

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

ML

▼ Овој лек е подложен на дополнително следење. Ова ќе овозможи брза идентификација на нови информации за безбедноста. Се молат здравствените работници да пријават какви било несакани реакции. Погледнете како да ги пријавите несаканите реакции во делот 4.8.

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Rybelsus®/Рибелсус® 3 mg таблети

Rybelsus®/Рибелсус® 7 mg таблети

Rybelsus®/Рибелсус® 14 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Рибелсус® 3 mg таблети

Секоја таблета содржи 3 mg semaglutide*.

Рибелсус® 7 mg таблети

Секоја таблета содржи 7 mg semaglutide*.

Рибелсус® 14 mg таблети

Секоја таблета содржи 14 mg semaglutide*.

*хуман аналог на глюкагон сличниот пептид-1, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) добиен со рекомбинантна ДНК технологија во клетки на *Saccharomyces cerevisiae*.

Помошни супстанции со познат ефект

Секоја таблета, без разлика на јачината на semaglutide, содржи 23 mg натриум.

За целосната листа на помошни супстанции, погледнете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблети

Рибелсус® 3 mg таблети

Бели до светло жолти таблети во овална форма (7,5 mm x 13,5 mm) на кои е втиснато „3“ на едната страна и „пово“ на другата страна.

Рибелсус® 7 mg таблети

Бели до светло жолти таблети во овална форма (7,5 mm x 13,5 mm) на кои е втиснато „7“ на едната страна и „пово“ на другата страна.



Рибелсус® 14 mg таблети

Бели до светло жолти таблети во овална форма (7,5 mm x 13,5 mm) на кои е втиснато „14“ на едната страна и „ново“ на другата страна.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Рибелсус® е индициран за третман на возрасни со недоволно контролиран дијабетес тип 2 за подобрување на гликемиската контрола, како надополнување на исхраната и физичката активност.

- како монотерапија кога metformin се смета за несоодветен поради интолеранција или контраиндикации.
- во комбинација со други медицински производи за третман на дијабетес.

За резултатите од студиите во однос на комбинациите, ефектите врз гликемиската контрола и кардиоваскуларните настани и испитуваната популација, погледнете ги деловите 4.4, 4.5 и 5.1.

4.2 Дозирање и начин на администрација

Дозирање

Почетната доза semaglutide е 3 mg еднаш дневно во тек на еден месец. После еден месец, дозата треба да се зголеми до дозата на одржување од 7 mg еднаш дневно. После најмалку еден месец со доза од 7 mg еднаш дневно, дозата може да се зголеми до доза на одржување од 14 mg еднаш дневно за понатамошно подобрување на гликемиската контрола.

Максималната препорачана единечна дневна доза semaglutide е 14 mg. Земање две таблети од 7 mg со цел да се постигне ефект на доза од 14 mg не е испитано и затоа не се препорачува.

За информации во врска со префрлување од орален на супкутан (s.c.) semaglutide и обратно, од супкутан (s.c.) на орален semaglutide, погледнете го делот 5.2.

Кога semaglutide се користи во комбинација со metformin и/или со инхибитори на натриум-гликоза контранспортер-2 (SGLT2i) или со тиазолидиндион, може да се продолжи со земање на постоечката тековна доза на metformin и/или SGLT2i или тиазолидиндион.

Кога semaglutide се користи во комбинација со сулфониуреа или со инсулин, може да се земе предвид намалување на дозата на сулфониуреа или на инсулинот за да се намали ризикот од хипогликемија (погледнете го делот 4.4 и 4.8).

Не е потребно само мерење на гликемијата за да се прилагоди дозата на semaglutide. Само мерење на гликемијата е неопходно за да се прилагоди дозата на сулфониуреа и инсулин, особено ако се започне терапија со semaglutide, а дозата на инсулинот е намалена. Се препорачува намалување на дозата на инсулинот чекор по чекор.

Пропуштена доза

Ако се пропушти доза, пропуштената доза треба да се прескокне, а следната доза треба да се земе наредниот ден.



Посебна група пациенти

Возрасни пациенти

Не е потребно прилагодување на дозата согласно годините. Терапевтското искуство кај пациенти кои имаат ≥ 75 години е ограничено (погледнете го делот 5.2).

Ренално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со лесно, умерено или тешко ренално нарушување. Искуството од употребата на semaglutide кај пациенти со тешко ренално нарушување е ограничено. Semaglutide не се препорачува кај пациенти со ренално заболување во краен стадиум (погледнете го делот 5.2).

Хепатално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со хепатално нарушување. Искуството од употребата на semaglutide кај пациенти со тешко хепатално нарушување е ограничено. Треба да се внимава при третман на овие пациенти со semaglutide (погледнете го делот 5.2).

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на Рибелсус® кај деца и адолесценти под 18 години сè уште не е утврдена. Нема достапни податоци.

Начин на администрација

Рибелсус® е таблета за орална администрација којашто се зема еднаш дневно.

- Овој медицински производ се зема на празен stomak во кој било период од денот.
- Таблетата треба да се проголта цела, со голтка вода (најмногу до половина чаша вода што е еквивалентно на 120 ml). Таблетите не треба да се кршат, дробат ниту да се цвакаат, бидејќи не е познато дали тоа влијае на апсорпцијата на semaglutide.
- Пациентите треба да чекаат најмалку 30 минути пред оброк или конзумирање течност или земање на друг орален медицински производ. Доколку не поминат 30 минути, се намалува апсорпцијата на semaglutide (Погледнете ги деловите 4.5 и 5.2).

4.3 Контраиндикации

Пречувствителност на активната супстанца или на која било од помошните супстанции наведени во делот 6.1.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на особена претпазливост при употреба

Следливост

За да се подобри следливоста на биолошките лекови, името и бројот на серијата на администрираниот лек треба јасно да се евидентираат.

Општо

Semaglutide не треба да се употребува кај пациенти со дијабетес тип 1 или за третман на дијабетична кетоацидоза. Пријавена е дијабетична кетоацидоза кај инсулин-зависни пациенти



после брз прекин или намалување на дозата на инсулин кога е започнат третман со GLP-1 рецептор агонисти (погледнете го делот 4.2).

Нема терапевтско искуство кај пациенти со конгестивна срцева слабост класа IV според Њујоршкото здружение за срце – New York Heart Association (NYHA) и поради тоа не се препорачува употреба на semaglutide кај овие пациенти.

Нема терапевтско искуство од употребата на semaglutide кај пациенти со баријатрични хируршки интервенции.

Гастроинтестинални ефекти и дехидратација

Употребата на GLP-1 рецептор агонистите може да се поврзе со гастроинтестинални несакани реакции кои може да предизвикаат дехидратација, што во ретки случаи може да предизвика влошување на реналната функција (погледнете го делот 4.8). Пациентите кои се третираат со semaglutide треба да се информираат за потенцијалниот ризик од дехидратација којашто се должи на гастроинтестинални несакани реакции и треба да преземат соодветни мерки на претпазливост за да се избегне губиток на течности.

Акутен панкреатитис

Забележан е акутен панкреатитис при употреба на GLP-1 рецептор агонисти. Пациентите треба да се информираат за карактеристичните симптоми на акутен панкреатитис. Доколку постои сомневање за акутен панкреатитис, треба да се прекине употребата на semaglutide; доколку се потврди акутен панкреатитис, не треба повторно да се започне третманот со semaglutide. Треба да се внимава кај пациенти со историја на панкреатитис.

Хипогликемија

Пациентите кои земаат semaglutide во комбинација со сулфонилуреа или инсулин може да имаат зголемен ризик од хипогликемија (погледнете го делот 4.8). Ризикот од хипогликемија може да се намали со намалување на дозата на сулфонилуреа или на инсулинот кога се почнува со третман со semaglutide (погледнете го делот 4.2).

Дијабетична ретинопатија

Кај пациенти со дијабетична ретинопатија кои земаат инсулин и s.c. semaglutide бил забележан зголемен ризик од развој на компликации од дијабетична ретинопатија, ризик што не може да се исклучи кај орално администриран semaglutide (погледнете ги податоците во делот 4.8). Треба да се внимава при примена на semaglutide кај пациенти со дијабетична ретинопатија. Овие пациенти треба внимателно да се следат и да се третираат според клиничките упатства. Брзо подобрување на гликемиската контрола е поврзано со привремено влошување на дијабетичната ретинопатија, но не можат да бидат исклучени други механизми. Долгорочна гликемска контрола го намалува ризикот од дијабетична ретинопатија.

Одговор на третманот

За да се постигне оптимален ефект од semaglutide се препорачува придржување на режимот на дозирање. Доколку одговорот на третманот со semaglutide е помал од очекуваниот, лекарот треба да биде свесен дека апсорпцијата на semaglutide е многу варијабилна и може да е минимална (2-



4% од пациентите нема да имаат никаква изложеност), и дека апсолутната биорасположливост на semaglutide е ниска.

Содржина на натриум

Овој медицински производ содржи 23 mg натриум по таблета, што одговара на 1% од максималниот дневен внес од 2 g натриум за возрасни, според препораките од СЗО.

4.5 Интеракција со други медицински производи и други форми на интеракции

Semaglutide го одложува желудочното празнење, што може да влијае на апсорпцијата на други орални медицински производи.

Ефекти на semaglutide врз други медицински производи

Thyroxine

Севкупната изложеност (AUC) на тироксин (прилагодено на ендогените нивоа) била зголемена за 33% после администрација на единечна доза на levothyroxine. Максималната изложеност (C_{max}) останала непроменета. Треба да се земе предвид следење на тироидните параметри при истовремено третирање на пациентите со semaglutide и levothyroxine.

Warfarin и останати деривати на кумарин

Semaglutide не го променил AUC или C_{max} на R- и S-warfarin после администрација на единечна доза на warfarin и фармакодинамичките ефекти на warfarin измерени користејќи го меѓународниот нормализиран сооднос (INR) не биле засегнати на клинички значаен начин. Меѓутоа, биле пријавени случаи на мален INR при истовремена употреба на acenocoumarol и semaglutide. При иницијација на третман со semaglutide кај пациенти кои земаат warfarin или други кумарини, се препорачува често следење на INR.

Rosuvastatin

AUC на rosuvastatin се зголемил за 41% [90% CI: 24; 60] при истовремена администрација со semaglutide. Врз основа на широкиот терапевтски индекс на rosuvastatin, размерот на промените во изложеноста не се сметаат за клинички значајни.

Digoxin, орални контрацептиви, метформин, furosemide

Не е забележана клинички значајна промена во AUC или C_{max} на digoxin, оралните контрацептиви (кои содржат ethinylestradiol и levonorgestrel), метформин или furosemide при истовремена примена со semaglutide.

Интеракции со медицински производи со многу мала биорасположливост (F: 1%) не се евалуирани.

Ефекти на други медицински производи врз semaglutide

Omeprazole

Не е забележана клинички значајна промена во AUC или C_{max} на semaglutide кога се зема со omeprazole.

Во студии за испитување на фармакокинетиката на semaglutide кога се зема истовремено со пет други таблети, AUC на semaglutide се намалил за 34% и C_{max} за 32%. Ова укажува дека присуството на повеќе таблети во желудникот влијае на апсорпцијата на semaglutide ако тие се



истовремено применети. По администрација на semaglutide, пациентите треба да почекаат 30 минути пред да земат други орални медицински производи (погледнете го делот 4.2).

4.6 Плодност, бременост и лактација

Жени со репродуктивен потенцијал

Жените со репродуктивен потенцијал се препорачува да користат контрацепција кога земаат semaglutide.

Бременост

Студиите врз животни покажале репродуктивна токсичност (погледнете го делот 5.3). Постојат ограничени податоци за употребата на semaglutide кај бремени жени. Поради тоа, semaglutide не треба да се употребува за време на бременост. Доколку пациентката сака да забремени или доколку забремени, semaglutide треба да се прекине. Земањето на semaglutide треба да се прекине најмалку 2 месеци пред планирана бременост поради долгиот полуживот (погледнете го делот 5.2).

Доење

Кај стаорци доилки, semaglutide, салкапрозат натриум и/или негови метаболити се излучуваат во млекото. Бидејќи не може да се исклучи ризикот за доенчето, Рибелсус® не треба да се користи при доење.

Плодност

Ефектот на semaglutide врз плодноста кај луѓето е непознат. Semaglutide не влијае на плодноста кај машки стаорци. Кај женски стаорци биле забележани зголемување на еструсниот циклус и мало намалување на бројот на овулации при дози поврзани со намалување на телесната тежина на мајката (погледнете го делот 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење и употреба на машини

Semaglutide не влијае или незначително влијае врз способноста за возење и употреба на машини. Сепак, вртоглавица може да се појави воглавно при зголемување на дозата. Возење или употреба на машини треба да се извршува внимателно доколку се појави вртоглавица.

Кога се користи во комбинација со сулфониуреа или инсулин, пациентите треба да се советуваат да преземат мерки за да избегнат појава на хипогликемија додека возат или употребуваат машини (погледнете го делот 4.4).

4.8 Несакани дејства

Збирно резиме на безбедносниот профил

Во 10 клинички студии во фаза 3а, 5 707 пациенти биле изложени на semaglutide, како монотерапија или во комбинација со други медицински производи за намалување на гликемијата. Времетраењето на третманот се движело во интервал од 26 недели до 78 недели. Најчесто пријавувани несакани реакции за време на клиничките студии биле гастроинтестинални нарушувања, вклучително гадење (многу често), дијареа (многу често) и повраќање (често).



Табеларен приказ на несаканите реакции

Во Табела 1 се наведени несаканите реакции пријавени во клинички студии од фаза 3 (подетално опишани во делот 5.1) и постмаркетиншки извештаи кај пациенти со дијабетес тип 2. Зачестеноста на несаканите реакции (освен дијабетична ретинопатија, видете фуснота во табела 1) се базира на збирните клинички студии во фаза 3а, исклучувајќи ја студијата за кардиоваскуларни исходи.

Реакциите се наведени подолу според класификација на органски системи и апсолутната зачестеност. Зачестеноста се дефинира како: многу вообичаено: ($\geq 1/10$); вообичаено: ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); невообичаено: ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); ретко: ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), многу ретко: ($\geq 1/10\,000$) и непознато: не може да се процени од достапните податоци. Во секоја од групите на зачестеност, несаканите реакции се прикажани според редослед на опаѓање на сериозноста.

Табела 1 Фреквентност на несакани реакции на орален semaglutide

MedDRA класификација на органски системи	Многу вообичаени	Вообичаени	Невообичаени	Ретки	Непознато
Нарушувања на имуниот систем			Хиперсензитивност ^c	Анафилактичка реакција	
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Хипогликемија кога се користи со инсулин или сулфониуреа ^a	Хипогликемија кога се користи со други орални антидијабетици ^a Намален апетит			
Нарушувања на очите		Компликации на дијабетична ретинопатија ^b			
Срцеви нарушувања			Забрзана срцева фреквенција		
Гастроинтестинални нарушувања	Гадење Дијареа	Повраќање Абдоминална болка Абдоминална дистензија Констипација Диспепсија Гастритис Гастроезофагијален рефлукс Надуеност	Подригнување Одложено празнење на желудник	Акутен панкреатитис	Интестинална опструкција ^d
Хепатобилијарни нарушувања			Холелитијаза		
Општи нарушувања и состојби на		Замор			



местата на администрација					
Студии		Зголемено ниво на липаза Зголемено ниво на амилаза	Намалување на телесната тежина		
Нарушувања на нервен систем		Вртоглавица	Дисгезија (нарушување на вкусот)		

^{a)} Хипогликемија дефинирана како гликемија во крвта $<3,0 \text{ mmol/L}$ или $<54 \text{ mg/dL}$

^{b)} Компликациите на дијабетична ретинопатија се состојат од: ретинална фотокоагулација, третман со интравитреални агенси, витреална хеморагија и слепило поврзано со дијабетес (невообичаено). Зачестеноста е врз основа на клиничката студија за кардиоваскуларни исходи со s.c. semaglutide, но не може да се исклучи дека идентификуваниот ризик за компликации поврзани со дијабетична ретинопатија исто така се однесува и на Рибелсус®.

^{c)} Збирен термин кој покрива и несакани реакции врзани со хиперсензитивност, како што се осип и уртикарија

^{d)} Од постмаркетиншки извештаи.

Опис на избрани несакани реакции

Хипогликемија

Тешка хипогликемија првенствено е забележана кога semaglutide бил користен со сулфониуреа ($<0,1\%$ од испитаниците, $<0,001$ настани/пациентова година) или инсулин ($1,1\%$ од испитаниците, $0,013$ настани/пациентова година). Неколку епизоди ($0,1\%$ од испитаниците, $0,001$ настани/пациентова година) биле забележани кога semaglutide се користел во комбинација со орални антидијабетици освен сулфониуреа.

Гастроинтестинални несакани реакции

Гадење се јавило кај 15% , дијареа кај 10% и повраќање кај 7% од пациентите кои земале semaglutide. Повеќето настани биле лесни до умерени во однос на сериозноста и со кратко времетраење. Настаните довеле до прекинување на третманот кај 4% од испитаниците. Настаните најчесто биле пријавувани за време на првите месеци од третманот.

Инциденцата на независно потврдени случаи на акутен панкреатитис во клинички студии од фаза 3а беше $<0,1\%$ со semaglutide и $0,2\%$ со компараторот. Во студијата за кардиоваскуларни исходи зачестеноста на независно потврден акутен панкреатитис беше $0,1\%$ со semaglutide и $0,2\%$ со плацебо (погледнете го делот 4.4)

Компликации на дијабетична ретинопатија

2-годишна клиничка студија со s.c semaglutide проучувала 3 297 пациенти со дијабетес тип 2, со висок кардиоваскуларен ризик, на кои подолго време им е дијагностициран дијабетес и имаат слабо контролирани гликемии. Во оваа клиничка студија, адјудирани настани на компликации поврзани со дијабетична ретинопатија се јавиле кај повеќе пациенти кои земале s.c. semaglutide ($3,0\%$) споредено со плацебо ($1,8\%$). Ова било забележано кај пациенти кои земале инсулин, со позната дијабетична ретинопатија. Разликата од третманот се појавила на почетокот и траела во текот на студијата. Системска проценка на компликациите поврзани со дијабетична ретинопатија била извршена само во студијата за кардиоваскуларни исходи со s.c. semaglutide. Во клиничките студии со Рибелсус® со времетраење до 18 месеци кои вклучиле 6 352 пациенти со дијабетес тип 2, несакани настани поврзани со дијабетична ретинопатија биле пријавени кај сличен процент на испитаници кои земале semaglutide ($4,2\%$) и компаратор ($3,8\%$).

Имуногеност

Конзистентно со потенцијално имуногените својства на медицинските производи што содржат протеини или пептиди, пациентите може да формираат антитела после третманот со semaglutide. Процентот на пациенти позитивни на анти-семаглутид антитела во кое било време од почетокот бил низок (0,5%) и на крајот на испитувањето ниту еден пациент немал анти-семаглутид неутрализирачки антитела или анти-семаглутид антитела со ендеген GLP-1 неутрализирачки ефект.

Зголемена фреквенција на срцето

Зголемена фреквенција на срцето била забележана при употреба на GLP-1 рецептор агонисти. Во студии од фаза 3а, било забележано просечно зголемување од 0 до 4 удари во минута (bpm) од почетните 69 до 76 кај пациенти кои земале Рибелсус®.

Пријавување сомнеж за несакани реакции

Пријавувањето на сомнежи за несакани реакции по добивање одобрение за ставање на лекот во промет е важно. Тоа овозможува континуирано следење на балансот корист/ризик на медицинскиот производ. Здравствените работници може да ги пријават несаканите реакции во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. „Кирил и Методиј“ бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Ефектите на предозирање со semaglutide во клинички студии може да се поврзат со гастроинтестинални нарушувања. Во случај на предозирање, треба да се примени соодветен супортивен третман во зависност од клиничките знаци и симптоми на пациентот. Може да биде потребен продолжен период на следење и третирање на овие симптоми, земајќи го предвид долгиот полуживот на semaglutide од приближно 1 недела (погледнете го делот 5.2). Нема специфичен антидот за предозирање со semaglutide.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: лекови за третман на дијабетес, аналози на глукагон сличниот пептид-1 (GLP-1), АТС ознака: A10BJ06

Механизам на дејство

Semaglutide е GLP-1 аналог со хомологија на секвенцата од 94% со хуманиот GLP-1. Semaglutide делува како агонист на GLP-1 рецепторот кој селективно се врзува и го активира GLP-1 рецепторот, целното место за нативниот GLP-1.

GLP-1 е физиолошки хормон кој поседува повеќе различни дејства во регулирањето на гликозата и апетитот, а исто така делува и на кардиоваскуларниот систем. Ефектите врз гликозата и апетитот се специфично посредувани од GLP-1 рецепторите во панкреасот и мозокот.

Semaglutide ја намалува гликемијата, на гликозно-зависен начин, со стимулирање на секреција на инсулин и намалување на секрецијата на глукагон кога гликемијата е висока. Механизмот за намалување на гликемијата исто така вклучува благо одложено пражнење на желудникот во раната постпрандијална фаза. За време на хипогликемија semaglutide ја намалува секрецијата на инсулин,



но не ја нарушува секрецијата на глюкагон. Механизмот на дејствување на semaglutide не зависи од начинот на администрација.

Semaglutide ја намалува телесната тежина и количината на масно ткиво со намалување на внесот на енергија кој опфаќа генерално намалување на апетитот. Покрај тоа, semaglutide ја намалува желбата за храна со висок удел на масти.

GLP-1 рецепторите се изразени во срцето, крвните садови, имунолошкиот систем и бубрезите. Во клиничките студии, semaglutide имал корисен ефект врз плазматските липиди, го намалил систолниот крвен притисок и го намалил воспалението. Во студиите врз животни, semaglutide го ублажил развојот на атеросклероза преку спречување на прогресијата на аортната плака и намалување на воспалението во плаката.

Фармакодинамски ефекти

Фармакодинамските евалуации опишани во продолжение се изведени со перорално администриран семаглутид по 12 недели на третман.

Гликемија на гладно и постпрандијално

Semaglutide ги намалува нивоата на гликемија на гладно и постпрандијално (после јадење). Кај пациенти со дијабетес тип 2, третманот со semaglutide резултирал во релативно намалување на нивоата на гликемија на гладно од 22% [13; 30] во однос на плацебото и намалување од 29% [19; 37] на нивоата на гликемија постпрандијално.

Секреција на глюкагон

Semaglutide ја намалува концентрацијата на глюкагон постпрандијално. Кај пациенти со дијабетес тип 2 администрацијата на semaglutide резултирала со следното релативно намалување на глюкагонот во споредба со плацебо: постпрандијален одговор на глюкагон од 29% [15; 41]

Празнење на желудник

Semaglutide предизвикува благо одложување на постпрандијалното празнење на желудникот, со помало изложување на парацетамолот (AUC_{0-1h}) од 31% [13; 46] во првиот час по оброкот, со што се намалува брзината на постпрандијалното појавување на гликозата во циркулацијата.

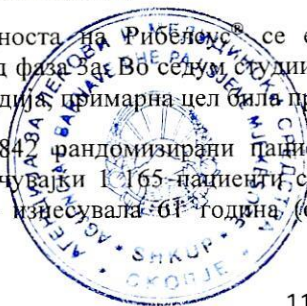
Липиди на гладно и постпрандијално

Semaglutide во споредба со плацебото го намалил нивото на триглицериди и липопротеини со многу ниска густина (анг. very-low-density lipoproteins-VLDL) на гладно за 19% [8; 28] односно 20% [5; 33], соодветно. Одговорот на постпрандијалните триглицериди и VLDL холестерол на оброк богат со масти бил намален за 24% [9; 36] односно 21% [7; 32] ApoB48 бил намален за 25% [2; 42]% на гладно, односно за 30% [15; 43] постпрандијално.

Клиничка ефикасност и безбедност

Ефикасноста и безбедноста на Рибелонс[®] се евалуирани во осум глобални рандомизирани контролирани студии од фаза 3a. Во сите студии, примарна цел била процената на гликемиската ефикасност; во една студија, примарна цел била процената на кардиоваскуларниот исход.

Студиите вклучиле 8 842 рандомизирани пациенти со дијабетес тип 2 (со semaglutide биле третирани 5 169), вклучувајќи 1 165 пациенти со умерено оштетување на бубрезите. Просечна возраст на пациентите изнесувала 61 година (опсег од 18 до 92 години), при што 40% од



пациентите биле на возраст ≥ 65 години, а 8% ≥ 75 години. Ефикасноста на semaglutide била споредувана со плацебо или активни контроли (sitagliptin, empagliflozin и liraglutide).

Врз ефикасноста на semaglutide не влијаеле почетната возраст, полот, расата, етничката припадност, телесната тежина, BMI, времетраењето на дијабетесот, заболување на горниот гастроинтестинален тракт или степенот на оштетување на бубрежната функција.

PIONEER 1 - Монотерапија

Во 26-неделната, двојно слепа студија, 703 пациенти со дијабетес тип 2 несоодветно контролирани со исхрана и физичка активност, биле рандомизирани на semaglutide 3 mg, semaglutide 7 mg, semaglutide 14 mg или плацебо, администрирани еднаш дневно.

Табела 2 Резултати од 26-неделната монотераписка студија во која semaglutide се споредувал со плацебо (PIONEER 1)

	Semaglutide 7 mg	Semaglutide 14 mg	Плацебо
Целосен сет на податоци за анализа (N)	175	175	178
HbA_{1c} (%)			
Почетна вредност	8,0	8,0	7,9
Промена од почетната вредност ¹	-1,2	-1,4	-0,3
Разлика во однос на плацебо ¹ [95% CI]	-0,9 [-1,1; -0,6]*	-1,1 [-1,3; -0,9]*	-
Пациенти (%) кои постигнале HbA_{1c} <7,0%	69 [§]	77 [§]	31
Гликемија на гладно (mmol/L)			
Почетна вредност	9,0	8,8	8,9
Промена од почетната вредност ¹	-1,5	-1,8	-0,2
Разлика во однос на плацебо ¹ [95% CI]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,1; -1,2] [§]	-
Телесна тежина (kg)			
Почетна вредност	89,0	88,1	88,6
Промена од почетната вредност ¹	-2,3	-3,7	-1,4
Разлика во однос на плацебо ¹ [95% CI]	-0,9 [-1,9; 0,1]	-2,3 [-3,1; -1,5]*	-

¹ Без оглед на прекинување на третманот или додавање на дополнителен лек во случај на незадоволителна гликорегулација (модел на мешан примерок со повеќекратно вметнување). * p < 0,001 (двострано без прилагодување) за супериорност, контролирано за повеќекратност. [§] p < 0,05, неконтролирано за повеќекратност; за „Пациенти кои постигнале HbA_{1c} <7,0%“, p-вредноста е за соодносот на шансите.

PIONEER 2 - semaglutide наспроти empagliflozin, двата во комбинација со metformin

Во 52-неделната отворена студија, 822 пациенти со дијабетес тип 2 биле рандомизирани на semaglutide 14 mg еднаш дневно или empagliflozin 25 mg еднаш дневно, двата во комбинација со metformin.

Табела 3 Резултати од 52-неделната студија во која semaglutide се споредувал со empagliflozin (PIONEER 2)

	Semaglutide 14 mg	Empagliflozin 25 mg
Целосен сет на податоци за анализа (N)	411	410
26 недела		
HbA_{1c} (%)		



Почетна вредност	8,1	8,1
Промена од почетната вредност ¹	-1,3	-0,9
Разлика во однос на empagliflozin ¹ [95% CI]	-0,4 [-0,6; -0,3]*	-
Пациенти (%) кои постигнале HbA _{1c} <7,0%	67 [§]	40
Гликемија на гладно (mmol/L)		
Почетна вредност	9,5	9,7
Промена од почетната вредност ¹	-2,0	-2,0
Разлика во однос на empagliflozin ¹ [95% CI]	0,0 [-0,2; 0,3]	-
Телесна тежина (kg)		
Почетна вредност	91,9	91,3
Промена од почетната вредност ¹	-3,8	-3,7
Разлика во однос на empagliflozin ¹ [95% CI]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
52 недела		
HbA_{1c} (%)		
Промена од почетната вредност ¹	-1,3	-0,9
Разлика во однос на empagliflozin ¹ [95% CI]	-0,4 [-0,5; -0,3] [§]	-
Пациенти (%) кои постигнале HbA _{1c} <7,0%	66 [§]	43
Телесна тежина (kg)		
Промена од почетната вредност ¹	-3,8	-3,6
Разлика во однос на empagliflozin ¹ [95% CI]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

¹ Без оглед на прекинување на третманот или додавање на дополнителен лек во случај на незадоволителна гликорегулација (модел на мешан примерок со повеќекратно вметнување). * p < 0,001 (двострано без прилагодување) за супериорност, контролирано за повеќекратност. § p < 0,05, неконтролирано за повеќекратност, за „Пациенти кои постигнале HbA_{1c} <7,0%“, p-вредноста е за соодносот на шансите.

PIONEER 3 - semaglutide наспроти sitagliptin, двама во комбинација со metformin или metformin со сулфониуреа

Во 78-неделната, двојно слепа, двојно маскирана (double-dummy) студија, 1 864 пациенти со дијабетес тип 2 биле рандомизирани на semaglutide 3 mg, semaglutide 7 mg, semaglutide 14 mg или sitagliptin 100 mg еднаш дневно, сите во комбинација само со metformin или со metformin сулфониуреа. Намалувањето на HbA_{1c} и телесна тежина се одржани во текот на траењето на целата студија од 78 недели.

Табела 4 Резултати од 78-неделната студија во која semaglutide се споредувал со sitagliptin (PIONEER 3)

	Semaglutide 7 mg	Semaglutide 14 mg	Sitagliptin 100 mg
Целосен сет на податоци за анализа (N)	465	465	467
26 недела			
HbA_{1c} (%)			
Почетна вредност	8,4	8,3	8,3
Промена од почетната вредност ¹	-1,0	-1,3	-0,8
Разлика во однос на sitagliptin ¹ [95% CI]	-0,3 [-0,4; -0,1]*	-0,5 [-0,6; -0,4]*	-



Пациенти (%) кои постигнале HbA _{1c} <7.0%	44 [§]	56 [§]	32
Гликемија на гладно (mmol/L)			
Почетна вредност	9,4	9,3	9,5
Промена од почетната вредност ¹	-1,2	-1,7	-0,9
Разлика во однос на sitagliptin ¹ [95% CI]	-0,3 [-0,6; 0,0] [§]	-0,8 [-1,1; -0,5] [§]	-
Телесна тежина (kg)			
Почетна вредност	91,3	91,2	90,9
Промена од почетната вредност ¹	-2,2	-3,1	-0,6
Разлика во однос на sitagliptin ¹ [95% CI]	-1,6 [-2,0; -1,1]*	-2,5 [-3,0; -2,0]*	-
78 недела			
HbA _{1c} (%)			
Промена од почетната вредност ¹	-0,8	-1,1	-0,7
Разлика во однос на sitagliptin ¹ [95% CI]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-0,4 [-0,6; -0,3] [§]	-
Пациенти (%) кои постигнале HbA _{1c} <7.0%	39 [§]	45 [§]	29
Телесна тежина (kg)			
Промена од почетната вредност ¹	-2,7	-3,2	-1,0
Разлика во однос на sitagliptin ¹ [95% CI]	-1,7 [-2,3; -1,0] [§]	-2,1 [-2,8; -1,5] [§]	-

¹ Без оглед на прекинување на третманот или додавање на дополнителен лек во случај на незадоволителна гликоурегиулација (модел на мешан примерок со повеќекратно вметнување). * p < 0,001 (двострано без прилагодување) за супериорност, контролирано за повеќекратност. § p < 0,05, неконтролирано за повеќекратност, за „Пациенти кои постигнале HbA_{1c} <7,0%“, p-вредноста е за соодносот на шансите.

PIONEER 4 - semaglutide наспроти liraglutide и плацебо, cume во комбинација со metformin или metformin со SGLT2 инхибитор

Во 52-неделната, двојно слепа, двојно маскирана (double-dummy) студија 711 пациенти со дијабетес тип 2 биле рандомизирани на semaglutide 14 mg, liraglutide 1,8 mg, во облик на супкутана инјекција или плацебо еднаш дневно, сите во комбинација со metformin или со metformin SGLT2 инхибитор.

Табела 5: Резултати од 52-неделната студија во која semaglutide се споредувал со liraglutide и плацебо (PIONEER 4)

	Semaglutide 14 mg	Liraglutide 1,8 mg	Плацебо
Целосен сет на податоци за анализа (N)	285	284	142
26 недела			
HbA _{1c} (%)			
Почетна вредност	8,0	8,0	7,9
Промена од почетната вредност ¹	-1,2	-1,1	-0,2
Разлика во однос на liraglutide ¹ [95% CI]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-	-
Разлика во однос на плацебо ¹ [95% CI]	-1,1 [-1,2; -0,9]*	-	-
Пациенти (%) кои постигнале HbA _{1c} <7.0%	68 ^{§,a}	62	14
Гликемија на гладно (mmol/L)			
Почетна вредност	9,3	9,3	9,2
Промена од почетната вредност ¹	-2,0	-1,9	-0,4
Разлика во однос на liraglutide ¹ [95% CI]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-



Разлика во однос на плацебо ¹ [95% CI]	-1,6 [-2,0; -1,3] [§]	-	-
Телесна тежина (kg)			
Почетна вредност	92,9	95,5	93,2
Промена од почетната вредност ¹	-4,4	-3,1	-0,5
Разлика во однос на liraglutide ¹ [95% CI]	-1,2 [-1,9; -0,6]*	-	-
Разлика во однос на плацебо ¹ [95% CI]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-
52 недела			
HbA_{1c} (%)			
Промена од почетната вредност ¹	-1,2	-0,9	-0,2
Разлика во однос на liraglutide ¹ [95% CI]	-0,3 [-0,5; -0,1] [§]	-	-
Разлика во однос на плацебо ¹ [95% CI]	-1,0 [-1,2; -0,8] [§]	-	-
Пациенти (%) кои постигнале HbA_{1c} <7,0%	61 ^{§,a}	55	15
Телесна тежина (kg)			
Промена од почетната вредност ¹	-4,3	-3,0	-1,0
Разлика во однос на liraglutide ¹ [95% CI]	-1,3 [-2,1; -0,5] [§]	-	-
Разлика во однос на плацебо ¹ [95% CI]	-3,3 [-4,3; -2,4] [§]	-	-

¹ Без оглед на прекинување на третманот или додавање на дополнителен лек во случај на незадоволителна гликорегулација (модел на мешан примерок со повеќекратно вметнување). * p <0,001 (двострано без прилагодување) за супериорност, контролирано за повеќекратност. § p <0,05, неконтролирано за повеќекратност, за „Пациенти кои постигнале HbA_{1c} <7,0%“, p-вредноста е за соодносот на шансите. ^a vs плацебо

PIONEER 5 - semaglutide наспроти плацебо, двата во комбинација само со базален инсулин, metformin базален инсулин или метформин и/или сулфонилуреа, кај пациенти со умерено бубрежно нарушување

Во 26-неделната двојно слепа студија, 324 пациенти со дијабетес тип 2 и умерено бубрежно нарушување (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) биле рандомизирани на semaglutide 14 mg или плацебо еднаш дневно. Испитуваниот лек е додаден на стабилен антидијабетичен режим кој пациентот го применувал пред студијата.

Табела 6 Резултати од 26-неделната студија во која semaglutide се споредувал со плацебо кај пациенти со дијабетес тип 2 и умерено бубрежно нарушување (PIONEER 5)

	Semaglutide 14 mg	Плацебо
Целосен сет на податоци за анализа (N)	163	161
HbA_{1c} (%)		
Почетна вредност	8,0	7,9
Промена од почетната вредност ¹	-1,0	-0,2
Разлика во однос на плацебото ¹ [95% CI]	-0,8 [-1,0; -0,6]*	-
Пациенти (%) кои постигнале HbA_{1c} <7,0%	58 [§]	23
Гликемија на гладно (mmol/L)		
Почетна вредност	9,1	9,1
Промена од почетната вредност ¹	-1,5	-0,4
Разлика во однос на плацебото ¹ [95% CI]	-1,2 [-1,7; -0,6] [§]	-
Телесна тежина (kg)		
Почетна вредност	91,3	90,4



Промена од почетната вредност ¹	-3,4	-0,9
Разлика во однос на плацебото ¹ [95% CI]	-2,5 [-3,2; -1,8]*	-

¹ Без оглед на прекинување на третманот или додавање на дополнителен лек во случај на незадоволителна гликорегулација (модел на мешан примерок со повеќекратно вметнување). * p < 0,001 (двострано без прилагодување) за супериорност, контролирано за повеќекратност. § p < 0,05, неконтролирано за повеќекратност; за „Пациенти кои постигнале HbA1c < 7,0%“, p-вредноста е за соодносот на шансите.

PIONEER 7 - semaglutide наспроти sitagliptin, двата во комбинација со metformin, SGLT2 инхибитори, сулфониуреа или тиазолидиндиони. Студија со флексибилно прилагодување на дозата

Во 52-неделната отворена студија, 504 пациенти со дијабетес тип 2 биле рандомизирани на semaglutide (флексибилно прилагодување на дозата од 3 mg, 7 mg и 14 mg еднаш дневно) или sitagliptin 100 mg еднаш дневно, сите во комбинација со 1 до 2 перорални антихипергликемични лекови (метформин, SGLT2 инхибитори, сулфониуреа или тиазолидиндион). Дозата на semaglutide била прилагодувана на 8 недели на база на гликемискиот одговор на пациентите и подносливоста. Дозата на sitagliptin од 100 mg била фиксна. Ефикасноста и сигурноста на semaglutide се проценети во 52 недела.

Во 52 недела, уделот на пациенти на третман со semaglutide 3 mg, 7 mg и 14 mg изнесувал приближно 10%, 30%, односно 60%.

Табела 7 Резултати од 52-неделната студија со флексибилно прилагодување на дозата во која semaglutide се споредувал со sitagliptin (PIONEER 7)

	Semaglutide Флексибилна доза	Sitagliptin 100 mg
Целосен сет на податоци за анализа (N)	253	251
HbA1c (%)		
Почетна вредност	8,3	8,3
Пациенти (%) кои постигнале HbA1c < 7,0% ¹	58*	25
Телесна тежина (kg)		
Почетна вредност	88,9	88,4
Промена од почетната вредност ¹	-2,6	-0,7
Разлика во однос на sitagliptin ¹ [95% CI]	-1,9 [-2,6; -1,2]*	-

¹ Без оглед на прекинување на третманот (16,6% од пациентите со флексибилна доза на semaglutide и 9,2% со sitagliptin, при што 8,7% и 4,0%, соодветно, биле резултат на несакани реакции) или додавање на дополнителен лек во случај на незадоволителна гликорегулација (модел на мешан примерок со повеќекратно вметнување). * p < 0,001 (двострано без прилагодување) за супериорност, контролирано за повеќекратност; за „Пациенти кои постигнале HbA1c < 7,0%“, p-вредноста е за соодносот на шансите.

PIONEER 8 - semaglutide наспроти плацебо, двата во комбинација со инсулин со или без метформин

Во 52-неделната двојно слепа студија, 731 пациент со дијабетес тип 2 кои не биле соодветно контролирани со инсулин (базален, базален/болусен или премиксен) со или без metformin биле рандомизирани на semaglutide 3 mg, semaglutide 7 mg, semaglutide 14 mg или плацебо еднаш дневно.



Табела 8 Резултати од 52-неделната студија во која semaglutide се споредувал со плацебо во комбинација со инсулин (PIONEER 8)

	Semaglutide 7 mg	Semaglutide 14 mg	Плацебо
Целосен сет на податоци за анализа (N)	182	181	184
26 недела (доза на инсулин задржана на почетната вредност)			
HbA_{1c} (%)			
Почетна вредност	8,2	8,2	8,2
Промена од почетната вредност ¹	-0,9	-1,3	-0,1
Разлика во однос на плацебо ¹ [95% CI]	-0,9 [-1,1; -0,7]*	-1,2 [-1,4; -1,0]*	-
Пациенти (%) кои постигнале HbA_{1c} <7,0%	43 [§]	58 [§]	7
Гликемија на гладно (mmol/L)			
Почетна вредност	8,5	8,3	8,3
Промена од почетната вредност ¹	-1,1	-1,3	0,3
Разлика во однос на плацебо ¹ [95% CI]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,2; -1,1] [§]	-
Телесна тежина (kg)			
Почетна вредност	87,1	84,6	86,0
Промена од почетната вредност ¹	-2,4	-3,7	-0,4
Разлика во однос на плацебо ¹ [95% CI]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-
52 недела (доза на инсулин без ограничување)*			
HbA_{1c} (%)			
Промена од почетната вредност ¹	-0,8	-1,2	-0,2
Разлика во однос на плацебо ¹ [95% CI]	-0,6 [-0,8; -0,4] [§]	-0,9 [-1,1; -0,7] [§]	-
Пациенти (%) кои постигнале HbA_{1c} <7,0%	40 [§]	54 [§]	9
Телесна тежина (kg)			
Промена од почетната вредност ¹	-2,0	-3,7	0,5
Разлика во однос на плацебо ¹ [95% CI]	-2,5 [-3,6; -1,4] [§]	-4,3 [-5,3; -3,2] [§]	-

¹ Без оглед на прекинување на третманот или додавање на дополнителен лек во случај на незадоволителна гликорегулација (модел на мешан примерок со повеќекратно вметнување). * p < 0,001 (двострано без прилагодување) за супериорност, контролирано за повеќекратност. [§] p < 0,05, неконтролирано за повеќекратност; за „Пациенти кои постигнале HbA_{1c} <7,0%“, p-вредноста е за соодносот на шансите. * Вкупната дневна доза на инсулин била статистички пониска со semaglutide отколку со плацебо во 52 недела.

Кардиоваскуларна евалуација

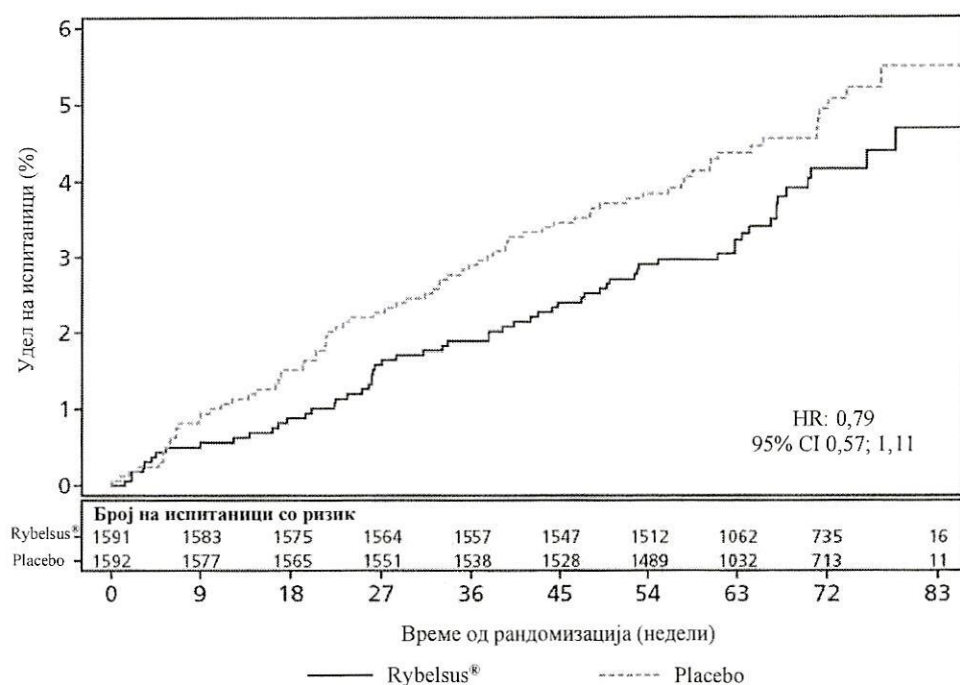
Во двојно слепата студија (PIONEER 6), 3 183 пациенти со дијабетес тип 2 и висок кардиоваскуларен ризик биле рандомизирани на Рибелсус® 14 mg еднаш дневно или плацебо додадени на стандардниот третман. Медијаната на период на следење изнесувала 16 месеци.



Примарната цел за исходот било времето од рандомизирање до појава на првиот голем несакан кардиоваскуларен настан (анг. major adverse cardiovascular event: MACE): смртен случај предизвикан од кардиоваскуларен настан, нефатален миокарден инфаркт или нефатален мозочен удар.

Пациентите кои можеле да бидат вклучени во студијата биле: на возраст од 50 години или постари и со утврдени кардиоваскуларни заболувања и/или хронично заболување на бубрезите или на возраст од 60 години или постари само со кардиоваскуларни ризик фактори. Вкупно 1 797 пациенти (56,5%) имале утврдено кардиоваскуларно заболување без хронично заболување на бубрезите, 354 (11,1%) имале само хронично заболување на бубрезите, а 544 (17,1%) имале и кардиоваскуларно заболување и болести на бубрезите. 488 пациенти (15,3%) имале само кардиоваскуларни ризик фактори. Средна возраст на почетокот на студијата изнесувала 66 години, а 68% од пациентите биле мажи. Средно времетраење на дијабетесот изнесувало 14,9 години, а просечниот ВМТ изнесувал 32,3 kg/m². Медицинската историја вклучувала мозочен удар (11,7%) и миокарден инфаркт (36,1%).

Вкупниот број на први MACE изнесувал 137: 61 (3,8%) кај пациентите третирани со semaglutide и 76 (4,8%) кај пациентите третирани со плацебо. Анализата за времето до првиот MACE резултирала со HR (сооднос на ризик) 0,79 [0,57; 1,11] 95% CI.



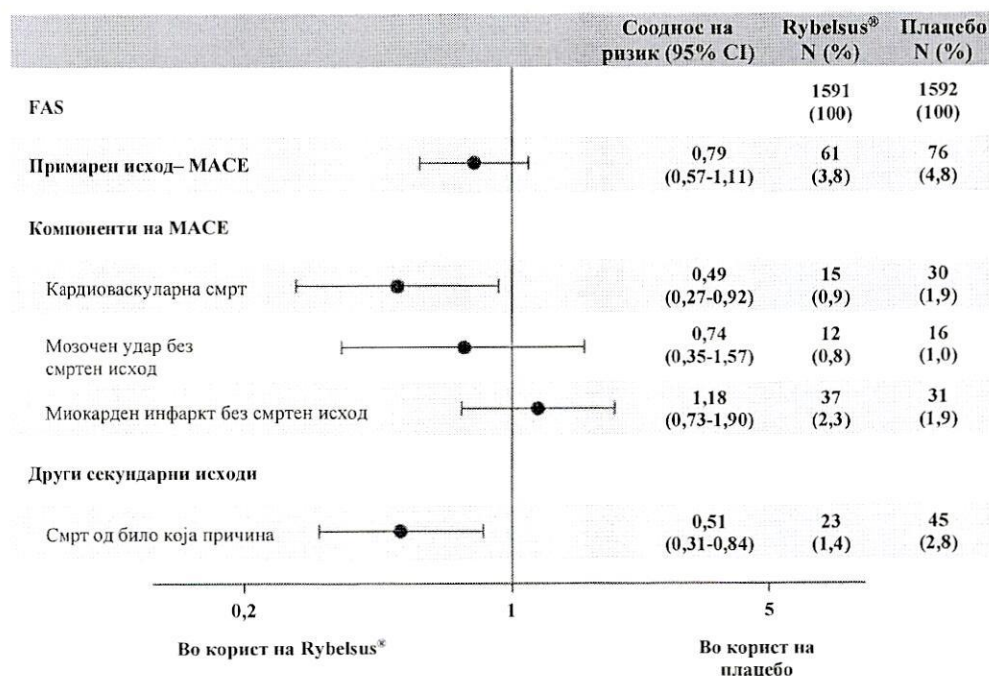
Крива на кумулативна инциденца на примарниот исход (композит на: смрт предизвикана од кардиоваскуларен настан, инфаркт на миокардот без смртен исход или мозочен удар без смртен исход) со смрт која не е предизвикана од кардиоваскуларен настан како конкурентен ризик.

Кратенки: CI: интервал на доверба, HR: сооднос на ризикот

Слика 1 Кумулативна инциденца на првата појава на MACE во PIONEER 6



Ефектот на третманот врз примарниот композитен исход и неговите компоненти во студијата PIONEER 6 се прикажани на Сликата 2.



Слика 2 Ефект на третманот врз примарниот композитен исход, неговите компоненти и смртта од која било друга причина (PIONEER 6)

Телесна тежина

На крајот на третманот, 27-45% од пациентите кои примале semaglutide постигнале губиток на телесната тежина $\geq 5\%$, и 6-16% од пациентите постигнале губиток на телесната тежина $\geq 10\%$, во споредба со 12-39% односно 2-8% кај пациентите кои примале активни лекови за споредба.

Крвен притисок

Третманот со semaglutide го намалил систолниот крвен притисок за 2-7 mmHg.

Педијатриска популација

Европската агенција за лекови ја одложила обврската за поднесување на резултати од студиите на лекот Рибелсус® во една или повеќе подгрупи на педијатриската популација со дијабетес тип 2 (погледнете го делот 4.2 за информации за педијатриска употреба).

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција



Фармакокинетиката на semaglutide е опширно карактеризирана кај здрави испитаници и пациенти со дијабетес тип 2. По перорална администрација, максималната плазматска концентрација на semaglutide била постигната 1 час по дозирањето. Изложеност во состојба на динамичка рамнотежа била постигната по 4-5 недели при администрација еднаш дневно. Кај пациенти со дијабетес тип 2, просечните концентрации во состојба на динамичка рамнотежа изнесувале приближно 6,7 nmol/L и 14,6 nmol/L при администрација на semaglutide од 7 mg и 14 mg, соодветно; при што 90% од испитаниците третирани со semaglutide од 7 mg имале просечна концентрација помеѓу 1,7 и 22,7 nmol/L и 90% од испитаниците третирани со semaglutide од 14 mg имале просечна концентрација помеѓу 3,7 и 41,3 nmol/L. Системската изложеност на semaglutide била зголемена пропорционално со дозата.

Проценетата биорасположивост на semaglutide по перорална администрација изнесува приближно 1%. Варијабилноста на апсорпцијата помеѓу испитаниците била висока (коefficientот на варијација изнесувал приближно 100%). Проценката на интраиндивидуалната варијабилност на испитаникот не била веродостојна.

Дистрибуција

Биотрансформација

Елиминација

Со полуживот на елиминација од приближно 1 недела, semaglutide ќе биде присутен во циркулацијата околу 5 недели по администрацијата на последната доза. Клиренсот на semaglutide кај пациенти со дијабетес тип 2 приближно изнесува 0,04 L/час.

Ефектот на префрлување од перорална на супкутана администрација на semaglutide и обратно, од супкутана на перорална не може месно да се предвиди поради високата фармакокинетска варијабилност на пероралниот semaglutide. Изложеноста по администрација на перорален semaglutide од 14 mg еднаш дневно е споредлива со супкутано администриран semaglutide од 0,5 mg еднаш неделно. Пероралната доза е еквивалентна на 1,0 mg semaglutide администриран супкутано не е утврдена.

Посебни популации

Повозрасни пациенти

Возраста немала влијание врз фармакокинетиката на semaglutide врз основа на податоците од клиничките испитувања во кои биле вклучени пациенти на возраст до 92 години.

Пол

Полот немал клинички значајни ефекти врз фармакокинетиката на semaglutide.

Раса и етничко потекло

Расата (бела, црна раса или Американци со африканско потекло, Азијци) и етничката припадност (хиспано или латино/ нехиспано или латино група) немале никакво влијание врз фармакокинетиката на semaglutide.

Телесна тежина

Телесната тежина имала влијание врз изложеноста на semaglutide. Поголемата телесна тежина била поврзана со пониска изложеност. Semaglutide обезбедил соодветно системско изложување при телесна тежина на испитаниците во опсег од 40 до 188 kg, проценето во клиничките испитувања.

Бубрежно нарушување

Бубрежното нарушување не влијае на фармакокинетиката на semaglutide на клинички релевантен начин. Фармакокинетиката на semaglutide била евалуирана кај пациенти со лесно, умерено или тешко бубрежно нарушување и кај пациенти со бубрежно заболување во краен стадиум кои биле на дијализа, во споредба со испитаници со нормална бубрежна функција во студија при која биле администрирани дози на semaglutide еднаш дневно, во текот на 10 последователни дена. Ова исто така било покажано и за испитаници со дијабетес тип 2 и бубрежно нарушување врз основа на податоците од студиите од фаза 3а.

Црнодробно нарушување

Црнодробното нарушување не влијае на фармакокинетиката на semaglutide на клинички релевантен начин. Фармакокинетиката на semaglutide била евалуирана кај пациенти со лесно, умерено или тешко црнодробно нарушување во споредба со испитаници со нормална црнодробна функција во студија при која биле администрирани дози на semaglutide еднаш дневно, во текот на 10 последователни дена.

Болест на горниот гастроинтестинален тракт

Болест на горниот гастроинтестинален тракт (хроничен гастритис и/или гастроезофагеален рефлукс) не влијае на фармакокинетиката на semaglutide на клинички релевантен начин. Фармакокинетиката била евалуирана кај пациенти со дијабетес тип 2 и болест на горниот дел од гастроинтестиналниот тракт или без неа, кои примале дози на semaglutide еднаш дневно, во текот на 10 последователни дена. Ова исто така било покажано кај испитаници со дијабетес тип 2 и болест на горниот гастроинтестинален тракт врз основа на податоците од студиите од фаза 3а.

Педијатриска популација

Semaglutide не е испитан кај педијатриски пациенти.

5.3 Предклинички податоци за безбедноста



Предклиничките податоци не покажуваат посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии од безбедносната фармакологија, токсичноста на повторена доза или генотоксичноста.

Несмртоносни тумори на С-клетките на тироидната жлезда забележани кај глодарите претставуваат групен ефект на GLP-1 рецептор агонистите. Во двегодишните студии за канцерогеност кај стаорци и глвци, semaglutide предизвикал тумори на С-клетките на тироидната жлезда при клинички значајни изложености. Нема пријавено други тумори поврзани со третманот. Туморите на С-клетките кај глодарите се предизвикани од негенотоксичен, специфичен механизам во кој посредство има GLP-1 рецепторот, на кој глодарите се особено чувствителни. Важноста на овие наоди за луѓето се смета за мала, но не може да биде целосно исклучена.

Студиите на плодноста кај стаорци покажале дека semaglutide не влијае ниту на репродуктивното однесување ниту на плодноста кај мажјациите. Кај женките стаорци е забележано продолжување на еструсниот циклус и мало намалување на *corpora lutea* (овулации) при дози поврзани со губиток на телесната тежина на женките.

Во студиите на ембриофетален развој кај стаорци, semaglutide предизвикал ембриотоксичност под клинички значајни изложености. Semaglutide предизвикал значително намалување на телесната тежина на женките и редукција на преживувањето и растот на ембрионот. Кај фетусите, забележани се големи коскени и висцерални малформации, вклучувајќи и ефекти врз долгите коски, ребрата, 'рбетот, опашката, крвните садови и мозочните комори. Механистичките проценки покажале дека ембриотоксичноста вклучува GLP-1 рецептор-посредувано оштетување на снабдувањето со хранливи материи на ембрионот преку жолчното кесе кај стаорците. Заради различната анатомија и функција на жолчното кесе кај видовите и поради недостаток на експресија на GLP-1 рецепторот во жолчното кесе од нечовечките примати, се смета дека е малку веројатно овој механизмот да биде значаен за луѓето. Сепак, директниот ефект на semaglutide врз фетусот не може да биде исклучен.

Во студиите на развојна токсичност кај зајаци и макаки мајмуни забележан е зголемен број на прекини на бременоста и малку зголемена инциденца на фетални абнормалности при клинички значајни изложености. Тие резултати се совпаднале со значително губење на тежината кај женките до 16%. Не е познато дали тие ефекти се поврзани со помал внес на храна од страна на женките како директен ефект на GLP-1.

Постнаталниот раст и развој биле евалуирани кај макаки мајмуните. Младенчињата биле малку помали при раѓање, но се опоравиле за време на периодот на лактација.

Кај младите стаорци, semaglutide предизвикал подоцнежено сексуално созревање кај мажјациите и женките. Тоа одложување немало никакво влијание ниту врз плодноста и репродуктивниот капацитет кај двата пола, ниту на способноста кај женките да ја одржат бременоста.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Салкапрозат натриум
Повидон К90
Целулоза, микрокристална
Магнезиум стеарат



6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 mg: 24 месеци.

7 mg: 30 месеци.

14 mg: 30 месеци.

6.4 Начин на чување

Да се чува во оригиналното блистер пакување за да се заштити од светлина и влага. За овој медицински производ нема посебни температурни услови на чување.

6.5 Природа и содржина на пакување

Alu/Alu блистери.

Големина на пакување за таблети од 3 mg: 30 таблети.

Големина на пакување за таблети од 7 mg: 30 таблети.

Големина на пакување за таблети од 14 mg: 30 таблети.

6.6 Посебни мерки за претпазливост при ракување и отстранување

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Ново Нордиск Фарма дооел

ул. Никола Кљусев бр.11

1000 Скопје

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Рибелсус® 3 mg: 11-6957/2 од 11.08.2021

Рибелсус® 7 mg: 11-6956/2 од 11.08.2021

Рибелсус® 14 mg: 11-6958/2 од 11.08.2021

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11.08.2021

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Октомври 2024

