Независимо от прекратяване на лечението или започване на спасително лекарство (модел от смесен тип, използващ множествоно приписване на стойности). \* p < 0,001 (некоригирана двустранна) за превъзходство, контролирана за множественост. <sup>§</sup> p < 0,05, неконтролирана за множественост; за „Пациенти, достигнали HbA<sub>1c</sub> < 7,0%“ р-стойността е за съотношението на шансовете. <sup>2</sup> Биоеквивалентността е потвърдена между дози 9 mg и 14 mg, вижте точка 5.2 Фармакокинетични свойства.

## Сърдечносъдови резултати

### *SOUL: Изпитване за сърдечносъдови резултати при пациенти с диабет тип 2*

В двойносляпо, плацебо-контролирано, насочено към събития проучване, 9 650 пациенти на възраст 50 или повече години с диабет тип 2 с висок сърдечносъдов риск, определен като установено сърдечносъдово заболяване и/или хронично бъбречно заболяване, са рандомизирани на семаглутид 14 mg веднъж дневно или плацебо веднъж дневно, добавени към стандартните грижи.

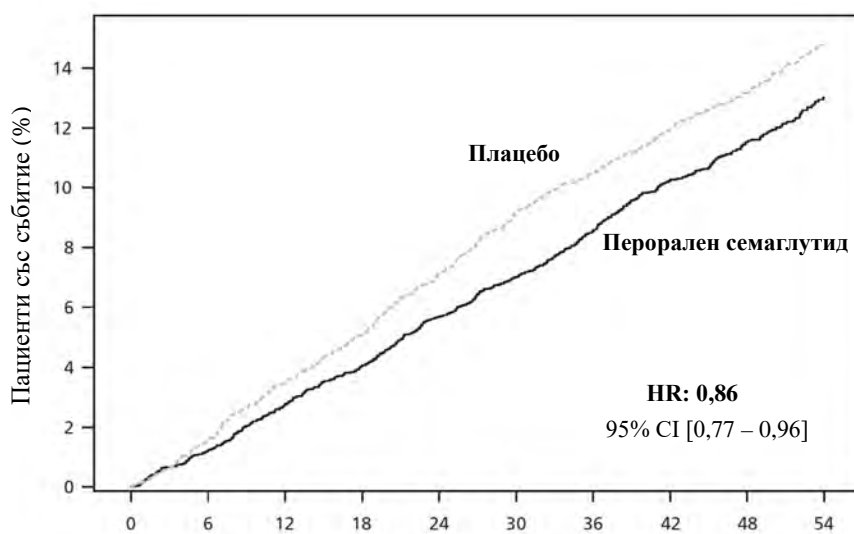
Общо 5 468 пациенти (56,7%) са имали установено сърдечносъдово заболяване без хронично бъбречно заболяване, 1 241 (12,9%) са имали само хронично бъбречно заболяване и 2 620 (27,2%) са имали както сърдечносъдово, така и бъбречно заболяване. Средната възраст на изходно ниво е 66,1 години, като 71,1% от пациентите са мъже. Средната продължителност на диабета е 15,4 години, средният HbA<sub>1c</sub> е 8,0%, средният ИТМ е 31,1 kg/m<sup>2</sup>, а средният eGFR е 73,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Анамнезата включва инсулт (15,4%), миокарден инфаркт (40,0%) и периферна артериална болест (15,7%). На изходно ниво 26,9% от пациентите са лекувани с инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер 2 (SGLT2).

Първичната крайна точка е времето от рандомизирането до първата поява на голямо нежелано сърдечносъдово събитие (MACE): сърдечносъдова смърт, нефатален миокарден инфаркт или нефатален инсулт. Първичната крайна точка, време до първото MACE, е настъпила при 1 247 от 9 650-те включени пациенти, първите 579 MACE (12,0%) са регистрирани сред 4 825 пациенти, лекувани със семаглутид, в сравнение с първите 668 MACE (13,8%) сред 4 825 пациенти на плацебо.

Превъзходството на семаглутид спрямо плацебо по отношение на MACE е потвърдено с коефициент на риска 0,86 [0,77; 0,96] [95% CI], което съответства на относително намаляване на риска от MACE с 14% (вж. фигура 2). Намаляването на MACE при употребата на семаглутид

е сходно при подгрупи по възраст, пол, раса, етническа принадлежност, ИТМ на изходно ниво или ниво на увреждане на бъбречната функция.

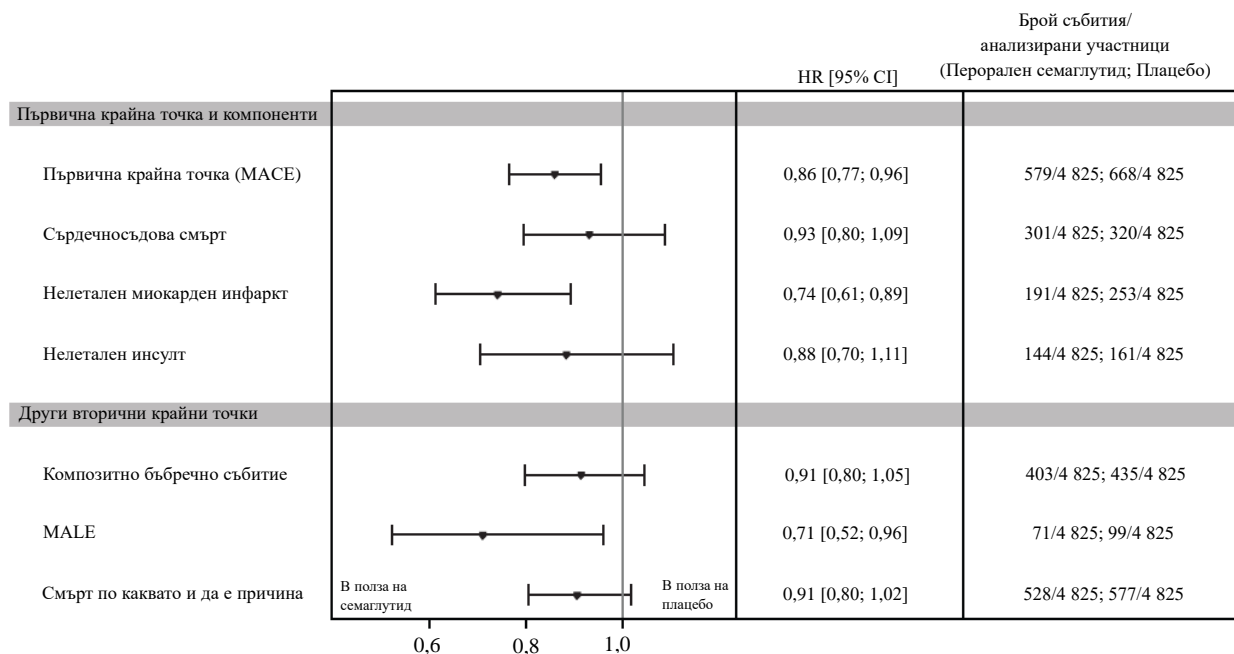
Анализът на първото композитно бъбречно събитие (първата потвърждаваща вторична крайна точка) води до коефициент на риска 0,91 [0,80; 1,05] [95% CI].



Пациенти в риск	Време от рандомизирането (месеци)									
Перорален семаглутид	4825	4743	4635	4542	4438	4346	4239	3831	2555	1346
Плацебо	4825	4718	4583	4455	4322	4194	4101	3727	2517	1346

Данни за цялата анализирана група от периода на изпитването. Кумулативните оценки на заболяемостта се основават на времето от рандомизирането до първия потвърден от EAC MACE със смърт по причини, различни от CV, моделирана като конкурентен риск с помощта на оценката на Aalen-Johansen. Участниците без събития, представляващи интерес, са цензурирани в края на наблюдавания период на изпитването. Времето от рандомизирането до първия MACE е анализирано с помощта на модела за пропорционалност на риска на Cox с третиране като категоричен фиксиран фактор. Коефициентът на риск и доверителният интервал се коригират за груповия последователен дизайн чрез подреждането на съотношението на вероятността. CV: сърдечносъдови, EAC: комисия за експертна оценка на събития, MACE: голямо нежелано сърдечносъдово събитие.

**Фигура 2: Функционална графика на кумулативната заболяемост на времето от рандомизирането до първото MACE**



Данни за цялата анализирана група от периода на изпитването. Времето от рандомизирането до всяка крайна точка е анализирано с помощта на модела за пропорционални рискове на Cox с третиране като категоричен фиксиран фактор. Участниците без събития, представляващи интерес, са цензурирани в края на периода на изпитването. За първичната крайна точка HR и CI са коригирани за груповия последователен дизайн чрез подреждане на съотношението на вероятността. CV смърт включва както сърдечносъдова смърт, така и неопределена причина за смъртта.

HR: коефициент на риска CI: доверителен интервал CV: сърдечносъдов, MI: миокарден инфаркт.

Композитно бъбречно събитие: крайна точка, състояща се от сърдечносъдова смърт, бъбречна смърт, начало на персистиращо  $\geq 50\%$  намаление на изчислената скорост на гломерулна филтрация (СКД-EPI) в сравнение с изходното ниво, начало на персистираща eGFR (СКД-EPI)  $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  или започване на хронична бъбречна заместителна терапия (диализа или бъбречна трансплантация).

MALE: големи нежелани събития в крайниците (major adverse limb events); съставна крайна точка, състояща се от хоспитализация поради остра или хронична исхемия на крайниците.

### Фигура 3: Ефект на лечението за първичната крайна точка, нейните компоненти и други вторични крайни точки (SOUL)

#### PIONEER 6: Изпитване за сърдечносъдови резултати при пациенти с диабет тип 2

В двойносляпо изпитване (PIONEER 6) 3 183 пациенти на възраст 50 години или повече с диабет тип 2 и висок сърдечносъдов риск са рандомизирани на семаглутид 14 mg веднъж дневно или плацебо в допълнение към стандартните грижи. Медианата на периода на наблюдение е 16 месеца. PIONEER 6 е предварително одобрено изпитване за сърдечносъдови резултати, предназначено да установи сърдечносъдовата безопасност.

Първичната крайна точка е времето от рандомизирането до първата поява на голямо нежелано сърдечносъдово събитие (MACE): сърдечносъдова смърт, нелетален миокарден инфаркт или нелетален инсулт.

Общият брой на случаите, отнасящи се към първото MACE, е 137: 61 (3,8%) със семаглутид и 76 (4,8%) с плацебо. Анализът на времето до първото MACE има за резултат HR 0,79 [0,57; 1,11]<sub>95% CI</sub>.

#### Телесно тегло

В края на лечението със семаглутид 27-65,7% от пациентите постигат намаляване на теглото  $\geq 5\%$ , а 6-34,7% постигат намаляване на теглото  $\geq 10\%$  в сравнение с 12-39% и 2-8%, съответно с продуктите за сравнение, съдържащи активно вещество.

В изпитването за сърдечносъдови резултати SOUL се наблюдава намаляване на телесното тегло от изходно ниво до седмица 104 при семаглутид спрямо плацебо, в допълнение към стандартните грижи (-4,22 kg спрямо -1,27 kg).

### Кръвно налягане

Лечението със семаглутид намалява систолното кръвно налягане с 2-7 mmHg.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Rybelsus в една или повече подгрупи на педиатричната популация с диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информацията относно педиатричната употреба).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Таблетките семаглутид имат два вида състав:

- 1,5 mg, 4 mg и 9 mg (кръгли таблетки)
- 3 mg, 7 mg и 14 mg (овални таблетки)

Може да се очаква подобна ефикасност и безопасност и при двата вида състав.

Биоеквивалентните дози на двата състава са посочени в таблицата по-долу.

**Таблица 10 Еднакъв ефект на двете перорални лекарствени форми с различен състав**

Доза	Една кръгла таблетка		Една овална таблетка
Начална доза	1,5 mg	Еднакъв ефект с	3 mg
Поддържаща доза	4 mg	Еднакъв ефект с	7 mg
	9 mg	Еднакъв ефект с	14 mg

### Абсорбция

Перорално приложеният семаглутид има ниска абсолютна бионаличност и варираща абсорбция. Ежедневното приложение в съответствие с препоръчаната дозировка в комбинация с дългия полуживот намалява флукуацията на експозицията ден спрямо ден.

Фармакокинетиката на семаглутид е обстойно охарактеризирана при здрави участници и пациенти с диабет тип 2. След перорално приложение максимална плазмена концентрация на семаглутид се достига около 1 час след прием на дозата. Стационарна експозиция се достига след 4-5 седмици при приложение веднъж дневно. При пациенти с диабет тип 2 средните концентрации в стационарно състояние са приблизително, както е описано по-долу:

7 mg: средната концентрация е 7 nmol/l, като 90% от участниците, лекувани със семаглутид 7 mg, имат средна концентрация между 2 и 22 nmol/l.

14 mg: средната концентрация е 15 nmol/l, като 90% от участниците, лекувани със семаглутид 14 mg, имат средна концентрация между 4 и 45 nmol/l.

25 mg: средната концентрация е 47 nmol/l, като 90% от участниците, лекувани със семаглутид 25 mg, имат средна концентрация между 11 и 142 nmol/l.

50 mg: средната концентрация е 92 nmol/l, като 90% от участниците, лекувани със семаглутид 50 mg, имат средна концентрация между 23 и 279 nmol/l.

Системната експозицията на семаглутид нараства пропорционално на дозата в различните състави (т.е. между 7 mg и 14 mg, и между 25 mg и 50 mg), с по-висока бионаличност за концентрациите от 25 и 50 mg.

Въз основа на данни *in vitro* салкапрозат натрий улеснява абсорбцията на семаглутид. Абсорбцията на семаглутид се осъществява предимно в стомаха.

Изчислената бионаличност на семаглутид след перорално приложение е приблизително 1% за концентрациите 3 mg, 7 mg и 14 mg, и до 2% за концентрациите 25 mg и 50 mg. Интериндивидуалната вариабилност на абсорбцията между участниците е висока (коэффициентът на вариабилност е около 100%). Оценката на интраиндивидуалната вариабилност на бионаличността на участниците не е надеждна.

Абсорбцията на семаглутид намалява, ако се приема с храна или с големи количества вода. Изследвани са различни схеми на прилагане на семаглутид. Проучванията показват, че продължителен период на глад преди и след прилагане на дозата води до по-голяма абсорбция (вж. точка 4.2).

### Разпределение

Изчисленият абсолютен обем на разпределение е приблизително 8 l при участници с диабет тип 2. Семаглутид се свързва в голяма степен с плазмените протеини (> 99%).

### Биотрансформация

Семаглутид се метаболизира чрез протеолитично разцепване на пептидната верига и последващо бета-окисление на страничната верига от мастни киселини. В метаболизма на семаглутид се очаква да участва ензимът неутрална ендопептидаза (NEP).

### Елиминиране

Основните пътища на екскреция на веществата, свързани с метаболизма на семаглутид, са чрез урината и изпражненията. Приблизително 3% от абсорбираната доза се отделя като непроменен семаглутид чрез урината.

С полуживот на елиминиране приблизително 1 седмица, семаглутид остава в кръвообращението около 5 седмици след последната доза. При пациенти с диабет тип 2 клирънсът на семаглутид е приблизително 0,04 l/h.

### Специални популации

#### *Старческа възраст*

Данни от клинични изпитвания, проучващи пациенти на възраст до 92 години, показват, че възрастта не оказва влияние върху фармакокинетиката на семаглутид.

#### *Пол*

Полът не оказва клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на семаглутид.

#### *Раса и етнос*

Принадлежността към определена раса (бели, чернокожи или афроамериканци, хора от азиатски произход) и етнос (хора, които са от испански или латиноамерикански произход и такива, които не са) не оказват клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на семаглутид.

#### *Телесно тегло*

Телесното тегло оказва влияние върху експозицията на семаглутид. По-голямото телесно тегло е свързано с по-ниска експозиция. В клинични изпитвания е оценено, че семаглутид осигурява достатъчна системна експозиция в диапазон на телесното тегло 40-212 kg.

#### *Бъбречно увреждане*

Бъбречното увреждане не оказва клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на семаглутид. Фармакокинетиката на семаглутид е оценена при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане и пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, които са на диализа, в сравнение с участници с нормална бъбречна функция в проучване при прием

на доза семаглутид веднъж дневно в продължение на 10 последователни дни. Същото е установено и въз основа на данни от проучвания фаза 3а при участници с диабет тип 2 и бъбречно увреждане.

#### *Чернодробно увреждане*

Чернодробното увреждане не оказва клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на семаглутид. Фармакокинетиката на семаглутид е оценена при пациенти с лека, умерена или тежка степен на чернодробно увреждане в сравнение с участници с нормална чернодробна функция в проучване при прием на доза семаглутид веднъж дневно в продължение на 10 последователни дни.

#### *Заболяване на горната част на стомашно-чревния тракт*

Заболяване на горната част на стомашно-чревния тракт (хроничен гастрит и/или гастроезофагеална рефлуксна болест) не оказва клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на семаглутид. Фармакокинетиката е оценена при пациенти с диабет тип 2 със или без заболяване на горната част на стомашно-чревния тракт при прием на доза семаглутид веднъж дневно в продължение на 10 последователни дни. Същото е установено и въз основа на данни от проучвания фаза 3а при участници с диабет тип 2 и заболяване на горната част на стомашно-чревния тракт.

#### Педиатрична популация

Семаглутид не е проучван при педиатрични пациенти.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Нелеталните тиреоидни С-клетъчни тумори, наблюдавани при гризачи, са ефект на класа за GLP-1 рецепторните агонисти. В 2-годишни проучвания за канцерогенност при плъхове и мишки семаглутид причинява тиреоидни С-клетъчни тумори при клинично значими експозиции. Не са наблюдавани други тумори, свързани с лечението. С-клетъчните тумори при гризачи се причиняват по негенотоксичен, специфичен, медиран от GLP-1 рецептора механизъм, към който гризачите са особено чувствителни. Смята се, че значимостта при хора е малка, но не може да се изключи напълно.

В проучвания за фертилитета при плъхове семаглутид не влияе върху способността за чифтосване или фертилитета на мъжките индивиди. При женски плъхове са наблюдавани удължаване на естралния цикъл и слабо намаляване на *corpora lutea* (овулации) при дози, свързани със загуба на телесно тегло при майката.

В проучвания за ембрио-фетално развитие при плъхове семаглутид причинява ембриотоксичност при експозиции под клинично значимите. Семаглутид води до значително намаляване на телесно тегло на майката, както и на преживяемостта и растежа на ембрионите. При фетуси се наблюдават тежки скелетни и висцерални малформации, включително ефекти върху дългите кости, ребрата, прешлените, опашката, кръвоносните съдове и мозъчните вентрикули. Механистичните оценки показват, че ембриотоксичността включва медирано от GLP-1 рецептора нарушаване на снабдяването на ембриона с хранителни вещества чрез жълтъчното мехурче при плъхове. Поради различията в анатомията и функционирането на жълтъчното мехурче при отделните видове, както и поради липсата на експресия на GLP-1 рецептори в жълтъчното мехурче на нечовекоподобни примати, се счита, че няма голяма вероятност този механизъм да има значимост при хората. Въпреки това не може да бъде изключено наличие на пряк ефект на семаглутид върху фетуса.

В проучвания за токсичност върху развитието при зайци и дългоопашати макаци се наблюдават по-честа фетална загуба и слабо повишена честота на фетални аномалии при клинично значими експозиции. Находките съвпадат със значително намаляване на телесното тегло на майката с до 16%. Не е известно дали тези ефекти са свързани с понижена консумация на храна от майката като пряк ефект от GLP-1.

Оценени са постнаталният растеж и развитие при дългоопашати макаци. Малките са малко по-малки при раждане, но се възстановяват в периода на лактация.

При ювенилни плъхове семаглутид забавя половото съзряване както при мъжките, така и при женските индивиди. Това забавяне няма влияние както върху фертилитета и репродуктивната способност при двата пола, така и върху способността за запазване на бременността при женските.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

3 mg, 7 mg и 14 mg:

Салкапрозат натрий

Повидон К90

Целулоза, микрокристална

Магнезиев стеарат

25 mg и 50 mg:

Салкапрозат натрий

Магнезиев стеарат

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 mg: 2 години.

7 mg: 30 месеца.

14 mg: 30 месеца.

25 mg: 3 години.

50 mg: 3 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналните блистери, за да се предпази от светлина и влага.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

A1/A1 блистери.

Опаковки от: 10, 30, 60, 90 и 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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  
EU/1/20/1430/031  
EU/1/20/1430/032  
EU/1/20/1430/033  
EU/1/20/1430/034  
EU/1/20/1430/035  
EU/1/20/1430/036  
EU/1/20/1430/037  
EU/1/20/1430/038  
EU/1/20/1430/039  
EU/1/20/1430/040

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 03 април 2020 г.  
Дата на последното подновяване: 22 ноември 2024 г.

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

### Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

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

Novo Nordisk Pharmaceutical Industries Inc.  
3612 Powhatan Road  
Clayton  
North Carolina 27527-9217  
Съединени Щати

### Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

## **B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Rybelsus 1,5 mg таблетки  
семаглутид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка таблетка съдържа 1,5 mg семаглутид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа натрий.  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

10 таблетки  
30 таблетки  
60 таблетки  
90 таблетки  
100 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение  
Как да приемате Rybelsus:  
Да се приема на гладно, след препоръчителен период без прием на храна от поне 8 часа.  
Таблетката да се приема цяла, с глътка вода (до 120 ml). Да не се разделя, разтрошава или дъвче.  
Изчакайте поне 30 минути преди да ядете, пиете или приемате други лекарства през устата.  
  
Натиснете надолу и после натиснете назад.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от светлина и влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1430/016 10 таблетки  
EU/1/20/1430/017 30 таблетки  
EU/1/20/1430/018 60 таблетки  
EU/1/20/1430/019 90 таблетки  
EU/1/20/1430/020 100 таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

рибелсус 1,5 мг

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Rybelsus 1,5 mg таблетки  
семаглутид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novo Nordisk A/S

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Rybelsus 3 mg таблетки  
семаглутид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка таблетка съдържа 3 mg семаглутид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа натрий.  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

10 таблетки  
30 таблетки  
60 таблетки  
90 таблетки  
100 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение  
Как да приемате Rybelsus:  
Да се приема на гладно, след препоръчителен период без прием на храна от поне 8 часа.  
Таблетката да се приема цяла, с глътка вода (до 120 ml). Да не се разделя, разтрошава или дъвче.  
Изчакайте поне 30 минути преди да ядете, пиете или приемате други лекарства през устата.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от светлина и влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

рибелсус 3 мг

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Rybelsus 3 mg таблетки  
семаглутид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novo Nordisk A/S

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Rybelsus 4 mg таблетки  
семаглутид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка таблетка съдържа 4 mg семаглутид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа натрий.  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

10 таблетки  
30 таблетки  
60 таблетки  
90 таблетки  
100 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение  
Как да приемате Rybelsus:  
Да се приема на гладно, след препоръчителен период без прием на храна от поне 8 часа.  
Таблетката да се приема цяла, с глътка вода (до 120 ml). Да не се разделя, разтрошава или дъвче.  
Изчакайте поне 30 минути преди да ядете, пиете или приемате други лекарства през устата.  
Натиснете надолу и после натиснете назад.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от светлина и влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1430/021 10 таблетки  
EU/1/20/1430/022 30 таблетки  
EU/1/20/1430/023 60 таблетки  
EU/1/20/1430/024 90 таблетки  
EU/1/20/1430/025 100 таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

рибелсус 4 мг

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Rybelsus 4 mg таблетки  
семаглутид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novo Nordisk A/S

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Rybelsus 7 mg таблетки  
семаглутид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка таблетка съдържа 7 mg семаглутид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа натрий.  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

10 таблетки  
30 таблетки  
60 таблетки  
90 таблетки  
100 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение  
Как да приемате Rybelsus:  
Да се приема на гладно, след препоръчителен период без прием на храна от поне 8 часа.  
Таблетката да се приема цяла, с глътка вода (до 120 ml). Да не се разделя, разтрошава или дъвче.  
Изчакайте поне 30 минути преди да ядете, пиете или приемате други лекарства през устата.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от светлина и влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

рибелсус 7 мг

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Rybelsus 7 mg таблетки  
семаглутид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novo Nordisk A/S

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Rybelsus 9 mg таблетки  
семаглутид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка таблетка съдържа 9 mg семаглутид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа натрий.  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

10 таблетки  
30 таблетки  
60 таблетки  
90 таблетки  
100 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение  
Как да приемате Rybelsus:  
Да се приема на гладно, след препоръчителен период без прием на храна от поне 8 часа.  
Таблетката да се приема цяла, с глътка вода (до 120 ml). Да не се разделя, разтрошава или дъвче.  
Изчакайте поне 30 минути преди да ядете, пиете или приемате други лекарства през устата.  
  
Натиснете надолу и после натиснете назад.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от светлина и влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1430/026 10 таблетки  
EU/1/20/1430/027 30 таблетки  
EU/1/20/1430/028 60 таблетки  
EU/1/20/1430/029 90 таблетки  
EU/1/20/1430/030 100 таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

рибелсус 9 мг

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Rybelsus 9 mg таблетки  
семаглутид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novo Nordisk A/S

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Rybelsus 14 mg таблетки  
семаглутид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка таблетка съдържа 14 mg семаглутид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа натрий.  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

10 таблетки  
30 таблетки  
60 таблетки  
90 таблетки  
100 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение  
Как да приемате Rybelsus:  
Да се приема на гладно, след препоръчителен период без прием на храна от поне 8 часа.  
Таблетката да се приема цяла, с глътка вода (до 120 ml). Да не се разделя, разтрошава или дъвче.  
Изчакайте поне 30 минути преди да ядете, пиете или приемате други лекарства през устата.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от светлина и влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

рибелсус 14 мг

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Rybelsus 14 mg таблетки  
семаглутид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novo Nordisk A/S

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Rybelsus 25 mg таблетки  
семаглутид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка таблетка съдържа 25 mg семаглутид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа натрий.  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

10 таблетки  
30 таблетки  
60 таблетки  
90 таблетки  
100 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Как да приемате Rybelsus:

Да се приема на гладно, след препоръчителен период без прием на храна от поне 8 часа.

Таблетката да се приема цяла, с глътка вода (до 120 ml). Да не се разделя, разтрошава или дъвче.

Изчакайте поне 30 минути преди да ядете, пиете или приемате други лекарства през устата.

Натиснете надолу и после натиснете назад.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от светлина и влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1430/031 10 таблетки  
EU/1/20/1430/032 30 таблетки  
EU/1/20/1430/033 60 таблетки  
EU/1/20/1430/034 90 таблетки  
EU/1/20/1430/035 100 таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

рибелсус 25 мг

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Rybelsus 25 mg таблетки  
семаглутид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novo Nordisk A/S

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Rybelsus 50 mg таблетки  
семаглутид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка таблетка съдържа 50 mg семаглутид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа натрий.  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

10 таблетки  
30 таблетки  
60 таблетки  
90 таблетки  
100 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Как да приемате Rybelsus:

Да се приема на гладно, след препоръчителен период без прием на храна от поне 8 часа.

Таблетката да се приема цяла, с глътка вода (до 120 ml). Да не се разделя, разтрошава или дъвче.

Изчакайте поне 30 минути преди да ядете, пиете или приемате други лекарства през устата.

Натиснете надолу и после натиснете назад.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от светлина и влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1430/036 10 таблетки  
EU/1/20/1430/037 30 таблетки  
EU/1/20/1430/038 60 таблетки  
EU/1/20/1430/039 90 таблетки  
EU/1/20/1430/040 100 таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

рибелсус 50 мг

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Rybelsus 50 mg таблетки  
семаглутид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novo Nordisk A/S

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

**Rybelsus 1,5 mg таблетки**  
**Rybelsus 4 mg таблетки**  
**Rybelsus 9 mg таблетки**  
**Rybelsus 25 mg таблетки**  
**Rybelsus 50 mg таблетки**  
семаглутид (semaglutide)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rybelsus и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rybelsus
3. Как да приемате Rybelsus
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rybelsus
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Rybelsus и за какво се използва

Rybelsus съдържа активното вещество семаглутид. То е лекарство, което се използва за понижаване на нивата на кръвната захар.

Rybelsus се използва за лечение на възрастни (на възраст 18 години и повече) с диабет тип 2, когато диетата и физическите упражнения не са достатъчни:

- самостоятелно - когато не можете да използвате метформин (друго лекарство за диабет) или
- с други лекарства за диабет - когато другите лекарства не са достатъчни, за да контролират нивата на кръвната Ви захар. Това могат да бъдат лекарства, които приемате през устата или инжектирате, като например инсулин.

Важно е да продължите да спазвате планираните диета и физически упражнения, както сте съгласували с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### Какво представлява диабет тип 2?

Диабет тип 2 е заболяване, при което Вашият организъм не произвежда достатъчно инсулин, а инсулинът, произвеждан от организма Ви не намалява Вашата кръвна захар така както трябва. В някои случаи Вашият организъм може да произведе прекалено много кръвна захар. Ако кръвната Ви захар се повиши и остане висока за продължителен период от време, това може да доведе до вредни ефекти, като сърдечни проблеми, бъбречно заболяване, увреждане на очите и лоша циркулация в крайниците. Поради това е важно нивата на кръвната Ви захар да се поддържат в нормални граници.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rybelsus

### Не приемайте Rybelsus

- ако сте алергични към семаглутид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Rybelsus.

#### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, записвайте името и партидният номер (отпечатани върху картонената кутия и блистера) на лекарството, което приемате, и предоставете тази информация, когато съобщавате за някакви нежелани реакции.

#### Общи

Това лекарство не е същото като инсулина и не трябва да го използвате, ако:

- развиете диабетна кетоацидоза. Това е усложнение при диабета, протичащо с висока кръвна захар, затруднено дишане, объркване, прекомерна жажда, сладък мирис на дъха или сладък или метален вкус в устата.

Ако знаете, че Ви предстои операция, при която ще бъдете под анестезия (в спящо състояние), трябва да кажете на Вашия лекар, че сте на лечение с Rybelsus.

#### Стомашни или чревни проблеми и обезводняване

По време на лечението с това лекарство може да имате гадене или повръщане, или да имате диария. Тези нежелани реакции могат да предизвикат обезводняване (загуба на течности). Важно е да пиете достатъчно количество течности, за да предотвратите обезводняване. Това е особено важно, ако имате проблеми с бъбреците. Говорете с Вашия лекар, ако имате някакви въпроси или притеснения.

#### Силна и продължителна стомашна болка, която може да се дължи на възпаление на панкреаса

Ако имате силна и продължителна болка в областта на стомаха, незабавно потърсете лекар, тъй като тя може да е признак на възпаление на панкреаса (остър панкреатит).

#### Ниска кръвна захар (хипогликемия)

Приемането на сулфониурейно производно или инсулин с Rybelsus може да увеличи риска от понижаване на нивата на кръвната захар (хипогликемия). Вижте точка 4 относно предупредителните признаци за ниски нива на кръвната захар.

Вашият лекар може да Ви назначи изследване на нивата на кръвната Ви захар. Така ще може да се определи дали дозата на сулфониурейното производно или на инсулина трябва да се промени, за да се намали рискът от понижаване нивата на кръвната захар.

#### Заболяване на очите вследствие на диабет (ретинопатия)

Бързото подобрение на контрола на кръвната захар може да доведе до временно влошаване на заболяването на очите вследствие на диабет. Ако имате заболяване на очите вследствие на диабета и по време на приема на това лекарство се появят проблеми с очите, говорете с лекаря си.

#### Отговор на лечението

Ако отговорът на лечението със семаглутид е по-слаб от очакваното, това може да се дължи на ниска абсорбция, поради променливост на абсорбцията и ниска абсолютна бионаличност. Трябва да следвате указанията, дадени в точка 3 за постигане на оптимален ефект от семаглутида.

### Внезапни промени в зрението Ви

Ако забележите внезапна загуба на зрение или бързо влошаване на зрението по време на лечението с това лекарство, незабавно се свържете с Вашия лекар за съвет. Това може да се дължи на много рядко срещаща се нежелана реакция, наречена неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НПИОН) (Вижте точка 4: Сериозни нежелани реакции). Вашият лекар може да Ви насочи за очен преглед и може да се наложи да спрете лечението с това лекарство.

### Пациенти със забавено изпразване на стомаха (гастропареза)

Ако имате бавно (забавено) изпразване на стомаха (наречено гастропареза), употребата на Rybelsus може да доведе до сериозни или тежки стомашно-чревни нежелани събития. Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Rybelsus.

### **Деца и юноши**

Това лекарство не се препоръчва при деца и юноши под 18-годишна възраст, тъй като безопасността и ефикасността при тази възрастова група не са установени.

### **Други лекарства и Rybelsus**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

По-специално трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако използвате лекарства, съдържащи някое от следните:

- Левотироксин, който се използва при заболяване на щитовидната жлеза. Това е така, защото може да се наложи Вашият лекар да провери нивата на хормоните на щитовидната жлеза, ако приемате Rybelsus заедно с левотироксин.
- Варфарин или подобни лекарства, приемани през устата за намаляване на кръвосъсирването (перорални антикоагуланти). Може да Ви се наложи често изследване на кръвта, за да се провери колко бързо се съсирва кръвта Ви.
- Ако използвате инсулин, Вашият лекар ще Ви каже как да намалите дозата на инсулина и ще Ви препоръча да измервате кръвната си захар по-често, за да избегнете хипергликемия (висока кръвна захар) и диабетна кетоацидоза (усложнение на диабета, което настъпва, когато организмът не може да разгради глюкозата, тъй като няма достатъчно инсулин).

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Това лекарство не трябва да се използва по време на бременност, защото не е известно дали засяга плода. Затова Ви трябва да използвате контрацепция, докато приемате това лекарство. Ако желаете да забременеете, обсъдете с Вашия лекар как да се промени лечението Ви, тъй като трябва да спрете употребата на това лекарство поне 2 месеца предварително. Ако забременеете, докато използвате това лекарство, говорете незабавно с лекаря си, тъй като лечението Ви трябва да бъде променено.

Не използвайте това лекарство, ако кърмите. Лекарството преминава в кърмата и не е известно как това ще се отрази на Вашето бебе.

### **Шофиране и работа с машини**

Малко вероятно е Rybelsus да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

Някои пациенти може да се почувстват замаяни, когато приемат Rybelsus. Ако се почувствате замаяни, бъдете изключително внимателни, докато шофирате или работите с машини. Говорете с Вашия лекар за допълнителна информация.

Ако използвате това лекарство в комбинация със сулфонилурейно производно или инсулин, кръвната Ви захар може да се понижи (хипогликемия), което да отслаби способността Ви да се концентрирате. Не шофирайте и не работете с машини, ако получите признаци на ниска кръвна

захар. Вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“ за информацията относно повишения риск от ниска кръвна захар, както и точка 4 за предупредителните признаци на ниска кръвна захар. Говорете с лекаря си за допълнителна информация.

### **Rybelsus съдържа натрий**

Rybelsus 1,5 mg, 4 mg и 9 mg таблетки: Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Rybelsus 25 mg и 50 mg таблетки: Това лекарство съдържа 23 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всяка таблетка. Това количество е еквивалентно на 1% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен човек.

## **3. Как да приемате Rybelsus**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **Колко да приемате**

- Началната доза е една таблетка 1,5 mg веднъж дневно за период от един месец.
- След един месец лекарят ще увеличи дозата Ви до една таблетка 4 mg веднъж дневно.
- Вашият лекар ще Ви инструктира да останете на определена доза поне един месец, преди да я увеличите до по-висока доза.
- Лекарят може постепенно да увеличи дозата Ви до една таблетка 9 mg, 25 mg или 50 mg веднъж дневно, ако е необходимо.
- Лекарят ще Ви предпише количеството, което е подходящо за Вас. Не променяйте дозата, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да направите това.
- Приемът на Rybelsus винаги трябва да бъде по една таблетка на ден. Не трябва да се приема повече от една таблетка на ден за постигане на ефекта на по-висока доза.

### **Прием на лекарството**

- Приемайте таблетката Rybelsus на гладно, след препоръчителен период без прием на храна от поне 8 часа.
- Погълтайте таблетката Rybelsus цяла с глътка вода (до 120 ml). Таблетката не трябва да се разделя, разтрошава или дъвче, тъй като не е известно дали това влияе върху абсорбцията на семаглутид.
- След като приемете таблетката Rybelsus, изчакайте поне 30 минути преди хранене, пиене или преди да приемете други перорални лекарствени продукти. Изчакване по-малко от 30 минути намалява абсорбцията на семаглутид.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Rybelsus**

Ако сте приели повече от необходимата доза Rybelsus, веднага информирайте Вашия лекар. Възможно е да получите нежелани реакции като гадене.

### **Ако сте пропуснали да приемете Rybelsus**

Ако сте пропуснали да приемете една доза, прескочете пропуснатата доза и просто приемете обичайната си доза на следващия ден.

### **Ако сте спрели приема на Rybelsus**

Не спирайте употребата на това лекарство, без да сте говорили с Вашия лекар. Ако го спрете, нивото на кръвната Ви захар може да се повиши.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

##### Сериозни нежелани реакции

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Усложнения на заболяването на очите вследствие на диабета (ретинопатия). Трябва да кажете на лекаря си, ако по време на лечението с това лекарство получите проблеми с очите, като промяна на зрението.

**Редки** (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Сериозни алергични реакции (анафилактични реакции). Трябва незабавно да получите медицинска помощ и веднага да информирате лекаря си, ако получите симптоми като проблеми с дишането, подуване на лицето и гърлото, хрипове, ускорен пулс, бледа и студена кожа, чувство на замаяност или слабост.
- Възпаление на панкреаса (остър панкреатит), при което може да има силна болка в стомаха и гърба, която не преминава. Трябва да отидете на лекар незабавно, ако получите такива симптоми.

**Много редки** (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- Заболяване на окото, наречено неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НПИОН), което може да причини загуба на зрението на едното Ви око без да има болка. Трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар, ако забележите внезапно или постепенно влошаване на зрението (вижте точка 2: "Внезапни промени в зрението Ви").

**С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Запушване на червата. Тежка форма на запек с допълнителни симптоми като стомашна болка, подуване на корема, повръщане и т.н.

##### Други нежелани реакции

**Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Ниска кръвна захар (хипогликемия), когато това лекарство се използва заедно с лекарства, които съдържат сулфонилурейно производно или инсулин. Вашият лекар може да намали дозата на тези лекарства, преди да започнете да използвате това лекарство;
- Гадене - това обикновено отминава с времето;
- Диария - това обикновено отминава с времето.

Предупредителните признаци за ниска кръвна захар могат да се появят внезапно. Те могат да включват: студена пот, хладна бледа кожа, главоболие, ускорен пулс, гадене или силен глад, промени в зрението, сънливост или слабост; нервност, тревожност или обърканост, затруднена концентрация или треперене.

Вашият лекар ще Ви каже как да лекувате ниската кръвна захар и какво да направите, ако забележите тези предупредителни признаци.

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Ниска кръвна захар (хипогликемия), когато това лекарство се използва с перорално антидиабетно лекарство, различно от сулфонилурейно производно или инсулин;
- Понижен апетит;
- Чувство на замаяване;
- Повръщане - това обикновено изчезва с времето и може да се случва по-често при повишаване на дозата до 25 mg и 50 mg;
- Стомашна болка;
- Подуване на корема;

- Запек;
- Разстроен стомах или лошо храносмилане;
- Възпаление на стомаха (гастрит) - признаците включват стомашна болка, гадене или повръщане;
- Рефлукс или киселини - наричани още „гастроезофагеална рефлуксна болест“;
- Газове (флатуленция);
- Умора;
- Повишение на панкреатичните ензими (като липаза и амилаза) при кръвни изследвания;
- Промяна в усещането на кожата - това обикновено изчезва с времето и може да се случи по-често при 25 mg и 50 mg, отколкото при 1,5 mg, 4 mg и 9 mg;
- Главоболие.

**Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Алергични реакции като обрив, сърбеж или копривна треска;
- Промяна във вкуса на храната или напитките;
- Ускорен пулс;
- Оригване;
- Забавяне в изпразването на стомаха;
- Камъни в жлъчката;
- Загуба на тегло.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате Rybelsus**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага. Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

### **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

#### **Какво съдържа Rybelsus**

- Активното вещество е семаглутид. Всяка таблетка съдържа 1,5, 4, 9, 25 или 50 mg семаглутид.
- Другите съставки са салкапрозат натрий, магнезиев стеарат. Вижте също точка 2 „Rybelsus съдържа натрий“.

#### **Как изглежда Rybelsus и какво съдържа опаковката**

Таблетките Rybelsus 1,5 mg са бели до светложълти и с кръгла форма (с диаметър 6,5 mm). Имат надпис „1.5“ от едната страна и „povo“ от другата страна.

Таблетките Rybelsus 4 mg са бели до светложълти и с кръгла форма (с диаметър 6,5 mm). Имат надпис „4“ от едната страна и „novo“ от другата страна.

Таблетките Rybelsus 9 mg са бели до светложълти и с кръгла форма (с диаметър 6,5 mm). Имат надпис „9“ от едната страна и „novo“ от другата страна.

Таблетките Rybelsus 25 mg са бели до светложълти и с овална форма (6,8 mm × 12 mm). Имат надпис „25“ от едната страна и „novo“ от другата страна.

Таблетките Rybelsus 50 mg са бели до светложълти и с овална форма (6,8 mm × 12 mm). Имат надпис „50“ от едната страна и „novo“ от другата страна.

Таблетките с 1,5 mg, 4 mg, 9 mg, 25 mg и 50 mg се предлагат в Al/Al блистери в опаковки по 10, 30, 60, 90 и 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

**Притежател на разрешението за употреба и производител**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Дания

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>

## Листовка: информация за пациента

**Rybelsus 3 mg таблетки**  
**Rybelsus 7 mg таблетки**  
**Rybelsus 14 mg таблетки**  
**Rybelsus 25 mg таблетки**  
**Rybelsus 50 mg таблетки**  
семаглутид (semaglutide)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rybelsus и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rybelsus
3. Как да приемате Rybelsus
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rybelsus
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Rybelsus и за какво се използва

Rybelsus съдържа активното вещество семаглутид. То е лекарство, което се използва за понижаване на нивата на кръвната захар.

Rybelsus се използва за лечение на възрастни (на възраст 18 години и повече) с диабет тип 2, когато диетата и физическите упражнения не са достатъчни:

- самостоятелно - когато не можете да използвате метформин (друго лекарство за диабет) или
- с други лекарства за диабет - когато другите лекарства не са достатъчни, за да контролират нивата на кръвната Ви захар. Това могат да бъдат лекарства, които приемате през устата или инжектирате, като например инсулин.

Важно е да продължите да спазвате планираните диета и физически упражнения, както сте съгласували с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### Какво представлява диабет тип 2?

Диабет тип 2 е заболяване, при което Вашият организъм не произвежда достатъчно инсулин, а инсулинът, произвеждан от организма Ви не намалява Вашата кръвна захар така както трябва. В някои случаи Вашият организъм може да произведе прекалено много кръвна захар. Ако кръвната Ви захар се повиши и остане висока за продължителен период от време, това може да доведе до вредни ефекти, като сърдечни проблеми, бъбречно заболяване, увреждане на очите и лоша циркулация в крайниците. Поради това е важно нивата на кръвната Ви захар да се поддържат в нормални граници.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rybelsus

### Не приемайте Rybelsus

- ако сте алергични към семаглутид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Rybelsus.

#### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, записвайте името и партидния номер (отпечатани върху картонената кутия и блистера) на лекарството, което приемате, и предоставете тази информация, когато съобщавате за някакви нежелани реакции.

#### Общи

Това лекарство не е същото като инсулина и не трябва да го използвате, ако:

- развиете диабетна кетоацидоза. Това е усложнение при диабета, протичащо с висока кръвна захар, затруднено дишане, объркване, прекомерна жажда, сладък мирис на дъха или сладък или метален вкус в устата.

Ако знаете, че Ви предстои операция, при която ще бъдете под анестезия (в спящо състояние), трябва да кажете на Вашия лекар, че сте на лечение с Rybelsus.

#### Стомашни или чревни проблеми и обезводняване

По време на лечението с това лекарство може да имате гадене или повръщане, или да имате диария. Тези нежелани реакции могат да предизвикат обезводняване (загуба на течности). Важно е да пиете достатъчно количество течности, за да предотвратите обезводняване. Това е особено важно, ако имате проблеми с бъбреците. Говорете с Вашия лекар, ако имате някакви въпроси или притеснения.

#### Силна и продължителна стомашна болка, която може да се дължи на възпаление на панкреаса

Ако имате силна и продължителна болка в областта на стомаха, незабавно потърсете лекар, тъй като тя може да е признак на възпаление на панкреаса (остър панкреатит).

#### Ниска кръвна захар (хипогликемия)

Приемането на сулфонилурейно производно или инсулин с Rybelsus може да увеличи риска от понижаване на нивата на кръвната захар (хипогликемия). Вижте точка 4 относно предупредителните признаци за ниски нива на кръвната захар.

Вашият лекар може да Ви назначи изследване на нивата на кръвната Ви захар. Така ще може да се определи дали дозата на сулфонилурейното производно или на инсулина трябва да се промени, за да се намали рискът от понижаване нивата на кръвната захар.

#### Заболяване на очите вследствие на диабет (ретинопатия)

Бързото подобрение на контрола на кръвната захар може да доведе до временно влошаване на заболяването на очите вследствие на диабет. Ако имате заболяване на очите вследствие на диабета и по време на приема на това лекарство се появят проблеми с очите, говорете с лекаря си.

#### Отговор на лечението

Ако отговорът на лечението със семаглутид е по-слаб от очакваното, това може да се дължи на ниска абсорбция, поради променливост на абсорбцията и ниска абсолютна бионаличност. Трябва да следвате указанията, дадени в точка 3 за постигане на оптимален ефект от семаглутида.

### Внезапни промени в зрението Ви

Ако забележите внезапна загуба на зрение или бързо влошаване на зрението по време на лечението с това лекарство, незабавно се свържете с Вашия лекар за съвет. Това може да се дължи на много рядко срещаща се нежелана реакция, наречена неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НПИОН) (Вижте точка 4: Сериозни нежелани реакции). Вашият лекар може да Ви насочи за очен преглед и може да се наложи да спрете лечението с това лекарство.

### Пациенти със забавено изпразване на стомаха (гастропареза)

Ако имате бавно (забавено) изпразване на стомаха (наречено гастропареза), употребата на Rybelsus може да доведе до сериозни или тежки стомашно-чревни нежелани събития. Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Rybelsus.

### **Деца и юноши**

Това лекарство не се препоръчва при деца и юноши под 18-годишна възраст, тъй като безопасността и ефикасността при тази възрастова група не са установени.

### **Други лекарства и Rybelsus**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

По-специално трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако използвате лекарства, съдържащи някое от следните:

- Левотироксин, който се използва при заболяване на щитовидната жлеза. Това е така, защото може да се наложи Вашият лекар да провери нивата на хормоните на щитовидната жлеза, ако приемате Rybelsus заедно с левотироксин.
- Варфарин или подобни лекарства, приемани през устата за намаляване на кръвосъсирването (перорални антикоагуланти). Може да Ви се наложи често изследване на кръвта, за да се провери колко бързо се съсирва кръвта Ви.
- Ако използвате инсулин, Вашият лекар ще Ви каже как да намалите дозата на инсулина и ще Ви препоръча да измервате кръвната си захар по-често, за да избегнете хипергликемия (висока кръвна захар) и диабетна кетоацидоза (усложнение на диабета, което настъпва, когато организмът не може да разгради глюкозата, тъй като няма достатъчно инсулин).

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Това лекарство не трябва да се използва по време на бременност, защото не е известно дали засяга плода. Затова Ви трябва да използвате контрацепция, докато приемате това лекарство. Ако желаете да забременеете, обсъдете с Вашия лекар как да се промени лечението Ви, тъй като трябва да спрете употребата на това лекарство поне 2 месеца предварително. Ако забременеете, докато използвате това лекарство, говорете незабавно с лекаря си, тъй като лечението Ви трябва да бъде променено.

Не използвайте това лекарство, ако кърмите. Лекарството преминава в кърмата и не е известно как това ще се отрази на Вашето бебе.

### **Шофиране и работа с машини**

Малко вероятно е Rybelsus да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

Някои пациенти може да се почувстват замаяни, когато приемат Rybelsus. Ако се почувствате замаяни, бъдете изключително внимателни, докато шофирате или работите с машини. Говорете с Вашия лекар за допълнителна информация.

Ако използвате това лекарство в комбинация със сулфонилурейно производно или инсулин, кръвната Ви захар може да се понижи (хипогликемия), което да отслаби способността Ви да се концентрирате. Не шофирайте и не работете с машини, ако получите признаци на ниска кръвна

захар. Вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“ за информацията относно повишения риск от ниска кръвна захар, както и точка 4 за предупредителните признаци на ниска кръвна захар. Говорете с лекаря си за допълнителна информация.

### **Rybelsus съдържа натрий**

Това лекарство съдържа 23 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всяка таблетка. Това количество е еквивалентно на 1% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен човек.

## **3. Как да приемате Rybelsus**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **Колко да приемате**

- Началната доза е една таблетка 3 mg веднъж дневно за период от един месец.
- След един месец лекарят ще увеличи дозата Ви до една таблетка 7 mg веднъж дневно.
- Вашият лекар ще Ви инструктира да останете на определена доза поне един месец, преди да я увеличите до по-висока доза.
- Лекарят може постепенно да увеличи дозата Ви до една таблетка 14 mg, 25 mg или 50 mg веднъж дневно, ако е необходимо.
- Лекарят ще Ви предпише количеството, което е подходящо за Вас. Не променяйте дозата, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да направите това.
- Приемът на Rybelsus винаги трябва да бъде по една таблетка на ден. Не трябва да се приема повече от една таблетка на ден за постигане на ефекта на по-висока доза.

### **Прием на лекарството**

- Приемайте таблетката Rybelsus на гладно, след препоръчителен период без прием на храна от поне 8 часа.
- Погълтайте таблетката Rybelsus цяла с глътка вода (до 120 ml). Таблетката не трябва да се разделя, разтрошава или дъвче, тъй като не е известно дали това влияе върху абсорбцията на семаглутид.
- След като приемете таблетката Rybelsus, изчакайте поне 30 минути преди хранене, пиене или преди да приемете други перорални лекарствени продукти. Изчакване по-малко от 30 минути намалява абсорбцията на семаглутид.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Rybelsus**

Ако сте приели повече от необходимата доза Rybelsus, веднага информирайте Вашия лекар. Възможно е да получите нежелани реакции като гадене.

### **Ако сте пропуснали да приемете Rybelsus**

Ако сте пропуснали да приемете една доза, прескочете пропуснатата доза и просто приемете обичайната си доза на следващия ден.

### **Ако сте спрели приема на Rybelsus**

Не спирайте употребата на това лекарство, без да сте говорили с Вашия лекар. Ако го спрете, нивото на кръвната Ви захар може да се повиши.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

## Сериозни нежелани реакции

### Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Усложнения на заболяването на очите вследствие на диабета (ретинопатия). Трябва да кажете на лекаря си, ако по време на лечението с това лекарство получите проблеми с очите, като промяна на зрението.

### Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Сериозни алергични реакции (анафилактични реакции). Трябва незабавно да получите медицинска помощ и веднага да информирате лекаря си, ако получите симптоми като проблеми с дишането, подуване на лицето и гърлото, хрипове, ускорен пулс, бледа и студена кожа, чувство на замаяност или слабост.
- Възпаление на панкреаса (остър панкреатит), при което може да има силна болка в стомаха и гърба, която не преминава. Трябва да отидете на лекар незабавно, ако получите такива симптоми.

### Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- Заболяване на окото, наречено неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НПИОН), което може да причини загуба на зрението на едното Ви око без да има болка. Трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар, ако забележите внезапно или постепенно влошаване на зрението (вижте точка 2: "Внезапни промени в зрението Ви").

### С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Запушване на червата. Тежка форма на запек с допълнителни симптоми като стомашна болка, подуване на корема, повръщане и т.н.

## Други нежелани реакции

### Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Ниска кръвна захар (хипогликемия), когато това лекарство се използва заедно с лекарства, които съдържат сулфонилурейно производно или инсулин. Вашият лекар може да намали дозата на тези лекарства, преди да започнете да използвате това лекарство;
- Гадене - това обикновено отминава с времето;
- Диария - това обикновено отминава с времето.

Предупредителните признаци за ниска кръвна захар могат да се появят внезапно. Те могат да включват: студена пот, хладна бледа кожа, главоболие, ускорен пулс, гадене или силен глад, промени в зрението, сънливост или слабост; нервност, тревожност или обърканост, затруднена концентрация или треперене.

Вашият лекар ще Ви каже как да лекувате ниската кръвна захар и какво да направите, ако забележите тези предупредителни признаци.

### Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Ниска кръвна захар (хипогликемия), когато това лекарство се използва с перорално антидиабетно лекарство, различно от сулфонилурейно производно или инсулин;
- Понижен апетит;
- Чувство на замаяване;
- Повръщане - това обикновено изчезва с времето и може да се случва по-често при повишаване на дозата до 25 mg и 50 mg;
- Стомашна болка;
- Подуване на корема;
- Запек;
- Разстроен стомах или лошо храносмилане;
- Възпаление на стомаха (гастрит) - признаците включват стомашна болка, гадене или повръщане;

- Рефлукс или киселини - наричани още „гастроезофагеална рефлуксна болест“;
- Газове (флатуленция);
- Умора;
- Повишение на панкреатичните ензими (като липаза и амилаза) при кръвни изследвания;
- Промяна в усещането на кожата - това обикновено изчезва с времето и може да се случи по-често при 25 mg и 50 mg, отколкото при 3 mg, 7 mg и 14 mg;
- Главоболие.

**Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Алергични реакции като обрив, сърбеж или копривна треска;
- Промяна във вкуса на храната или напитките;
- Ускорен пулс;
- Оригване;
- Забавяне в изпразването на стомаха;
- Камъни в жлъчката;
- Загуба на тегло.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Rybelsus**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Rybelsus**

- Активното вещество е семаглутид. Всяка таблетка съдържа 3, 7, 14, 25 или 50 mg семаглутид.
- Другите съставки в таблетките с 3 mg, 7 mg и 14 mg са салкапрозат натрий, повидон K90, микрокристална целулоза, магнезиев стеарат. Вижте също точка 2 „Rybelsus съдържа натрий“.
- Другите съставки в таблетките с 25 mg и 50 mg са салкапрозат натрий и магнезиев стеарат. Вижте също точка 2 „Rybelsus съдържа натрий“.

### **Как изглежда Rybelsus и какво съдържа опаковката**

Таблетките Rybelsus 3 mg са бели до светложълти, с овална форма (7,5 mm x 13,5 mm). Имат надпис „3“ от едната страна и „novo“ от другата страна.

Таблетките Rybelsus 7 mg са бели до светложълти, с овална форма (7,5 mm x 13,5 mm). Имат надпис „7“ от едната страна и „novo“ от другата страна.

Таблетките Rybelsus 14 mg са бели до светложълти, с овална форма (7,5 mm x 13,5 mm). Имат надпис „14“ от едната страна и „novo“ от другата страна.

Таблетките Rybelsus 25 mg са бели до светложълти и с овална форма (6,8 mm x 12 mm). Имат надпис „25“ от едната страна и „novo“ от другата страна.

Таблетките Rybelsus 50 mg са бели до светложълти и с овална форма (6,8 mm x 12 mm). Имат надпис „50“ от едната страна и „novo“ от другата страна.

Таблетките с 3 mg, 7 mg, 14 mg, 25 mg и 50 mg се предлагат в Al/Al блистери в опаковки по 10, 30, 60, 90 и 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

**Притежател на разрешението за употреба и производител**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Дания

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>