

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Rybelsus 1,5 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 1,5 mg semaglutiidi* (*semaglutidum*).

Rybelsus 4 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 4 mg semaglutiidi* (*semaglutidum*).

Rybelsus 9 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 9 mg semaglutiidi* (*semaglutidum*).

Rybelsus 25 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 25 mg semaglutiidi* (*semaglutidum*).

Rybelsus 50 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 50 mg semaglutiidi* (*semaglutidum*).

*Inimese glükagoonitaolise peptiid-1 (GLP-1) analoog, mis on toodetud *Saccharomyces cerevisiae* rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Rybelsus 1,5 mg tabletid

Valge või helekollane ümmargune tablett (diameeter 6,5 mm), mille ühel küljel on pimetrükk '1,5' ja teisel küljel 'novo'.

Rybelsus 4 mg tabletid

Valge või helekollane ümmargune tablett (diameeter 6,5 mm), mille ühel küljel on pimetrükk '4' ja teisel küljel 'novo'.

Rybelsus 9 mg tabletid

Valge või helekollane ümmargune tablett (diameeter 6,5 mm), mille ühel küljel on pimetrükk '9' ja teisel küljel 'novo'.

Rybelsus 25 mg tabletid

Valge või helekollane ovaalne tablett (6,8 mm x 12 mm), mille ühel küljel on pimetrükk '25' ja teisel küljel 'novo'.

Rybelsus 50 mg tabletid

Valge või helekollane ovaalne tablett (6,8 mm x 12 mm), mille ühel küljel on pimetrükk '50' ja teisel küljel 'novo'.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rybelsus on näidustatud ebapiisavalt kontrollitud 2. tüüpi suhkurtõve raviks täiskasvanutele lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele

- monoteraapiana, kui metformiin on sobimatu
- kombinatsioonis teiste diabeediravimitega.

Uuringute tulemusi erinevate kombinatsioonide, vere glükeemilise kontrolli ja kardiovaskulaarsete juhtude ning uuritud populatsioonide kohta vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Algannus on 1,5 mg semaglutiidi üks kord ööpäevas ühe kuu jooksul. Pärast ühte kuud tuleb annust suurendada säilitusannuseni 4 mg kord ööpäevas. Pärast vähemalt ühe kuu jooksul määratud annuse manustamist võib vajadusel annust suurendada järgmise suurema annuseni. Soovitavad säilitusannused on 4 mg, 9 mg, 25 mg ja 50 mg üks kord ööpäevas.

Semaglutiidi maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 50 mg. Rybelsus't tuleb alati manustada üks tablett ööpäevas. Suurema annuse toime saavutamiseks ei tohi võtta rohkem kui üks tablett ööpäevas.

Subkutaanse semaglutiidi vahetamine suukaudse vastu

Suukaudse ja subkutaanse semaglutiidi vahetamise mõju ei ole lihtne ennustada suukaudse semaglutiidi suurema farmakokineetilise varieeruvuse tõttu võrreldes subkutaanse semaglutiidiga.

Patsiendid, keda ravitakse subkutaanse semaglutiidiga 0,5 mg üks kord nädalas, võivad üle minna suukaudsele semaglutiidile 4 mg või 9 mg üks kord ööpäevas.

Patsiendid, keda ravitakse subkutaanse semaglutiidiga 1 mg üks kord nädalas, võivad üle minna suukaudsele semaglutiidile 9 mg või 25 mg üks kord ööpäevas.

Patsiendid, keda ravitakse subkutaanse semaglutiidiga 2 mg üks kord nädalas, võivad üle minna suukaudsele semaglutiidile 25 mg või 50 mg üks kord ööpäevas.

Patsiendid võivad alustada suukaudse semaglutiidi (Rybelsus) manustamist üks nädal pärast viimast subkutaanse semaglutiidi annuse manustamist.

Kui semaglutiidi kasutatakse koos metformiiniga ja/või naatriumi-glükoosi kotransporter-2 inhibiitoriga (SGLT2i) või tiasolidiindiooniga, võib metformiini ja/või SGLT2i või tiasolidiindiooni annus jääda endiseks.

Kui semaglutiidi kasutatakse koos sulfonüüluurea või insuliiniga, tuleb kaaluda sulfonüüluurea või insuliini annuse vähendamist, et vähendada hüpotglükeemia ohtu (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Semaglutidi annuse kohandamiseks ei ole patsiendil endal vaja glükoosisisaldust jälgida. Patsiendipoolne vere glükoosisisalduse jälgimine on vajalik sulfonüüluurea või insuliini annuse kohandamiseks, eeskätt ravi alustamisel semaglutiidiga ja insuliini annuse vähendamisel. Insuliini annust on soovitatav vähendada etapiviisiliselt.

Ununenud annus

Kui annus jääb manustamata, tuleb ununenud annus vahele jätta ja võtta järgmine annus järgmisel päeval.

Eakad patsiendid

Annust ei ole vaja kohandada vanuse põhjal.

Neerukahjustus

Kerge, mõõduka või raske neerukahjustuse korral ei ole annuse kohandamine vajalik. Semaglutidi kasutamise kogemus lõppstaadiumi neeruhaigusega patsientidel on piiratud. Nende patsientide ravimisel suukaudse semaglutiidiga on vajalik ettevaatus (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Annuse kohandamine maksakahjustusega patsientidel ei ole vajalik. Semaglutidi kasutamise kogemus raske maksakahjustusega patsientidega on piiratud. Nende patsientide ravimisel semaglutiidiga tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Rybelsus' e ohutust ja efektiivsust lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Rybelsus on tablett, mida tuleb manustada kord ööpäevas suu kaudu.

- Seda ravimit tuleb võtta tühja kõhuga pärast soovitavalt vähemalt 8-tunnist paastuperioodi (vt lõik 5.2).
- Ravim tuleb alla neelata tervelt koos väheses veega (kuni poole klaasi veega, mis vastab 120 ml-le). Tablette ei tohi poolitada, purustada ega närida, sest pole teada, kuidas see mõjutab semaglutidi imendumist.
- Pärast ravimi manustamist peab patsient ootama vähemalt 30 minutit enne söömist, joomist või teiste suukaudsete ravimite manustamist. Kui vahe on väiksem kui 30 minutit, võib semaglutiid imenduda halvemini (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldteave

Semaglutidi ei tohi kasutada 1. tüüpi diabeediga patsientidel ega diabeetilise ketoatsidoosi raviks. Insuliinisõltuvatel patsientidel, kes alustasid ravi GLP-1 retseptori agonistiga, on pärast insuliini järsku ärajätmist või annuse vähendamist teatatud diabeetilisest ketoatsidoosist (vt lõik 4.2).

Ravikogemus puudub New Yorgi Südameassotsiatsiooni (*New York Heart Association*, NYHA) IV klassi südame paispuudulikkusega patsientide osas ja seepärast semaglutidi nende patsientidele ei soovitata.

Semaglutidi kasutamise kogemus patsientidel, kellele on teostatud bariaatiline operatsioon, puudub.

Üldanesteesia või sügava sedatsiooni seotud aspiratsioon

GLP-1 retseptori agoniste saanud patsientidel on üldanesteesia või sügava sedatsiooni ajal teatatud aspiratsioonipneumoonia juhtudest. Seetõttu tuleb enne üldanesteesia või sügava sedatsiooni protseduuride tegemist arvestada mao jääksisalduse suurenenud riskiga, mis on tingitud mao aeglustunud tühjenemisest (vt lõik 4.8).

Seedetrakti toimed ja dehüdratsioon

GLP-1 retseptori agonistide kasutamist võib seostada seedetrakti häiretega, mis võivad põhjustada dehüdratsiooni, mis omakorda võib harvadel juhtudel põhjustada neerufunktsiooni halvenemist (vt lõik 4.8). Semaglutiidiga ravitud patsiente tuleb teavitada võimalikust dehüdratsiooni ohust seoses seedetrakti kõrvaltoimetega ja võtta kasutusele ettevaatusabinõud vedelikuvaeguse vältimiseks.

Äge pankreatiit

GLP-1 retseptori agonistide kasutamisel on esinenud ägedat pankreatiiti. Patsiente tuleb teavitada ägeda pankreatiidi iseloomulikest sümptomitest. Kui kahtlustatakse pankreatiiti, tuleb semaglutidi kasutamine katkestada. Kui pankreatiidi esinemine on tõendatud, ei tohi semaglutiidiga uuesti alustada.

Hüpoglükeemia

Patsientidel, keda ravitakse semaglutidi ja sulfonüüluurea või insuliini kombinatsiooniga, võib suurened hüpoglükeemia oht (vt lõik 4.8). Ravi alustamisel semaglutiidiga saab hüpoglükeemia riski vähendada sulfonüüluurea või insuliini annuse vähendamisega (vt lõik 4.2).

Diabeetiline retinopaatia

Diabeetilise retinopaatiaga patsientidel, keda ravitakse insuliini ja nahaaluselt manustatava semaglutiidiga, on täheldatud diabeetilise retinopaatia komplikatsioonide väljakujunemise riski suurenemist. Seda riski ei saa välistada suukaudselt manustatava semaglutidi kasutamisel (vt lõik 4.8). Diabeetilise retinopaatiaga patsientide korral tuleb semaglutidi kasutamisega olla ettevaatlik. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja ravida vastavalt ravijuhenditele. Vere glükeemilise kontrolli kiiret paranemist on seostatud diabeetilise retinopaatia ajutise halvenemisega, kuid ka teisi toimetehhanisme ei saa välistada. Pikaajaline glükeemiline kontroll vähendab diabeetilise retinopaatia riski.

Ravimata või potentsiaalselt ebastabiilse diabeetilise retinopaatiaga 2. tüüpi diabeediga patsientidel puudub suukaudse semaglutidi 25 mg ja 50 mg kasutamise kogemus.

Mittearteriiline eesmine isheemiline optiline neuropaatia

Epidemioloogiliste uuringute tulemused viitavad sellele, et ravi ajal semaglutiidiga võib suurened mittearteriilise eesmise isheemilise optilise neuropaatia (*non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, NAION) tekkerisk. Ei ole teada, mis aja jooksul pärast ravi alustamist võib NAION välja kujuneda. Järsult tekkinud nägemiskaotuse korral tuleb teha silmauuringud ja NAION'i diagnoosimisel ravi semaglutiidiga katkestada (vt lõik 4.8).

Ravivastus

Semaglutidi optimaalse toime saavutamiseks on soovitatav järgida annustamisskeemi. Kui ravivastus semaglutiidiga on oodatust madalam, peab raviarst olema teadlik, et semaglutidi imendumine on väga erinev ja võib olla minimaalne (2...4% patsientidel imendumine puudub) ning semaglutidi absoluutne biosaadavus on madal.

Naatriumisisaldus

1,5 mg, 4 mg ja 9 mg tabletid: Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

25 mg ja 50 mg tabletid: Ravim sisaldab 23 mg naatriumi ühes tablettis, mis on võrdne 1%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Semaglutiid aeglustab mao tühjenemist, mis võib mõjutada samaaegselt suu kaudu manustatavate ravimite imendumist.

Semaglutidi toimed teistele ravimitele

Türoksiin

Türoksiini (endogeensete tasemete järgi kohandatud) koguekspositsioon (kõvera alune pindala (AUC)) kasvas ühe levotüroksiini doosi manustamise järel 33%. Maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) ei muutunud. Kaaluda tuleb kilpnäärme parameetrite jälgimist, kui patsiendi raviks kasutatakse samaaegselt semaglutidi ja levotüroksiini.

Varfariin ja teised kumariini derivaadid

Semaglutiid ei muutnud R- ja S-varfariini AUC-d ega C_{max} i pärast varfariini üksikannust, ja varfariini farmakodünaamilised toimed ei muutunud kliiniliselt olulisel määral rahvusvaheliselt normaliseeritud suhte (INR – *International Normalised Ratio*) põhjal. Siiski on atsenokumarooli ja semaglutidi samaaegsel kasutamisel teatatud INR-väärtuse langusest. Ravi alustamisel semaglutiidiga on soovitatav varfariini või teisi kumariini derivaate kasutavate patsientide puhul sagedamini jälgida rahvusvahelist normaliseeritud suhet (INR).

Rosuvastatiin

Kui rosuvastatiini manustati koos semaglutiidiga, tõusis rosuvastatiini AUC 41% võrra [90% CI: 24; 60]. Rosuvastatiini laia terapeutilise indeksi alusel ei peeta muutuste suurust kliiniliselt oluliseks.

Digoksiin, suukaudsed rasestumisvastased vahendid, metformiin, furosemiid

Digoksiini, etüüülöstradioli ja levonogestreeli sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste vahendite, metformiini ega furosemiidi semaglutiidiga samaaegsel manustamisel ei tuvastatud kliiniliselt olulist muutust AUC ega C_{max} -i määras.

Koostoimeid väga madala biosaadavusega (1%) ravimipreparaatidega ei ole hinnatud.

Teiste ravimite toimed semaglutiidile

Omeprasool

Semaglutidi ja omeprasooli samaaegsel manustamisel ei tuvastatud märgatavat muutust semaglutidi AUC ega C_{max} -i määras.

Uuringus, milles vaadeldi semaglutidi farmakokineetilisi omadusi viie teise tabletravimiga koos manustamisel, langes semaglutidi AUC 34% võrra ja C_{max} 32% võrra. See viitab asjaolule, et kui maos on korraga mitu tabletti, võib see mõjutada manustatud semaglutidi imendumiskiirust. Pärast

semaglutiidi manustamist peavad patsiendid ootama 30 minutit enne teiste suukaudsete ravimite kasutamist (vt lõik 4.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal semaglutiidiga kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Andmed semaglutiidi kasutamise kohta rasedatel on piiratud. Seetõttu ei tohi semaglutiidi kasutada raseduse ajal. Kui patsient soovib rasestuda või rasedust, tuleb semaglutiidi kasutamine katkestada. Semaglutiidi kasutamine tuleb pika poolväärtusaja tõttu katkestada vähemalt 2 kuud enne kavandatavat rasedust (vt lõik 5.2).

Imetamine

Rinnaga toitvate naiste rinnapiimast ei leitud semaglutiidi tuvastatavas koguses. Rinnapiimas esines naatriumsalkaprosiidi ja väikestes kontsentratsioonides mõningaid selle metaboliite. Kuna ohtu rinnaga toidetavale lapsele ei saa välistada, ei tohi Rybelsus't kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Semaglutiidi mõju inimeste viljastumisvõimele ei ole teada. Semaglutiid ei mõjutanud isaste rottide fertiilsust. Emastel rottidel täheldati innaperioodi pikenemist ja ovulatsioonide arvu väikest langust annuste korral, mis olid seotud emaslooma kehakaalu langusega (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Semaglutiid ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Siiski on võimalik peeringluse teke, peamiselt just annuse suurendamise ajal. Peeringluse tekkimisel tuleb autot juhtida või masinaid käsitleda ettevaatlikult.

Kui seda kasutatakse kombinatsioonis sulfonüüluurea või insuliiniga, tuleb patsientidele soovitada ettevaatusabinõude rakendamist, vältimaks hüpoglükeemiat autojuhtimise ja masinate käsitsemise ajal (vt lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kümnes 3a faasi uuringus said 5707 patsienti kas ainult semaglutiidi või semaglutiidi ja teist glükoosisisaldust langetavat ravimit. Ravi kestus oli 26 kuni 78 nädalat. Kliiniliste uuringute käigus täheldati kõrvaltoimetest kõige sagedamini seedetrakti häireid, sh iiveldust (väga sage), kõhulahtisust (väga sage) ja oksendamist (sage).

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 1 on loetletud 3 faasi uuringutes (täpsemalt kirjeldatud lõigus 5.1) ja turuletulekujärgsetes aruannetes tuvastatud kõrvaltoimed 2. tüüpi diabeediga patsientidel. Kõrvaltoimete sagedus (välja arvatud diabeetilise retinopaatia tüsistused ja düsesteesia, vt tabeli 1 joonealuseid märkusi) põhineb 3a faasi uuringutel, välja arvatud kardiovaskulaarsete tulemuste uuring.

Kõrvaltoimed on loetletud allpool vastavalt organsüsteemi klassidele ja absoluutsele esinemissagedusele. Esinemissagedused määratletakse järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1 Suukaudselt manustatava semaglutüüdi kõrvaltoimete sagedus

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus ^c	Anafülaktiline reaktsioon		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpoglükeemia, kui kasutatakse koos insuliini või sulfonüüluureaga ^a	Hüpoglükeemia, kui kasutatakse koos muude diabeediravimitega ^a Vähenenud söögiisu				
Närvisüsteemi häired		Pearinglus Düsesteesia ^e Peavalu	Düsgeusia			
Silma kahjustused		Diabeetilise retinopaatia tüsistused ^b			Mittearteriiti line eesmine isheemiline optiline neuropaatia (NAION)	
Südame häired			Südame löögisageduse tõus			
Seedetrakti häired	Iiveldus Kõhulahtisus	Oksendamine Kõhuvalu Kõhupuhitus Kõhukinnisus Seedehäire Gastriit Gastroösofageaalne reflukshaigus Kõhugaasid	Rõhatused Mao aeglustunud tühjenemine	Äge pankreatiit		Soolesulgus ^{d,f}
Maksa ja sapiteede häired			Sapikivid			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus				

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Uuringud		Lipaasi aktiivsuse tõus Amülaasi aktiivsuse tõus	Kehakaalu langus			

a) Hüpoglükeemiaks peetakse seisundit, kus patsiendi vere glükoosisaldus on <3,0 mmol/l või <54 mg/dl

b) Diabeetilise retinopaatia komplikatsioonideks on kombinatsioon retinaalsest fotokoagulatsioonist, ravist intravitrealsete ainetega, klaaskeha verejooksust ja diabeedist tingitud pimedusest (aeg-ajalt). Sageduse arvutamise aluseks on nahaaluselt manustatava semaglutidi kardiovaskulaarse uuringu tulemused, aga tuvastatud diabeetilise retinopaatia komplikatsioonide esinemist ei saa välistada ka Rybelsus'e kasutamisel.

c) Koondav termin, mis hõlmab ka ülitundlikkusega seotud kõrvaltoimeid, nagu lööve ja nõgestõbi.

d) Turuletulekujärjestest aruannetest.

e) Esinemissagedus põhineb PIONEER PLUS uuringul 25 mg ja 50 mg kohta. Lisateave selle kohta vt alljärgnev lõik "Düsesteesia".

f) Koondav termin, mis hõlmab eelistatud termineid 'soolesulgus', 'iileus', 'peensoole sulgus'.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüpoglükeemia

Tõsist hüpoglükeemiat täheldati peamiselt juhul, kui semaglutidi kasutati koos sulfonüüluureaga (< 0,1% patsientidest, < 0,001 episoodi patsiendiaastas) või insuliiniga (1,1% patsientidest, 0,013 episoodi patsiendiaastas). Üksikuid juhte (0,1% patsientidest, 0,001 episoodi patsiendiaasta kohta) täheldati, kui semaglutidi kasutati kombinatsioonis suukaudsete diabeediravimitega, välja arvatud sulfonüüluureaga.

Seedetrakti häired

Iiveldus tekkis 15%, kõhulahtisus 10% ning oksendamine 7% semaglutidiga ravitud patsientidest. Suurem osa episoodidest olid kerge kuni mõõduka raskusega ja lühikese kestusega. Nende episoodide tõttu katkestas ravi 4% patsientidest. Kõige sagedamini esinesid sellised episoodid ravi esimestel kuudel.

PIONEER PLUS uuringus esines 25 mg ja 50 mg semaglutidi saavatel patsientidel iiveldust vastavalt 27% ja 27%, kõhulahtisust 13% ja 14% ning oksendamist 17% ja 18% patsientidest. Nende episoodide tõttu katkestas ravi vastavalt 6% ja 8% patsientidest.

Suurem osa episoodidest olid kerge kuni mõõduka raskusega ja lühikese kestusega. Kõige sagedamini esinesid sellised episoodid annuse suurendamisel ravi esimestel kuudel.

3a faasi kliinilistes uuringutes oli ägeda pankreatiidi kinnitatud esinemissagedus vastavalt < 0,1% semaglutidi ja 0,2% võrdlusravimi puhul. Kardiovaskulaarseid tulemusi hindavas uuringus PIONEER 6 oli ägeda pankreatiidi kinnitatud esinemissagedus 0,1% semaglutidi puhul ning 0,2% platseebo puhul (vt lõik 4.4). Kardiovaskulaarseid tulemusi hindavas 3b faasi uuringus SOUL oli ägeda pankreatiidi kinnitatud esinemissagedus 0,4% semaglutidi puhul ning 0,4% platseebo puhul.

Diabeetilise retinopaatia tüsistused

2-aastasest nahaaluselt manustatava semaglutidi kliinilisse uuringusse kaasati 3297 2. tüüpi diabeediga patsienti, kellel esines kõrge kardiovaskulaarne risk, pikaajaline diabeet ja ebapiisavalt kontrollitud veresuhkru tase. Selles uuringus esines diabeetilise retinopaatia tüsistusteks hinnatud episoodide rohkem patsientidel, keda raviti nahaaluselt manustatava semaglutidiga (3,0%), võrreldes platseeboga (1,8%). Seda täheldati insuliiniga ravitud patsientidel, kellel oli eelnevat diagnoositud diabeetiline retinopaatia. Ravirühmade vaheline erinevus ilmnas varakult ja püsis kogu uuringu vältel. Retinopaatia tüsistuste süstemaatiline hindamine toimus ainult nahaaluselt manustatava semaglutidi kardiovaskulaarses uuringus. Kuni 18 kuud kestnud Rybelsus'e uuringutes, mis hõlmasid 6352 2. tüüpi diabeediga patsienti, esines diabeetilise retinopaatiaga seotud kõrvaltoimeid sarnastes proportsioonides nii patsientidel, keda raviti semaglutidiga (4,2%) kui ka võrdlusravimitega (3,8%).

Mittearteriitiline eesmine isheemiline optiline neuropaatia (NAION)

Mitme suure epidemioloogilise uuringu tulemused viitavad sellele, et semaglutiidi kasutavatel 2. tüüpi diabeediga täiskasvanutel on NAION'i suhteline tekkerisk suurenenud ligikaudu kaks korda, see tähendab ligikaudu ühte täiendavat NAION'i juhtu iga 10 000 patsiendiaasta kohta.

Immunogeensus

Kuna ravim sisaldab potentsiaalselt immunogeensete omadustega proteiine või peptiide, võivad patsiendil semaglutiidravi järgselt tekkida antikehad. Semaglutiidivastaste antikehade suhtes positiivsete patsientide osakaal igal ajahetkel pärast uuringu alustamist oli madal (0,5%) ja ühelgi patsiendil ei olnud uuringu lõpus semaglutiidivastaseid neutraliseerivaid antikehasid või endogeense GLP-1 neutraliseeriva toimega semaglutiidivastaseid antikehasid.

Südame löögisageduse tõus

GLP-1 retseptori agonistide kasutamisel on esinenud südame löögisageduse tõusu. 3a faasi uuringutes suurenes Rybelsus'ega ravitud patsientide südame löögisagedus keskmiselt 0 kuni 4 löögi võrra minutis, algselt 69 löögilt 76 löögini minutis.

Düsesteesia

25 mg ja 50 mg suukaudset semaglutiidi saavatel patsientidel esines kliinilise pildiga muutunud nahatundlikkust, nagu paresteesia, naha valulikkus, naha ülitundlikkus, düsesteesia ja põletustunne, vastavalt 2,1% ja 5,2% patsientidest. Episoodid olid kerge kuni mõõduka raskusega ja lühikese kestusega ning suurem osa patsiente paranes ravi jätkamisel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliiniliste uuringute kohaselt võib semaglutiidi üleannustamise toimeid seostada seedetrakti kõrvaltoimetega. Üleannustamise korral tuleb alustada patsiendi kliinilistele nähtudele ja sümptomitele vastavat toetavat ravi. Vajalik võib olla nende sümptomite jälgimise ja ravi pikem periood, võttes arvesse semaglutiidi pikka poolväärtusaega, mis on ligikaudu 1 nädal (vt lõik 5.2). Semaglutiidi üleannustamise vastu ei ole spetsiifilist antidooti.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained, glükagoonilaadse peptiid-1 (GLP-1) analoogid, ATC-kood: A10BJ06

Toimemehhanism

Semaglutiid on GLP-1 analoog 94%-lise järjestuse homoloogiaga inimese GLP-1 suhtes. Semaglutiid toimib GLP-1 retseptori agonistina, mis seob valikuliselt ja aktiveerib GLP-1 retseptorit, endogeense GLP-1 sihtmärki.

GLP-1 on füsioloogiline hormoon, millel on mitmed ülesanded glükoosi ja söögiisu reguleerimisel ning kardiovaskulaarses süsteemis. GLP-1 retseptorid vahendavad spetsiifiliselt glükoosi ja söögiisu toimeid pankreases ja ajus.

Semaglutiid vähendab glükoosist sõltuval moel veresuhkrut, stimuleerides insuliini vabastamist ja vähendades glükagooni sekretsiooni, kui veresuhkru sisaldus on kõrge. Vere glükoosisisalduse vähendamise mehhanism hõlmab ka mao tühjenemise mõningast aeglustumist varases söömisjärgses faasis. Hüpoglükeemia ajal vähendab semaglutiid insuliini sekretsiooni ega pärsi glükagooni sekretsiooni. Semaglutidi toime ei sõltu manustamisviisist.

Semaglutiid vähendab kehakaalu ja keha rasvamassi läbi energiatarbe vähendamise, mida põhjustab vähenenud söögiisu. Peale selle vähendab semaglutiid soovi kõrge rasvasisaldusega toidu järele.

GLP-1 retseptorid asuvad südames, veresoontes, immuunsüsteemis ja neerudes. Semaglutiidil oli kliinilistes uuringutes soodne toime plasma lipiididele, alandas süstoolset vererõhku ja vähendas põletikku. Loomkatsetes pärssis semaglutiid ateroskleroosi arenemist, piirates aterosklerootiliste naastude progressiooni aordis ja vähendades põletikku naastudes.

Semaglutidi kardiovaskulaarset riski vähendav toimemehhanism on tõenäoliselt mitmeteguriline, mis osalt on seotud HbA_{1c} langetamisega ning toimega kardio-reno-metaboolsetele riskifaktoritele, sealhulgas vererõhu ja kehakaalu langetamine, lipiidide profiili ja neerufunktsiooni parandamine ning põletikuvastased toimed, mida näitab hsCRP vähenemine. Kardiovaskulaarset riski vähendav toimemehhanism ei ole täielikult teada.

Farmakodünaamilised toimed

Allpool kirjeldatud farmakodünaamilised hindamised teostati semaglutidi suukaudse manustamise järel pärast 12-nädalast ravi.

Paastu- ja söögijärgne glükoos

Semaglutiid vähendab paastu- ja söögijärgse glükoosi kontsentratsioone. 2. tüüpi diabeediga patsientidel põhjustas semaglutiidiga ravimine võrreldes platseeboga 22% [13; 30] paastuglükoosi ja 29% [19; 37] söögijärgse glükagooni väärtuse langust.

Glükagooni sekretsioon

Semaglutiid vähendab söögijärgse glükagooni kontsentratsiooni. 2. tüüpi diabeediga patsientidel põhjustas semaglutiid võrreldes platseeboga järgmisi suhtelisi langusi glükagooni tasemes: söögijärgse glükagooni vastus 29% [15; 41].

Mao tühjenemine

Semaglutiid põhjustab varase söögijärgse mao tühjenemise mõningast aeglustumist, mis on koos parasetamooliga (AUC_{0-1h}) 31% [13; 46] madalam esimesel tunnil pärast sööki, vähendades seejuures kiirust, millega glükoos jõuab söögijärgselt vereringesse.

Paastu- ja söögijärgsed lipiidid

Platseeboga võrreldes vähendas semaglutiid paastu-triglütseriidide ja väga madala tihedusega lipoproteiinide (*very-low-density lipoproteins*, VLDL) kolesteroolisisaldust vastavalt 19% [8; 28] ja 20% [5; 33]. Söögijärgne triglütseriidide ja VLDL-i kolesterooli vastus suure rasvasisaldusega söögikorrale vähenes vastavalt 24% [9; 36] ja 21% [7; 32]. ApoB48 vähenes nii paastuvatel kui ka täis kõhuga patsientidel, vastavalt 25% [2; 42] ja 30% [15; 43] võrra.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Rybelus'e tõhusust ja ohutust on hinnatud kaheksas ülemaailmses randomiseeritud kontrolliga 3a faasi uuringus. 3a faasi uuringud viidi läbi 3 mg, 7 mg ja 14 mg semaglutidi sisaldavate tablettidega, mis on bioekvivalentsed vastavalt 1,5 mg, 4 mg ja 9 mg semaglutiidiga. Seitsme uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli glükeemilise efektiivsuse hindamine, seevastu ühe uuringu (PIONEER 6) esmaseks eesmärgiks oli kardiovaskulaarsete tulemuste hindamine.

Uuringutes osales 8842 2. tüüpi diabeeti põdevat randomiseeritud patsienti (5169 patsienti raviti semaglutiidiga), sealhulgas 1165 mõõduka neerupuudulikkusega patsienti. Patsientide keskmine vanus

oli 61 aastat (vahemikus 18- kuni 92-aastane), sealjuures olid 40% patsientidest vähemalt 65- ja 8% vähemalt 75-aastased. Semaglutiidi tõhusust võrreldi platseebo ja võrdlusravimitega (sitagliptiin, empaglifloosin ja liraglutiid).

25 mg ja 50 mg üks kord ööpäevas manustatava semaglutiidi efektiivsust ja ohutust hinnati 3b faasi uuringus (PIONEER PLUS), milles osales 1606 randomiseeritud patsienti.

Kardiovaskulaarsete tulemusnäitajate 3b faasi uuringus (SOUL) osales 9650 patsienti ning uuriti, kas 2. tüüpi diabeedi ja väljakujunenud kardiovaskulaarse ja/või kroonilise neeruhaigusega patsiendil, kes saab tavaravi, vähendab suukaudne semaglutiid platseeboga võrreldes tõsiste kardiovaskulaarsete juhtude (*Major Adverse Cardiovascular Event*, MACE) riski.

Semaglutiidi efektiivsust ei mõjutanud vanus uuringu alguses, sugu, rass, rahvus, kehakaal, KMI, diabeedi kestus, seedetrakti ülaosaga seotud haigused ega neerufunktsiooni tase.

PIONEER 1 – monoterapia

26-nädalases topeltblindas uuringus määrati 703 ebapiisavalt dieedi ja füüsilise koormusega kontrollitud 2. tüüpi diabeeti põdevale patsiendile randomiseeritult 3 mg semaglutiidi, 7 mg semaglutiidi, 14 mg semaglutiidi või platseebot üks kord ööpäevas.

Tabel 2 26-nädalase, semaglutiidi ja platseebot võrdleva monoterapia uuringu (PIONEER 1) tulemused

	Semaglutiid 7 mg² (bioekvivalentne 4 mg-ga)	Semaglutiid 14 mg² (bioekvivalentne 9 mg-ga)	Platseebo
Täielik analüüsikomplekt (N)	175	175	178
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus	8,0	8,0	7,9
Muutus algväärtusest ¹	-1,2	-1,4	-0,3
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-0,9 [-1,1; -0,6]*	-1,1 [-1,3; -0,9]*	-
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7,0%	69 [§]	77 [§]	31
FPG (mmol/l)			
Algväärtus	9,0	8,8	8,9
Muutus algväärtusest ¹	-1,5	-1,8	0,2
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,1; -1,2] [§]	-
Kehakaal (kg)			
Algväärtus	89,0	88,1	88,6
Muutus algväärtusest ¹	-2,3	-3,7	-1,4
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-0,9 [-1,9; 0,1]	-2,3 [-3,1; -1,5]*	-

¹ Sõltumata sellest, kas ravi jätkati endisel viisil või alustati päästeravimiga (mitme imputatsiooni alusel loodud ravimite segu). * p< 0,001 (kohandamata kahepoolne) paremuse puhul, kontrollitud paljususe puhul. [§] p< 0,05, mitmesust ei kontrollitud; 'Patsiendid, kellel on HbA_{1c} < 7,0%', p-väärtus näitab tõenäosuse määra. ² Bioekvivalentsus on kinnitatud nii 4 mg ja 7 mg annuste kui ka 9 mg ja 14 mg annuste vahel, vt lõik 5.2 Farmakokineetilised omadused.

PIONEER 2 – semaglutiid vs empaglifloosin, mõlemad koos metformiiniga

52-nädalases avatud uuringus määrati 822 2. tüüpi diabeeti põdevale patsiendile randomiseeritult raviks 14 mg semaglutiidi või 25 mg empaglifloosiini kord ööpäevas. Mõlemale grupile manustati ka metformiini.

Tabel 3 52-nädalase, semaglutiidi ja empaglifloosiini võrdleva uuringu (PIONEER 2) tulemused

	Semaglutiid 14 mg² (bioekvivalentne 9 mg-ga)	Empaglifloosiin 25 mg
Täielik analüüsikomplekt (N)	411	410
26. nädal		
HbA_{1c} (%)		
Algväärtus	8,1	8,1
Muutus algväärtusest ¹	-1,3	-0,9
Erinevus empaglifloosiinist ¹ [95% CI]	-0,4 [-0,6; -0,3]*	-
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7,0%	67 [§]	40
FPG (mmol/l)		
Algväärtus	9,5	9,7
Muutus algväärtusest ¹	-2,0	-2,0
Erinevus empaglifloosiinist ¹ [95% CI]	0,0 [-0,2; 0,3]	-
Kehakaal (kg)		
Algväärtus	91,9	91,3
Muutus algväärtusest ¹	-3,8	-3,7
Erinevus empaglifloosiinist ¹ [95% CI]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
52. nädal		
HbA_{1c} (%)		
Muutus algväärtusest ¹	-1,3	-0,9
Erinevus empaglifloosiinist ¹ [95% CI]	-0,4 [-0,5; -0,3] [§]	-
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7,0%	66 [§]	43
Kehakaal (kg)		
Muutus algväärtusest ¹	-3,8	-3,6
Erinevus empaglifloosiinist ¹ [95% CI]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

¹ Sõltumata sellest, kas ravi jätkati endisel viisil või alustati päästeravimiga (mitme imputatsiooni alusel loodud ravimite segu). * p < 0,001 (kohandamata kahepoolne) paremusel puhul, kontrollitud paljususe puhul. [§] p < 0,05, mitmesust ei kontrollitud; 'Patsiendid, kellel on HbA_{1c} < 7,0%', p-väärtus näitab tõenäosuse määra. ² Bioekvivalentsus on kinnitatud 9 mg ja 14 mg annuste vahel, vt lõik 5.2 Farmakokineetilised omadused.

PIONEER 3 – semaglutiid vs sitagliptiin, mõlemad metformiiniga või metformiini ja sulfonüüluureaga kombineeritult

78-nädalases aktiivse kontrollgrupiga topeltpimesas uuringus määrati 1864 2. tüüpi diabeeti põdevale patsiendile randomiseeritult 3 mg semaglutiidi, 7 mg semaglutiidi, 14 mg semaglutiidi või 100 mg sitagliptiini üks kord ööpäevas, kõiki kombinatsioonis kas ainult metformiini või metformiini ja sulfonüüluureaga. HbA_{1c} ja kehakaalu vähenemised olid 78 uuringunädala jooksul püsivad.

Tabel 4 78-nädalase, semaglutiidi ja sitagliptiini võrdleva uuringu (PIONEER 3) tulemused

	Semaglutiid 7 mg² (bioekvivalentne 4 mg-ga)	Semaglutiid 14 mg² (bioekvivalentne 9 mg-ga)	Sitagliptiin 100 mg
Täielik analüüsikomplekt (N)	465	465	467
26. nädal			
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus	8,4	8,3	8,3
Muutus algväärtusest ¹	-1,0	-1,3	-0,8
Erinevus sitagliptiinist ¹ [95% CI]	-0,3 [-0,4; -0,1]*	-0,5 [-0,6; -0,4]*	-
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7,0%	44 [§]	56 [§]	32
FPG (mmol/l)			
Algväärtus	9,4	9,3	9,5
Muutus algväärtusest ¹	-1,2	-1,7	-0,9
Erinevus sitagliptiinist ¹ [95% CI]	-0,3 [-0,6; 0,0] [§]	-0,8 [-1,1; -0,5] [§]	-

	Semaglutiid 7 mg² (bioekvivalentne 4 mg-ga)	Semaglutiid 14 mg² (bioekvivalentne 9 mg-ga)	Sitagliptiin 100 mg
Kehakaal (kg)			
Algväärtus	91,3	91,2	90,9
Muutus algväärtusest ¹	-2,2	-3,1	-0,6
Erinevus sitagliptiinist ¹ [95% CI]	-1,6 [-2,0; -1,1]*	-2,5 [-3,0; -2,0]*	-
78. nädal			
HbA_{1c} (%)			
Muutus algväärtusest ¹	-0,8	-1,1	-0,7
Erinevus sitagliptiinist ¹ [95% CI]	-0,1 [-0,3; 0,0] [§]	-0,4 [-0,6; -0,3] [§]	-
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7,0%	39 [§]	45 [§]	29
Kehakaal (kg)			
Muutus algväärtusest ¹	-2,7	-3,2	-1,0
Erinevus sitagliptiinist ¹ [95% CI]	-1,7 [-2,3; -1,0] [§]	-2,1 [-2,8; -1,5] [§]	-

¹ Sõltumata sellest, kas ravi jätkati endisel viisil või alustati päästeravimiga (mitme imputatsiooni alusel loodud ravimite segu). * p < 0,001 (kohandamata kahepoolne) paremusel puhul, kontrollitud paljususe puhul. [§] p < 0,05, mitmesust ei kontrollitud; 'Patsiendid, kellel on HbA_{1c} < 7,0%', p-väärtus näitab tõenäosuse määra. ² Bioekvivalentsus on kinnitatud nii 4 mg ja 7 mg annuste kui ka 9 mg ja 14 mg annuste vahel, vt lõik 5.2 Farmakokineetilised omadused.

PIONEER 4 – semaglutiid vs liraglutiid ja platseebo, mõlemad metformiiniga või metformiini ja SGLT2 inhibiitoriga kombineeritult

52-nädalases aktiivse kontrollgrupiga topeltpimedas imiteeritud uuringus määrati 711 2. tüüpi diabeeti põdevale patsiendile randomiseeritult 14 mg semaglutiidi, 1,8 mg liraglutiidi nahaaluse süstina või platseebo üks kord ööpäevas, kõiki kombinatsioonis kas ainult metformiini või metformiini ja SGLT2-inhibiitoriga.

Tabel 5 52-nädalase, semaglutiidi liraglutiidi ja platseeboga võrdleva uuringu (PIONEER 4) tulemused

	Semaglutiid 14 mg² (bioekvivalentne 9 mg-ga)	Liraglutiid 1,8 mg	Platseebo
Täielik analüüsikomplekt (N)	285	284	142
26. nädal			
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus	8,0	8,0	7,9
Muutus algväärtusest ¹	-1,2	-1,1	-0,2
Erinevus liraglutiidist ¹ [95% CI]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-	-
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-1,1 [-1,2; -0,9]*	-	-
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7,0%	68 ^{§,a}	62	14
FPG (mmol/l)			
Algväärtus	9,3	9,3	9,2
Muutus algväärtusest ¹	-2,0	-1,9	-0,4
Erinevus liraglutiidist ¹ [95% CI]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-1,6 [-2,0; -1,3] [§]	-	-
Kehakaal (kg)			
Algväärtus	92,9	95,5	93,2
Muutus algväärtusest ¹	-4,4	-3,1	-0,5
Erinevus liraglutiidist ¹ [95% CI]	-1,2 [-1,9; -0,6]*	-	-
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-
52. nädal			
HbA_{1c} (%)			
Muutus algväärtusest ¹	-1,2	-0,9	-0,2
Erinevus liraglutiidist ¹ [95% CI]	-0,3 [-0,5; -0,1] [§]	-	-
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-1,0 [-1,2; -0,8] [§]	-	-

	Semaglutiid 14 mg² (bioekvivalentne 9 mg-ga)	Liraglutiid 1,8 mg	Platseebo
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7,0%	61 ^{§,a}	55	15
Kehakaal (kg)			
Muutus algväärtusest ¹	-4,3	-3,0	-1,0
Erinevus liraglutiidist ¹ [95% CI]	-1,3 [-2,1; -0,5] [§]	-	-
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-3,3 [-4,3; -2,4] [§]	-	-

¹ Sõltumata sellest, kas ravi jätkati endisel viisil või alustati päästeravimiga (mitme imputatsiooni alusel loodud ravimite segu). * p < 0,001 (kohandamata kahepoolne) paremusel, kontrollitud paljususe puhul. [§] p < 0,05, mitmesust ei kontrollitud; 'Patsiendid, kellel on HbA_{1c} < 7,0%', p-väärtus näitab tõenäosuse määra. ^a vs platseebo. ² Bioekvivalentsus on kinnitatud 9 mg ja 14 mg annuste vahel, vt lõik 5.2 Farmakokineetilised omadused.

PIONEER 5 – semaglutiid vs platseebo, mõlemat manustati kombineeritult kas ainult basaalsuliiniga, metformiini ja basaalsuliiniga või metformiini ja/või sulfonüüluureaga, mõõduka neerukahjustusega patsientidele.

26-nädalases topeltpimedas uuringus määrati 324-le 2. tüüpi diabeeti põdevale ja mõõduka neerukahjustusega (eGFR 30...59 ml/min/1,73 m²) patsiendile randomiseeritult 14 mg semaglutiidi või platseebot üks kord ööpäevas. Uuringuravim lisati patsiendi stabiilsesse uuringueelsesesse diabeediravirežiimi.

Tabel 6 26-nädalase, 2. tüüpi diabeeti põdevate ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel semaglutiidi tõhusust platseeboga võrdleva uuringu (PIONEER 5) tulemused

	Semaglutiid 14 mg² (bioekvivalentne 9 mg-ga)	Platseebo
Täielik analüüsikomplekt (N)	163	161
HbA_{1c} (%)		
Algväärtus	8,0	7,9
Muutus algväärtusest ¹	-1,0	-0,2
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-0,8 [-1,0; -0,6] [*]	-
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7,0%	58 [§]	23
FPG (mmol/l)		
Algväärtus	9,1	9,1
Muutus algväärtusest ¹	-1,5	-0,4
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-1,2 [-1,7; -0,6] [§]	-
Kehakaal (kg)		
Algväärtus	91,3	90,4
Muutus algväärtusest ¹	-3,4	-0,9
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-2,5 [-3,2; -1,8] [*]	-

¹ Sõltumata sellest, kas ravi jätkati endisel viisil või alustati päästeravimiga (mitme imputatsiooni alusel loodud ravimite segu). * p < 0,001 (kohandamata kahepoolne) paremusel, kontrollitud paljususe puhul. [§] p < 0,05, mitmesust ei kontrollitud; 'Patsiendid, kellel on HbA_{1c} < 7,0%', p-väärtus näitab tõenäosuse määra. ² Bioekvivalentsus on kinnitatud 9 mg ja 14 mg annuste vahel, vt lõik 5.2 Farmakokineetilised omadused.

PIONEER 7 – semaglutiid vs sitagliptiin, mõlemad metformiiniga või metformiini, SGLT2 inhibiitorite, sulfonüüluureaga või tiasolidiindioonidega kombineeritult. Paindliku annusekohandamise uuring

52-nädalases avatud uuringus määrati 504-le 2. tüüpi diabeeti põdevale patsiendile randomiseeritult semaglutiidi (paindlikult kohandatavas annuses 3 mg, 7 mg või 14 mg kord ööpäevas) või sitagliptiini 100 mg kord ööpäevas koos 1...2 glükoositaset vähendava suukaudse ravimiga (metformiin, SGLT2 inhibiitor, sulfonüüluurea või tiasolidiindioon). Semaglutiidi annust kohandati iga 8 nädala järel, lähtuvalt patsiendi glükeemilisest reaktsioonist ja taluvusmäärast. 100 mg sitagliptiini annust ei muudetud. Semaglutiidi tõhusust ja ohutust hinnati 52. nädalal.

52. nädalal oli 3 mg, 7 mg või 14 mg semaglutidi annust saanud patsientide osakaal vastavalt 10%, 30% ja 60%.

Tabel 7 52-nädalase, semaglutidi ja sitagliptiini võrdleva paindlikult kohandatava annusega uuringu (PIONEER 7) tulemused

	Semaglutiid Paindlik annus ²	Sitagliptiin 100 mg
Täielik analüüsikomplekt (N)	253	251
HbA_{1c} (%)		
Algväärtus	8,3	8,3
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA _{1c} < 7,0% ¹	58*	25
Kehakaal (kg)		
Algväärtus	88,9	88,4
Muutus algväärtusest ¹	-2,6	-0,7
Erinevus sitagliptiinist ¹ [95% CI]	-1,9 [-2,6; -1,2]*	-

¹ Sõltumata ravi katkestamisest (ravi katkestasid 16,6% paindliku semaglutidi doosiga ja 9,2% sitagliptiiniga ravitud patsientidest, neist vastavalt 8,7% ja 4,0% kõrvalnähtude tõttu) või päästeravimi (mitme imputatsiooniga manustatav spetsiaalne ravim) kasutamisest. *p < 0,001 (kohandamata 2-poolne) paremus, mitmesust kontrolliti (*Patsiendid, kellel on HbA_{1c} < 7,0%, p-väärtus näitab tõenäosuse määra). ² Bioekvivalentsus on kinnitatud nii 1,5 mg ja 3 mg, 4 mg ja 7 mg kui ka 9 mg ja 14 mg annuste vahel, vt lõik 5.2 Farmakokineetilised omadused.

PIONEER 8 – semaglutiid vs platseebo, mõlemad insuliiniga ning metformiiniga või ilma metformiiniga

52-nädalases topeltpimedas uuringus määrati 731-le ebapiisavalt basaali- või basaali-/boolusinsuliinravi või eelsegatud insuliiniga ja metformiiniga või ilma metformiiniga kontrollitud 2. tüüpi diabeeti põdevale patsiendile randomiseeritult 3 mg semaglutidi, 7 mg semaglutidi, 14 mg semaglutidi või platseebo üks kord ööpäevas.

Tabel 8 52-nädalase, semaglutidi ja platseebo (mõlemad kombinatsioonis insuliiniga) võrdleva uuringu (PIONEER 8) tulemused

	Semaglutiid 7 mg ² (bioekvivalentne 4 mg-ga)	Semaglutiid 14 mg ² (bioekvivalentne 9 mg-ga)	Platseebo
Täielik analüüsikomplekt (N)	182	181	184
26. nädal (insuliiniannust ei tõstetud algannusest kõrgemaks)			
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus	8,2	8,2	8,2
Muutus algväärtusest ¹	-0,9	-1,3	-0,1
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-0,9 [-1,1; -0,7]*	-1,2 [-1,4; -1,0]*	-
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7,0%	43 [§]	58 [§]	7
FPG (mmol/l)			
Algväärtus	8,5	8,3	8,3
Muutus algväärtusest ¹	-1,1	-1,3	0,3
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,2; -1,1] [§]	-
Kehakaal (kg)			
Algväärtus	87,1.	84,6.	86,0.
Muutus algväärtusest ¹	-2,4	-3,7	-0,4
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-
52. nädal (insuliiniannust ei piiratud)⁺			
HbA_{1c} (%)			
Muutus algväärtusest ¹	-0,8	-1,2	-0,2
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-0,6 [-0,8; -0,4] [§]	-0,9 [-1,1; -0,7] [§]	-

	Semaglutiid 7 mg² (bioekvivalentne 4 mg-ga)	Semaglutiid 14 mg² (bioekvivalentne 9 mg-ga)	Platseebo
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7,0%	40 [§]	54 [§]	9
Kehakaal (kg)			
Muutus algväärtusest ¹	-2,0	-3,7	0,5
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-2,5 [-3,6; -1,4] [§]	-4,3 [-5,3; -3,2] [§]	-

¹ Sõltumata sellest, kas ravi jätkati endisel viisil või alustati päästeravimiga (mitme imputatsiooni alusel loodud ravimite segu). * p < 0,001 (kohandamata kahepoolne) paremusel, kontrollitud paljususe puhul. [§] p < 0,05, mitmesust ei kontrollitud; 'Patsiendid, kellel on HbA_{1c} < 7,0%', p-väärtus näitab tõenäosuse määra. + Kogu päeva jooksul manustatud insuliinidoos oli semaglutiidi manustanud patsientidel 52. nädalal oluliselt väiksem kui platseebot manustanud patsientidel.

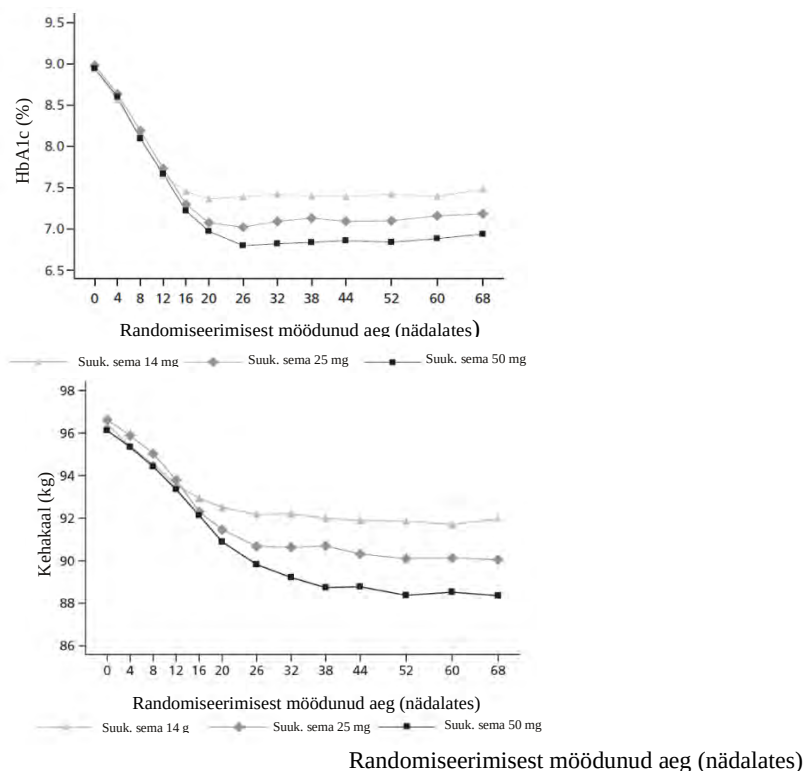
² Bioekvivalentsus on kinnitatud nii 4 mg ja 7 mg annuste kui ka 9 mg ja 14 mg annuste vahel, vt lõik 5.2 Farmakokineetilised omadused.

PIONEER PLUS – 25 mg ja 50 mg semaglutiidi efektiivsus ja ohutus võrreldes 14 mg semaglutiidiga manustatuna üks kord ööpäevas 2. tüüpi diabeediga patsientidele

68-nädalases toetelpimedas kliinilises uuringus määrati 1606-le stabiilsetes annustes 1...3 suukaudset diabeediravimit (metformiin, sulfonüüluuread, SGLT2 inhibiitorid või DPP-4 inhibiitorid*) kasutavale 2. tüüpi diabeeti põdevale patsiendile randomiseeritult säilitusannusena kas 14 mg semaglutiidi, 25 mg semaglutiidi või 50 mg semaglutiidi üks kord ööpäevas.

*DPP-4 inhibiitorite manustamine tuli randomiseerimisel katkestada.

Ravi semaglutiidi annustega 25 mg ja 50 mg üks kord ööpäevas oli ülekaalukamalt efektiivsem HbA_{1c} ja kehakaalu vähendamisel võrreldes 14 mg semaglutiidiga (vt tabel 9). 68. nädala andmed kinnitavad suukaudse 14 mg, 25 mg ja 50 mg semaglutiidi püsivat toimet HbA_{1c}-le ja kehakaalule (vt joonis 1).



Joonis 1 Keskmine HbA_{1c} ja keskmine kehakaal (kg) algtasemest 68. nädalani

Tabel 9 52-nädalase, 25 mg ja 50 mg semaglutiidi ning 14 mg semaglutiidi võrdleva uuringu (PIONEER PLUS) tulemused

	Semaglutiid 14 mg² (bioekvivalentne 9 mg)	Semaglutiid 25 mg	Semaglutiid 50 mg
Täielik analüüsikomplekt (N)	536	535	535
52. nädal			
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus	8,9	9,0	8,9
Muutus algväärtusest ¹	-1,5	-1,8	-2,0
Erinevus ravimist Rybelsus 14 mg ¹ [95% CI]		-0,27 [-0,42; -0,12]*	-0,53 [-0,68; -0,38]*
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7,0%	39,0 [§]	50,5 [§]	63,0 [§]
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 6,5%	25,8 [§]	39,6 [§]	51,2 [§]
FPG (mmol/l)			
Algväärtus	10,8	11,0	10,8
Muutus algväärtusest ¹	-2,3	-2,8	-3,2
Erinevus ravimist Rybelsus 14 mg ¹ [95% CI]		-0,46 [-0,79; -0,13] [§]	-0,82 [-1,15; -0,49] [§]
Kehakaal (kg)			
Algväärtus	96,4	96,6	96,1
Muutus algväärtusest ¹	-4,4	-6,7	-8,0
Erinevus ravimist Rybelsus 14 mg ¹ [95% CI]		-2,32 [-3,11; 1,53]*	-3,63 [-4,42; -2,84]*

¹ Sõltumata sellest, kas ravi jätkati endisel viisil või alustati päästeravimiga (mitme imputatsiooni alusel loodud ravimite segu). * p < 0,001 (kohandamata kahepoolne) paremuse puhul, kontrollitud paljususe puhul. [§] p < 0,05, mitmesust ei kontrollitud; 'Patsiendid, kellel on HbA_{1c} < 7,0%', p-väärtus näitab tõenäosuse määra. ² Bioekvivalentsus on kinnitatud 9 mg ja 14 mg annuste vahel, vt lõik 5.2 Farmakokineetilised omadused.

Kardiovaskulaarsed tulemusnäitajad

SOUL: Kardiovaskulaarsete tulemusnäitajate uuring 2. tüüpi diabeediga patsientidel

Topeltpimedas platseebokontrolliga sündmustepõhises uuringus, milles osales 9650 patsienti vanuses 50 aastat ja enam, kellel oli 2. tüüpi diabeet ja kõrge kardiovaskulaarne risk ehk patsiendid väljakujunenud kardiovaskulaarse ja/või kroonilise neeruhaigusega, randomiseeriti patsiendid saama kas 14 mg semaglutiidi (bioekvivalentne 9 mg semaglutiidiga) või platseebot üks kord ööpäevas lisaks tavaravile.

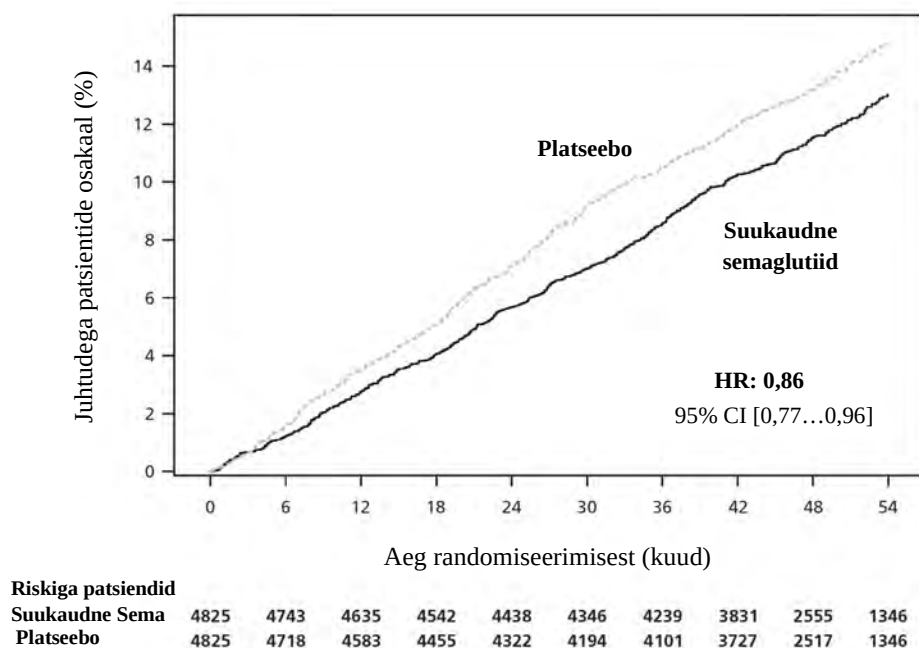
Kokku oli 5468 patsiendil (56,7%) väljakujunenud kardiovaskulaarne haigus ilma kroonilise neeruhaigusega, 1241 patsiendil (12,9%) oli ainult krooniline neeruhaigus ja 2620 (27,2%) patsiendil esines kardiovaskulaarne haigus koos neeruhaigusega. Uuringut alustades oli patsientide keskmine vanus 66,1 aastat ning 71,1% olid mehed. Keskmine diabeedi kestus oli 15,4 aastat, HbA_{1c} keskmine väärtus oli 8,0%, KMI keskmine väärtus 31,1 kg/m² ning eGFR keskmine väärtus 73,8 ml/min/1,73 m². Patsientide anamneesis esines insulti (15,4%), müokardiinfarkti (40,0%) ja perifeersete arterite haigust (15,7%). Uuringut alustades said 26,9% patsientidest ravi naatriumi-glükoosi kotransporter 2 (SGLT-2) inhibiitoritega.

Esmane tulemusnäitaja oli aeg randomiseerimisest kuni tõsise kardiovaskulaarse juhu (MACE, *Major Adverse Cardiovascular Event*) esmakordse tekkeni, milleks olid kardiovaskulaarne surm, surmaga mittelõppenud müokardiinfarkt või surmaga mittelõppenud insult. Esmane tulemusnäitaja, aeg MACE

tekkeni, esines 1247 patsiendil 9650'st; 4825 patsiendiga semaglutidi rühmas oli 579 esmast MACE-t (12,0%) vs 4825 patsiendiga platseeborühmas 668 esmast MACE-t (13,8%).

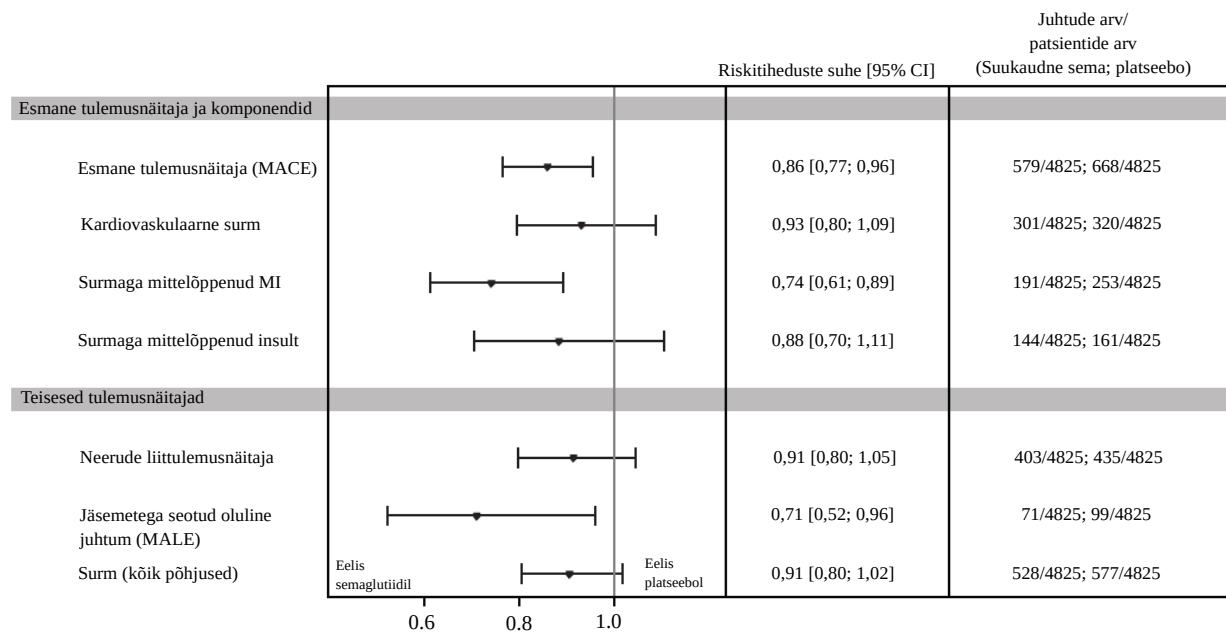
MACE puhul kinnitab semaglutidi paremust võrreldes platseeboga riskitiheduste suhe 0,86 [0,77; 0,96] [95% CI], mis vastab MACE suhtelise riski vähenemisele 14% (vt joonis 2). MACE langus tekkis läbivalt kõikides alarühmades, seda ei mõjutanud vanus, sugu, rass, etniline päritolu, KMI algtaase ega neerufunktsiooni kahjustuse tase.

Neerude esmase liitlulemusnäitaja analüüsis (aeg teisese tulemusnäitaja esmase tekkeni) oli riskitiheduste suhe 0,91 [0,80; 1,05] [95% CI].



Uuringu-sisese vaatlusperioodi andmed, põhineb täielikul analüüsikomplektil. Kumulatiivse esinemissageduse hinnangud põhinevad randomiseerimisest esimese EAC kinnitatud MACE-ni kulunud ajal, kusjuures mittekardiovaskulaarne surm on modelleeritud konkureeriva riskina, kasutades Aalen-Johanseni hindajat. Uuringus osalejaid, kellel ei esinenud vastavaid sündmusi, tsenseeriti nende uuringu-sisese vaatlusperioodi lõpus. Aeg randomiseerimisest esimese MACE-ni analüüsiti Coxi proportsionaalsete ohtude mudeliga, kus ravi oli kategooriline fikseeritud tegur. Riski suhet ja usaldusvahemikku kohandatakse rühmade järjestikuse disaini jaoks, kasutades tõenäosussuhte järjestust. CV: kardiovaskulaarne, EAC: sündmuste hindamiskomisjon, MACE: tõsine kardiovaskulaarne juhtum.

Joonis 2: Aeg randomiseerimisest esimese MACE-ni, kumulatiivne esinemissageduse funktsiooni graafik



Uuringu-sisese vaatlusperioodi andmed, põhineb täielikul analüüsikomplektil. Aega randomiseerimisest iga lõpp-tulemuseni analüüsiti Coxi proportsionaalsete ohtude mudeliga, kus ravi oli kategooriline fikseeritud tegur. Uuringus osalejaid, kellel ei esinenud vastavaid sündmusi, tsenseeriti nende uuringu-sisese vaatlusperioodi lõpus. Esmase tulemusnäitaja jaoks kohandati HR ja CI vastavalt rühma järjekorrale disainile, kasutades tõenäosussuhte järjestust. Kardiovaskulaarne surm hõlmab nii kardiovaskulaarset surma kui ka teadmata põhjusel surmasid.

HR: riskitiheduste suhe, CI: usaldusvahemik, CV: kardiovaskulaarne, MI: müokardiinfarkt.

Neerude liitulemusnäitaja: lõpp-tulemiks loetakse kardiovaskulaarset surma, renaalset surma, hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni määra (CKD-EPI) püsiv $\geq 50\%$ vähenemine võrreldes algväärtusega, püsiv eGFR (CKD-EPI) < 15 ml/min/1,73 m² või kroonilise neeruasendusravi alustamine (dialüüs või neerusiirdamine).

MALE: jäsemetega seotud oluline juhtum; liitulemusnäitaja, mis hõlmab haiglaravi vajanud ägeda või kroonilise jäseme isheemia juhtusid.

Joonis 3: Ravi mõju esmasele tulemusnäitajale, selle komponentidele ja teistele tulemusnäitajatele (SOUL)

PIONEER 6: Tulemusnäitajad 2. tüüpi diabeediga patsientidel

Topeltpimedas (PIONEER 6) uuringus määrati 3183 2. tüüpi diabeedi ja kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsiendile, vanuses 50 aastat ja enam, lisaks tavaravile randomiseeritult kas 14 mg semaglutiidil (bioekvivalentne 9 mg semaglutiidiga) või platseebot üks kord ööpäevas.

Jälgimisperioodi mediaan oli 16 kuud. PIONEER 6 uuring viidi läbi enne ravimi müügiloo saamist, et tõendada ravimi kardiovaskulaarset ohutust.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli aeg randomiseerimisest kuni ükskõik millise olulise kardiovaskulaarse juhuni (*Major Adverse Cardiovascular Event*, MACE): kardiovaskulaarne surm, surmaga mittelõppenud südamelihaseinfarkt või surmaga mittelõppenud insult.

Esimese olulise kardiovaskulaarse sündmuse episoodide arv kokku oli 137, sh 61 (3,8%) semaglutiidiga ja 76 (4,8%) platseeboga. Esimese MACE ilmnemiseni kulunud aja mõõtmisel oli HR 0,79 [0,57; 1,11]_{95% CI}.

Kehakaal

Semaglutiidil manustanud patsientidest 27...65,7% kaotasid ravi lõpuks kehakaalust $\geq 5\%$ ja 6...34,7% patsientidest $\geq 10\%$, võrreldes vastavalt 12...39% ja 2...8% võrdlusravimitega.

Kardiovaskulaarsete tulemusnäitajate uuringus SOUL täheldati 104. nädalaks kehakaalu langust kasutades tavaravile lisaks semaglutiidil vs platseebo (-4,22 kg vs -1,27 kg).

Vererõhk

Semaglutiidiga ravi tulemusel langes süstoolne vererõhk 2...7 mmHg.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Rybelsus'ega läbi viidud uuringute tulemused 2. tüüpi diabeeti põdevate laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Semaglutidi tablette on kahe erineva koostisega:

- 1,5 mg, 4 mg ja 9 mg (ümmargused tabletid)
- 3 mg, 7 mg ja 14 mg (ovaalsed tabletid)

Mõlema ravimvormi puhul võib eeldada sarnast efektiivsust ja ohutust. Kahe ravimvormi bioekvivalentsed annused on toodud alljärgnevas tabelis.

Tabel 10 Kahe suukaudse ravimvormi samaväärne toime

Annus	Üks ümmargune tablett		Üks ovaalne tablett
Algannus	1,5 mg	samaväärne toime	3 mg
Säilitusannus	4 mg	samaväärne toime	7 mg
	9 mg	samaväärne toime	14 mg

Imendumine

Suukaudselt manustataval semaglutiidil on madal absoluutne biosaadavus ja muutuv imendumine. Igapäevane manustamine vastavalt soovitatud annustamisele koos pika poolväärtusajaga vähendab igapäevaseid kõikumisi.

Semaglutidi farmakokineetikat on põhjalikult uuritud tervetel isikutel ja 2. tüüpi diabeeti põdevatel patsientidel. Maksimaalne semaglutidi sisaldus plasmas saavutati ligikaudu 1 tund pärast suukaudset annustamist. Tasakaalukontsentratsioon saavutati pärast manustamist üks kord ööpäevas 4...5 nädala jooksul. 2. tüüpi diabeediga patsientide puhul olid keskmised tasakaalukontsentratsioonid ligikaudu alljärgnevad:

4 mg (bioekvivalentne 7 mg annusega): keskmine kontsentratsioon oli 7 nmol/l, kusjuures 90% patsientidest, keda raviti 7 mg semaglutiidiga, oli keskmine kontsentratsioon vahemikus 2...22 nmol/l.
9 mg (bioekvivalentne 14 mg annusega): keskmine kontsentratsioon oli 15 nmol/l, kusjuures 90% patsientidest, keda raviti 14 mg semaglutiidiga, oli keskmine kontsentratsioon vahemikus 4...45 nmol/l.

25 mg: keskmine kontsentratsioon oli 47 nmol/l, kusjuures 90% patsientidest, keda raviti 25 mg semaglutiidiga, oli keskmine kontsentratsioon vahemikus 11...142 nmol/l.

50 mg: keskmine kontsentratsioon oli 92 nmol/l, kusjuures 90% patsientidest, keda raviti 50 mg semaglutiidiga, oli keskmine kontsentratsioon vahemikus 23...279 nmol/l.

Semaglutidi süsteemne saadavus kasvas proportsionaalselt annusega.

In vitro andmete kohaselt soodustab salkaprostaatnaatrium semaglutidi imendumist. Semaglutiid imendub enamasti maos.

Semaglutidi hinnanguline biosaadavus pärast suukaudset manustamist on ligikaudu 1 kuni 2%. Imendumise varieeruvus indiviidide vahel oli kõrge (variatsioonikoefitsient oli ligikaudu 100%). Biosaadavuse varieeruvuse hindamine indiviidide vahel ei olnud usaldusväärne.

Kui semaglutiidi manustatakse koos toidu või suure koguse veega, imendub see halvemini. On uuritud semaglutiidi erinevaid annustamisskeeme. Uuringud näitavad, et pikem manustamiseelne ja -järgne paastuperiood tagab parema imendumise (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Hinnanguline absoluutne jaotusruumala on 2. tüüpi diabeeti põdevatel patsientidel ligikaudu 8 l. Semaglutiid seondub ulatuslikult plasmavalkudega (> 99%).

Biotransformatsioon

Semaglutiid metaboliseerub ulatuslikult peptiidi põhiahela proteolüütilise lõhustumise ja sellele järgneva rasvhappe kõrvalahela beeta-oksüdatsiooni käigus. Arvatavalt osaleb semaglutiidi metabolismis neutraalse endopeptidaasi (NEP) ensüüm.

Eritumine

Semaglutiidiga seotud ained väljutatakse organismist uriini ja roojaga. Ligikaudu 3% imendunud annusest eritus uriiniga muutumatul kujul semaglutiidina.

Semaglutiidi eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 1 nädal, mistõttu leidub semaglutiidi vereringes ligikaudu 5 nädala vältel pärast viimast annust. 2. tüüpi diabeediga patsientide puhul oli semaglutiidi kliirens ligikaudu 0,04 l/h.

Eirirühmad

Eakad patsiendid

Andmete põhjal, mis pärinevad ravimiuuringutest, kuhu kaasati kuni 92 aasta vanused patsiendid, ei mõjutanud vanus semaglutiidi farmakokineetikat.

Sugu

Sugu ei mõjutanud semaglutiidi farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral.

Rass ja rahvus

Rass (valge, must või afro-ameerika, aasia) ja etniline kuuluvus (hispaania või latiino, mittehispaania või mittelatiino) ei mõjutanud kliiniliselt oluliselt semaglutiidi farmakokineetikat.

Kehakaal

Kehakaal mõjutas semaglutiidi plasmakontsentratsiooni. Suuremat kehakaalu seostati väiksema plasmakontsentratsiooniga. Semaglutiid tagas kliinilistes uuringutes küllaldase süsteemse saadavuse kehakaalu vahemikus 40...212 kg.

Neerukahjustus

Neerukahjustus ei mõjutanud semaglutiidi farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral. Semaglutiidi farmakokineetikat hinnati kerge, keskmise või raske neerukahjustusega patsientidel ning dialüüsravi saavatel lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel ning normaalse neerufunktsiooniga isikutel uuringus, kus semaglutiidi manustati 10 järjestikusel päeval üks kord ööpäevas. Sama tulemus saavutati 2. tüüpi diabeedi ja neerukahjustusega patsientidel ka 3a faasi uuringutes.

Maksakahjustus

Maksakahjustus ei mõjutanud semaglutiidi farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral. Semaglutiidi farmakokineetikat hinnati kerge, keskmise või raske maksakahjustusega patsientidel ning normaalse maksafunktsiooniga uuritavatel uuringus, kus semaglutiidi manustati 10 järjestikusel päeval üks kord ööpäevas.

Seedetrakti ülaosa haigus

Seedetrakti ülaosa haigus (krooniline gastriit ja/või gastroösofageaalne reflukshaigus) ei mõjutanud semaglutidi farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral. Farmakokineetikat hinnati 2. tüüpi diabeeti põdevatel seedetrakti ülaosa haigustega ja ilma seedetrakti ülaosa haigusteta patsientidel, kellele manustati 10 järjestikusel päeval kord ööpäevas semaglutidi. Sama tulemus saavutati 2. tüüpi diabeedi ja seedetrakti ülaosa haigustega patsientidel ka 3a faasi uuringutes.

Lapsed

Semaglutidi ei ole lastel uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Närilistel täheldatud mitteletaalsed kilpnäärme C-rakulised kasvaja kuuluvad GLP-1 retseptori agonistide ravimirühma kõrvaltoimete hulka. Rottide ja hiirtega läbi viidud 2-aastastes kantserogeensusuuringutes põhjustas semaglutiid kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides kilpnäärme C-rakulisi kasvaja. Teisi raviga seotud kasvaja ei täheldatud. Näriliste C-rakulisi kasvaja põhjustab mittegenotoksiline spetsiifiline GLP-1 retseptori vahendatud mehhanism, mille suhtes närilised on eriti tundlikud. Selle olulisus inimestele on arvatavalt vähene, aga seda ei saa täielikult välistada.

Rottidega läbi viidud fertiilsusuuringutes ei mõjutanud semaglutiid paaritumisvõimet ega isaste rottide viljakust. Emastel rottidel täheldati innaperioodi pikenemist ja kollaskehade (ovulatsioonide) väikest vähenemist annuste korral, mis olid seotud emasloomade kehakaalu kaotusega.

Rottidega läbi viidud embrüo ja loote uuringutes põhjustas semaglutiid kliiniliselt olulistest plasmakontsentratsioonidest madalamate väärtuste korral embrüotoksilisust. Semaglutiid põhjustas emasloomade kehakaalu märkimisväärset langust ning vähendas embrüote ellujäämist ja kasvu. Loodete puhul täheldati raskeid skeleti ja vistseraalseid väärarenguid, muu hulgas esines neid pikkades luudes, ribides, selgroolülides, sabas, veresoontes ning ajuvatsakestes. Toimemehhanismi hindamised osutasid sellele, et embrüotoksilisus hõlmas embrüo toitainete varustuse häirumist rebukotis, mida vahendas GLP-1 retseptor. Lähtudes rebukoti anatoomia ja funktsiooni liikidevahelistest erinevustest ning GLP-1 retseptori vähesest ekspressioonist mitteinimprimaatide rebukotis, ei ole see mehhanism inimeste puhul tõenäoliselt asjakohane. Siiski ei saa välistada semaglutidi toimet embrüole.

Küülikute ja jaava makaakidega läbi viidud arengutoksilisuse uuringutes täheldati kliiniliselt oluliste plasmakontsentratsioonide korral sagedasemat tiinuse katkemist ning veidi suuremat loote anomaaliat esinemissagedust. Need leiud olid kooskõlas emasloomade kehakaalu märkimisväärse langusega kuni 16% ulatuses. Ei ole teada, kas need kõrvalmõjud on seotud GLP-1 otsese toimega emasloomade toidu tarbimise vähenemisele.

Jaava makaakidel hinnati postnataalset kasvu ja arengut. Vastsündinud olid poegimisel veidi väiksemad, kuid kasv normaliseerus laktatsiooniperioodil.

Noorrottidel põhjustas semaglutiid suguküpsuse hilistumist nii isastel kui ka emastel rottidel. Vastav hilistumine ei mõjutanud kummagi soo fertiilsust ja paljunemisvõimet ega emasloomade tiinuse püsijäämist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumsalkaprosaat
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alu/Alu blisterpakendid.
Pakendi suurused: 10, 30, 60, 90 ja 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03. aprill 2020

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. november 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rybelsus 3 mg tabletid
Rybelsus 7 mg tabletid
Rybelsus 14 mg tabletid
Rybelsus 25 mg tabletid
Rybelsus 50 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Rybelsus 3 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 3 mg semaglutiidi* (*semaglutidum*).

Rybelsus 7 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 7 mg semaglutiidi* (*semaglutidum*).

Rybelsus 14 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 14 mg semaglutiidi* (*semaglutidum*).

Rybelsus 25 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 25 mg semaglutiidi* (*semaglutidum*).

Rybelsus 50 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 50 mg semaglutiidi* (*semaglutidum*).

*Inimese glükagoonitaolise peptiid-1 (GLP-1) analoog, mis on toodetud *Saccharomyces cerevisiae* rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 23 mg naatriumi olenemata tableti tugevusest.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Rybelsus 3 mg tabletid

Valge või helekollane ovaalne tablett (7,5 mm x 13,5 mm), mille ühel küljel on pimetrükk '3' ja teisel küljel 'novo'.

Rybelsus 7 mg tabletid

Valge või helekollane ovaalne tablett (7,5 mm x 13,5 mm), mille ühel küljel on pimetrükk '7' ja teisel küljel 'novo'.

Rybelsus 14 mg tabletid

Valge või helekollane ovaalne tablett (7,5 mm x 13,5 mm), mille ühel küljel on pimetrükk '14' ja teisel küljel 'novo'.

Rybelsus 25 mg tabletid

Valge või helekollane ovaalne tablett (6,8 mm x 12 mm), mille ühel küljel on pimetrükk '25' ja teisel küljel 'novo'.

Rybelsus 50 mg tabletid

Valge või helekollane ovaalne tablett (6,8 mm x 12 mm), mille ühel küljel on pimetrükk '50' ja teisel küljel 'novo'.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rybelsus on näidustatud ebapiisavalt kontrollitud 2. tüüpi suhkurtõve raviks täiskasvanutele lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele

- monoteraapiana, kui metformiin on sobimatu
- kombinatsioonis teiste diabeediravimitega.

Uuringute tulemusi erinevate kombinatsioonide, vere glükeemilise kontrolli ja kardiovaskulaarsete juhtude ning uuritud populatsioonide kohta vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Algannus on 3 mg semaglutiidi üks kord ööpäevas ühe kuu jooksul. Pärast ühte kuud tuleb annust suurendada säilitusannuseni 7 mg kord ööpäevas. Pärast vähemalt ühe kuu jooksul määratud annuse manustamist võib vajadusel annust suurendada järgmise suurema annuseni. Soovitavad säilitusannused on 7 mg, 14 mg, 25 mg ja 50 mg üks kord ööpäevas.

Semaglutiidi maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 50 mg. Rybelsus't tuleb alati manustada üks tablett ööpäevas. Suurema annuse toime saavutamiseks ei tohi võtta rohkem kui üks tablett ööpäevas.

Subkutaanse semaglutiidi vahetamine suukaudse vastu

Suukaudse ja subkutaanse semaglutiidi vahetamise mõju ei ole lihtne ennustada suukaudse semaglutiidi suurema farmakokineetilise varieeruvuse tõttu võrreldes subkutaanse semaglutiidiga.

Patsiendid, keda ravitakse subkutaanse semaglutiidiga 0,5 mg üks kord nädalas, võivad üle minna suukaudsele semaglutiidile 7 mg või 14 mg üks kord ööpäevas.

Patsiendid, keda ravitakse subkutaanse semaglutiidiga 1 mg üks kord nädalas, võivad üle minna suukaudsele semaglutiidile 14 mg või 25 mg üks kord ööpäevas.

Patsiendid, keda ravitakse subkutaanse semaglutiidiga 2 mg üks kord nädalas, võivad üle minna suukaudsele semaglutiidile 25 mg või 50 mg üks kord ööpäevas.

Patsiendid võivad alustada suukaudse semaglutiidi (Rybelsus) manustamist üks nädal pärast viimast subkutaanse semaglutiidi annuse manustamist.

Kui semaglutitiidi kasutatakse koos metformiiniga ja/või naatriumi-glükoosi kotransporteri-2 inhibiitoriga (SGLT2i) või tiasolidiindiooniga, võib metformiini ja/või SGLT2i või tiasolidiindiooni annus jääda endiseks.

Kui semaglutitiidi kasutatakse koos sulfonüüluurea või insuliiniga, tuleb kaaluda sulfonüüluurea või basaalsuliini annuse vähendamist, et vähendada hüpoglükeemia ohtu (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Semaglutitiidi annuse kohandamiseks pole patsiendil endal vaja glükoosisisaldust jälgida. Patsiendipoolne vere glükoosisisalduse jälgimine on vajalik sulfonüüluurea või insuliini annuse kohandamiseks, eeskätt ravi alustamisel semaglutiidiga ja insuliini annuse vähendamisel. Insuliini annust on soovitatav vähendada etapiviisiliselt.

Ununenud annus

Kui ravim jääb mõnel korral manustamata, tuleb ununenud annus vahele jätta ja võtta järgmine annus järgmisel päeval.

Eakad patsiendid

Annust ei ole vaja kohandada vanuse põhjal.

Neerukahjustus

Kerge, mõõduka või raske neerukahjustuse korral ei ole annuse kohandamine vajalik. Semaglutitiidi kasutamise kogemus lõppstaadiumi neeruhaigusega patsientidel on piiratud. Nende patsientide ravimisel suukaudse semaglutiidiga on vajalik ettevaatus (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Annuse kohandamine maksakahjustusega patsientidel ei ole vajalik. Semaglutitiidi kasutamise kogemus raske maksakahjustusega patsientidega on piiratud. Nende patsientide ravimisel semaglutiidiga tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Rybelsus' e ohutust ja efektiivsust lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Rybelsus on tablett, mida tuleb manustada kord ööpäevas suu kaudu.

- Seda ravimit tuleb võtta tühja kõhuga pärast soovitatavalt vähemalt 8-tunnist paastuperioodi (vt lõik 5.2)..
- Ravim tuleb alla neelata tervelt koos vähesse veega (kuni poole klaasi veega, mis vastab 120 ml-le). Tablette ei tohi poolitada, purustada ega närida, sest pole teada, kuidas see mõjutab semaglutitiidi imendumist.
- Pärast ravimi manustamist peab patsient ootama vähemalt 30 minutit enne söömist, joomist või teiste suukaudsete ravimite manustamist. Kui vahe on väiksem kui 30 minutit, võib semaglutiid imenduda halvemini (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldteave

Semaglutiidi ei tohi kasutada 1. tüüpi diabeediga patsientidel ega diabeetilise ketoatsidoosi raviks. Insuliinisõltuvatel patsientidel, kes alustasid ravi GLP-1 retseptori agonistiga, on pärast insuliini järsku ärajätmist või annuse vähendamist teatatud diabeetilise ketoatsidoosist (vt lõik 4.2).

Ravikogemus puudub NYHA IV klassi südame paispuudulikkusega patsientide osas ja seepärast semaglutiidi nendele patsientidele ei soovitata.

Semaglutiidi kasutamise kogemus patsientidel, kellele on teostatud bariaatiline operatsioon, puudub.

Üldanesteesia või sügava sedatsiooniga seotud aspiratsioon

GLP-1 retseptori agoniste saanud patsientidel on üldanesteesia või sügava sedatsiooni ajal teatatud aspiratsioonipneumoonia juhtudest. Seetõttu tuleb enne üldanesteesia või sügava sedatsiooniga protseduuride tegemist arvestada mao jääksisalduse suurenenud riskiga, mis on tingitud mao aeglustunud tühjenemisest (vt lõik 4.8).

Seedetrakti toimed ja dehüdratsioon

GLP-1 retseptori agonistide kasutamist võib seostada seedetrakti häiretega, mis võivad põhjustada dehüdratsiooni, mis omakorda võib harvadel juhtudel põhjustada neerufunktsiooni halvenemist (vt lõik 4.8). Semaglutiidiga ravitud patsiente tuleb teavitada võimalikust dehüdratsiooni ohust seoses seedetrakti kõrvaltoimetega ja võtta kasutusele ettevaatusabinõud vedelikuvaeguse vältimiseks.

Äge pankreatiit

GLP-1 retseptori agonistide kasutamisel on esinenud ägedat pankreatiiti. Patsiente tuleb teavitada ägeda pankreatiidi iseloomulikest sümptomitest. Kui kahtlustatakse pankreatiiti, tuleb semaglutiidi kasutamine katkestada. Kui pankreatiidi esinemine on tõendatud, ei tohi semaglutiidiga uuesti alustada.

Hüoglükeemia

Patsientidel, keda ravitakse semaglutiidi ja sulfonüüluurea või insuliini kombinatsiooniga, võib suureneha hüoglükeemia oht (vt lõik 4.8). Ravi alustamisel semaglutiidiga saab hüoglükeemia riski vähendada sulfonüüluurea või insuliini annuse vähendamisega (vt lõik 4.2).

Diabeetiline retinopaatia

Diabeetilise retinopaatia patsientidel, keda ravitakse insuliini ja nahaaluselt manustatava semaglutiidiga, on täheldatud diabeetilise retinopaatia komplikatsioonide väljakujunemise riski suurenemist. Seda riski ei saa välistada suukaudselt manustatava semaglutiidi kasutamisel (vt lõik 4.8). Diabeetilise retinopaatia patsientide korral tuleb semaglutiidi kasutamisega olla ettevaatlik. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja ravida vastavalt ravijuhenditele. Vere glükeemilise kontrolli kiiret paranemist on seostatud diabeetilise retinopaatia ajutise halvenemisega, kuid ka teisi toimetemehhanisme ei saa välistada. Pikaajaline glükeemiline kontroll vähendab diabeetilise retinopaatia riski.

Ravimata või potentsiaalselt ebastabiilse diabeetilise retinopaatia 2. tüüpi diabeediga patsientidel puudub suukaudse semaglutiidi 25 mg ja 50 mg kasutamise kogemus.

Mittearteriiline eesmine isheemiline optiline neuropaatia

Epidemioloogiliste uuringute tulemused viitavad sellele, et ravi ajal semaglutiidiga võib suureneha mittearteriilise eesmise isheemilise optilise neuropaatia (*non-arteritic anterior ischaemic optic*

neuropathy, NAION) tekkerisk. Ei ole teada, mis aja jooksul pärast ravi alustamist võib NAION välja kujuneda. Järsult tekkinud nägemiskaotuse korral tuleb teha silmauuringud ja NAION'i diagnoosimisel ravi semaglutiidiga katkestada (vt lõik 4.8).

Ravivastus

Semaglutidi optimaalse toime saavutamiseks on soovitatav järgida annustamisskeemi. Kui ravivastus semaglutiidiga on oodatust madalam, peab raviarst olema teadlik, et semaglutidi imendumine on väga erinev ja võib olla minimaalne (2...4% patsientidel imendumine puudub) ning semaglutidi absoluutne biosaadavus on madal.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab 23 mg naatriumi ühes tabletis, mis on võrdne 1%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Semaglutiid aeglustab mao tühjenemist, mis võib mõjutada samaaegselt suu kaudu manustatavate ravimite imendumist.

Semaglutidi toimed teistele ravimitele

Türoksiin

Türoksiini (endogeensete tasemete järgi kohandatud) koguekspositsioon (kõvera alune pindala (AUC)) kasvas ühe levotüroksiini doosi manustamise järel 33%. Maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) ei muutunud. Kaaluda tuleb kilpnäärme parameetrite jälgimist, kui patsiendi raviks kasutatakse samaaegselt semaglutidi ja levotüroksiini.

Varfariin ja teised kumariini derivaadid

Semaglutiid ei muutnud R- ja S-varfariini AUC-d ega C_{max} i pärast varfariini üksikannust, ja varfariini farmakodünaamilised toimed ei muutunud kliiniliselt olulisel määral rahvusvaheliselt normaliseeritud suhte (INR – *International Normalised Ratio*) põhjal. Siiski on atsenokumarooli ja semaglutidi samaaegsel kasutamisel teatatud INR-väärtuse langusest. Ravi alustamisel semaglutiidiga on soovitatav varfariini või teisi kumariini derivaate kasutavate patsientide puhul sagedamini jälgida rahvusvahelist normaliseeritud suhet (INR).

Rosuvastatiin

Kui rosuvastatiini manustati koos semaglutiidiga, tõusis rosuvastatiini AUC 41% võrra [90% CI: 24; 60]. Rosuvastatiini laia terapeutilise indeksi alusel ei peeta muutuste suurust kliiniliselt oluliseks.

Digoksiin, suukaudsed rasestumisvastased vahendid, metformiin, furosemiid

Digoksiini, etüüülöstradioli ja levonogestreeli sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste vahendite, metformiini ega furosemiidi semaglutiidiga samaaegsel manustamisel ei tuvastatud kliiniliselt olulist muutust AUC ega C_{max} -i määras.

Koostoimeid väga madala biosaadavusega (1%) ravimipreparaatidega ei ole hinnatud.

Teiste ravimite toimed semaglutiidile

Omeprasool

Semaglutidi ja omeprasooli samaaegsel manustamisel ei tuvastatud märgatavat muutust semaglutidi AUC ega C_{max} -i määras.

Uuringus, milles vaadeldi semaglutidi farmakokineetilisi omadusi viie teise tabletravimiga koos manustamisel, langes semaglutidi AUC 34% võrra ja C_{max} 32% võrra. See viitab asjaolule, et kui maos on korraga mitu tabletti, võib see mõjutada manustatud semaglutidi imendumiskiirust.

Pärast semaglutiidi manustamist peavad patsiendid ootama 30 minutit enne teiste suukaudsete ravimite kasutamist (vt lõik 4.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal semaglutiidiga kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Andmed semaglutiidi kasutamise kohta rasedatel on piiratud. Seetõttu ei tohiks semaglutiidi kasutada raseduse ajal. Kui patsient soovib rasestuda või rasestub, tuleb semaglutiidi kasutamine katkestada. Semaglutiidi kasutamine tuleb pika poolväärtusaja tõttu katkestada vähemalt 2 kuud enne kavandatavat rasedust (vt lõik 5.2).

Imetamine

Rinnaga toitvate naiste rinnapiimast ei leitud semaglutiidi tuvastatavas koguses. Rinnapiimas esines naatriumsalkaprosiidi ja väikestes kontsentratsioonides mõningaid selle metaboliite. Kuna ohtu rinnaga toidetavale lapsele ei saa välistada, ei tohi Rybelsus't kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Semaglutiidi mõju inimeste viljastumisvõimele ei ole teada. Semaglutiid ei mõjutanud isaste rottide fertiilsust. Emastel rottidel täheldati innaperioodi pikenemist ja ovulatsioonide arvu väikest langust annuste korral, mis olid seotud emaslooma kehakaalu langusega (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Semaglutiid ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Siiski on võimalik peeringluse teke, peamiselt just annuse suurendamise ajal. Peeringluse tekkimisel tuleb autot juhtida või masinaid käsitleda ettevaatlikult.

Kui seda kasutatakse kombinatsioonis sulfonüüluurea või insuliiniga, tuleb patsientidele soovitada ettevaatusabinõude rakendamist, vältimaks hüpoglükeemiat autojuhtimise ja masinate käsitlemise ajal (vt lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kümnes 3a faasi uuringus said 5707 patsienti kas ainult semaglutiidi või semaglutiidi ja teist glükoositaset langetavat ravimit. Ravi kestus oli 26 kuni 78 nädalat. Kliiniliste uuringute käigus täheldati kõrvaltoimetest kõige sagedamini seedetrakti häireid, sh iiveldust (väga sage), kõhulahtisust (väga sage) ja oksendamist (sage).

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 1 on loetletud 3a faasi uuringutes ja turuletulekujärgsetes aruannetes tuvastatud kõrvaltoimed 2. tüüpi diabeediga patsientidel (täpsemalt kirjeldatud lõigus 5.1). Kõrvaltoimete sagedus (välja arvatud diabeetilise retinopaatia tüsistused ja düsesteesia, vt tabeli 1 joonealuseid märkusi) põhineb 3a faasi uuringutel, välja arvatud kardiovaskulaarsete tulemuste uuring.

Kõrvaltoimed on loetletud allpool vastavalt organsüsteemi klassidele ja absoluutsele esinemissagedusele. Esinemissagedused määratletakse järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1 Suukaudselt manustatava semaglutüüdi kõrvaltoimete sagedus

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus ^c	Anafülaktiline reaktsioon		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpoglükeemia, kui kasutatakse koos insuliini või sulfonüüluureaga ^a	Hüpoglükeemia, kui kasutatakse koos muude diabeediravimitega ^a Vähenenud söögiisu				
Närvisüsteemi häired		Pearinglus Düsesteesia ^e Peavalu	Düsgeusia			
Silma kahjustused		Diabeetilise retinopaatia tüsistused ^b			Mittearteriaalne eesmine isheemiline optiline neuropaatia (NAION)	
Südame häired			Südame löögisageduse tõus			
Seedetrakti häired	Iiveldus Kõhulahtisus	Oksendamine Kõhuvalu Kõhupuhitus Kõhukinnisus Seedehäire Gastriit Gastroösofageaalne reflukshaigus Kõhugaasid	Röhatused Mao aeglustunud tühjenemine	Äge pankreatiit		Soolesulgus ^{d, f}
Maksa ja sapiteede häired			Sapikivid			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus				
Uuringud		Lipaasi aktiivsuse tõus Amülaasi aktiivsuse tõus	Kehakaalu langus			

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Närvisüsteemi häired		Pearinglus Düsesteesia ^e	Düsgeusia			

^{a)} Hüpglükeemiaks peetakse seisundit, kus patsiendi vere glükoosisisaldus on <3,0 mmol/l või <54 mg/dl

^{b)} Diabeetilise retinopaatia komplikatsioonideks on kombinatsioon retinaalsest fotokoagulatsioonist, ravist intravitrealsete ainetega, klaaskeha verejooksust ja diabeedist tingitud pimedusest (aeg-ajalt). Sageduse arvutamise aluseks on nahaaluselt manustatava semaglutidi kardiovaskulaarse uuringu tulemused, aga tuvastatud diabeetilise retinopaatia komplikatsioonide esinemist ei saa välistada ka Rybelsus' e kasutamisel.

^{c)} Koondav termin, mis hõlmab ka ülitundlikkusega seotud kõrvaltoimeid, nagu lööve ja nõgestõbi.

^{d)} Turuletulekujärjestest aruannetest.

^{e)} Esinemissagedus põhineb PIONEER PLUS uuringul 25 mg ja 50 mg kohta. Lisateave selle kohta vt alljärgnev lõik "Düsesteesia".

^{f)} Koondav termin, mis hõlmab eelistatud termineid 'soolesulgus', 'iileus', 'peensoole sulgus'.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüpglükeemia

Tõsist hüpglükeemiat täheldati peamiselt juhul, kui semaglutidi kasutati koos sulfonüüluureaga (< 0,1% patsientidest, < 0,001 episoodi patsiendiaastas) või insuliiniga (1,1% patsientidest, 0,013 episoodi patsiendiaastas). Üksikuid juhte (0,1% patsientidest, 0,001 episoodi patsiendiaasta kohta) täheldati, kui semaglutidi kasutati kombinatsioonis suukaudsete diabeediravimitega, välja arvatud sulfonüüluureaga.

Seedetrakti häired

Iiveldus tekkis 15%, kõhulahtisus 10% ning oksendamine 7% semaglutidiga ravitud patsientidest. Suurem osa episoodidest olid kerge kuni mõõduka raskusega ja lühikese kestusega. Nende episoodide tõttu katkestas ravi 4% patsientidest. Kõige sagedamini esinesid sellised episoodid ravi esimestel kuudel.

PIONEER PLUS uuringus esines 25 mg ja 50 mg semaglutidi saavatel patsientidel iiveldust vastavalt 27% ja 27%, kõhulahtisust 13% ja 14% ning oksendamist 17% ja 18% patsientidest. Nende episoodide tõttu katkestas ravi vastavalt 6% ja 8% patsientidest.

Suurem osa episoodidest olid kerge kuni mõõduka raskusega ja lühikese kestusega. Kõige sagedamini esinesid sellised episoodid annuse suurendamisel ravi esimestel kuudel.

3a faasi kliinilistes uuringutes oli ägeda pankreatiidi kinnitatud esinemissagedus vastavalt < 0,1% semaglutidi ja 0,2% võrdlusravimi puhul. Kardiovaskulaarseid tulemusi hindavas uuringus PIONEER 6 oli ägeda pankreatiidi kinnitatud esinemissagedus 0,1% semaglutidi puhul ning 0,2% platseebo puhul (vt lõik 4.4). Kardiovaskulaarseid tulemusi hindavas 3b faasi uuringus SOUL oli ägeda pankreatiidi kinnitatud esinemissagedus 0,4% semaglutidi puhul ning 0,4% platseebo puhul.

Diabeetilise retinopaatia tüsistused

2-aastasest nahaaluselt manustatava semaglutidi kliinilisse uuringusse kaasati 3297 2. tüüpi diabeediga patsienti, kellel esines kõrge kardiovaskulaarne risk, pikaajaline diabeet ja ebapiisavalt kontrollitud veresuhkru tase. Selles uuringus esines diabeetilise retinopaatia tüsistusteks hinnatud episoodide rohkem patsientidel, keda raviti nahaaluselt manustatava semaglutidiga (3,0%), võrreldes platseeboga (1,8%). Seda täheldati insuliiniga ravitud patsientidel, kellel oli eelnevat diagnoositud diabeetiline retinopaatia. Ravirühmade vaheline erinevus ilmnas varakult ja püsis kogu uuringu vältel. Retinopaatia tüsistuste süstemaatiline hindamine toimus ainult nahaaluselt manustatava semaglutidi kardiovaskulaarses uuringus. Kuni 18 kuud kestnud Rybelsus' e uuringutes, mis hõlmasid 6352 2. tüüpi diabeediga patsienti, esines diabeetilise retinopaatia seotud kõrvaltoimeid sarnastes proportsioonides nii patsientidel, keda raviti semaglutidiga (4,2%) kui ka võrdlusravimitega (3,8%).

Mittearteriitiline eesmine isheemiline optiline neuropaatia (NAION)

Mitme suure epidemioloogilise uuringu tulemused viitavad sellele, et semaglutiidi kasutaval 2. tüüpi diabeediga täiskasvanutel on NAION'i suhteline tekkerisk suurenenud ligikaudu kaks korda, see tähendab ligikaudu ühte täiendavat NAION'i juhtu iga 10 000 patsiendiaasta kohta.

Immunogeensus

Kuna ravim sisaldab potentsiaalselt immunogeensete omadustega proteiine või peptiide, võivad patsiendil semaglutiidravi järgselt tekkida antikehad. Semaglutiidivastaste antikehade suhtes positiivsete patsientide osakaal igal ajahetkel pärast uuringu alustamist oli madal (0,5%) ja ühelgi patsiendil ei olnud uuringu lõpus semaglutiidivastaseid neutraliseerivaid antikehasid või endogeense GLP-1 neutraliseeriva toimega semaglutiidivastaseid antikehasid.

Südame löögisageduse tõus

GLP-1 retseptori agonistide kasutamisel on esinenud südame löögisageduse tõusu. 3a faasi uuringutes suurenes Rybelsus'ega ravitud patsientide südame löögisagedus keskmiselt 0 kuni 4 löögi võrra minutis, algselt 69 löögilt 76 löögini minutis.

Düsesteesia

25 mg ja 50 mg suukaudset semaglutiidi saavatel patsientidel esines kliinilise pildiga muutunud nahatundlikkust, nagu paresteesia, naha valulikkus, naha ülitundlikkus, düsesteesia ja põletustunne, vastavalt 2,1% ja 5,2% patsientidest. Episoodid olid kerge kuni mõõduka raskusega ja lühikese kestusega ning suurem osa patsiente paranes ravi jätkamisel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliiniliste uuringute kohaselt võib semaglutiidi üleannustamise toimeid seostada seedetrakti kõrvaltoimetega. Üleannustamise korral tuleb alustada patsiendi kliinilistele nähtudele ja sümptomitele vastavat toetavat ravi. Vajalik võib olla nende sümptomite jälgimise ja ravi pikem periood, võttes arvesse semaglutiidi pikka poolväärtusaega, mis on ligikaudu 1 nädal (vt lõik 5.2). Semaglutiidi üleannustamise vastu ei ole spetsiifilist antidooti.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained, glükagoonilaadse peptiid-1 (GLP-1) analoogid, ATC-kood: A10BJ06

Toimemehhanism

Semaglutiid on GLP-1 analoog 94%-lise järjestuse homoloogiaga inimese GLP-1 suhtes. Semaglutiid toimib GLP-1 retseptori agonistina, mis seob valikuliselt ja aktiveerib GLP-1 retseptorit, endogeense GLP-1 sihtmärki.

GLP-1 on füsioloogiline hormoon, millel on mitmed ülesanded glükoosi ja söögiisu reguleerimisel ning kardiovaskulaarses süsteemis. GLP-1 retseptorid vahendavad spetsiifiliselt glükoosi ja söögiisu toimeid pankreases ja ajus.

Semaglutiid vähendab glükoosist sõltuval moel veresuhkrut, stimuleerides insuliini vabastamist ja vähendades glükagooni sekretsiooni, kui veresuhkru sisaldus on kõrge. Vere glükoosisisalduse

vähendamise mehhanism hõlmab ka mao tühjenemise mõningast aeglustumist varases söömisjärgses faasis. Hüpoglükeemia ajal vähendab semaglutiid insuliini sekretsiooni ega pärsi glükagooni sekretsiooni. Semaglutiidi toime ei sõltu manustamisviisist.

Semaglutiid vähendab kehakaalu ja keha rasvamassi läbi energiatarbe vähendamise, mida põhjustab vähenenud söögiisu. Peale selle vähendab semaglutiid soovi kõrge rasvasisaldusega toidu järele.

GLP-1 retseptorid asuvad südames, veresoontes, immuunsüsteemis ja neerudes. Semaglutiidil oli kliinilistes uuringutes soodne toime plasma lipiididele, alandas süstoolset vererõhku ja vähendas põletikku. Loomkatsetes pärssis semaglutiid ateroskleroosi arenemist, piirates aterosklerootiliste naastude progressiooni aordis ja vähendades põletikku naastudes.

Semaglutiidi kardiovaskulaarset riski vähendav toimemehhanism on tõenäoliselt mitmeteguriline, mis osalt on seotud HbA_{1c} langetamisega ning toimega kardio-reno-metaboolsetele riskifaktoritele, sealhulgas vererõhu ja kehakaalu langetamine, lipiidide profiili ja neerufunktsiooni parandamine ning põletikuvastased toimed, mida näitab hsCRP vähenemine. Kardiovaskulaarset riski vähendav toimemehhanism ei ole täielikult teada.

Farmakodünaamilised toimed

Allpool kirjeldatud farmakodünaamilised hindamised teostati semaglutiidi suukaudse manustamise järel pärast 12-nädalast ravi.

Paastu- ja söögijärgne glükoos

Semaglutiid vähendab paastu- ja söögijärgse glükoosi kontsentratsioone. 2. tüüpi diabeediga patsientidel põhjustas semaglutiidiga ravimine võrreldes platseeboga 22% [13; 30] paastuglükoosi ja 29% [19; 37] söögijärgse glükagooni väärtuse langust.

Glükagooni sekretsioon

Semaglutiid vähendab söögijärgse glükagooni kontsentratsiooni. 2. tüüpi diabeediga patsientidel põhjustas semaglutiid võrreldes platseeboga järgmisi suhtelisi langusi glükagooni tasemes: söögijärgse glükagooni vastus 29% [15; 41].

Mao tühjenemine

Semaglutiid põhjustab varase söögijärgse mao tühjenemise mõningast aeglustumist, mis on koos parasetamooliga (AUC_{0-1h}) 31% [13; 46] madalam esimesel tunnil pärast sööki, vähendades seejuures kiirust, millega glükoos jõuab söögijärgselt vereringesse.

Paastu- ja söögijärgsed lipiidid

Platseeboga võrreldes vähendas semaglutiid paastu-triglütseriidide ja väga madala tihedusega lipoproteiinide (*very-low-density lipoproteins*, VLDL) kolesteroolisisaldust vastavalt 19% [8; 28] ja 20% [5; 33]. Söögijärgne triglütseriidide ja VLDL-i kolesterooli vastus suure rasvasisaldusega söögikorrale vähenes vastavalt 24% [9; 36] ja 21% [7; 32]. ApoB48 vähenes nii paastuvatel kui ka täis kõhuga patsientidel, vastavalt 25% [2; 42] ja 30% [15; 43] võrra.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Rybelsus' e tõhusust ja ohutust on hinnatud kaheksas ülemaailmses randomiseeritud kontrolliga 3a faasi uuringus. 3a faasi uuringud viidi läbi 3 mg, 7 mg ja 14 mg semaglutiidi sisaldavate tablettidega, mis on bioekvivalentsed vastavalt 1,5 mg, 4 mg ja 9 mg semaglutiidiga. Seitsme uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli glükeemilise efektiivsuse hindamine, seevastu ühe uuringu (PIONEER 6) esmaseks eesmärgiks oli kardiovaskulaarsete tulemuste hindamine.

Uuringutes osales 8842 2. tüüpi diabeeti põdevat randomiseeritud patsienti (5169 patsienti raviti semaglutiidiga), sealhulgas 1165 mõõduka neerupuudulikkusega patsienti. Patsientide keskmine vanus oli 61 aastat (vahemikus 18- kuni 92-aastane), sealjuures olid 40% patsientidest vähemalt 65- ja 8%

vähemalt 75-aastased. Semaglutiidi tõhusust võrreldi platseebo ja võrdlusravimitega (sitagliptiin, empaglifloosin ja liraglutiid).

25 mg ja 50 mg üks kord ööpäevas manustatava semaglutiidi efektiivsust ja ohutust hinnati 3b faasi uuringus (PIONEER PLUS), milles osales 1606 randomiseeritud patsienti.

Kardiovaskulaarsete tulemusnäitajate 3b faasi uuringus (SOUL) osales 9650 patsienti ning uuriti, kas 2. tüüpi diabeedi ja väljakujunenud kardiovaskulaarse ja/või kroonilise neeruhaigusega patsiendil, kes saab tavaravi, vähendab suukaudne semaglutiid platseeboga võrreldes tõsiste kardiovaskulaarsete juhtude (*Major Adverse Cardiovascular Event, MACE*) riski.

Semaglutiidi efektiivsust ei mõjutanud vanus uuringu alguses, sugu, rass, rahvus, kehakaal, KMI, diabeedi kestus, seedetrakti ülaosaga seotud haigused ega neerufunktsiooni tase.

PIONEER 1 – monoterapia

26-nädalases topeletpimedas uuringus määrati 703 ebapiisavalt dieedi ja füüsilise koormusega kontrollitud 2. tüüpi diabeeti põdevale patsiendile randomiseeritult 3 mg semaglutiidi, 7 mg semaglutiidi, 14 mg semaglutiidi või platseebot üks kord ööpäevas.

Tabel 2 26-nädalase, semaglutiidi ja platseebot võrdleva monoterapia uuringu (PIONEER 1) tulemused

	Semaglutiid 7 mg	Semaglutiid 14 mg	Platseebo
Täielik analüüsikomplekt (N)	175	175	178
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus	8,0	8,0	7,9
Muutus algväärtusest ¹	-1,2	-1,4	-0,3
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-0,9 [-1,1; -0,6]*	-1,1 [-1,3; -0,9]*	-
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7,0%	69 [§]	77 [§]	31
FPG (mmol/l)			
Algväärtus	9,0	8,8	8,9
Muutus algväärtusest ¹	-1,5	-1,8	0,2
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,1; -1,2] [§]	-
Kehakaal (kg)			
Algväärtus	89,0	88,1	88,6
Muutus algväärtusest ¹	-2,3	-3,7	-1,4
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-0,9 [-1,9; 0,1]	-2,3 [-3,1; -1,5]*	-

¹ Sõltumata sellest, kas ravi jätkati endisel viisil või alustati päästeravimiga (mitme imputatsiooni alusel loodud ravimite segu). * p < 0,001 (kohandamata kahepoolne) paremusel puhul, kontrollitud paljususe puhul. [§] p < 0,05, mitmesust ei kontrollitud; 'Patsiendid, kellel on HbA_{1c} < 7,0%', p-väärtus näitab tõenäosuse määra.

PIONEER 2 – semaglutiid vs empaglifloosin, mõlemad koos metformiiniga

52-nädalases avatud uuringus määrati 822 2. tüüpi diabeeti põdevale patsiendile randomiseeritult raviks 14 mg semaglutiidi või 25 mg empaglifloosiini kord ööpäevas. Mõlemale grupile manustati ka metformiini.

Tabel 3 52-nädalase, semaglutiidi ja empaglifloosiini võrdleva uuringu (PIONEER 2) tulemused

	Semaglutiid 14 mg	Empaglifloosin 25 mg
Täielik analüüsikomplekt (N)	411	410
26. nädal		
HbA_{1c} (%)		
Algväärtus	8,1	8,1
Muutus algväärtusest ¹	-1,3	-0,9

	Semaglutiid 14 mg	Empaglifloosin 25 mg
Erinevus empaglifloosinist ¹ [95% CI]	-0,4 [-0,6; -0,3]*	-
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7,0%	67 [§]	40
FPG (mmol/l)		
Algväärtus	9,5	9,7.
Muutus algväärtusest ¹	-2,0	-2,0
Erinevus empaglifloosinist ¹ [95% CI]	0,0 [-0,2; 0,3]	-
Kehakaal (kg)		
Algväärtus	91,9	91,3
Muutus algväärtusest ¹	-3,8	-3,7
Erinevus empaglifloosinist ¹ [95% CI]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
52. nädal		
HbA_{1c} (%)		
Muutus algväärtusest ¹	-1,3	-0,9
Erinevus empaglifloosinist ¹ [95% CI]	-0,4 [-0,5; -0,3] [§]	-
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7,0%	66 [§]	43
Kehakaal (kg)		
Muutus algväärtusest ¹	-3,8	-3,6
Erinevus empaglifloosinist ¹ [95% CI]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

¹ Sõltumata sellest, kas ravi jätkati endisel viisil või alustati päästeravimiga (mitme imputatsiooni alusel loodud ravimite segu). * p < 0,001 (kohandamata kahepoolne) paremusel puhul, kontrollitud paljususe puhul. [§] p < 0,05, mitmesust ei kontrollitud; 'Patsiendid, kellel on HbA_{1c} < 7,0%', p-väärtus näitab tõenäosuse määra.

PIONEER 3 – semaglutiid vs sitagliptiin, mõlemad metformiiniga või metformiini ja sulfonüüluureaga kombineeritult

78-nädalases aktiivse kontrollgrupiga topeltpimesdas uuringus määrati 1864 2. tüüpi diabeeti põdevale patsiendile randomiseeritult 3 mg semaglutiidi, 7 mg semaglutiidi, 14 mg semaglutiidi või 100 mg sitagliptiini üks kord ööpäevas, kõiki kombinatsioonis kas ainult metformiini või metformiini ja sulfonüüluureaga. HbA_{1c} ja kehakaalu vähenemised olid 78 uuringunädala jooksul püsivad.

Tabel 4 78-nädalase, semaglutiidi ja sitagliptiini võrdleva uuringu (PIONEER 3) tulemused

	Semaglutiid 7 mg	Semaglutiid 14 mg	Sitagliptiin 100 mg
Täielik analüüsikomplekt (N)	465	465	467
26. nädal			
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus	8,4	8,3	8,3
Muutus algväärtusest ¹	-1,0	-1,3	-0,8
Erinevus sitagliptiinist ¹ [95% CI]	-0,3 [-0,4; -0,1]*	-0,5 [-0,6; -0,4]*	-
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7,0%	44 [§]	56 [§]	32
FPG (mmol/l)			
Algväärtus	9,4	9,3	9,5
Muutus algväärtusest ¹	-1,2	-1,7	-0,9
Erinevus sitagliptiinist ¹ [95% CI]	-0,3 [-0,6; 0,0] [§]	-0,8 [-1,1; -0,5] [§]	-
Kehakaal (kg)			
Algväärtus	91,3	91,2.	90,9.
Muutus algväärtusest ¹	-2,2	-3,1	-0,6
Erinevus sitagliptiinist ¹ [95% CI]	-1,6 [-2,0; -1,1]*	-2,5 [-3,0; -2,0]*	-
78. nädal			
HbA_{1c} (%)			
Muutus algväärtusest ¹	-0,8	-1,1	-0,7
Erinevus sitagliptiinist ¹ [95% CI]	-0,1 [-0,3; 0,0] [§]	-0,4 [-0,6; -0,3] [§]	-

	Semaglutiid 7 mg	Semaglutiid 14 mg	Sitagliptiin 100 mg
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7,0%	39 [§]	45 [§]	29
Kehakaal (kg)			
Muutus algväärtusest ¹	-2,7	-3,2	-1,0
Erinevus sitagliptiinist ¹ [95% CI]	-1,7 [-2,3; -1,0] [§]	-2,1 [-2,8; -1,5] [§]	-

¹ Sõltumata sellest, kas ravi jätkati endisel viisil või alustati päästeravimiga (mitme imputatsiooni alusel loodud ravimite segu). * p < 0,001 (kohandamata kahepoolne) paremuse puhul, kontrollitud paljususe puhul. [§] p < 0,05, mitmesust ei kontrollitud; 'Patsiendid, kellel on HbA_{1c} < 7,0%', p-väärtus näitab tõenäosuse määra.

PIONEER 4 – semaglutiid vs liraglutiid ja platseebo, mõlemad metformiini ja SGLT2 inhibiitoriga kombineeritult

52-nädalases aktiivse kontrollgrupiga topeltpimedas imiteeritud uuringus määrati 711 2. tüüpi diabeeti põdevale patsiendile randomiseeritult 14 mg semaglutiidi, 1,8 mg liraglutiidi nahaaluse süstina või platseebo üks kord ööpäevas, kõiki kombinatsioonis kas ainult metformiini või metformiini ja SGLT2-inhibiitoriga.

Tabel 5 52-nädalase, semaglutiidi liraglutiidi ja platseeboga võrdleva uuringu (PIONEER 4) tulemused

	Semaglutiid 14 mg	Liraglutiid 1,8 mg	Platseebo
Täielik analüüsikomplekt (N)	285	284	142
26. nädal			
HbA_{1c} (%)			
Algvärtus	8,0	8,0	7,9
Muutus algväärtusest ¹	-1,2	-1,1	-0,2
Erinevus liraglutiidist ¹ [95% CI]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-	-
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-1,1 [-1,2; -0,9] [*]	-	-
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7,0%	68 ^{§,a}	62	14
FPG (mmol/l)			
Algvärtus	9,3	9,3	9,2
Muutus algväärtusest ¹	-2,0	-1,9	-0,4
Erinevus liraglutiidist ¹ [95% CI]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-1,6 [-2,0; -1,3] [§]	-	-
Kehakaal (kg)			
Algvärtus	92,9	95,5	93,2
Muutus algväärtusest ¹	-4,4	-3,1	-0,5
Erinevus liraglutiidist ¹ [95% CI]	-1,2 [-1,9; -0,6] [*]	-	-
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-3,8 [-4,7; -3,0] [*]	-	-
52. nädal			
HbA_{1c} (%)			
Muutus algväärtusest ¹	-1,2	-0,9	-0,2
Erinevus liraglutiidist ¹ [95% CI]	-0,3 [-0,5; -0,1] [§]	-	-
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-1,0 [-1,2; -0,8] [§]	-	-
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7,0%	61 ^{§,a}	55	15
Kehakaal (kg)			
Muutus algväärtusest ¹	-4,3	-3,0	-1,0
Erinevus liraglutiidist ¹ [95% CI]	-1,3 [-2,1; -0,5] [§]	-	-
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-3,3 [-4,3; -2,4] [§]	-	-

¹ Sõltumata sellest, kas ravi jätkati endisel viisil või alustati päästeravimiga (mitme imputatsiooni alusel loodud ravimite segu). * p < 0,001 (kohandamata kahepoolne) paremuse puhul, kontrollitud paljususe puhul. [§] p < 0,05, mitmesust ei kontrollitud; 'Patsiendid, kellel on HbA_{1c} < 7,0%', p-väärtus näitab tõenäosuse määra. ^a vs platseebo.

PIONEER 5 – semaglutiid vs platseebo, mõlemat manustati kombineeritult kas ainult basaalsuliiniga, metformiini ja basaalsuliiniga või metformiini ja/või sulfonüüluureaga, mõõduka neerukahjustusega patsientidele.

26-nädalases topeltpimedas uuringus määrati 324-le 2. tüüpi diabeeti põdevale ja mõõduka neerukahjustusega (eGFR 30...59 ml/min/1,73 m²) patsiendile randomiseeritult 14 mg semaglutiidi või platseebot üks kord ööpäevas. Uuringuravim lisati patsiendi stabiilsesse uuringueelsesesse diabeediravirežiimi.

Tabel 6 26-nädalase, 2. tüüpi diabeeti põdevate ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel semaglutiidi tõhusust platseeboga võrdleva uuringu (PIONEER 5) tulemused

	Semaglutiid 14 mg	Platseebo
Täielik analüüsikomplekt (N)	163	161
HbA_{1c} (%)		
Algväärtus	8,0	7,9
Muutus algväärtusest ¹	-1,0	-0,2
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-0,8 [-1,0; -0,6]*	-
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7,0%	58 [§]	23
FPG (mmol/l)		
Algväärtus	9,1	9,1
Muutus algväärtusest ¹	-1,5	-0,4
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-1,2 [-1,7; -0,6] [§]	-
Kehakaal (kg)		
Algväärtus	91,3	90,4
Muutus algväärtusest ¹	-3,4	-0,9
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-2,5 [-3,2; -1,8]*	-

¹ Sõltumata sellest, kas ravi jätkati endisel viisil või alustati päästeravimiga (mitme imputatsiooni alusel loodud ravimite segu). * p< 0,001 (kohandamata kahepoolne) paremuse puhul, kontrollitud paljususe puhul. [§] p< 0,05, mitmesust ei kontrollitud; 'Patsiendid, kellel on HbA_{1c} < 7,0%', p-väärtus näitab tõenäosuse määra.

PIONEER 7 – semaglutiid vs sitagliptiin, mõlemad metformiiniga või metformiini, SGLT2 inhibiitorite, sulfonüüluureaga või tiasolidiindioonidega kombineeritult. Paindliku annusekohandamise uuring

52-nädalases avatud uuringus määrati 504-le 2. tüüpi diabeeti põdevale patsiendile randomiseeritult semaglutiidi (paindlikult kohandatavas annuses 3 mg, 7 mg või 14 mg kord ööpäevas) või sitagliptiini 100 mg kord ööpäevas koos 1...2 glükoositaset vähendava suukaudse ravimiga (metformiin, SGLT2 inhibiitor, sulfonüüluurea või tiasolidiindioon). Semaglutiidi annust kohandati iga 8 nädala järel, lähtuvalt patsiendi glükeemilisest reaktsioonist ja taluvusmäärast. 100 mg sitagliptiini annust ei muudetud. Semaglutiidi tõhusust ja ohutust hinnati 52. nädalal.

52. nädalal oli 3 mg, 7 mg või 14 mg semaglutiidi annust saanud patsientide osakaal vastavalt 10%, 30% ja 60%.

Tabel 7 52-nädalase, semaglutiidi ja sitagliptiini võrdleva paindlikult kohandatava annusega uuringu (PIONEER 7) tulemused

	Semaglutiid Paindlik annus	Sitagliptiin 100 mg
Täielik analüüsikomplekt (N)	253	251
HbA_{1c} (%)		
Algväärtus	8,3	8,3
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA _{1c} < 7,0% ¹	58*	25
Kehakaal (kg)		
Algväärtus	88,9	88,4
Muutus algväärtusest ¹	-2,6	-0,7

	Semaglutiid Paindlik annus	Sitagliptiin 100 mg
Erinevus sitagliptiinist ¹ [95% CI]	-1,9 [-2,6; -1,2]*	-

¹ Sõltumata ravi katkestamisest (ravi katkestasid 16,6% paindliku semaglutiidi doosiga ja 9,2% sitagliptiiniga ravitud patsientidest, neist vastavalt 8,7% ja 4,0% kõrvalnähtude tõttu) või päästeravimi (mitme imputatsiooniga manustatav spetsiaalne ravim) kasutamisest. * p < 0,001 (kohandamata 2-poolne) paremus, mitmesust kontrolliti ('Patsiendid, kellel on HbA_{1c} < 7,0%', p-väärtus näitab tõenäosuse määra).

PIONEER 8 – semaglutiid vs platseebo, mõlemad insuliiniga ning metformiiniga või ilma metformiinita

52-nädalases topeltpimedas uuringus määrati 731-le ebapiisavalt basaali- või basaali-/boolusinsuliinravi või eelsegatud insuliiniga ja metformiiniga või ilma metformiinita kontrollitud 2. tüüpi diabeeti põdevale patsiendile randomiseeritult 3 mg semaglutiidi, 7 mg semaglutiidi, 14 mg semaglutiidi või platseebo üks kord ööpäevas.

Tabel 8 52-nädalase, semaglutiidi ja platseebo (mõlemad kombinatsioonis insuliiniga) võrdleva uuringu (PIONEER 8) tulemused

	Semaglutiid 7 mg	Semaglutiid 14 mg	Platseebo
Täielik analüüsikomplekt (N)	182	181	184
26. nädal (insuliiniannust ei tõstetud algannusest kõrgemaks)			
HbA_{1c} (%)			
Algväärtus	8,2	8,2	8,2
Muutus algväärtusest ¹	-0,9	-1,3	-0,1
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-0,9 [-1,1; -0,7]*	-1,2 [-1,4; -1,0]*	-
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7,0%	43 [§]	58 [§]	7
FPG (mmol/l)			
Algväärtus	8,5	8,3	8,3
Muutus algväärtusest ¹	-1,1	-1,3	0,3
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,2; -1,1] [§]	-
Kehakaal (kg)			
Algväärtus	87,1.	84,6.	86,0.
Muutus algväärtusest ¹	-2,4	-3,7	-0,4
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-
52. nädal (insuliiniannust ei piiratud)⁺			
HbA_{1c} (%)			
Muutus algväärtusest ¹	-0,8	-1,2	-0,2
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-0,6 [-0,8; -0,4] [§]	-0,9 [-1,1; -0,7] [§]	-
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7,0%	40 [§]	54 [§]	9
Kehakaal (kg)			
Muutus algväärtusest ¹	-2,0	-3,7	0,5
Erinevus platseebost ¹ [95% CI]	-2,5 [-3,6; -1,4] [§]	-4,3 [-5,3; -3,2] [§]	-

¹ Sõltumata sellest, kas ravi jätkati endisel viisil või alustati päästeravimiga (mitme imputatsiooni alusel loodud ravimite segu). * p < 0,001 (kohandamata kahepoolne) paremus puhul, kontrollitud paljususe puhul. [§] p < 0,05, mitmesust ei kontrollitud; 'Patsiendid, kellel on HbA_{1c} < 7,0%', p-väärtus näitab tõenäosuse määra. ⁺ Kogu päeva jooksul manustatud insuliinidoos oli semaglutiidi manustanud patsientidel 52. nädalal oluliselt väiksem kui platseebot manustanud patsientidel.

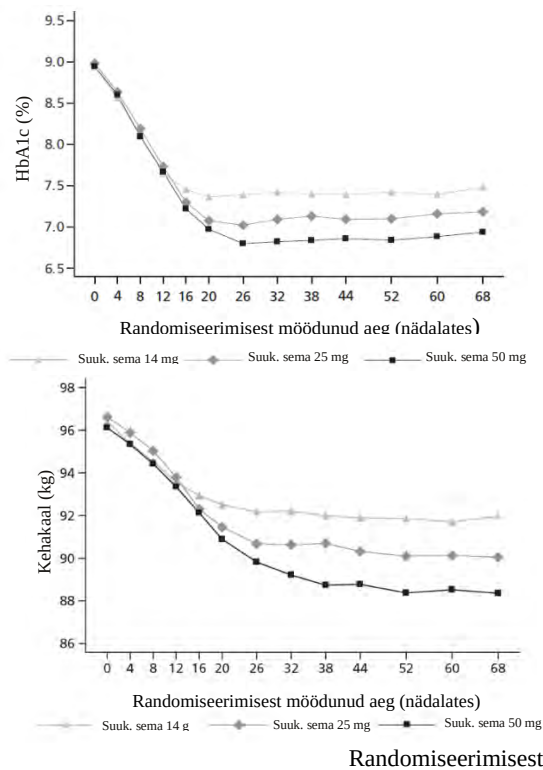
PIONEER PLUS – 25 mg ja 50 mg semaglutiidi efektiivsus ja ohutus võrreldes 14 mg semaglutiidiga manustatuna üks kord ööpäevas 2. tüüpi diabeediga patsientidele

68-nädalases topeltpimedas kliinilises uuringus määrati 1606-le stabiilsetes annustes 1...3 suukaudset diabeediravimit (metformiin, sulfonüüluuread, SGLT2 inhibiitorid või DPP-4 inhibiitorid*) kasutavale

2. tüüpi diabeeti põdevale patsiendile randomiseeritult säilitusannusena kas 14 mg semaglutiidi, 25 mg semaglutiidi või 50 mg semaglutiidi üks kord ööpäevas.

*DPP-4 inhibiitorite manustamine tuli randomiseerimisel katkestada.

Ravi semaglutiidi annustega 25 mg ja 50 mg üks kord ööpäevas oli ülekaalukamalt efektiivsem HbA_{1c} ja kehakaalu vähendamisel võrreldes 14 mg semaglutiidiga (vt tabel 9). 68. nädala andmed kinnitavad suukaudse 14 mg, 25 mg ja 50 mg semaglutiidi püsivat toimet HbA_{1c}-le ja kehakaalule (vt joonis 1).



Joonis 1 Keskmine HbA_{1c} ja keskmine kehakaal (kg) algtasemest 68. nädalani

Tabel 9 52-nädalase, 25 mg ja 50 mg semaglutiidi ning 14 mg semaglutiidi võrdleva uuringu (PIONEER PLUS) tulemused

	Semaglutiid 14 mg ² (bioekvivalentne 9 mg)	Semaglutiid 25 mg	Semaglutiid 50 mg
Täielik analüüsikomplekt (N)	536	535	535
52. nädal			
HbA_{1c} (%)			
Algväärtes	8,9	9,0	8,9
Muutus algväärtusest ¹	-1,5	-1,8	-2,0
Erinevus ravimist Rybelsus 14 mg ¹ [95% CI]		-0,27 [-0,42; -0,12]*	-0,53 [-0,68; -0,38]*
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7,0%	39,0 [§]	50,5 [§]	63,0 [§]
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 6,5%	25,8 [§]	39,6 [§]	51,2 [§]
FPG (mmol/l)			
Algväärtes	10,8	11,0	10,8
Muutus algväärtusest ¹	-2,3	-2,8	-3,2
Erinevus ravimist Rybelsus 14 mg ¹ [95% CI]		-0,46 [-0,79; -0,13] [§]	-0,82 [-1,15; -0,49] [§]
Kehakaal (kg)			
Algväärtes	96,4	96,6	96,1

	Semaglutiid 14 mg² (bioekvivalentne 9 mg)	Semaglutiid 25 mg	Semaglutiid 50 mg
Muutus algväärtusest ¹	-4,4	-6,7	-8,0
Erinevus ravimist Rybelsus 14 mg ¹ [95% CI]		-2,32 [-3,11; 1,53]*	-3,63 [-4,42; -2,84]*

¹ Sõltumata sellest, kas ravi jätkati endisel viisil või alustati päästeravimiga (mitme imputatsiooni alusel loodud ravimite segu). * $p < 0,001$ (kohandamata kahepoolne) paremusel puhul, kontrollitud paljususe puhul. ² $p < 0,05$, mitmesust ei kontrollitud; 'Patsiendid, kellel on $HbA_{1c} < 7,0\%$ ', p -väärtus näitab tõenäosuse määra. ³ 9 mg ja 14 mg annuste bioekvivalentsus on tõendatud, vt lõik 5.2 Farmakokineetilised omadused.

Kardiovaskulaarsed tulemusnäitajad

SOUL: Kardiovaskulaarsete tulemusnäitajate uuring 2. tüüpi diabeediga patsientidel

Topeltpimedas platseebokontrolliga sündmustepõhises uuringus, milles osales 9650 patsienti vanuses 50 aastat ja enam, kellel oli 2. tüüpi diabeet ja kõrge kardiovaskulaarne risk ehk patsiendid väljakujunenud kardiovaskulaarse ja/või kroonilise neeruhaigusega, randomiseeriti patsiendid saama kas 14 mg semaglutiidi (bioekvivalentne 9 mg semaglutiidiga) või platseebot üks kord ööpäevas lisaks tavaravile.

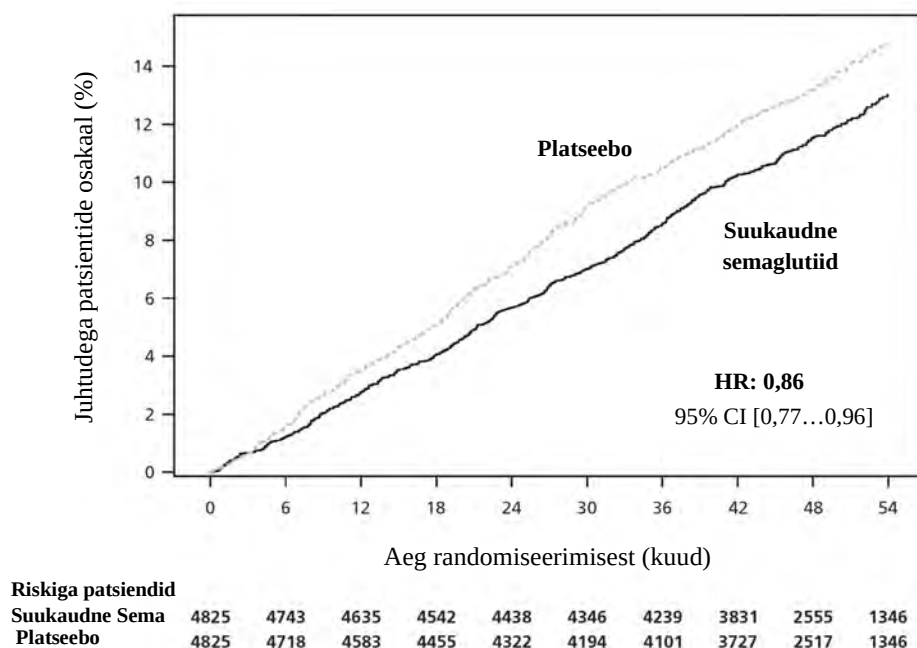
Kokku oli 5468 patsiendil (56,7%) väljakujunenud kardiovaskulaarne haigus ilma kroonilise neeruhaigusega, 1241 patsiendil (12,9%) oli ainult krooniline neeruhaigus ja 2620 (27,2%) patsiendil esines kardiovaskulaarne haigus koos neeruhaigusega. Uuringut alustades oli patsientide keskmine vanus 66,1 aastat ning 71,1% olid mehed. Keskmine diabeedi kestus oli 15,4 aastat, HbA_{1c} keskmine väärtus oli 8,0%, KMI keskmine väärtus 31,1 kg/m² ning eGFR keskmine väärtus 73,8 ml/min/1,73 m². Patsientide anamneesis esines insulti (15,4%), müokardiinfarkti (40,0%) ja perifeersete arterite haigust (15,7%). Uuringut alustades said 26,9% patsientidest ravi naatriumi-glükoosi kotransporter 2 (SGLT-2) inhibiitoritega.

Esmane tulemusnäitaja oli aeg randomiseerimisest kuni tõsise kardiovaskulaarse juhu (MACE, *Major Adverse Cardiovascular Event*) esmakordse tekkeni, milleks olid kardiovaskulaarne surm, surmaga mittelõppenud müokardiinfarkt või surmaga mittelõppenud insult. Esmane tulemusnäitaja, aeg MACE tekkeni, esines 1247 patsiendil 9650'st; 4825 patsiendiga semaglutiidi rühmas oli 579 esmast MACE-t (12,0%) vs 4825 patsiendiga platseeborühmas 668 esmast MACE-t (13,8%).

MACE puhul kinnitab semaglutiidi paremust võrreldes platseeboga riskitiheduste suhe 0,86 [0,77; 0,96] [95% CI], mis vastab MACE suhtelise riski vähenemisele 14% (vt joonis 2). MACE

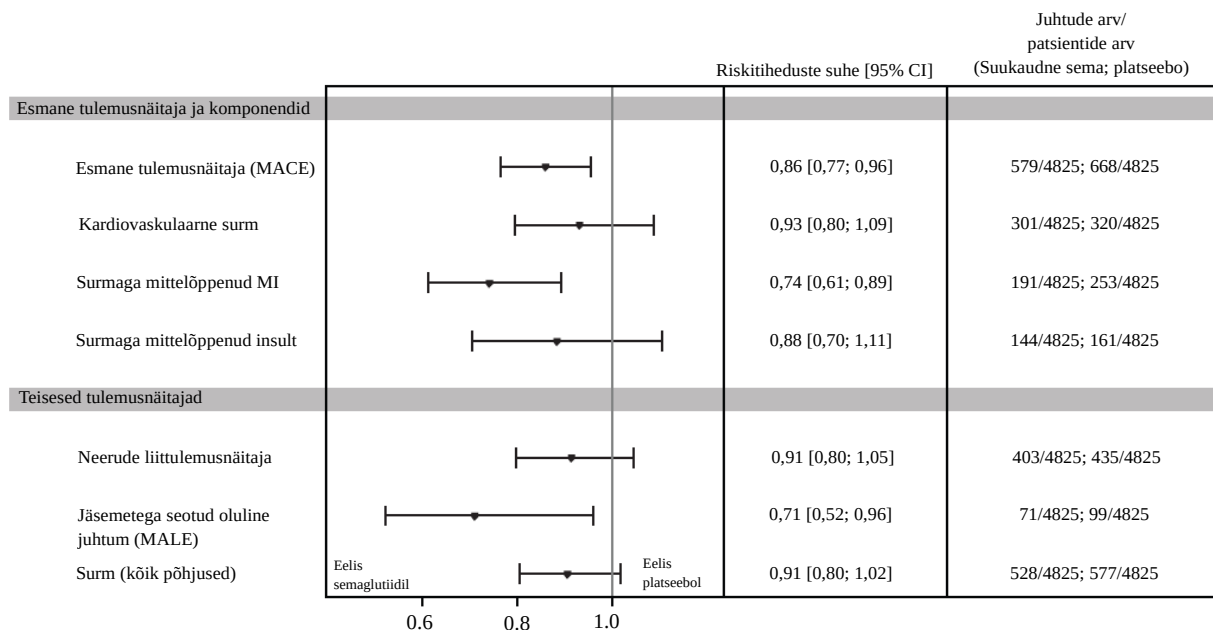
langus tekkis läbivalt kõikides alarühmades, seda ei mõjutanud vanus, sugu, rass, etniline päritolu, KMI algtaase ega neerufunktsiooni kahjustuse tase.

Neerude esmase liitlumisnäitaja analüüsis (aeg teise tulemusnäitaja esmase tekkeni) oli riskitiheduste suhe 0,91 [0,80; 1,05] [95% CI].



Uuringu-sisese vaatlusperioodi andmed, põhineb täielikul analüüsikomplektil. Kumulatiivse esinemissageduse hinnangud põhinevad randomiseerimisest esimese EAC kinnitatud MACE-ni kulunud ajal, kusjuures mittekardiovaskulaarne surm on modelleeritud konkureeriva riskina, kasutades Aalen-Johanseni hindajat. Uuringus osalejaid, kellel ei esinenud vastavaid sündmusi, tsenseeriti nende uuringu-sisese vaatlusperioodi lõpus. Aeg randomiseerimisest esimese MACE-ni analüüsiti Coxi proportsionaalsete ohtude mudeliga, kus ravi oli kategooriline fikseeritud tegur. Riski suhet ja usaldusvahemikku kohandatakse rühmade järjestikuse disaini jaoks, kasutades tõenäosussuhte järjestust. CV: kardiovaskulaarne, EAC: sündmuste hindamiskomisjon, MACE: tõsine kardiovaskulaarne juhtum.

Joonis 2: Aeg randomiseerimisest esimese MACE-ni, kumulatiivne esinemissageduse funktsiooni graafik



Uuringu-sisese vaatlusperioodi andmed, põhineb täielikul analüüsikomplektil. Aega randomiseerimisest iga lõpp-tulemuseni analüüsiti Coxi proportsionaalsete ohtude mudeliga, kus ravi oli kategooriline fikseeritud tegur. Uuringus osalejaid, kellel ei esinenud vastavaid sündmusi, tsenseeriti nende uuringu-sisese vaatlusperioodi lõpus. Esmase tulemusnäitaja jaoks kohandati HR ja CI vastavalt rühma järjestikusele disainile, kasutades tõenäosussuhte järjestust. Kardiovaskulaarne surm hõlmab nii kardiovaskulaarset surma kui ka teadmata põhjusel surmasid.

HR: riskitiheduste suhe, CI: usaldusvahemik, CV: kardiovaskulaarne, MI: müokardiinfarkt.

Neerude liittulemusnäitaja: lõpp-tulemiks loetakse kardiovaskulaarset surma, renaalset surma, hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni määra (CKD-EPI) püsiv $\geq 50\%$ vähenemine võrreldes algväärtusega, püsiv eGFR (CKD-EPI) < 15 ml/min/1,73 m² või kroonilise neeruasendusravi alustamine (dialüüs või neerusiirdamine).

MALE: jäsemetega seotud oluline juhtum; liittulemusnäitaja, mis hõlmab haiglaravi vajanud ägeda või kroonilise jäseme isheemia juhtusid.

Joonis 3: Ravi mõju esmasele tulemusnäitajale, selle komponentidele ja teistele tulemusnäitajatele (SOUL)

PIONEER 6: Tulemusnäitajad 2. tüüpi diabeediga patsientidel

Topeltpimedas PIONEER 6 uuringus määrati 3183 2. tüüpi diabeedi ja kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsiendile, vanuses 50 aastat ja enam, lisaks tavaravile randomiseeritult kas 14 mg semaglutidi või platseebot üks kord ööpäevas. Jälgimisperioodi mediaan oli 16 kuud. PIONEER 6 uuring viidi läbi enne ravimi müügiloo saamist, et tõendada ravimi kardiovaskulaarset ohutust.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli aeg randomiseerimisest kuni ükskõik millise olulise kardiovaskulaarse juhuni (*Major Adverse Cardiovascular Event*, MACE): kardiovaskulaarne surm, surmaga mittelõppenud südamelihaseinfarkt või surmaga mittelõppenud insult.

Esimese olulise kardiovaskulaarse sündmuse episoodide arv kokku oli 137, sh 61 (3,8%) semaglutidiga ja 76 (4,8%) platseeboga. Esimese MACE ilmnemiseni kulunud aja mõõtmisel oli HR 0,79 [0,57; 1,11]_{95% CI}.

Kehakaal

Semaglutidi manustanud patsientidest 27...65,7% kaotasid ravi lõpuks kehakaalust $\geq 5\%$ ja 6...34,7% patsientidest $\geq 10\%$, võrreldes vastavalt 12...39% ja 2...8% võrdlusravimitega.

Kardiovaskulaarsete tulemusnäitajate uuringus SOUL täheldati 104. nädalaks kehakaalu langust kasutades tavaravile lisaks semaglutidi vs platseebo (-4,22 kg vs -1,27 kg).

Vererõhk

Semaglutiidiga ravi tulemusel langes süstoolne vererõhk 2...7 mmHg.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Rybelsus'ega läbi viidud uuringute tulemused 2. tüüpi diabeeti põdevate laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Semaglutidi tablette on kahe erineva koostisega:

- 1,5 mg, 4 mg ja 9 mg (ümmargused tabletid)
- 3 mg, 7 mg ja 14 mg (ovaalsed tabletid)

Mõlema ravimvormi puhul võib eeldada sarnast efektiivsust ja ohutust. Kahe ravimvormi bioekvivalentsed annused on toodud alljärgnevas tabelis.

Tabel 10 Kahe suukaudse ravimvormi samaväärne toime

Annus	Üks ümmargune tablett		Üks ovaalne tablett
Algannus	1,5 mg	samaväärne toime	3 mg
Säilitusannus	4 mg	samaväärne toime	7 mg
	9 mg	samaväärne toime	14 mg

Imendumine

Suukaudselt manustataval semaglutiidil on madal absoluutne biosaadavus ja muutuv imendumine. Igapäevane manustamine vastavalt soovitatud annustamisele koos pika poolväärtusajaga vähendab igapäevaseid kõikumisi.

Semaglutidi farmakokineetikat on põhjalikult uuritud tervetel isikutel ja 2. tüüpi diabeeti põdevatel patsientidel. Maksimaalne semaglutidi sisaldus plasmas saavutati ligikaudu 1 tund pärast suukaudset annustamist. Tasakaalukontsentratsioon saavutati pärast manustamist üks kord ööpäevas 4...5 nädala jooksul. 2. tüüpi diabeediga patsientide puhul olid keskmised tasakaalukontsentratsioonid ligikaudu alljärgnevad:

7 mg: keskmine kontsentratsioon oli 7 nmol/l, kusjuures 90% patsientidest, keda raviti 7 mg semaglutiidiga, oli keskmine kontsentratsioon vahemikus 2...22 nmol/l.

14 mg: keskmine kontsentratsioon oli 15 nmol/l, kusjuures 90% patsientidest, keda raviti 14 mg semaglutiidiga, oli keskmine kontsentratsioon vahemikus 4...45 nmol/l.

25 mg: keskmine kontsentratsioon oli 47 nmol/l, kusjuures 90% patsientidest, keda raviti 25 mg semaglutiidiga, oli keskmine kontsentratsioon vahemikus 11...142 nmol/l.

50 mg: keskmine kontsentratsioon oli 92 nmol/l, kusjuures 90% patsientidest, keda raviti 50 mg semaglutiidiga, oli keskmine kontsentratsioon vahemikus 23...279 nmol/l.

Erinevate koostisega ravimite (s.t 7 mg ja 14 mg ning 25 mg ja 50 mg) puhul kasvas semaglutidi süsteemne saadavus proportsionaalselt annusega, kusjuures biosaadavus oli suurem 25 ja 50 mg tugevuste puhul.

In vitro andmete kohaselt soodustab salkaprostaatnaatrium semaglutidi imendumist. Semaglutiid imendub enamasti maos.

Semaglutidi hinnanguline biosaadavus pärast 3 mg, 7 mg ja 14 mg suukaudset manustamist on ligikaudu 1% ja pärast 25 mg ja 50 mg suukaudset manustamist kuni 2%. Imendumise varieeruvus indiviidide vahel oli kõrge (variatsioonikoefitsient oli ligikaudu 100%). Biosaadavuse varieeruvuse hindamine indiviidide vahel ei olnud usaldusväärne.

Kui semaglutiidi manustatakse koos toidu või suure koguse veega, imendub see halvemini. On uuritud semaglutiidi erinevaid annustamisskeeme. Uuringud näitavad, et pikem manustamiseelne ja -järgne paastuperiood tagab parema imendumise (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Hinnanguline absoluutne jaotusruumala on 2. tüüpi diabeeti põdevatel patsientidel ligikaudu 8 l. Semaglutiid seondub ulatuslikult plasmavalkudega (> 99%).

Biotransformatsioon

Semaglutiid metaboliseerub ulatuslikult peptiidi põhiahela proteolüütilise lõhustumise ja sellele järgneva rasvhappe kõrvalahela beeta-oksüdatsiooni käigus. Arvatavalt osaleb semaglutiidi metabolismis neutraalse endopeptidaasi (NEP) ensüüm.

Eritumine

Semaglutiidiga seotud ained väljutatakse organismist uriini ja roojaga. Ligikaudu 3% imendunud annusest eritus uriiniga muutumatul kujul semaglutiidina.

Semaglutiidi eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 1 nädal, mistõttu leidub semaglutiidi vereringes ligikaudu 5 nädala vältel pärast viimast annust. 2. tüüpi diabeediga patsientide puhul oli semaglutiidi kliirens ligikaudu 0,04 l/h.

Eirirühmad

Eakad patsiendid

Andmete põhjal, mis pärinevad ravimiuuringutest, kuhu kaasati kuni 92 aasta vanused patsiendid, ei mõjutanud vanus semaglutiidi farmakokineetikat.

Sugu

Sugu ei mõjutanud semaglutiidi farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral.

Rass ja rahvus

Rass (valge, must või afro-ameerika, aasia) ja etniline kuuluvus (hispaania või latiino, mittehispaania või mittelatiino) ei mõjutanud kliiniliselt oluliselt semaglutiidi farmakokineetikat.

Kehakaal

Kehakaal mõjutas semaglutiidi plasmakontsentratsiooni. Suuremat kehakaalu seostati väiksema plasmakontsentratsiooniga. Semaglutiid tagas kliinilistes uuringutes küllaldase süsteemse saadavuse kehakaalu vahemikus 40...212 kg.

Neerukahjustus

Neerukahjustus ei mõjutanud semaglutiidi farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral. Semaglutiidi farmakokineetikat hinnati kerge, keskmise või raske neerukahjustusega patsientidel ning dialüüsravi saavatel lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel ning normaalse neerufunktsiooniga isikutel uuringus, kus semaglutiidi manustati 10 järjestikusel päeval üks kord ööpäevas. Sama tulemus saavutati 2. tüüpi diabeedi või neerukahjustusega patsientidel ka 3a faasi uuringutes.

Maksakahjustus

Maksakahjustus ei mõjutanud semaglutiidi farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral. Semaglutiidi farmakokineetikat hinnati maksakahjustuse erineva raskusega patsientidel (kerge, mõõdukas või raske maksakahjustus) ning normaalse maksafunktsiooniga uuritavatel uuringus, kus semaglutiidi manustati 10 järjestikusel päeval üks kord ööpäevas.

Seedetrakti ülaosa haigus

Seedetrakti ülaosa haigus (krooniline gastriit ja/või gastroösofageaalne reflukshaigus) ei mõjutanud semaglutidi farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral. Farmakokineetikat hinnati 2. tüüpi diabeeti põdevatel seedetrakti ülaosa haigustega ja ilma seedetrakti ülaosa haigusteta patsientidel, kellele manustati 10 järjestikusel päeval kord ööpäevas semaglutidi. Sama tulemus saavutati 2. tüüpi diabeedi või seedetrakti ülaosa haigustega patsientidel ka 3a faasi uuringutes.

Lapsed

Semaglutidi ei ole lastel uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Närilistel täheldatud mitteletaalsed kilpnäärme C-rakulised kasvaja kuuluvad GLP-1 retseptori agonistide ravimirühma kõrvaltoimete hulka. Rottide ja hiirtega läbi viidud 2-aastastes kantserogeensusuuringutes põhjustas semaglutiid kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides kilpnäärme C-rakulisi kasvaja. Teisi raviga seotud kasvaja ei täheldatud. Näriliste C-rakulisi kasvaja põhjustab mittegenotoksiline spetsiifiline GLP-1 retseptori vahendatud mehhanism, mille suhtes närilised on eriti tundlikud. Selle olulisus inimestele on arvatavalt vähene, aga seda ei saa täielikult välistada.

Rottidega läbi viidud fertiilsusuuringutes ei mõjutanud semaglutiid paaritumisvõimet ega isaste rottide viljakust. Emastel rottidel täheldati innaperioodi pikenemist ja kollaskehade (ovulatsioonide) väikest vähenemist annuste korral, mis olid seotud emasloomade kehakaalu kaotusega.

Rottidega läbi viidud embrüo ja loote uuringutes põhjustas semaglutiid kliiniliselt olulistest plasmakontsentratsioonidest madalamate väärtuste korral embrüotoksilisust. Semaglutiid põhjustas emasloomade kehakaalu märkimisväärset langust ning vähendas embrüote ellujäämist ja kasvu. Loodete puhul täheldati raskeid skeleti ja vistseraalseid väärarenguid, muu hulgas esines neid pikkades luudes, ribides, selgroolülides, sabas, veresoontes ning ajuvatsakestes. Toimemehhanismi hindamised osutasid sellele, et embrüotoksilisus hõlmas embrüo toitainete varustuse häirumist rebukotis, mida vahendas GLP-1 retseptor. Lähtudes rebukoti anatoomia ja funktsiooni liikidevahelistest erinevustest ning GLP-1 retseptori vähesest ekspressioonist mitteinimprimaatide rebukotis, ei ole see mehhanism inimeste puhul tõenäoliselt asjakohane. Siiski ei saa välistada semaglutidi toimet embrüole.

Küülikute ja jaava makaakidega läbi viidud arengutoksilisuse uuringutes täheldati kliiniliselt oluliste plasmakontsentratsioonide korral sagedasemat tiinuse katkemist ning veidi suuremat loote anomaaliade esinemissagedust. Need leiud olid kooskõlas emasloomade kehakaalu märkimisväärse langusega kuni 16% ulatuses. Ei ole teada, kas need kõrvalmõjud on seotud GLP-1 otsese toimega emasloomade toidu tarbimise vähenemisele.

Jaava makaakidel hinnati postnataalset kasvu ja arengut. Vastsündinud olid poegimisel veidi väiksemad, kuid kasv normaliseerus laktatsiooniperioodil.

Noorrottidel põhjustas semaglutiid suguküpsuse hilistumist nii isastel kui ka emastel rottidel. Vastav hilistumine ei mõjutanud kummagi soo fertiilsust ja paljunemisvõimet ega emasloomade tiinuse püsijäämist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

3 mg, 7 mg ja 14 mg:

Naatriumsalkaprosaat

Povidoon K90

Mikrokristalliline tselluloos

Magneesiumstearaat

25 mg ja 50 mg:

Naatriumsalkaprosaat

Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 mg: 2 aastat.

7 mg: 30 kuud.

14 mg: 30 kuud.

25 mg: 3 aastat.

50 mg: 3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alu/Alu blisterpakendid.

Pakendi suurused: 10, 30, 60, 90 ja 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Taani

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03. aprill 2020

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. november 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress.

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

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

Novo Nordisk Pharmaceutical Industries Inc.
3612 Powhatan Road
Clayton
North Carolina 27527-9217
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusuanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalil.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rybelsus 1,5 mg tabletid
semaglutidum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks tablett sisaldab 1,5 mg semaglutidi.

3. ABIAINED

Sisaldab naatriumi.
Täpsemat teavet vaadake pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 tabletti
30 tabletti
60 tabletti
90 tabletti
100 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Kuidas Rybelsus't võtta.
Võtke ravimit tühja kõhuga pärast soovitatavalt vähemalt 8-tunnist paastuperioodi.
Neelake terve tablett alla koos väheste veega (kuni 120 ml). Ärge poolitage, purustage ega närige.
Oodake vähemalt 30 minutit enne kui sööte, joote või manustate teisi suukaudseid ravimeid.

Vajutage alla ja lükake tagasi.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

rybelsus 1,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rybelsus 1,5 mg tabletid
semaglutidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novo Nordisk A/S

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rybelsus 3 mg tabletid
semaglutidum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks tablett sisaldab 3 mg semaglutidi.

3. ABIAINED

Sisaldab naatriumi.
Täpsemat teavet vaadake pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 tabletti
30 tabletti
60 tabletti
90 tabletti
100 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Kuidas Rybelsus't võtta.
Võtke ravimit tühja kõhuga pärast soovitatavalt vähemalt 8-tunnist paastuperioodi.
Neelake terve tablett alla koos väheste veega (kuni 120 ml). Ärge poolitage, purustage ega närige.
Oodake vähemalt 30 minutit enne kui sööte, joote või manustate teisi suukaudseid ravimeid.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

rybelsus 3 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rybelsus 3 mg tabletid
semaglutidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novo Nordisk A/S

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rybelsus 4 mg tabletid
semaglutidum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks tablett sisaldab 4 mg semaglutidi.

3. ABIAINED

Sisaldab naatriumi.
Täpsemat teavet vaadake pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 tabletti
30 tabletti
60 tabletti
90 tabletti
100 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Kuidas Rybelsus't võtta.
Võtke ravimit tühja kõhuga pärast soovitatavalt vähemalt 8-tunnist paastuperioodi.
Neelake terve tablett alla koos väheste veega (kuni 120 ml). Ärge poolitage, purustage ega närige.
Oodake vähemalt 30 minutit enne kui sööte, joote või manustate teisi suukaudseid ravimeid.

Vajutage alla ja lükake tagasi.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

rybelsus 4 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rybelsus 4 mg tabletid
semaglutidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novo Nordisk A/S

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rybelsus 7 mg tabletid
semaglutidum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks tablett sisaldab 7 mg semaglutidi.

3. ABIAINED

Sisaldab naatriumi.
Täpsemat teavet vaadake pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 tabletti
30 tabletti
60 tabletti
90 tabletti
100 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Kuidas Rybelsus't võtta.
Võtke ravimit tühja kõhuga pärast soovitatavalt vähemalt 8-tunnist paastuperioodi.
Neelake terve tablett alla koos vähese veega (kuni 120 ml). Ärge poolitage, purustage ega närige.
Oodake vähemalt 30 minutit enne kui sööte, joote või manustate teisi suukaudseid ravimeid.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

rybelsus 7 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rybelsus 7 mg tabletid
semaglutidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novo Nordisk A/S

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rybelsus 9 mg tabletid
semaglutidum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks tablett sisaldab 9 mg semaglutidi.

3. ABIAINED

Sisaldab naatriumi.
Täpsemat teavet vaadake pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 tabletti
30 tabletti
60 tabletti
90 tabletti
100 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Kuidas Rybelsus't võtta.
Võtke ravimit tühja kõhuga pärast soovitatavalt vähemalt 8-tunnist paastuperioodi.
Neelake terve tablett alla koos väheste veega (kuni 120 ml). Ärge poolitage, purustage ega närige.
Oodake vähemalt 30 minutit enne kui sööte, joote või manustate teisi suukaudseid ravimeid.

Vajutage alla ja lükake tagasi.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

rybelsus 9 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rybelsus 9 mg tabletid
semaglutidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novo Nordisk A/S

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rybelsus 14 mg tabletid
semaglutidum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks tablett sisaldab 14 mg semaglutidi.

3. ABIAINED

Sisaldab naatriumi.
Täpsemat teavet vaadake pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 tabletti
30 tabletti
60 tabletti
90 tabletti
100 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Kuidas Rybelsus't võtta.
Võtke ravimit tühja kõhuga pärast soovitatavalt vähemalt 8-tunnist paastuperioodi.
Neelake terve tablett alla koos väheste veega (kuni 120 ml). Ärge poolitage, purustage ega närige.
Oodake vähemalt 30 minutit enne kui sööte, joote või manustate teisi suukaudseid ravimeid.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

rybelsus 14 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rybelsus 14 mg tabletid
semaglutidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novo Nordisk A/S

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rybelsus 25 mg tabletid
semaglutidum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks tablett sisaldab 25 mg semaglutidi.

3. ABIAINED

Sisaldab naatriumi.
Täpsemat teavet vaadake pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 tabletti
30 tabletti
60 tabletti
90 tabletti
100 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Kuidas Rybelsus't võtta.
Võtke ravimit tühja kõhuga pärast soovitatavalt vähemalt 8-tunnist paastuperioodi.
Neelake terve tablett alla koos väheste veega (kuni 120 ml). Ärge poolitage, purustage ega närige.
Oodake vähemalt 30 minutit enne kui sööte, joote või manustate teisi suukaudseid ravimeid.

Vajutage alla ja lükake tagasi.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

rybelsus 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rybelsus 25 mg tabletid
semaglutidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novo Nordisk A/S

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rybelsus 50 mg tabletid
semaglutidum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks tablett sisaldab 50 mg semaglutidi.

3. ABIAINED

Sisaldab naatriumi.
Täpsemat teavet vaadake pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 tabletti
30 tabletti
60 tabletti
90 tabletti
100 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Kuidas Rybelsus't võtta.
Võtke ravimit tühja kõhuga pärast soovitatavalt vähemalt 8-tunnist paastuperioodi.
Neelake terve tablett alla koos vähesse veega (kuni 120 ml). Ärge poolitage, purustage ega närige.
Oodake vähemalt 30 minutit enne kui sööte, joote või manustate teisi suukaudseid ravimeid.

Vajutage alla ja lükake tagasi.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

rybelsus 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rybelsus 50 mg tabletid
semaglutidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novo Nordisk A/S

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Rybelsus 1,5 mg tabletid
Rybelsus 4 mg tabletid
Rybelsus 9 mg tabletid
Rybelsus 25 mg tabletid
Rybelsus 50 mg tabletid
semaglutiid (*semaglutidum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rybelsus ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rybelsus'e võtmist
3. Kuidas Rybelsus't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rybelsus't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rybelsus ja milleks seda kasutatakse

Rybelsus sisaldab toimeainet semaglutiidi. See on ravim, mida kasutatakse veresuhkru alandamiseks.

Rybelsus't kasutatakse 2. tüüpi suhkurtõve (diabeet) raviks täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad), kui dieedist ja füüsilisest koormusest ei piisa:

- ainsa ravimina, kui te ei saa kasutada metformiini (üks teine diabeediravim) või
 - koos teiste diabeediravimitega, kui need üksi ei kontrolli piisavalt teie veresuhkru sisaldust.
- Nendeks võivad olla nii suukaudsed kui ka süstitavad (nt insuliin) ravimid.

On oluline, et jätkaksite oma dieedi ja treeningplaaniga, mille on määranud teie arst, apteeker või meditsiiniõde.

Mis on 2. tüüpi diabeet?

2. tüüpi diabeet on seisund, kus teie keha ei tooda piisavalt insuliini ning toodetud insuliini kogus ei alanda teie veresuhkrut nii nagu vaja. Mõnel juhul võib teie organism toota liiga palju veresuhkrut. Kui teie veresuhkur tõuseb ja püsib kõrge pika aja jooksul, võib see põhjustada südameprobleeme, neeruhaiguseid, silmahaiguseid ning vereringeprobleeme jäsemetes. Sellepärast on oluline hoida veresuhkru taset normi piires.

2. Mida on vaja teada enne Rybelsus'e võtmist

Rybelsus't ei tohi võtta

- kui olete semaglutiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rybelsus'e võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks kirjutage üles kasutatava ravimi nimi ja partii number (need on toodud välispakendil ja blistril) ning esitage need andmed mistahes kõrvaltoimetest teatamisel.

Üldteave

See ravim ei ole sama, mis insuliin ja seda ei tohi kasutada, kui:

- teil on 1. tüüpi diabeet (teie organism ei tooda üldse insuliini);
- teil tekib diabeetiline ketoatsidoos. See on diabeedi tüsistus, millega kaasnevad kõrge veresuhkur, hingamisraskused, segasusseisund, ülemäärane janu, hingeõhu magus lõhn ning magus või metalne maitse suus.

Kui teate, et teile on kavas teha operatsioon üldanesteesias (unetaoline seisund operatsiooni ajal), teatage oma arstile, et võtate Rybelsus't.

Mao- ja soolestikuprobleemid ja dehüdratsioon

Selle ravimi kasutamise ajal võite tunda iiveldust, oksendada või kannatada kõhulahtisuse all. Need kõrvaltoimed võivad põhjustada dehüdratsiooni (vedelikupuudust). On oluline, et jooksite vedelikupuuduse vältimiseks piisavalt vedelikke. See on eriti tähtis siis, kui teil on neeruprobleeme. Kui teil on küsimusi või kahtlusi, pidage nõu oma arstiga.

Tugev ja pidev kõhuvalu, mis võib olla tingitud põletikulisest pankreatiidist

Kui teil on kõhupiirkonnas tugev ja püsiv valu, pöörduge viivitamatult arsti poole, sest tegu võib olla kõhunäärme põletiku (ägeda pankreatiidi) sümptomiga.

Madal veresuhkru sisaldus (hüpoglükeemia)

Rybelsus'e kombineerimine sulfonüüluurea või insuliiniga võib suurendada madala veresuhkru (hüpoglükeemia) tekkeriski. Madala veresuhkru ohumärkidega tutvumiseks vt lõik 4.

Arst võib paluda teil veresuhkru sisaldust mõõta. See aitab arstil otsustada, kas madala veresuhkru tekkeriski vähendamiseks tuleb muuta sulfonüüluurea või insuliini annust.

Diabeetiline silmahaigus (retinopaatia)

Kiire veresuhkrutaseme paranemine võib põhjustada ajutist diabeetilise silmakahjustuse halvenemist. Rääkige arstile, kui teil on diabeetiline silmahaigus ja kui teil esineb selle ravimi kasutamisel probleeme silmadega.

Ravivastus

Kui semaglutiidiga on ravivastus oodatust madalam, võib selle põhjuseks olla madal imendumine, mis on tingitud imendumise varieeruvusest ja madalast absoluutsest biosaadavusest. Semaglutiidi optimaalse toime saavutamiseks peate järgima punktis 3 toodud juhiseid.

Järsult tekkinud muutused silmanägemises

Kui teil tekib selle ravimi kasutamise ajal järsult nägemiskaotus või järsk nägemise halvenemine, pöörduge viivitamatult oma arsti poole. Põhjuseks võib olla väga harva esinev kõrvaltoime, mille nimetus on mittearteriitiline eesmine isheemiline optiline neuropaatia (NAION) (vt lõik 4: „Tõsised kõrvaltoimed“). Teie arst võib teid suunata silmauuringutele ning võib olla vajalik katkestada ravi selle ravimiga.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei soovitata alla 18-aasta vanustele lastele ja noorukitele, sest ravimi ohutus ja efektiivsus selles vanuserühmas pole tõestatud.

Muud ravimid ja Rybelsus

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teavitage kindlasti oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde, kui te võtate mõnda alljärgnevatest ravimitest:

- levotüroksiin, mida kasutatakse kilpnäärmehaiguste korral. See on vajalik selleks, et kui võtate Rybelsus't samaaegselt levotüroksiiniga, võib teie raviarst soovida kontrollida teie kilpnäärme näitajaid.
- varfariin või muud sarnased ravimid, mida võetakse suu kaudu vere hüübimise vähendamiseks (suukaudsed antikoagulandid). Vere hüübivuse kindlaksmääramiseks võib olla vajalik sage vereanalüüside tegemine.
- kui kasutate insuliini, annab arst teile juhised, kuidas insuliini annust vähendada ja soovitab teil sagedamini jälgida veresuhkru taset, et vältida hüperglükeemiat (kõrge veresuhkur) ja diabeetilist ketoatsidoosi (see on diabeedi tüsistus, mis tekib siis, kui keha ei suuda glükoosi lagundada, kuna insuliini pole piisavalt).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Seda ravimit ei tohi raseduse ajal kasutada, sest ei ole teada, kas see võib mõjutada teie sündimata last. Seetõttu peate selle ravimi kasutamise ajal kasutama rasestumisvastaseid vahendeid. Kui planeerite rasedust, rääkige sellest oma arstile, sest selle ravimi kasutamine tuleb lõpetada vähemalt kaks kuud enne rasestumist. Kui jääte selle ravimi kasutamise ajal rasedaks, rääkige viivitamatult oma arstiga, sest teie ravi on vaja muuta.

Ärge kasutage seda ravimit imetamise ajal. Ravim eritub rinnapiima ja ei ole teada, kuidas see mõjutab teie last.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Rybelsus ei mõjuta tõenäoliselt teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Mõned patsiendid võivad Rybelsus't kasutades tunda pearinglust. Kui tunnete pearinglust, olge autoga sõites ja masinatega töötades eriti ettevaatlik. Lisateabe saamiseks pidage nõu oma arstiga.

Kui kasutate seda ravimit koos sulfonüüluurea või insuliiniga, võib tekkida veresuhkru langus (hüpoglükeemia), mis võib vähendada teie keskendumisvõimet. Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kui kogete madala veresuhkru sümptomeid. Tutvuge madala veresuhkru suurenenud riski puudutava teabega lõigu 2 osas „Hoiatused ja ettevaatusabinõud” ning madala veresuhkru ohumärkidega lõigus 4. Lisateabe saamiseks pidage nõu oma arstiga.

Rybelsus sisaldab naatriumi

Rybelsus 1,5 mg, 4 mg ja 9 mg tabletid: Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tabletis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

Rybelsus 25 mg ja 50 mg tabletid: Ravim sisaldab 23 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes tabletis. See on võrdne 1%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Rybelsus't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Millist annust kasutada

- Algannus on üks 1,5 mg tablett üks kord ööpäevas vähemalt ühe kuu jooksul.
- Ühe kuu möödudes suurendab arst teie annuse ühe 4 mg tabletini üks kord ööpäevas.
- Arst juhendab teid annust säilitama vähemalt ühe kuu jooksul, enne kui seda suurendada.
- Arst võib vajadusel otsustada järk-järgult suurendada teie annuse ühe 9 mg, 25 mg või 50 mg tabletini üks kord ööpäevas.
- Teile sobiva annuse määrab teie arst. Ärge muutke oma annust, kui arst ei ole seda soovitanud.
- Rybelsus't tuleb alati manustada üks tablett ööpäevas. Suurema annuse toime saavutamiseks ei tohi võtta kahte tabletti.

Selle ravimi manustamine

- Rybelsus't tuleb võtta tühja kõhuga pärast soovitatavalt vähemalt 8-tunnist paastuperioodi.
- Neelake Rybelsus'e tablett tervelt alla väheste veega (kuni 120 ml). Tabletti ei tohi poolitada, purustada ega närida, kuna ei ole teada, kas see mõjutab semaglutidi imendumist.
- Rybelsus'e tableti allaneelamise järel peab ootama vähemalt 30 minutit enne söömist, joomist või teiste suukaudsete ravimite manustamist. Kui vahe jääb alla 30 minuti, väheneb semaglutidi imendumine.

Kui te võtate Rybelsus't rohkem kui ette nähtud

Kui võtate Rybelsus't rohkem kui ette nähtud, teavitage sellest viivitamatult oma arsti. Teil võib tekkida kõrvaltoimeid, näiteks iiveldus.

Kui te unustate Rybelsus't võtta

Kui unustate ühe annuse võtmata, jätke vahelejäädud annus võtmata ja võtke lihtsalt järgmisel päeval järgmine annus.

Kui te lõpetate Rybelsus'e võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist ilma oma arstiga rääkimata. Kui te lõpetate ravimi võtmise, võib teie veresuhkur tõusta.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- diabeetilise silmahaiguse (retinopaatia) tüsistused. Peate kohe rääkima arstile, kui teil esineb selle ravimi kasutamisel silmadega probleeme, näiteks nägemishäireid.

Harv (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

- rasked allergilised reaktsioonid (anafülaktilised reaktsioonid). Te peate saama viivitamatult arstiabi ja teavitama kohe oma arsti, kui teil tekivad sümptomid, nagu hingamisraskused, näo ja kõri turse, hingeldamine, kiired südamelöögid, kahvatu ja külm nahk, pearinglus või nõrkustunne.
- kõhunäärme põletik (äge pankreatiit), mis võib põhjustada püsivat tugevat valu kõhus ja seljas. Selliste sümptomite ilmnemisel pöörduge viivitamatult arsti poole.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- soolesulgus. Raskekujuline kõhukinnisus koos täiendavate sümptomitega, nagu kõhuvalu, puhitus, oksendamine jne.

Väga harv (võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st)

- Silmahaigus, mille nimetus on mittearteriitiline eesmine isheemiline optiline neuropaatia (NAION), ja mis võib põhjustada ühes silmas nägemiskadu ilma valu tekitamata. Te peate viivitamatult pöörduma arsti poole, kui märkate järsult tekkinud nägemiskadu või järk-järgult halvenevat silmanägemist (vt lõik 2: “Järsult tekkinud muutused silmanägemises”)

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- madal veresuhkru sisaldus (hüpoglükeemia), kui seda ravimit kasutatakse koos ravimitega, mis sisaldavad sulfonüüluureat või insuliini. Enne kui hakkate seda ravimit kasutama, võib arst vähendada nende ravimite annust.
- iiveldus – see möödub tavaliselt aja jooksul.
- kõhulahtisus – see möödub tavaliselt aja jooksul

Madala veresuhkru ohumärgid võivad ilmned ootamatult. Nende hulka võivad kuuluda külm higi, jahe kahvatu nahk, peavalu, kiire südame löögisagedus, iiveldus või tugev näljatunne, muutused nägemises, unisus või nõrkustunne, närvilisus, ärevus või segadustunne, keskendumisraskused või värisemine.

Arst õpetab teile, kuidas käituda madala veresuhkru korral ja annab teile juhised olukorras, kui peaksite täheldama neid sümptomeid.

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- madal veresuhkru tase (hüpoglükeemia), kui seda ravimit kasutatakse koos suukaudsete diabeediravimitega, välja arvatud sulfonüüluurea, või insuliiniga
- söögiisu vähenemine
- pearinglus
- oksendamine – see möödub tavaliselt aja jooksul ja võib esineda sagedamini, kui suurendate annust 25 mg ja 50 mg-ni
- kõhuvalu
- kõhupuhitus
- kõhukinnisus
- kõrvetised või seedehäired
- maopõletik (gastriit) – sümptomite hulka kuuluvad kõhuvalu, iiveldus või oksendamine
- maohappe tagasivool ehk kõrvetised, mida nimetatakse ka gastroösofageaalseks reflukshaiguseks
- kõhugaasid
- väsimus
- testidega tuvastatud pankrease ensüümide (näiteks lipaasi ja amülaasi) aktiivsuse tõus veres
- nahatundlikkuse muutus – see möödub tavaliselt aja jooksul ja võib esineda 25 mg ja 50 mg kasutamisel
- peavalu

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st)

- allergilised reaktsioonid, nagu lööve, sügelus või nõgestõbi
- maitsetundlikkuse häire.
- kiire pulss
- rõhatused
- mao aeglustunud tühjenemine
- sapikivid
- kehakaalu vähenemine

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rybelsus't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blisteril ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rybelsus sisaldab

- Toimeaine on semaglutiid. Üks tablett sisaldab 1,5, 4, 9, 25 või 50 mg semaglutiidi.
- Teised koostisosad on naatriumsalkaprostaat, magneesiumstearaat. Vt ka lõigu 2 alalõiku „Rybelsus sisaldab naatriumi“.

Kuidas Rybelsus välja näeb ja pakendi sisu

1,5 mg Rybelsus'e tabletid on valged kuni helekollased ja ümmargused (diameetriga 6,5 mm). Nende ühel küljel on märgistus '1,5' ja teisel küljel 'novo'.

4 mg Rybelsus'e tabletid on valged kuni helekollased ja ümmargused (diameetriga 6,5 mm). Nende ühel küljel on märgistus '4' ja teisel küljel 'novo'.

9 mg Rybelsus'e tabletid on valged kuni helekollased ja ümmargused (diameetriga 6,5 mm). Nende ühel küljel on märgistus '9' ja teisel küljel 'novo'.

25 mg Rybelsus'e tabletid on valged kuni helekollased ja ovaalsed (6,8 mm x 12 mm). Nende ühel küljel on märgistus '25' ja teisel küljel 'novo'.

50 mg Rybelsus'e tabletid on valged kuni helekollased ja ovaalsed (6,8 mm x 12 mm). Nende ühel küljel on märgistus '50' ja teisel küljel 'novo'.

1,5 mg, 4 mg, 9 mg, 25 mg ja 50 mg tabletid on saadaval alu-/alu-blistrites, pakendis on 10, 30, 60, 90 või 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Taani

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu/>

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Rybelsus 3 mg tabletid
Rybelsus 7 mg tabletid
Rybelsus 14 mg tabletid
Rybelsus 25 mg tabletid
Rybelsus 50 mg tabletid
Semaglutiid (*semaglutidum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rybelsus ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rybelsus'e võtmist
3. Kuidas Rybelsus't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rybelsus't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rybelsus ja milleks seda kasutatakse

Rybelsus sisaldab toimeainet semaglutiidi. See on ravim, mida kasutatakse veresuhkru alandamiseks.

Rybelsus't kasutatakse 2. tüüpi suhkurtõve (diabeet) raviks täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad), kui dieedist ja füüsilisest koormusest ei piisa:

- ainsa ravimina, kui te ei saa kasutada metformiini (üks teine diabeediravim) või
- koos teiste diabeediravimitega, kui need üksi ei kontrolli piisavalt teie veresuhkru sisaldust. Nendeks võivad olla nii suukaudsed kui ka süstitavad (nt insuliin) ravimid.

On oluline, et jätkaksite oma dieedi ja treeningplaaniga, mille on määranud teie arst, apteeker või meditsiiniõde.

Mis on 2. tüüpi diabeet?

2. tüüpi diabeet on seisund, kus teie keha ei tooda piisavalt insuliini ning toodetud insuliini kogus ei alanda teie veresuhkrut nii nagu vaja. Mõnel juhul võib teie organism toota liiga palju veresuhkrut. Kui teie veresuhkur tõuseb ja püsib kõrge pika aja jooksul, võib see põhjustada südameprobleeme, neeruhaiguseid, silmahaiguseid ning vereringeprobleeme jäsemetes. Sellepärast on oluline hoida veresuhkru taset normi piires.

2. Mida on vaja teada enne Rybelsus'e võtmist

Rybelsus't ei tohi võtta

- kui olete semaglutiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rybelsus'e võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks kirjutage üles kasutatava ravimi nimi ja partii number (need on toodud välispakendil ja blistril) ning esitage need andmed mistahes kõrvaltoimetest teatamisel.

Üldteave

See ravim ei ole sama, mis insuliin ja seda ei tohi kasutada, kui:

- teil on 1. tüüpi diabeet (teie organism ei tooda üldse insuliini);
- teil tekib diabeetiline ketoatsidoos. See on diabeedi tüsistus, millega kaasnevad kõrge veresuhkur, hingamisraskused, segasusseisund, ülemäärane janu, hingedõhu magus lõhn või magus või metalne maitse suus.

Kui teate, et teile on kavas teha operatsioon üldanesteesias (unetaoline seisund operatsiooni ajal), teatage oma arstile, et võtate Rybelsus't.

Mao- ja soolestikuprobleemid ja dehüdratsioon

Selle ravimi kasutamise ajal võite tunda iiveldust, oksendada või kannatada kõhulahtisuse all. Need kõrvaltoimed võivad põhjustada vedelikupuudust (dehüdratsiooni). On oluline, et jooksite vedelikupuuduse vältimiseks piisavalt vedelikke. See on eriti tähtis siis, kui teil on neeruprobleeme. Kui teil on küsimusi või kahtlusi, pidage nõu oma arstiga.

Tugev ja pidev kõhuvalu, mis võib olla tingitud põletikulisest pankreatiidist

Kui teil on kõhupiirkonnas tugev ja püsiv valu, pöörduge viivitamatult arsti poole, sest tegu võib olla kõhunäärme põletiku (ägeda pankreatiidi) sümptomiga.

Madal veresuhkru tase (hüpoglükeemia)

Rybelsus'e kombineerimine sulfonüüluurea või insuliiniga võib suurendada madala veresuhkru (hüpoglükeemia) tekkeriski. Madala veresuhkru ohumärkidega tutvumiseks vt lõik 4.

Arst võib paluda teil veresuhkru sisaldust mõõta. See aitab arstil otsustada, kas madala veresuhkru tekkeriski vähendamiseks tuleb muuta sulfonüüluurea või insuliini annust.

Diabeetiline silmahaigus (retinopaatia)

Kiire veresuhkrutaseme paranemine võib põhjustada ajutist diabeetilise silmakahjustuse halvenemist. Rääkige arstile, kui teil on diabeetiline silmahaigus ja kui teil esineb selle ravimi kasutamisel probleeme silmadega.

Ravivastus

Kui semaglutiidiga on ravivastus oodatust madalam, võib selle põhjuseks olla madal imendumine, mis on tingitud imendumise varieeruvusest ja madalast absoluutsest biosaadavusest. Semaglutiidi optimaalse toime saavutamiseks peate järgima punktis 3 toodud juhiseid.

Järsult tekkinud muutused silmanägemises

Kui teil tekib selle ravimi kasutamise ajal järsult nägemiskaotus või järsk nägemise halvenemine, pöörduge viivitamatult oma arsti poole. Põhjuseks võib olla väga harva esinev kõrvaltoime, mille nimetus on mittearteriitiline eesmine isheemiline optiline neuropaatia (NAION) (vt lõik 4: „Tõsised kõrvaltoimed“). Teie arst võib teid suunata silmauuringutele ning võib olla vajalik katkestada ravi selle ravimiga.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei soovitata alla 18-aasta vanustele lastele ja noorukitele, sest ravimi ohutus ja efektiivsus selles vanuserühmas pole tõestatud.

Muud ravimid ja Rybelsus

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teavitage kindlasti oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde, kui te võtate mõnda alljärgnevatest ravimitest:

- levotüroksiin, mida kasutatakse kilpnäärmehaiguste korral. See on vajalik selleks, et kui võtate Rybelsus't samaaegselt levotüroksiiniga, võib teie raviarst soovida kontrollida teie kilpnäärme näitajaid.
- varfariin või muud sarnased ravimid, mida võetakse suu kaudu vere hüübimise vähendamiseks (suukaudsed antikoagulandid). Vere hüübivuse kindlaksmääramiseks võib olla vajalik sage vereanalüüside tegemine.
- kui kasutate insuliini, annab arst teile juhised, kuidas insuliini annust vähendada ja soovitab teil sagedamini jälgida veresuhkru taset, et vältida hüperglükeemiat (kõrge veresuhkur) ja diabeetilist ketoatsidoosi (see on diabeedi tüsistus, mis tekib siis, kui keha ei suuda glükoosi lagundada, kuna insuliini pole piisavalt).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Seda ravimit ei tohi raseduse ajal kasutada, sest ei ole teada, kas see võib mõjutada teie sündimata last. Seetõttu peate selle ravimi kasutamise ajal kasutama rasestumisvastaseid vahendeid. Kui planeerite rasedust, rääkige sellest oma arstile, sest selle ravimi kasutamine tuleb lõpetada vähemalt kaks kuud enne rasestumist. Kui jääte selle ravimi kasutamise ajal rasedaks, rääkige viivitamatult oma arstiga, sest teie ravi on vaja muuta.

Ärge kasutage seda ravimit imetamise ajal. Ravim eritub rinnapiima ja ei ole teada, kuidas see mõjutab teie last.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Rybelsus ei mõjuta tõenäoliselt teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Mõned patsiendid võivad Rybelsus't kasutades tunda pearinglust. Kui tunnete pearinglust, olge autoga sõites ja masinatega töötades eriti ettevaatlik. Lisateabe saamiseks pidage nõu oma arstiga.

Kui kasutate seda ravimit koos sulfonüüluurea või insuliiniga, võib tekkida veresuhkru langus (hüpoglükeemia), mis võib vähendada teie keskendumisvõimet. Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kui kogete madala veresuhkru sümptomeid. Tutvuge madala veresuhkru suurenenud riski puudutava teabega lõigu 2 osas „Hoiatused ja ettevaatusabinõud” ning madala veresuhkru ohumärkidega lõigus 4. Lisateabe saamiseks pidage nõu oma arstiga.

Rybelsus sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 23 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes tablettis. See on võrdne 1%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Rybelsus't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Millist annust kasutada

- Algannus on üks 3 mg tablett üks kord ööpäevas vähemalt ühe kuu jooksul.
- Ühe kuu möödudes suurendab arst teie annuse ühe 7 mg tabletti üks kord ööpäevas.
- Arst juhendab teid annust säilitama vähemalt ühe kuu jooksul, enne kui seda suurendada.

- Arst võib vajadusel otsustada järk-järgult suurendada teie annuse ühe 14 mg, 25 mg või 50 mg tabletti üks kord ööpäevas.
- Teile sobiva annuse määrab teie arst. Ärge muutke oma annust, kui arst ei ole seda soovitanud.
- Rybelsus't tuleb alati manustada üks tablett ööpäevas. Suurema annuse toime saavutamiseks ei tohi võtta kahte tabletti.

Selle ravimi manustamine

- Rybelsus't tuleb võtta tühja kõhuga pärast soovitatavalt vähemalt 8-tunnist paastuperioodi .
- Neelake Rybelsus'e tabletti tervelt alla vähese veega (kuni 120 ml). Tabletti ei tohi poolitada, purustada ega närida, kuna ei ole teada, kas see mõjutab semaglutidi imendumist.
- Rybelsus'e tableti allaneelamise järel peab ootama vähemalt 30 minutit enne söömist, joomist või teiste suukaudsete ravimite manustamist. Kui vahe jääb alla 30 minuti, väheneb semaglutidi imendumine.

Kui te võtate Rybelsus't rohkem kui ette nähtud

Kui võtate Rybelsus't rohkem kui ette nähtud, teavitage sellest viivitamatult oma arsti. Teil võib tekkida kõrvaltoimeid, nagu näiteks iiveldus.

Kui te unustate Rybelsus't võtta

Kui unustate ühe annuse võtmata, jätke vahelejäädud annus võtmata ja võtke lihtsalt järgmisel päeval järgmine tablett.

Kui te lõpetate Rybelsus'e võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist ilma oma arstiga rääkimata. Kui te lõpetate ravimi võtmise, võib teie veresuhkur tõusta.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- diabeetilise silmahaiguse (retinopaatia) tüsistused. Peate kohe rääkima arstile, kui teil esineb selle ravimi kasutamisel silmadega probleeme, näiteks nägemishäireid.

Harv (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

- rasked allergilised reaktsioonid (anafülaktilised reaktsioonid). Te peate saama viivitamatult arstiabi ja teavitama kohe oma arsti, kui teil tekivad sümptomid, nagu hingamisraskused, näo ja kõri turse, hingeldamine, kiired südamelöögid, kahvatu ja külm nahk, pearinglus või nõrkustunne.
- kõhunäärme põletik (äge pankreatiit), mis võib põhjustada püsivat tugevat valu kõhus ja seljas. Selliste sümptomite ilmnemisel pöörduge viivitamatult arsti poole.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- soolesulgus. Raskekujuline kõhukinnisus koos täiendavate sümptomitega, nagu kõhuvalu, puhitus, oksendamine jne.

Väga harv (võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st)

- Silmahaigus, mille nimetus on mittearteriitiline eesmine isheemiline optiline neuropaatia (NAION), ja mis võib põhjustada ühes silmas nägemiskadu ilma valu tekitamata. Te peate viivitamatult pöörduma arsti poole, kui märkate järsult tekkinud nägemiskadu või järk-järgult halvenevat silmanägemist (vt lõik 2: "Järsult tekkinud muutused silmanägemises")

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- madal veresuhkru sisaldus (hüpoglükeemia), kui seda ravimit kasutatakse koos ravimitega, mis sisaldavad sulfonüüluureat või insuliini. Enne kui hakkate seda ravimit kasutama, võib arst vähendada nende ravimite annust.
- iiveldus – see möödub tavaliselt aja jooksul.
- kõhulahtisus – see möödub tavaliselt aja jooksul

Madala veresuhkru ohumärgid võivad ilmuda ootamatult. Nende hulka võivad kuuluda külm higi, jahe kahvatu nahk, peavalu, kiire südame löögisagedus, iiveldus või tugev nälgitunne, muutused nägemises, unisus või nõrkustunne, närvilisus, ärevus või segadustunne, keskendumisraskused või värisemine.

Arst õpetab teile, kuidas käituda madala veresuhkru korral ja annab teile juhised olukorraks, kui peaksite täheldama neid sümptomeid.

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- madal veresuhkru tase (hüpoglükeemia), kui seda ravimit kasutatakse koos suukaudsete diabeediravimitega, välja arvatud sulfonüüluurea, või insuliiniga
- söögiisu vähenemine
- pearinglus
- oksendamine – see möödub tavaliselt aja jooksul ja võib esineda sagedamini, kui suurendate annust 25 mg ja 50 mg-ni
- kõhuvalu
- kõhupuhitus
- kõhukinnisus
- kõrvetised või seedehäired
- maopõletik (gastriit) – sümptomite hulka kuuluvad kõhuvalu, iiveldus või oksendamine
- maohappe tagasivool ehk kõrvetised, mida nimetatakse ka gastroösofageaalseks reflukshaiguseks
- kõhugaasid
- väsimus
- testidega tuvastatud pankrease ensüümide (näiteks lipaasi ja amülaasi) taseme tõus veres
- nahatundlikkuse muutus – see möödub tavaliselt aja jooksul ja võib esineda 25 mg ja 50 mg kasutamisel
- peavalu

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st)

- allergilised reaktsioonid, nagu lööve, sügelus või nõgestõbi
- maitsetundlikkuse häire.
- kiire pulss
- rõhatused
- mao aeglustunud tühjenemine
- sapikivid
- kehakaalu vähenemine

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rybelsus't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blisteril ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rybelsus sisaldab

- Toimeaine on semaglutiid. Üks tablett sisaldab 3, 7, 14, 25 või 50 mg semaglutiidi.
- 3 mg, 7 mg ja 14 mg tablettide teised koostisosad on naatriumsalkaprostaat, povidoon K90, mikrokristalliline tselluloos, magneesiumstearaat. Vt ka lõigu 2 osa „Rybelsus sisaldab naatriumi“.
- 25 mg ja 50 mg tablettide teised koostisosad on naatriumsalkaprostaat ja magneesiumstearaat. Vt ka lõigu 2 osa „Rybelsus sisaldab naatriumi“.

Kuidas Rybelsus välja näeb ja pakendi sisu

3 mg Rybelsus'e tabletid on valged kuni helekollased ja ovaalsed (7,5 mm x 13,5 mm). Nende ühel küljel on märgistus number '3' ja teisel küljel 'novo'.

7 mg Rybelsus'e tabletid on valged kuni helekollased ja ovaalsed (7,5 mm x 13,5 mm). Nende ühel küljel on märgistus number '7' ja teisel küljel 'novo'.

14 mg Rybelsus'e tabletid on valged kuni helekollased ja ovaalsed (7,5 mm x 13,5 mm). Nende ühel küljel on märgistus number '14' ja teisel küljel 'novo'.

25 mg Rybelsus'e tabletid on valged kuni helekollased ja ovaalsed (6,8 mm x 12 mm). Nende ühel küljel on märgistus '25' ja teisel küljel 'novo'.

50 mg Rybelsus'e tabletid on valged kuni helekollased ja ovaalsed (6,8 mm x 12 mm). Nende ühel küljel on märgistus '50' ja teisel küljel 'novo'.

3 mg, 7 mg, 14 mg, 25 mg ja 50 mg tabletid on saadaval alu-/alu-blistrites, pakendis on 10, 30, 60, 90 ja 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu/>