

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Rybelsus 1,5 mg tabletta

1,5 mg szemaglutidot* tartalmaz tablettánként.

Rybelsus 4 mg tabletta

4 mg szemaglutidot* tartalmaz tablettánként.

Rybelsus 9 mg tabletta

9 mg szemaglutidot* tartalmaz tablettánként.

Rybelsus 25 mg tabletta

25 mg szemaglutidot* tartalmaz tablettánként.

Rybelsus 50 mg tabletta

50 mg szemaglutidot* tartalmaz tablettánként.

*humán glükagonszerű peptid-1-analóg (GLP-1-analóg), rekombináns DNS-technológiával *Saccharomyces cerevisiae* sejtekben előállítva.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta

Rybelsus 1,5 mg tabletta

Fehér vagy világossárga, kerek (6,5 mm átmérőjű) tabletta, az egyik oldalán „1.5”, a másik oldalán „novo” mélynyomású jelzéssel.

Rybelsus 4 mg tabletta

Fehér vagy világossárga, kerek (6,5 mm átmérőjű) tabletta, az egyik oldalán „4”, a másik oldalán „novo” mélynyomású jelzéssel.

Rybelsus 9 mg tabletta

Fehér vagy világossárga, kerek (6,5 mm átmérőjű) tabletta, az egyik oldalán „9”, a másik oldalán „novo” mélynyomású jelzéssel.

Rybelsus 25 mg tabletta

Fehér vagy világossárga, ovális alakú tabletta (6,8 mm × 12 mm), az egyik oldalán „25”, a másik oldalán „novo” mélynyomású jelzéssel.

Rybelsus 50 mg tabletta

Fehér vagy világossárga, ovális alakú tabletta (6,8 mm × 12 mm), az egyik oldalán „50”, a másik oldalán „novo” mélynyomású jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Rybelsus a glykaemiás kontroll javítására, a diéta és a testmozgás kiegészítéseként, a nem megfelelően kontrollált 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttek kezelésére javallott

- monoterápiaként alkalmazva, amikor a metformin alkalmazását intolerancia vagy ellenjavallat miatt nem tartják megfelelőnek,
- a cukorbetegség kezelésére való más gyógyszerekkel kombinációban alkalmazva.

A kombinációban történő alkalmazásával kapcsolatos klinikai vizsgálati eredményeket, valamint a glykaemiás kontrollra és a cardiovascularis eseményekre vonatkozó hatásával, továbbá a vizsgált populációval kapcsolatos adatokat lásd a 4.4, a 4.5 és az 5.1 pontban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A szemaglutid kezdeti dózisa naponta egyszer 1,5 mg, egy hónapon keresztül. 1 hónap után a dózist napi egyszeri 4 mg-os fenntartó dózissra kell növelni. Az adott dózis legalább 1 hónapos alkalmazását követően, ha szükséges, a dózis a következő nagyobb dózissra emelhető. Az ajánlott napi egyszeri fenntartó dózis 4 mg, 9 mg, 25 mg vagy 50 mg.

A szemaglutid legmagasabb napi egyszeri dózisa 50 mg. A Rybelsus készítményt mindig napi egy tablettaként kell alkalmazni. Nem szabad napi egy tablettánál többet szedni annak érdekében, hogy egy nagyobb dózis hatását elérjék.

Átállítás a subcutan alkalmazott szemaglutidról az orálisan alkalmazott szemaglutidra

Az orálisan alkalmazott szemaglutid és a subcutan alkalmazott szemaglutid közötti váltás hatását nehéz előre meghatározni, mert az orálisan alkalmazott szemaglutid nagyobb farmakokinetikai variabilitást mutat a felszívódás során a subcutan alkalmazott szemaglutidhoz képest.

A heti egyszeri 0,5 mg subcutan szemaglutiddal kezelt betegek átállíthatóak napi egyszeri 4 mg vagy 9 mg orálisan alkalmazott szemaglutidra.

A heti egyszeri 1 mg subcutan szemaglutiddal kezelt betegek átállíthatóak napi egyszeri 9 mg vagy 25 mg orálisan alkalmazott szemaglutidra.

A heti egyszeri 2 mg subcutan szemaglutiddal kezelt betegek átállíthatóak napi egyszeri 25 mg vagy 50 mg orálisan alkalmazott szemaglutidra.

A beteg az orálisan alkalmazandó szemaglutid (Rybelsus) szedését a subcutan alkalmazott szemaglutid utolsó dózisát követően egy héttel kezdeni meg.

Ha a szemaglutidot metforminnal és/vagy valamilyen nátrium-glükóz-kotranszporter-2-gátló (SGLT2i) gyógyszerrel vagy tiazolidindionnal kombinálva alkalmazzák, a metformin és/vagy az SGLT2i vagy a tiazolidindion aktuális dózisa változatlan maradhat.

Ha a szemaglutidot valamely szulfonilureával vagy inzulinnal kombinálva alkalmazzák, akkor a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében (lásd 4.4 és 4.8 pont) a szulfonilurea vagy az inzulin dózisának csökkentése fontolóra vehető.

A szemaglutid dózisának beállításához nincs szükség arra, hogy a beteg mérje a vércukorszintet. A szulfonilurea és az inzulin dózisának módosításához szükség van arra, hogy a beteg rendszeres méréssel kövesse a vércukorszintje alakulását, különösen akkor, amikor a szemaglutid terápiát megkezdik és az inzulin dózist csökkentik. Az inzulin dózisának csökkentésekor fokozatos megközelítés ajánlott.

Kimaradt dózis

Ha egy dózis véletlenül kimarad, a kimaradt dózist ki kell hagyni, és a következő dózist a rákövetkező napon kell bevenni.

Idősek

Életkor alapján nincs szükség dózismódosításra. 75 éves vagy annál idősebb betegek esetén a terápiás tapasztalat korlátozott (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe, közepes fokú vagy súlyos vesekárosodás esetén nincs szükség dózismódosításra. A szemaglutid súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazására vonatkozóan korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre. Végstádiumú vesebetegség esetén a szemaglutid alkalmazása nem ajánlott (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Májkárosodás esetén nincs szükség dózismódosításra. A szemaglutid súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazására vonatkozóan korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre. Ezen betegek szemaglutiddal való kezelésekor elővigyázatosság szükséges (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Rybelsus biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetén nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Rybelsus napi egyszeri orális alkalmazásra szolgáló tabletta.

- Ezt a gyógyszert éhgyomorra kell bevenni, az ajánlott legalább 8 órás étkezés nélküli időtartam eltelte után (lásd 5.2 pont).
- A tablettát egészben kell lenyelni egy korty vízzel (legfeljebb 1,2 dl-nek megfelelő fél pohár vízzel). A tablettákat nem szabad több részre törni, porrá törni vagy szétrágni, ugyanis nem ismert, hogy ez hatással van-e a szemaglutid felszívódására.
- A szemaglutid bevétele után a betegnek legalább 30 percet várnia kell, mielőtt bármit enne, inná, vagy bármilyen más orális gyógyszert bevenne. Ha a beteg nem várja ki a 30 percet, csökkeni fog a szemaglutid felszívódása (lásd 4.5 és 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Általános

A szemaglutidot nem szabad alkalmazni 1-es típusú diabeteses betegeknél, illetve diabeteses ketoacidosis kezelésére. Diabeteses ketoacidosisról számoltak be olyan inzulinfüggő betegeknél, akiknél a GLP-1-receptor-agonista kezelés megkezdésekor az inzulint gyorsan megvonták vagy az inzulin dózisát gyorsan csökkentették (lásd 4.2 pont).

Nem áll rendelkezésre terápiás tapasztalat olyan betegekre vonatkozóan, akik NYHA (New York Heart Association) IV. stádiumú pangásos szívelégtelenségben szenvednek, ezért a szemaglutid nem javasolt ezeknél a betegeknél.

A szemaglutid kóros elhízás elleni műtéten átesett betegeknél történő alkalmazására vonatkozóan nem áll rendelkezésre terápiás tapasztalat.

Aspiráció általános anesztéziával vagy mély szedációval összefüggésben

Pulmonalis aspiráció eseteiről számoltak be olyan, GLP-1-receptor-agonistákat kapó betegeknél, akiknél általános anesztéziát vagy mély szedációt végeztek. Ezért az általános anesztéziával, illetve mély szedációval végzett beavatkozások előtt mérlegelni kell a késleltetett gyomorürítés miatt visszamaradó gyomortartalom fokozott kockázatát (lásd 4.8 pont).

Emésztőrendszeri hatások és dehydratio

A GLP-1-receptor-agonisták alkalmazásához olyan emésztőrendszeri mellékhatások társulhatnak, amelyek dehydratiót okozhatnak, és ez ritka esetekben a vesefunkció leromlásához vezethet (lásd 4.8 pont). A szemaglutiddal kezelt beteget el kell látni tanáccsal az emésztőrendszeri mellékhatásokkal kapcsolatos dehydratio potenciális veszélyével kapcsolatban, és óvintézkedéseket kell tenniük a folyadékvesztés elkerülése érdekében.

Akut pancreatitis

GLP-1-receptor-agonisták alkalmazásakor akut pancreatitist figyeltek meg. A betegek figyelmét fel kell hívni az akut pancreatitis jellegzetes tüneteire. Pancreatitis gyanúja esetén a szemaglutid alkalmazását abba kell hagyni. Ha az akut pancreatitis beigazolódik, a szemaglutid-kezelést nem szabad újratekinteni. Óvatosság szükséges azoknál a betegeknél, akiknek az anamnesisében pancreatitis szerepel.

Hypoglykaemia

Azoknál a betegeknél, akik a szemaglutidot szulfonilurea vagy inzulin kezeléssel együtt kapják, megnőhet a hypoglykaemia kockázata (lásd 4.8 pont). A hypoglykaemia kockázata csökkenthető, ha a szemaglutid-kezelés megkezdésekor csökkentik a szulfonilurea vagy az inzulin dózisát (lásd 4.2 pont).

Diabeteses retinopathia

A diabeteses retinopathiában szenvedő, inzulinnal és subcutan szemaglutiddal kezelt betegeknél azt észlelték, hogy megnő a diabeteses retinopathiás szövödmények kialakulásának a kockázata, ami az orálisan alkalmazott szemaglutid esetén sem zárható ki (lásd 4.8 pont). Óvatosság szükséges, amikor szemaglutidot alkalmaznak diabeteses retinopathiában szenvedő betegeknél. Ezeket a betegeket szorosan monitorozni kell, és a klinikai irányelvek szerint kell kezelni őket. A glükózkontroll gyors

javulásához a diabeteses retinopathia átmeneti romlása társult, de más mechanizmust sem lehet kizárni. A hosszú távú glykaemiás kontroll csökkenti a diabeteses retinopathia kockázatát.

A 25 mg és 50 mg orálisan alkalmazott szemaglutid nem kontrollált vagy potenciálisan instabil retinopathiában szenvedő 2-es típusú diabeteses betegeknek történő alkalmazására vonatkozóan nem áll rendelkezésre tapasztalat.

Terápiás válasz

A szemaglutid optimális hatásának kialakulásához ajánlott az adagolási rendet betartani. Ha a szemaglutidra adott terápiás válasz a vártnál alacsonyabb, a kezelőorvosnak tudatában kell lennie, hogy a szemaglutid felszívódása nagy variabilitást mutat, és akár csak minimális lehet (a betegek 2% – 4%-ánál semmilyen expozíció sincs), továbbá hogy a szemaglutid abszolút biohasznosulása alacsony.

Nátriumtartalom

1,5 mg-os, 4 mg-os és 9 mg-os tabletta: Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

25 mg-os és 50 mg-os tabletta: Ez a gyógyszer 23 mg nátriumot tartalmaz tablettánként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 1%-ának, felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

A szemaglutid lassítja a gyomorürülést, ami befolyásolhatja más orális gyógyszerek felszívódását.

A szemaglutid hatása már gyógyszerekre

Tiroxin

A tiroxin teljes expozíciója (Area Under the Curve [AUC] – görbe alatti terület) (endogén szintekre korrigálva) 33%-kal nőtt levotiroxin egyszeri dózisának beadása után. A maximális expozíció (C_{max}) nem változott. Fontolóra kell venni a pajzsmirigy-paraméterek monitorozását, ha szemaglutiddal és levotiroxinnal egyidejűleg kezelnek betegeket.

Warfarin és más kumarinszármazékok

A szemaglutid nem módosította az R- és S-warfarin AUC értékét, illetve C_{max} értékét a warfarin egyszeri dózisa után, és a warfarin INR (International Normalised Ratio) -értékével mért farmakodinámiai hatásai sem módosultak klinikailag jelentős mértékben. Jóllehet, acenokumarol és szemaglutid együttes alkalmazásakor az INR csökkenésének eseteiről számoltak be. Amikor megkezdik a warfarinnal vagy más kumarinszármazékkal kezelt betegeknél a szemaglutid-kezelést, ajánlott az INR értékének gyakori monitorozása.

Rozuvasztatin

A rozuvasztatin AUC értéke 41%-kal nőtt (90%-os CI: 24; 60), amikor szemaglutiddal együtt alkalmazták. A rozuvasztatin széles terápiás indexe alapján az expozíció ilyen mértékű módosulása nem tekinthető klinikailag jelentősnek.

Digoxin, orális fogamzásgátlók, metformin, furoszemid

Szemaglutiddal együtt történő alkalmazáskor nem figyeltek meg klinikailag jelentős változást a digoxin, az (etinilösztadiolt és levonorgesztrelt tartalmazó) orális fogamzásgátlók, a metformin, és a furoszemid AUC értékében, illetve C_{max} értékében.

A nagyon alacsony biohasznosulással rendelkező (1%) gyógyszerekkel kapcsolatos kölcsönhatásokat nem vizsgálták.

Más gyógyszerek hatása a szemaglutidra

Omeprazol

Omeprazollal együtt történő bevételkor nem változott meg klinikailag jelentős mértékben a szemaglutid AUC, illetve C_{max} értéke.

Egy klinikai vizsgálatban, amelyben a szemaglutid farmakokinetikáját vizsgálták öt másik tablettával egyidejűleg alkalmazva, a szemaglutid AUC értéke 34%-kal, C_{max} értéke pedig 32%-kal csökkent. Ez arra utal, hogy egyidejű bevétel esetén, amikor több tablettát van a gyomorban, az befolyásolja a szemaglutid felszívódását. A szemaglutid alkalmazása után, a betegeknek 30 percet kell várniuk mielőtt más orális gyógyszert bevennének (lásd 4.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni a szemaglutid-kezelés alatt.

Terhesség

Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A szemaglutid terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Ezért nem szabad szemaglutidot alkalmazni a terhesség alatt. Ha a beteg gyermeket szeretne vagy várandós lesz, a szemaglutid-kezelést abba kell hagyni. Tervezett terhesség előtt legalább 2 hónappal le kell állítani a szemaglutidot a hosszú felezési idő miatt (lásd 5.2 pont).

Szoptatás

Szoptató anyák anyatejében a szemaglutid mérhető koncentrációban nem volt kimutatható. A nátrium-szalkaprozát jelen volt az anyatejben és néhány metabolitja kis koncentrációban kiválasztódott az anyatejbe. Mivel az anyatejjel táplált gyermekekre vonatkozó kockázatokat nem lehet kizárni, a Rybelsus tablettát nem szabad szedni a szoptatás alatt.

Termékenység

A szemaglutid humán termékenységre kifejtett hatása nem ismert. A szemaglutid nem volt hatással hím patkányok termékenységére. Nőstény patkányoknál az ivarzási ciklus meghosszabbodását és a peteérések számának enyhe csökkenését figyelték meg olyan dózisok esetén, amelyek maternális testtömegcsökkenést okoztak (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A szemaglutid nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ezenkívül, főként dózisemeléskor, szédülés jelentkezhet. Ha a szédülés előfordul, gépjárművet vezetni vagy gépeket kezelni csak fokozott óvatossággal szabad.

Ha a szemaglutidot szulfonilureával vagy inzulinnal együtt alkalmazzák, a betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy tegyék meg a szükséges óvintézkedéseket a gépjárművezetés és a gépek kezelése alatt esetleg jelentkező hypoglykaemia elkerülésére (lásd 4.4 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

10 különböző, IIIa fázisú klinikai vizsgálatban összesen 5707 beteg kapott szemaglutidot önmagában vagy más vércukorcsökkentő gyógyszerekkel együtt. A kezelés időtartama 26 hét és 78 hét között volt. A klinikai vizsgálatok során leggyakrabban észlelt mellékhatások az emésztőrendszeri betegségek és

tünetek voltak, többek között émelygés (nagyon gyakori), hasmenés (nagyon gyakori) és hányás (gyakori).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 1. táblázat a 2-es típusú diabetes mellitusos betegek részvételével végzett III. fázisú klinikai vizsgálatokban azonosított (további leírásuk az 5.1 pontban) és a forgalomba hozatalt követő jelentésekből származó mellékhatásokat tartalmazza. A mellékhatások gyakorisága (a diabeteses retinopathiás szövődmény és a dysaesthesia kivételével, lásd az 1. táblázat lábjegyzetét) a IIIa fázisú klinikai vizsgálatok összességén alapul, kivéve a cardiovascularis kimenetelre irányuló klinikai vizsgálatot.

A mellékhatások szervrendszer és abszolút gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: Az orális szemaglutid alkalmazása során észlelt mellékhatások gyakorisága

MedDRA szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenység ^c	Anaphylaxiás reakció	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypoglykaemia inzulinnal vagy szulfonilureával együtt történő alkalmazáskor ^a	Hypoglykaemia más orális antidiabetikummal együtt történő alkalmazáskor ^a Csökkent étvágy			
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Szédülés Dysaesthesia ^e	Ízérzés zavara		
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Diabeteses retinopathiás szövődmények ^b			
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Szopora szívverés		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Émelygés Hasmenés	Hányás Hasfájás Hasfeszülés Székrekedés Emésztési zavar Gastritis GORD (Gastro-oesophagealis reflux betegség) Flatulencia	Eructatio A gyomorürülés lassulása	Akut pancreatitis	Bélelzáródás ^{d,e}
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			Cholelithiasis		

MedDRA szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Kimerültség			
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Megemelkedett lipázszint Megemelkedett amilázszint	Testtömegcsökkenés		

^{a)} A hypoglykaemia meghatározása: vérglükóz < 3,0 mmol/l vagy < 54 mg/dl.

^{b)} A diabeteses retinopathiás szövődmények a következők lehetnek: retinalis fotokoaguláció, intravitrealis szerekkel történő kezelés, üvegtesti vérzés és diabetszel kapcsolatos vakság (nem gyakori). A gyakoriság a subcutan szemaglutiddal végzett, cardiovascularis kimenetekre irányuló klinikai vizsgálat alapján került meghatározásra, de nem zárható ki, hogy a diabeteses retinopathiás szövődmények azonosított kockázata a Rybelsus alkalmazására is vonatkozik.

^{c)} Összefoglaló név, amelybe túlérzékenységgel kapcsolatos nemkívánatos események tartoznak bele, mint a bőrkiütés vagy az urticaria.

^{d)} A forgalomba hozatal követő jelentésekből.

^{e)} A gyakoriság a 25 mg-os és az 50 mg-os hatáserősséggel végzett PIONEER PLUS klinikai vizsgálat eredményein alapul. További információért, kérjük, tekintse meg alább a „Dysaesthesia” alcím alatt található részt.

^{f)} Összefoglaló név, amelybe a „bélelzáródás”, az „ileus” és a „vékonybél-elzáródás” preferált kifejezések tartoznak.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Hypoglykaemia

Súlyos hypoglykaemiát elsősorban akkor figyeltek meg, amikor a szemaglutidot szulfonilureával (a betegek kevesebb mint 0,1%-a; < 0,001 esemény/betegév) vagy inzulinnal (a betegek 1,1%-a; 0,013 esemény/betegév) együttesen alkalmazták. Szulfonilureától eltérő más orális antidiabetikummal kombinált szemaglutid-kezelés során kevés hypoglykaemiás epizódot észleltek (a betegek 0,1%-a, 0,001 esemény/betegév).

Emésztőrendszeri mellékhatások

Szemaglutiddal történő kezelés során a betegek 15%-a tapasztalt émelygést; 10%-ánál fordult elő hasmenés; 7%-ánál hányás. Az események többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt, és rövid ideig tartott. A betegek 4%-ánál kellett leállítani a kezelést ilyen események miatt. Ezeket a mellékhatásokat leggyakrabban a kezelés első hónapjaiban jelentették.

A PIONEER PLUS klinikai vizsgálatban, 25 mg-os és 50 mg-os szemaglutiddal történő kezelés során a betegek 27%-ánál és 27%-ánál fordult elő émelygés, 13%-ánál és 14%-ánál hasmenés, valamint 17%-uknál és 18%-uknál jelentkezett hányás. A betegek 6%-ánál és 8%-ánál kellett leállítani a kezelést ilyen események miatt.

Az események többsége az enyhétől a közepesen súlyosig terjedt és rövid ideig tartott. Az eseményeket leggyakrabban a kezelés első hónapjában, a dózisemelés során jelentették.

A IIIa fázisú klinikai vizsgálatok során független diagnózissal igazolt akut pancreatitis esetekről számoltak be az szemaglutidnál (< 0,1%) és a komparatornál (0,2%). A cardiovascularis kimenetekre irányuló vizsgálatban a független diagnózissal igazolt akut pancreatitis gyakorisága 0,1% volt a szemaglutid és 0,2% a placebo esetében (lásd 4.4 pont).

A diabeteses retinopathiás szövődmények

Egy 2 évig tartó, subcutan szemaglutiddal végzett klinikai vizsgálatban 3297 olyan beteget vizsgáltak, akik régóta szenvedtek 2-es típusú diabetesben, magas cardiovascularis kockázatúak voltak és vércukorértékük rosszul kontrollált volt. Ebben a klinikai vizsgálatban a diabeteses retinopathiás szövődmények független szakértő által igazolt esetei nagyobb számban jelentkeztek a subcutan szemaglutiddal kezelt betegek körében (3,0%), mint a placebóval kezelt betegek körében (1,8%). Ezt már diagnosztizált diabeteses retinopathiában szenvedő, inzulinnal kezelt betegek körében figyelték meg. A kezelési különbség korán jelentkezett, és a klinikai vizsgálat során végig fennmaradt. A

diabeteses retinopathiás szövödmények módszeres kiértékelése csak a cardiovascularis kimenetekre irányuló, subcutan szemaglutiddal végzett klinikai vizsgálatnál történt meg. A Rybelsus legfeljebb 18 hónapig tartó, 6352 fő 2-es típusú diabeteses beteg részvételével végzett klinikai vizsgálataiban diabeteses retinopathiához kapcsolódó nemkívánatos eseményeket hasonló arányban jelentettek a szemaglutiddal kezelt (4,2%), mint a komparátor készítményekkel kezelt körében (3,8%).

Immunogenitás

A fehérjéket vagy peptideket tartalmazó gyógyszerek potenciálisan immunogén tulajdonságaival összhangban a szemaglutid-kezelést követően a betegeknél antitestek fejlődhetnek ki. Alacsony (0,5%) volt azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a klinikai vizsgálat megkezdését követő bármely időpontban pozitívnak bizonyult az antiszemaglutid antitestekre vonatkozó vizsgálat, és a vizsgálat végén egyetlen betegnél sem észleltek neutralizáló antiszemaglutid antitesteket vagy endogén GLP-1 neutralizáló hatású antiszemaglutid antitesteket.

A pulzusszám emelkedése

GLP-1-receptor-agonisták alkalmazásakor a pulzusszám emelkedését figyelték meg. IIIa fázisú klinikai vizsgálatokban a 69-76 ütés/perc kiindulási értékhez képest 0-4 ütés/perc mértékű átlagos változást figyeltek meg a Rybelsus tablettával kezelt betegeknél.

Dysaesthesia

Az orálisan alkalmazott szemaglutid 25 mg-os és 50 mg-os hatáserősségével kezelt betegek 2,1%-ánál és 5,2%-ánál jelentettek a megváltozott bőrérzékeléshez társuló klinikai képet, mint például paraesthesiát, bőrfájdalmat, érzékeny bőrt, dysaesthesiát és a bőr égő érzését. Az események többsége az enyhétől a közepesen súlyosig terjedt és a legtöbb betegnél elmúlt a kezelés folytatása során.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Klinikai vizsgálatok alapján a szemaglutid túlادagolása emésztőrendszeri zavarokkal járhat együtt. Túlادagolás esetén a beteg klinikai panaszainak és tüneteinek megfelelő szupportív kezelést kell megkezdni. A szemaglutid hosszú, kb. 1 hetes felezési idejét (lásd 5.2 pont) figyelembe véve a tünetek hosszabb ideig tartó megfigyelése és kezelése lehet szükséges. A szemaglutid túlادagolásának nincs specifikus antidotuma.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Cukorbetegség kezelésére való gyógyszerek, glükagonszerű peptid-1-analógok (GLP-1-analógok), ATC kód: A10BJ06

Hatásmechanizmus

A szemaglutid egy GLP-1-analóg, a humán GLP-1-hez viszonyított 94%-os szekvenciahomológiával. A szemaglutid GLP-1-receptor-agonistaként hat, amely szelektíven kötődik a GLP-1-receptorhoz, a natív GLP-1 célpontjához, és aktiválja azt.

A GLP-1 egy olyan fiziológiai hormon, amely többféle szerepet tölt be a glükóz- és étvágy szabályozásban, valamint a cardiovascularis rendszerben. A glükóz- és étvágy szabályozó hatásokat a hasnyálmirigyben és az agyban GLP-1-receptorok közvetítik specifikusan.

A szemaglutid glükózfüggő jelleggel csökkenti a vér glükózsztíkjét oly módon, hogy stimulálja az inzulinelválasztást és csökkenti a glükagonelválasztást, amikor magas a vér glükózsztíjje. A vércukorszint csökkentésének mechanizmusában szerepet játszik a gyomor ürülésének kismértékű késleltetése is a korai postprandialis fázisban. Hypoglykaemia alatt a szemaglutid csökkenti az inzulinelválasztást, de nem mérsékeli a glükagonelválasztást. A szemaglutid hatásmechanizmusa független az alkalmazás módjától.

A szemaglutid az étvágy általános csökkentésével mérsékli az energiabevitelt, ezáltal csökkenti a testtömeget és a testszírtömeget. Emellett a szemaglutid csökkenti a magas zsírtartalmú ételekkel szembeni preferenciát.

GLP-1-receptorok a szívben, az érrendszerben, az immunrendszerben és a vesékben is expresszálódnak. Klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy a szemaglutid előnyösen hat a plazmalipidekre, csökkenti a szisztolés vérnyomást és gyulladáscsökkentő is. Állatkísérletekben a szemaglutid által csökkentette az atherosclerosis kialakulását, hogy megelőzte az aorta plakk progresszióját és a plakkon belül csökkentette a gyulladást.

Farmakodinámiai hatások

Az alábbiakban bemutatott farmakodinámiai kiértékeléseket orálisan alkalmazott szemaglutiddal végezték, 12 hétig tartó kezelést követően.

Éhomi és postprandialis glükózsztíj

A szemaglutid csökkenti az éhomi és a postprandialis glükózkonzentrációt. 2-es típusú diabeteses betegeknél a szemaglutid-kezeléssel a placebohoz képest az éhomi glükózsztíj 22%-os [13; 30], a postprandialis glükózsztíj 29%-os [19; 37] relatív csökkenését érték el.

Glükagon-elválasztás

A szemaglutid csökkenti a postprandialis glükagonkoncentrációt. 2-es típusú diabeteses betegeknél a szemaglutid a placebohoz képest a glükagonsztíj következő relatív csökkenését érte el: 29% a postprandialis glükagonválasz esetében [15; 41].

Gyomorürülés

A szemaglutid enyhén lassítja a korai postprandialis gyomorürülést, paracetamol expozícióval mérve (AUC_{0-1h}) 31%-os [13, 46] csökkenést jelent az étkezést követő 1 óra alatt, ezáltal lassítva azt a sebességet, amellyel a glükóz postprandialis megjelenik a keringésben.

Éhomi és postprandialis lipidek

A szemaglutid a placeboval összehasonlítva 19%-kal [8; 28] csökkentette az éhomi trigliceridek, illetve 20%-kal [5; 33] a VLDL (nagyon kis sűrűségű lipoprotein) koleszterin koncentrációját. A nagy zsírtartalmú étkezésre adott postprandialis triglicerid- és VLDL koleszterin-válasz 24%-kal [9; 36], illetve 21%-kal [7; 32] csökkent. Az apoB48 éhomi és postprandialis állapotban egyaránt csökkent, 25%-kal [2; 42], illetve 30%-kal [15; 43].

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Rybelsus hatásosságát és biztonságosságát nyolc globális, randomizált, kontrollált, IIIa fázisú klinikai vizsgálatban értékelték. A IIIa fázisú klinikai vizsgálatokat a 3 mg-os, a 7 mg-os és a 14 mg-os szemaglutid tablettákkal végezték, amelyek bioegyenértékűek a 1,5 mg-os, a 4 mg-os és a 9 mg-os szemaglutid tablettákkal. Hét klinikai vizsgálatnak a glykaemiás hatásosság felmérése volt az elsődleges célja, míg egy klinikai vizsgálatban az elsődleges cél a cardiovascularis kimenetek értékelése volt.

A klinikai vizsgálatokba 8842 randomizált, 2-es típusú diabeteses beteget vontak be (5169 beteget kezeltek szemaglutiddal), és a résztvevők közül 1165 betegnek közepes fokú vesekárosodása volt. A betegek átlagéletkora 61 év volt (tartomány: 18 – 92 év), 40% 65 éves vagy idősebb, míg 8% 75 éves vagy annál idősebb volt. A szemaglutid hatásosságát placebóval és aktív kontrollkészítményekkel (szitagliptinnel, empagliflozinnal és liraglutiddal) hasonlították össze.

A napi egyszer alkalmazott 25 mg-os és az 50 mg-os szemaglutid hatásosságát és biztonságosságát egy 1606 randomizált beteg bevonásával végzett IIIb fázisú klinikai vizsgálatban (PIONEER PLUS) értékelték.

A szemaglutid hatásosságát nem befolyásolta, a vizsgálat kezdetekor meghatározott életkor, a nem, a rassz, az etnikum, a testtömeg, a testtömegindex (BMI), a diabetes fennállásának időtartama, valamely felső emésztőrendszeri betegség fennállása és a vesefunkció károsodásának mértéke sem.

PIONEER 1 – Monoterápia

Egy 26 hetes, kettős vak klinikai vizsgálatban 703 fő, diétával és testmozgással nem megfelelően kontrollált 2-es típusú diabeteses beteget randomizáltak napi egyszeri 3 mg szemaglutid-, 7 mg szemaglutid-, 14 mg szemaglutid- vagy placebo-kezelésre.

2. táblázat: Egy 26 hetes monoterápiás klinikai vizsgálat eredményei, amelyben a szemaglutidot placebóval hasonlították össze (PIONEER 1)

	Szemaglutid 7 mg² (A 4 mg-os tablettával bioegyenértékű)	Szemaglutid 14 mg² (A 9 mg-os tablettával bioegyenértékű)	Placebo
Teljes elemzési halmaz (N)	175	175	178
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	8,0	8,0	7,9
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-1,2	-1,4	-0,3
Eltérés a placebóhoz képest ¹ [95%-os CI]	-0,9 [-1,1; -0,6]*	-1,1 [-1,3; -0,9]*	-
HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya	69 [§]	77 [§]	31
Éhomi plazmaglükóz (mmol/l)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	9,0	8,8	8,9
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-1,5	-1,8	-0,2
Eltérés a placebóhoz képest ¹ [95%-os CI]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,1; -1,2] [§]	-
Testtömeg (kg)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	89,0	88,1	88,6
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-2,3	-3,7	-1,4
Eltérés a placebóhoz képest ¹ [95%-os CI]	-0,9 [-1,9; 0,1]	-2,3 [-3,1; -1,5]*	-

¹ Független a kezelés leállításától, illetve a mentőkezelés megkezdésétől (többszörös imputációt használó vegyes mintázatu modell). * p < 0,001 (nem korrigált, 2 oldalas) a szuperioritásra; kontrollálva a multiplicitásra. [§] p < 0,05, nem kontrollálva a multiplicitásra; a „HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya” esetében, a p-érték az esélyhányadosra vonatkozik.

² Igazolták a 4 mg-os tabletták bioegyenértékűségét a 7 mg-os tablettákkal, valamint a 9 mg-os tabletták bioegyenértékűségét a 14 mg-os tablettákkal, lásd 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok.

PIONEER 2 – Szemaglutid vs. empagliflozin, mindkettő metforminnal kombinálva

Egy 52 hetes, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban 822, 2-es típusú diabeteses beteget randomizáltak napi egyszeri 14 mg szemaglutid- vagy napi egyszeri 25 mg empagliflozin-kezelésre, mindkettőt metforminnal kombinációban alkalmazva.

3. táblázat: Egy 52 hetes klinikai vizsgálat eredményei, amelyben a szemaglutidot empagliflozinnal hasonlították össze (PIONEER 2)

	Szemaglutid 14 mg² (A 9 mg-os tablettával bioegyenértékű)	Empagliflozin 25 mg
Teljes elemzési halmaz (N)	411	410
26. hét		
HbA_{1c} (%)		
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	8,1	8,1
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-1,3	-0,9
Eltérés az empagliflozinhoz képest ¹ [95%-os CI]	-0,4 [-0,6; -0,3]*	-
HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya	67 [§]	40
Éhomi plazmaglükóz (mmol/l)		
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	9,5	9,7
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-2,0	-2,0
Eltérés az empagliflozinhoz képest ¹ [95%-os CI]	0,0 [-0,2; 0,3]	-
Testtömeg (kg)		
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	91,9	91,3
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-3,8	-3,7
Eltérés az empagliflozinhoz képest ¹ [95%-os CI]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
52. hét		
HbA_{1c} (%)		
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-1,3	-0,9
Eltérés az empagliflozinhoz képest ¹ [95%-os CI]	-0,4 [-0,5; -0,3] [§]	-
HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya	66 [§]	43
Testtömeg (kg)		
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-3,8	-3,6
Eltérés az empagliflozinhoz képest ¹ [95%-os CI]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

¹ Független a kezelés leállításától, illetve a mentőkezelés megkezdésétől (többszörös imputációt használó vegyes mintázatu modell). * p < 0,001 (nem korrigált, 2 oldalas) a szuperioritásra; kontrollálva a multiplicitásra. [§] p < 0,05, nem kontrollálva a multiplicitásra; a „HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya” esetében, a p-érték az esélyhányadosra vonatkozik.

² Igazolták a 9 mg-os tabletták bioegyenértékűségét a 14 mg-os tablettákkal, lásd 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok.

PIONEER 3 – Szemaglutid vs. szitagliptin, mindkettő metforminnal vagy metforminnal és szulfonilureával kombinálva

Egy 78 hetes, kettős vak, kettős vakkésszitményes klinikai vizsgálatban 1864 fő, 2-es típusú diabeteses beteget randomizáltak napi egyszeri 3 mg szemaglutid-, 7 mg szemaglutid-, 14 mg szemaglutid- vagy 100 mg szitagliptin-kezelésre, melyek mindegyikét csupán metforminnal vagy pedig metforminnal és szulfonilureával kombinálva alkalmazták. A HbA_{1c} és a testtömeg csökkenése a klinikai vizsgálat 78 hete alatt fennmaradt.

4. táblázat: Egy 78 hetes klinikai vizsgálat eredményei, amelyben a szemaglutidot szitagliptinnel hasonlították össze (PIONEER 3)

	Szemaglutid 7 mg² (A 4 mg-os tablettával bioegyenértékű)	Szemaglutid 14 mg² (A 9 mg-os tablettával bioegyenértékű)	Szitagliptin 100 mg
Teljes elemzési halmaz (N)	465	465	467
26. hét			
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	8,4	8,3	8,3
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-1,0	-1,3	-0,8
Eltérés a szitagliptinhez képest ¹ [95%-os CI]	-0,3 [-0,4; -0,1]*	-0,5 [-0,6; -0,4]*	-
HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya	44 [§]	56 [§]	32
Éhomi plazmaglükóz (mmol/l)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	9,4	9,3	9,5
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-1,2	-1,7	-0,9
Eltérés a szitagliptinhez képest ¹ [95%-os CI]	-0,3 [-0,6; 0,0] [§]	-0,8 [-1,1; -0,5] [§]	-
Testtömeg (kg)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	91,3	91,2	90,9
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-2,2	-3,1	-0,6
Eltérés a szitagliptinhez képest ¹ [95%-os CI]	-1,6 [-2,0; -1,1]*	-2,5 [-3,0; -2,0]*	-
78. hét			
HbA_{1c} (%)			
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-0,8	-1,1	-0,7
Eltérés a szitagliptinhez képest ¹ [95%-os CI]	-0,1 [-0,3; -0,0]	-0,4 [-0,6; -0,3] [§]	-
HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya	39 [§]	45 [§]	29
Testtömeg (kg)			
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-2,7	-3,2	-1,0
Eltérés a szitagliptinhez képest ¹ [95%-os CI]	-1,7 [-2,3; -1,0] [§]	-2,1 [-2,8; -1,5] [§]	-

¹ Független a kezelés leállításától, illetve a mentőkezelés megkezdésétől (többszörös imputációt használó vegyes mintázatu modell). * p < 0,001 (nem korrigált, 2 oldalas) a szuperioritásra; kontrollálva a multiplicitásra. a „HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya” esetében, a p-érték az esélyhányadosra vonatkozik. ² Igazolták a 4 mg-os tabletták bioegyenértékűségét a 7 mg-os tablettákkal, valamint a 9 mg-os tabletták bioegyenértékűségét a 14 mg-os tablettákkal, lásd 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok.

PIONEER 4 – Szemaglutid vs. liraglutid és placebo, mindegyik metforminnal vagy metforminnal és valamilyen SGLT2-gátlóval kombinálva

Egy 52 hetes, kettős vak, kettős vakkézipményes klinikai vizsgálatban 711 fő, 2-es típusú diabeteses beteget randomizáltak napi egyszeri 14 mg szemaglutid-, 1,8 mg liraglutid subcutan injekció vagy placebo kezelésre, melyek mindegyikét csupán metforminnal vagy pedig metforminnal és valamilyen SGLT2-gátlóval kombinálva alkalmazták.

5. táblázat: Egy 52 hetes klinikai vizsgálat eredményei, amelyben a szemaglutidot liraglutiddal és placebóval hasonlították össze (PIONEER 4)

	Szemaglutid 14 mg² (A 9 mg-os tablettával bioegyenértékű)	Liraglutid 1,8 mg	Placebo
Teljes elemzési halmaz (N)	285	284	142
26. hét			
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	8,0	8,0	7,9
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-1,2	-1,1	-0,2
Eltérés a liraglutidhoz képest ¹ [95%-os CI]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-	-
Eltérés a placebóhoz képest ¹ [95% CI]	-1,1 [-1,2; -0,9]*	-	-
HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya	68 ^{§,a}	62	14
Éhomi plazmaglükóz (mmol/l)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	9,3	9,3	9,2
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-2,0	-1,9	-0,4
Eltérés a liraglutidhoz képest ¹ [95%-os CI]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Eltérés a placebóhoz képest ¹ [95%-os CI]	-1,6 [-2,0; -1,3] [§]	-	-
Testtömeg (kg)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	92,9	95,5	93,2
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-4,4	-3,1	-0,5
Eltérés a liraglutidhoz képest ¹ [95%-os CI]	-1,2 [-1,9; -0,6]*	-	-
Eltérés a placebóhoz képest ¹ [95% CI]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-
52. hét			
HbA_{1c} (%)			
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-1,2	-0,9	-0,2
Eltérés a liraglutidhoz képest ¹ [95%-os CI]	-0,3 [-0,5; -0,1] [§]	-	-
Eltérés a placebóhoz képest ¹ [95%-os CI]	-1,0 [-1,2; -0,8] [§]	-	-
HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya	61 ^{§,a}	55	15
Testtömeg (kg)			
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-4,3	-3,0	-1,0
Eltérés a liraglutidhoz képest ¹ [95%-os CI]	-1,3 [-2,1; -0,5] [§]	-	-
Eltérés a placebóhoz képest ¹ [95%-os CI]	-3,3 [-4,3; -2,4] [§]	-	-

¹ Független a kezelés leállításától, illetve a mentőkezelés megkezdésétől (többszörös imputációt használó vegyes mintázatu modell). * p < 0,001 (nem korrigált, 2 oldalas) a szuperioritásra; kontrollálva a multiplicitásra. § p < 0,05, nem kontrollálva a multiplicitásra; a „HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya” esetében, a p-érték az esélyhányadosra vonatkozik.

² Igazolták a 9 mg-os tabletták bioegyenértékűségét a 14 mg-os tablettákkal, lásd 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok.

PIONEER 5 – Szemaglutid vs. placebo, mindkettő csak bázisinzulinnal vagy metforminnal+bázisinzulinnal kombinálva, vagy pedig metforminnal és/vagy szulfonilureával kombinálva, közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél

Egy 26 hetes, kettős vak klinikai vizsgálatban 324 fő, 2-es típusú diabeteses, közepes fokú vesekárosodásban (eGFR 30-59 ml/perc/1,73 m²) szenvedő beteget randomizáltak napi egyszeri 14 mg

szemaglutid vagy placebo kezelésre. A vizsgálati készítményt a beteg stabil – vizsgálat előtti – antidiabetikus kezelési sémája mellett alkalmazták.

6. táblázat: Egy 26 hetes klinikai vizsgálat eredményei, amelyben a szemaglutidot placebóval hasonlították össze, 2-es típusú diabeteses, közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegek körében (PIONEER 5)

	Szemaglutid 14 mg² (A 9 mg-os tablettával bioegyenértékű)	Placebo
Teljes elemzési halmaz (N)	163	161
HbA_{1c} (%)		
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	8,0	7,9
Változás a a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	–1,0	–0,2
Eltérés a placebóhoz képest ¹ [95%-os CI]	–0,8 [–1,0; –0,6]*	-
HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya	58 [§]	23
Éhomi plazmaglükóz (mmol/l)		
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	9,1	9,1
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	–1,5	–0,4
Eltérés a placebóhoz képest ¹ [95%-os CI]	–1,2 [–1,7; –0,6] [§]	-
Testtömeg (kg)		
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	91,3	90,4
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	–3,4	–0,9
Eltérés a placebóhoz képest ¹ [95%-os CI]	–2,5 [–3,2; –1,8]*	-

¹ Független a kezelés leállításától, illetve a mentőkezelés megkezdésétől (többszörös imputációt használó vegyes mintázati modell). * p < 0,001 (nem korrigált, 2 oldalas) a superioritásra; kontrollálva a multiplicitásra. [§] p < 0,05, nem kontrollálva a multiplicitásra; a „HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya” esetében, a p-érték az esélyhányadosra vonatkozik.

² Igazolták a 9 mg-os tabletták bioegyenértékűségét a 14 mg-os tablettákkal, lásd 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok.

PIONEER 7 – Szemaglutid vs. szitagliptin, mindkettő metforminnal, SGLT2-gátlókkal, szulfonilureával vagy tiazolidindionokkal kombinálva. Flexibilis dózisbeállító vizsgálat
Egy 52 hetes, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban 504 fő, 2-es típusú diabeteses beteget randomizáltak szemaglutid- (napi egyszeri 3 mg, 7 mg és 14 mg flexibilis dózisbeállítással) vagy napi egyszeri 100 mg szitagliptin-kezelésre, amelyek mindegyikét 1-2 orális vércukorcsökkentő gyógyszerrel kombinálva alkalmazták (metformin, SGLT2-gátlók, szulfonilurea vagy tiazolidindionok). A szemaglutid dózisát 8 hetente módosították a beteg glykaemiás válasza és toleranciája alapján. A szitagliptin 100 mg-os dózisát változatlanul hagyták. A szemaglutid hatásosságát és biztonságosságát az 52. héten értékelték ki.

Az 52. héten a 3 mg, 7 mg, illetve 14 mg szemaglutid-dózist kapó betegek aránya kb. 10%, 30%, illetve 60% volt.

7. táblázat: Egy 52 hetes, flexibilis dózisbeállító klinikai vizsgálat eredményei, amelyben a szemaglutidot szitagliptinnel hasonlították össze (PIONEER 7)

	Szemaglutid Flexibilis dózis²	Szitagliptin 100 mg
Teljes elemzési halmaz (N)	253	251
HbA_{1c} (%)		
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	8,3	8,3
HbA _{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya	58*	25

	Szemaglutid Flexibilis dózis²	Szitagliptin 100 mg
Testtömeg (kg)		
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	88,9	88,4
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-2,6	-0,7
Eltérés a szitagliptinhez képest ¹ [95%-os CI]	-1,9 [-2,6; -1,2]*	-

¹ Független a kezelés leállításától (a flexibilis szemaglutid dózist kapó betegek 16,6%-a és a szitagliptint kapó betegek 9,2%-a, amiből 8,7%, illetve 4,0% volt nemkívánatos esemény miatt), illetve a mentőkezelés megkezdésétől (többszörös imputációt használó vegyes mintázatú modell). * p < 0,001 (nem korrigált, 2 oldalas) a szuperioritásra; kontrollálva a multiplicitásra (a „HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya” esetében, a p-érték az esélyhányadosra vonatkozik).

² Igazolták a 1,5 mg-os tabletták bioegyenértékűségét a 3 mg-os tablettákkal, a 4 mg-os tabletták bioegyenértékűségét a 7 mg-os tablettákkal, és a 9 mg-os tabletták bioegyenértékűségét a 14 mg-os tablettákkal, lásd 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok.

PIONEER 8 – Szemaglutid vs. placebo, mindkettő inzulinnal kombinálva, metforminnal vagy metformin nélkül

Egy 52 hetes, kettős vak klinikai vizsgálatban 731 fő, metformint szedő vagy nem szedő és (bázis, bázis/bólus vagy premix) inzulinnal nem megfelelően kontrollált, 2-es típusú diabeteses beteget randomizáltak napi egyszeri 3 mg szemaglutid-, 7 mg szemaglutid-, 14 mg szemaglutid- vagy placebo-kezelésre.

8. táblázat: Egy 52 hetes klinikai vizsgálat eredményei, amelyben a szemaglutidot placebóval hasonlították össze, inzulinnal kombinálva (PIONEER 8)

	Szemaglutid 7 mg² (A 4 mg-os tablettával bioegyenértékű)	Szemaglutid 14 mg² (A 9 mg-os tablettával bioegyenértékű)	Placebo
Teljes elemzési halmaz (N)	182	181	184
26. hét (az inzulindózis a vizsgálat megkezdésekor alkalmazott szinten maximálva)			
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	8,2	8,2	8,2
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-0,9	-1,3	-0,1
Eltérés a placebóhoz képest ¹ [95%-os CI]	-0,9 [-1,1; -0,7]*	-1,2 [-1,4; -1,0]*	-
HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya	43 ^s	58 ^s	7
Éhomi plazmaglükóz (mmol/l)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	8,5	8,3	8,3
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-1,1	-1,3	0,3
Eltérés a placebóhoz képest ¹ [95%-os CI]	-1,4 [-1,9; -0,8] ^s	-1,6 [-2,2; -1,1] ^s	-
Testtömeg (kg)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	87,1	84,6	86,0
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-2,4	-3,7	-0,4
Eltérés a placebóhoz képest ¹ [95%-os CI]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-

	Szemaglutid 7 mg ² (A 4 mg-os tablettával bioegyenértékű)	Szemaglutid 14 mg ² (A 9 mg-os tablettával bioegyenértékű)	Placebo
52. hét (az inzulin dózis nem volt maximálva)⁺			
HbA_{1c} (%)			
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-0,8	-1,2	-0,2
Eltérés a placebohoz képest ¹ [95%-os CI]	-0,6 [-0,8; -0,4] [§]	-0,9 [-1,1; -0,7] [§]	-
HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya	40 [§]	54 [§]	9
Testtömeg (kg)			
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-2,0	-3,7	0,5
Eltérés a placebohoz képest ¹ [95%-os CI]	-2,5 [-3,6; -1,4] [§]	-4,3 [-5,3; -3,2] [§]	-

¹ Független a kezelés leállításától, illetve a mentőkezelés megkezdésétől (többszörös imputációt használó vegyes mintázatu modell). * p < 0,001 (nem korrigált, 2 oldalas) a superioritásra; kontrollálva a multiplicitásra. [§] p < 0,05, multiplicitásra nem kontrollálva); a „HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya” esetében, a p-érték az esélyhányadosra vonatkozik.

⁺ Az 52. hétre az inzulin napi összdózis statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt a szemaglutiddal, mint a placeboval.

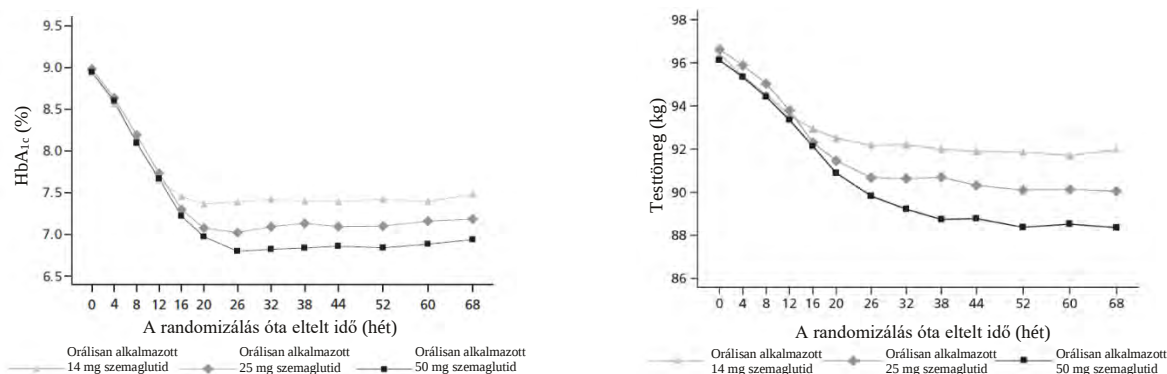
² Igazolták a 4 mg-os tabletták bioegyenértékűségét a 7 mg-os tablettákkal, valamint a 9 mg-os tabletták bioegyenértékűségét a 14 mg-os tablettákkal, lásd 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok.

PIIONEER PLUS – A 25 mg-os és 50 mg-os szemaglutid hatásossága és biztonságossága a napi egyszer 14 mg-os dózisban alkalmazott szemaglutidhoz képest, 2-es típusú diabeteses betegeknél

Egy 68-hetes kettős vak klinikai vizsgálatban 1606 olyan 2-es típusú diabetesben szenvedő beteget, akik 1–3 órális antidiabetikum (metformin, szulfonilurea, SGLT-2-inhibitor vagy DPP-4-gátló*) stabil dózisát szedte, napi egyszeri vagy 14 mg vagy 25 mg vagy 50 mg szemaglutid fenntartó dózissal randomizáltak.

* A DPP-4-gátló adását a randomizáláskor leállították.

A napi egyszeri 25 mg-os és az 50 mg-os szemaglutiddal végzett kezelés szuperiornak bizonyult a 14 mg-os szemaglutidhoz viszonyítva a HbA_{1c}-csökkenés és a testtömegcsökkenés szempontjából (lásd 9. táblázat). A 68. heti adatok alátámasztják az orálisan alkalmazott 14 mg-os, 25 mg-os és 50 mg-os szemaglutid megtartott hatását a HbA_{1c}-re és a testtömegre (lásd 1. ábra).



1. ábra A HbA_{1c} és a testtömeg (kg) átlaga a kiindulástól a 68. hétig

9. táblázat A 25 mg és az 50 mg szemaglutidot a 14 mg szemaglutiddal összehasonlító 52 hetes klinikai vizsgálat (PIONEER PLUS) eredményei

	Szemaglutid 14 mg² (Bioegyenértékű a 9 mg-ossal)	Szemaglutid 25 mg	Szemaglutid 50 mg
Teljes elemzési készlet (N)	536	535	535
52. hét			
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	8,9	9,0	8,9
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-1,5	-1,8	-2,0
Eltérés a Rybelsus 14 mg-hoz képest ¹ [95%-os CI]		-0,27 [-0,42; -0,12]*	-0,53 [-0,68; -0,38]*
HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya	39,0 [§]	50,5 [§]	63,0 [§]
HbA_{1c} ≤ 6,5% eredményt elérő betegek (%-os) aránya	25,8 [§]	39,6 [§]	51,2 [§]
Éhomi plazmaglükóz (mmol/l)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	10,8	11,0	10,8
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-2,3	-2,8	-3,2
Eltérés a Rybelsus 14 mg-hoz képest ¹ [95%-os CI]		-0,46 [-0,79; -0,13] [§]	-0,82 [-1,15; -0,49] [§]
Testtömeg (kg)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	96,4	96,6	96,1
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-4,4	-6,7	-8,0
Eltérés a Rybelsus 14 mg-hoz képest ¹ [95%-os CI]		-2,32 [-3,11; -1,53]*	-3,63 [-4,42; -2,84]*

¹ Független a kezelés leállításától, illetve a mentőkezelés megkezdésétől (többszörös imputációt használó vegyes mintázati modell). * p < 0,001 (nem korrigált, 2 oldalas) a superioritásra; kontrollálva a multiplicitásra. [§] p < 0,05, multiplicitásra nincs kontrollálva); a „HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya” esetében, a p-érték az esélyhányadosra vonatkozik.

² Igazolták a 9 mg-os tabletták bioegyenértékűségét a 14 mg-os tablettákkal, lásd 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok.

Cardiovascularis értékelés

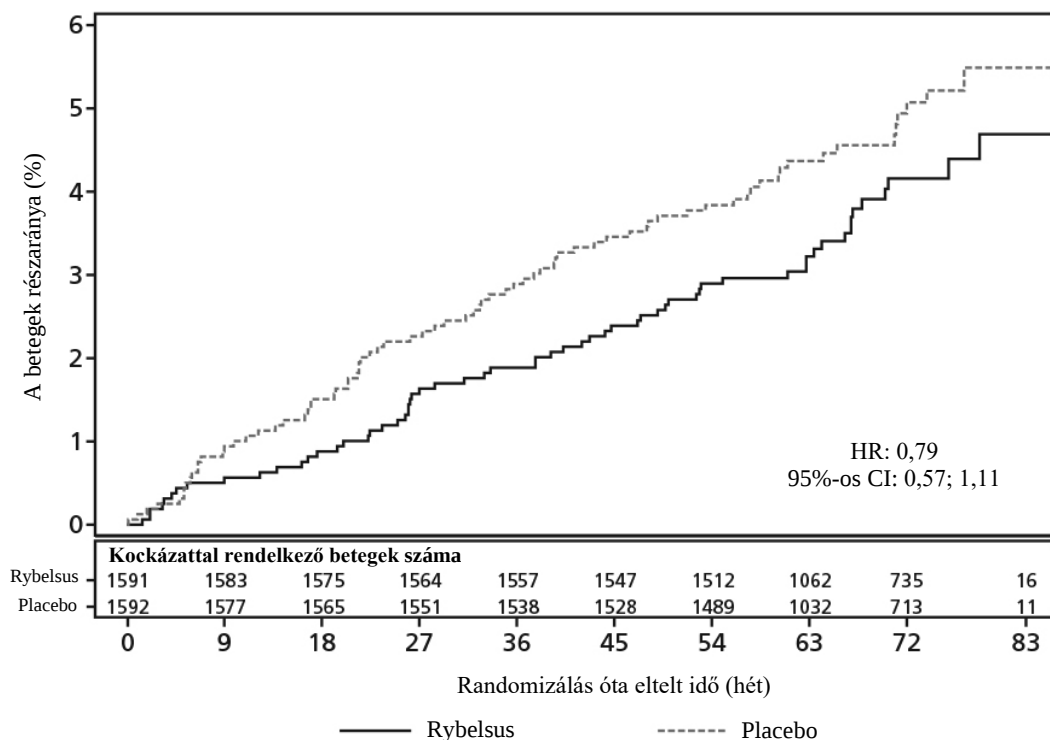
Egy kettős vak klinikai vizsgálatban (PIONEER 6) 3183 fő, 2-es típusú diabeteses, magas cardiovascularis kockázatú beteget randomizáltak napi egyszeri Rybelsus 14 mg (a Rybelsus 9 mg-os tablettával bioegyenértékű) vagy placebo kezelésre a standard kezelés kiegészítéseként. A megfigyelési szakasz hosszának átlaga 16 hónap volt.

Az elsődleges végpont a randomizálástól az első jelentős nemkívánatos cardiovascularis eseményig (MACE – major adverse cardiovascular events): cardiovascularis elhalálozásig, nem fatális myocardialis infarctusig vagy nem fatális stroke-ig eltelt idő volt.

A vizsgálatba beválasztható betegek köre a következő volt: 50 éves vagy idősebb személyek, már fennálló cardiovascularis betegséggel és/vagy krónikus vesebetegséggel, vagy pedig 60 éves vagy idősebb személyek, csupán cardiovascularis kockázati tényezőkkel. Összesen 1797 betegnek (56,5%) volt már fennálló cardiovascularis betegsége krónikus vesebetegség nélkül, 354 betegnek (11,1%) csak krónikus vesebetegsége volt, és 544 betegnek (17,1%) volt cardiovascularis betegsége és vesebetegsége egyaránt. 488 betegnél (15,3%) csak cardiovascularis kockázati tényezők álltak fenn. A vizsgálat kezdetekor az átlagéletkor 66 év volt; a betegek 68%-a volt férfi. A diabetes fennállásának

átlagos időtartama 14,9 év volt, a testtömegindex (BMI) átlaga pedig 32,3 kg/m² volt. Stroke (11,7%) és myocardialis infarctus (36,1%) szerepelt az anamnézisben.

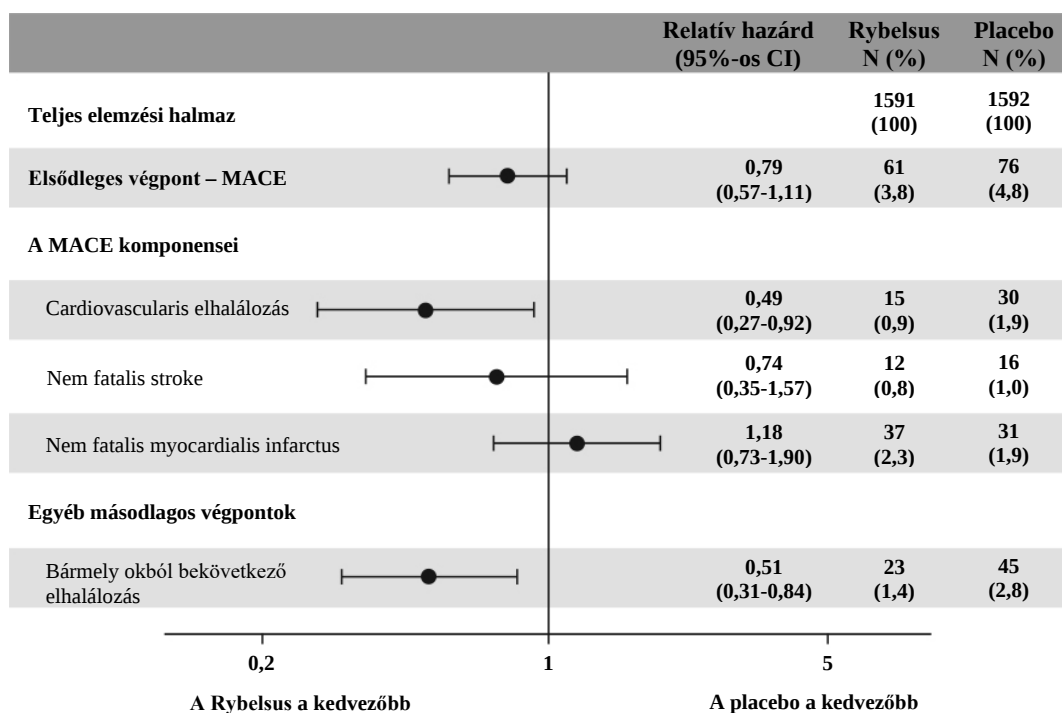
Az első MACE teljes száma 137 volt, ebből 61 (3,8%) a szemaglutid, míg 76 (4,8%) a placebo esetében. Az első MACE bekövetkezéséig eltelt idő elemzése alapján a relatív hazard 0,79 volt [0,57; 1,11]_{95% CI}.



Az elsődleges kimenetel (cardiovascularis okból bekövetkező halálozásból, nem fatális myocardialis infarctusból és nem fatális stroke-ból álló összetett végpont) kumulatív incidenciáinak görbéje, ahol a nem cardiovascularis okból bekövetkező halál szerepel kompetitív kockázatként. Rövidítések: CI: konfidencia intervallum, HR: relatív hazard

2. ábra: MACE első előfordulásának kumulatív incidenciája a PIONEER 6 vizsgálatban

A PIONEER 6 klinikai vizsgálat elsődleges összetett végpontjára és annak komponenseire kifejtett kezelési hatást mutatja a 3. ábra.



3. ábra: Az elsődleges összetett végpontra és annak komponenseire, valamint a bármely okból bekövetkező elhalálozásra kifejtett kezelési hatás (PIONEER 6)

Testtömeg

A kezelés befejezését követően a betegek 27% – 65,7%-a ért el $\geq 5\%$ és 6% – 34,7%-a ért el $\geq 10\%$ testtömegcsökkenést a szemaglutiddel, szemben az aktív komparatorral kezelt betegek 12% – 39%-ával illetve 2% – 8%-ával.

Vérnyomás

A szemaglutid-kezelés a szisztolés vérnyomást 2 - 7 Hgmm-rel csökkentette.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Rybelsus vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően 2-es típusú diabetes esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A szemaglutid tabletták kétfajta összetételben állnak rendelkezésre:

- 1,5 mg, 4 mg és 9 mg (kerek tabletta)
- 3 mg, 7 mg és 14 mg (ovális tabletta)

Hasonló hatásosság és biztonságosság várható a kétféle összetétel esetén. A kétféle összetétel bioegyenértékű dózisa az alábbi táblázatban láthatóak:

10. táblázat A kétfajta orális összetétel azonos hatása

Dózis	Egy kerek tabletta		Egy ovális tabletta
Kezdődózis	1,5 mg	Azonos hatású	3 mg
Fenntartó dózis	4 mg	Azonos hatású	7 mg
	9 mg	Azonos hatású	14 mg

Felszívódás

Az orálisan alkalmazott szemaglutidot alacsony biohasznosulás és variabilis felszívódás jellemzi. Az ajánlott adagolási rend szerinti alkalmazás párosulva a hatóanyag hosszú felezési idejével csökkenti az expozíció naponkénti ingadozását.

A szemaglutid farmakokinetikáját alaposan jellemezték már egészséges alanyoknál és 2-es típusú diabeteses betegeknél egyaránt. Az orális beadást követően a szemaglutid megközelítőleg 1 óra múlva érte el a maximális plazmakoncentrációt. A dinamikus egyensúlyi expozíció napi egyszeri beadás mellett 4-5 hét után alakult ki. 2-es típusú diabeteses betegeknél az átlagos dinamikus egyensúlyi koncentráció megközelítőleg az alábbiak szerint alakult:

4 mg (bioegyenértékű a 7 mg-mal): Az átlagos koncentráció 7 nmol/l volt a 7 mg szemaglutiddal kezelt betegek 90%-ánál, ahol az átlagos koncentráció 2 és 22 nmol/l között volt.

9 mg (bioegyenértékű a 14 mg-mal): Az átlagos koncentráció 15 nmol/l volt a 14 mg szemaglutiddal kezelt betegek 90%-ánál, ahol az átlagos koncentráció 4 és 45 nmol/l között volt.

25 mg: Az átlagos koncentráció 47 nmol/l volt a 25 mg szemaglutiddal kezelt betegek 90%-ánál, ahol az átlagos koncentráció 11 és 142 nmol/l között volt.

50 mg: Az átlagos koncentráció 92 nmol/l volt az 50 mg szemaglutiddal kezelt betegek 90%-ánál, ahol az átlagos koncentráció 23 és 279 nmol/l között volt.

A szemaglutid szisztémás expozíciója a dózissal arányosan nőtt.

In vitro adatok alapján a nátrium-szalkaprozát elősegíti a szemaglutid felszívódását. A szemaglutid túlnyomórészt a gyomorból szívódik fel.

A szemaglutid becsült biohasznosulása orális alkalmazás után kb. 1–2%. A felszívódás egyének közötti variabilitása magas. (A variációs koefficiens kb. 100% volt.) A biohasznosulás egyénen belüli variabilitására vonatkozó becslés nem megbízható.

A szemaglutid felszívódása csökken, ha étellel vagy nagy mennyiségű vízzel veszik be. Különböző adagolási terveket vizsgáltak a szemaglutid esetében. A vizsgálatok azt mutatták, hogy a bevétel előtti és a bevétel utáni hosszabb éhomi időtartam nagyobb mértékű felszívódást eredményez. (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

2-es típusú diabeteses betegeknél a becsült abszolút eloszlási térfogat kb. 8 l. A szemaglutid nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez (> 99%).

Biotranszformáció

A szemaglutid a peptidgerinc proteolitikus hasításával és a zsírsav-oldallánc sorozatos béta oxidációjával metabolizálódik. Úgy tűnik, hogy a neutrális endopeptidáz (NEP) enzim részt vesz a szemaglutid metabolizmusában.

Elimináció

A szemaglutiddal kapcsolatos anyagok elsődleges kiválasztási útvonala a vizelet és a széklet. A felszívódott dózis kb. 3%-a ürült ki változatlan formában a vizelettel.

A kb. 1 hetes eliminációs felezési idő miatt a szemaglutid az utolsó dózistól számítva kb. még 5 hétig van jelen a keringésben. 2-es típusú diabeteses betegeknél a szemaglutid clearance kb. 0,04 l/h volt.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Klinikai vizsgálatokból származó adatok alapján az életkor nem befolyásolja a szemaglutid farmakokinetikáját; a vizsgált legidősebb beteg 92 éves volt.

Nem

A beteg neme klinikailag nem befolyásolta érdemben a szemaglutid farmakokinetikáját.

Rassz és etnikum

A rassz (fehér, fekete vagy afroamerikai, ázsiai) és az etnikum (spanyol vagy latin, nem spanyol vagy nem latin) klinikai értelemben nem befolyásolta a szemaglutid farmakokinetikáját.

Testtömeg

A testtömeg befolyásolta a szemaglutid expozícióját. A nagyobb testtömeg alacsonyabb expozícióval járt együtt. A szemaglutid elegendő szisztémás expozíciót biztosított a klinikai vizsgálatokban kiértékelt 40-212 kg testtömegtartományban.

Veseelégtelenség

A veseelégtelenség klinikailag nem befolyásolta érdemben a szemaglutid farmakokinetikáját. Egy, 10 egymást követő napon át napi egyszeri szemaglutid dózissal végzett klinikai vizsgálatban a szemaglutid farmakokinetikáját különböző fokú (enyhe, közepes, súlyos fokú és dializált végstádiumú) veseelégtelenségben értékelték, normál vesefunkciójú betegekével összehasonlítva. Ugyanezt mutatták ki 2-es típusú diabetesben és veseelégtelenségben szenvedő betegeknél IIIa fázisú vizsgálatok adatai alapján.

Májelégtelenség

A májelégtelenség klinikailag nem befolyásolta érdemben a szemaglutid farmakokinetikáját. Egy, 10 egymást követő napon át napi egyszeri szemaglutid dózissal végzett vizsgálatban a szemaglutid farmakokinetikáját különböző (enyhe, közepes vagy súlyos) fokú májelégtelenségben értékelték, normál májfunkciójú betegekével összehasonlítva.

Felső emésztőrendszeri betegség

Felső emésztőrendszeri betegség (chronikus gastritis és/vagy gastroesophagealis reflux betegség) klinikailag nem befolyásolta érdemben a szemaglutid farmakokinetikáját. Egy, 10 egymást követő napon át napi egyszeri szemaglutid dózissal végzett vizsgálatban 2-es típusú diabeteses, felső emésztőrendszeri betegségben is szenvedő, illetve ilyenben nem szenvedő betegeknél értékelték a farmakokinetikát. Ugyanezt mutatták ki 2-es típusú diabetesben és felső emésztőrendszeri betegségben szenvedő betegeknél IIIa fázisú vizsgálatok adatai alapján.

Gyermekek és serdülők

A szemaglutidot nem vizsgálták gyermekek és serdülők körében.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A rágszálóknál megfigyelt nem letális C-sejtes pajzsmirigy-tumorsejtek a GLP-1-receptor-agonisták osztályhatásai. Egerek és patkányok 2 évig tartó karcinogenitási vizsgálatainak során a szemaglutid nem letális C-sejtes pajzsmirigy-tumorsejteket okozott klinikailag releváns expozíciók esetén. A kezeléssel összefüggő egyéb tumort nem észleltek. A rágszálók C-sejtes tumorsejtjeit egy olyan nem genotoxikus, specifikus GLP-1-receptor által közvetített mechanizmus okozza, amelyre a rágszálók különösen érzékenyek. Ennek jelentősége az emberre vonatkoztatva alacsonynak minősíthető, de teljesen nem zárható ki.

Patkányokkal végzett termékenységi vizsgálatokban a szemaglutid nem volt hatással a párzó képességre, illetve a hím patkányok termékenységre. Nőstény patkányoknál az ivarzási ciklus meghosszabbodását és a *sárgatest* (peteérés) enyhe csökkenését figyelték meg olyan dózisok esetén, amelyek maternális testtömegcsökkenést okoztak.

Patkányokkal végzett embryo-foetalis fejlődési vizsgálatokban a szemaglutid a klinikailag releváns expozíciónál kisebb expozíció esetén is okozott embriotoxicitást. A szemaglutid határozott maternális testtömegcsökkenést okozott, és csökkent az embriók túlélése és növekedése is. A patkánymagzatoknál jelentős csontrendszeri és zsigeri malformációkat észleltek, többek között a hosszú csontokra, a bordákra, a csigolyákra, a farokra, a vérerekre és az agykamrákra kifejtett hatásokat. Mechanisztikus kiértékelések azt mutatták, hogy az embriotoxicitásban az embryo felé a petezsákon át irányuló tápanyagellátás GLP-1-receptor által közvetített romlása játszik szerepet. Mivel a petezsák anatómiája és funkciója fajoként eltérő, és mivel a főemlős majmok petezsákjában hiányzik a GLP-1-receptor expressziója, ez a mechanizmus humán vonatkozásban valószínűleg nem releváns. Ennek ellenére a szemaglutid magzatra gyakorolt közvetlen hatását nem lehet kizárni.

Nyulakkal és közönséges makákókkal végzett fejlődési toxicitási vizsgálatokban a vemhesség elvesztésének emelkedését és a magzati rendellenességek incidenciájának enyhe emelkedését észlelték klinikailag releváns expozícióknál. Ezek a leletek egybeestek a maternális testtömeg jelentős, akár 16%-os csökkenésével. Nem ismert, hogy ezek a hatások a GLP-1 közvetlen hatásaként a csökkent maternális táplálékfogyasztással kapcsolatosak-e.

Közönséges makákóknál kiértékeltek a postnatális növekedést és fejlődést. Elléskor az utódok némileg kisebbek voltak, de a szoptatási időszakban behozták a lemaradást.

Fiatal patkányoknál a szemaglutid késleltette a nemi érést mind hím, mind nőstény egyedek esetén. Ez a késés nem volt hatással egyik nem termékenységre, illetve reprodukív kapacitására sem, és nem befolyásolta azt sem, hogy a nőstények képesek-e megtartani a vemhességet.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-szalkaprozát
magnézium-sztearát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tartandó. Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alu/Alu buboréksomagolás.
Kiszerelési egységek: 10, 30, 60, 90 és 100 tabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. április 3.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2024. november 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rybelsus 3 mg tabletta
Rybelsus 7 mg tabletta
Rybelsus 14 mg tabletta
Rybelsus 25 mg tabletta
Rybelsus 50 mg tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Rybelsus 3 mg tabletta

3 mg szemaglutidot* tartalmaz tablettánként.

Rybelsus 7 mg tabletta

7 mg szemaglutidot* tartalmaz tablettánként.

Rybelsus 14 mg tabletta

14 mg szemaglutidot* tartalmaz tablettánként.

Rybelsus 25 mg tabletta

25 mg szemaglutidot* tartalmaz tablettánként.

Rybelsus 50 mg tabletta

50 mg szemaglutidot* tartalmaz tablettánként.

*humán glükagonszerű peptid-1-analóg (GLP-1-analóg), rekombináns DNS-technológiával *Saccharomyces cerevisiae* sejtekben előállítva.

Ismert hatású segédanyag

23 mg nátriumot tartalmaz tablettánként (a szemaglutid hatáserejétől függetlenül).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta

Rybelsus 3 mg tabletta

Fehér vagy világossárga, ovális alakú tabletta (7,5 mm × 13,5 mm), az egyik oldalán „3”, a másik oldalán „novo” mélynyomású jelzéssel.

Rybelsus 7 mg tabletta

Fehér vagy világossárga, ovális alakú tabletta (7,5 mm × 13,5 mm), az egyik oldalán „7”, a másik oldalán „novo” mélynyomású jelzéssel.

Rybelsus 14 mg tabletta

Fehér vagy világossárga, ovális alakú tabletta (7,5 mm × 13,5 mm), az egyik oldalán „14”, a másik oldalán „novo” mélynyomású jelzéssel.

Rybelsus 25 mg tabletta

Fehér vagy világossárga, ovális alakú tabletta (6,8 mm × 12 mm), az egyik oldalán „25”, a másik oldalán „novo” mélynyomású jelzéssel.

Rybelsus 50 mg tabletta

Fehér vagy világossárga, ovális alakú tabletta (6,8 mm × 12 mm), az egyik oldalán „50”, a másik oldalán „novo” mélynyomású jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Rybelsus a glykaemiás kontroll javítására, a diéta és a testmozgás kiegészítéseként, a nem megfelelően kontrollált 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttek kezelésére javallott

- monoterápiaként alkalmazva, amikor a metformin alkalmazását intolerancia vagy ellenjavallat miatt nem tartják megfelelőnek,
- a cukorbetegség kezelésére való más gyógyszerekkel kombinációban alkalmazva.

A kombinációban történő alkalmazásával kapcsolatos klinikai vizsgálati eredményeket, valamint a glykaemiás kontrollra és a cardiovascularis eseményekre vonatkozó hatásával, továbbá a vizsgált populációval kapcsolatos adatokat lásd a 4.4, a 4.5 és az 5.1 pontban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A szemaglutid kezdeti dózisa naponta egyszer 3 mg, egy hónapon keresztül. 1 hónap után a dózist napi egyszeri 7 mg-os fenntartó dózissra kell növelni. Az adott dózis legalább 1 hónapos alkalmazását követően, ha szükséges, a dózis a következő nagyobb dózissra emelhető. Az ajánlott napi egyszeri fenntartó dózis 7 mg, 14 mg, 25 mg vagy 50 mg.

A szemaglutid legmagasabb napi egyszeri dózisa 50 mg. A Rybelsus készítményt mindig napi egy tablettaként kell alkalmazni. Nem szabad napi egy tablettánál többet szedni annak érdekében, hogy egy nagyobb dózis hatását elérjék.

Átállítás a subcutan alkalmazott szemaglutidról az orálisan alkalmazott szemaglutidra

Az orálisan alkalmazott szemaglutid és a subcutan alkalmazott szemaglutid közötti váltás hatását nehéz előre meghatározni, mert az orálisan alkalmazott szemaglutid nagyobb farmakokinetikai variabilitást mutat a felszívódás során a subcutan alkalmazott szemaglutidhoz képest.

A heti egyszeri 0,5 mg subcutan szemaglutiddal kezelt betegek átállíthatóak napi egyszeri 7 mg vagy 14 mg orálisan alkalmazott szemaglutidra.

A heti egyszeri 1 mg subcutan szemaglutiddal kezelt betegek átállíthatóak napi egyszeri 14 mg vagy 25 mg orálisan alkalmazott szemaglutidra.

A heti egyszeri 2 mg subcutan szemaglutiddal kezelt betegek átállíthatóak napi egyszeri 25 mg vagy 50 mg orálisan alkalmazott szemaglutidra.

A beteg az orálisan alkalmazandó szemaglutid (Rybelsus) szedését a subcutan alkalmazott szemaglutid utolsó dózisát követően egy héttel kezheti meg.

Ha a szemaglutidot metforminnal és/vagy valamilyen nátrium-glükóz-kotranszporter-2-gátló (SGLT2i) gyógyszerrel vagy tiazolidindionnal kombinálva alkalmazzák, a metformin és/vagy az SGLT2i vagy a tiazolidindion aktuális dózisa változatlan maradhat.

Ha a szemaglutidot valamely szulfonilureával vagy inzulinnal kombinálva alkalmazzák, akkor a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében (lásd 4.4 és 4.8 pont) a szulfonilurea vagy az inzulin dózisének csökkentése fontolóra vehető.

A szemaglutid dózisének beállításához nincs szükség arra, hogy a beteg mérje a vércukorszintet. A szulfonilurea és az inzulin dózisének módosításához szükség van arra, hogy a beteg rendszeres méréssel kövesse a vércukorszintje alakulását, különösen akkor, amikor a szemaglutid terápiát megkezdik és az inzulin dózist csökkentik. Az inzulin dózisének csökkentésekor fokozatos megközelítés ajánlott.

Kimaradt dózis

Ha egy dózis véletlenül kimarad, a kimaradt dózist ki kell hagyni, és a következő dózist a rákövetkező napon kell bevenni.

Idősek

Életkor alapján nincs szükség dózismódosításra. 75 éves vagy annál idősebb betegek esetén a terápiás tapasztalat korlátozott (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe, közepes fokú vagy súlyos vesekárosodás esetén nincs szükség dózismódosításra. A szemaglutid súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazására vonatkozóan korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre. Végstádiumú vesebetegség esetén a szemaglutid alkalmazása nem ajánlott (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Májkárosodás esetén nincs szükség dózismódosításra. A szemaglutid súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazására vonatkozóan korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre. Ezen betegek szemaglutiddal való kezelésekor elővigyázatosság szükséges (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Rybelsus biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetén nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Rybelsus napi egyszeri orális alkalmazásra szolgáló tabletta.

- Ezt a gyógyszert éhgyomorra kell bevenni, az ajánlott legalább 8 órás étkezés nélküli időtartam eltelte után (lásd 5.2 pont).
- A tablettát egészben kell lenyelni egy korty vízzel (legfeljebb 1,2 dl-nek megfelelő fél pohár vízzel). A tablettákat nem szabad több részre törni, porrá törni vagy szétrágni, ugyanis nem ismert, hogy ez hatással van-e a szemaglutid felszívódására.
- A szemaglutid bevétele után a betegnek legalább 30 percet várnia kell, mielőtt bármit enne, inna, vagy bármilyen más orális gyógyszert bevenne. Ha a beteg nem várja ki a 30 percet, csökkeni fog a szemaglutid felszívódása (lásd 4.5 és 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Általános

A szemaglutidot nem szabad alkalmazni 1-es típusú diabeteses betegeknél, illetve diabeteses ketoacidosis kezelésére. Diabeteses ketoacidosisról számoltak be olyan inzulinfüggő betegeknél, akiknél a GLP-1-receptor-agonista kezelés megkezdésekor az inzulint gyorsan megvonták vagy az inzulin dózisát gyorsan csökkentették (lásd 4.2 pont).

Nem áll rendelkezésre terápiás tapasztalat olyan betegekre vonatkozóan, akik NYHA (New York Heart Association) IV. stádiumú pangásos szívelégtelenségben szenvednek, ezért a szemaglutid nem javasolt ezeknél a betegeknél.

A szemaglutid kóros elhízás elleni műtéten átesett betegeknél történő alkalmazására vonatkozóan nem áll rendelkezésre terápiás tapasztalat.

Aspiráció általános anesztéziával vagy mély szedációval összefüggésben

Pulmonalis aspiráció eseteiről számoltak be olyan, GLP-1-receptor-agonistákat kapó betegeknél, akiknél általános anesztéziát vagy mély szedációt végeztek. Ezért az általános anesztéziával, illetve mély szedációval végzett beavatkozások előtt mérlegelni kell a késleltetett gyomorürítés miatt visszamaradó gyomortartalom fokozott kockázatát (lásd 4.8 pont).

Emésztőrendszeri hatások és dehydratio

A GLP-1-receptor-agonisták alkalmazásához olyan emésztőrendszeri mellékhatások társulhatnak, amelyek dehydratiót okozhatnak, és ez ritka esetekben a vesefunkció leromlásához vezethet (lásd 4.8 pont). A szemaglutiddal kezelt betegeket el kell látni tanáccsal az emésztőrendszeri mellékhatásokkal kapcsolatos dehydratio potenciális veszélyével kapcsolatban, és óvintézkedéseket kell tenniük a folyadékvesztés elkerülése érdekében.

Akut pancreatitis

GLP-1-receptor-agonisták alkalmazásakor akut pancreatitist figyeltek meg. A betegek figyelmét fel kell hívni az akut pancreatitis jellegzetes tüneteire. Pancreatitis gyanúja esetén a szemaglutid alkalmazását abba kell hagyni. Ha az akut pancreatitis beigazolódik, a szemaglutid-kezelést nem szabad újrakezdeni. Óvatosság szükséges azoknál a betegeknél, akiknek az anamnesisében pancreatitis szerepel.

Hypoglykaemia

Azoknál a betegeknél, akik a szemaglutidot szulfonilurea vagy inzulin kezeléssel együtt kapják, megnőhet a hypoglykaemia kockázata (lásd 4.8 pont). A hypoglykaemia kockázata csökkenthető, ha a szemaglutid-kezelés megkezdésekor csökkentik a szulfonilurea vagy az inzulin dózisát (lásd 4.2 pont).

Diabeteses retinopathia

A diabeteses retinopathiában szenvedő, inzulinnal és subcutan szemaglutiddal kezelt betegeknél azt észlelték, hogy megnő a diabeteses retinopathiás szövödmények kialakulásának a kockázata, ami az orálisan alkalmazott szemaglutid esetén sem zárható ki (lásd 4.8 pont). Óvatosság szükséges, amikor szemaglutidot alkalmaznak diabeteses retinopathiában szenvedő betegeknél. Ezeket a betegeket szorosan monitorozni kell, és a klinikai irányelvek szerint kell kezelni őket. A glükózkontroll gyors

javulásához a diabeteses retinopathia átmeneti romlása társult, de más mechanizmust sem lehet kizárni. A hosszú távú glykaemiás kontroll csökkenti a diabeteses retinopathia kockázatát.

A 25 mg és 50 mg orálisan alkalmazott szemaglutid nem kontrollált vagy potenciálisan instabil retinopathiában szenvedő 2-es típusú diabeteses betegeknél történő alkalmazására vonatkozóan nem áll rendelkezésre tapasztalat.

Terápiás válasz

A szemaglutid optimális hatásának kialakulásához ajánlott az adagolási rendet betartani. Ha a szemaglutidra adott terápiás válasz a vártnál alacsonyabb, a kezelőorvosnak tudatában kell lennie, hogy a szemaglutid felszívódása nagy variabilitást mutat, és akár csak minimális lehet (a betegek 2% – 4%-ánál semmilyen expozíció sincs), továbbá hogy a szemaglutid abszolút biohasznosulása alacsony.

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer 23 mg nátriumot tartalmaz tablettánként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 1%-ának, felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

A szemaglutid lassítja a gyomorürülést, ami befolyásolhatja más orális gyógyszerek felszívódását.

A szemaglutid hatása már gyógyszerekre

Tiroxin

A tiroxin teljes expozíciója (Area Under the Curve [AUC] – görbe alatti terület) (endogén szintekre korrigálva) 33%-kal nőtt levotiroxin egyszeri dózisának beadása után. A maximális expozíció (C_{max}) nem változott. Fontolóra kell venni a pajzsmirigy-paraméterek monitorozását, ha szemaglutiddal és levotiroxinnal egyidejűleg kezelnek betegeket.

Warfarin és más kumarinszármazékok

A szemaglutid nem módosította az R- és S-warfarin AUC értékét, illetve C_{max} értékét a warfarin egyszeri dózisa után, és a warfarin INR (International Normalised Ratio) -értékével mért farmakodinámiás hatásai sem módosultak klinikailag jelentős mértékben. Jóllehet, acenokumarol és szemaglutid együttes alkalmazásakor az INR csökkenésének eseteiről számoltak be. Amikor megkezdik a warfarinnal vagy más kumarinszármazékkal kezelt betegeknél a szemaglutid-kezelést, ajánlott az INR értékének gyakori monitorozása.

Rozuvasztatin

A rozuvasztatin AUC értéke 41%-kal nőtt (90%-os CI: 24;60), amikor szemaglutiddal együtt alkalmazták. A rozuvasztatin széles terápiás indexe alapján az expozíció ilyen mértékű módosulása nem tekinthető klinikailag jelentősnek.

Digoxin, orális fogamzásgátlók, metformin, furoszemid

Szemaglutiddal együtt történő alkalmazáskor nem figyeltek meg klinikailag jelentős változást a digoxin, az (etinilösztadiolt és levonorgesztrelt tartalmazó) orális fogamzásgátlók, a metformin, és a furoszemid AUC értékében, illetve C_{max} értékében.

A nagyon alacsony biohasznosulással rendelkező (1%) gyógyszerekkel kapcsolatos kölcsönhatásokat nem vizsgálták.

Más gyógyszerek hatása a szomaglutidra

Omeprazol

Omeprazollal együtt történő bevételkor nem változott meg klinikailag jelentős mértékben a szomaglutid AUC, illetve C_{max} értéke.

Egy klinikai vizsgálatban, amelyben a szomaglutid farmakokinetikáját vizsgálták öt másik tablettával egyidejűleg alkalmazva, a szomaglutid AUC értéke 34%-kal, C_{max} értéke pedig 32%-kal csökkent. Ez arra utal, hogy egyidejű bevétel esetén, amikor több tabletta van a gyomorban, az befolyásolja a szomaglutid felszívódását. A szomaglutid alkalmazása után, a betegeknek 30 percet kell várniuk mielőtt más orális gyógyszert bevennének (lásd 4.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek hatékonyfogamzásgátlást kell alkalmazni a szomaglutid-kezelés alatt.

Terhesség

Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A szomaglutid terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Ezért nem szabad szomaglutidot alkalmazni a terhesség alatt. Ha a beteg gyermeket szeretne vagy várandós lesz, a szomaglutid-kezelést abba kell hagyni. Tervezett terhesség előtt legalább 2 hónappal le kell állítani a szomaglutidot a hosszú felezési idő miatt (lásd 5.2 pont).

Szoptatás

Szoptató anyák anyatejében a szomaglutid mérhető koncentrációban nem volt kimutatható. A nátrium-szalkaprozát jelen volt az anyatejben és néhány metabolitja kis koncentrációban kiválasztódott az anyatejbe. Mivel az anyatejjel táplált gyermekekre vonatkozó kockázatokat nem lehet kizárni, a Rybelsus tablettát nem szabad szedni a szoptatás alatt.

Termékenység

A szomaglutid humán termékenységre kifejtett hatása nem ismert. A szomaglutid nem volt hatással hím patkányok termékenységére. Nőstény patkányoknál az ivarzási ciklus meghosszabbodását és a peteérések számának enyhe csökkenését figyelték meg olyan dózisok esetén, amelyek maternális testtömegcsökkenést okoztak (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A szomaglutid nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ezenkívül, főként dózisemeléskor, szédülés jelentkezhet. Ha a szédülés előfordul, gépjárművet vezetni vagy gépeket kezelni csak fokozott óvatossággal szabad.

Ha a szomaglutidot szulfonilureával vagy inzulinnal együtt alkalmazzák, a betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy tegyék meg a szükséges óvintézkedéseket a gépjárművezetés és a gépek kezelése alatt esetleg jelentkező hypoglykaemia elkerülésére (lásd 4.4 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

10 különböző, IIIa fázisú klinikai vizsgálatban összesen 5707 beteg kapott szomaglutidot önmagában vagy más vércukorcsökkentő gyógyszerekkel együtt. A kezelés időtartama 26 hét és 78 hét között volt. A klinikai vizsgálatok során leggyakrabban észlelt mellékhatások az emésztőrendszeri betegségek és

tünetek voltak, többek között émelygés (nagyon gyakori), hasmenés (nagyon gyakori) és hányás (gyakori).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 1. táblázat a 2-es típusú diabetes mellitusos betegek részvételével végzett III. fázisú klinikai vizsgálatokban azonosított (további leírásuk az 5.1 pontban) és a forgalomba hozatalt követő jelentésekből származó mellékhatásokat tartalmazza. A mellékhatások gyakorisága (a diabeteses retinopathiás szövödmény és a dysaesthesia kivételével, lásd az 1. táblázat lábjegyzetét) a IIIa fázisú klinikai vizsgálatok összességén alapul, kivéve a cardiovascularis kimenetelre irányuló klinikai vizsgálatot.

A mellékhatások szervrendszer és abszolút gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: Az orális szemaglutid alkalmazása során észlelt mellékhatások gyakorisága

MedDRA szervrendszerei kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenység ^c	Anaphylaxiás reakció	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypoglykaemia inzulinnal vagy szulfonilureával együtt történő alkalmazáskor ^a	Hypoglykaemia más orális antidiabetikummal együtt történő alkalmazáskor ^a Csökkent étvágy			
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Szédülés Dysaesthesia ^e	Ízérzés zavara		
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Diabeteses retinopathiás szövödmények ^b			
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Szopora szívverés		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Émelygés Hasmenés	Hányás Hasfájás Hasfeszülés Székrekedés Emésztési zavar Gastritis GORD (Gastro-oesophagealis reflux betegség) Flatulencia	Eructatio A gyomorürülés lassulása	Akut pancreatitis	Bélelzáródás ^{d,e}
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			Cholelithiasis		

MedDRA szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Kimerültség			
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Megemelkedett lipázszint Megemelkedett amilázszint	Testtömegcsökkenés		

^{a)} A hypoglykaemia meghatározása: vérglükóz < 3,0 mmol/l vagy < 54 mg/dl.

^{b)} A diabeteses retinopathiás szövődmények a következők lehetnek: retinalis fotokoaguláció, intravitrealis szerekkel történő kezelés, üvegtesti vérzés és diabetezzel kapcsolatos vakság (nem gyakori). A gyakoriság a subcutan szemaglutiddal végzett, cardiovascularis kimenetekre irányuló klinikai vizsgálat alapján került meghatározásra, de nem zárható ki, hogy a diabeteses retinopathiás szövődmények azonosított kockázata a Rybelsus alkalmazására is vonatkozik.

^{c)} Összefoglaló név, amelybe túlérzékenységgel kapcsolatos nemkívánatos események tartoznak bele, mint a bőrkiütés vagy az urticaria.

^{d)} A forgalomba hozatal követő jelentésekből.

^{e)} A gyakoriság a 25 mg-os és az 50 mg-os hatáserősséggel végzett PIONEER PLUS klinikai vizsgálat eredményein alapul. További információért, kérjük, tekintse meg alább a „Dysaesthesia” alcím alatt található részt.

^{f)} Összefoglaló név, amelybe a „bélelzáródás”, az „ileus” és a „vékonybél-elzáródás” preferált kifejezések tartoznak.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Hypoglykaemia

Súlyos hypoglykaemiát elsősorban akkor figyeltek meg, amikor a szemaglutidot szulfonilureával (a betegek kevesebb mint 0,1%-a; < 0,001 esemény/betegév) vagy inzulinnal (a betegek 1,1%-a; 0,013 esemény/betegév) együttesen alkalmazták. Szulfonilureától eltérő más orális antidiabetikummal kombinált szemaglutid-kezelés során kevés hypoglykaemiás epizódot észleltek (a betegek 0,1%-a, 0,001 esemény/betegév).

Emésztőrendszeri mellékhatások

Szemaglutiddal történő kezelés során a betegek 15%-a tapasztalt émelygést; 10%-ánál fordult elő hasmenés; 7%-ánál hányás. Az események többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt, és rövid ideig tartott. A betegek 4%-ánál kellett leállítani a kezelést ilyen események miatt. Ezeket a mellékhatásokat leggyakrabban a kezelés első hónapjaiban jelentették.

A PIONEER PLUS klinikai vizsgálatban, 25 mg-os és 50 mg-os szemaglutiddal történő kezelés során a betegek 27%-ánál és 27%-ánál fordult elő émelygés, 13%-ánál és 14%-ánál hasmenés, valamint 17%-uknál és 18%-uknál jelentkezett hányás. A betegek 6%-ánál és 8%-ánál kellett leállítani a kezelést ilyen események miatt.

Az események többsége az enyhétől a közepesen súlyosig terjedt és rövid ideig tartott. Az eseményeket leggyakrabban a kezelés első hónapjában, a dózisemelés során jelentették.

A IIIa fázisú klinikai vizsgálatok során független diagnózissal igazolt akut pancreatitis esetekről számoltak be az szemaglutidnál (< 0,1%) és a komparatornál (0,2%). A cardiovascularis kimenetekre irányuló vizsgálatban a független diagnózissal igazolt akut pancreatitis gyakorisága 0,1% volt a szemaglutid és 0,2% a placebo esetében (lásd 4.4 pont).

A diabeteses retinopathiás szövődmények

Egy 2 évig tartó, subcutan szemaglutiddal végzett klinikai vizsgálatban 3297 olyan beteget vizsgáltak, akik régóta szenvedtek 2-es típusú diabetesben, magas cardiovascularis kockázatúak voltak és vércukorértékük rosszul kontrollált volt. Ebben a klinikai vizsgálatban a diabeteses retinopathiás szövődmények független szakértő által igazolt esetei nagyobb számban jelentkeztek a subcutan szemaglutiddal kezelt betegek körében (3,0%), mint a placebóval kezelt betegek körében (1,8%). Ezt már diagnosztizált diabeteses retinopathiában szenvedő, inzulinnal kezelt betegek körében figyelték meg. A kezelési különbség korán jelentkezett, és a klinikai vizsgálat során végig fennmaradt. A

diabeteses retinopathiás szövödmények módszeres kiértékelése csak a cardiovascularis kimenetekre irányuló, subcutan szemaglutiddal végzett klinikai vizsgálatnál történt meg. A Rybelsus legfeljebb 18 hónapig tartó, 6352 fő 2-es típusú diabeteses beteg részvételével végzett klinikai vizsgálataiban diabeteses retinopathiához kapcsolódó nemkívánatos eseményeket hasonló arányban jelentettek a szemaglutiddal kezelt (4,2%), mint a komparátor készítményekkel kezelt körében (3,8%).

Immunogenitás

A fehérjéket vagy peptideket tartalmazó gyógyszerek potenciálisan immunogén tulajdonságaival összhangban a szemaglutid-kezelést követően a betegeknél antitestek fejlődhetnek ki. Alacsony (0,5%) volt azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a klinikai vizsgálat megkezdését követő bármely időpontban pozitívnak bizonyult az antiszemaglutid antitestekre vonatkozó vizsgálat, és a vizsgálat végén egyetlen betegnél sem észleltek neutralizáló antiszemaglutid antitesteket vagy endogén GLP-1 neutralizáló hatású antiszemaglutid antitesteket.

A pulzusszám emelkedése

GLP-1-receptor-agonisták alkalmazásakor a pulzusszám emelkedését figyelték meg. IIIa fázisú klinikai vizsgálatokban a 69-76 ütés/perc kiindulási értékhez képest 0-4 ütés/perc mértékű átlagos változást figyeltek meg a Rybelsus tablettával kezelt betegeknél.

Dysaesthesia

Az orálisan alkalmazott szemaglutid 25 mg-os és 50 mg-os hatáserősségével kezelt betegek 2,1%-ánál és 5,2%-ánál jelentettek a megváltozott bőrérzékeléshez társuló klinikai képet, mint például paraesthesiát, bőrfájdalmat, érzékeny bőrt, dysaesthesiát és a bőr égő érzését. Az események többsége az enyhétől a közepesen súlyosig terjedt és a legtöbb betegnél elmúlt a kezelés folytatása során.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Klinikai vizsgálatok alapján a szemaglutid túlادagolása emésztőrendszeri zavarokkal járhat együtt. Túlادagolás esetén a beteg klinikai panaszainak és tüneteinek megfelelő szupportív kezelést kell megkezdni. A szemaglutid hosszú, kb. 1 hetes felezési idejét (lásd 5.2 pont) figyelembe véve a tünetek hosszabb ideig tartó megfigyelése és kezelése lehet szükséges. A szemaglutid túlادagolásának nincs specifikus antidotuma.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Cukorbetegség kezelésére való gyógyszerek, glükagonszerű peptid-1-analógok (GLP-1-analógok), ATC kód: A10BJ06

Hatásmechanizmus

A szemaglutid egy GLP-1-analóg, a humán GLP-1-hez viszonyított 94%-os szekvenciahomológiával. A szemaglutid GLP-1-receptor-agonistaként hat, amely szelektíven kötődik a GLP-1-receptorhoz, a natív GLP-1 célpontjához, és aktiválja azt.

A GLP-1 egy olyan fiziológiai hormon, amely többféle szerepet tölt be a glükóz- és étvágy szabályozásban, valamint a cardiovascularis rendszerben. A glükóz- és étvágy szabályozó hatásokat a hasnyálmirigyben és az agyban GLP-1-receptorok közvetítik specifikusan.

A szemaglutid glükózfüggő jelleggel csökkenti a vér glükózsztíkjét oly módon, hogy stimulálja az inzulinelválasztást és csökkenti a glükagonelválasztást, amikor magas a vér glükózsztíjje. A vércukorszint csökkentésének mechanizmusában szerepet játszik a gyomor ürülésének kismértékű késleltetése is a korai postprandialis fázisban. Hypoglykaemia alatt a szemaglutid csökkenti az inzulinelválasztást, de nem mérsékeli a glükagonelválasztást. A szemaglutid hatásmechanizmusa független az alkalmazás módjától.

A szemaglutid az étvágy általános csökkentésével mérsékli az energiabevitelt, ezáltal csökkenti a testtömeget és a testszírtömeget. Emellett a szemaglutid csökkenti a magas zsírtartalmú ételekkel szembeni preferenciát.

GLP-1-receptorok a szívben, az érrendszerben, az immunrendszerben és a vesékben is expresszálódnak. Klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy a szemaglutid előnyösen hat a plazmalipidekre, csökkenti a szisztolés vérnyomást és gyulladáscsökkentő is. Állatkísérletekben a szemaglutid által csökkentette az atherosclerosis kialakulását, hogy megelőzte az aorta plakk progresszióját és a plakkon belül csökkentette a gyulladást.

Farmakodinámiai hatások

Az alábbiakban bemutatott farmakodinámiai kiértékeléseket orálisan alkalmazott szemaglutiddal végezték, 12 hétig tartó kezelést követően.

Éhomi és postprandialis glükózsztíj

A szemaglutid csökkenti az éhomi és a postprandialis glükózkonzentrációt. 2-es típusú diabeteses betegeknél a szemaglutid-kezeléssel a placebohoz képest az éhomi glükózsztíj 22%-os [13; 30], a postprandialis glükózsztíj 29%-os [19; 37] relatív csökkenését érték el.

Glükagon-elválasztás

A szemaglutid csökkenti a postprandialis glükagonkoncentrációt. 2-es típusú diabeteses betegeknél a szemaglutid a placebohoz képest a glükagonsztíj következő relatív csökkenését érte el: 29% a postprandialis glükagonválasz esetében [15; 41].

Gyomorürülés

A szemaglutid enyhén lassítja a korai postprandialis gyomorürülést, paracetamol expozícióval mérve (AUC_{0-1h}) 31%-os [13, 46] csökkenést jelent az étkezést követő 1 óra alatt, ezáltal lassítva azt a sebességet, amellyel a glükóz postprandialis megjelenik a keringésben.

Éhomi és postprandialis lipidek

A szemaglutid a placeboval összehasonlítva 19%-kal [8; 28] csökkentette az éhomi trigliceridek, illetve 20%-kal [5; 33] a VLDL (nagyon kis sűrűségű lipoprotein) koleszterin koncentrációját. A nagy zsírtartalmú étkezésre adott postprandialis triglicerid- és VLDL koleszterin-válasz 24%-kal [9; 36], illetve 21%-kal [7; 32] csökkent. Az apoB48 éhomi és postprandialis állapotban egyaránt csökkent, 25%-kal [2; 42], illetve 30%-kal [15; 43].

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Rybelsus hatásosságát és biztonságosságát nyolc globális, randomizált, kontrollált, IIIa fázisú klinikai vizsgálatban értékelték. A IIIa fázisú klinikai vizsgálatokat a 3 mg-os, a 7 mg-os és a 14 mg-os szemaglutid tablettákkal végezték, amelyek bioegyenértékűek a 1,5 mg-os, a 4 mg-os és a 9 mg-os szemaglutid tablettákkal. Hét klinikai vizsgálatnak a glykaemiás hatásosság felmérése volt az elsődleges célja, míg egy klinikai vizsgálatban az elsődleges cél a cardiovascularis kimenetelek értékelése volt.

A klinikai vizsgálatokba 8842 randomizált, 2-es típusú diabeteses beteget vontak be (5169 beteget kezeltek szemaglutiddal), és a résztvevők közül 1165 betegnek közepes fokú vesekárosodása volt. A betegek átlagéletkora 61 év volt (tartomány: 18 – 92 év), 40% 65 éves vagy idősebb, míg 8% 75 éves vagy annál idősebb volt. A szemaglutid hatásosságát placebóval és aktív kontrollkészítményekkel (szitagliptinnel, empagliflozinnal és liraglutiddal) hasonlították össze.

A napi egyszer alkalmazott 25 mg-os és az 50 mg-os szemaglutid hatásosságát és biztonságosságát egy 1606 randomizált beteg bevonásával végzett IIIb fázisú klinikai vizsgálatban (PIONEER PLUS) értékelték.

A szemaglutid hatásosságát nem befolyásolta, a vizsgálat kezdetekor meghatározott életkor, a nem, a rassz, az etnikum, a testtömeg, a testtömegindex (BMI), a diabetes fennállásának időtartama, valamely felső emésztőrendszeri betegség fennállása és a vesefunkció károsodásának mértéke sem.

PIONEER 1 – Monoterápia

Egy 26 hetes, kettős vak klinikai vizsgálatban 703 fő, diétával és testmozgással nem megfelelően kontrollált 2-es típusú diabeteses beteget randomizáltak napi egyszeri 3 mg szemaglutid-, 7 mg szemaglutid-, 14 mg szemaglutid- vagy placebo-kezelésre.

2. táblázat: Egy 26 hetes monoterápiás klinikai vizsgálat eredményei, amelyben a szemaglutidot placebóval hasonlították össze (PIONEER 1)

	Szemaglutid 7 mg	Szemaglutid 14 mg	Placebo
Teljes elemzési halmaz (N)	175	175	178
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	8,0	8,0	7,9
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-1,2	-1,4	-0,3
Eltérés a placebóhoz képest ¹ [95%-os CI]	-0,9 [-1,1; -0,6]*	-1,1 [-1,3; -0,9]*	-
HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya	69 [§]	77 [§]	31
Éhomi plazmaglükóz (mmol/l)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	9,0	8,8	8,9
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-1,5	-1,8	-0,2
Eltérés a placebóhoz képest ¹ [95%-os CI]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,1; -1,2] [§]	-
Testtömeg (kg)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	89,0	88,1	88,6
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-2,3	-3,7	-1,4
Eltérés a placebóhoz képest ¹ [95%-os CI]	-0,9 [-1,9; 0,1]	-2,3 [-3,1; -1,5]*	-

¹ Független a kezelés leállításától, illetve a mentőkezelés megkezdésétől (többszörös imputációt használó vegyes mintázatu modell). * p < 0,001 (nem korrigált, 2 oldalas) a superioritásra; kontrollálva a multiplicitásra. [§] p < 0,05, nem kontrollálva a multiplicitásra; a „HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya” esetében, a p-érték az esélyhányadosra vonatkozik.

PIONEER 2 – Szemaglutid vs. empagliflozin, mindkettő metforminnal kombinálva

Egy 52 hetes, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban 822, 2-es típusú diabeteses beteget randomizáltak napi egyszeri 14 mg szemaglutid- vagy napi egyszeri 25 mg empagliflozin-kezelésre, mindkettőt metforminnal kombinációban alkalmazva.

3. táblázat: Egy 52 hetes klinikai vizsgálat eredményei, amelyben a szemaglutidot empagliflozinnal hasonlították össze (PIONEER 2)

	Szemaglutid 14 mg	Empagliflozin 25 mg
Teljes elemzési halmaz (N)	411	410
26. hét		
HbA_{1c} (%)		
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	8,1	8,1
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-1,3	-0,9
Eltérés az empagliflozinhoz képest ¹ [95%-os CI]	-0,4 [-0,6; -0,3]*	-
HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya	67 [§]	40
Éhomi plazmaglükóz (mmol/l)		
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	9,5	9,7
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-2,0	-2,0
Eltérés az empagliflozinhoz képest ¹ [95%-os CI]	0,0 [-0,2; 0,3]	-
Testtömeg (kg)		
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	91,9	91,3
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-3,8	-3,7
Eltérés az empagliflozinhoz képest ¹ [95%-os CI]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
52. hét		
HbA_{1c} (%)		
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-1,3	-0,9
Eltérés az empagliflozinhoz képest ¹ [95%-os CI]	-0,4 [-0,5; -0,3] [§]	-
HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya	66 [§]	43
Testtömeg (kg)		
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-3,8	-3,6
Eltérés az empagliflozinhoz képest ¹ [95%-os CI]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

¹ Független a kezelés leállításától, illetve a mentőkezelés megkezdésétől (többszörös imputációt használó vegyes mintázati modell). * p < 0,001 (nem korrigált, 2 oldalas) a superioritásra; kontrollálva a multiplicitásra. § p < 0,05, nem kontrollálva a multiplicitásra; a „HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya” esetében, a p-érték az esélyhányadosra vonatkozik.

PIONEER 3 – Szemaglutid vs. szitagliptin, mindkettő metforminnal vagy metforminnal és szulfonilureával kombinálva

Egy 78 hetes, kettős vak, kettős vakkézsítményes klinikai vizsgálatban 1864 fő, 2-es típusú diabeteses beteget randomizáltak napi egyszeri 3 mg szemaglutid-, 7 mg szemaglutid-, 14 mg szemaglutid- vagy 100 mg szitagliptin-kezelésre, melyek mindegyikét csupán metforminnal vagy pedig metforminnal és szulfonilureával kombinálva alkalmazták. A HbA_{1c} és a testtömeg csökkenése a klinikai vizsgálat 78 hete alatt fennmaradt.

4. táblázat: Egy 78 hetes klinikai vizsgálat eredményei, amelyben a szemaglutidot szitagliptinnel hasonlították össze (PIONEER 3)

	Szemaglutid 7 mg	Szemaglutid 14 mg	Szitagliptin 100 mg
Teljes elemzési halmaz (N)	465	465	467
26. hét			
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	8,4	8,3	8,3
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-1,0	-1,3	-0,8
Eltérés a szitagliptinhez képest ¹ [95%-os CI]	-0,3 [-0,4; -0,1]*	-0,5 [-0,6; -0,4]*	-
HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya	44 [§]	56 [§]	32
Éhomi plazmaglükóz (mmol/l)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	9,4	9,3	9,5
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-1,2	-1,7	-0,9
Eltérés a szitagliptinhez képest ¹ [95%-os CI]	-0,3 [-0,6; 0,0] [§]	-0,8 [-1,1; -0,5] [§]	-
Testtömeg (kg)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	91,3	91,2	90,9
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-2,2	-3,1	-0,6
Eltérés a szitagliptinhez képest ¹ [95%-os CI]	-1,6 [-2,0; -1,1]*	-2,5 [-3,0; -2,0]*	-
78. hét			
HbA_{1c} (%)			
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-0,8	-1,1	-0,7
Eltérés a szitagliptinhez képest ¹ [95%-os CI]	-0,1 [-0,3; -0,0]	-0,4 [-0,6; -0,3] [§]	-
HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya	39 [§]	45 [§]	29
Testtömeg (kg)			
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-2,7	-3,2	-1,0
Eltérés a szitagliptinhez képest ¹ [95%-os CI]	-1,7 [-2,3; -1,0] [§]	-2,1 [-2,8; -1,5] [§]	-

¹ Független a kezelés leállításától, illetve a mentőkezelés megkezdésétől (többszörös imputációt használó vegyes mintázatu modell). * p < 0,001 (nem korrigált, 2 oldalas) a superioritásra; kontrollálva a multiplicitásra. [§] p < 0,05, nem kontrollálva a multiplicitásra); a „HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya” esetében, a p-érték az esélyhányadosra vonatkozik.

PIONEER 4 – Szemaglutid vs. liraglutid és placebo, mindegyik metforminnal vagy metforminnal és valamilyen SGLT2-gátlóval kombinálva

Egy 52 hetes, kettős vak, kettős vakkészítményes klinikai vizsgálatban 711 fő, 2-es típusú diabeteses beteget randomizáltak napi egyszeri 14 mg szemaglutid-, 1,8 mg liraglutid subcutan injekció vagy placebo kezelésre, melyek mindegyikét csupán metforminnal vagy pedig metforminnal és valamilyen SGLT2-gátlóval kombinálva alkalmazták.

5. táblázat: Egy 52 hetes klinikai vizsgálat eredményei, amelyben a szemaglutidot liraglutiddal és placebóval hasonlították össze (PIONEER 4)

	Szemaglutid 14 mg	Liraglutid 1,8 mg	Placebo
Teljes elemzési halmaz (N)	285	284	142
26. hét			
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	8,0	8,0	7,9
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-1,2	-1,1	-0,2
Eltérés a liraglutidhoz képest ¹ [95%-os CI]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-	-
Eltérés a placebóhoz képest ¹ [95% CI]	-1,1 [-1,2; -0,9]*	-	-
HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya	68 ^{§,a}	62	14
Éhomi plazmaglükóz (mmol/l)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	9,3	9,3	9,2
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-2,0	-1,9	-0,4
Eltérés a liraglutidhoz képest ¹ [95%-os CI]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Eltérés a placebóhoz képest ¹ [95%-os CI]	-1,6 [-2,0; -1,3] [§]	-	-
Testtömeg (kg)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	92,9	95,5	93,2
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-4,4	-3,1	-0,5
Eltérés a liraglutidhoz képest ¹ [95%-os CI]	-1,2 [-1,9; -0,6]*	-	-
Eltérés a placebóhoz képest ¹ [95% CI]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-
52. hét			
HbA_{1c} (%)			
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-1,2	-0,9	-0,2
Eltérés a liraglutidhoz képest ¹ [95%-os CI]	-0,3 [-0,5; -0,1] [§]	-	-
Eltérés a placebóhoz képest ¹ [95%-os CI]	-1,0 [-1,2; -0,8] [§]	-	-
HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya	61 ^{§,a}	55	15
Testtömeg (kg)			
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-4,3	-3,0	-1,0
Eltérés a liraglutidhoz képest ¹ [95%-os CI]	-1,3 [-2,1; -0,5] [§]	-	-
Eltérés a placebóhoz képest ¹ [95%-os CI]	-3,3 [-4,3; -2,4] [§]	-	-

¹ Független a kezelés leállításától, illetve a mentőkezelés megkezdésétől (többszörös imputációt használó vegyes mintázatu modell). * p < 0,001 (nem korrigált, 2 oldalas) a superioritásra; kontrollálva a multiplicitásra. [§] p < 0,05, nem kontrollálva a multiplicitásra; a „HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya” esetében, a p-érték az esélyhányadosra vonatkozik.

PIONEER 5 – Szemaglutid vs. placebo, mindkettő csak bázisinzulinnal vagy metforminnal + bázisinzulinnal kombinálva, vagy pedig metforminnal és/vagy szulfonilureával kombinálva, közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél

Egy 26 hetes, kettős vak klinikai vizsgálatban 324 fő, 2-es típusú diabeteses, közepes fokú vesekárosodásban (eGFR 30-59 ml/perc/1,73 m²) szenvedő beteget randomizáltak napi egyszeri 14 mg szemaglutid vagy placebo kezelésre. A vizsgálati készítményt a beteg stabil – vizsgálat előtti – antidiabetikus kezelési sémája mellett alkalmazták.

6. táblázat: Egy 26 hetes klinikai vizsgálat eredményei, amelyben a szemaglutidot placebóval hasonlították össze, 2-es típusú diabeteses, közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegek körében (PIONEER 5)

	Szemaglutid 14 mg	Placebo
Teljes elemzési halmaz (N)	163	161
HbA_{1c} (%)		
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	8,0	7,9
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-1,0	-0,2
Eltérés a placebóhoz képest ¹ [95%-os CI]	-0,8 [-1,0; -0,6]*	-
HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya	58 [§]	23
Éhomi plazmaglükóz (mmol/l)		
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	9,1	9,1
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-1,5	-0,4
Eltérés a placebóhoz képest ¹ [95%-os CI]	-1,2 [-1,7; -0,6] [§]	-
Testtömeg (kg)		
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	91,3	90,4
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-3,4	-0,9
Eltérés a placebóhoz képest ¹ [95%-os CI]	-2,5 [-3,2; -1,8]*	-

¹ Független a kezelés leállításától, illetve mentőkezelés megkezdésétől (többszörös imputációt használó vegyes mintázatu modell). * p < 0,001 (nem korrigált, 2 oldalas) a szuperioritásra; kontrollálva a multiplicitásra. [§] p < 0,05, nem kontrollálva a multiplicitásra; a „HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya” esetében, a p-érték az esélyhányadosra vonatkozik.

PIONEER 7 – Szemaglutid vs. szitagliptin, mindkettő metforminnal, SGLT2-gátlókkal, szulfonilureával vagy tiazolidindionokkal kombinálva. Flexibilis dózisbeállító vizsgálat
Egy 52 hetes, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban 504 fő, 2-es típusú diabeteses beteget randomizáltak szemaglutid- (napi egyszeri 3 mg, 7 mg és 14 mg flexibilis dózisbeállítással) vagy napi egyszeri 100 mg szitagliptin-kezelésre, amelyek mindegyikét 1-2 orális vércukorcsökkentő gyógyszerrel kombinálva alkalmazták (metformin, SGLT2-gátlók, szulfonilurea vagy tiazolidindionok). A szemaglutid dózisát 8 hetente módosították a beteg glykaemiás válasza és toleranciája alapján. A szitagliptin 100 mg-os dózisát változatlanul hagyták. A szemaglutid hatásosságát és biztonságosságát az 52. héten értékelték ki.

Az 52. héten a 3 mg, 7 mg, illetve 14 mg szemaglutid-dózist kapó betegek aránya kb. 10%, 30%, illetve 60% volt.

7. táblázat: Egy 52 hetes, flexibilis dózisbeállító klinikai vizsgálat eredményei, amelyben a szemaglutidot szitagliptinnel hasonlították össze (PIONEER 7)

	Szemaglutid Flexibilis dózis	Szitagliptin 100 mg
Teljes elemzési halmaz (N)	253	251
HbA_{1c} (%)		
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	8,3	8,3
HbA _{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya	58*	25

	Szemaglutid Flexibilis dózis	Szitagliptin 100 mg
Testtömeg (kg)		
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	88,9	88,4
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-2,6	-0,7
Eltérés a szitagliptinhez képest ¹ [95%-os CI]	-1,9 [-2,6; -1,2]*	-

¹ Független a kezelés leállításától (a flexibilis szemaglutid dózist kapó betegek 16,6%-a és a szitagliptint kapó betegek 9,2%-a, amiből 8,7%, illetve 4,0% volt nemkívánatos esemény miatt), illetve a mentőkezelés megkezdésétől (többszörös imputációt használó vegyes mintázatu modell). * p < 0,001 (nem korrigált, 2 oldalas) a szuperioritásra; kontrollálva a multiplicitásra (a „HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya” esetében, a p-érték az esélyhányadosra vonatkozik).

PIONEER 8 – Szemaglutid vs. placebo, mindkettő inzulinnal kombinálva, metforminnal vagy metformin nélkül

Egy 52 hetes, kettős vak klinikai vizsgálatban 731 fő, metformint szedő vagy nem szedő és (bázis, bázis/bólus vagy premix) inzulinnal nem megfelelően kontrollált, 2-es típusú diabeteses beteget randomizáltak napi egyszeri 3 mg szemaglutid-, 7 mg szemaglutid-, 14 mg szemaglutid- vagy placebo-kezelésre.

8. táblázat: Egy 52 hetes klinikai vizsgálat eredményei, amelyben a szemaglutidot placebóval hasonlították össze, inzulinnal kombinálva (PIONEER 8)

	Szemaglutid 7 mg	Szemaglutid 14 mg	Placebo
Teljes elemzési halmaz (N)	182	181	184
26. hét (az inzulindózis a vizsgálat megkezdésekor alkalmazott szinten maximálva)			
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	8,2	8,2	8,2
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-0,9	-1,3	-0,1
Eltérés a placebóhoz képest ¹ [95%-os CI]	-0,9 [-1,1; -0,7]*	-1,2 [-1,4; -1,0]*	-
HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya	43 [§]	58 [§]	7
Éhomi plazmaglükóz (mmol/l)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	8,5	8,3	8,3
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-1,1	-1,3	0,3
Eltérés a placebóhoz képest ¹ [95%-os CI]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,2; -1,1] [§]	-
Testtömeg (kg)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	87,1	84,6	86,0
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-2,4	-3,7	-0,4
Eltérés a placebóhoz képest ¹ [95%-os CI]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-
52. hét (az inzulindózis nem volt maximálva)⁺			
HbA_{1c} (%)			
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-0,8	-1,2	-0,2
Eltérés a placebóhoz képest ¹ [95%-os CI]	-0,6 [-0,8; -0,4] [§]	-0,9 [-1,1; -0,7] [§]	-

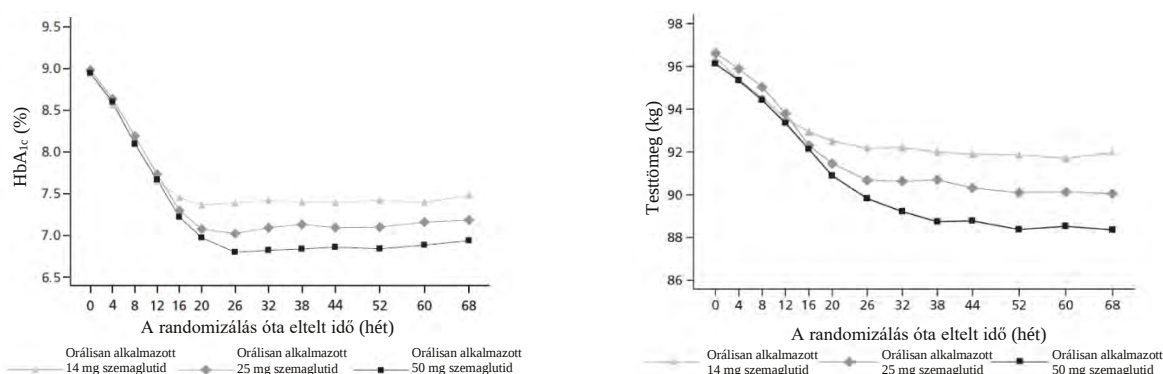
	Szemaglutid 7 mg	Szemaglutid 14 mg	Placebo
HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya	40 [§]	54 [§]	9
Testtömeg (kg)			
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-2,0	-3,7	0,5
Eltérés a placebohoz képest ¹ [95%-os CI]	-2,5 [-3,6; -1,4] [§]	-4,3 [-5,3; -3,2] [§]	-

¹ Független a kezelés leállításától, illetve a mentőkezelés megkezdésétől (többszörös imputációt használó vegyes mintázatu modell). * p < 0,001 (nem korrigált, 2 oldalas) a superioritásra; kontrollálva a multiplicitásra. § p < 0,05, multiplicitásra nem kontrollálva); a „HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya” esetében, a p-érték az esélyhányadosra vonatkozik.
⁺ Az 52. hétre az inzulin napi összdózisa statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt a szemaglutiddal, mint a placeboval.

PIONEER PLUS – A 25 mg-os és 50 mg-os szemaglutid hatásossága és biztonságossága a napi egyszer 14 mg-os dózisban alkalmazott szemaglutidhoz képest, 2-es típusú diabeteses betegeknél
Egy 68-hetes kettős vak klinikai vizsgálatban 1606 olyan 2-es típusú diabetesben szenvedő beteget, akik 1–3 orális antidiabetikum (metformin, szulfonilurea, SGLT-2-inhibitor vagy DPP-4-gátló*) stabil dózisát szedte, napi egyszeri vagy 14 mg vagy 25 mg vagy 50 mg szemaglutid fenntartó dózissra randomizáltak.

* A DPP-4-gátló adását a randomizáláskor leállították.

A napi egyszeri 25 mg-os és az 50 mg-os szemaglutiddal végzett kezelés szuperiornak bizonyult a 14 mg-os szemaglutidhoz viszonyítva a HbA_{1c}-csökkenés és a testtömegcsökkenés szempontjából (lásd 9. táblázat). A 68. heti adatok alátámasztják az orálisan alkalmazott 14 mg-os, 25 mg-os és 50 mg-os szemaglutid megtartott hatását a HbA_{1c}-re és a testtömegre (lásd 1. ábra).



1. ábra A HbA_{1c} és a testtömeg (kg) átlaga a kiindulástól a 68. hétig

9. táblázat A 25 mg és az 50 mg szemaglutidot a 14 mg szemaglutiddal összehasonlító 52 hetes klinikai vizsgálat (PIONEER PLUS) eredményei

	Szemaglutid 14 mg ² (Bioegyenértékű a 9 mg-ossal)	Szemaglutid 25 mg	Szemaglutid 50 mg
Teljes elemzési készlet (N)	536	535	535
52. hét			
HbA_{1c} (%)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	8,9	9,0	8,9
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-1,5	-1,8	-2,0
Eltérés a Rybelsus 14 mg-hoz képest ¹ [95%-os CI]		-0,27 [-0,42; -0,12]*	-0,53 [-0,68; -0,38]*
HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya	39,0 [§]	50,5 [§]	63,0 [§]
HbA_{1c} ≤ 6,5% eredményt elérő betegek (%-os) aránya	25,8 [§]	39,6 [§]	51,2 [§]
Éhomi plazmaglükóz (mmol/l)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	10,8	11,0	10,8
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-2,3	-2,8	-3,2
Eltérés a Rybelsus 14 mg-hoz képest ¹ [95%-os CI]		-0,46 [-0,79; -0,13] [§]	-0,82 [-1,15; -0,49] [§]
Testtömeg (kg)			
A vizsgálat megkezdésekor mért érték	96,4	96,6	96,1
Változás a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest ¹	-4,4	-6,7	-8,0
Eltérés a Rybelsus 14 mg-hoz képest ¹ [95%-os CI]		-2,32 [-3,11; -1,53]*	-3,63 [-4,42; -2,84]*

¹ Független a kezelés leállításától, illetve a mentőkezelés megkezdésétől (többszörös imputációt használó vegyes mintázati modell). * p < 0,001 (nem korrigált, 2 oldalas) a superioritásra; kontrollálva a multiplicitásra. [§] p < 0,05, multiplicitásra nincs kontrollálva); a „HbA_{1c} < 7,0% eredményt elérő betegek (%-os) aránya” esetében, a p-érték az esélyhányadosra vonatkozik.

² Igazolták a 9 mg-os tabletták bioegyenértékűségét a 14 mg-os tablettákkal, lásd 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok.

Cardiovascularis értékelés

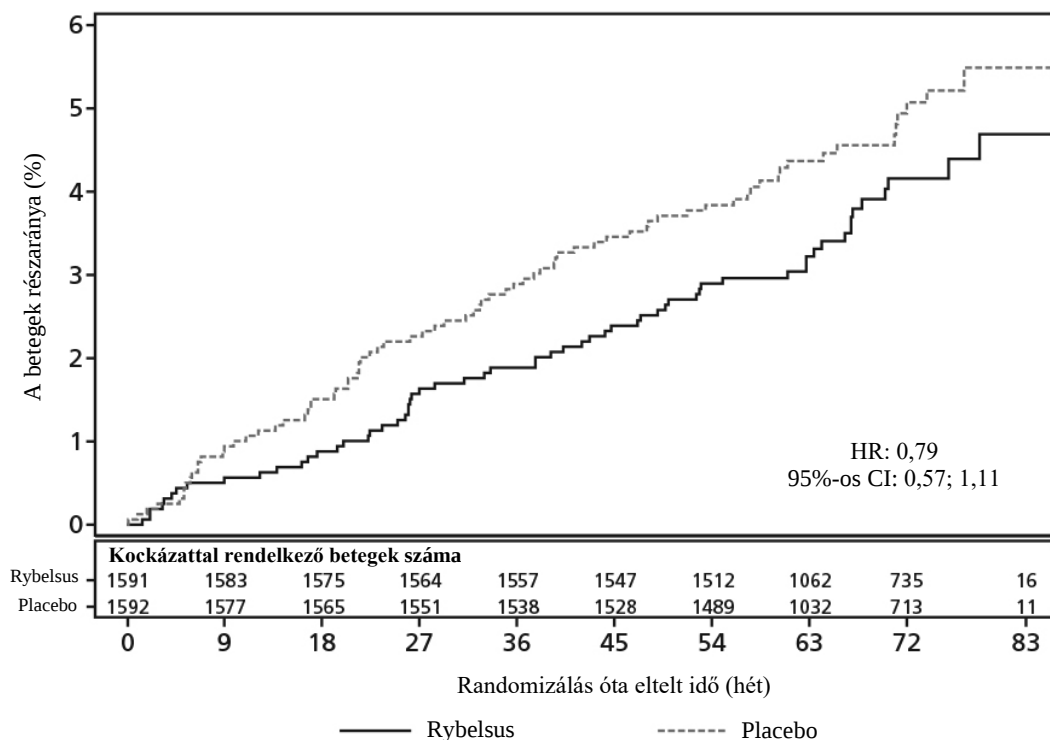
Egy kettős vak klinikai vizsgálatban (PIONEER 6) 3183 fő, 2-es típusú diabeteses, magas cardiovascularis kockázatú beteget randomizáltak napi egyszeri Rybelsus 14 mg vagy placebo kezelésre a standard kezelés kiegészítéseként. A megfigyelési szakasz hosszának átlaga 16 hónap volt.

Az elsődleges végpont a randomizálástól az első jelentős nemkívánatos cardiovascularis eseményig (MACE – major adverse cardiovascular events): cardiovascularis elhalálozásig, nem fatális myocardialis infarctusig vagy nem fatális stroke-ig eltelt idő volt.

A vizsgálatba beválasztható betegek köre a következő volt: 50 éves vagy idősebb személyek, már fennálló cardiovascularis betegséggel és/vagy krónikus vesebetegséggel, vagy pedig 60 éves vagy idősebb személyek, csupán cardiovascularis kockázati tényezőkkel. Összesen 1797 betegnek (56,5%) volt már fennálló cardiovascularis betegsége krónikus vesebetegség nélkül, 354 betegnek (11,1%) csak krónikus vesebetegsége volt, és 544 betegnek (17,1%) volt cardiovascularis betegsége és vesebetegsége egyaránt. 488 betegnél (15,3%) csak cardiovascularis kockázati tényezők álltak fenn. A vizsgálat kezdetekor az átlagéletkor 66 év volt; a betegek 68%-a volt férfi. A diabetes fennállásának

átlagos időtartama 14,9 év volt, a testtömegindex (BMI) átlaga pedig 32,3 kg/m² volt. Stroke (11,7%) és myocardialis infarctus (36,1%) szerepelt az anamnézisben.

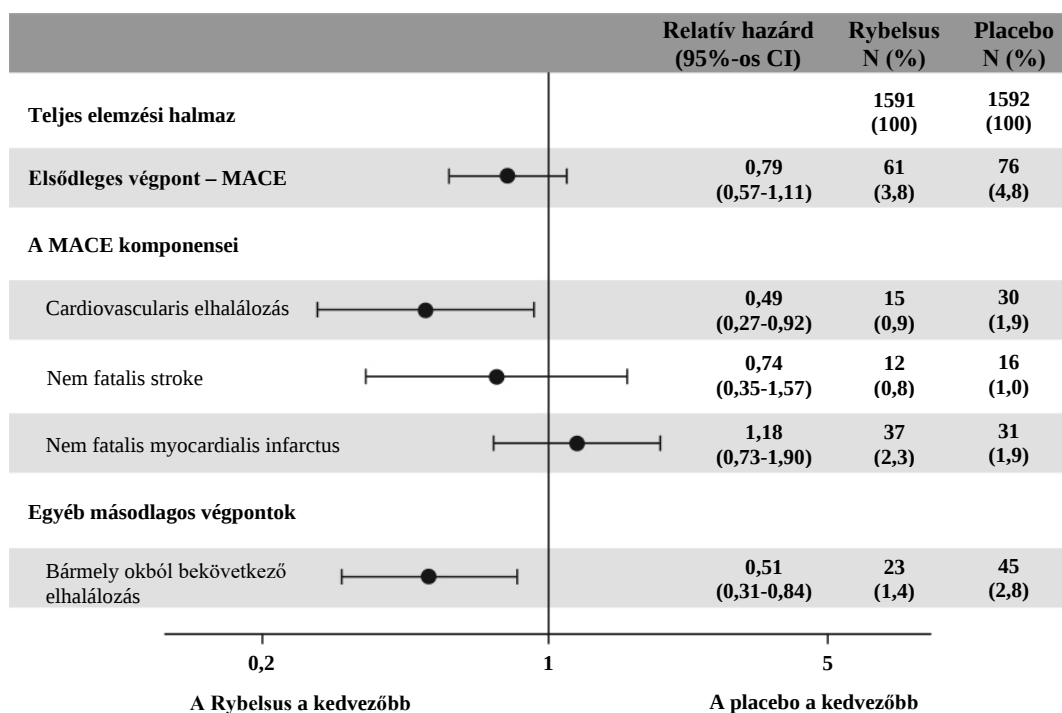
Az első MACE teljes száma 137 volt, ebből 61 (3,8%) a szemaglutid, míg 76 (4,8%) a placebo esetében. Az első MACE bekövetkezéséig eltelt idő elemzése alapján a relatív hazard 0,79 volt [0,57; 1,11]_{95% CI}.



Az elsődleges kimenetel (cardiovascularis okból bekövetkező halálozásból, nem fatális myocardialis infarctusból és nem fatális stroke-ból álló összetett végpont) kumulatív incidenciáinak görbéje, ahol a nem cardiovascularis okból bekövetkező halál szerepel kompetitív kockázatként. Rövidítések: CI: konfidencia intervallum, HR: relatív hazard

2. ábra: MACE első előfordulásának kumulatív incidenciája a PIONEER 6 vizsgálatban

A PIONEER 6 klinikai vizsgálat elsődleges összetett végpontjára és annak komponenseire kifejtett kezelési hatást mutatja a 3. ábra.



3. ábra: Az elsődleges összetett végpontra és annak komponenseire, valamint a bármely okból bekövetkező elhalálozásra kifejtett kezelési hatás (PIONEER 6)

Testtömeg

A kezelés befejezését követően a betegek 27% – 65,7%-a ért el $\geq 5\%$ és 6% – 34,7%-a ért el $\geq 10\%$ testtömegcsökkenést a szemaglutiddal, szemben az aktív komparatorral kezelt betegek 12% – 39%-ával illetve 2% – 8%-ával.

Vérnyomás

A szemaglutid-kezelés a szisztolés vérnyomást 2 - 7 Hgmm-rel csökkentette.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Rybelsus vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően 2-es típusú diabetes esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A szemaglutid tabletták kétfajta összetételben állnak rendelkezésre:

- 1,5 mg, 4 mg és 9 mg (kerek tabletta)
- 3 mg, 7 mg és 14 mg (ovális tabletta)

Hasonló hatásosság és biztonságosság várható a kétféle összetétel esetén. A kétféle összetétel bioegyenértékű dózisa az alábbi táblázatban láthatóak:

10. táblázat A kétfajta orális összetétel azonos hatása

Dózis	Egy kerek tabletta		Egy ovális tabletta
Kezdődózis	1,5 mg	Azonos hatású	3 mg
Fenntartó dózis	4 mg	Azonos hatású	7 mg
	9 mg	Azonos hatású	14 mg

Felszívódás

Az orálisan alkalmazott szemaglutidot alacsony biohasznosulás és variabilis felszívódás jellemzi. Az ajánlott adagolási rend szerinti alkalmazás párosulva a hatóanyag hosszú felezési idejével csökkenti az expozíció naponkénti ingadozását.

A szemaglutid farmakokinetikáját alaposan jellemezték már egészséges alanyoknál és 2-es típusú diabeteses betegeknél egyaránt. Az orális beadást követően a szemaglutid megközelítőleg 1 óra múlva érte el a maximális plazmakoncentrációt. A dinamikus egyensúlyi expozíció napi egyszeri beadás mellett 4-5 hét után alakult ki. 2-es típusú diabeteses betegeknél az átlagos dinamikus egyensúlyi koncentráció megközelítőleg az alábbiak szerint alakult:

7 mg: Az átlagos koncentráció 7 nmol/l volt a 7 mg szemaglutiddal kezelt betegek 90%-ánál, ahol az átlagos koncentráció 2 és 22 nmol/l között volt.

14 mg: Az átlagos koncentráció 15 nmol/l volt a 14 mg szemaglutiddal kezelt betegek 90%-ánál, ahol az átlagos koncentráció 4 és 45 nmol/l között volt.

25 mg: Az átlagos koncentráció 47 nmol/l volt a 25 mg szemaglutiddal kezelt betegek 90%-ánál, ahol az átlagos koncentráció 11 és 142 nmol/l között volt.

50 mg: Az átlagos koncentráció 92 nmol/l volt az 50 mg szemaglutiddal kezelt betegek 90%-ánál, ahol az átlagos koncentráció 23 és 279 nmol/l között volt.

A szemaglutid szisztémás expozíciója a dózissal arányosan nőtt az egyes összetételfajtákon belül (azaz a 7 mg és a 14 mg között, valamint a 25 mg és az 50 mg között), miközben a biohasznosulás nagyobb volt a 25 mg és az 50 mg hatáserősségek esetében.

In vitro adatok alapján a nátrium-szalkaprozát elősegíti a szemaglutid felszívódását. A szemaglutid túlnyomórészt a gyomorból szívódik fel.

A szemaglutid becsült biohasznosulása orális alkalmazás után kb. 1% a 3 mg-os, a 7 mg-os és a 14 mg-os hatáserősség és legfeljebb 2% a 25 mg-os és 50 mg-os hatáserősség esetében. A felszívódás egyének közötti variabilitása magas. (A variációs koefficiens kb. 100% volt.) A biohasznosulás egyénen belüli variabilitására vonatkozó becslés nem megbízható.

A szemaglutid felszívódása csökken, ha étellel vagy nagy mennyiségű vízzel veszik be. Különböző adagolási terveket vizsgáltak a szemaglutid esetében. A vizsgálatok azt mutatták, hogy a bevétel előtti és a bevétel utáni hosszabb éhomi időtartam nagyobb mértékű felszívódást eredményez. (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

2-es típusú diabeteses betegeknél a becsült abszolút eloszlási térfogat kb. 8 l. A szemaglutid nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez (> 99%).

Biotranszformáció

A szemaglutid a peptidgerinc proteolitikus hasításával és a zsírsav-oldallánc sorozatos béta oxidációjával metabolizálódik. Úgy tűnik, hogy a neutrális endopeptidáz (NEP) enzim részt vesz a szemaglutid metabolizmusában.

Elimináció

A szemaglutiddal kapcsolatos anyagok elsődleges kiválasztási útvonala a vizelet és a széklet. A felszívódott dózis kb. 3%-a ürült ki változatlan formában a vizelettel.

A kb. 1 hetes eliminációs felezési idő miatt a szemaglutid az utolsó dózistól számítva kb. még 5 hétig van jelen a keringésben. 2-es típusú diabeteses betegeknél a szemaglutid clearance kb. 0,04 l/h volt.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Klinikai vizsgálatokból származó adatok alapján az életkor nem befolyásolja a szemaglutid farmakokinetikáját; a vizsgált legidősebb beteg 92 éves volt.

Nem

A beteg neme klinikailag nem befolyásolta érdemben a szemaglutid farmakokinetikáját.

Rassz és etnikum

A rassz (fehér, fekete vagy afroamerikai, ázsiai) és az etnikum (spanyol vagy latin, nem spanyol vagy nem latin) klinikai értelemben nem befolyásolta a szemaglutid farmakokinetikáját.

Testtömeg

A testtömeg befolyásolta a szemaglutid expozícióját. A nagyobb testtömeg alacsonyabb expozícióval járt együtt. A szemaglutid elegendő szisztémás expozíciót biztosított a klinikai vizsgálatokban kiértékelt 40-212 kg testtömegtartományban.

Veseelégtelenség

A veseelégtelenség klinikailag nem befolyásolta érdemben a szemaglutid farmakokinetikáját. Egy, 10 egymást követő napon át napi egyszeri szemaglutid dózissal végzett klinikai vizsgálatban a szemaglutid farmakokinetikáját különböző fokú (enyhe, közepes, súlyos fokú és dializált végstádiumú) veseelégtelenségben értékelték, normál vesefunkciójú betegekével összehasonlítva. Ugyanezt mutatták ki 2-es típusú diabetesben és veseelégtelenségben szenvedő betegeknél IIIa fázisú vizsgálatok adatai alapján.

Májelégtelenség

A májelégtelenség klinikailag nem befolyásolta érdemben a szemaglutid farmakokinetikáját. Egy, 10 egymást követő napon át napi egyszeri szemaglutid dózissal végzett vizsgálatban a szemaglutid farmakokinetikáját különböző (enyhe, közepes vagy súlyos) fokú májelégtelenségben értékelték, normál májfunkciójú betegekével összehasonlítva.

Felső emésztőrendszeri betegség

Felső emésztőrendszeri betegség (chronikus gastritis és/vagy gastroesophagealis reflux betegség) klinikailag nem befolyásolta érdemben a szemaglutid farmakokinetikáját. Egy, 10 egymást követő napon át napi egyszeri szemaglutid dózissal végzett vizsgálatban 2-es típusú diabeteses, felső emésztőrendszeri betegségben is szenvedő, illetve ilyenben nem szenvedő betegeknél értékelték a farmakokinetikát. Ugyanezt mutatták ki 2-es típusú diabetesben és felső emésztőrendszeri betegségben szenvedő betegeknél IIIa fázisú vizsgálatok adatai alapján.

Gyermekek és serdülők

A szemaglutidot nem vizsgálták gyermekek és serdülők körében.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A rágszálóknál megfigyelt nem letális C-sejtes pajzsmirigy-tumorsejtek a GLP-1-receptor-agonisták osztályhatásai. Egerek és patkányok 2 évig tartó karcinogenitási vizsgálataiban során a szemaglutid nem letális C-sejtes pajzsmirigy-tumorsejteket okozott klinikailag releváns expozíciók esetén. A kezeléssel összefüggő egyéb tumort nem észleltek. A rágszálók C-sejtes tumorsejtjeit egy olyan nem genotoxikus, specifikus GLP-1-receptor által közvetített mechanizmus okozza, amelyre a rágszálók különösen érzékenyek. Ennek jelentősége az emberre vonatkoztatva alacsonynak minősíthető, de teljesen nem zárható ki.

Patkányokkal végzett termékenységi vizsgálatokban a szemaglutid nem volt hatással a párzó képességre, illetve a hím patkányok termékenységre. Nőstény patkányoknál az ivarzási ciklus meghosszabbodását és a *sárgatest* (peteérés) enyhe csökkenését figyelték meg olyan dózisok esetén, amelyek maternális testtömegcsökkenést okoztak.

Patkányokkal végzett embryo-foetalis fejlődési vizsgálatokban a szemaglutid a klinikailag releváns expozíciónál kisebb expozíció esetén is okozott embriotoxicitást. A szemaglutid határozott maternális testtömegcsökkenést okozott, és csökkent az embriók túlélése és növekedése is. A patkánymagzatoknál jelentős csontrendszeri és zsigeri malformációkat észleltek, többek között a hosszú csontokra, a bordákra, a csigolyákra, a farokra, a vérerekre és az agykamrákra kifejtett hatásokat. Mechanisztikus kiértékelések azt mutatták, hogy az embriotoxicitásban az embryo felé a petezsákon át irányuló tápanyagellátás GLP-1-receptor által közvetített romlása játszik szerepet. Mivel a petezsák anatómiája és funkciója fajoként eltérő, és mivel a főemlős majmok petezsákjában hiányzik a GLP-1-receptor expressziója, ez a mechanizmus humán vonatkozásban valószínűleg nem releváns. Ennek ellenére a szemaglutid magzatra gyakorolt közvetlen hatását nem lehet kizárni.

Nyulakkal és közönséges makákókkal végzett fejlődési toxicitási vizsgálatokban a vemhesség elvesztésének emelkedését és a magzati rendellenességek incidenciájának enyhe emelkedését észlelték klinikailag releváns expozícióknál. Ezek a leletek egybeestek a maternális testtömeg jelentős, akár 16%-os csökkenésével. Nem ismert, hogy ezek a hatások a GLP-1 közvetlen hatásaként a csökkent maternális táplálékfogyasztással kapcsolatosak-e.

Közönséges makákóknál kiértékeltek a postnatális növekedést és fejlődést. Elléskor az utódok némileg kisebbek voltak, de a szoptatási időszakban behozták a lemaradást.

Fiatal patkányoknál a szemaglutid késleltette a nemi érést mind hím, mind nőstény egyedek esetén. Ez a késés nem volt hatással egyik nem termékenységre, illetve reprodukív kapacitására sem, és nem befolyásolta azt sem, hogy a nőstények képesek-e megtartani a vemhességet.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

3 mg, 7 mg és 14 mg:
nátrium-szalkaprozát
povidon K90
mikrokristályos cellulóz
magnézium-sztearát

25 mg és 50 mg:
nátrium-szalkaprozát
magnézium-sztearát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tartandó. Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alu/Alu buborékcsomagolás.

Kiszerelési egységek: 10, 30, 60, 90 és 100 tabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. április 3.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2024. november 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

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

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

Novo Nordisk Pharmaceutical Industries Inc.
3612 Powhatan Road
Clayton
North Carolina 27527-9217
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rybelsus 1,5 mg tabletta
szemaglutid

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

1,5 mg szemaglutidot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátriumot tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 tabletta
30 tabletta
60 tabletta
90 tabletta
100 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő bevitelre.
Hogyan kell bevenni a Rybelsus tablettát?
Éhgyomorra vegye be, az ajánlott legalább 8 órás étkezés nélküli időtartam eltelte után.
A tablettát egészben nyelje le egy korty (legfeljebb 1,2 dl) vízzel. A tablettát ne törje több részre, ne törje porrá és ne rágja szét!
Várjon legalább 30 percet, mielőtt bármit enne vagy inna, illetve szájon át bármilyen egyéb gyógyszert bevenne.

Nyomja le és nyomja hátra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buborécsomagolásában tartandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

rybelsus 1,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rybelsus 1,5 mg tabletta
szemaglutid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novo Nordisk A/S

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rybelsus 3 mg tabletta
szemaglutid

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

3 mg szemaglutidot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátriumot tartalmaz.
További információért lásd a betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 tabletta
30 tabletta
60 tabletta
90 tabletta
100 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő bevitelre.
Hogyan kell bevenni a Rybelsus tablettát?
Éhgyomorra vegye be, az ajánlott legalább 8 órás étkezés nélküli időtartam eltelte után.
A tablettát egészben nyelje le egy korty (legfeljebb 1,2 dl) vízzel. A tablettát ne törje több részre, ne törje porrá és ne rágja szét!
Várjon legalább 30 percet, mielőtt bármit enne vagy inna, illetve szájon át bármilyen egyéb gyógyszert bevenne.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buborécsomagolásában tartandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

rybelsus 3 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rybelsus 3 mg tabletta
szemaglutid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novo Nordisk A/S

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rybelsus 4 mg tabletta
szemaglutid

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

4 mg szemaglutidot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátriumot tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 tabletta
30 tabletta
60 tabletta
90 tabletta
100 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő bevitelre.
Hogyan kell bevenni a Rybelsus tablettát?
Éhgyomorra vegye be, az ajánlott legalább 8 órás étkezés nélküli időtartam eltelte után.
A tablettát egészben nyelje le egy korty (legfeljebb 1,2 dl) vízzel. A tablettát ne törje több részre, ne törje porrá és ne rágja szét!
Várjon legalább 30 percet, mielőtt bármit enne vagy inna, illetve szájon át bármilyen egyéb gyógyszert bevenne.

Nyomja le és nyomja hátra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásában tartandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

rybelsus 4 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rybelsus 4 mg tabletta
szemaglutid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novo Nordisk A/S

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rybelsus 7 mg tabletta
szemaglutid

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

7 mg szemaglutidot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátriumot tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 tabletta
30 tabletta
60 tabletta
90 tabletta
100 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő bevitelre.
Hogyan kell bevenni a Rybelsus tablettát?
Éhgyomorra vegye be, az ajánlott legalább 8 órás étkezés nélküli időtartam eltelte után.
A tablettát egészben nyelje le egy korty (legfeljebb 1,2 dl) vízzel. A tablettát ne törje több részre, ne törje porrá és ne rágja szét!
Várjon legalább 30 percet, mielőtt bármit enne vagy inná, illetve szájon át bármilyen egyéb gyógyszert bevenne.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buborécsomagolásában tartandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

rybelsus 7 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rybelsus 7 mg tabletta
szemaglutid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novo Nordisk A/S

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rybelsus 9 mg tabletta
szemaglutid

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

9 mg szemaglutidot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátriumot tartalmaz.
További információért lásd a betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 tabletta
30 tabletta
60 tabletta
90 tabletta
100 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő bevitelre.
Hogyan kell bevenni a Rybelsus tablettát?
Éhgyomorra vegye be, az ajánlott legalább 8 órás étkezés nélküli időtartam eltelte után.
A tablettát egészben nyelje le egy korty (legfeljebb 1,2 dl) vízzel. A tablettát ne törje több részre, ne törje porrá és ne rágja szét!
Várjon legalább 30 percet, mielőtt bármit enne vagy inna, illetve szájon át bármilyen egyéb gyógyszert bevenne.

Nyomja le és nyomja hátra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buborécsomagolásában tartandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

rybelsus 9 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rybelsus 9 mg tabletta
szemaglutid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novo Nordisk A/S

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rybelsus 14 mg tabletta
szemaglutid

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

14 mg szemaglutidot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátriumot tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 tabletta
30 tabletta
60 tabletta
90 tabletta
100 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő bevitelre.
Hogyan kell bevenni a Rybelsus tablettát?
Éhgyomorra vegye be, az ajánlott legalább 8 órás étkezés nélküli időtartam eltelte után.
A tablettát egészben nyelje le egy korty (legfeljebb 1,2 dl) vízzel. A tablettát ne törje több részre, ne törje porrá és ne rágja szét!
Várjon legalább 30 percet, mielőtt bármit enne vagy inna, illetve szájon át bármilyen egyéb gyógyszert bevenne.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buborécsomagolásában tartandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

rybelsus 14 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rybelsus 14 mg tabletta
szemaglutid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novo Nordisk A/S

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rybelsus 25 mg tabletta
szemaglutid

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

25 mg szemaglutidot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátriumot tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 tabletta
30 tabletta
60 tabletta
90 tabletta
100 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő bevitelre.
Hogyan kell bevenni a Rybelsus tablettát?
Éhgyomorra vegye be, az ajánlott legalább 8 órás étkezés nélküli időtartam eltelte után.
A tablettát egészben nyelje le egy korty (legfeljebb 1,2 dl) vízzel. A tablettát ne törje több részre, ne törje porrá és ne rágja szét!
Várjon legalább 30 percet, mielőtt bármit enne vagy inna, illetve szájon át bármilyen egyéb gyógyszert bevenne.

Nyomja le és nyomja hátra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buborécsomagolásában tartandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

rybelsus 25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rybelsus 25 mg tabletta
szemaglutid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novo Nordisk A/S

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rybelsus 50 mg tabletta
szemaglutid

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

50 mg szemaglutidot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátriumot tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 tabletta
30 tabletta
60 tabletta
90 tabletta
100 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő bevitelre.
Hogyan kell bevenni a Rybelsus tablettát?
Éhgyomorra vegye be, az ajánlott legalább 8 órás étkezés nélküli időtartam eltelte után.
A tablettát egészben nyelje le egy korty (legfeljebb 1,2 dl) vízzel. A tablettát ne törje több részre, ne törje porrá és ne rágja szét!
Várjon legalább 30 percet, mielőtt bármit enne vagy inna, illetve szájon át bármilyen egyéb gyógyszert bevenne.

Nyomja le és nyomja hátra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buborécsomagolásában tartandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

rybelsus 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rybelsus 50 mg tabletta
szemaglutid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novo Nordisk A/S

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Rybelsus 1,5 mg tabletta
Rybelsus 4 mg tabletta
Rybelsus 9 mg tabletta
Rybelsus 25 mg tabletta
Rybelsus 50 mg tabletta
szemaglutid

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Rybelsus és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rybelsus szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Rybelsus tablettát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rybelsus tablettát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Rybelsus és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Rybelsus szemaglutid hatóanyagot tartalmaz. Ez egy olyan gyógyszer, ami a vércukorszint csökkentésére való.

A Rybelsus a 2-es típusú cukorbetegségben (diabéteszben) szenvedő felnőttek (18 évesek és idősebbek) kezelésére szolgál, amikor csupán a diéta és a fizikai aktivitás nem elegendő:

- önmagában szedve – amikor Ön nem szedhet metformint (a cukorbetegség kezelésére szolgáló másfajta gyógyszert), vagy
- a cukorbetegség kezelésére szolgáló más gyógyszerekkel együttesen szedve – olyan esetekben, amikor a többi gyógyszer nem elegendő ahhoz, hogy megfelelően szabályozza a vércukorszintet. Az ilyen gyógyszerek közé tartozhatnak szájon át szedendő gyógyszerek vagy injekciók (például inzulin) is.

Fontos, hogy továbbra is kövesse a kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel megbeszélte diétát és testmozgásprogramot.

Mi a 2-es típusú cukorbetegség?

A 2-es típusú cukorbetegség olyan állapot, amikor a szervezet nem termel elegendő inzulint, és a szervezet által termelt inzulin nem csökkenti a vércukorszintet megfelelően. Bizonyos esetekben a szervezet túl sok vércukrot termelhet. Ha a vércukorszint megemelkedik és hosszabb ideig magas marad, káros hatásokhoz vezethet, mint például a szívbetegségek, a vesebetegség, a szemproblémák és a keringés gyengülése a végtagokban. Ezért fontos, hogy a vércukorszintjét a normál tartományban tartsa.

2. Tudnivalók a Rybelsus szedése előtt

Ne szedje a Rybelsus tablettát

- ha allergiás a szemaglutidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Rybelsus szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az Ön által szedett gyógyszer nevét és gyártási tételszámát (a külső dobozon és a buborékcsomagoláson található) jegyezze fel, és adja meg ezt az információt is, ha mellékhatást jelent.

Általánosságban

Ez a gyógyszer nem ugyanaz mint az inzulin, és nem szabad alkalmaznia, ha:

- Önnél 1-es típusú cukorbetegsége van – (a szervezete egyáltalán nem termel inzulint),
- diabéteszes ketoacidózis alakul ki Önnél – ez a cukorbetegség egyik szövődménye, amely magas vércukorszinttel, légzési nehézséggel, zavartsággal, kínzó szomjúsággal, édeskés szagú lehelettel, valamint édes vagy fémcsíz ízzel jár.

Ha tudja, hogy olyan műtét előtt áll, amelyet érzéstelenítéssel (altatással) végeznek, kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát, hogy Rybelsus tablettát alkalmaz.

A gyomorral valamint a bélrendszerrel kapcsolatos problémák és kiszáradás

Az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés során émelyeghet (hányingere lehet), hányhat vagy hasmenése lehet. Ezek a mellékhatások kiszáradást (folyadékvesztést) okozhatnak. Fontos, hogy elegendő mennyiségű folyadék ivásával elkerülje a kiszáradást. Ez különösen olyankor fontos, ha Önnél veseproblémái is vannak. Ha bármilyen kérdése vagy aggálya van, mondja el kezelőorvosának.

Erős, nem múló gyomortáji fájdalom, amelynek oka akut hasnyálmirigy-gyulladás is lehet

Ha erős és nem múló fájdalmat érez gyomortájékon, azonnal forduljon orvoshoz, ez ugyanis hasnyálmirigy-gyulladás (akut pankreatitisz) jele is lehet.

Alacsony vércukorszint (hipoglikémia)

Fokozhatja az alacsony vércukorszint (hipoglikémia) kockázatát, ha a Rybelsus tablettát egy szulfonilurea hatóanyagú gyógyszerrel együtt szedi vagy inzulinnal együtt alkalmazza. Az alacsony vércukorszint figyelmeztető jeleivel kapcsolatban lásd a 4. pontot.

Kezelőorvosa megkérheti Önt vércukorszintje mérésére. Ez segít annak eldöntésében, hogy módosítani kell-e a szulfonilurea vagy az inzulin adagját az alacsony vércukorszint kockázatának csökkentése érdekében.

Diabéteszes szembetegség (retinopátia)

A vércukorszint szabályozásának gyors javulása a diabéteszes szembetegség átmeneti romlásához vezethet. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél diabéteszes szembetegsége van és a gyógyszerrel való kezelés alatt problémát tapasztal a szemével kapcsolatban.

A szervezet válasza a kezelésre

Ha a szemaglutid-kezelésre adott válasz elmarad a várttól, annak az alacsony felszívódás lehet az oka, amit a felszívódás mértékének változékonysága és az alacsony abszolút biohasznosulás okozhat. Kövesse a 3. pontban található utasításokat, hogy a szemaglutid kifejthesse az optimális hatást.

Gyermekek és serdülők

Ennek a gyógyszernek az alkalmazása nem ajánlott gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők számára, mert a biztonságosságát és a hatásosságát ebben a korcsoportban még nem igazolták.

Egyéb gyógyszerek és a Rybelsus

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy a nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha olyan gyógyszert alkalmaz, amely az alábbi hatóanyagok valamelyikét tartalmazza:

- A pajzsmirigybetegek kezelésére szolgáló levotiroxint. Ez azért fontos, mert kezelőorvosának valószínűleg ellenőriznie kell az Ön pajzsmirigyhormon-szintjét, ha a Rybelsus tablettát levotiroxinnal együtt szedi.
- Warfarin vagy hasonló, szájon át szedett véralvadás-csökkentő (más néven „vérhígító” vagy orális antikoaguláns) gyógyszer. Gyakori vérvizsgálatra lehet szüksége, a véralvadás sebességének ellenőrzése érdekében.
- Ha inzulint alkalmaz, kezelőorvosa fogja megmondani, hogy miként csökkentse az inzulin adagját, továbbá azt fogja ajánlani, hogy gyakrabban, rendszeres vércukorméréssel kövesse vércukorszintje alakulását a magas vércukorszint (hiperglikémia) és a diabeteszes ketoacidózis elkerülése érdekében. (A diabeteszes ketoacidózis a cukorbetegség egyik szövődménye, amely olyankor alakul ki, amikor a szervezet nem képes lebontani a glükózt, mert nem áll rendelkezésére elegendő inzulin).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ez a gyógyszer nem alkalmazható terhesség alatt, mert nem ismert, hogy hatással van-e a születendő gyermekre. Ezért a gyógyszer szedése alatt fogamzásgátlást kell alkalmaznia. Ha gyermeket szeretne, beszélje meg kezelőorvosával, hogy miként kell megváltoztatni az Ön kezelését, mert legalább 2 hónappal korábban abba kell hagynia ennek a gyógyszernek az alkalmazását. Ha a gyógyszer szedése alatt várandós lesz, azonnal beszéljen kezelőorvosával, mert módosítani kell a kezelését.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha szoptat. A gyógyszer kiválasztódik az anyatejbe, és nem ismert, hogy milyen hatással van gyermekére.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a Rybelsus befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Néhány betegnél szédülés jelentkezik a Rybelsus szedése alatt. Ha szédülést érez, különösen óvatos legyen, amikor vezet vagy gépeket kezel. További információért forduljon kezelőorvosához.

Ha Ön ezt a gyógyszert szulfonilurea hatóanyagú gyógyszerrel vagy inzulinnal együtt szedi, alacsony vércukorszint (hipoglikémia) léphet fel, ami ronthatja a koncentrációképességét. Ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, ha az alacsony vércukorszint bármilyen jelét észleli. Az alacsony vércukorszint fokozott kockázatára vonatkozó információkat lásd a 2. „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontban, az alacsony vércukorszintre figyelmeztető jeleket pedig a 4. pontban. További információért forduljon kezelőorvosához.

A Rybelsus nátriumot tartalmaz

Rybelsus 1,5 mg, 4 mg és 9 mg tabletták: Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Rybelsus 25 mg és 50 mg tabletták: Ez a gyógyszer 23 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz tablettánként, ami megfelel az ajánlott, táplálékkal bevitt maximális napi nátriummennyiség 1%-ának, felnőtteknél.

3. Hogyan kell szedni a Rybelsus tablettát?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi gyógyszert kell bevenni?

- A kezdeti adag naponta egyszer egy darab 1,5 mg-os tablettát, egy hónapon keresztül.
- Egy hónap után kezelőorvosa napi egy 4 mg-os tablettára fogja emelni az adagot.
- Kezelőorvosa azt fogja mondani, hogy mielőtt megemelné az adagot, legalább egy hónapig kell az adott adagot alkalmaznia.
- Ha szükséges, kezelőorvosa azt is elrendelheti, hogy lépésenként emelje tovább az adagot napi egy 9 mg-os, 25 mg-os vagy 50 mg-os tablettára.
- Kezelőorvosa fogja felírni az Ön számára megfelelő hatóanyag-tartalmú tablettát. Ne változtasson az adagon, kivéve, ha kezelőorvosa erre utasítja.
- A Rybelsus készítményt mindig napi egy tablettaként kell bevenni. Nem szabad két tablettát bevennie annak érdekében, hogy egy nagyobb adag hatását elérje.

A gyógyszer bevétele

- A Rybelsus tablettát éhgyomorra vegye be, az ajánlott legalább 8 órás étkezés nélküli időtartam eltelte után.
- A Rybelsus tablettát egészben nyelje le, egy korty (legfeljebb 1,2 dl) vízzel. A tablettát ne törje több részre, ne törje porrá és ne rágja szét, mert az nem ismert, hogy ez hátrányosan befolyásolja-e a szemaglutid felszívódását!
- A Rybelsus tablettát bevétele után várjon legalább 30 percet, mielőtt bármit enne, inna, vagy szájon át bármilyen más gyógyszert bevenne. Ha kevesebb mint 30 percet vár, ezzel csökkenti a szemaglutid felszívódásának mértékét.

Ha az előírtnál több Rybelsus tablettát vett be

Ha az előírtnál több Rybelsus tablettát vette be, azonnal forduljon kezelőorvosához. Mellékhatások léphetnek fel, például émelygés (hányinger).

Ha elfelejtette bevenni a Rybelsus tablettát

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, hagyja ki a kimaradt adagot, és másnap csak egyszerően vegye be a szokásos adagját.

Ha idő előtt abbahagyja a Rybelsus szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával. Ha abbahagyja a gyógyszer szedését, a vércukorszintje megemelkedhet.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Diabéteszes szembetegség (retinopátia) szövődményei – Mondja meg kezelőorvosának, ha a gyógyszerrel való kezelés alatt problémát tapasztal a szemével kapcsolatban, például megváltozik a látása.

Ritka (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Súlyos allergiás reakciók (anafilaxiás reakciók). Azonnali orvosi segítséget kell kapnia, és rögtön tájékoztatnia kell kezelőorvosát, ha ezeket a tüneteket tapasztalja: légzési probléma, a torok és az arc duzzanata, sípoló légzés, szapora szívverés, sápadt és hideg bőr, szédülés vagy gyengeség.
- Hasnyálmirigy-gyulladás (akut pankreatitisz), ami a gyomorban és a hátban jelentkező erős, nem múló fájdalmat okozhat. Azonnal orvoshoz kell mennie, ha ilyen tüneteket tapasztal.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- Bélelzáródás. A székrekedés egy súlyos formája, amely olyan további tünetekkel jár együtt mint a gyomorfájdalom, a puffadás, a hányás, stb.

Egyéb mellékhatások**Nagyon gyakori** (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- Alacsony vércukorszint (hipoglikémia), ha ezt a gyógyszert valamely más szulfonilurea-tartalmú vagy inzulin-tartalmú gyógyszerrel együtt alkalmazzák. Orvosa csökkentheti ezeknek a gyógyszereknek az adagját, mielőtt Ön megkezdene a kezelést ezzel a gyógyszerrel.
- Emelygés (hányinger) – általában egy idő után megszűnik.
- Hasmenés – általában egy idő után megszűnik.

Az alacsony vércukorszintre figyelmeztető jelek akár hirtelen is jelentkezhetnek. Ide tartoznak a következők: hideg verejtékezés, hűvös és sápadt bőr, fejfájás, szapora szívverés, émelygés (hányinger), rendkívül erős éhség, látászavarok, álmoság vagy gyengeség, nyugtalanság, szorongás vagy zavartság, koncentrációs nehézségek és remegés.

Kezelőorvosa elmagyarázza Önnek, hogyan kezelje az alacsony vércukorszintet, és mi a teendője, ha ezeket a figyelmeztető tüneteket észleli.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Alacsony vércukorszint (hipoglikémia), ha ezt a gyógyszert nem szulfonilurea vagy inzulin típusú szájon át szedendő vércukorszint csökkentő gyógyszerekkel együtt szedik.
- Étvágycsökkenés.
- Szédülés.
- Rosszullét (hányás) – ez rendszerint idővel elmúlik és gyakrabban előfordulhat, amikor az adagot 25 mg-ra vagy 50 mg-ra emelik.
- Gyomorrontás vagy emésztési zavar.
- Gyomorfájás.
- A gyomor puffadása.
- Székrekedés.
- Gyomorhurut, gyomorgyulladás (gasztritisz) – a tünetek közé tartozik a gyomorfájdalom, a hányinger és a hányás.
- Reflux vagy gyomorégés – más néven: gyomor-nyelőcső reflux betegség (GORD).
- Fokozott bélgázképződés.
- Fáradtság.
- A hasnyálmirigyenzimek (például a lipáz és az amiláz) szintjének emelkedése a vérvételi leletben.
- Megváltozott bőrérzékelés – ez rendszerint idővel elmúlik és gyakrabban előfordulhat, amikor az adagot 25 mg-ra vagy 50 mg-ra emelik.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Allergiás reakciók, például bőrkiütés, viszketés vagy csalánkiütés.
- Megváltozott ízérzékelés.
- Szapora pulzus.
- Böfögés.
- Késleltetett gyomorürülés.

- Epekővesség.
- Fogadás.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Rybelsus tablettát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborékcsoomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő („Felhasználható:”) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásában tárolandó. Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Rybelsus?

- A készítmény hatóanyaga a szemaglutid. 1,5 mg, 4 mg, 9 mg, 25 mg vagy 50 mg szemaglutidot tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők: nátrium-szalkaprozát és magnézium-sztearát. Lásd még a 2. pontban, „A Rybelsus nátriumot tartalmaz” című részt.

Milyen a Rybelsus külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Rybelsus 1,5 mg tabletták fehér vagy világossárga színű, kerek (6,5 mm átmérőjű) tabletták. Az egyik oldalán a „1.5”, a másik oldalán a „novo” felirat látható.

A Rybelsus 4 mg tabletták fehér vagy világossárga színű, kerek (6,5 mm átmérőjű) tabletták. Az egyik oldalán a „4”, a másik oldalán a „novo” felirat látható.

A Rybelsus 9 mg tabletták fehér vagy világossárga színű, kerek (6,5 mm átmérőjű) tabletták. Az egyik oldalán a „9”, a másik oldalán a „novo” felirat látható.

A Rybelsus 25 mg tabletták fehér vagy világossárga színű, ovális alakú (6,8 mm × 12 mm) tabletták. Az egyik oldalán a „25”, a másik oldalán a „novo” felirat látható.

A Rybelsus 50 mg tabletták fehér vagy világossárga színű, ovális alakú (6,8 mm × 12 mm) tabletták. Az egyik oldalán az „50”, a másik oldalán a „novo” felirat látható.

A 1,5 mg-os, a 4 mg-os, a 9 mg-os, a 25 mg-os és az 50 mg-os tabletták alumínium/alumínium buborékcsoomagolásban, 10, 30, 60, 90 vagy 100 tablettát tartalmazó kiszerelésben kerülnek forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dánia

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Rybelsus 3 mg tabletta
Rybelsus 7 mg tabletta
Rybelsus 14 mg tabletta
Rybelsus 25 mg tabletta
Rybelsus 50 mg tabletta
szemaglutid

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Rybelsus és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rybelsus szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Rybelsus tablettát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rybelsus tablettát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Rybelsus és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Rybelsus szemaglutid hatóanyagot tartalmaz. Ez egy olyan gyógyszer, ami a vércukorszint csökkentésére való.

A Rybelsus a 2-es típusú cukorbetegségben (diabétiszben) szenvedő felnőttek (18 évesek és idősebbek) kezelésére szolgál, amikor csupán a diéta és a fizikai aktivitás nem elegendő:

- önmagában szedve – amikor Ön nem szedhet metformint (a cukorbetegség kezelésére szolgáló másfajta gyógyszert), vagy
- a cukorbetegség kezelésére szolgáló más gyógyszerekkel együttesen szedve – olyan esetekben, amikor a többi gyógyszer nem elegendő ahhoz, hogy megfelelően szabályozza a vércukorszintet. Az ilyen gyógyszerek közé tartozhatnak szájon át szedendő gyógyszerek vagy injekciók (például inzulin) is.

Fontos, hogy továbbra is kövesse a kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel megbeszélte diétát és testmozgásprogramot.

Mi a 2-es típusú cukorbetegség?

A 2-es típusú cukorbetegség olyan állapot, amikor a szervezet nem termel elegendő inzulint, és a szervezet által termelt inzulin nem csökkenti a vércukorszintet megfelelően. Bizonyos esetekben a szervezet túl sok vércukrot termelhet. Ha a vércukorszint megemelkedik és hosszabb ideig magas marad, káros hatásokhoz vezethet, mint például a szívbetegségek, a vesebetegség, a szemproblémák és a keringés gyengülése a végtagokban. Ezért fontos, hogy a vércukorszintjét a normál tartományban tartsa.

2. Tudnivalók a Rybelsus szedése előtt

Ne szedje a Rybelsus tablettát

- ha allergiás a szemaglutidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Rybelsus szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az Ön által szedett gyógyszer nevét és gyártási tételszámát (a külső dobozon és a buborékcsoomagoláson található) jegyezze fel, és adja meg ezt az információt is, ha mellékhatást jelent.

Általánosságban

Ez a gyógyszer nem ugyanaz mint az inzulin, és nem szabad alkalmaznia, ha:

- Önnél 1-es típusú cukorbetegsége van – (a szervezete egyáltalán nem termel inzulint),
- diabéteszes ketoacidózis alakul ki Önnél – ez a cukorbetegség egyik szövődménye, amely magas vércukorszinttel, légzési nehézséggel, zavartsággal, kínzó szomjúsággal, édeskés szagú lehelettel, valamint édes vagy fémcsípő szájízzel jár.

Ha tudja, hogy olyan műtét előtt áll, amelyet érzéstelenítéssel (altatással) végeznek, kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát, hogy Rybelsus tablettát alkalmaz.

A gyomorral valamint a bélrendszerrel kapcsolatos problémák és kiszáradás

Az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés során émelyeghet (hányingere lehet), hányhat vagy hasmenése lehet. Ezek a mellékhatások kiszáradást (folyadékvesztést) okozhatnak. Fontos, hogy elegendő mennyiségű folyadék ivásával elkerülje a kiszáradást. Ez különösen olyankor fontos, ha Önnél veseproblémái is vannak. Ha bármilyen kérdése vagy aggálya van, mondja el kezelőorvosának.

Erős, nem múló gyomortáji fájdalom, amelynek oka akut hasnyálmirigy-gyulladás is lehet

Ha erős és nem múló fájdalmat érez gyomortájékon, azonnal forduljon orvoshoz, ez ugyanis hasnyálmirigy-gyulladás (akut pankreatitisz) jele is lehet.

Alacsony vércukorszint (hipoglikémia)

Fokozhatja az alacsony vércukorszint (hipoglikémia) kockázatát, ha a Rybelsus tablettát egy szulfonilurea hatóanyagú gyógyszerrel együtt szedi vagy inzulinnal együtt alkalmazza. Az alacsony vércukorszint figyelmeztető jeleivel kapcsolatban lásd a 4. pontot.

Kezelőorvosa megkérheti Önt vércukorszintje mérésére. Ez segít annak eldöntésében, hogy módosítani kell-e a szulfonilurea vagy az inzulin adagját az alacsony vércukorszint kockázatának csökkentése érdekében.

Diabéteszes szembetegség (retinopátia)

A vércukorszint szabályozásának gyors javulása a diabéteszes szembetegség átmeneti romlásához vezethet. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél diabéteszes szembetegsége van és a gyógyszerrel való kezelés alatt problémát tapasztal a szemével kapcsolatban.

A szervezet válasza a kezelésre

Ha a szemaglutid-kezelésre adott válasz elmarad a várttól, annak az alacsony felszívódás lehet az oka, amit a felszívódás mértékének változékonysága és az alacsony abszolút biohasznosulás okozhat. Kövesse a 3. pontban található utasításokat, hogy a szemaglutid kifejthesse az optimális hatást.

Gyermekek és serdülők

Ennek a gyógyszernek az alkalmazása nem ajánlott gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők számára, mert a biztonságosságát és a hatásosságát ebben a korcsoportban még nem igazolták.

Egyéb gyógyszerek és a Rybelsus

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy a nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha olyan gyógyszert alkalmaz, amely az alábbi hatóanyagok valamelyikét tartalmazza:

- A pajzsmirigybetegek kezelésére szolgáló levotiroxint. Ez azért fontos, mert kezelőorvosának valószínűleg ellenőriznie kell az Ön pajzsmirigyhormon-szintjét, ha a Rybelsus tablettát levotiroxinnal együtt szedi.
- Warfarin vagy hasonló, szájon át szedett véralvadás-csökkentő (más néven „vérhígító” vagy orális antikoaguláns) gyógyszer. Gyakori vérvizsgálatra lehet szüksége, a véralvadás sebességének ellenőrzése érdekében.
- Ha inzulint alkalmaz, kezelőorvosa fogja megmondani, hogy miként csökkentse az inzulin adagját, továbbá azt fogja ajánlani, hogy gyakrabban, rendszeres vércukorméréssel kövesse vércukorszintje alakulását a magas vércukorszint (hiperglikémia) és a diabeteszes ketoacidózis elkerülése érdekében. (A diabeteszes ketoacidózis a cukorbetegség egyik szövődménye, amely olyankor alakul ki, amikor a szervezet nem képes lebontani a glükózt, mert nem áll rendelkezésére elegendő inzulin).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ez a gyógyszer nem alkalmazható terhesség alatt, mert nem ismert, hogy hatással van-e a születendő gyermekre. Ezért a gyógyszer szedése alatt fogamzásgátlást kell alkalmaznia. Ha gyermeket szeretne, beszélje meg kezelőorvosával, hogy miként kell megváltoztatni az Ön kezelését, mert legalább 2 hónappal korábban abba kell hagynia ennek a gyógyszernek az alkalmazását. Ha a gyógyszer szedése alatt várandós lesz, azonnal beszéljen kezelőorvosával, mert módosítani kell a kezelését.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha szoptat. A gyógyszer kiválasztódik az anyatejbe, és nem ismert, hogy milyen hatással van gyermekére.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a Rybelsus befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Néhány betegnél szédülés jelentkezik a Rybelsus szedése alatt. Ha szédülést érez, különösen óvatos legyen, amikor vezet vagy gépeket kezel. További információért forduljon kezelőorvosához.

Ha Ön ezt a gyógyszert szulfonilurea hatóanyagú gyógyszerrel vagy inzulinnal együtt szedi, alacsony vércukorszint (hipoglikémia) léphet fel, ami ronthatja a koncentrációképességét. Ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, ha az alacsony vércukorszint bármilyen jelét észleli. Az alacsony vércukorszint fokozott kockázatára vonatkozó információkat lásd a 2. „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontban, az alacsony vércukorszintre figyelmeztető jeleket pedig a 4. pontban. További információért forduljon kezelőorvosához.

A Rybelsus nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 23 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz tablettánként, ami megfelel az ajánlott, táplálékkal bevitt maximális napi nátriummennyiség 1%-ának, felnőtteknél.

3. Hogyan kell szedni a Rybelsus tablettát?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi gyógyszert kell bevenni?

- A kezdeti adag naponta egyszer egy darab 3 mg-os tablettát, egy hónapon keresztül.
- Egy hónap után kezelőorvosa napi egy 7 mg-os tablettára fogja emelni az adagot.
- Ha szükséges, kezelőorvosa azt fogja mondani, hogy mielőtt megemelné az adagot, legalább egy hónapig kell az adott adagot alkalmaznia.
- Kezelőorvosa azt is elrendelheti, hogy emelje tovább az adagot napi egy 14 mg-os, 25 mg-os vagy 50 mg-os tablettára.
- Kezelőorvosa fogja felírni az Ön számára megfelelő hatóanyag-tartalmú tablettát. Ne változtasson az adagon, kivéve, ha kezelőorvosa erre utasítja.
- A Rybelsus készítményt mindig napi egy tablettaként kell bevenni. Nem szabad két tablettát bevennie annak érdekében, hogy egy nagyobb adag hatását elérje.

A gyógyszer bevétele

- A Rybelsus tablettát éhgyomorra vegye be, az ajánlott legalább 8 órás étkezés nélküli időtartam eltelte után.
- A Rybelsus tablettát egészben nyelje le, egy korty (legfeljebb 1,2 dl) vízzel. A tablettát ne törje több részre, ne törje porrá és ne rágja szét, mert az nem ismert, hogy ez hátrányosan befolyásolja-e a szemaglutid felszívódását!
- A Rybelsus tablettát bevétele után várjon legalább 30 percet, mielőtt bármit enne, inna, vagy száján át bármilyen más gyógyszert bevenne. Ha kevesebb mint 30 percet vár, ezzel csökkenti a szemaglutid felszívódásának mértékét.

Ha az előírtnál több Rybelsus tablettát vett be

Ha az előírtnál több Rybelsus tablettát vette be, azonnal forduljon kezelőorvosához. Mellékhatások léphetnek fel, például émelygés (hányinger).

Ha elfelejtette bevenni a Rybelsus tablettát

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, hagyja ki a kimaradt adagot, és másnap csak egyszerűen vegye be a szokásos adagját.

Ha idő előtt abbahagyja a Rybelsus szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával. Ha abbahagyja a gyógyszer szedését, a vércukorszintje megemelkedhet.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Diabéteszes szembetegség (retinopátia) szövődményei – Mondja meg kezelőorvosának, ha a gyógyszerrel való kezelés alatt problémát tapasztal a szemével kapcsolatban, például megváltozik a látása.

Ritka (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Súlyos allergiás reakciók (anafilaxiás reakciók). Azonnali orvosi segítséget kell kapnia, és rögtön tájékoztatnia kell kezelőorvosát, ha ezeket a tüneteket tapasztalja: légzési probléma, a torok és az arc duzzanata, sípoló légzés, szapora szívverés, sápadt és hideg bőr, szédülés vagy gyengeség.
- Hasnyálmirigy-gyulladás (akut pankreatitisz), ami a gyomorban és a hátban jelentkező erős, nem múló fájdalmat okozhat. Azonnal orvoshoz kell mennie, ha ilyen tüneteket tapasztal.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- Bélelzáródás. A székrekedés egy súlyos formája, amely olyan további tünetekkel jár együtt mint a gyomorfájdalom, a puffadás, a hányás, stb.

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- Alacsony vércukorszint (hipoglikémia), ha ezt a gyógyszert valamely más szulfonilurea-tartalmú vagy inzulin-tartalmú gyógyszerrel együtt alkalmazzák. Orvosa csökkentheti ezeknek a gyógyszereknek az adagját, mielőtt Ön megkezdene a kezelést ezzel a gyógyszerrel.
- Émelygés (hányinger) – általában egy idő után megszűnik.
- Hasmenés – általában egy idő után megszűnik.

Az alacsony vércukorszintre figyelmeztető jelek akár hirtelen is jelentkezhetnek. Ide tartoznak a következők: hideg verejtékezés, hűvös és sápadt bőr, fejfájás, szapora szívverés, émelygés (hányinger), rendkívül erős éhség, látászavarok, álmoság vagy gyengeség, nyugtalanság, szorongás vagy zavartság, koncentrációs nehézségek és remegés.

Kezelőorvosa elmagyarázza Önnek, hogyan kezelje az alacsony vércukorszintet, és mi a teendője, ha ezeket a figyelmeztető tüneteket észleli.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Alacsony vércukorszint (hipoglikémia), ha ezt a gyógyszert nem szulfonilurea vagy inzulin típusú szájon át szedendő vércukorszint csökkentő gyógyszerekkel együtt szedik.
- Étvágycsökkenés.
- Szédülés.
- Rosszullét (hányás) – ez rendszerint idővel elmúlik és gyakrabban előfordulhat, amikor az adagot 25 mg-ra vagy 50 mg-ra emelik.
- Gyomorfájás.
- A gyomor puffadása.
- Székrekedés.
- Gyomorrontás vagy emésztési zavar.
- Gyomorhurut, gyomorgyulladás (gasztritisz) – a tünetek közé tartozik a gyomorfájdalom, a hányinger és a hányás.
- Reflux vagy gyomorégés – más néven: gyomor-nyelőcső reflux betegség (GORD).
- Fokozott bélgázképződés.
- Fáradtság.
- A hasnyálmirigyenzimek (például a lipáz és az amiláz) szintjének emelkedése a vérvételi leletben.
- Megváltozott bőrérzékelés – ez rendszerint idővel elmúlik és gyakrabban előfordulhat, amikor az adagot 25 mg-ra vagy 50 mg-ra emelik.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Allergiás reakciók, például bőrkütiés, viszketés vagy csalánkiütés.
- Megváltozott ízérzékelés.
- Szapora pulzus.
- Böfögés.
- Késleltetett gyomorürülés.
- Epekővesség.
- Fogyás.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen

lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatáság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.
A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Rybelsus tablettát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő („Felhasználható:”) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásában tárolandó. Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Rybelsus?

- A készítmény hatóanyaga a szemaglutid. 3 mg, 7 mg, 14 mg, 25 mg vagy 50 mg szemaglutidot tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők a 3 mg-os, a 7 mg-os és a 14 mg-os tablettában: nátrium-szalkaprozát, povidon K90, mikrokristályos cellulóz, magnézium-sztearát. Lásd még a 2. pontban, „A Rybelsus nátriumot tartalmaz” című részt.
- Egyéb összetevők a 25 mg-os és az 50 mg-os tablettában: nátrium-szalkaprozát és magnézium-sztearát. Lásd még a 2. pontban, „A Rybelsus nátriumot tartalmaz” című részt.

Milyen a Rybelsus külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Rybelsus 3 mg tabletta fehér vagy világossárga színű, ovális alakú (7,5 mm × 13,5 mm). Az egyik oldalán a „3”, a másik oldalán a „novo” felirat látható.

A Rybelsus 7 mg tabletta fehér vagy világossárga színű, ovális alakú (7,5 mm × 13,5 mm). Az egyik oldalán a „7”, a másik oldalán a „novo” felirat látható.

A Rybelsus 14 mg tabletta fehér vagy világossárga színű, ovális alakú (7,5 mm × 13,5 mm). Az egyik oldalán a „14”, a másik oldalán a „novo” felirat látható.

A Rybelsus 25 mg tabletta fehér vagy világossárga színű, ovális alakú (6,8 mm × 12 mm) tabletta. Az egyik oldalán a „25”, a másik oldalán a „novo” felirat látható.

A Rybelsus 50 mg tabletta fehér vagy világossárga színű, ovális alakú (6,8 mm × 12 mm) tabletta. Az egyik oldalán az „50”, a másik oldalán a „novo” felirat látható.

A 3 mg-os, a 7 mg-os, a 14 mg-os, a 25 mg-os és az 50 mg-os tabletták alumínium/alumínium buboréksomagolásban, 10, 30, 60, 90 vagy 100 tablettát tartalmazó kiserelésben kerülnek forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dánia

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.