I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Rybelsus 1,5 mg tabletes

Katra tablete satur 1,5 mg semaglutīda* (*semaglutidum*).

Rybelsus 4 mg tabletes

Katra tablete satur 4 mg semaglutīda* (*semaglutidum*).

Rybelsus 9 mg tabletes

Katra tablete satur 9 mg semaglutīda* (*semaglutidum*).

Rybelsus 25 mg tabletes

Katra tablete satur 25 mg semaglutīda* (*semaglutidum*).

Rybelsus 50 mg tabletes

Katra tablete satur 50 mg semaglutīda* (*semaglutidum*).

* cilvēka glikagonam līdzīgā peptīda-1 (*glucagon-like peptide* — GLP-1) analogs iegūts *Saccharomyces cerevisiae* šūnās, izmantojot rekombinantu DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete

Rybelsus 1,5 mg tabletes

Balta līdz gaiši dzeltena apaļa tablete (6,5 mm diametrā) ar iespiestu uzrakstu „1,5” vienā pusē un „novo” otrā pusē.

Rybelsus 4 mg tabletes

Balta līdz gaiši dzeltena apaļa tablete (6,5 mm diametrā) ar iespiestu uzrakstu „4” vienā pusē un „novo” otrā pusē.

Rybelsus 9 mg tabletes

Balta līdz gaiši dzeltena apaļa tablete (6,5 mm diametrā) ar iespiestu uzrakstu „9” vienā pusē un „novo” otrā pusē.

Rybelsus 25 mg tabletes

Balta līdz gaiši dzeltena ovāla tablete (6,8 mm x 12 mm) ar iespiestu uzrakstu „25” vienā pusē un „novo” otrā pusē.

Rybelsus 50 mg tabletes

Balta līdz gaiši dzeltena ovāla tablete (6,8 mm x 12 mm) ar iespiestu uzrakstu „50” vienā pusē un „novo” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Rybelsus ir paredzēts nepietiekami kontrolēta 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai pieaugušajiem papildus diētai un fiziskām aktivitātēm, lai uzlabotu glikēmijas kontroli:

- kā monoterapija, ja metformīns nav piemērots;
- kombinācijā ar citām zālēm cukura diabēta ārstēšanai.

Pētījumu rezultātus attiecībā uz kombinētām terapijām, ietekmi uz glikēmijas kontroli un kardiovaskulāriem notikumiem, kā arī pētītajām populācijām skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Semaglutīda sākumdeva ir 1,5 mg vienu reizi dienā vienu mēnesi. Pēc 1 mēneša deva jāpalielina līdz uzturošajai devai 4 mg vienu reizi dienā. Ja nepieciešams, devu var palielināt līdz nākamajai lielākai devai pēc vismaz viena mēneša no pašreizējās devas lietošanas. Ieteicamās vienas dienas uzturošās devas ir 4 mg, 9 mg, 25 mg un 50 mg.

Maksimālā ieteicamā viena semaglutīda deva dienā ir 50 mg. Rybelsus vienmēr jālieto tikai viena tablete dienā. Nedrīkst lietot vairāk kā vienu tableti dienā, lai sasniegtu lielākas devas iedarbību.

Pāreja no subkutāni ievadāma uz iekšķīgi lietojamu semaglutīdu
Pāreja starp iekšķīgi lietojamu un subkutāni ievadāmu semaglutīdu var nebūt viegli paredzama, jo iekšķīgi lietojamam semaglutīdam ir lielāka farmakokinētiskā absorbcijas atšķirība, salīdzinot ar subkutāni ievadāmu semaglutīdu.

Pacienti, kuri tiek ārstēti ar subkutāni ievadāmu semaglutīdu 0,5 mg reizi nedēļā, var pāriet uz iekšķīgi lietojamu semaglutīdu 4 mg vai 9 mg vienu reizi dienā.
Pacienti, kuri tiek ārstēti ar subkutāni ievadāmu semaglutīdu 1 mg reizi nedēļā, var pāriet uz iekšķīgi lietojamu semaglutīdu 9 mg vai 25 mg vienu reizi dienā.
Pacienti, kuri tiek ārstēti ar subkutāni ievadāmu semaglutīdu 2 mg reizi nedēļā, var pāriet uz iekšķīgi lietojamu semaglutīdu 25 mg vai 50 mg vienu reizi dienā.
Pacienti var sākt lietot iekšķīgi lietojamu semaglutīdu (Rybelsus) vienu nedēļu pēc pēdējās subkutāni ievadāma semaglutīda devas.

Ja semaglutīdu lieto kopā ar metformīnu un/vai nātrija-glikozes kotransportiera-2 inhibitoru (SGLT2i), vai tiazolidīndionu, pašreizējo metformīna un/vai SGLT2i, vai tiazolidīndiona devu var turpināt lietot.

Ja semaglutīdu lieto kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu, var apsvērt sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīna devas samazināšanu, lai mazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Lai pielāgotu semaglutīda devu, glikozes līmeņa paškontrole asinīs nav jāveic. Glikozes līmeņa asinīs paškontrole nepieciešama, lai pielāgotu sulfonilurīnvielas atvasinājuma un insulīna devu, īpaši tad, ja tiek sākta semaglutīda lietošana un samazināta insulīna deva. Insulīna devu ieteicams samazināt pakāpeniski.

Izlaista deva
Ja deva ir aizmirsta, šo devu izlaiž un nākamā deva jālieto nākamajā dienā.

Gados vecāki cilvēki
Devas pielāgošana vecuma dēļ nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi
Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pieredze par semaglutīda lietošanu pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā ir ierobežota. Šādus pacientus ārstējot ar iekšķīgi lietojamu semaglutīdu, ir jāievēro piesardzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama devas pielāgošana. Pieredze par semaglutīda lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežota. Lietojot semaglutīdu šo pacientu ārstēšanai, jāievēro piesardzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Rybelsus drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Rybelsus ir tablete iekšķīgai lietošanai vienu reizi dienā.

- Šīs zāles jālieto tukšā dūšā pēc ieteicamā tukšā dūšā pavadītā laika vismaz 8 stundas (skatīt 5.2. apakšpunktu).
- Tablete jānorij vesela, uzdzerot nelielu daudzumu ūdens (līdz pusglāzei ūdens, kas atbilst 120 ml). Tabletes nedrīkst sadalīt, sasmalcināt vai sakošļāt, jo nav zināms, vai tas ietekmē semaglutīda uzsūkšanos.
- Pacientiem jānogaida vismaz 30 minūtes līdz ēšanai, dzeršanai vai citu iekšķīgi lietojamu zāļu lietošanai. Ja nogaida mazāk nekā 30 minūtes, samazinās semaglutīda uzsūkšanās (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Vispārēji

Semaglutīdu nedrīkst lietot pacienti ar 1. tipa cukura diabētu vai diabētiskās ketoacidozes ārstēšanai. No insulīna atkarīgiem pacientiem pēc straujas insulīna lietošanas pārtraukšanas vai devas samazināšanas ziņots par diabētisku ketoacidozi, kad sākta ārstēšana ar GLP-1 receptoru agonistu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nav terapeitiskas pieredzes par pacientiem ar IV funkcionālās klases sastrēguma sirds mazspēju pēc Ņujorkas Sirds slimību asociācijas (*New York Heart Association* — NYHA) klasifikācijas, un tādēļ šādiem pacientiem semaglutīdu lietot nav ieteicams.

Nav terapeitiskas pieredzes par semaglutīda lietošanu pacientiem, kam veikta bariatriskā operācija.

Aspirācija saistībā ar vispārējo anestēziju vai dziļu sedāciju

Ir ziņots par plaušu aspirācijas gadījumiem pacientiem, kuri saņem GLP-1 receptoru agonistus un kuriem veic vispārējo anestēziju vai dziļu sedāciju. Tāpēc pirms procedūru veikšanas ar vispārējo anestēziju vai dziļu sedāciju jāņem vērā lielāks kuņģa satura atlikuma risks, ko izraisa aizkavēta kuņģa iztukšošanās (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ietekme uz kuņģa un zarnu trakta darbību un dehidratācija

GLP-1 receptoru agonistu lietošana var būt saistīta ar blakusparādībām kuņģa-zarnu traktā, kas var izraisīt dehidratāciju, un tas retos gadījumos var izraisīt nieru darbības pasliktināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuri saņem ārstēšanu ar semaglutīdu, jāinformē par iespējamo dehidratācijas risku saistībā ar kuņģa un zarnu trakta blakusparādībām un piesardzības pasākumiem, lai izvairītos no šķidruma trūkuma.

Akūts pankreatīts

Lietojot GLP-1 receptoru agonistus, ir novērots akūts pankreatīts. Pacienti jāinformē par akūtam pankreatītam raksturīgiem simptomiem. Ja ir aizdomas par pankreatītu, semaglutīda lietošana jāpārtrauc; ja tas ir diagnosticēts, semaglutīda lietošanu nedrīkst atsākt.

Hipoglikēmija

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar semaglutīdu kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu, var būt paaugstināts hipoglikēmijas risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Uzsākot ārstēšanu ar semaglutīdu, hipoglikēmijas risku var mazināt, samazinot sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīna devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Diabētiskā retinopātija

Pacientiem ar diabētisko retinopātiju, kuri tiek ārstēti ar insulīnu un subkutāni ievadāmu semaglutīdu, ir novērots paaugstināts diabētiskās retinopātijas komplikāciju attīstības risks, šādu risku nevar izslēgt arī iekšķīgi lietojamam semaglutīdam (skatīt 4.8. apakšpunku). Lietojot semaglutīdu pacientiem ar diabētisko retinopātiju, jāievēro piesardzība. Šie pacienti rūpīgi jānovēro un jāārstē saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām. Strauja glikozes kontroles uzlabošanās ir tikusi saistīta ar pārejošu diabētiskās retinopātijas pasliktināšanos, bet nevar izslēgt citus mehānismus. Ilgstoša glikozes līmeņa kontrole samazina diabētiskās retinopātijas risku.

Nav pieredzes par iekšķīgi lietojama semaglutīda 25 mg un 50 mg lietošanu pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu ar nekontrolētu vai potenciāli nestabilu diabētisku retinopātiju.

Nearterītiska priekšējā išēmiskā redzes nerva neiropātija (*non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy* - NAION)

Epidemioloģisko pētījumu dati liecina par paaugstinātu nearterītiskas priekšējās išēmiskās redzes nerva neiropātijas (NAION) risku ārstēšanas ar semaglutīdu laikā. Nav noteikts laika intervāls, kurā pēc ārstēšanas uzsākšanas varētu attīstīties NAION. Ja rodas pēkšņs redzes zudums, jāveic oftalmoloģiskie izmeklējumi un, ja NAION tiek apstiprināta, ārstēšana ar semaglutīdu ir jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Atbildes reakcija uz ārstēšanu

Lai panāktu optimālu semaglutīda iedarbību, ieteicams ievērot dozēšanas shēmu. Ja atbildes reakcija uz ārstēšanu ar semaglutīdu ir zemāka, kā bija paredzēts, ārstējošajam ārstam jāzina, ka semaglutīda uzsūkšanās ir ļoti mainīga un var būt minimāla (2-4% pacientu nebūs nekādas iedarbības), un semaglutīda absolūtā biopieejamība ir zema.

Nātrija saturs

1,5 mg, 4 mg un 9 mg tabletes: šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

25 mg un 50 mg tabletes: šīs zāles satur 23 mg nātrija katrā tabletē, kas ir līdzvērtīgi 1% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Semaglutīds aizkavē kuņģa iztukšošanos, un tas var ietekmēt citu iekšķīgi lietoto zāļu uzsūkšanos.

Semaglutīda ietekme uz citām zālēm

Tiroksīns
Tiroksīna kopējā iedarbība (laukums zem līknes (AUC)) (pielāgojot endogēnajiem līmeņiem) pastiprinājās par 33% pēc levotiroksīna vienas devas lietošanas. Maksimālā iedarbība (C_{max}) nemainījās. Pacientus vienlaikus ārstējot ar semaglutīdu un levotiroksīnu, jāapsver vairogdziedzera darbības rādītāju kontrole.

Varfarīns un citi kumarīna atvasinājumi
Semaglutīds neradīja R un S varfarīna AUC vai C_{max} izmaiņas pēc vienas varfarīna devas lietošanas, un saskaņā ar starptautiskās normalizētās attiecības (*international normalised ratio* — INR) mērījumiem netika konstatētas varfarīna farmakodinamiskās iedarbības klīniski nozīmīgas izmaiņas. Tomēr acenokumarola un semaglutīda vienlaicīgas lietošanas laikā ziņots par INR samazināšanās gadījumiem. Uzsākot semaglutīda terapiju, pacientiem, kuri lieto varfarīnu vai citus kumarīna atvasinājumus, ieteicams bieži kontrolēt INR.

Rosuvastatīns
Lietojot kopā ar semaglutīdu, rosuvastatīna AUC palielinājās par 41% [90% TI: 24; 60]. Pamatojoties uz rosuvastatīna plašo terapeitisko indeksu, iedarbības izmaiņu lielums nav uzskatāms par klīniski nozīmīgu.

Digoksīns, iekšķīgi lietojami pretapaugļošanās līdzekļi, metformīns, furosemīds
Lietojot vienlaikus ar semaglutīdu, nenovēroja digoksīna, iekšķīgi lietojamu pretapaugļošanās līdzekļu (kas satur etinilestradiolu un levonorgestrelu), metformīna vai furosemīda AUC vai C_{max} klīniski nozīmīgas izmaiņas.

Mijiedarbība ar citām zemas biopieejamības zālēm (1%) nav izvērtēta.

Citu zāļu ietekme uz semaglutīdu

Omeprazols
Lietojot kopā ar omeprazolu, nenovēroja semaglutīda AUC vai C_{max} klīniski nozīmīgas izmaiņas.

Pētījumā par semaglutīda farmakokinētiku, lietojot kopā ar piecām citām tabletēm, semaglutīda AUC samazinājās par 34%, un C_{max} — par 32%. Tas liecina, ka vairāku tablešu esamība kuņģī ietekmē semaglutīda uzsūkšanos, ja tās lieto vienā un tajā pašā laikā. Pacientiem jānogaida vismaz 30 minūtes līdz citu iekšķīgi lietojamu zāļu lietošanai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras tiek ārstētas ar semaglutīdu, ir jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dati par semaglutīda lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Tāpēc semaglutīdu grūtniecības laikā nevajadzētu lietot. Ja paciente plāno grūtniecību vai grūtniecība iestājas, semaglutīda lietošana jāpārtrauc. Ilgā eliminācijas pusperioda dēļ semaglutīda lietošana jāpārtrauc vismaz 2 mēnešus pirms plānotās grūtniecības (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, mātes pienā netika konstatēta izmērāma semaglutīda koncentrācija. Salkaprozāta nātrija sāls bija atrodams mātes pienā, un daži tā metabolīti izdalījās mātes pienā nelielā koncentrācijā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam, tāpēc Rybelsus nedrīkst lietot bērna barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Semaglutīda ietekme uz fertilitāti cilvēkiem nav zināma. Semaglutīds neietekmēja žurku tēviņu auglību. Žurku mātītēm, lietojot devas, kuras tika saistītas ar mātīšu ķermeņa masas samazināšanos, tika novērota pārošanās cikla garuma palielināšanās un neliela ovulāciju skaita samazināšanās (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Semaglutīds neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr var novērot reiboni, galvenokārt devas palielināšanas laikā. Ja rodas reibonis, transportlīdzekļu vadīšana vai mehānismu apkalpošana jāveic piesardzīgi.

Lietojot to kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu, pacientiem jāiesaka ievērot piesardzības pasākumus, lai izvairītos no hipoglikēmijas transportlīdzekļa vadīšanas un mehānismu apkalpošanas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Desmit 3.a fāzes pētījumos semaglutīda viena paša vai kombinācijā ar citām glikozes līmeni pazeminošām zālēm iedarbībai tika pakļauti 5707 pacienti. Ārstēšana ilga no 26 nedēļām līdz 78 nedēļām. Klīniskajos pētījumos visbiežāk novērotās blakusparādības bija kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, tostarp slikta dūša (ļoti bieži), caureja (ļoti bieži) un vemšana (bieži).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā ir norādītas nevēlamās blakusparādības, kuras konstatētas 3. fāzes pētījumos (papildu apraksts sniegts 5.1. apakšpunktā) un pēcreģistrācijas ziņojumos pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Nevēlamo blakusparādību biežums (izņemot diabētiskās retinopātijas komplikācijas un dizestēziju, skatīt zem 1. tabulas) tika noteikts pēc 3.a fāzes pētījumu kopējiem datiem, neiekļaujot kardiovaskulāro iznākumu pētījumu.

Tālāk norādītās blakusparādības ir sakārtotas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un absolūtā biežuma. Biežums definēts šādi: ļoti bieži (≥ 1/10); bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10); retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100); reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000); ļoti reti (< 1/10 000) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Perorālā semaglutīda nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	**Ļoti bieži**	**Bieži**	**Retāk**	**Reti**	**Ļoti reti**	**Nav zināms**
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība[c]	Anafilaktiska reakcija		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipoglikēmija, lietojot kopā ar insulīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu[a]	Hipoglikēmija, lietojot kopā ar citiem perorāliem pretdiabēta līdzekļiem[a] Samazināta ēstgriba				
Nervu sistēmas traucējumi		Reibonis Dizestēzija[e] Galvassāpes	Disgeizija			
Acu bojājumi		Diabētiskās retinopātijas komplikācijas[b]			Nearterītiska priekšējā išēmiskā redzes nerva neiropātija (NAION)	
Sirds funkcijas traucējumi			Paātrināta sirdsdarbība			
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša Caureja	Vemšana Sāpes vēderā Vēdera uzpūšanās Aizcietējums Dispepsija Gastrīts Gastroezofagēlā atviļņa slimība Meteorisms	Atraugas Aizkavēta kuņģa iztukšošanās	Akūts pankreatīts		Zarnu obstrukcija[d,f]
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi			Holelitiāze			

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināms
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Nogurums				
Izmeklējumi		Paaugstināts lipāzes līmenis Paaugstināts amilāzes līmenis	Ķermeņa masas samazināšanās			

[a)] Hipoglikēmija definēta kā glikozes līmenis asinīs < 3,0 mmol/l vai < 54 mg/dl.
[b)] Diabētiskās retinopātijas komplikācijas ir šādu pazīmju kombinācija: tīklenes fotokoagulācija, ārstēšana ar intravitreāliem līdzekļiem, asinsizplūdumi stiklveida ķermenī, ar cukura diabētu saistīts aklums (retāk). Biežums noteikts pēc kardiovaskulāro iznākumu pētījuma datiem, subkutāni lietojot semaglutīdu, taču nevar izslēgt, ka konstatēto diabētiskās retinopātijas komplikāciju risks attiecas arī uz Rybelsus.
[c)] Grupēts termins, kas aptver arī ar paaugstinātu jutību saistītas blakusparādības, piemēram, izsitumus un nātreni.
[d)] No pēcreģistrācijas ziņojumiem.
[e)] Biežums ir balstīts uz PIONEER PLUS pētījuma rezultātiem par 25 mg un 50 mg. Lai iegūtu plašāku informāciju, lūdzu, skatiet apakšvirsrakstu "dizestēzija".
[f)] Grupēts termins, kas aptver vēlamos terminus "zarnu obstrukcija", "ileuss", "tievās zarnas obstrukcija".

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hipoglikēmija
Smaga hipoglikēmija galvenokārt tika novērota, lietojot semaglutīdu kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu (< 0,1% pētāmo personu, < 0,001 gadījums/pacientgadā) vai insulīnu (1,1% pētāmo personu, 0,013 gadījumi/pacientgadā). Dažas epizodes (0,1% pētāmo personu, 0,001 gadījums/pacientgadā) novēroja, lietojot semaglutīdu kombinācijā ar citiem perorāliem pretdiabēta līdzekļiem, kuri nebija sulfonilurīnvielas atvasinājumi.

Kuņģa-zarnu trakta blakusparādības
Lietojot semaglutīdu, slikta dūša radās 15% pacientu, caureja - 10% un vemšana - 7% pacientu. Vairumā gadījumu reakcijas bija vieglas līdz vidēji smagas un īslaicīgas. Notikumu dēļ ārstēšanu pārtrauca 4% pētāmo personu. Par notikumiem visbiežāk ziņots pirmo ārstēšanas mēnešu laikā.

Kad pētījumā PIONEER PLUS pacienti tika ārstēti ar semaglutīda 25 mg un 50 mg devām, slikta dūša bija attiecīgi 27% un 27% pacientu, caureja bija attiecīgi 13% un 14% pacientu, un vemšana bija attiecīgi 17% un 18% pacientu. Šādu notikumu dēļ ārstēšana bija jāpārtrauc attiecīgi 6% un 8% pacientu.

Vairumā gadījumu minētās reakcijas bija vieglas vai vidēji smagas un īslaicīgas. Par minētajiem notikumiem visbiežāk ir ziņots devu palielināšanas laikā ārstēšanas pirmajos mēnešos.

3.a fāzes klīniskajos pētījumos ziņots ar izvērtējumu apstiprināts akūts pankreatīts semaglutīda (<0,1%) grupā un salīdzinājuma zāļu grupā (0,2%). Kardiovaskulāra iznākuma pētījumā PIONEER 6 ar izvērtējumu apstiprināta akūta pankreatīta biežums bija 0,1% semaglutīda grupā un 0,2% placebo grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu). 3.b fāzes kardiovaskulāro iznākumu pētījumā SOUL ar izvērtējumu apstiprināta akūta pankreatīta biežums bija 0,4% semaglutīda grupā un 0,4% placebo grupā.

Diabētiskās retinopātijas komplikācijas
Klīniskajā pētījumā, kurš ilga 2 gadus, subkutāni lietojot semaglutīdu, pētīja 3297 pacientus ar 2. tipa cukura diabētu, kuriem ir augsts kardiovaskulārais risks, kuri ilgi slimo ar cukura diabētu un kuriem ir

slikti kontrolēts glikozes līmenis asinīs. Šajā pētījumā izskatītie diabētiskās retinopātijas komplikāciju notikumi vairāk radās ar subkutāni lietojamu semaglutīdu (3,0%) ārstētiem pacientiem nekā placebo grupā (1,8%). To novēroja ar insulīnu ārstētiem pacientiem ar jau zināmu diabētisko retinopātiju. Ārstēšanas rezultātu atšķirība parādījās agri un pastāvēja visā pētījuma laikā. Sistemātiski diabētiskās retinopātijas komplikācija tika izvērtēta tikai kardiovaskulāro iznākumu pētījumā, lietojot subkutānu semaglutīdu. Klīniskajos pētījumos ar Rybelsus, kuri ilga līdz 18 mēnešiem, iekļaujot 6352 pacientus ar 2. tipa cukura diabētu, ar diabētisko retinopātiju saistītas nevēlamas blakusparādības novēroja līdzīgās proporcionālajās daļās pacientiem, kas tika ārstēti ar semaglutīdu (4,2%), un salīdzinājuma zāļu grupās (3,8%).

Nearterītiska priekšējā išēmiskā redzes nerva neiropātija (NAION)
Vairāku lielu epidemioloģisko pētījumu rezultāti liecina, ka semaglutīda iedarbība pieaugušajiem ar 2. tipa cukura diabētu ir saistīta ar aptuveni divas reizes lielāku NAION rašanās relatīvo risku, kas atbilst apmēram vienam papildu gadījumam 10 000 ārstēšanas persongados.

Imūngenitāte
Tā kā olbaltumvielas vai peptīdus saturošām zālēm var būt imūngēniskas īpašības, pēc ārstēšanas ar semaglutīdu pacientiem var izveidoties antivielas. To pacientu proporcionālā daļa, kuriem bija pozitīvs testa rezultāts attiecībā uz antivielām pret semaglutīdu jebkurā laikā pēc mērījumiem sākumstāvoklī, bija maza (0,5%), un pētījuma beigās nevienam pacientam netika noteiktas neitralizējošas antivielas pret semaglutīdu vai antivielas pret semaglutīdu ar endogēnu GLP-1 neitralizējošu iedarbību.

Sirdsdarbības paātrināšanās
Lietojot GLP-1 receptoru agonistus, ir novērota sirdsdarbības paātrināšanās. 3.a fāzes pētījumos ar Rybelsus ārstētajiem pacientiem novēroja vidējās izmaiņas par 0–4 sitieniem minūtē (sit./min), salīdzinot ar sākotnējo rādītāju no 69 līdz 76.

Dizestēzija
Ziņots, ka notikumi, kuri saistīti ar klīnisko ainu, kurai raksturīgas ādas sajūtu pārmaiņas, piemēram, parestēzijas, ādas sāpīgums, ādas jutīgumus, dizestēzija, un ādas dedzināšanas sajūta, ir novēroti 2,1% un 5,2% pacientu, kuri tika ārstēti ar attiecīgi iekšķīgi lietojamu semaglutīda 25 mg vai 50 mg devu. Šie notikumi bija viegli vai vidēji smagi, un vairums pacientu atveseļojās, turpinot terapiju.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos semaglutīda pārdozēšanas iedarbību var saistīt ar kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumiem. Pārdozēšanas gadījumā jāsāk pacienta klīniskām pazīmēm un simptomiem atbilstoša balstterapija. Ņemot vērā semaglutīda ilgstošo aptuveni 1 nedēļu ilgo eliminācijas pusperiodu, var būt nepieciešama ilgstoša šo simptomu novērošana un ārstēšana (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav īpaša antidota, ko lietot semaglutīda pārdozēšanas gadījumā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai, glikagonam līdzīgā peptīda-1 (GLP-1) analogi, ATĶ kods: A10BJ06

Darbības mehānisms

Semaglutīds ir GLP-1 analogs ar 94% sekvences homoloģiju ar cilvēka GLP-1. Semaglutīds darbojas kā GLP-1 receptora agonists, kurš selektīvi saistās pie GLP-1 receptora, dabīgā GLP-1 mērķa, aktivizējot to.

GLP-1 ir fizioloģisks hormons, kurš dažādi iedarbojas uz glikozes līmeņa un ēstgribas regulēšanu un kardiovaskulāro sistēmu. GLP-1 receptori īpaši ietekmē ar glikozes līmeni un ēstgribu saistītās reakcijas, kuras notiek aizkuņģa dziedzerī un smadzenēs.

Semaglutīds samazina glikozes līmeni asinīs no glikozes atkarīgā veidā, veicinot insulīna sekrēciju un samazinot glikagona sekrēciju, ja glikozes līmenis asinīs ir augsts. Mehānisms, ar kādu tiek pazeminināts glikozes līmenis asinīs, ietver arī nelielu kuņģa iztukšošanās aizkavēšanu īsi pēc ēšanas. Hipoglikēmijas laikā semaglutīds mazina insulīna sekrēciju un nevājina glikagona sekrēciju. Semaglutīda darbības mehānisms nav atkarīgs no ievadīšanas veida.

Semaglutīds samazina ķermeņa masu un ķermeņa tauku daudzumu, samazinot uzņemto enerģiju, kas ietver ēstgribas samazināšanos kopumā. Papildus semaglutīds samazina vēlmi pēc uztura ar augstu tauku saturu.

GLP-1 receptoru mehānismi darbojas sirds muskulī, asinsvados, imūnsistēmā un nierēs. Klīniskajos pētījumos konstatēts, ka semaglutīdam ir labvēlīga ietekme uz lipīdu līmeni plazmā, ka tas pazemina sistolisko asinsspiedienu un mazina iekaisuma procesus. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka, kavējot aortas pangu attīstību un samazinot iekaisumu pangās, semaglutīds vājina aterosklerozes attīstību.

Semaglutīda kardiovaskulāro risku samazinošās iedarbības mehānisms, visticamāk, ir daudzfaktoriāls, daļēji saistīts ar HbA_{1c} līmeņa pazeminināšanos un ietekmi uz zināmiem sirds-nieru-vielmaiņas riska faktoriem, kas ietver asinsspiediena un ķermeņa masas samazināšanos, lipīdu profila un nieru darbības uzlabošanos un pretiekaisuma iedarbību, ko apliecina augsti jutīga CRO (hsCRP) līmeņa pazeminināšanās. Precīzs kardiovaskulārā riska samazināšanas mehānisms nav noteikts.

Farmakodinamiskā iedarbība

Tālāk aprakstītie iekšķīgi lietota semaglutīda farmakodinamiskie rādītāji tika novērtēti pēc 12 nedēļu ilgas ārstēšanas.

Glikozes līmenis tukšā dūšā un pēc ēšanas
Semaglutīds samazina glikozes līmeni tukšā dūšā un pēc ēšanas. Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu ārstēšana ar semaglutīdu, salīdzinot ar placebo, izraisīja glikozes līmeņa relatīvo samazināšanos tukšā dūšā par 22% [13; 30] un pēc ēšanas - par 29% [19; 37].

Glikagona sekrēcija
Semaglutīds samazina glikagona līmeni pēc ēšanas. Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu semaglutīda lietošana izraisīja šādu glikagona līmeņa rādītāju relatīvo samazināšanos, salīdzinot ar placebo: glikagona atbildes reakcija pēc ēšanas par 29% [15; 41].

Kuņģa iztukšošanās
Semaglutīds izraisa agrīnas kuņģa iztukšošanās pēc ēšanas nelielu aizkavēšanos ar zemāku paracetamola iedarbību (AUC_{0-1h}) 31% [13; 46] pirmajā stundā pēc ēšanas, tādējādi samazinot ātrumu, ar kādu glikoze nokļūst asinsritē pēc ēšanas.

Lipīdu līmenis tukšā dūšā un pēc ēšanas
Semaglutīds, salīdzinot ar placebo, samazināja triglicerīdu un ļoti zema blīvuma lipoproteīnu (ĻZBL) holesterīna līmeni tukšā dūšā attiecīgi par 19% [8; 28] un 20% [5; 33]. Triglicerīdu un ĻZBL holesterīna līmeņa pēc ēšanas atbildes reakcija uz maltīti ar augstu tauku saturu samazinājās attiecīgi par 24% [9; 36] un 21% [7; 32]. ApoB48 līmenis samazinājās tukšā dūšā un pēc ēšanas attiecīgi par 25% [2; 42] un 30% [15; 43].

Klīniskā efektivitāte un drošums

Rybelsus efektivitāte un drošums tika novērtēts astoņos randomizētos kontrolētos 3.a fāzes pētījumos visā pasaulē. 3.a fāzes pētījumi tika veikti par 3 mg, 7 mg un 14 mg semaglutīdu saturošām tabletēm, kas ir bioekvivalentas, attiecīgi, 1,5 mg, 4 mg un 9 mg semaglutīda tabletēm. Septiņos pētījumos primārais mērķis bija glikēmiskās efektivitātes novērtēšana, vienā pētījumā (PIONEER 6) primārais mērķis bija kardiovaskulāro iznākumu novērtēšana.

Pētījumos piedalījās 8842 randomizēti pacienti ar 2. tipa cukura diabētu (5169 ārstēja ar semaglutīdu), tostarp 1165 pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem. Pacientu vidējais vecums bija 61 gads (diapazons no 18 līdz 92 gadiem), 40% pacientu bija ≥65 gadus veci un 8% pacientu bija ≥75 gadus veci. Semaglutīda efektivitāti salīdzināja ar placebo vai aktīvajām kontrolēm (sitagliptīnu, empagliflozīnu un liraglutīdu).

Semaglutīda 25 mg un 50 mg vienu reizi dienā lietošanas efektivitāte un drošums tika novērtēti 3.b fāzes pētījumā (PIONEER PLUS), kurā piedalījās 1606 randomizēti pacienti.

Kardiovaskulāro iznākumu 3.b fāzes pētījums (SOUL), kurā piedalījās 9650 pacienti, tika veikts, lai pierādītu, ka pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un pierādītu kardiovaskulāru slimību un/vai hronisku nieru slimību, papildus standartaprūpei lietojot iekšķīgi semaglutīdu, samazinās nozīmīgu nevēlamu kardiovaskulāru notikumu (NNKN) risks salīdzinājumā ar placebo.

Semaglutīda efektivitāti neietekmēja sākumstāvokļa rādītāji: vecums, dzimums, rase, etniskā piederība, ķermeņa masa, ĶMI, cukura diabēta ilgums, kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas slimība un nieru darbības traucējumu smaguma pakāpe.

Pētījums PIONEER 1 — monoterapija
Dubultmaskētā pētījumā, kurš ilga 26 nedēļas, 703 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, kas netiek atbilstoši kontrolēts ar diētu un fiziskajām aktivitātēm, tika randomizēti semaglutīda 3 mg, semaglutīda 7 mg, semaglutīda 14 mg vai placebo lietošanai vienu reizi dienā.

2. tabula. 26 nedēļas ilga monoterapijas pētījuma, kurā semaglutīdu salīdzina ar placebo (PIONEER 1), rezultāti

	Semaglutīds 7 mg[2] (bioekvivalents 4 mg)	**Semaglutīds 14 mg[2]** (bioekvivalents 9 mg)	**Placebo**
Pilnās analīzes kopa (N)	175	175	178
HbA_{1c} (%)			
Sākumrādītājs	8,0	8,0	7,9
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-1,2	-1,4	-0,3
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo[1] [95% TI]	-0,9 [-1,1; -0,6]*	-1,1 [-1,3; -0,9]*	-
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%	69[§]	77[§]	31
TDG (mmol/l)			
Sākumrādītājs	9,0	8,8	8,9
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-1,5	-1,8	-0,2
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo[1] [95% TI]	-1,4 [-1,9; -0,8][§]	-1,6 [-2,1; -1,2][§]	-

	Semaglutīds 7 mg[2] (bioekvivalents 4 mg)	Semaglutīds 14 mg[2] (bioekvivalents 9 mg)	Placebo
Ķermeņa masa (kg)			
Sākumrādītājs	89,0	88,1	88,6
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-2,3	-3,7	-1,4
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo[1] [95% TI]	-0,9 [-1,9; 0,1]	-2,3 [-3,1; -1,5]*	-

[1] Neatkarīgi no ārstēšanas pārtraukšanas vai glābējzāļu lietošanas sākšanas (sakarību kombinācijas modelis, izmantojot daudzkārtīgu trūkstošo vērtību aprēķināšanu). * p< 0,001 (nekoriģēts divpusējs) pārākuma novērtēšanai, kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai. § p< 0,05, nav kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai; pacientiem, kuri sasniedza HbA_{1c} < 7,0%, p vērtība attiecas uz iespējamību attiecību. [2] Bioekvivalence ir apstiprināta starp 4 mg un 7 mg devām, kā arī, starp 9 mg un 14 mg devām, skatīt 5.2. apakšpunktu Farmakokinētiskās īpašības.

Pētījums PIONEER 2 — semaglutīds salīdzinājumā ar empagliflozīnu, abi kombinācijā ar metformīnu
Atklātā pētījumā, kurš ilga 52 nedēļas, 822 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu tika randomizēti semaglutīda 14 mg lietošanai vienu reizi dienā vai empagliflozīna 25 mg lietošanai vienu reizi dienā, abi kombinācijā ar metformīnu.

3. tabula. 52 nedēļas ilga pētījuma, kurā semaglutīdu salīdzina ar empagliflozīnu (PIONEER 2), rezultāti

	Semaglutīds 14 mg[2] (bioekvivalents 9 mg)	Empagliflozīns 25 mg
Pilnās analīzes kopa (N)	411	410
26. nedēļa		
HbA_{1c} (%)		
Sākumrādītājs	8,1	8,1
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-1,3	-0,9
Atšķirība salīdzinājumā ar empagliflozīnu[1] [95% TI]	-0,4 [-0,6; -0,3]*	-
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%	67[§]	40
TDG (mmol/l)		
Sākumrādītājs	9,5	9,7
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-2,0	-2,0
Atšķirība salīdzinājumā ar empagliflozīnu[1] [95% TI]	0,0 [-0,2; 0,3]	-
Ķermeņa masa (kg)		
Sākumrādītājs	91,9	91,3
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-3,8	-3,7
Atšķirība salīdzinājumā ar empagliflozīnu[1] [95% TI]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
52. nedēļa		
HbA_{1c} (%)		
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-1,3	-0,9
Atšķirība salīdzinājumā ar empagliflozīnu[1] [95% TI]	-0,4 [-0,5; -0,3][§]	-
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%	66[§]	43
Ķermeņa masa (kg)		
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-3,8	-3,6
Atšķirība salīdzinājumā ar empagliflozīnu[1] [95% TI]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

[1] Neatkarīgi no ārstēšanas pārtraukšanas vai glābējzāļu lietošanas sākšanas (sakarību kombinācijas modelis, izmantojot daudzkārtīgu trūkstošo vērtību aprēķināšanu). * p< 0,001 (nekoriģēts divpusējs) pārākuma novērtēšanai, kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai. § p< 0,05, nav kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai; pacientiem, kuri sasniedza HbA_{1c} < 7,0%, p vērtība attiecas uz iespējamību attiecību. [2] Bioekvivalence ir apstiprināta starp 9 mg un 14 mg devām, kā arī, starp 9 mg un 14 mg devām, skatīt 5.2. apakšpunktu Farmakokinētiskās īpašības.

Pētījums PIONEER 3 — semaglutīds salīdzinājumā ar sitagliptīnu, abi kombinācijā ar metformīnu vai metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu
Dubultmaskētā divkārtslēptā pētījumā, kurš ilga 78 nedēļas, 1864 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu tika randomizēti semaglutīda 3 mg, semaglutīda 7 mg, semaglutīda 14 mg vai sitagliptīna 100 mg lietošanai vienu reizi dienā, visos gadījumos kombinācijā ar vienu pašu metformīnu vai metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu. HbA_{1c} un ķermeņa masas samazināšanās saglabājās visu pētījuma laiku — 78 nedēļas.

4. tabula. 78 nedēļas ilga pētījuma, kurā semaglutīdu salīdzina ar sitagliptīnu (PIONEER 3), rezultāti

	Semaglutīds 7 mg[2] (bioekvivalents 4 mg)	**Semaglutīds 14 mg[2]** (bioekvivalents 9 mg)	**Sitagliptīns 100 mg**
Pilnās analīzes kopa (N)	465	465	467
26. nedēļa			
HbA_{1c} (%)			
Sākumrādītājs	8,4	8,3	8,3
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-1,0	-1,3	-0,8
Atšķirība salīdzinājumā ar sitagliptīnu[1] [95% TI]	-0,3 [-0,4; -0,1][*]	-0,5 [-0,6; -0,4][*]	-
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%	44[§]	56[§]	32
TDG (mmol/l)			
Sākumrādītājs	9,4	9,3	9,5
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-1,2	-1,7	-0,9
Atšķirība salīdzinājumā ar sitagliptīnu[1] [95% TI]	-0,3 [-0,6; 0,0][§]	-0,8 [-1,1; -0,5][§]	-
Ķermeņa masa (kg)			
Sākumrādītājs	91,3	91,2	90,9
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-2,2	-3,1	-0,6
Atšķirība salīdzinājumā ar sitagliptīnu[1] [95% TI]	-1,6 [-2,0; -1,1][*]	-2,5 [-3,0; -2,0][*]	-
78. nedēļa			
HbA_{1c} (%)			
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-0,8	-1,1	-0,7
Atšķirība salīdzinājumā ar sitagliptīnu[1] [95% TI]	-0,1 [-0,3; -0,0]	-0,4 [-0,6; -0,3][§]	-
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%	39[§]	45[§]	29
Ķermeņa masa (kg)			
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-2,7	-3,2	-1,0
Atšķirība salīdzinājumā ar sitagliptīnu[1] [95% TI]	-1,7 [-2,3; -1,0][§]	-2,1 [-2,8; -1,5][§]	-

[1] Neatkarīgi no ārstēšanas pārtraukšanas vai glābējzāļu lietošanas sākšanas (sakarību kombinācijas modelis, izmantojot daudzkārtīgu trūkstošo vērtību aprēķināšanu). [*] p< 0,001 (nekoriģēts divpusējs) pārākuma novērtēšanai, kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai. [§] p< 0,05, nav kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai; pacientiem, kuri sasniedza HbA_{1c} < 7,0%, p vērtība attiecas uz iespējamību attiecību. [2] Bioekvivalence ir apstiprināta starp 4 mg un 7 mg devām, kā arī, starp 9 mg un 14 mg devām, skatīt 5.2. apakšpunktu Farmakokinētiskās īpašības.

Pētījums PIONEER 4 — semaglutīds salīdzinājumā ar liraglutīdu un placebo, visos gadījumos kombinācijā ar metformīnu vai metformīnu un SGLT2 inhibitoru
Dubultmaskētā divkārtslēptā pētījumā, kurš ilga 52 nedēļas, 711 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu tika randomizēti semaglutīda 14 mg, liraglutīda 1,8 mg subkutānas injekcijas vai placebo lietošanai vienu reizi dienā, visos gadījumos kombinācijā ar metformīnu vai metformīnu un SGLT2 inhibitoru.

5. tabula. 52 nedēļas ilga pētījuma, kurā semaglutīdu salīdzina ar liraglutīdu un placebo (PIONEER 4), rezultāti

	Semaglutīds 14 mg[2] (bioekvivalents 9 mg)	**Liraglutīds 1,8 mg**	**Placebo**
Pilnās analīzes kopa (N)	285	284	142
26. nedēļa			
HbA_{1c} (%)			
Sākumrādītājs	8,0	8,0	7,9
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-1,2	-1,1	-0,2
Atšķirība salīdzinājumā ar liraglutīdu[1] [95% TI]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-	-
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo[1] [95% TI]	-1,1 [-1,2; -0,9]*	-	-
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%	68[§,a]	62	14
TDG (mmol/l)			
Sākumrādītājs	9,3	9,3	9,2
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-2,0	-1,9	-0,4
Atšķirība salīdzinājumā ar liraglutīdu[1] [95% TI]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo[1] [95% TI]	-1,6 [-2,0; -1,3][§]	-	-
Ķermeņa masa (kg)			
Sākumrādītājs	92,9	95,5	93,2
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-4,4	-3,1	-0,5
Atšķirība salīdzinājumā ar liraglutīdu[1] [95% TI]	-1,2 [-1,9; -0,6]*	-	-
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo[1] [95% TI]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-
52. nedēļa			
HbA_{1c} (%)			
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-1,2	-0,9	0,2
Atšķirība salīdzinājumā ar liraglutīdu[1] [95% TI]	-0,3 [-0,5; -0,1][§]	-	-
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo[1] [95% TI]	-1,0 [-1,2; -0,8][§]	-	-
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%	61[§,a]	55	15
Ķermeņa masa (kg)			
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-4,3	-3,0	-1,0
Atšķirība salīdzinājumā ar liraglutīdu[1] [95% TI]	-1,3 [-2,1; -0,5][§]	-	-
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo[1] [95% TI]	-3,3 [-4,3; -2,4][§]	-	-

[1] Neatkarīgi no ārstēšanas pārtraukšanas vai glābējzāļu lietošanas sākšanas (sakarību kombinācijas modelis, izmantojot daudzkārtīgu trūkstošo vērtību aprēķināšanu). * p< 0,001 (nekoriģēts divpusējs) pārākuma novērtēšanai, kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai. § p< 0,05, nav kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai; pacientiem, kuri sasniedza HbA_{1c} < 7,0%, p vērtība attiecas uz iespējamību attiecību. [2] Bioekvivalence ir apstiprināta starp 9 mg un 14 mg devām, skatīt 5.2. apakšpunktu Farmakokinētiskās īpašības.

Pētījums PIONEER 5 — semaglutīds salīdzinājumā ar placebo, abi kombinācijā ar vienu pašu bazālo insulīnu, metformīnu un bazālo insulīnu vai metformīnu un/vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem
Dubultmaskētā pētījumā, kurš ilga 26 nedēļas, 324 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ 30–59 ml/min/1,73 m^2) tika randomizēti semaglutīda 14 mg vai placebo lietošanai vienu reizi dienā. Pētījuma zāles nozīmēja papildus pacienta stabilajai pretdiabēta ārstēšanas shēmai pirms pētījuma.

6. tabula. 26 nedēļas ilga pētījuma, kurā semaglutīdu salīdzina ar placebo pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (PIONEER 5), rezultāti

	Semaglutīds 14 mg[2] (bioekvivalents 9 mg)	**Placebo**
Pilnās analīzes kopa (N)	163	161
HbA_{1c} (%)		
Sākumrādītājs	8,0	7,9
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-1,0	-0,2
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo[1] [95% TI]	-0,8 [-1,0; -0,6][*]	-
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%	58[§]	23
TDG (mmol/l)		
Sākumrādītājs	9,1	9,1
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-1,5	-0,4
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo[1] [95% TI]	-1,2 [-1,7; -0,6][§]	-
Ķermeņa masa (kg)		
Sākumrādītājs	91,3	90,4
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-3,4	-0,9
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo[1] [95% TI]	-2,5 [-3,2; -1,8][*]	-

[1] Neatkarīgi no ārstēšanas pārtraukšanas vai glābējzāļu lietošanas sākšanas (sakarību kombinācijas modelis, izmantojot daudzkārtīgu trūkstošo vērtību aprēķināšanu). [*] p< 0,001 (nekoriģēts divpusējs) pārākuma novērtēšanai, kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai. [§] p< 0,05, nav kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai; pacientiem, kuri sasniedza HbA_{1c} < 7,0%, p vērtība attiecas uz iespējamību attiecību.[2] Bioekvivalence ir apstiprināta starp 9 mg un 14 mg devām, skatīt 5.2. apakšpunktu Farmakokinētiskās īpašības.

Pētījums PIONEER 7 — semaglutīds salīdzinājumā ar sitagliptīnu, abi kombinācijā ar metformīnu, SGLT2 inhibitoriem, sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai tiazolidīndionu. Elastīgs devas pielāgošanas pētījums.
Atklātā pētījumā, kurš ilga 52 nedēļas, 504 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu tika randomizēti semaglutīda (elastīga devas pielāgošana 3 mg, 7 mg un 14 mg vienu reizi dienā) vai sitagliptīna 100 mg lietošanai vienu reizi dienā, visos gadījumos kombinācijā ar 1–2 iekšķīgi lietojamām glikozes līmeni pazeminošām zālēm (metformīnu, SGLT2 inhibitoriem, sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai tiazolidīndionu). Semaglutīda devu pielāgoja ik pēc 8 nedēļām atbilstoši pacienta glikēmiskajai atbildes reakcijai un panesamībai. Sitagliptīna 100 mg deva bija nemainīga. Semaglutīda efektivitāti un drošumu novērtēja 52. nedēļā.

52. nedēļā ar semaglutīdu 3 mg, 7 mg un 14 mg ārstēto pacientu proporcionālā daļa bija attiecīgi apmēram 10%, 30% un 60%.

7. tabula. 52 nedēļas ilga elastīga devas pielāgošanas pētījuma, kurā semaglutīdu salīdzina ar sitagliptīnu (PIONEER 7), rezultāti

	Semaglutīds Elastīgi pielāgojama deva[2]	**Sitagliptīns 100 mg**
Pilnās analīzes kopa (N)	253	251
HbA_{1c} (%)		
Sākumrādītājs	8,3	8,3
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%[1]	58*	25
Ķermeņa masa (kg)		
Sākumrādītājs	88,9	88,4
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-2,6	-0,7
Atšķirība salīdzinājumā ar sitagliptīnu[1] [95% TI]	-1,9 [-2,6; -1,2]*	-

[1] Neatkarīgi no ārstēšanas pārtraukšanas (16,6% pacientu, kuri lietoja semaglutīda elastīgi pielāgojamu devu, un 9,2% pacientu, kuri lietoja sitagliptīnu, no tiem attiecīgi 8,7% un 4,0% iemesls bija nevēlamās blakusparādības) vai glābējzāļu lietošanas sākšanas (sakarību kombinācijas modelis, izmantojot daudzkārtīgu trūkstošo vērtību aprēķināšanu). * p< 0,001 (nekoriģēts divpusējs) pārākuma novērtēšanai, kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai (pacientiem, kuri sasniedza HbA_{1c} < 7,0%, p vērtība attiecas uz iespējamību attiecību). [2] Bioekvivalence ir apstiprināta starp 1,5 mg un 3 mg devām, starp 4 mg un 7 mg devām, un starp 9 mg un 14 mg devām, skatīt 5.2. apakšpunktu Farmakokinētiskās īpašības.

Pētījums PIONEER 8 — semaglutīds salīdzinājumā ar placebo, abi kombinācijā ar insulīnu un ar metformīnu vai bez tā

Dubultmaskētā pētījumā, kurš ilga 52 nedēļas, 731 pacients ar 2. tipa cukura diabētu, kas netiek atbilstoši kontrolēts ar insulīnu (bazālo, bazālo/*bolus* vai rūpnieciski sajauktu) un metformīnu vai bez tā, tika randomizēti semaglutīda 3 mg, semaglutīda 7 mg, semaglutīda 14 mg vai placebo lietošanai vienu reizi dienā.

8. tabula. 52 nedēļas ilga pētījuma, kurā semaglutīdu salīdzina ar placebo kombinācijā ar insulīnu (PIONEER 8), rezultāti

	Semaglutīds 7 mg[2] (bioekvivalents 4 mg)	**Semaglutīds 14 mg[2]** (bioekvivalents 9 mg)	**Placebo**
Pilnās analīzes kopa (N)	182	181	184
26. nedēļa (insulīna deva, nepārsniedzot sākotnējo līmeni)			
HbA_{1c} (%)			
Sākumrādītājs	8,2	8,2	8,2
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-0,9	-1,3	-0,1
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo[1] [95% TI]	-0,9 [-1,1; -0,7]*	-1,2 [-1,4; -1,0]*	-
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%	43[§]	58[§]	7
TDG (mmol/l)			
Sākumrādītājs	8,5	8,3	8,3
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-1,1	-1,3	0,3
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo[1] [95% TI]	-1,4 [-1,9; -0,8][§]	-1,6 [-2,2; -1,1][§]	-
Ķermeņa masa (kg)			
Sākumrādītājs	87,1	84,6	86,0
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-2,4	-3,7	-0,4
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo[1] [95% TI]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-
52. nedēļa (neierobežota insulīna deva)[+]			
HbA_{1c} (%)			

	Semaglutīds 7 mg[2] (bioekvivalents 4 mg)	Semaglutīds 14 mg[2] (bioekvivalents 9 mg)	Placebo
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-0,8	-1,2	-0,2
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo[1] [95% TI]	-0,6 [-0,8; -0,4][§]	-0,9 [-1,1; -0,7][§]	-
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%	40[§]	54[§]	9
Ķermeņa masa (kg)			
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-2,0	-3,7	0,5
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo[1] [95% TI]	-2,5 [-3,6; -1,4][§]	-4,3 [-5,3; -3,2][§]	-

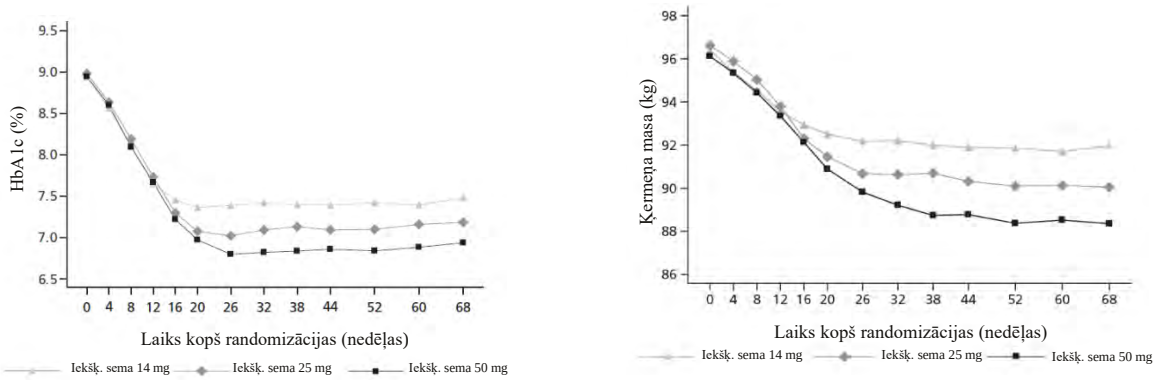
[1] Neatkarīgi no ārstēšanas pārtraukšanas vai glābējzāļu lietošanas sākšanas (sakarību kombinācijas modelis, izmantojot daudzkārtīgu trūkstošo vērtību aprēķināšanu). [*] p< 0,001 (nekoriģēts divpusējs) pārākuma novērtēšanai, kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai. [§] p< 0,05, nav kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai; pacientiem, kuri sasniedza HbA_{1c} < 7,0%, p vērtība attiecas uz iespējamību attiecību). [+] 52. nedēļā insulīna kopējā diena deva bija statistiski nozīmīgi mazāka, lietojot semaglutīdu, salīdzinājumā ar placebo. [2] Bioekvivalence ir apstiprināta starp 4 mg un 7 mg devām, kā arī starp 9 mg un 14 mg devām, skatīt 5.2. apakšpunktu Farmakokinētiskās īpašības.

Pētījums PIONEER PLUS par semaglutīda 25 mg un 50 mg devu efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar vienu reizi dienā lietotas semaglutīda 14 mg devas efektivitāti un drošumu pētāmām personām ar 2. tipa cukura diabētu

68 nedēļas ilga dubultmaskēta klīniskā pētījuma laikā 1606 pacienti, kuriem bija 2. tipa cukura diabēts, un kuri saņēma stabilas 1–3 perorālo pretdiabēta līdzekļu (metformīna, sulfonilurīnvielas atvasinājumu, SGLT-2 inhibitoru vai DPP-4 inhibitoru*) devas, tika randomizēti iedalīti semaglutīda 14 mg, 25 mg vai 50 mg vienu reizi dienā uzturošās devas saņemšanai.

* Randomizēšanas laikā bija jāpārtrauc DPP-4 inhibitoru lietošana.

Salīdzinājumā ar ārstēšanu, lietojot semaglutīda 14 mg devu, ārstēšana ar vienu reizi dienā lietotām semaglutīda 25 mg un 50 mg dienas devām bija pārāka, pazeminot HbA_{1c} līmeni un samazinot ķermeņa masu (skatīt 9. tabulu). Līdz 68. nedēļas beigām novēroto noturīgo ietekmi uz HbA_{1c} līmeni un ķermeņa masu pamato iegūtie dati par perorālo semaglutīda 14 mg, 25 mg un 50 mg devu lietošanu (skatīt 1.attēlu).



1. attēls. HbA_{1c} līmeņa un ķermeņa masas (kg) vidējās pārmaiņas no pētījuma sākuma līdz tā 68. nedēļai

9. tabula. 52 nedēļas ilga pētījuma, kurā 25 mg un 50 mg lielu semaglutīda devu lietošanu salīdzina ar 14 mg lielu semaglutīda devu lietošanu (PIONEER PLUS), rezultāti

	Semaglutīds pa 14 mg[2] (bioekvivalents 9 mg devai)	Semaglutīds pa 25 mg	Semaglutīds pa 50 mg
Pilnā analizējamā kopa (n)	536	535	535
52. nedēļa			
HbA_{1c} (%)			

	Semaglutīds pa 14 mg[2] (bioekvivalents 9 mg devai)	Semaglutīds pa 25 mg	Semaglutīds pa 50 mg
Sākotnējais līmenis	8,9	9,0	8,9
Sākotnējā līmeņa pārmaiņas[1]	-1,5	-1,8	-2,0
Atšķirība salīdzinājumā ar Rybelsus 14 mg [1] [95% TI]		-0,27 [-0,42; -0,12]*	-0,53 [-0,68; -0,38]*
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} < 7,0%	39,0[§]	50,5[§]	63,0[§]
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} ≤ 6,5%	25,8[§]	39,6[§]	51,2[§]
TDG (mmol/l)			
Sākotnējais TDG līmenis	10,8	11,0	10,8
Sākotnējā līmeņa pārmaiņas[1]	-2,3	-2,8	-3,2
Atšķirība salīdzinājumā ar Rybelsus 14 mg [1] [95% TI]		-0,46 [-0,79; -0,13][§]	-0,82 [-1,15; -0,49][§]
Ķermeņa masa (kg)			
Sākotnējā ķermeņa masa	96,4	96,6	96,1
Sākotnējās ķermeņa masas pārmaiņas[1]	-4,4	-6,7	-8,0
Atšķirība salīdzinājumā ar Rybelsus 14 mg [1] [95% TI]		-2,32 [-3,11; 1,53]*	-3,63 [-4,42; -2,84]*

[1] Neatkarīgi no ārstēšanas pārtraukšanas vai glābējzāļu lietošanas sākšanas (sakarību kombinācijas modelis, izmantojot daudzkārtīgu trūkstošo vērtību aprēķināšanu). * $p < 0,001$ (nekoriģēts divpusējs) pārākuma novērtēšanai, kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai. § $p < 0,05$, nav kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai; pacientiem, kuri sasniedza HbA_{1c} < 7,0%, p vērtība attiecas uz iespējamību attiecību). [2] Bioekvivalence ir apstiprināta starp 9 mg un 14 mg devām, skatīt 5.2. apakšpunktu "Farmakokinētiskās īpašības".

Kardiovaskulārie iznākumi

SOUL: kardiovaskulāro iznākumu pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā, ar nevēlamiem notikumiem saistītā pētījumā 9650 pacienti no 50 gadu vecuma ar 2. tipa cukura diabētu un augstu kardiovaskulāro risku, kas bija definēts kā pierādīta kardiovaskulāra slimība un/vai hroniska nieru slimība, tika randomizēti grupās, lai papildus standartaprūpei vienu reizi dienā saņemtu 14 mg semaglutīda (bioekvivalents semaglutīda 9 mg) vai arī placebo.

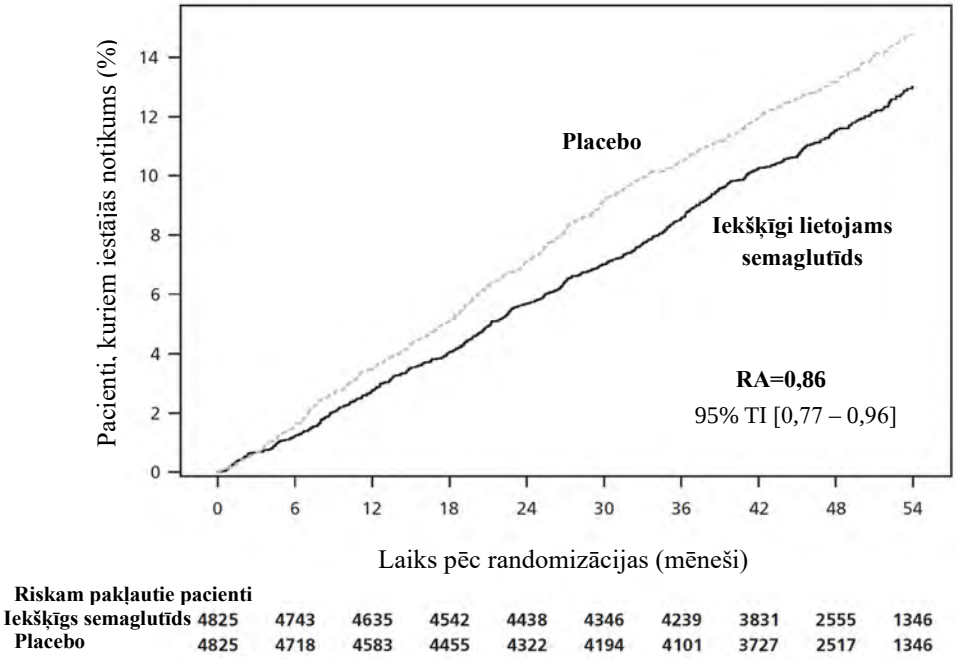
Kopumā 5468 pacientiem (56,7%) bija pierādīta kardiovaskulāra slimība bez hroniskas nieru slimības, 1241 pacientam (12,9%) bija tikai hroniska nieru slimība, un 2620 pacientiem (27,2%) bija gan kardiovaskulāra slimība, gan nieru slimība. Vidējais vecums pētījuma sākumā bija 66,1 gads, un 71,1% pacientu bija vīrieši. Cukura diabēta vidējais ilgums bija 15,4 gadi, vidējais HbA_{1c} bija 8,0%, vidējais ĶMI bija 31,1 kg/m^2, un vidējais aGFĀ bija 73,8 ml/min/1,73 m^2. Slimības anamnēzē bija insults (15,4%), miokarda infarkts (40,0%) un perifēro artēriju slimība (15,7%). Pētījuma sākumā 26,9% pacientu saņēma terapiju ar nātrija-glikozes koptransportproteīna 2 (SGLT2) inhibitoru.

Primārais mērķa kritērijs bija laiks no randomizācijas līdz pirmajam nozīmīgam nevēlamam kardiovaskulāram notikumam (NNKN), t.i., kardiovaskulāru cēloņu izraisītai nāvei, neletālam miokarda infarktam vai neletālam insultam. Primārais mērķa kritērijs (laiks līdz pirmajam NNKN) bija reģsitrēts 1247 no 9650 pētījuma dalībniekiem – semaglutīda grupas 4825 dalībniekiem reģistrēti 579 pirmā NNKN gadījumi (12,0%) un placebo grupas 4825 pacientiem – 668 pirmā NNKN gadījumi (13,8%).

Semaglutīda pārākums salīdzinājumā ar placebo attiecībā uz NNKN tika apstiprināts ar riska attiecību 0,86 [0,77; 0,96] [95% TI], kas atbilst NNKN riska relatīvajam samazinājumam par 14% (skatīt

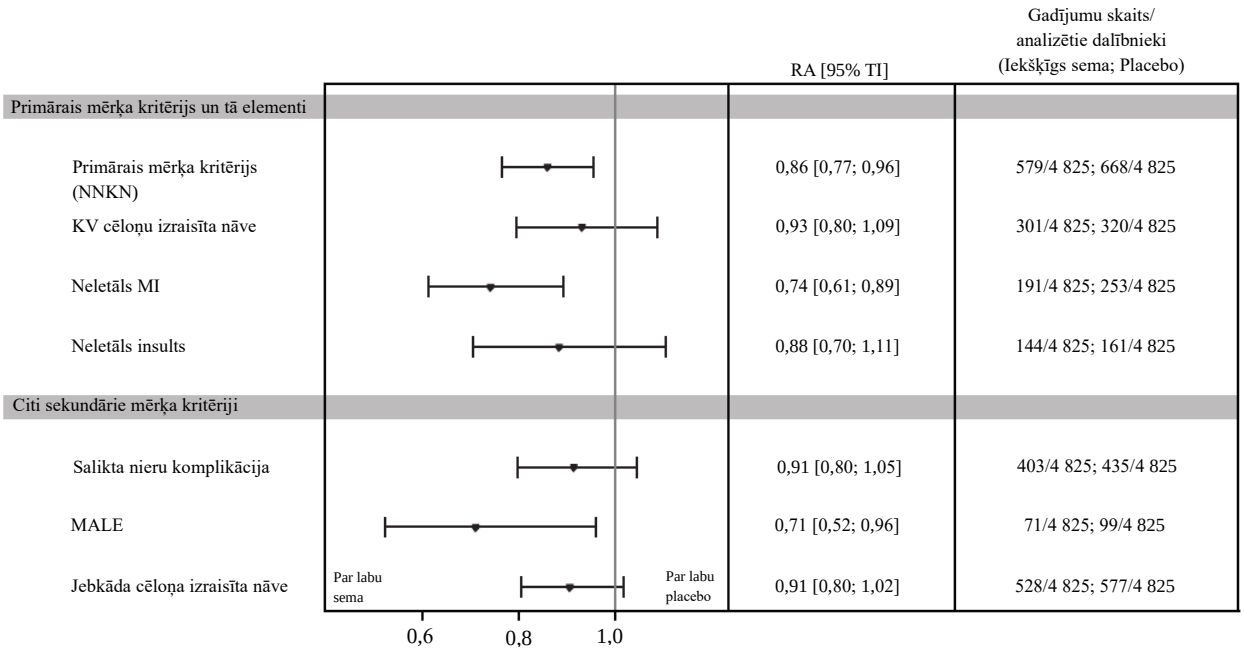
2. attēlu). NNKN samazinājums semaglutīda lietotājiem bija vienāds dažādās vecuma, dzimuma, rases, etniskās izcelsmes, sākotnējā ĶMI un nieru darbības traucējumu pakāpes apakšgrupās.

Analīze par pirmo salikto nieru komplikāciju (pirmais apstiprinošais sekundārais mērķa kritērijs) liecināja, ka riska attiecība ir 0,91 [0,80; 1,05] [95% TI].



Dati no pētījuma perioda, kas pamatojas uz pilnas analīzes kopu. Aprēķinātie kumulatīvās sastopamības rādītāji ir balstīti uz laiku no randomizācijas līdz pirmajam ekspertu komitejas apstiprinātam NNKN, ar KV cēloņiem nesaistītu nāvi modelējot kā konkurējošu risku atbilstoši *Aalen-Johansen* statistiskajam novērtējumam. Dalībnieki, kuriem analizētais notikums neiestājās, novērošanas perioda beigās pētījuma laikā tika cenzēti. Laiks no randomizācijas līdz pirmajam NNKN analizēts, izmantojot Koksa (*Cox*) proporcionālo risku modeli, kurā terapija ir kategorisks nemainīgs faktors. Riska attiecība un ticamības intervāls attiecībā uz grupu secīgo dizainu ir koriģēts, izmantojot iespējamības attiecību pakāpi.
KV = kardiovaskulārs, EAC = *event adjudication committee* (pētījuma notikumu novērtēšanas komiteja); NNKN = nozīmīgs nevēlams kardiovaskulārs notikums.

2. attēls. Laiks no randomizācijas līdz pirmajam NNKN - kumulatīvās sastopamības funkcijas grafiks



Dati no pētījuma perioda, kas pamatojas uz pilnas analīzes kopu. Laiks no randomizācijas līdz katram mērķa kritērijam tika analizēts, izmantojot Koksa (*Cox*) proporcionālo risku modeli, kurā terapija ir kategorisks nemainīgs faktors. Dalībnieki, kuriem analizētais notikums neiestājās, savas dalības novērošanas perioda beigās pētījuma laikā tika cenzēti. Primārā mērķa kritērija RA un TI attiecībā uz grupu secīgo dizainu ir koriģēts, izmantojot iespējamības attiecību pakāpi. KV cēloņu izraisīta nāve ietver gan kardiovaskulāra cēloņa, gan nenoteikta cēloņa izraisītus nāves gadījumus.
RA = riska attiecība; TI = ticamības intervāls; KV = kardiovaskulārs; MI = miokarda infarkts.
Salikta nieru komplikācija - mērķa kritērijs, ko veidoja kardiovaskulāru cēloņu izraisīta nāve, nieru cēloņu izraisīta nāve, aprēķinātā glomerulārā filtrācijas ātruma pastāvīgs samazinājums par ≥ 50% (CKD-EPI) salīdzinājumā ar pētījuma sākumu, pastāvīgs aGFĀ vērtību samazinājums līdz < 15 ml/min/1,73 m^2 (CKD-EPI) vai hroniskas nieru aizstājterapijas (dialīzes vai nieres transplantācijas) sākšana.
MALE - *major adverse limb events* (nopietnas nevēlamas ekstremitāšu komplikācijas); salikts mērķa kritērijs, ko veido ar akūtu vai hronisku ekstremitātes išēmiju saistīta hospitalizācija.

3. attēls. Terapijas iedarbība attiecībā uz primāro mērķa kritēriju, to veidojošajiem elementiem un citiem sekundāriem mērķa kritērijiem (SOUL)

PIONEER 6 - kardiovaskulāro iznākumu pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu

Dubultmaskētā pētījumā (PIONEER 6) 3183 pacienti no 50 gadu vecuma ar 2. tipa cukura diabētu un augstu kardiovaskulāro risku tika randomizēti semaglutīda 14 mg (bioekvivalents semaglutīda 9 mg) vienu reizi dienā vai placebo lietošanai papildus standarta terapijai. Novērošanas perioda mediāna bija 16 mēneši. PIONEER 6 bija iepriekš reģistrēts KVGIP, kas bija izplānots KV drošuma pierādīšanai.

Primārais mērķa kritērijs bija laiks no randomizācijas līdz pirmajam nozīmīgam nevēlamam kardiovaskulāram notikumam (NNKN): kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts vai neletāls insults.

Kopējais pirmā NNKN skaits bija 137: 61 (3,8%) semaglutīda un 76 (4,8%) placebo grupā. Analizējot laiku līdz pirmajam NNKN, ieguva RA 0,79 $[0,57; 1,11]_{95\%\ TI}$.

Ķermeņa masa

Ārstēšanas beigās lietojot semaglutīdu, 27-65,7% pacientu bija sasnieguši ķermeņa masas samazināšanos par ≥5%, un 6-34,7% pacientu bija sasnieguši ķermeņa masas samazināšanos par ≥10% salīdzinājumā, attiecīgi 12-39% un 2-8%, ar aktīvām salīdzināmām zālēm.

Kardiovaskulāro iznākumu pētījumā SOUL laikā no pētījuma sākuma līdz 104. nedēļai papildus standartaprūpei semaglutīda grupā salīdzinājumā ar placebo novērots lielāks ķermeņa masas samazinājums (attiecīgi -4,22 kg un -1,27 kg).

Asinsspiediens

Ārstēšana ar semaglutīdu sistolisko asinsspiedienu bija samazinājusi par 2-7 mmHg.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Rybelsus vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās 2. tipa cukura diabētam (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pastāv divas semaglutīda tablešu formas:
- 1,5 mg, 4 mg un 9 mg (apaļas tabletes),
- 3 mg, 7 mg un 14 mg (ovālas tabletes).

Līdzīgu efektivitāti un drošumu var sagaidīt no abām tablešu formām. Abu zāļu formu bioekvivalentās devas ir norādītas turpmākajā tabulā.

10. tabula. Abu perorālo zāļu formu vienāda iedarbība

Deva	Viena apaļa tablete		Viena ovāla tablete
Sākumdeva	1,5 mg	Vienāds efekts ar	3 mg
Uzturošās devas	4 mg	Vienāds efekts ar	7 mg
	9 mg	Vienāds efekts ar	14 mg

Uzsūkšanās

Iekšķīgi lietojamam semaglutīdam ir zema absolūtā biopieejamība un mainīga uzsūkšanās. Ikdienas lietošana saskaņā ar ieteicamajām devām kombinācijā ar ilgu eliminācijas pusperiodu samazina ekspozīcijas diennakts svārstības.

Semaglutīda farmakokinētika ir plaši raksturota veseliem cilvēkiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Lietojot iekšķīgi, semaglutīda maksimālā koncentrācija plazmā tika sasniegta apmēram 1 stundu pēc devas lietošanas. Iedarbība līdzsvara koncentrācijas apstākļos tika sasniegta 4–5 nedēļas pēc zāļu lietošanas vienu reizi dienā. Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu vidējā līdzsvara koncentrācija bija apmēram kā norādīts tālāk:
4 mg (bioekvivalenti 7 mg): vidējā koncentrācija bija 7 nmol/l, un 90% ar semaglutīda 7 mg devu ārstēto pētāmo personu asinīs vidējā koncentrācija bija 2–22 nmol/l.
9 mg (bioekvivalenti 14 mg): vidējā koncentrācija bija 15 nmol/l, un 90% ar semaglutīda 14 mg devu ārstēto pētāmo personu asinīs vidējā koncentrācija bija 4–45 nmol/l.
25 mg: vidējā koncentrācija bija 47 nmol/l, un 90% ar semaglutīda 25 mg devu ārstēto pētāmo personu asinīs vidējā koncentrācija bija 11–142 nmol/l.
50 mg: vidējā koncentrācija bija 92 nmol/l, un 90% ar semaglutīda 50 mg devu ārstēto pētāmo personu asinīs vidējā koncentrācija bija 23–279 nmol/l.

Semaglutīda sistēmiskā iedarbība palielinājās proporcionāli devai.

Atbilstoši *in vitro* datiem salkaprozāta nātrija sāls veicina semaglutīda uzsūkšanos. Semaglutīds uzsūcas galvenokārt kuņģī.

Semaglutīda aprēķinātā biopieejamība pēc iekšķīgas lietošanas ir aptuveni 1-2%. Uzsūkšanās mainība starp personām bija augsta (variāciju koeficients bija aptuveni 100%). Biopieejamības variabilitātes aplēse pētāmajai personai nebija ticama.

Semaglutīda uzsūkšanās samazinās, ja to lieto kopā ar uzturu vai lielu daudzumu ūdens. Pētīti dažādi semaglutīda devu grafiki. Pētījumi liecina, ka ilgāks periods pirms un pēc devas lietošanas tukšā dūšā palielina uzsūkšanos (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Aprēķinātais absolūtais izkliedes tilpums ir apmēram 8 l pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Semaglutīds plaši saistās ar plazmas olbaltumvielām (> 99%).

Biotransformācija

Semaglutīds tiek metabolizēts peptīdu bāzes proteolītiskajā šķelšanās un secīgā taukskābju sānu ķēdes bēta šūnu oksidācijas procesā. Semaglutīda metabolismā ir paredzama enzīmu neitrālās endopeptidāzes (NEP) iesaistīšanās.

Eliminācija

Ar semaglutīdu saistīto materiālu primārie izvadīšanas ceļi ir ar urīnu un fēcēm. Apmēram 3% no uzsūkušās devas tiek izvadīts neizmainīta semaglutīda veidā ar urīnu.

Semaglutīds, kura eliminācijas pusperiods ir apmēram 1 nedēļa, tiks konstatēts asinsritē apmēram 5 nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas. Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu semaglutīda klīrenss ir apmēram 0,04 l/h.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki
Saskaņā ar tādu klīnisko pētījumu datiem, kuros pētīja līdz 92 gadus vecus pacientus, vecums neietekmēja semaglutīda farmakokinētiku.

Dzimums
Dzimums klīniski nozīmīgi neietekmēja semaglutīda farmakokinētiku.

Rase un etniskā piederība
Rasei (baltā, melnā vai afroamerikāņu, aziātu) un etniskajai piederībai (spāņu vai latīņamerikāņu, ne-spāņu vai ne-latīņamerikāņu) nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz semaglutīda farmakokinētiku.

Ķermeņa masa
Ķermeņa masa ietekmēja semaglutīda iedarbību. Lielāku ķermeņa masu saistīja ar vājāku iedarbību. Semaglutīds nodrošināja adekvātu sistēmisku iedarbību ķermeņa masas diapazonā 40-212 kg, ko novērtēja klīniskajos pētījumos.

Nieru darbības traucējumi
Nieru darbības traucējumi neietekmēja semaglutīda farmakokinētiku klīniski nozīmīgā veidā. Semaglutīda farmakokinētiku novērtēja pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar terminālu nieru mazspēju, kuriem veic dialīzi, salīdzinot ar pētāmām personām ar normālu nieru darbību pētījumā, kurā semaglutīdu lietoja 10 dienas pēc kārtas vienreiz dienā. To pašu, pamatojoties uz 3.a fāzes pētījumu datiem, novēroja arī pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un nieru darbības traucējumiem.

Aknu darbības traucējumi
Aknu darbības traucējumi neietekmēja semaglutīda farmakokinētiku klīniski nozīmīgā veidā. Semaglutīda farmakokinētiku novērtēja pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar pētāmām personām ar normālu aknu darbību pētījumā, kurā semaglutīdu lietoja 10 dienas pēc kārtas vienu reizi dienā.

Kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas slimība
Kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas slimība (hronisks gastrīts un/vai gastroezofageālā atviļņa slimība) neietekmēja semaglutīda farmakokinētiku klīniski nozīmīgā veidā. Farmakokinētiku novērtēja pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu ar kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas slimību vai bez tās, semaglutīdu lietojot 10 dienas pēc kārtas vienreiz dienā. To pašu, pamatojoties uz 3.a fāzes pētījumu datiem, novēroja arī pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas slimību.

Pediatriskā populācija

Semaglutīda lietošana pediatriskajā praksē nav pētīta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti vai genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Grauzējiem konstatētie neletālu vairogdziedzera C šūnu audzēji ir saistīti ar GLP-1 receptoru agonistu grupas ietekmi. Kancerogenitātes pētījumos, kuri ilga 2 gadus, žurkām un pelēm, lietojot klīniski nozīmīgas devas, semaglutīds izraisīja vairogdziedzera C šūnu audzēju attīstību. Citi ar ārstēšanu saistīti audzēji netika novēroti. C šūnu audzējus grauzējiem izraisa negenotoksisks, specifisks GLP-1 receptoru pastarpināts mehānisms, pret kuru grauzēji ir īpaši jutīgi. Šo konstatējumu nozīmīgums cilvēkiem ir uzskatāms kā zems, bet to nevar izslēgt pavisam.

Fertilitātes pētījumos ar žurkām semaglutīds neietekmēja pārošanās efektivitāti vai auglību žurku tēviņiem. Žurku mātītēm, lietojot devas, kuras tika saistītas ar mātīšu ķermeņa masas samazināšanos, tika novērota pārošanās cikla garuma palielināšanās un neliela *corpora lutea* (dzelteno ķermeņu, ovulāciju) skaita samazināšanās.

Embrija-augļa attīstības pētījumos ar žurkām, lietojot mazākas nekā klīniski nozīmīgas devas, semaglutīds izraisīja embriotoksicitāti. Semaglutīds izraisīja būtisku mātītes ķermeņa masas samazināšanos un embriju dzīvildzes un attīstības samazināšanos. Tika novērotas būtiskas augļa skeleta sistēmas un viscerālas malformācijas, tostarp ietekme uz garo kaulu, ribu, skriemeļu, astes, asinsvadu un smadzeņu ventrikulu attīstību. Mehānismu novērtējumi liecināja, ka embriotoksicitāte ietver no GLP-1 receptora atkarīgus uzturvielu plūsmas embrijam bojājumus žurkas dzeltenummaisā. Sugai raksturīgo dzeltenummaisa anatomijas un funkciju atšķirību dēļ un tā kā primātiem, kas nav cilvēkveidīgie primāti, trūkst GLP-1 receptora ekspresijas dzeltenummaisā, tiek uzskatīts, ka šis mehānisms nav attiecināms uz cilvēkiem. Tomēr tiešu semaglutīda iedarbību uz augli nevar izslēgt.

Pētījumos ar trušiem un garastes makakiem par augļa attīstības toksicitāti, lietojot klīniski nozīmīgas devas, tika novērota grūsnības pārtraukšanās un neliela augļa patoloģijas gadījumu skaita palielināšanās. Konstatējumi atbilda būtiskajam mātītes ķermeņa masas līdz 16% zudumam. Nav zināms, vai šīs reakcijas ir saistītas ar tiešās GLP-1 iedarbības izraisīto mātītes uzņemtās pārtikas samazināšanos.

Garastes makakiem pēcdzemdību periodā tika novērtēta augšana un attīstība. Zīdaiņi pēc piedzimšanas bija nedaudz mazāki, bet zīdīšanas periodā tie pieauga.

Juvenilām žurkām gan tēviņiem, gan mātītēm, semaglutīds izraisīja dzimumnobriešanas aizkavēšanos. Šī aizkavēšanās neietekmēja neviena dzimuma fertilitāti un spēju vairoties vai mātīšu spēju saglabāt grūsnību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Salkaprozāta nātrija sāls
Magnija stearāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā blistera iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas. Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blisteri.
Iepakojuma lielumi: 10, 30, 60, 90 un 100 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 3. aprīlis
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2024. gada 22. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rybelsus 3 mg tabletes
Rybelsus 7 mg tabletes
Rybelsus 14 mg tabletes
Rybelsus 25 mg tabletes
Rybelsus 50 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Rybelsus 3 mg tabletes

Katra tablete satur 3 mg semaglutīda* (*semaglutidum*).

Rybelsus 7 mg tabletes

Katra tablete satur 7 mg semaglutīda* (*semaglutidum*).

Rybelsus 14 mg tabletes

Katra tablete satur 14 mg semaglutīda* (*semaglutidum*).

Rybelsus 25 mg tabletes

Katra tablete satur 25 mg semaglutīda* (*semaglutidum*).

Rybelsus 50 mg tabletes

Katra tablete satur 50 mg semaglutīda* (*semaglutidum*).

* cilvēka glikagonam līdzīgā peptīda-1 (*glucagon-like peptide* — GLP-1) analogs iegūts *Saccharomyces cerevisiae* šūnās, izmantojot rekombinantu DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību
Katra tablete neatkarīgi no semaglutīda stipruma satur 23 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete

Rybelsus 3 mg tabletes

Balta līdz gaiši dzeltena ovālas formas tablete (7,5 mm x 13,5 mm) ar iespiestu uzrakstu „3” vienā pusē un „novo” otrā pusē.

Rybelsus 7 mg tabletes

Balta līdz gaiši dzeltena ovālas formas tablete (7,5 mm x 13,5 mm) ar iespiestu uzrakstu „7” vienā pusē un „novo” otrā pusē.

Rybelsus 14 mg tabletes

Balta līdz gaiši dzeltena ovālas formas tablete (7,5 mm x 13,5 mm) ar iespiestu uzrakstu „14” vienā pusē un „novo” otrā pusē.

Rybelsus 25 mg tabletes

Balta līdz gaiši dzeltena ovāla tablete (6,8 mm x 12 mm) ar iespiestu uzrakstu „25” vienā pusē un „novo” otrā pusē.

Rybelsus 50 mg tabletes

Balta līdz gaiši dzeltena ovāla tablete (6,8 mm x 12 mm) ar iespiestu uzrakstu „50” vienā pusē un „novo” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Rybelsus ir paredzēts nepietiekami kontrolēta 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai pieaugušajiem papildus diētai un fiziskām aktivitātēm, lai uzlabotu glikēmijas kontroli:

- kā monoterapija, ja metformīns nav piemērots;
- kombinācijā ar citām zālēm cukura diabēta ārstēšanai.

Pētījumu rezultātus attiecībā uz kombinētām terapijām, ietekmi uz glikēmijas kontroli un kardiovaskulāriem notikumiem, kā arī pētītajām populācijām skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Semaglutīda sākumdeva ir 3 mg vienu reizi dienā vienu mēnesi. Pēc 1 mēneša deva jāpalielina līdz uzturošajai devai 7 mg vienu reizi dienā. Ja nepieciešams, devu var palielināt līdz nākamajai lielākai devai pēc vismaz viena mēneša no pašreizējās devas lietošanas. Ieteicamās vienas dienas uzturošās devas ir 7 mg, 14 mg, 25 mg un 50 mg.

Maksimālā ieteicamā viena semaglutīda deva dienā ir 50 mg. Rybelsus vienmēr jālieto tikai viena tablete dienā. Nedrīkst lietot vairāk kā vienu tableti dienā, lai sasniegtu lielākas devas iedarbību.

Pāreja no subkutāni lietojama uz iekšķīgi lietojamu semaglutīdu
Pāreja starp iekšķīgi lietojamu un subkutāni ievadāmu semaglutīdu var nebūt viegli paredzama, jo iekšķīgi lietojamam semaglutīdam ir lielāka farmakokinētiskā absorbcijas atšķirība, salīdzinot ar subkutāni ievadāmu semaglutīdu.

Pacienti, kuri tiek ārstēti ar subkutāni ievadāmu semaglutīdu 0,5 mg reizi nedēļā, var pāriet uz iekšķīgi lietojamu semaglutīdu 7 mg vai 14 mg vienu reizi dienā.
Pacienti, kuri tiek ārstēti ar subkutāni ievadāmu semaglutīdu 1 mg reizi nedēļā, var pāriet uz iekšķīgi lietojamu semaglutīdu 14 mg vai 25 mg vienu reizi dienā.
Pacienti, kuri tiek ārstēti ar subkutāni ievadāmu semaglutīdu 2 mg reizi nedēļā, var pāriet uz iekšķīgi lietojamu semaglutīdu 25 mg vai 50 mg vienu reizi dienā.
Pacienti var sākt lietot iekšķīgi lietojamu semaglutīdu (Rybelsus) vienu nedēļu pēc pēdējās subkutāni ievadāma semaglutīda devas.

Ja semaglutīdu lieto kopā ar metformīnu un/vai nātrija-glikozes kotransportiera-2 inhibitoru (SGLT2i), vai tiazolidīndionu, pašreizējo metformīna un/vai SGLT2i, vai tiazolidīndiona devu var turpināt lietot.

Ja semaglutīdu lieto kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu, var apsvērt sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīna devas samazināšanu, lai mazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Lai pielāgotu semaglutīda devu, glikozes līmeņa paškontrole asinīs nav jāveic. Glikozes līmeņa asinīs paškontrole nepieciešama, lai pielāgotu sulfonilurīnvielas atvasinājuma un insulīna devu, īpaši tad, ja tiek sākta semaglutīda lietošana un samazināta insulīna deva. Insulīna devu ieteicams samazināt pakāpeniski.

Izlaista deva
Ja deva ir aizmirsta, šo devu izlaiž un nākamā deva jālieto nākamajā dienā.

Gados vecāki cilvēki
Devas pielāgošana vecuma dēļ nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi
Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pieredze par semaglutīda lietošanu pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā ir ierobežota. Šādus pacientus ārstējot ar iekšķīgi lietojamu semaglutīdu, ir jāievēro piesardzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama devas pielāgošana. Pieredze par semaglutīda lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežota. Lietojot semaglutīdu šo pacientu ārstēšanai, jāievēro piesardzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Rybelsus drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Rybelsus ir tablete iekšķīgai lietošanai vienu reizi dienā.

- Šīs zāles jālieto tukšā dūšā pēc ieteicamā tukšā dūšā pavadītā laika vismaz 8 stundas (skatīt 5.2. apakšpunktu).
- Tablete jānorij vesela, uzdzerot nelielu daudzumu ūdens (līdz pusglāzei ūdens, kas atbilst 120 ml). Tabletes nedrīkst sadalīt, sasmalcināt vai sakošļāt, jo nav zināms, vai tas ietekmē semaglutīda uzsūkšanos.
- Pacientiem jānogaida vismaz 30 minūtes līdz ēšanai, dzeršanai vai citu iekšķīgi lietojamu zāļu lietošanai. Ja nogaida mazāk nekā 30 minūtes, samazinās semaglutīda uzsūkšanās (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Vispārēji

Semaglutīdu nedrīkst lietot pacienti ar 1. tipa cukura diabētu vai diabētiskās ketoacidozes ārstēšanai. No insulīna atkarīgiem pacientiem pēc straujas insulīna lietošanas pārtraukšanas vai devas samazināšanas ziņots par diabētisku ketoacidozi, kad sākta ārstēšana ar GLP-1 receptoru agonistu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nav terapeitiskas pieredzes par pacientiem ar IV funkcionālās klases sastrēguma sirds mazspēju pēc Ņujorkas Sirds slimību asociācijas (*New York Heart Association* — NYHA) klasifikācijas, un tādēļ šādiem pacientiem semaglutīdu lietot nav ieteicams.

Nav terapeitiskas pieredzes par semaglutīda lietošanu pacientiem, kam veikta bariatriskā operācija.

Aspirācija saistībā ar vispārējo anestēziju vai dziļu sedāciju

Ir ziņots par plaušu aspirācijas gadījumiem pacientiem, kuri saņem GLP-1 receptoru agonistus un kuriem veic vispārējo anestēziju vai dziļu sedāciju. Tāpēc pirms procedūru veikšanas ar vispārējo anestēziju vai dziļu sedāciju jāņem vērā lielāks kuņģa satura atlikuma risks, ko izraisa aizkavēta kuņģa iztukšošanās (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ietekme uz kuņģa un zarnu trakta darbību un dehidratācija

GLP-1 receptoru agonistu lietošana var būt saistīta ar blakusparādībām kuņģa-zarnu traktā, kas var izraisīt dehidratāciju, un tas retos gadījumos var izraisīt nieru darbības pasliktināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuri saņem ārstēšanu ar semaglutīdu, jāinformē par iespējamo dehidratācijas risku saistībā ar kuņģa un zarnu trakta blakusparādībām un piesardzības pasākumiem, lai izvairītos no šķidruma trūkuma.

Akūts pankreatīts

Lietojot GLP-1 receptoru agonistus, ir novērots akūts pankreatīts. Pacienti jāinformē par akūtam pankreatītam raksturīgiem simptomiem. Ja ir aizdomas par pankreatītu, semaglutīda lietošana jāpārtrauc; ja tas ir diagnosticēts, semaglutīda lietošanu nedrīkst atsākt.

Hipoglikēmija

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar semaglutīdu kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu, var būt paaugstināts hipoglikēmijas risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Uzsākot ārstēšanu ar semaglutīdu, hipoglikēmijas risku var mazināt, samazinot sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīna devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Diabētiskā retinopātija

Pacientiem ar diabētisko retinopātiju, kuri tiek ārstēti ar insulīnu un subkutāni ievadāmu semaglutīdu, ir novērots paaugstināts diabētiskās retinopātijas komplikāciju attīstības risks, šādu risku nevar izslēgt arī iekšķīgi lietojamam semaglutīdam (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lietojot semaglutīdu pacientiem ar diabētisko retinopātiju, jāievēro piesardzība. Šie pacienti rūpīgi jānovēro un jāārstē saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām. Strauja glikozes kontroles uzlabošanās ir tikusi saistīta ar pārejošu diabētiskās retinopātijas pasliktināšanos, bet nevar izslēgt citus mehānismus. Ilgstoša glikozes līmeņa kontrole samazina diabētiskās retinopātijas risku.

Nav pieredzes par iekšķīgi lietojama semaglutīda 25 mg un 50 mg lietošanu pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu ar nekontrolētu vai potenciāli nestabilu diabētisku retinopātiju.

Nearterītiska priekšējā išēmiskā redzes nerva neiropātija (*non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy* - NAION)

Epidemioloģisko pētījumu dati liecina par paaugstinātu nearterītiskas priekšējās išēmiskās redzes nerva neiropātijas (NAION) risku ārstēšanas ar semaglutīdu laikā. Nav noteikts laika intervāls, kurā pēc ārstēšanas uzsākšanas varētu attīstīties NAION. Ja rodas pēkšņs redzes zudums, jāveic oftalmoloģiskie izmeklējumi un, ja NAION tiek apstiprināta, ārstēšana ar semaglutīdu ir jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Atbildes reakcija uz ārstēšanu

Lai panāktu optimālu semaglutīda iedarbību, ieteicams ievērot dozēšanas shēmu. Ja atbildes reakcija uz ārstēšanu ar semaglutīdu ir zemāka, kā bija paredzēts, ārstējošajam ārstam jāzina, ka semaglutīda uzsūkšanās ir ļoti mainīga un var būt minimāla (2-4% pacientu nebūs nekādas iedarbības), un semaglutīda absolūtā biopieejamība ir zema.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur 23 mg nātrija katrā tabletē, kas ir līdzvērtīgi 1% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Semaglutīds aizkavē kuņģa iztukšošanos, un tas var ietekmēt citu iekšķīgi lietoto zāļu uzsūkšanos.

Semaglutīda ietekme uz citām zālēm

Tiroksīns
Tiroksīna kopējā iedarbība (laukums zem līknes (AUC)) (pielāgojot endogēnajiem līmeņiem) pastiprinājās par 33% pēc levotiroksīna vienas devas lietošanas. Maksimālā iedarbība (C_{max}) nemainījās. Pacientus vienlaikus ārstējot ar semaglutīdu un levotiroksīnu, jāapsver vairogdziedzera darbības rādītāju kontrole.

Varfarīns un citi kumarīna atvasinājumi
Semaglutīds neradīja R un S varfarīna AUC vai C_{max} izmaiņas pēc vienas varfarīna devas lietošanas, un saskaņā ar starptautiskās normalizētās attiecības (*international normalised ratio* — INR) mērījumiem netika konstatētas varfarīna farmakodinamiskās iedarbības klīniski nozīmīgas izmaiņas. Tomēr acenokumarola un semaglutīda vienlaicīgas lietošanas laikā ziņots par INR samazināšanās gadījumiem. Uzsākot semaglutīda terapiju, pacientiem, kuri lieto varfarīnu vai citus kumarīna atvasinājumus, ieteicams bieži kontrolēt INR.

Rosuvastatīns
Lietojot kopā ar semaglutīdu, rosuvastatīna AUC palielinājās par 41% [90% TI: 24; 60]. Pamatojoties uz rosuvastatīna plašo terapeitisko indeksu, iedarbības izmaiņu lielums nav uzskatāms par klīniski nozīmīgu.

Digoksīns, iekšķīgi lietojami pretapaugļošanās līdzekļi, metformīns, furosemīds
Lietojot vienlaikus ar semaglutīdu, nenovēroja digoksīna, iekšķīgi lietojamu pretapaugļošanās līdzekļu (kas satur etinilestradiolu un levonorgestrelu), metformīna vai furosemīda AUC vai C_{max} klīniski nozīmīgas izmaiņas.

Mijiedarbība ar citām zemas biopieejamības zālēm (1%) nav izvērtēta.

Citu zāļu ietekme uz semaglutīdu

Omeprazols
Lietojot kopā ar omeprazolu, nenovēroja semaglutīda AUC vai C_{max} klīniski nozīmīgas izmaiņas.

Pētījumā par semaglutīda farmakokinētiku, lietojot kopā ar piecām citām tabletēm, semaglutīda AUC samazinājās par 34%, un C_{max} — par 32%. Tas liecina, ka vairāku tablešu esamība kuņģī ietekmē semaglutīda uzsūkšanos, ja tās lieto vienā un tajā pašā laikā.
Pacientiem jānogaida vismaz 30 minūtes līdz citu iekšķīgi lietojamu zāļu lietošanai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras tiek ārstētas ar semaglutīdu, ir jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dati par semaglutīda lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Tāpēc semaglutīdu grūtniecības laikā nevajadzētu lietot. Ja paciente plāno grūtniecību vai grūtniecība iestājas, semaglutīda lietošana jāpārtrauc. Ilgā eliminācijas pusperioda dēļ semaglutīda lietošana jāpārtrauc vismaz 2 mēnešus pirms plānotās grūtniecības (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, mātes pienā netika konstatēta izmērāma semaglutīda koncentrācija. Salkaprozāta nātrija sāls bija atrodams mātes pienā, un daži tā metabolīti izdalījās mātes pienā nelielā koncentrācijā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam, tāpēc Rybelsus nedrīkst lietot bērna barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Semaglutīda ietekme uz fertilitāti cilvēkiem nav zināma. Semaglutīds neietekmēja žurku tēviņu auglību. Žurku mātītēm, lietojot devas, kuras tika saistītas ar mātīšu ķermeņa masas samazināšanos, tika novērota pārošanās cikla garuma palielināšanās un neliela ovulāciju skaita samazināšanās (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Semaglutīds neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr var novērot reiboni, galvenokārt devas palielināšanas laikā. Ja rodas reibonis, transportlīdzekļu vadīšana vai mehānismu apkalpošana jāveic piesardzīgi.

Lietojot to kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu, pacientiem jāiesaka ievērot piesardzības pasākumus, lai izvairītos no hipoglikēmijas transportlīdzekļa vadīšanas un mehānismu apkalpošanas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Desmit 3.a fāzes pētījumos semaglutīda viena paša vai kombinācijā ar citām glikozes līmeni pazeminošām zālēm iedarbībai tika pakļauti 5707 pacienti. Ārstēšana ilga no 26 nedēļām līdz

78 nedēļām. Klīniskajos pētījumos visbiežāk novērotās blakusparādības bija kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, tostarp slikta dūša (ļoti bieži), caureja (ļoti bieži) un vemšana (bieži).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā ir norādītas nevēlamās blakusparādības, kuras konstatētas 3. fāzes pētījumos (papildu apraksts sniegts 5.1. apakšpunktā) un pēcreģistrācijas ziņojumos pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Nevēlamo blakusparādību biežums (izņemot diabētiskās retinopātijas komplikācijas un dizestēziju, skatīt zem 1. tabulas) tika noteikts pēc 3.a fāzes pētījumu kopējiem datiem, neiekļaujot kardiovaskulāro iznākumu pētījumu.

Tālāk norādītās blakusparādības ir sakārtotas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un absolūtā biežuma. Biežums definēts šādi: ļoti bieži (≥ 1/10); bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10); retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100); reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000); ļoti reti (< 1/10 000) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Perorālā semaglutīda nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	**Ļoti bieži**	**Bieži**	**Retāk**	**Reti**	**Ļoti reti**	**Nav zināms**
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība[c]	Anafilaktiska reakcija		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipoglikēmija, lietojot kopā ar insulīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu[a]	Hipoglikēmija, lietojot kopā ar citiem perorāliem pretdiabēta līdzekļiem[a] Samazināta ēstgriba				
Nervu sistēmas traucējumi		Reibonis Dizestēzija[e] Galvassāpes	Disgeizija			
Acu bojājumi		Diabētiskās retinopātijas komplikācijas[b]			Nearterītiska priekšējā išēmiskā redzes nerva neiropātija (NAION)	
Sirds funkcijas traucējumi			Paātrināta sirdsdarbība			
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša Caureja	Vemšana Sāpes vēderā Vēdera uzpūšanās Aizcietējums Dispepsija	Atraugas Aizkavēta kuņģa iztukšošanās	Akūts pankreatīts		Zarnu obstrukcija[d,f]

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināms
		Gastrīts Gastroezofagēlā atviļņa slimība Meteorisms				
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi			Holelitiāze			
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Nogurums				
Izmeklējumi		Paaugstināts lipāzes līmenis Paaugstināts amilāzes līmenis	Ķermeņa masas samazināšanās			

[a)] Hipoglikēmija definēta kā glikozes līmenis asinīs < 3,0 mmol/l vai < 54 mg/dl.
[b)] Diabētiskās retinopātijas komplikācijas ir šādu pazīmju kombinācija: tīklenes fotokoagulācija, ārstēšana ar intravitreāliem līdzekļiem, asinsizplūdumi stiklveida ķermenī, ar cukura diabētu saistīts aklums (retāk). Biežums noteikts pēc kardiovaskulāro iznākumu pētījuma datiem, subkutāni lietojot semaglutīdu, taču nevar izslēgt, ka konstatēto diabētiskās retinopātijas komplikāciju risks attiecas arī uz Rybelsus.
[c)] Grupēts termins, kas aptver arī ar paaugstinātu jutību saistītas blakusparādības, piemēram, izsitumus un nātreni.
[d)] No pēcreģistrācijas ziņojumiem.
e) Biežums ir balstīts uz PIONEER PLUS pētījuma rezultātiem par 25 mg un 50 mg. Lai iegūtu plašāku informāciju, lūdzu, skatiet apakšvirsrakstu "dizestēzija".
[f)] Grupēts termins, kas aptver vēlamos terminus "zarnu obstrukcija", "ileuss", "tievās zarnas obstrukcija".

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hipoglikēmija
Smaga hipoglikēmija galvenokārt tika novērota, lietojot semaglutīdu kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu (< 0,1% pētāmo personu, < 0,001 gadījums/pacientgadā) vai insulīnu (1,1% pētāmo personu, 0,013 gadījumi/pacientgadā). Dažas epizodes (0,1% pētāmo personu, 0,001 gadījums/pacientgadā) novēroja, lietojot semaglutīdu kombinācijā ar citiem perorāliem pretdiabēta līdzekļiem, kuri nebija sulfonilurīnvielas atvasinājumi.

Kuņģa-zarnu trakta blakusparādības
Lietojot semaglutīdu, slikta dūša radās 15% pacientu, caureja - 10% un vemšana - 7% pacientu. Vairumā gadījumu reakcijas bija vieglas līdz vidēji smagas un īslaicīgas. Notikumu dēļ ārstēšanu pārtrauca 4% pētāmo personu. Par notikumiem visbiežāk ziņots pirmo ārstēšanas mēnešu laikā.

Kad pētījumā PIONEER PLUS pacienti tika ārstēti ar semaglutīda 25 mg un 50 mg devām, slikta dūša bija attiecīgi 27% un 27% pacientu, caureja bija attiecīgi 13% un 14% pacientu, un vemšana bija attiecīgi 17% un 18% pacientu. Šādu notikumu dēļ ārstēšana bija jāpārtrauc attiecīgi 6% un 8% pacientu.

Vairumā gadījumu minētās reakcijas bija vieglas vai vidēji smagas un īslaicīgas. Par minētajiem notikumiem visbiežāk ir ziņots devu palielināšanas laikā ārstēšanas pirmajos mēnešos.

3.a fāzes klīniskajos pētījumos ziņots ar izvērtējumu apstiprināts akūts pankreatīts semaglutīda (<0,1%) grupā un salīdzinājuma zāļu grupā (0,2%). Kardiovaskulāro iznākumu pētījumā PIONEER 6 ar izvērtējumu apstiprināta akūta pankreatīta biežums bija 0,1% semaglutīda grupā un 0,2% placebo grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu). 3.b fāzes kardiovaskulāro iznākumu pētījumā SOUL ar izvērtējumu apstiprināta akūta pankreatīta biežums bija 0,4% semaglutīda grupā un 0,4% placebo grupā.

Diabētiskās retinopātijas komplikācijas
Klīniskajā pētījumā, kurš ilga 2 gadus, subkutāni lietojot semaglutīdu, pētīja 3297 pacientus ar 2. tipa cukura diabētu, kuriem ir augsts kardiovaskulārais risks, kuri ilgi slimo ar cukura diabētu un kuriem ir slikti kontrolēts glikozes līmenis asinīs. Šajā pētījumā izskatītie diabētiskās retinopātijas komplikāciju notikumi vairāk radās ar subkutāni lietojamu semaglutīdu (3,0%) ārstētiem pacientiem nekā placebo grupā (1,8%). To novēroja ar insulīnu ārstētiem pacientiem ar jau zināmu diabētisko retinopātiju. Ārstēšanas rezultātu atšķirība parādījās agri un pastāvēja visā pētījuma laikā. Sistemātiski diabētiskās retinopātijas komplikācija tika izvērtēta tikai kardiovaskulāro iznākumu pētījumā, lietojot subkutāni semaglutīdu. Klīniskajos pētījumos ar Rybelsus, kuri ilga līdz 18 mēnešiem, iekļaujot 6352 pacientus ar 2. tipa cukura diabētu, ar diabētisko retinopātiju saistītas nevēlamas blakusparādības novēroja līdzīgās proporcionālajās daļās pacientiem, kas tika ārstēti ar semaglutīdu (4,2%), un salīdzinājuma zāļu grupās (3,8%).

Nearterītiska priekšējā išēmiskā redzes nerva neiropātija (NAION)
Vairāku lielu epidemioloģisko pētījumu rezultāti liecina, ka semaglutīda iedarbība pieaugušajiem ar 2. tipa cukura diabētu ir saistīta ar aptuveni divas reizes lielāku NAION rašanās relatīvo risku, kas atbilst apmēram vienam papildu gadījumam 10 000 ārstēšanas persongados.

Imūngenitāte
Tā kā olbaltumvielas vai peptīdus saturošām zālēm var būt imūngēniskas īpašības, pēc ārstēšanas ar semaglutīdu pacientiem var izveidoties antivielas. To pacientu proporcionālā daļa, kuriem bija pozitīvs testa rezultāts attiecībā uz antivielām pret semaglutīdu jebkurā laikā pēc mērījumiem sākumstāvoklī, bija maza (0,5%), un pētījuma beigās nevienam pacientam netika noteiktas neitralizējošas antivielas pret semaglutīdu vai antivielas pret semaglutīdu ar endogēnu GLP-1 neitralizējošu iedarbību.

Sirdsdarbības paātrināšanās
Lietojot GLP-1 receptoru agonistus, ir novērota sirdsdarbības paātrināšanās. 3.a fāzes pētījumos ar Rybelsus ārstētajiem pacientiem novēroja vidējās izmaiņas par 0–4 sitieniem minūtē (sit./min), salīdzinot ar sākotnējo rādītāju no 69 līdz 76.

Dizestēzija
Ziņots, ka notikumi, kuri saistīti ar klīnisko ainu, kurai raksturīgas ādas sajūtu pārmaiņas, piemēram, parestēzijas, ādas sāpīgums, ādas jutīgums, dizestēzija, un ādas dedzināšanas sajūta, ir novēroti 2,1% un 5,2% pacientu, kuri tika ārstēti ar attiecīgi iekšķīgi lietojamu semaglutīda 25 mg vai 50 mg devu. Šie gadījumi bija viegli vai vidēji smagi, un vairums pacientu atveseļojās, turpinot terapiju.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos semaglutīda pārdozēšanas iedarbību var saistīt ar kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumiem. Pārdozēšanas gadījumā jāsāk pacienta klīniskām pazīmēm un simptomiem atbilstoša balstterapija. Ņemot vērā semaglutīda ilgstošo aptuveni 1 nedēļu ilgo eliminācijas pusperiodu, var būt

nepieciešama ilgstoša šo simptomu novērošana un ārstēšana (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav īpaša antidota, ko lietot semaglutīda pārdozēšanas gadījumā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai, glikagonam līdzīgā peptīda-1 (GLP-1) analogi, ATĶ kods: A10BJ06

Darbības mehānisms

Semaglutīds ir GLP-1 analogs ar 94% sekvences homoloģiju ar cilvēka GLP-1. Semaglutīds darbojas kā GLP-1 receptora agonists, kurš selektīvi saistās pie GLP-1 receptora, dabīgā GLP-1 mērķa, aktivizējot to.

GLP-1 ir fizioloģisks hormons, kurš dažādi iedarbojas uz glikozes līmeņa un ēstgribas regulēšanu un kardiovaskulāro sistēmu. GLP-1 receptori īpaši ietekmē ar glikozes līmeni un ēstgribu saistītās reakcijas, kuras notiek aizkuņģa dziedzerī un smadzenēs.

Semaglutīds samazina glikozes līmeni asinīs no glikozes atkarīgā veidā, veicinot insulīna sekrēciju un samazinot glikagona sekrēciju, ja glikozes līmenis asinīs ir augsts. Mehānisms, ar kādu tiek pazemināts glikozes līmenis asinīs, ietver arī nelielu kuņģa iztukšošanās aizkavēšanu īsi pēc ēšanas. Hipoglikēmijas laikā semaglutīds mazina insulīna sekrēciju un nevājina glikagona sekrēciju. Semaglutīda darbības mehānisms nav atkarīgs no ievadīšanas veida.

Semaglutīds samazina ķermeņa masu un ķermeņa tauku daudzumu, samazinot uzņemto enerģiju, kas ietver ēstgribas samazināšanos kopumā. Papildus semaglutīds samazina vēlmi pēc uztura ar augstu tauku saturu.

GLP-1 receptoru mehānismi darbojas sirds muskulī, asinsvados, imūnsistēmā un nierēs. Klīniskajos pētījumos konstatēts, ka semaglutīdam ir labvēlīga ietekme uz lipīdu līmeni plazmā, ka tas pazemina sistolisko asinsspiedienu un mazina iekaisuma procesus. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka, kavējot aortas pangu attīstību un samazinot iekaisumu pangās, semaglutīds vājina aterosklerozes attīstību.

Semaglutīda kardiovaskulāro risku samazinošās iedarbības mehānisms, visticamāk, ir daudzfaktoriāls, daļēji saistīts ar HbA_{1c} līmeņa pazeminināšanos un ietekmi uz zināmiem sirds-nieru-vielmaiņas riska faktoriem, kas ietver asinsspiediena un ķermeņa masas samazināšanos, lipīdu profila un nieru darbības uzlabošanos un pretiekaisuma iedarbību, ko apliecina augsti jutīga CRO (hsCRP) līmeņa pazeminināšanās. Precīzs kardiovaskulārā riska samazināšanas mehānisms nav noteikts.

Farmakodinamiskā iedarbība

Tālāk aprakstītie iekšķīgi lietota semaglutīda farmakodinamiskie rādītāji tika novērtēti pēc 12 nedēļu ilgas ārstēšanas.

Glikozes līmenis tukšā dūšā un pēc ēšanas
Semaglutīds samazina glikozes līmeni tukšā dūšā un pēc ēšanas. Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu ārstēšana ar semaglutīdu, salīdzinot ar placebo, izraisīja glikozes līmeņa relatīvo samazināšanos tukšā dūšā par 22% [13; 30] un pēc ēšanas - par 29% [19; 37].

Glikagona sekrēcija
Semaglutīds samazina glikagona līmeni pēc ēšanas. Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu semaglutīda lietošana izraisīja šādu glikagona līmeņa rādītāju relatīvo samazināšanos, salīdzinot ar placebo: glikagona atbildes reakcija pēc ēšanas par 29% [15; 41].

Kuņģa iztukšošanās
Semaglutīds izraisa agrīnas kuņģa iztukšošanās pēc ēšanas nelielu aizkavēšanos, ar zemāku paracetamola iedarbību (AUC_{0-1h}) 31% [13; 46] pirmajā stundā pēc ēšanas, tādējādi samazinot ātrumu, ar kādu glikoze nokļūst asinsritē pēc ēšanas.

Lipīdu līmenis tukšā dūšā un pēc ēšanas
Semaglutīds, salīdzinot ar placebo, samazināja triglicerīdu un ļoti zema blīvuma lipoproteīnu (ĻZBL) holesterīna līmeni tukšā dūšā attiecīgi par 19% [8; 28] un 20% [5; 33]. Triglicerīdu un ĻZBL holesterīna līmeņa pēc ēšanas atbildes reakcija uz maltīti ar augstu tauku saturu samazinājās attiecīgi par 24% [9; 36] un 21% [7; 32]. ApoB48 līmenis samazinājās tukšā dūšā un pēc ēšanas attiecīgi par 25% [2; 42] un 30% [15; 43].

Klīniskā efektivitāte un drošums

Rybelsus efektivitāte un drošums tika novērtēts astoņos randomizētos kontrolētos 3.a fāzes pētījumos visā pasaulē. 3.a fāzes pētījumi tika veikti par 3 mg, 7 mg un 14 mg semaglutīdu saturošām tabletēm, kas ir bioekvivalentas, attiecīgi, 1,5 mg, 4 mg un 9 mg semaglutīda tabletēm. Septiņos pētījumos primārais mērķis bija glikēmiskās efektivitātes novērtēšana, vienā pētījumā (PIONEER 6) primārais mērķis bija kardiovaskulāro iznākumu novērtēšana.

Pētījumos piedalījās 8842 randomizēti pacienti ar 2. tipa cukura diabētu (5169 ārstēja ar semaglutīdu), tostarp 1165 pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem. Pacientu vidējais vecums bija 61 gads (diapazons no 18 līdz 92 gadiem), 40% pacientu bija ≥ 65 gadus veci un 8% pacientu bija ≥ 75 gadus veci. Semaglutīda efektivitāti salīdzināja ar placebo vai aktīvajām kontrolēm (sitagliptīnu, empagliflozīnu un liraglutīdu).

Semaglutīda 25 mg un 50 mg vienu reizi dienā lietošanas efektivitāte un drošums tika novērtēti 3.b fāzes pētījumā (PIONEER PLUS), kurā piedalījās 1606 randomizēti pacienti.

Kardiovaskulāro iznākumu 3.b fāzes pētījums (SOUL), kurā piedalījās 9650 pacienti, tika veikts, lai pierādītu, ka pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un pierādītu kardiovaskulāru slimību un/vai hronisku nieru slimību, papildus standartaprūpei lietojot iekšķīgi semaglutīdu, samazinās nozīmīgu nevēlamu kardiovaskulāru notikumu (NNKN) risks salīdzinājumā ar placebo.

Semaglutīda efektivitāti neietekmēja sākumstāvokļa rādītāji: vecums, dzimums, rase, etniskā piederība, ķermeņa masa, ĶMI, cukura diabēta ilgums, kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas slimība un nieru darbības traucējumu smaguma pakāpe.

Pētījums PIONEER 1 — monoterapija
Dubultmaskētā pētījumā, kurš ilga 26 nedēļas, 703 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, kas netiek atbilstoši kontrolēts ar diētu un fiziskajām aktivitātēm, tika randomizēti semaglutīda 3 mg, semaglutīda 7 mg, semaglutīda 14 mg vai placebo lietošanai vienu reizi dienā.

2. tabula. 26 nedēļas ilga monoterapijas pētījuma, kurā semaglutīdu salīdzina ar placebo (PIONEER 1), rezultāti

	Semaglutīds 7 mg	**Semaglutīds 14 mg**	**Placebo**
Pilnās analīzes kopa (N)	175	175	178
HbA_{1c} (%)			
Sākumrādītājs	8,0	8,0	7,9
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-1,2	-1,4	-0,3
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo[1] [95% TI]	-0,9 [-1,1; -0,6]*	-1,1 [-1,3; -0,9]*	-
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%	69[§]	77[§]	31
TDG (mmol/l)			

	Semaglutīds 7 mg	Semaglutīds 14 mg	Placebo
Sākumrādītājs	9,0	8,8	8,9
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-1,5	-1,8	-0,2
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo[1] [95% TI]	-1,4 [-1,9; -0,8][§]	-1,6 [-2,1; -1,2][§]	-
Ķermeņa masa (kg)			
Sākumrādītājs	89,0	88,1	88,6
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-2,3	-3,7	-1,4
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo[1] [95% TI]	-0,9 [-1,9; 0,1]	-2,3 [-3,1; -1,5]*	-

[1] Neatkarīgi no ārstēšanas pārtraukšanas vai glābējzāļu lietošanas sākšanas (sakarību kombinācijas modelis, izmantojot daudzkārtīgu trūkstošo vērtību aprēķināšanu). * p< 0,001 (nekoriģēts divpusējs) pārākuma novērtēšanai, kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai. § p< 0,05, nav kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai; pacientiem, kuri sasniedza HbA_{1c} < 7,0%, p vērtība attiecas uz iespējamību attiecību.

Pētījums PIONEER 2 — semaglutīds salīdzinājumā ar empagliflozīnu, abi kombinācijā ar metformīnu
Atklātā pētījumā, kurš ilga 52 nedēļas, 822 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu tika randomizēti semaglutīda 14 mg lietošanai vienu reizi dienā vai empagliflozīna 25 mg lietošanai vienu reizi dienā, abi kombinācijā ar metformīnu.

3. tabula. 52 nedēļas ilga pētījuma, kurā semaglutīdu salīdzina ar empagliflozīnu (PIONEER 2), rezultāti

	Semaglutīds 14 mg	Empagliflozīns 25 mg
Pilnās analīzes kopa (N)	411	410
26. nedēļa		
HbA_{1c} (%)		
Sākumrādītājs	8,1	8,1
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-1,3	-0,9
Atšķirība salīdzinājumā ar empagliflozīnu[1] [95% TI]	-0,4 [-0,6; -0,3]*	-
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%	67[§]	40
TDG (mmol/l)		
Sākumrādītājs	9,5	9,7
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-2,0	-2,0
Atšķirība salīdzinājumā ar empagliflozīnu[1] [95% TI]	0,0 [-0,2; 0,3]	-
Ķermeņa masa (kg)		
Sākumrādītājs	91,9	91,3
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-3,8	-3,7
Atšķirība salīdzinājumā ar empagliflozīnu[1] [95% TI]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
52. nedēļa		
HbA_{1c} (%)		
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-1,3	-0,9
Atšķirība salīdzinājumā ar empagliflozīnu[1] [95% TI]	-0,4 [-0,5; -0,3][§]	-
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%	66[§]	43
Ķermeņa masa (kg)		
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-3,8	-3,6
Atšķirība salīdzinājumā ar empagliflozīnu[1] [95% TI]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

[1] Neatkarīgi no ārstēšanas pārtraukšanas vai glābējzāļu lietošanas sākšanas (sakarību kombinācijas modelis, izmantojot daudzkārtīgu trūkstošo vērtību aprēķināšanu). * p< 0,001 (nekoriģēts divpusējs) pārākuma novērtēšanai, kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai. § p< 0,05, nav kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai; pacientiem, kuri sasniedza HbA_{1c} < 7,0%, p vērtība attiecas uz iespējamību attiecību.

Pētījums PIONEER 3 — semaglutīds salīdzinājumā ar sitagliptīnu, abi kombinācijā ar metformīnu vai metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu
Dubultmaskētā divkārtslēptā pētījumā, kurš ilga 78 nedēļas, 1864 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu tika randomizēti semaglutīda 3 mg, semaglutīda 7 mg, semaglutīda 14 mg vai sitagliptīna 100 mg lietošanai vienu reizi dienā, visos gadījumos kombinācijā ar vienu pašu metformīnu vai metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu. HbA_{1c} un ķermeņa masas samazināšanās saglabājās visu pētījuma laiku — 78 nedēļas.

4. tabula. 78 nedēļas ilga pētījuma, kurā semaglutīdu salīdzina ar sitagliptīnu (PIONEER 3), rezultāti

	Semaglutīds 7 mg	**Semaglutīds 14 mg**	**Sitagliptīns 100 mg**
Pilnās analīzes kopa (N)	465	465	467
26. nedēļa			
HbA_{1c} (%)			
Sākumrādītājs	8,4	8,3	8,3
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-1,0	-1,3	-0,8
Atšķirība salīdzinājumā ar sitagliptīnu[1] [95% TI]	-0,3 [-0,4; -0,1][*]	-0,5 [-0,6; -0,4][*]	-
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%	44[§]	56[§]	32
TDG (mmol/l)			
Sākumrādītājs	9,4	9,3	9,5
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-1,2	-1,7	-0,9
Atšķirība salīdzinājumā ar sitagliptīnu[1] [95% TI]	-0,3 [-0,6; 0,0][§]	-0,8 [-1,1; -0,5][§]	-
Ķermeņa masa (kg)			
Sākumrādītājs	91,3	91,2	90,9
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-2,2	-3,1	-0,6
Atšķirība salīdzinājumā ar sitagliptīnu[1] [95% TI]	-1,6 [-2,0; -1,1][*]	-2,5 [-3,0; -2,0][*]	-
78. nedēļa			
HbA_{1c} (%)			
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-0,8	-1,1	-0,7
Atšķirība salīdzinājumā ar sitagliptīnu[1] [95% TI]	-0,1 [-0,3; -0,0]	-0,4 [-0,6; -0,3][§]	-
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%	39[§]	45[§]	29
Ķermeņa masa (kg)			
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-2,7	-3,2	-1,0
Atšķirība salīdzinājumā ar sitagliptīnu[1] [95% TI]	-1,7 [-2,3; -1,0][§]	-2,1 [-2,8; -1,5][§]	-

[1] Neatkarīgi no ārstēšanas pārtraukšanas vai glābējzāļu lietošanas sākšanas (sakarību kombinācijas modelis, izmantojot daudzkārtīgu trūkstošo vērtību aprēķināšanu). [*] p< 0,001 (nekoriģēts divpusējs) pārākuma novērtēšanai, kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai. [§] p< 0,05, nav kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai; pacientiem, kuri sasniedza HbA_{1c} < 7,0%, p vērtība attiecas uz iespējamību attiecību.

Pētījums PIONEER 4 — semaglutīds salīdzinājumā ar liraglutīdu un placebo, visos gadījumos kombinācijā ar metformīnu vai metformīnu un SGLT2 inhibitoru
Dubultmaskētā divkārtslēptā pētījumā, kurš ilga 52 nedēļas, 711 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu tika randomizēti semaglutīda 14 mg, liraglutīda 1,8 mg subkutānas injekcijas vai placebo lietošanai vienu reizi dienā, visos gadījumos kombinācijā ar metformīnu vai metformīnu un SGLT2 inhibitoru.

5. tabula. 52 nedēļas ilga pētījuma, kurā semaglutīdu salīdzina ar liraglutīdu un placebo (PIONEER 4), rezultāti

	Semaglutīds 14 mg	**Liraglutīds 1,8 mg**	**Placebo**
Pilnās analīzes kopa (N)	285	284	142
26. nedēļa			
HbA_{1c} (%)			
Sākumrādītājs	8,0	8,0	7,9
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-1,2	-1,1	-0,2
Atšķirība salīdzinājumā ar liraglutīdu[1] [95% TI]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-	-
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo[1] [95% TI]	-1,1 [-1,2; -0,9]*	-	-
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%	68[§,a]	62	14
TDG (mmol/l)			
Sākumrādītājs	9,3	9,3	9,2
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-2,0	-1,9	-0,4
Atšķirība salīdzinājumā ar liraglutīdu[1] [95% TI]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo[1] [95% TI]	-1,6 [-2,0; -1,3][§]	-	-
Ķermeņa masa (kg)			
Sākumrādītājs	92,9	95,5	93,2
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-4,4	-3,1	-0,5
Atšķirība salīdzinājumā ar liraglutīdu[1] [95% TI]	-1,2 [-1,9; -0,6]*	-	-
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo[1] [95% TI]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-
52. nedēļa			
HbA_{1c} (%)			
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-1,2	-0,9	0,2
Atšķirība salīdzinājumā ar liraglutīdu[1] [95% TI]	-0,3 [-0,5; -0,1][§]	-	-
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo[1] [95% TI]	-1,0 [-1,2; -0,8][§]	-	-
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%	61[§,a]	55	15
Ķermeņa masa (kg)			
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-4,3	-3,0	-1,0
Atšķirība salīdzinājumā ar liraglutīdu[1] [95% TI]	-1,3 [-2,1; -0,5][§]	-	-
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo[1] [95% TI]	-3,3 [-4,3; -2,4][§]	-	-

[1] Neatkarīgi no ārstēšanas pārtraukšanas vai glābējzāļu lietošanas sākšanas (sakarību kombinācijas modelis, izmantojot daudzkārtīgu trūkstošo vērtību aprēķināšanu). * p< 0,001 (nekoriģēts divpusējs) pārākuma novērtēšanai, kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai. § p< 0,05, nav kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai; pacientiem, kuri sasniedza HbA_{1c} < 7,0%, p vērtība attiecas uz iespējamību attiecību.

Pētījums PIONEER 5 — semaglutīds salīdzinājumā ar placebo, abi kombinācijā ar vienu pašu bazālo insulīnu, metformīnu un bazālo insulīnu vai metformīnu un/vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem

Dubultmaskētā pētījumā, kurš ilga 26 nedēļas, 324 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ 30–59 ml/min/1,73 m^2) tika randomizēti semaglutīda

14 mg vai placebo lietošanai vienu reizi dienā. Pētījuma zāles nozīmēja papildus pacienta stabilajai pretdiabēta ārstēšanas shēmai pirms pētījuma.

6. tabula. 26 nedēļas ilga pētījuma, kurā semaglutīdu salīdzina ar placebo pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (PIONEER 5), rezultāti

	Semaglutīds 14 mg	**Placebo**
Pilnās analīzes kopa (N)	163	161
HbA_{1c} (%)		
Sākumrādītājs	8,0	7,9
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-1,0	-0,2
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo[1] [95% TI]	-0,8 [-1,0; -0,6][*]	-
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%	58[§]	23
TDG (mmol/l)		
Sākumrādītājs	9,1	9,1
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-1,5	-0,4
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo[1] [95% TI]	-1,2 [-1,7; -0,6][§]	-
Ķermeņa masa (kg)		
Sākumrādītājs	91,3	90,4
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-3,4	-0,9
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo[1] [95% TI]	-2,5 [-3,2; -1,8][*]	-

[1] Neatkarīgi no ārstēšanas pārtraukšanas vai glābējzāļu lietošanas sākšanas (sakarību kombinācijas modelis, izmantojot daudzkārtīgu trūkstošo vērtību aprēķināšanu). [*] p< 0,001 (nekoriģēts divpusējs) pārākuma novērtēšanai, kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai. [§] p< 0,05, nav kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai; pacientiem, kuri sasniedza HbA_{1c} < 7,0%, p vērtība attiecas uz iespējamību attiecību.

Pētījums PIONEER 7 — semaglutīds salīdzinājumā ar sitagliptīnu, abi kombinācijā ar metformīnu, SGLT2 inhibitoriem, sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai tiazolidīndionu. Elasīgā devas pielāgošanas pētījums

Atklātā pētījumā, kurš ilga 52 nedēļas, 504 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu tika randomizēti semaglutīda (elasīga devas pielāgošana 3 mg, 7 mg un 14 mg vienu reizi dienā) vai sitagliptīna 100 mg lietošanai vienu reizi dienā, visos gadījumos kombinācijā ar 1–2 iekšķīgi lietojamām glikozes līmeni pazeminošām zālēm (metformīnu, SGLT2 inhibitoriem, sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai tiazolidīndionu). Semaglutīda devu pielāgoja ik pēc 8 nedēļām atbilstoši pacienta glikēmiskajai atbildes reakcijai un panesamībai. Sitagliptīna 100 mg deva bija nemainīga. Semaglutīda efektivitāti un drošumu novērtēja 52. nedēļā.

52. nedēļā ar semaglutīdu 3 mg, 7 mg un 14 mg ārstēto pacientu proporcionālā daļa bija attiecīgi apmēram 10%, 30% un 60%.

7. tabula. 52 nedēļas ilga elastīga devas pielāgošanas pētījuma, kurā semaglutīdu salīdzina ar sitagliptīnu (PIONEER 7), rezultāti

	Semaglutīds Elastīgi pielāgojama deva	**Sitagliptīns 100 mg**
Pilnās analīzes kopa (N)	253	251
HbA_{1c} (%)		
Sākumrādītājs	8,3	8,3
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%[1]	58*	25
Ķermeņa masa (kg)		
Sākumrādītājs	88,9	88,4
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-2,6	-0,7
Atšķirība salīdzinājumā ar sitagliptīnu[1] [95% TI]	-1,9 [-2,6; -1,2]*	-

[1] Neatkarīgi no ārstēšanas pārtraukšanas (16,6% pacientu, kuri lietoja semaglutīda elastīgi pielāgojamu devu, un 9,2% pacientu, kuri lietoja sitagliptīnu, no tiem attiecīgi 8,7% un 4,0% iemesls bija nevēlamās blakusparādības) vai glābējzāļu

lietošanas sākšanas (sakarību kombinācijas modelis, izmantojot daudzkārtīgu trūkstošo vērtību aprēķināšanu). * p< 0,001 (nekoriģēts divpusējs) pārākuma novērtēšanai, kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai (pacientiem, kuri sasniedza HbA_{1c} < 7,0%, p vērtība attiecas uz iespējamību attiecību).

Pētījums PIONEER 8 — semaglutīds salīdzinājumā ar placebo, abi kombinācijā ar insulīnu un ar metformīnu vai bez tā

Dubultmaskētā pētījumā, kurš ilga 52 nedēļas, 731 pacients ar 2. tipa cukura diabētu, kas netiek atbilstoši kontrolēts ar insulīnu (bazālo, bazālo/*bolus* vai rūpnieciski sajauktu) un metformīnu vai bez tā, tika randomizēti semaglutīda 3 mg, semaglutīda 7 mg, semaglutīda 14 mg vai placebo lietošanai vienu reizi dienā.

8. tabula. 52 nedēļas ilga pētījuma, kurā semaglutīdu salīdzina ar placebo kombinācijā ar insulīnu (PIONEER 8), rezultāti

	Semaglutīds 7 mg	**Semaglutīds 14 mg**	**Placebo**
Pilnās analīzes kopa (N)	182	181	184
26. nedēļa (insulīna deva, nepārsniedzot sākotnējo līmeni)			
HbA_{1c} (%)			
Sākumrādītājs	8,2	8,2	8,2
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-0,9	-1,3	-0,1
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo[1] [95% TI]	-0,9 [-1,1; -0,7]*	-1,2 [-1,4; -1,0]*	-
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%	43[§]	58[§]	7
TDG (mmol/l)			
Sākumrādītājs	8,5	8,3	8,3
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-1,1	-1,3	0,3
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo[1] [95% TI]	-1,4 [-1,9; -0,8][§]	-1,6 [-2,2; -1,1][§]	-
Ķermeņa masa (kg)			
Sākumrādītājs	87,1	84,6	86,0
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-2,4	-3,7	-0,4
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo[1] [95% TI]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-
52. nedēļa (neierobežota insulīna deva)[+]			
HbA_{1c} (%)			
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-0,8	-1,2	-0,2
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo[1] [95% TI]	-0,6 [-0,8; -0,4][§]	-0,9 [-1,1; -0,7][§]	-
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} <7,0%	40[§]	54[§]	9
Ķermeņa masa (kg)			
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumrādītāju[1]	-2,0	-3,7	0,5
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo[1] [95% TI]	-2,5 [-3,6; -1,4][§]	-4,3 [-5,3; -3,2][§]	-

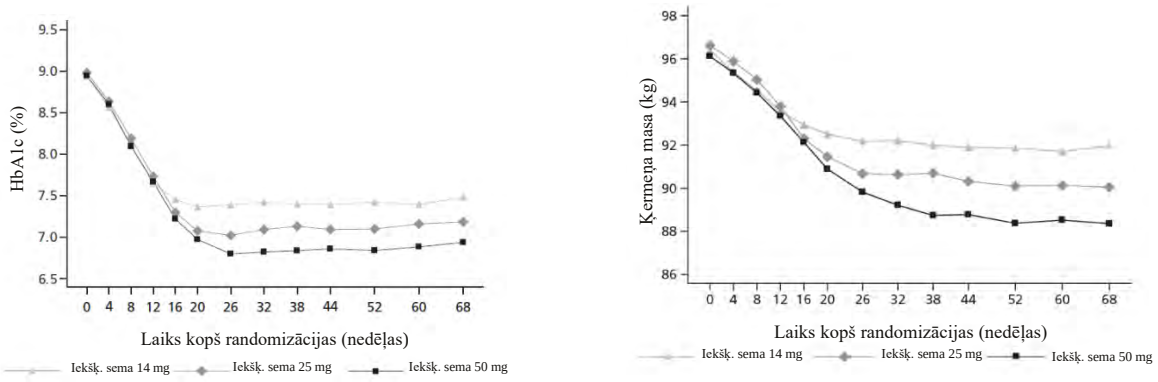
[1] Neatkarīgi no ārstēšanas pārtraukšanas vai glābējzāļu lietošanas sākšanas (sakarību kombinācijas modelis, izmantojot daudzkārtīgu trūkstošo vērtību aprēķināšanu). * p< 0,001 (nekoriģēts divpusējs) pārākuma novērtēšanai, kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai. § p< 0,05, nav kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai; pacientiem, kuri sasniedza HbA_{1c} < 7,0%, p vērtība attiecas uz iespējamību attiecību). + 52. nedēļā insulīna kopējā diena deva bija statistiski nozīmīgi mazāka, lietojot semaglutīdu, salīdzinājumā ar placebo.

Pētījums PIONEER PLUS par semaglutīda 25 mg un 50 mg devu efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar vienu reizi dienā lietotas semaglutīda 14 mg devas efektivitāti un drošumu pētāmām personām ar 2. tipa cukura diabētu

68 nedēļas ilga dubultmaskēta klīniskā pētījuma laikā 1606 pacienti, kuriem bija 2. tipa cukura diabēts, un kuri saņēma stabilas 1–3 perorālo pretdiabēta līdzekļu (metformīna, sulfonilurīnvielas atvasinājumu, SGLT-2 inhibitoru vai DPP-4 inhibitoru*) devas, tika randomizēti iedalīti semaglutīda 14 mg, 25 mg vai 50 mg vienu reizi dienā uzturošās devas saņemšanai.

* Randomizēšanas laikā bija jāpārtrauc DPP-4 inhibitoru lietošana.

Salīdzinājumā ar ārstēšanu, lietojot semaglutīda 14 mg devu, ārstēšana ar vienu reizi dienā lietotām semaglutīda 25 mg un 50 mg dienas devām bija pārāka, pazeminot HbA_{1c} līmeni un samazinot ķermeņa masu (skatīt 9. tabulu). Līdz 68. nedēļas beigām novēroto noturīgo ietekmi uz HbA_{1c} līmeni un ķermeņa masu pamato iegūtie dati par perorālo semaglutīda 14 mg, 25 mg un 50 mg devu lietošanu (skatīt 1.attēlu).



1. attēls. HbA_{1c} līmeņa un ķermeņa masas (kg) vidējās pārmaiņas no pētījuma sākuma līdz tā 68. nedēļai

9. tabula. 52 nedēļas ilga pētījuma, kurā 25 mg un 50 mg lielu semaglutīda devu lietošanu salīdzina ar 14 mg lielu semaglutīda devu lietošanu (PIONEER PLUS), rezultāti

	Semaglutīds pa 14 mg[2] (bioekvivalents 9 mg devai)	**Semaglutīds pa 25 mg**	**Semaglutīds pa 50 mg**
Pilnā analizējamā kopa (n)	536	535	535
52. nedēļa			
HbA_{1c} (%)			
Sākotnējais līmenis	8,9	9,0	8,9
Sākotnējā līmeņa pārmaiņas[1]	-1,5	-1,8	-2,0
Atšķirība salīdzinājumā ar Rybelsus 14 mg [1] [95% TI]		-0,27 [-0,42; -0,12]*	-0,53 [-0,68; -0,38]*
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} < 7,0%	39,0[§]	50,5[§]	63,0[§]
To pacientu īpatsvars (%), kuri sasniedza HbA_{1c} ≤ 6,5%	25,8[§]	39,6[§]	51,2[§]
TDG (mmol/l)			
Sākotnējais TDG līmenis	10,8	11,0	10,8
Sākotnējā līmeņa pārmaiņas[1]	-2,3	-2,8	-3,2
Atšķirība salīdzinājumā ar Rybelsus 14 mg [1] [95% TI]		-0,46 [-0,79; -0,13][§]	-0,82 [-1,15; -0,49][§]
Ķermeņa masa (kg)			
Sākotnējā ķermeņa masa	96,4	96,6	96,1
Sākotnējās ķermeņa masas pārmaiņas[1]	-4,4	-6,7	-8,0
Atšķirība salīdzinājumā ar Rybelsus 14 mg [1] [95% TI]		-2,32 [-3,11; 1,53]*	-3,63 [-4,42; -2,84]*

[1] Neatkarīgi no ārstēšanas pārtraukšanas vai glābējzāļu lietošanas sākšanas (sakarību kombinācijas modelis, izmantojot daudzkārtīgu trūkstošo vērtību aprēķināšanu). * p < 0,001 (nekoriģēts divpusējs) pārākuma novērtēšanai, kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai. § p< 0,05, nav kontrolēts dažādo faktoru novērtēšanai; pacientiem, kuri sasniedza HbA_{1c} < 7,0%, p vērtība attiecas uz iespējamību attiecību). [2] Bioekvivalence ir apstiprināta starp 9 mg un 14 mg devām, skatīt 5.2. apakšpunktu "Farmakokinētiskās īpašības".

Kardiovaskulārie iznākumi

SOUL: kardiovaskulāro iznākumu pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā, ar nevēlamiem notikumiem saistītā pētījumā 9650 pacienti no 50 gadu vecuma ar 2. tipa cukura diabētu un augstu kardiovaskulāro risku, kas bija definēts kā pierādīta kardiovaskulāra slimība un/vai hroniska nieru slimība, tika randomizēti grupās, lai papildus standartaprūpei vienu reizi dienā saņemtu 14 mg semaglutīda vai arī placebo.

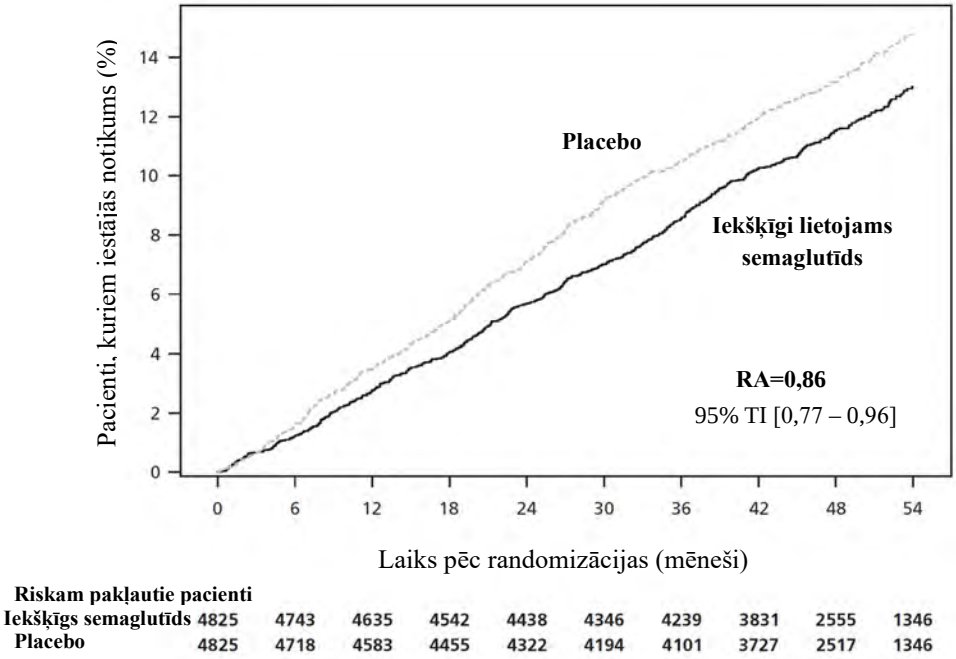
Kopumā 5468 pacientiem (56,7%) bija pierādīta kardiovaskulāra slimība bez hroniskas nieru slimības, 1241 pacientam (12,9%)bija tikai hroniska nieru slimība, un 2620 pacientiem (27,2%) bija gan kardiovaskulāra slimība, gan nieru slimība. Vidējais vecums pētījuma sākumā bija 66,1 gads, un 71,1% pacientu bija vīrieši. Cukura diabēta vidējais ilgums bija 15,4 gadi, vidējais HbA_{1c} bija 8,0%, vidējais ĶMI bija 31,1 kg/m^2, un vidējais aGFĀ bija 73,8 ml/min/1,73 m^2. Slimības anamnēzē bija insults (15,4%), miokarda infarkts (40,0%) un perifēro artēriju slimība (15,7%). Pētījuma sākumā 26,9% pacientu saņēma terapiju ar nātrija-glikozes koptransportproteīna 2 (SGLT2) inhibitoru.

Primārais mērķa kritērijs bija laiks no randomizācijas līdz pirmajam nozīmīgam nevēlamam kardiovaskulāram notikumam (NNKN), t.i., kardiovaskulāru cēloņu izraisītai nāvei, neletālam miokarda infarktam vai neletālam insultam. Primārais mērķa kritērijs (laiks līdz pirmajam NNKN) bija reģistrēts 1247 no 9650 pētījuma dalībniekiem – semaglutīda grupas 4825 dalībniekiem reģistrēti 579 pirmā NNKN gadījumi (12,0%) un placebo grupas 4825 pacientiem – 668 pirmā NNKN gadījumi (13,8%).

Semaglutīda pārākums salīdzinājumā ar placebo attiecībā uz NNKN tika apstiprināts ar riska attiecību 0,86 [0,77; 0,96] [95% TI], kas atbilst NNKN riska relatīvajam samazinājumam par 14% (skatīt

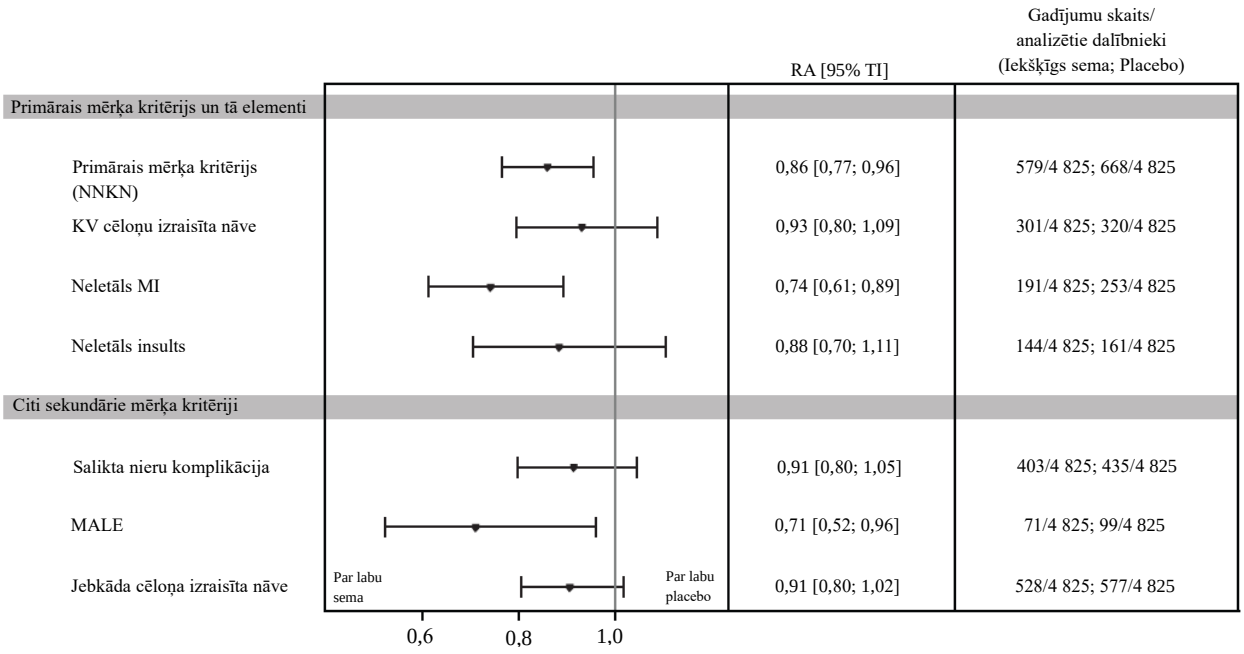
2. attēlu). NNKN samazinājums semaglutīda lietotājiem bija vienāds dažādās vecuma, dzimuma, rases, etniskās izcelsmes, sākotnējā ĶMI un nieru darbības traucējumu pakāpes apakšgrupās.

Analīze par pirmo salikto nieru komplikāciju (pirmais apstiprinošais sekundārais mērķa kritērijs) liecināja, ka riska attiecība ir 0,91 [0,80; 1,05] [95% TI].



Dati no pētījuma perioda, kas pamatojas uz pilnas analīzes kopu. Aprēķinātie kumulatīvās sastopamības rādītāji ir balstīti uz laiku no randomizācijas līdz pirmajam ekspertu komitejas apstiprinātam NNKN, ar KV cēloņiem nesaistītu nāvi modelējot kā konkurējošu risku atbilstoši *Aalen-Johansen* statistiskajam novērtējumam. Dalībnieki, kuriem analizētais notikums neiestājās, novērošanas perioda beigās pētījuma laikā tika cenzēti. Laiks no randomizācijas līdz pirmajam NNKN analizēts, izmantojot Koksa (*Cox*) proporcionālo risku modeli, kurā terapija ir kategorisks nemainīgs faktors. Riska attiecība un ticamības intervāls attiecībā uz grupu secīgo dizainu ir koriģēts, izmantojot iespējamības attiecību pakāpi.
KV = kardiovaskulārs, EAC = *event adjudication committee* (pētījuma notikumu novērtēšanas komiteja); NNKN = nozīmīgs nevēlams kardiovaskulārs notikums.

2. attēls. Laiks no randomizācijas līdz pirmajam NNKN - kumulatīvās sastopamības funkcijas grafiks



Dati no pētījuma perioda, kas pamatojas uz pilnas analīzes kopu. Laiks no randomizācijas līdz katram mērķa kritērijam tika analizēts, izmantojot Koksa (*Cox*) proporcionālo risku modeli, kurā terapija ir kategorisks nemainīgs faktors. Dalībnieki, kuriem analizētais notikums neiestājās, savas dalības novērošanas perioda beigās pētījuma laikā tika cenzēti. Primārā mērķa kritērija RA un TI attiecībā uz grupu secīgo dizainu ir koriģēts, izmantojot iespējamības attiecību pakāpi. KV cēloņu izraisīta nāve ietver gan kardiovaskulāra cēloņa, gan nenoteikta cēloņa izraisītus nāves gadījumus.
RA = riska attiecība; TI = ticamības intervāls; KV = kardiovaskulārs; MI = miokarda infarkts.
Salikta nieru komplikācija - mērķa kritērijs, ko veidoja kardiovaskulāru cēloņu izraisīta nāve, nieru cēloņu izraisīta nāve, aprēķinātā glomerulārā filtrācijas ātruma pastāvīgs samazinājums par ≥ 50% (CKD-EPI) salīdzinājumā ar pētījuma sākumu, pastāvīgs aGFĀ vērtību samazinājums līdz < 15 ml/min/1,73 m^2 (CKD-EPI) vai hroniskas nieru aizstājterapijas (dialīzes vai nieres transplantācijas) sākšana.
MALE - *major adverse limb events* (nopietnas nevēlamas ekstremitāšu komplikācijas); salikts mērķa kritērijs, ko veido ar akūtu vai hronisku ekstremitātes išēmiju saistīta hospitalizācija.

3. attēls. Terapijas iedarbība attiecībā uz primāro mērķa kritēriju, to veidojošajiem elementiem un citiem sekundāriem mērķa kritērijiem (SOUL)

PIONEER 6 - kardiovaskulāro iznākumu pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu

Dubultmaskētā pētījumā (PIONEER 6) 3183 pacienti no 50 gadu vecuma ar 2. tipa cukura diabētu un augstu kardiovaskulāro risku tika randomizēti semaglutīda 14 mg vienu reizi dienā vai placebo lietošanai papildus standarta terapijai. Novērošanas perioda mediāna bija 16 mēneši. PIONEER 6 bija iepriekš reģistrēts KVGIP, kas bija izplānots KV drošuma pierādīšanai.

Primārais mērķa kritērijs bija laiks no randomizācijas līdz pirmajam nozīmīgam nevēlamam kardiovaskulāram notikumam (NNKN): kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts vai neletāls insults.

Kopējais pirmā NNKN skaits bija 137: 61 (3,8%) semaglutīda un 76 (4,8%) placebo grupā. Analizējot laiku līdz pirmajam NNKN, ieguva RA 0,79 $[0,57; 1,11]_{95\%\ TI}$.

Ķermeņa masa

Ārstēšanas beigās lietojot semaglutīdu, 27–65,7% pacientu bija sasnieguši ķermeņa masas samazināšanos par ≥5%, un 6–34,7% pacientu bija sasnieguši ķermeņa masas samazināšanos par ≥10% salīdzinājumā, attiecīgi 12-39% un 2-8%, ar aktīvām salīdzināmām zālēm.

Kardiovaskulāro iznākumu pētījumā SOUL laikā no pētījuma sākuma līdz 104. nedēļai papildus standartaprūpei semaglutīda grupā salīdzinājumā ar placebo novērots lielāks ķermeņa masas samazinājums (attiecīgi -4,22 kg un -1,27 kg).

Asinsspiediens

Ārstēšana ar semaglutīdu sistolisko asinsspiedienu bija samazinājusi par 2–7 mmHg.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Rybelsus vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās 2. tipa cukura diabētam (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pastāv divas semaglutīda tablešu formas:
- 1,5 mg, 4 mg un 9 mg (apaļas tabletes),
- 3 mg, 7 mg un 14 mg (ovālas tabletes).

Līdzīgu efektivitāti un drošumu var sagaidīt no abām tablešu formām. Abu zāļu formu bioekvivalentās devas ir norādītas turpmākajā tabulā.

10. tabula. Abu perorālo zāļu formu vienāda iedarbība

Deva	**Viena apaļa tablete**		**Viena ovāla tablete**
Sākumdeva	1,5 mg	Vienāds efekts ar	3 mg
Uzturošās devas	4 mg	Vienāds efekts ar	7 mg
	9 mg	Vienāds efekts ar	14 mg

Uzsūkšanās

Iekšķīgi lietojamam semaglutīdam ir zema absolūtā biopieejamība un mainīga uzsūkšanās. Ikdienas lietošana saskaņā ar ieteicamajām devām kombinācijā ar ilgu eliminācijas pusperiodu samazina ekspozīcijas diennakts svārstības.

Semaglutīda farmakokinētika ir plaši raksturota veseliem cilvēkiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Lietojot iekšķīgi, semaglutīda maksimālā koncentrācija plazmā tika sasniegta apmēram 1 stundu pēc devas lietošanas. Iedarbība līdzsvara koncentrācijas apstākļos tika sasniegta 4–5 nedēļas pēc zāļu lietošanas vienu reizi dienā. Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu vidējā līdzsvara koncentrācija bija apmēram kā norādīts tālāk:
7 mg: vidējā koncentrācija bija 7 nmol/l, un 90% ar semaglutīda 7 mg devu ārstēto pētāmo personu asinīs vidējā koncentrācija bija 2–22 nmol/l.
14 mg: vidējā koncentrācija bija 15 nmol/l, un 90% ar semaglutīda 14 mg devu ārstēto pētāmo personu asinīs vidējā koncentrācija bija 4–45 nmol/l.
25 mg: vidējā koncentrācija bija 47 nmol/l, un 90% ar semaglutīda 25 mg devu ārstēto pētāmo personu asinīs vidējā koncentrācija bija 11–142 nmol/l.
50 mg: vidējā koncentrācija bija 92 nmol/l, un 90% ar semaglutīda 50 mg devu ārstēto pētāmo personu asinīs vidējā koncentrācija bija 23–279 nmol/l.

Semaglutīda sistēmiskā iedarbība palielinājās proporcionāli devai zāļu formu ietvaros (t.i., no 7 mg līdz 14 mg un no 25 mg līdz 50 mg), ar augstāku biopieejamību 25 un 50 mg stiprumiem.

Atbilstoši *in vitro* datiem salkaprozāta nātrija sāls veicina semaglutīda uzsūkšanos. Semaglutīds uzsūcas galvenokārt kuņģī.

Semaglutīda aprēķinātā biopieejamība pēc iekšķīgas lietošanas ir aptuveni 1% 3 mg, 7 mg un 14 mg stiprumiem un līdz 2% 25 mg un 50 mg stiprumiem. Uzsūkšanās mainība starp personām bija augsta

(variāciju koeficients bija aptuveni 100%). Biopieejamības variabilitātes aplēse pētāmajai personai nebija ticama.

Semaglutīda uzsūkšanās samazinās, ja to lieto kopā ar uzturu vai lielu daudzumu ūdens. Pētīti dažādi semaglutīda devu grafiki. Pētījumi liecina, ka ilgāks periods pirms un pēc devas lietošanas tukšā dūšā palielina uzsūkšanos (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Aprēķinātais absolūtais izkliedes tilpums ir apmēram 8 l pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Semaglutīds plaši saistās ar plazmas olbaltumvielām (> 99%).

Biotransformācija

Semaglutīds tiek metabolizēts peptīdu bāzes proteolītiskajā šķelšanās un secīgā taukskābju sānu ķēdes bēta šūnu oksidācijas procesā. Semaglutīda metabolismā ir paredzama enzīmu neitrālās endopeptidāzes (NEP) iesaistīšanās.

Eliminācija

Ar semaglutīdu saistīto materiālu primārie izvadīšanas ceļi ir ar urīnu un fēcēm. Apmēram 3% no uzsūkušās devas tiek izvadīts neizmainīta semaglutīda veidā ar urīnu.

Semaglutīds, kura eliminācijas pusperiods ir apmēram 1 nedēļa, tiks konstatēts asinsritē apmēram 5 nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas. Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu semaglutīda klīrenss ir apmēram 0,04 l/h.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki
Saskaņā ar tādu klīnisko pētījumu datiem, kuros pētīja līdz 92 gadus vecus pacientus, vecums neietekmēja semaglutīda farmakokinētiku.

Dzimums
Dzimums klīniski nozīmīgi neietekmēja semaglutīda farmakokinētiku.

Rase un etniskā piederība
Rasei (baltā, melnā vai afroamerikāņu, aziātu) un etniskajai piederībai (spāņu vai latīņamerikāņu, ne-spāņu vai ne-latīņamerikāņu) nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz semaglutīda farmakokinētiku.

Ķermeņa masa
Ķermeņa masa ietekmēja semaglutīda iedarbību. Lielāku ķermeņa masu saistīja ar vājāku iedarbību. Semaglutīds nodrošināja adekvātu sistēmisku iedarbību ķermeņa masas diapazonā 40–212 kg, ko novērtēja klīniskajos pētījumos.

Nieru darbības traucējumi
Nieru darbības traucējumi neietekmēja semaglutīda farmakokinētiku klīniski nozīmīgā veidā. Semaglutīda farmakokinētiku novērtēja pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar terminālu nieru mazspēju, kuriem veic dialīzi, salīdzinot ar pētāmām personām ar normālu nieru darbību pētījumā, kurā semaglutīdu lietoja 10 dienas pēc kārtas vienu reizi dienā. To pašu, pamatojoties uz 3.a fāzes pētījumu datiem, novēroja arī pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un nieru darbības traucējumiem.

Aknu darbības traucējumi
Aknu darbības traucējumi neietekmēja semaglutīda farmakokinētiku klīniski nozīmīgā veidā. Semaglutīda farmakokinētiku novērtēja pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu

darbības traucējumiem, salīdzinot ar pētāmām personām ar normālu aknu darbību pētījumā, kurā semaglutīdu lietoja 10 dienas pēc kārtas vienreiz dienā.

Kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas slimība
Kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas slimība (hronisks gastrīts un/vai gastroezofageālā atviļņa slimība) neietekmēja semaglutīda farmakokinētiku klīniski nozīmīgā veidā. Farmakokinētiku novērtēja pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu ar kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas slimību vai bez tās, semaglutīdu lietojot 10 dienas pēc kārtas vienreiz dienā. To pašu, pamatojoties uz 3.a fāzes pētījumu datiem, novēroja arī pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas slimību.

Pediatriskā populācija

Semaglutīda lietošana pediatriskajā praksē nav pētīta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti vai genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Grauzējiem konstatētie neletālu vairogdziedzera C šūnu audzēji ir saistīti ar GLP-1 receptoru agonistu grupas ietekmi. Kancerogenitātes pētījumos, kuri ilga 2 gadus, žurkām un pelēm, lietojot klīniski nozīmīgas devas, semaglutīds izraisīja vairogdziedzera C šūnu audzēju attīstību. Citi ar ārstēšanu saistīti audzēji netika novēroti. C šūnu audzējus grauzējiem izraisa negenotoksisks, specifisks GLP-1 receptoru pastarpināts mehānisms, pret kuru grauzēji ir īpaši jutīgi. Šo konstatējumu nozīmīgums cilvēkiem ir uzskatāms kā zems, bet to nevar izslēgt pavisam.

Fertilitātes pētījumos ar žurkām semaglutīds neietekmēja pārošanās efektivitāti vai auglību žurku tēviņiem. Žurku mātītēm, lietojot devas, kuras tika saistītas ar mātīšu ķermeņa masas samazināšanos, tika novērota pārošanās cikla garuma palielināšanās un neliela *corpora lutea* (dzelteno ķermeņu, ovulāciju) skaita samazināšanās.

Embrija-augļa attīstības pētījumos ar žurkām, lietojot mazākas nekā klīniski nozīmīgas devas, semaglutīds izraisīja embriotoksicitāti. Semaglutīds izraisīja būtisku mātītes ķermeņa masas samazināšanos un embriju dzīvildzes un attīstības samazināšanos. Tika novērotas būtiskas augļa skeleta sistēmas un viscerālas malformācijas, tostarp ietekme uz garo kaulu, ribu, skriemeļu, astes, asinsvadu un smadzeņu ventrikulu attīstību. Mehānismu novērtējumi liecināja, ka embriotoksicitāte ietver no GLP-1 receptora atkarīgus uzturvielu plūsmas embrijam bojājumus žurkas dzeltenummaisā. Sugai raksturīgo dzeltenummaisa anatomijas un funkciju atšķirību dēļ un tā kā primātiem, kas nav cilvēkveidīgie primāti, trūkst GLP-1 receptora ekspresijas dzeltenummaisā, tiek uzskatīts, ka šis mehānisms nav attiecināms uz cilvēkiem. Tomēr tiešu semaglutīda iedarbību uz augli nevar izslēgt.

Pētījumos ar trušiem un garastes makakiem par augļa attīstības toksicitāti, lietojot klīniski nozīmīgas devas, tika novērota grūsnības pārtraukšanās un neliela augļa patoloģijas gadījumu skaita palielināšanās. Konstatējumi atbilda būtiskajam mātītes ķermeņa masas līdz 16% zudumam. Nav zināms, vai šīs reakcijas ir saistītas ar tiešās GLP-1 iedarbības izraisīto mātītes uzņemtās pārtikas samazināšanos.

Garastes makakiem pēcdzemdību periodā tika novērtēta augšana un attīstība. Zīdaiņi pēc piedzimšanas bija nedaudz mazāki, bet zīdīšanas periodā tie pieauga.

Juvenilām žurkām gan tēviņiem, gan mātītēm, semaglutīds izraisīja dzimumnobriešanas aizkavēšanos. Šī aizkavēšanās neietekmēja neviena dzimuma fertilitāti un spēju vairoties vai mātīšu spēju saglabāt grūsnību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

3 mg, 7 mg un 14 mg:
Salkaprozāta nātrija sāls
Povidons K90
Mikrokristāliskā celuloze
Magnija stearāts

25 mg un 50 mg:
Salkaprozāta nātrija sāls
Magnija stearāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 mg: 2 gadi.
7 mg: 30 mēneši.
14 mg: 30 mēneši.
25 mg: 3 gadi.
50 mg: 3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā blistera iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas. Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blisteri.
Iepakojuma lielumi: 10, 30, 60, 90 un 100 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 3. aprīlis
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2024. gada 22. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

II PIELIKUMS

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

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

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

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rybelsus 1,5 mg tabletes
semaglutidum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra tablete satur 1,5 mg semaglutīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātriju.
Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 tabletes
30 tabletes
60 tabletes
90 tabletes
100 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Kā lietot Rybelsus:
lietot tukšā dūšā pēc ieteicamā tukšā dūšā pavadītā laika vismaz 8 stundas;
tablete jānorij vesela, uzdzerot nelielu daudzumu ūdens (līdz 120 ml); tableti nedrīkst sadalīt, sasmalcināt vai sakošļāt;
nogaidīt vismaz 30 minūtes līdz ēšanai, dzeršanai vai citu iekšķīgi lietojamu zāļu lietošanai.

Spiediet uz leju un spiediet atpakaļ.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā blistera iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rybelsus 1,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rybelsus 1,5 mg tabletes
semaglutidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novo Nordisk A/S

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP/

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rybelsus 3 mg tabletes
semaglutidum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra tablete satur 3 mg semaglutīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātriju.
Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 tabletes
30 tabletes
60 tabletes
90 tabletes
100 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Kā lietot Rybelsus:
lietot tukšā dūšā pēc ieteicamā tukšā dūšā pavadītā laika vismaz 8 stundas;
tablete jānorij vesela, uzdzerot nelielu daudzumu ūdens (līdz 120 ml); tableti nedrīkst sadalīt, sasmalcināt vai sakošļāt;
nogaidīt vismaz 30 minūtes līdz ēšanai, dzeršanai vai citu iekšķīgi lietojamu zāļu lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā blistera iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rybelsus 3 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rybelsus 3 mg tabletes
semaglutidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novo Nordisk A/S

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP/

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rybelsus 4 mg tabletes
semaglutidum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra tablete satur 4 mg semaglutīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātriju.
Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 tabletes
30 tabletes
60 tabletes
90 tabletes
100 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Kā lietot Rybelsus:
lietot tukšā dūšā pēc ieteicamā tukšā dūšā pavadītā laika vismaz 8 stundas;
tablete jānorij vesela, uzdzerot nelielu daudzumu ūdens (līdz 120 ml); tableti nedrīkst sadalīt, sasmalcināt vai sakošļāt;
nogaidīt vismaz 30 minūtes līdz ēšanai, dzeršanai vai citu iekšķīgi lietojamu zāļu lietošanai.

Spiediet uz leju un spiediet atpakaļ.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā blistera iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rybelsus 4 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rybelsus 4 mg tabletes
semaglutidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novo Nordisk A/S

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP/

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rybelsus 7 mg tabletes
semaglutidum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra tablete satur 7 mg semaglutīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātriju.
Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 tabletes
30 tabletes
60 tabletes
90 tabletes
100 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Kā lietot Rybelsus:
lietot tukšā dūšā pēc ieteicamā tukšā dūšā pavadītā laika vismaz 8 stundas;
tablete jānorij vesela, uzdzerot nelielu daudzumu ūdens (līdz 120 ml); tableti nedrīkst sadalīt, sasmalcināt vai sakošļāt;
nogaidīt vismaz 30 minūtes līdz ēšanai, dzeršanai vai citu iekšķīgi lietojamu zāļu lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā blistera iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rybelsus 7 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rybelsus 7 mg tabletes
semaglutidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novo Nordisk A/S

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP/

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rybelsus 9 mg tabletes
semaglutidum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra tablete satur 9 mg semaglutīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātriju.
Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 tabletes
30 tabletes
60 tabletes
90 tabletes
100 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Kā lietot Rybelsus:
lietot tukšā dūšā pēc ieteicamā tukšā dūšā pavadītā laika vismaz 8 stundas;
tablete jānorij vesela, uzdzerot nelielu daudzumu ūdens (līdz 120 ml); tableti nedrīkst sadalīt, sasmalcināt vai sakošļāt;
nogaidīt vismaz 30 minūtes līdz ēšanai, dzeršanai vai citu iekšķīgi lietojamu zāļu lietošanai.

Spiediet uz leju un spiediet atpakaļ.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā blistera iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rybelsus 9 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rybelsus 9 mg tabletes
semaglutidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novo Nordisk A/S

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP/

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rybelsus 14 mg tabletes
semaglutidum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra tablete satur 14 mg semaglutīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātriju.
Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 tabletes
30 tabletes
60 tabletes
90 tabletes
100 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Kā lietot Rybelsus:
lietot tukšā dūšā pēc ieteicamā tukšā dūšā pavadītā laika vismaz 8 stundas;
tablete jānorij vesela, uzdzerot nelielu daudzumu ūdens (līdz 120 ml); tableti nedrīkst sadalīt, sasmalcināt vai sakošļāt;
nogaidīt vismaz 30 minūtes līdz ēšanai, dzeršanai vai citu iekšķīgi lietojamu zāļu lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā blistera iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

rybelsus 14 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rybelsus 14 mg tabletes
semaglutidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novo Nordisk A/S

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP/

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rybelsus 25 mg tabletes
semaglutidum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra tablete satur 25 mg semaglutīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātriju.
Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 tabletes
30 tabletes
60 tabletes
90 tabletes
100 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Kā lietot Rybelsus:
lietot tukšā dūšā pēc ieteicamā tukšā dūšā pavadītā laika vismaz 8 stundas;
tablete jānorij vesela, uzdzerot nelielu daudzumu ūdens (līdz 120 ml); tableti nedrīkst sadalīt, sasmalcināt vai sakošļāt;
nogaidīt vismaz 30 minūtes līdz ēšanai, dzeršanai vai citu iekšķīgi lietojamu zāļu lietošanai.

Spiediet uz leju un spiediet atpakaļ.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā blistera iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rybelsus 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rybelsus 25 mg tabletes
semaglutidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novo Nordisk A/S

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP/

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rybelsus 50 mg tabletes
semaglutidum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra tablete satur 50 mg semaglutīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātriju.
Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 tabletes
30 tabletes
60 tabletes
90 tabletes
100 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Kā lietot Rybelsus:
lietot tukšā dūšā pēc ieteicamā tukšā dūšā pavadītā laika vismaz 8 stundas;
tablete jānorij vesela, uzdzerot nelielu daudzumu ūdens (līdz 120 ml); tableti nedrīkst sadalīt, sasmalcināt vai sakošļāt;
nogaidīt vismaz 30 minūtes līdz ēšanai, dzeršanai vai citu iekšķīgi lietojamu zāļu lietošanai.

Spiediet uz leju un spiediet atpakaļ.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā blistera iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rybelsus 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rybelsus 50 mg tabletes
semaglutidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novo Nordisk A/S

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP/

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Rybelsus 1,5 mg tabletes
Rybelsus 4 mg tabletes
Rybelsus 9 mg tabletes
Rybelsus 25 mg tabletes
Rybelsus 50 mg tabletes
semaglutidum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
– Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
– Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
– Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
– Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Rybelsus un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Rybelsus lietošanas
3. Kā lietot Rybelsus
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rybelsus
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Rybelsus un kādam nolūkam to lieto

Rybelsus satur aktīvo vielu semaglutīdu. Tās ir zāles, ko lieto, lai samazinātu cukura līmeni asinīs.

Rybelsus lieto pieaugušajiem pacientiem (no 18 gadu vecuma) 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai, ja ar diētu un fiziskām aktivitātēm nepietiek:
- vienu pašu - ja Jūs nevarat lietot metformīnu (citas pretdiabēta zāles), vai
- kopā ar citām pretdiabēta zālēm - ja šo citu zāļu lietošana nenodrošina pietiekamu cukura līmeņa asinīs kontroli. Tās var būt zāles, ko lieto iekšķīgi vai ievada injekcijas veidā, piemēram, insulīns.

Jums ir svarīgi turpināt ievērot diētas un fizisko aktivitāšu plānu, kā ir norādījis ārsts, farmaceits vai medmāsa.

Kas ir 2. tipa cukura diabēts?
2. tipa cukura diabēts ir stāvoklis, kad Jūsu organisms neizstrādā pietiekošu daudzumu insulīna un izstrādātais insulīns pietiekami nesamazina cukura līmeni Jūsu asinīs. Dažos gadījumos Jūsu organisms var izstrādāt pārāk daudz cukura asinīs. Ja cukura līmenis Jūsu asinīs paaugstinās un saglabājas augsts ilgu laiku, tas var izraisīt kaitīgas sekas, piemēram, sirdsdarbības traucējumus, nieru slimības, acu darbības traucējumus un vāju asinsriti Jūsu ekstremitātēs. Tāpēc ir svarīgi saglabāt cukura līmeni asinīs normas robežās.

2. Kas Jums jāzina pirms Rybelsus lietošanas

Nelietojiet Rybelsus šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret semaglutīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Rybelsus lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Izsekojamība
Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs (norādīts uz kastītes un blistera) un sniedziet šo informāciju, ziņojot par jebkādām blakusparādībām.

Vispārēji:
Šīs zāles nav tas pats, kas insulīns, un tās nevar lietot šādos gadījumos:
- ja Jums ir 1. tipa cukura diabēts (Jūsu organisms vispār neizstrādā insulīnu);
- Jums attīstās diabētiskā ketoacidoze - tā ir cukura diabēta komplikācija ar augstu cukura līmeni asinīs, apgrūtinātu elpošanu, apjukumu, pārmērīgu slāpju sajūtu, saldu smaržu elpā vai saldu vai metālisku garšu mutē.

Ja Jums ir zināms, ka Jums tiks veikta ķirurģiska operācija, kurā Jums lietos anestēziju (Jūs iemidzinās), lūdzu, pastāstiet ārstam, ka Jūs lietojat Rybelsus.

Kuņģa un zarnu darbības traucējumi un dehidratācija
Ārstēšanas ar šīm zālēm laikā Jūs varat just sliktu dūšu (nelabumu) vai Jums var būt vemšana vai caureja. Šīs blakusparādības var izraisīt dehidratāciju (šķidruma zudumu). Lai novērstu dehidratāciju, ir svarīgi dzert pietiekami daudz šķidruma. Tas it īpaši ir svarīgi, ja Jums ir nieru darbības traucējumi. Ja Jums rodas jebkādi jautājumi vai šaubas, konsultējieties ar ārstu.

Smagas un ilgstošas sāpes vēderā, kuru cēlonis var būt iekaisis aizkuņģa dziedzeris
Ja Jums rodas smagas un ilgstošas sāpes vēdera rajonā, nekavējoties dodieties pie ārsta, jo tās var būt iekaisuša aizkuņģa dziedzera (akūta pankreatīta) pazīmes.

Zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija)
Rybelsus vienlaicīga lietošana ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu var paaugstināt cukura līmeņa asinīs pazeminināšanās (hipoglikēmijas) risku. Informāciju par zema cukura līmeņa asinīs brīdinājuma pazīmēm skatīt 4. punktā.

Ārsts var lūgt Jums pārbaudīt cukura līmeni asinīs. Tas palīdzēs viņam izlemt, vai ir jāmaina sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīna deva, lai mazinātu zema cukura līmeņa asinīs risku.

Diabētiski acu bojājumi (retinopātija)
Ja cukura līmenis asinīs Jums ļoti ātri uzlabojas, var rasties pārejošs ar diabētu saistīta acu bojājuma saasinājums. Ja Jums ir diabētiskie acu bojājumi un ja ārstēšanas ar šīm zālēm laikā Jums rodas redzes problēmas, konsultējieties ar ārstu.

Atbildes reakcija uz ārstēšanu
Ja atbilde uz ārstēšanu ar semaglutīdu ir zemāka, kā bija paredzēts, to var izraisīt zema uzsūkšanās, ko izraisa uzsūkšanās mainība un zema absolūtā biopieejamība. Lai panāktu optimālu semaglutīda iedarbību, ievērojiet 3. punktā sniegtos norādījumus.

Pēkšņas redzes izmaiņas
Ja ārstēšanas ar šīm zālēm laikā Jums rodas pēkšņs redzes zudums vai strauja redzes pasliktināšanās, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Šos simptomus var izraisīt ļoti reti sastopama blakusparādība, ko sauc par nearterītisku priekšējo išēmisko redzes nerva neiropātiju (NAION) (skatīt 4. punktā "Būtiskas blakusparādības"). Ārsts Jums var nozīmēt acu pārbaudi, un Jums, iespējams, ārstēšana ar šīm zālēm būs jāpārtrauc.

Bērni un pusaudži
Šīs zāles nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, jo drošums un efektivitāte šajā vecuma grupā nav pierādīta.

Citas zāles un Rybelsus
Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja lietojat zāles, kas satur kādu no šādām vielām:
- levotiroksīns, ko lieto vairogdziedzera slimības ārstēšanai. Tas jāpastāsta ārstam, jo viņam, iespējams, jāpārbauda Jūsu vairogdziedzera darbības rādītāji, ja Jūs lietojat Rybelsus kopā ar levotiroksīnu;
- varfarīns vai citas līdzīgas zāles, ko lieto iekšķīgi asins šķidrināšanai (perorāli antikoagulanti). Var būt nepieciešams bieži veikt asins analīzes, lai noteiktu Jūsu asins recēšanas spēju.
- ja Jūs lietojat insulīnu, ārsts Jums pastāstīs, kā samazināt insulīna devu un ieteiks Jums biežāk kontrolēt glikozes līmeni asinīs, lai izvairītos no hiperglikēmijas (augsta glikozes līmeņa asinīs) un diabētiskās ketoacidozes (diabēta komplikācijas, kas rodas, kad organisms nespēj sadalīt glikozi nepietiekama insulīna daudzuma dēļ).

Grūtniecība un barošana ar krūti
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles nedrīkst lietot grūtniecības laikā, jo nav zināms, vai tās var ietekmēt Jūsu vēl nedzimušo bērnu. Tāpēc šo zāļu lietošanas laikā Jums jālieto kontracepcijas metodes. Ja plānojat grūtniecību, pārrunājiet ar ārstu, kā mainīt ārstēšanu, jo Jums jāpārtrauc lietot šīs zāles vismaz divus mēnešus iepriekš. Ja Jums iestājas grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, jo ārstēšanu vajadzēs mainīt.

Šīs zāles nedrīkst lietot, ja barojat bērnu ar krūti. Zāles izdalās mātes pienā, un nav zināms, kā tās ietekmē Jūsu bērnu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Maz ticams, ka Rybelsus ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Dažiem pacientiem Rybelsus lietošanas laikā var rasties reibonis. Ja jūtat reiboni, esiet īpaši uzmanīgs, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus. Lai iegūtu sīkāku informāciju, konsultējieties ar ārstu.

Ja šīs zāles lietojat kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu, var rasties zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija), kas var ierobežot Jūsu koncentrēšanās spējas. Nedrīkst vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, ja Jums rodas zema cukura līmeņa asinīs pazīmes. Informāciju par paaugstinātu zema cukura līmeņa asinīs risku skatīt apakšpunktā „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā" 2. punktā un informāciju par zema cukura līmeņa asinīs brīdinājuma pazīmēm skatīt 4. punktā. Lai iegūtu papildinformāciju, konsultējieties ar ārstu.

Rybelsus satur nātriju
Rybelsus 1,5 mg, 4 mg un 9 mg tabletes: šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

Rybelsus 25 mg un 50 mg tabletes: šīs zāles satur 23 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā tabletē. Tas ir līdzvērtīgi 1% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā lietot Rybelsus

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz lietot

- Sākumdeva ir viena 1,5 mg tablete reizi dienā vienu mēnesi.
- Pēc viena mēneša ārsts Jūsu devu paaugstinās līdz vienai 4 mg tabletei vienu reizi dienā.
- Ārsts dos norādījumu palikt pie devas vismaz vienu mēnesi pirms to palielināt uz lielāku devu.
- Ja nepieciešams, ārsts var pakāpeniski palielināt devu līdz vienai 9 mg, 25 mg vai 50 mg tabletei vienu reizi dienā.
- Ārsts parakstīs Jums piemēroto stiprumu. Nemainiet devu, ja to nav licis darīt ārsts.
- Rybelsus vienmēr jālieto viena tablete dienā. Jūs nedrīkst lietot divas tabletes dienā, lai sasniegtu lielākas devas iedarbību.

Šo zāļu lietošana

- Rybelsus tableti lietojiet tukšā dūšā pēc ieteicamā tukšā dūšā pavadītā laika vismaz 8 stundas.
- Rybelsus tableti norijiet veselu, uzdzerot nelielu daudzumu ūdens (līdz 120 ml). Tableti nedrīkst sadalīt, sasmalcināt vai sakošļāt, tā kā nav zināms, vai tas ietekmē semaglutīda uzsūkšanos.
- Pēc Rybelsus tabletes lietošanas nogaidiet vismaz 30 minūtes līdz ēšanai, dzeršanai vai citu iekšķīgi lietojamu zāļu lietošanai. Nenogaidot 30 minūtes, var samazināties semaglutīda uzsūkšanās.

Ja esat lietojis Rybelsus vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Rybelsus vairāk nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Jums var rasties blakusparādības, piemēram, slikta dūša (nelabums).

Ja esat aizmirsis lietot Rybelsus

Ja esat aizmirsis lietot devu, izlaidiet šo devu un vienkārši lietojiet vienu tableti nākamajā rītā.

Ja pārtraucat lietot Rybelsus

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, ja neesat konsultējies ar ārstu. Pārtraucot zāļu lietošanu, Jums var paaugstināties cukura līmenis asinīs.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Būtiskas blakusparādības

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- diabētisku acu bojājumu komplikācijas (retinopātija). Ja Jums ārstēšanas ar šīm zālēm laikā rodas acu problēmas, piemēram, redzes izmaiņas, Jums jāinformē par to ārsts.

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- būtiskas alerģiskas reakcijas (anafilaktiskas reakcijas). Nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību un informējiet ārstu, ja Jums rodas, piemēram, šādi simptomi: elpošanas traucējumi, sejas un rīkles pietūkums, sēkšana, paātrināta sirdsdarbība, bāla un auksta āda, reibonis vai vājums;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (akūts pankreatīts), kas var izraisīt stipras, nepārejošas sāpes vēderā (kuņģa apvidū), kas izstaro uz muguru. Nekavējoties kontaktējieties ar ārstu, ja pamanāt šādus simptomus.

Ļoti reti (var ietekmēt līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

- acu bojājums, ko sauc par nearterītisku priekšējo išēmisko redzes nerva neiropātiju (NAION), kas var radīt pēkšņu redzes zudumu vienā no acīm bez jebkādām sāpēm. Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja pamanāt pēkšņu vai pakāpenisku redzes pasliktināšanos (skatīt 2. punktu "Pēkšņas redzes izmaiņas").

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
- zarnu nosprostojums. Smags aizcietējuma veids ar papildu simptomiem, piemēram, vēdera sāpēm, vēdera uzpūšanos, vemšanu, u.c.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)
- zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija), ja zāles lieto kopā ar zālēm, kas satur sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu. Ārsts var samazināt šo citu zāļu devu pirms Jūs uzsākat šo zāļu lietošanu;
- slikta dūša (nelabums) - tā parasti laika gaitā izzūd;
- caureja - tā parasti laika gaitā izzūd.

Zema cukura līmeņa asinīs brīdinājuma pazīmes var rasties pēkšņi. Tās var būt šādas: auksti sviedri; vēsa, bāla āda; galvassāpes; ātra sirdsdarbība; slikta dūša (nelabums) vai spēcīga izsalkuma sajūta; redzes izmaiņas; miegainība vai vājums; nervozitātes sajūta; trauksme vai apjukums; grūtības koncentrēties vai trīce.
Ārsts Jums pastāstīs, kā ārstēt zemu cukura līmeni asinīs un ko darīt, ja Jūs pamanāt šīs brīdinājuma pazīmes.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)
- zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija), ja šīs zāles lieto kopā ar perorāliem pretdiabēta līdzekļiem, kas nesatur sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu;
- ēstgribas samazināšanās;
- reibonis;
- slikta dūša (vemšana) - tā parasti izzūd laika gaitā un var rasties biežāk, palielinot devu līdz 25 mg un 50 mg;
- sāpes vēderā;
- vēdera uzpūšanās;
- aizcietējums;
- vēdergraizes vai gremošanas traucējumi;
- kuņģa iekaisums (gastrīts) - tā pazīmes var būt sāpes vēderā, slikta dūša (nelabums) vai vemšana;
- atvilnis jeb grēmas - to sauc arī par gastroezofageālā atviļņa slimību;
- gāzu uzkrāšanās (meteorisms);
- nogurums;
- aizkuņģa dziedzera enzīmu (piemēram, lipāzes un amilāzes) līmeņa paaugstināšanās, kas redzams asins analīzēs;
- izmainīta ādas jutība - parasti tas laika gaitā izzūd un var rasties, lietojot 25 mg un 50 mg;
- galvassāpes.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)
- alerģiskas reakcijas, tādas kā izsitumi, nieze vai nātrene;
- izmainīta garšas sajūta;
- pulsa paātrināšanās;
- atraugas;
- aizkavēta kuņģa iztukšošanās;
- žultsakmeņi;
- ķermeņa masas zudums.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas

kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Rybelsus

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un uz kastītes pēc „EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas. Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Rybelsus satur

- Aktīvā viela ir semaglutīds. Katra tablete satur 1,5 mg, 4 mg, 9 mg, 25 mg vai 50 mg semaglutīda.
- Citas sastāvdaļas ir salkaprozāta nātrija sāls, magnija stearāts. Skatīt arī 2. punktā "Rybelsus satur nātriju".

Rybelsus ārējais izskats un iepakojums
Rybelsus 1,5 mg tabletes ir baltas līdz gaiši dzeltenas apaļas tabletes (6,5 mm diametrā). Tām vienā pusē ir uzraksts „1,5" un otrā pusē — „novo".
Rybelsus 4 mg tabletes ir baltas līdz gaiši dzeltenas apaļas tabletes (6,5 mm diametrā). Tām vienā pusē ir uzraksts „4" un otrā pusē — „novo".
Rybelsus 9 mg tabletes ir baltas līdz gaiši dzeltenas apaļas tabletes (6,5 mm diametrā). Tām vienā pusē ir uzraksts „9" un otrā pusē — „novo".
Rybelsus 25 mg tabletes ir baltas līdz gaiši dzeltenas ovālas tabletes (6,8 mm x 12 mm). Tām vienā pusē ir uzraksts „25" un otrā pusē — „novo".
Rybelsus 50 mg tabletes ir baltas līdz gaiši dzeltenas ovālas tabletes (6,8 mm x 12 mm). Tām vienā pusē ir uzraksts „50" un otrā pusē — „novo".

1,5 mg, 4 mg, 9 mg, 25 mg un 50 mg tabletes ir pieejamas alumīnija/alumīnija blisterplāksnītēs, iepakojuma lielumi: 10, 30, 60, 90 un 100 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dānija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu/

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Rybelsus 3 mg tabletes
Rybelsus 7 mg tabletes
Rybelsus 14 mg tabletes
Rybelsus 25 mg tabletes
Rybelsus 50 mg tabletes
semaglutidum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
– Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
– Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
– Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
– Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Rybelsus un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Rybelsus lietošanas
3. Kā lietot Rybelsus
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rybelsus
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Rybelsus un kādam nolūkam to lieto

Rybelsus satur aktīvo vielu semaglutīdu. Tās ir zāles, ko lieto, lai samazinātu cukura līmeni asinīs.

Rybelsus lieto pieaugušajiem pacientiem (no 18 gadu vecuma) 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai, ja ar diētu un fiziskām aktivitātēm nepietiek:
- vienu pašu - ja Jūs nevarat lietot metformīnu (citas pretdiabēta zāles), vai
- kopā ar citām pretdiabēta zālēm - ja šo citu zāļu lietošana nenodrošina pietiekamu cukura līmeņa asinīs kontroli. Tās var būt zāles, ko lieto iekšķīgi vai ievada injekcijas veidā, piemēram, insulīns.

Jums ir svarīgi turpināt ievērot diētas un fizisko aktivitāšu plānu, kā ir norādījis ārsts, farmaceits vai medmāsa.

Kas ir 2. tipa cukura diabēts?
2. tipa cukura diabēts ir stāvoklis, kad Jūsu organisms neizstrādā pietiekošu daudzumu insulīna un izstrādātais insulīns pietiekami nesamazina cukura līmeni Jūsu asinīs. Dažos gadījumos Jūsu organisms var izstrādāt pārāk daudz cukura asinīs. Ja cukura līmenis Jūsu asinīs paaugstinās un saglabājas augsts ilgu laiku, tas var izraisīt kaitīgas sekas, piemēram, sirdsdarbības traucējumus, nieru slimības, acu darbības traucējumus un vāju asinsriti Jūsu ekstremitātēs. Tāpēc ir svarīgi saglabāt cukura līmeni asinīs normas robežās.

2. Kas Jums jāzina pirms Rybelsus lietošanas

Nelietojiet Rybelsus šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret semaglutīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Rybelsus lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Izsekojamība
Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs (norādīts uz kastītes un blistera) un sniedziet šo informāciju, ziņojot par jebkādām blakusparādībām.

Vispārēji:
Šīs zāles nav tas pats, kas insulīns, un tās nevar lietot šādos gadījumos:
- ja Jums ir 1. tipa cukura diabēts (Jūsu organisms vispār neizstrādā insulīnu);
- Jums attīstās diabētiskā ketoacidoze - tā ir cukura diabēta komplikācija ar augstu cukura līmeni asinīs, apgrūtinātu elpošanu, apjukumu, pārmērīgu slāpju sajūtu, saldu smaržu elpā vai saldu vai metālisku garšu mutē.

Ja Jums ir zināms, ka Jums tiks veikta ķirurģiska operācija, kurā Jums lietos anestēziju (Jūs iemidzinās), lūdzu, pastāstiet ārstam, ka Jūs lietojat Rybelsus.

Kuņģa un zarnu darbības traucējumi un dehidratācija
Ārstēšanas ar šīm zālēm laikā Jūs varat just sliktu dūšu (nelabumu) vai Jums var būt vemšana vai caureja. Šīs blakusparādības var izraisīt dehidratāciju (šķidruma zudumu). Lai novērstu dehidratāciju, ir svarīgi dzert pietiekami daudz šķidruma. Tas it īpaši ir svarīgi, ja Jums ir nieru darbības traucējumi. Ja Jums rodas jebkādi jautājumi vai šaubas, konsultējieties ar ārstu.

Smagas un ilgstošas sāpes vēderā, kuru cēlonis var būt iekaisis aizkuņģa dziedzeris
Ja Jums rodas smagas un ilgstošas sāpes vēdera rajonā, nekavējoties dodieties pie ārsta, jo tās var būt iekaisuša aizkuņģa dziedzera (akūta pankreatīta) pazīmes.

Zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija)
Rybelsus vienlaicīga lietošana ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu var paaugstināt cukura līmeņa asinīs pazeminināšanās (hipoglikēmijas) risku. Informāciju par zema cukura līmeņa asinīs brīdinājuma pazīmēm skatīt 4. punktā.

Ārsts var lūgt Jums pārbaudīt cukura līmeni asinīs. Tas palīdzēs viņam izlemt, vai ir jāmaina sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīna deva, lai mazinātu zema cukura līmeņa asinīs risku.

Diabētiski acu bojājumi (retinopātija)
Ja cukura līmenis asinīs Jums ļoti ātri uzlabojas, var rasties pārejošs ar diabētu saistīta acu bojājuma saasinājums. Ja Jums ir diabētiskie acu bojājumi un ja ārstēšanas ar šīm zālēm laikā Jums rodas redzes problēmas, konsultējieties ar ārstu.

Atbildes reakcija uz ārstēšanu
Ja atbilde uz ārstēšanu ar semaglutīdu ir zemāka, kā bija paredzēts, to var izraisīt zema uzsūkšanās, ko izraisa uzsūkšanās mainība un zema absolūtā biopieejamība. Lai panāktu optimālu semaglutīda iedarbību, ievērojiet 3. punktā sniegtos norādījumus.

Pēkšņas redzes izmaiņas
Ja ārstēšanas ar šīm zālēm laikā Jums rodas pēkšņs redzes zudums vai strauja redzes pasliktināšanās, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Šos simptomus var izraisīt ļoti reti sastopama blakusparādība, ko sauc par nearterītisku priekšējo išēmisko redzes nerva neiropātiju (NAION) (skatīt 4. punktā "Būtiskas blakusparādības"). Ārsts Jums var nozīmēt acu pārbaudi, un Jums, iespējams, ārstēšana ar šīm zālēm būs jāpārtrauc.

Bērni un pusaudži
Šīs zāles nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, jo drošums un efektivitāte šajā vecuma grupā nav pierādīta.

Citas zāles un Rybelsus
Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja lietojat zāles, kas satur kādu no šādām vielām:
- levotiroksīns, ko lieto vairogdziedzera slimības ārstēšanai. Tas jāpastāsta ārstam, jo viņam, iespējams, jāpārbauda Jūsu vairogdziedzera darbības rādītāji, ja Jūs lietojat Rybelsus kopā ar levotiroksīnu;
- varfarīns vai citas līdzīgas zāles, ko lieto iekšķīgi asins šķidrināšanai (perorāli antikoagulanti). Var būt nepieciešams bieži veikt asins analīzes, lai noteiktu Jūsu asins recēšanas spēju.
- ja Jūs lietojat insulīnu, ārsts Jums pastāstīs, kā samazināt insulīna devu un ieteiks Jums biežāk kontrolēt glikozes līmeni asinīs, lai izvairītos no hiperglikēmijas (augsta glikozes līmeņa asinīs) un diabētiskās ketoacidozes (diabēta komplikācijas, kas rodas, kad organisms nespēj sadalīt glikozi nepietiekama insulīna daudzuma dēļ).

Grūtniecība un barošana ar krūti
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles nedrīkst lietot grūtniecības laikā, jo nav zināms, vai tās var ietekmēt Jūsu vēl nedzimušo bērnu. Tāpēc šo zāļu lietošanas laikā Jums jālieto kontracepcijas metodes. Ja plānojat grūtniecību, pārrunājiet ar ārstu, kā mainīt ārstēšanu, jo Jums jāpārtrauc lietot šīs zāles vismaz divus mēnešus iepriekš. Ja Jums iestājas grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, jo ārstēšanu vajadzēs mainīt.

Šīs zāles nedrīkst lietot, ja barojat bērnu ar krūti. Zāles izdalās mātes pienā, un nav zināms, kā tās ietekmē Jūsu bērnu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Maz ticams, ka Rybelsus ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Dažiem pacientiem Rybelsus lietošanas laikā var rasties reibonis. Ja jūtat reiboni, esiet īpaši uzmanīgs, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus. Lai iegūtu sīkāku informāciju, konsultējieties ar ārstu.

Ja šīs zāles lietojat kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu, var rasties zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija), kas var ierobežot Jūsu koncentrēšanās spējas. Nedrīkst vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, ja Jums rodas zema cukura līmeņa asinīs pazīmes. Informāciju par paaugstinātu zema cukura līmeņa asinīs risku skatīt apakšpunktā „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā" 2. punktā un informāciju par zema cukura līmeņa asinīs brīdinājuma pazīmēm skatīt 4. punktā. Lai iegūtu papildinformāciju, konsultējieties ar ārstu.

Rybelsus satur nātriju
Šīs zāles satur 23 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā tabletē. Tas ir līdzvērtīgi 1% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā lietot Rybelsus

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz lietot
- Sākumdeva ir viena 3 mg tablete reizi dienā vienu mēnesi.
- Pēc viena mēneša ārsts Jūsu devu paaugstinās līdz vienai 7 mg tabletei vienu reizi dienā.
- Ārsts dos norādījumu palikt pie devas vismaz vienu mēnesi pirms to palielināt uz lielāku devu.

- Ja nepieciešams, ārsts var pakāpeniski palielināt devu līdz vienai 14 mg, 25 mg vai 50 mg tabletei vienu reizi dienā.
- Ārsts parakstīs Jums piemēroto stiprumu. Nemainiet devu, ja to nav licis darīt ārsts.
- Rybelsus vienmēr jālieto viena tablete dienā. Jūs nedrīkst lietot divas tabletes dienā, lai sasniegtu lielākas devas iedarbību.

Šo zāļu lietošana
- Rybelsus tableti lietojiet tukšā dūšā pēc ieteicamā tukšā dūšā pavadītā laika vismaz 8 stundas.
- Rybelsus tableti norijiet veselu, uzdzerot nelielu daudzumu ūdens (līdz 120 ml). Tableti nedrīkst sadalīt, sasmalcināt vai sakošļāt, tā kā nav zināms, vai tas ietekmē semaglutīda uzsūkšanos.
- Pēc Rybelsus tabletes lietošanas nogaidiet vismaz 30 minūtes līdz ēšanai, dzeršanai vai citu iekšķīgi lietojamu zāļu lietošanai. Nenogaidot 30 minūtes, var samazināties semaglutīda uzsūkšanās.

Ja esat lietojis Rybelsus vairāk nekā noteikts
Ja esat lietojis Rybelsus vairāk nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Jums var rasties blakusparādības, piemēram, slikta dūša (nelabums).

Ja esat aizmirsis lietot Rybelsus
Ja esat aizmirsis lietot devu, izlaidiet šo devu un vienkārši lietojiet vienu tableti nākamajā rītā.

Ja pārtraucat lietot Rybelsus
Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, ja neesat konsultējies ar ārstu. Pārtraucot zāļu lietošanu, Jums var paaugstināties cukura līmenis asinīs.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Būtiskas blakusparādības

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)
- diabētisku acu bojājumu komplikācijas (retinopātija). Ja Jums ārstēšanas ar šīm zālēm laikā rodas acu problēmas, piemēram, redzes izmaiņas, Jums jāinformē par to ārsts.

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem)
- būtiskas alerģiskas reakcijas (anafilaktiskas reakcijas). Nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību un informējiet ārstu, ja Jums rodas, piemēram, šādi simptomi: elpošanas traucējumi, sejas un rīkles pietūkums, sēkšana, paātrināta sirdsdarbība, bāla un auksta āda, reibonis vai vājums;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (akūts pankreatīts), kas var izraisīt stipras, nepārejošas sāpes vēderā (kuņģa apvidū), kas izstaro uz muguru. Nekavējoties kontaktējieties ar ārstu, ja pamanāt šādus simptomus.

Ļoti reti (var ietekmēt līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)
- acu bojājums, ko sauc par nearterītisku priekšējo išēmisko redzes nerva neiropātiju (NAION), kas var radīt pēkšņu redzes zudumu vienā no acīm bez jebkādām sāpēm. Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja pamanāt pēkšņu vai pakāpenisku redzes pasliktināšanos (skatīt 2. punktu "Pēkšņas redzes izmaiņas").

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
- zarnu nosprostojums. Smags aizcietējuma veids ar papildu simptomiem, piemēram, vēdera sāpēm, vēdera uzpūšanos, vemšanu, u.c.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)
- zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija), ja zāles lieto kopā ar zālēm, kas satur sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu. Ārsts var samazināt šo citu zāļu devu pirms Jūs uzsākat šo zāļu lietošanu;
- slikta dūša (nelabums) - tā parasti laika gaitā izzūd;
- caureja - tā parasti laika gaitā izzūd.

Zema cukura līmeņa asinīs brīdinājuma pazīmes var rasties pēkšņi. Tās var būt šādas: auksti sviedri; vēsa, bāla āda; galvassāpes; ātra sirdsdarbība; slikta dūša (nelabums) vai spēcīga izsalkuma sajūta; redzes izmaiņas; miegainība vai vājums; nervozitātes sajūta; trauksme vai apjukums; grūtības koncentrēties vai trīce.
Ārsts Jums pastāstīs, kā ārstēt zemu cukura līmeni asinīs un ko darīt, ja Jūs pamanāt šīs brīdinājuma pazīmes.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)
- zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija), ja šīs zāles lieto kopā ar perorāliem pretdiabēta līdzekļiem, kas nesatur sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu;
- ēstgribas samazināšanās;
- reibonis;
- slikta dūša (vemšana) - tā parasti izzūd laika gaitā un var rasties biežāk, palielinot devu līdz 25 mg un 50 mg;
- sāpes vēderā;
- vēdera uzpūšanās;
- aizcietējums;
- vēdergraizes vai gremošanas traucējumi;
- kuņģa iekaisums (gastrīts) - tā pazīmes var būt sāpes vēderā, slikta dūša (nelabums) vai vemšana;
- atvilnis jeb grēmas - to sauc arī par gastroezofageālā atviļņa slimību;
- gāzu uzkrāšanās (meteorisms);
- nogurums;
- aizkuņģa dziedzera enzīmu (piemēram, lipāzes un amilāzes) līmeņa paaugstināšanās, kas redzams asins analīzēs;
- izmainīta ādas jutība - parasti tas laika gaitā izzūd un var rasties, lietojot 25 mg un 50 mg;
- galvassāpes.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)
- alerģiskas reakcijas, tādas kā izsitumi, nieze vai nātrene;
- izmainīta garšas sajūta;
- pulsa paātrināšanās;
- atraugas;
- aizkavēta kuņģa iztukšošanās;
- žultsakmeņi;
- ķermeņa masas zudums.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Rybelsus

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un uz kastītes pēc „EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma un gaismas. Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Rybelsus satur

- Aktīvā viela ir semaglutīds. Katra tablete satur 3 mg, 7 mg, 14 mg, 25 mg vai 50 mg semaglutīda.
- Citas sastāvdaļas 3 mg, 7 mg un 14 mg tabletēs ir salkaprozāta nātrija sāls, povidons K90, mikrokristāliskā celuloze, magnija stearāts. Skatīt arī 2. punktā "Rybelsus satur nātriju".
- Citas sastāvdaļas 25 mg un 50 mg tabletēs ir salkaprozāta nātrija sāls un magnija stearāts. Skatīt arī 2. punktā "Rybelsus satur nātriju".

Rybelsus ārējais izskats un iepakojums

Rybelsus 3 mg tabletes ir baltas līdz gaiši dzeltenas ovālas formas tabletes (7,5 mm x 13,5 mm). Tām vienā pusē ir uzraksts „3" un otrā pusē — „novo".
Rybelsus 7 mg tabletes ir baltas līdz gaiši dzeltenas ovālas formas tabletes (7,5 mm x 13,5 mm). Tām vienā pusē ir uzraksts „7" un otrā pusē — „novo".
Rybelsus 14 mg tabletes ir baltas līdz gaiši dzeltenas ovālas formas tabletes (7,5 mm x 13,5 mm). Tām vienā pusē ir uzraksts „14" un otrā pusē — „novo".
Rybelsus 25 mg tabletes ir baltas līdz gaiši dzeltenas ovālas tabletes (6,8 mm x 12 mm). Tām vienā pusē ir uzraksts „25" un otrā pusē — „novo".
Rybelsus 50 mg tabletes ir baltas līdz gaiši dzeltenas ovālas tabletes (6,8 mm x 12 mm). Tām vienā pusē ir uzraksts „50" un otrā pusē — „novo".

3 mg, 7 mg, 14 mg, 25 mg un 50 mg tabletes ir pieejamas alumīnija/alumīnija blisterplāksnītēs, iepakojuma lielumi: 10, 30, 60, 90 un 100 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu/