

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

### Rybelsus 1.5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține semaglutidă\* 1,5 mg.

### Rybelsus 4 mg comprimate

Fiecare comprimat conține semaglutidă\* 4 mg.

### Rybelsus 9 mg comprimate

Fiecare comprimat conține semaglutidă\* 9 mg.

### Rybelsus 25 mg comprimate

Fiecare comprimat conține semaglutidă\* 25 mg.

### Rybelsus 50 mg comprimate

Fiecare comprimat conține semaglutidă\* 50 mg.

\*analog al peptidei umane 1, asemănătoare glucagonului (GLP- 1), produs pe celulele de *Saccharomyces cerevisiae* prin tehnologia ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

### Rybelsus 1.5 mg comprimate

Comprimat de culoare albă până la galben deschis, de formă rotundă (6,5 mm în diametru), marcat  
cu  
„1,5” pe o față și cu „novo” pe cealaltă față.

### Rybelsus 4 mg comprimate

Comprimat de culoare albă până la galben deschis, de formă rotundă (6,5 mm în diametru), marcat  
cu  
„4” pe o față și cu „novo” pe cealaltă față.

### Rybelsus 9 mg comprimate

Comprimat de culoare albă până la galben deschis, de formă rotundă (6,5 mm în diametru), marcat  
cu  
„9” pe o față și cu „novo” pe cealaltă față.



### Rybelsus 25 mg comprimate

Comprimat de culoare albă până la galben deschis, de formă ovală (6,8 mm x 12 mm), marcat cu „25”

pe o față și cu „novo” pe cealaltă față.

### Rybelsus 50 mg comprimate

Comprimat de culoare albă până la galben deschis, de formă ovală (6,8 mm x 12 mm), marcat cu „50”

pe o față și cu „novo” pe cealaltă față.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Rybelsus este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2, insuficient controlat

pentru îmbunătățirea controlului glicemic, ca terapie adăugată la dietă și exerciții fizice

- sub formă de monoterapie atunci când administrarea de metformin este considerată inadecvată
- din cauza intoleranței sau contraindicațiilor în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat.

Pentru informații privind rezultatele studiilor cu referire la asocierile terapeutice, efectele asupra

controlului glicemic și evenimentele cardiovasculare, precum și grupele de pacienți studiate, vezi pct.

4.4, 4.5 și 5.1.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Doza inițială este de 1,5 mg semaglutidă, administrată o dată pe zi, timp de o lună. După o lună, doza

trebuie crescută la o doză de întreținere de 4 mg, administrată o dată pe zi. Dacă este necesar, doza

poate fi crescută la următoarea doză după cel puțin o lună de tratament cu doza curentă. Dozele zilnice

unice de întreținere recomandate sunt de 4 mg, 9 mg, 25 mg și 50 mg.

Doza maximă recomandată zilnic este de 50 mg semaglutidă. Rybelsus trebuie administrat întotdeauna

un comprimat pe zi. Administrarea a mai mult de un comprimat pe zi pentru a obține efectul unei doze

mai mari nu este recomandată.

Trecerea de la semaglutidă cu administrare subcutanată la cea cu administrare orală

Efectul trecerii de la semaglutida administrată subcutanat la cea administrată oral nu poate fi anticipat

cu ușurință deoarece semaglutida administrată oral prezintă o variabilitate farmacocinetică mai mare în

ceea ce privește absorbția, în comparație cu semaglutida administrată subcutanat.

Pacienții tratați cu semaglutidă cu administrare subcutanată 0,5 mg o dată pe săptămână pot fi trecuți

la semaglutidă cu administrare orală 4 mg sau 9 mg o dată pe zi.  
Pacienții tratați cu semaglutidă cu administrare subcutanată 1 mg o dată pe săptămână pot fi trecuți la

semaglutidă cu administrare orală 9 mg sau 25 mg o dată pe zi.  
Pacienții tratați cu semaglutidă cu administrare subcutanată 2 mg o dată pe săptămână pot fi trecuți la

semaglutidă cu administrare orală 25 mg sau 50 mg o dată pe zi.  
Pacienții pot începe tratamentul cu semaglutidă cu administrare orală (Rybelsus) la o săptămână după

ultima doză de semaglutidă cu administrare subcutanată.  
Când semaglutida este utilizată în asociere cu metformin și/sau cu un inhibitor al co-transportorului 2

de sodiu- glucoză (SGLT2i) sau tiazolidindionă, tratamentul cu dozele uzuale de metformin și/sau

SGLT2i sau tiazolidindionă se poate continua.

Când semaglutida este utilizată în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină, trebuie luată în

considerare reducerea dozei de sulfoniluree sau insulină, pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei

(vezi pct. 4.4 și 4.8).

Nu este necesară auto-monitorizarea glicemiei pentru a ajusta doza de semaglutidă. Auto-monitorizarea glicemiei este necesară în vederea ajustării dozei de sulfoniluree sau de insulină,

mai ales atunci când se începe tratamentul cu semaglutidă și se reduce doza de insulină. Se recomandă

o abordare etapizată de reducere a dozei de insulină.

**Doză omisă**

Dacă este omisă o doză, trebuie să se renunțe la aceasta, iar următoarea doză trebuie administrată în ziua următoare.

**Vârstnici**

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Experiența terapeutică la pacienții cu vârstă

≥75 de ani este limitată (vezi pct. 5.2).

**Insuficiență renală**

La pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă nu este necesară ajustarea dozei.

Experiența privind utilizarea semaglutidei la pacienții cu insuficiență renală severă este limitată.

Semaglutida nu este recomandată la pacienți cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 5.2).

**Insuficiență hepatică**

La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei. Experiența privind utilizarea

semaglutidei la pacienții cu insuficiență hepatică severă este limitată. Se recomandă prudență la

tratarea acestor pacienți cu semaglutidă (vezi pct. 5.2).

**Copii și adolescenți**

Siguranța și eficacitatea Rybelsus la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu

sunt disponibile date.

**Mod de administrare**

Rybelsus este un comprimat cu administrare orală o dată pe zi.

– Acest medicament trebuie administrat pe stomacul gol, după o perioadă recomandată de repaus

- alimentar de cel puțin 8 ore (vezi pct. 5.2).
- Trebuie înghițit integral cu o cantitate mică de apă (până la o jumătate de pahar cu apă, echivalent cu 120 ml). Comprimatele nu trebuie divizate, zdrobite sau mestecate, deoarece nu se știe dacă acest lucru afectează absorbția semaglutidei.
  - Pacienții trebuie să aștepte cel puțin 30 de minute înainte de a mânca sau a bea sau a lua alte medicamente administrate oral. Dacă timpul de așteptare este mai mic de 30 de minute, absorbția de semaglutidă scade (vezi pct. 4.5 și 5.2).

#### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

##### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului

medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

## Informații generale

Semaglutida nu trebuie utilizată la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei

diabetice. Cetoacidoza diabetică a fost raportată la pacienții insulino- dependenți la care s- a întrerupt

sau s- a redus rapid doza de insulină atunci când s- a inițiat tratamentul cu un agonist de receptor GLP- 1

(vezi pct. 4.2).

Nu există experiență terapeutică privind utilizarea la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă

clasa IV New York Heart Association (NYHA) și, prin urmare, semaglutida nu este recomandată la

acești pacienți.

Nu există experiență terapeutică privind utilizarea semaglutidei la pacienții cu intervenție chirurgicală bariatrică.

Aspirație în asociere cu anestezia generală sau sedarea profundă

S- au raportat cazuri de aspirație pulmonară la pacienți tratați cu agonști ai receptorilor GLP- 1 sub

anestezie generală sau sedare profundă. Prin urmare, riscul crescut de conținut gastric rezidual din

cauza golirii gastrice întârziate (vezi pct. 4.8) trebuie luat în considerare înainte de efectuarea

procedurilor cu anestezie generală sau sedare profundă.

## Efecte gastrointestinale și deshidratare

Utilizarea agonștilor de receptori GLP- 1 poate fi asociată cu reacții adverse gastrointestinale ce pot

cauza deshidratare care, în cazuri rare, poate duce la o deteriorare a funcției renale (vezi pct. 4.8).

Pacienții tratați cu semaglutidă trebuie avertizați asupra riscului potențial de deshidratare în legătură

cu reacțiile adverse gastrointestinale și cu privire la necesitatea măsurilor de precauție pentru evitarea

pierderii de lichide.

## Pancreatită acută

Pancreatita acută a fost observată în asociere cu utilizarea agonștilor de receptori GLP- 1. Pacienții

trebuie informați asupra simptomatologiei caracteristice pancreatitei acute. Dacă se suspectează

pancreatita, administrarea semaglutidei trebuie întreruptă; dacă este

confirmată, administrarea

semaglutidei nu trebuie reluată. La pacienții cu antecedente de pancreatită se recomandă prudență.

### Hipoglicemie

Pacienții tratați cu semaglutidă în asociere cu o sulfoniluree sau insulină pot prezenta un risc crescut

de hipoglicemie (vezi pct. 4.8). Riscul de hipoglicemie poate fi redus prin scăderea dozei de

sulfoniluree sau de insulină, la inițierea tratamentului cu semaglutidă (vezi pct. 4.2).

### Retinopatie diabetică

La pacienții cu retinopatie diabetică tratați cu insulină și semaglutidă administrată s.c., s-a observat un

risc crescut de apariție a complicațiilor retinopatiei diabetice, un risc care nu poate fi exclus în cazul

administrării orale a semaglutidei (vezi pct. 4.8). Se recomandă prudență la utilizarea semaglutidei la

pacienții cu retinopatie diabetică. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție și tratați în

conformitate cu recomandările clinice. Îmbunătățirea rapidă a controlului glicemic a fost asociată cu o agravare temporară a retinopatiei diabetice, dar nu pot fi excluse alte mecanisme. Controlul glicemic

pe termen lung scade riscul de retinopatie diabetică.

Nu sunt date privind administrarea orală a semaglutidei în concentrație de 25 mg și 50 mg la pacienții

cu diabet zaharat de tip 2 cu retinopatie diabetică necontrolată sau potențial instabilă.

## Răspunsul la tratament

Respectarea schemei terapeutice este recomandată pentru un efect optim al semaglutidei. Dacă

răspunsul la tratamentul cu semaglutidă este mai mic decât cel așteptat, medicul specialist trebuie să

fie conștient de faptul că absorbția semaglutidei este foarte variabilă și poate fi minimă (2- 4% dintre

pacienți nu vor avea nicio expunere), și că biodisponibilitatea absolută a semaglutidei este scăzută.

## Conținut de sodiu

Comprimate de 1,5 mg, 4 mg și 9 mg:

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu

conține sodiu”.

Comprimate de 25 mg și 50 mg:

Acest medicament conține sodiu 23 mg per comprimat, echivalent cu 1% din aportul zilnic maxim de

2 g de sodiu recomandat de OMS pentru un adult.

## 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Semaglutida încetinește golirea stomacului, ceea ce poate să influențeze absorbția altor medicamente

administrare pe cale orală.

## Efectele semaglutidei asupra altor medicamente

Tiroxină

După administrarea unei doze unice de levotiroxină, expunerea totală (ASC (aria de sub curbă)) la

tiroxină (ajustată pentru niveluri endogene) a crescut cu 33%. Expunerea maximă ( $C_{max}$ ) a rămas neschimbată. În cazul utilizării concomitente de semaglutidă și levotiroxină în tratamentul pacienților,

trebuie luată în considerare monitorizarea parametrilor tiroidieni.

## Warfarină și alți derivați cumarinici

Semaglutida nu a modificat ASC sau  $C_{max}$  ale R- și S- warfarinei, după administrarea unei doze unice

de warfarină, iar efectele farmacodinamice ale warfarinei, măsurate prin raportul internațional

normalizat (INR), nu au fost modificate într-o manieră relevantă din punct de vedere clinic. Cu toate

acestea, s-au raportat cazuri în care valorile INR au scăzut în timpul utilizării concomitente de

acenocumarol și semaglutidă. După inițierea tratamentului cu semaglutidă, la pacienții tratați cu

warfarină sau alți derivați cumarinici se recomandă monitorizarea frecventă a INR.

Rosuvastatină

ASC a rosuvastatinei a crescut cu 41% [Î 90%: 24;60] atunci când a fost administrată concomitent cu semaglutidă. Pe baza indicelui terapeutic larg al rosuvastatinei, magnitudinea modificărilor expunerii

nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic.

Digoxină, contraceptive orale, metformin, furosemid

Nu s- au observat modificări relevante din punct de vedere clinic ale ASC sau  $C_{max}$  ale digoxinei,

contraceptivelor orale (care conțin etinilestradiol și levonorgestrel), metforminului sau furosemidului

atunci când sunt administrate concomitent cu semaglutida.

Nu au fost evaluate interacțiunile cu medicamente cu biodisponibilitate foarte mică (1%).

#### Efectele altor medicamente asupra semaglutidei

Omeprazol

Nu s- au observat modificări relevante din punct de vedere clinic ale ASC sau  $C_{max}$  ale semaglutidei

atunci când este administrată concomitent cu omeprazol.

Într- un studiu clinic care a investigat farmacocinetica semaglutidei în condițiile administrării

simultane cu alte cinci comprimate, ASC a semaglutidei a scăzut cu 34% și  $C_{max}$  cu 32%. Aceasta

sugerează că prezența mai multor comprimate în stomac influențează absorbția semaglutidei, în cazul

administrării în același timp. După administrarea semaglutidei, pacienții trebuie să aștepte

30 de minute înainte de a lua alt medicament pe cale orală (vezi pct. 4.2).

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente, în cursul

tratamentului cu semaglutidă.

##### Sarcina

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Datele

provenite din utilizarea semaglutidei la femeile gravide sunt limitate. Prin urmare, semaglutida nu

trebuie utilizată în timpul sarcinii. Dacă o pacientă intenționează să rămână gravidă sau rămâne

gravidă în cursul terapiei, tratamentul cu semaglutidă trebuie întrerupt. Administrarea de semaglutidă

trebuie întreruptă cu cel puțin 2 luni înainte de o sarcină planificată, din cauza timpului de înjumătățire

plasmatică prelungit (vezi pct. 5.2).

##### Alăptarea

Nu au fost prezente concentrații detectabile de semaglutidă în laptele matern al femeilor care

alăptează. Salcaprozatul de sodiu a fost prezent în laptele matern și unii dintre metaboliții acestuia au

fost excretați în laptele matern în concentrații scăzute. Deoarece nu se poate exclude un risc pentru un

copil hrănit la sân, Rybelsus nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

##### Fertilitatea

Nu se cunoaște efectul semaglutidei asupra fertilității la om. Semaglutida nu a afectat fertilitatea la

șobolanii masculi. La femeile șobolan, s-a observat o creștere a perioadei de receptivitate și o ușoară

micșorare a numărului de ovulații, în cazul administrării de doze asociate cu pierderea de masă

corporală maternă (vezi pct. 5.3).

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Semaglutida nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce

vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, amețelile pot apărea în principal în perioada de creștere

treptată a dozelor. Conducerea autovehiculelor sau manevrarea utilajelor trebuie efectuată cu precauție

dacă apar amețeli.

Atunci când se utilizează în asociere cu o sulfoniluree sau insulină, pacienții trebuie informați despre

măsurile de precauție necesare pentru a evita hipoglicemia, atunci când conduc vehicule și folosesc

utilaje (vezi pct. 4.4).

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

În 10 studii clinice de fază 3a, 5707 de pacienți au fost expuși la semaglutidă în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente cu efect de scădere a glicemiei. Durata tratamentului a variat de la 26 de săptămâni la 78 de săptămâni. În timpul studiilor clinice, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost tulburările gastrointestinale, inclusiv greața (foarte frecventă), diareea (foarte frecventă) și vărsăturile (frecvente).

## Lista tabelară a reacțiilor adverse

În tabelul 1 sunt prezentate reacțiile adverse identificate în studiile clinice de fază 3 (descrise pe larg la

pct. 5.1) și din raportările de după punerea pe piață, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2. Frecvențele

reacțiilor adverse (cu excepția complicațiilor cauzate de retinopatia diabetică și disestezie, vezi notele

de sub tabelul 1) se bazează pe un grup de studii clinice de fază 3a, cu excepția studiului pentru

evaluarea consecințelor cardiovasculare.

Reacțiile sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvența

absolută. Categoriile de frecvență sunt definite după următoarea convenție:  
foarte frecvente ( $\geq 1/10$ );

frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare

( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ),  
foarte rare ( $< 1/10000$ ) și frecvență necunoscută (nu se poate estima pe baza datelor disponibile). În

cadrul fiecărei clase, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Frecvența reacțiilor adverse pentru semaglutida cu administrare orală

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	Reacție anafilactică	
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie când se utilizează în asociere cu insulină sau sulfoniluree	Hipoglicemie, când se utilizează în asociere cu alte medicamente antidiabetice orale			
		Apetit alimentar			

		scăzut			
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeli Disestezie <sup>e</sup> Cefalee	Disgeuzie		
Tulburări oculare		Complicații ale retinopatiei diabetice <sup>b</sup>			
Tulburări cardiace			Creșterea frecvenței cardiace		
Tulburări gastro-intestinale	Greață Diaree	Vărsături Dureri abdominale Distensie abdominală Constipație Dispepsie Gastrită Boală de reflux gastroesofagian Flatulență	Erucții Evacuare gastrică întârziată	Pancreatită acută	Ocluzie intestinală <sup>d,f</sup>
Tulburări hepatobiliare			Litiază biliară		
Tulburări generale și la		Oboseală			

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe nivelul	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Frecvență necunoscută
locului de administrare					
Investigații diagnostice		Valori crescute ale lipazemiei Valori crescute ale amilazemiei	Scădere ponderală		

a) Hipoglicemia definită ca valori ale glucozei sanguine < 3,0 mmol/l sau < 54 mg/dl

b) Complicațiile retinopatiei diabetice sunt compuse din fotocoagulare retiniană, necesitate de tratament cu agenți intravitreali,

hemoragie vitroasă și orbire determinată de diabet (mai puțin frecventă). Frecvența este bazată pe rezultatele studiilor pentru

evaluarea consecințelor cardiovasculare cu semaglutidă administrată subcutanat, dar nu poate fi exclus faptul că riscul

complicațiilor retinopatiei diabetice identificate se aplică și pentru Rybelsus.

c) Termen grupat care acoperă, de asemenea, evenimentele adverse legate de hipersensibilitate, precum erupțiile cutanate

tranzitorii și urticaria.

d) Pe baza raportărilor după punerea pe piață.

e) Frecvența se bazează pe rezultatele studiului PIONEER PLUS pentru dozele de 25 mg și 50 mg. Vă rugăm să consultați

subtitlul disestezie de mai jos pentru mai multe informații.

g) Termeni grupați preferați care acoperă ocluzia intestinală, ileusul și ocluzia la nivelul intestinului subțire.

## Descrierea reacțiilor adverse selectate

### Hipoglicemie

Hipoglicemia severă a fost observată mai întâi atunci când semaglutida a fost administrată în asociere

cu o sulfoniluree (< 0,1% dintre subiecți, < 0,001 evenimente/pacient și an) sau cu insulină (1,1% dintre

subiecți, 0,013 evenimente/pacient și an). Puține episoade (0,1% dintre subiecți,

0,001 evenimente/pacient și an) au fost observate în cazul administrării semaglutidei în asociere cu

antidiabetice orale, altele decât sulfoniluree.

### Reacții adverse gastrointestinale

Greața a apărut la 15%, diareea la 10% și vărsăturile la 7% dintre pacienții

tratați cu semaglutidă.

Majoritatea acestor evenimente au avut severitate ușoară sau moderată și au fost de durată scurtă.

Evenimentele au dus la întreruperea tratamentului la 4% dintre subiecți.

Evenimentele au fost raportate

cel mai frecvent în primele luni de tratament.

În studiul PIONEER PLUS, în timpul tratamentului cu semaglutidă 25 mg și 50 mg, au apărut greață

la 27% și 27% dintre pacienți, diaree la 13% și 14% dintre pacienți și vărsături la 17% și, respectiv,

18% dintre pacienți. Aceste evenimente au condus la întreruperea tratamentului la 6% și, respectiv,

8% dintre pacienți.

Cele mai multe evenimente au avut severitate ușoară până la moderată și au fost de scurtă durată.

Evenimentele au fost raportate cel mai frecvent în timpul creșterii dozei, în primele luni de tratament.

Pancreatita acută confirmată prin adjudecare a fost raportată în studiile de fază 3a, cu semaglutidă

(< 0,1%) și un comparator (0,2%). În studiul rezultatelor cardiovasculare, frecvența pancreatitei acute

confirmată prin adjudecare a fost de 0,1% pentru semaglutidă și de 0,2% pentru placebo (vezi pct.

4.4.)

Complicații ale retinopatiei diabetice

Un studiu clinic cu durata de 2 ani cu semaglutidă administrată s.c. a investigat 3297 de pacienți cu

diabet zaharat de tip 2, cu risc cardiovascular crescut, cu un istoric îndelungat de diabet și cu valori ale

glicemiei slab controlate. În acest studiu, au apărut evenimente considerate a fi complicații ale

retinopatiei diabetice la mai mulți pacienți tratați cu semaglutidă s.c. (3,0%), comparativ cu placebo

(1,8%). Acest lucru a fost observat la pacienții cu retinopatie diabetică cunoscută, tratați cu insulină.

Diferența de tratament a apărut devreme și a persistat pe tot parcursul studiului. Evaluarea sistematică

a complicațiilor retinopatiei diabetice a fost efectuată doar în studiul pentru evaluarea consecințelor cardiovasculare cu semaglutidă s.c. În studiile clinice cu Rybelsus cu durata de până la 18 luni, care au inclus 6352 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, evenimentele adverse legate de retinopatia diabetică

au fost raportate în procente similare la subiecții tratați cu semaglutidă (4,2%) și la subiecții din grupul

comparator (3,8%).

#### Imunogenitate

În concordanță cu proprietățile potențial imunogene ale medicamentelor care conțin proteine sau peptide, pacienții pot dezvolta anticorpi ca urmare a tratamentului cu semaglutidă. Procentul de

subiecți testați pozitiv pentru anticorpi anti- semaglutidă, în orice moment după momentul inițial, a fost

redus (0,5%) și, la sfârșitul studiului, niciun subiect nu a prezentat anticorpi neutralizanți

anti- semaglutidă sau anticorpi anti- semaglutidă cu efect neutralizant asupra GLP- 1 endogen.

#### Creștere a frecvenței cardiace

Creșterea frecvenței cardiace a fost observată în cazul administrării de agoniști de receptor GLP- 1. În

studiile clinice de fază 3a la pacienții în tratament cu Rybelsus au fost observate modificări medii, de

la 0 la 4 bătăi pe minut (bpm), pornind de la o valoare de bază de la 69 la 76.

#### Disestezie

Evenimente legate de un tablou clinic de modificare a senzației cutanate, cum ar fi parestezie, durere

la nivelul pielii, piele sensibilă, disestezie și senzație de arsură a pielii, au fost raportate la 2,1% și

5,2% dintre pacienții tratați cu semaglutidă administrată oral, comprimate de 25 mg și, respectiv, 50

mg. Evenimentele au avut severitate ușoară până la moderată și majoritatea pacienților s- au recuperat la continuarea tratamentului.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru

permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului.

Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului

național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

Efectele supradozajului cu semaglutidă în studiile clinice pot fi asociate cu tulburările gastrointestinale. În caz de supradozaj, trebuie inițiat tratamentul de susținere corespunzător, în funcție de semnele și simptomele clinice ale pacientului. Poate fi necesară o perioadă prelungită de monitorizare și tratament a simptomelor, luând în considerare timpul de înjumătățire plasmatică prelungit al semaglutidei, de aproximativ 1 săptămână (vezi pct. 5.2). Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu semaglutidă.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente utilizate în diabetul zaharat, analogi ai peptidei 1

asemănătoare glucagonului (GLP- 1), codul ATC: A10BJ06

#### Mecanism de acțiune

Semaglutida este un analog GLP- 1, cu structură identică în proporție de 94% cu GLP- 1 uman.

Semaglutida acționează ca agonist al receptorului GLP- 1 ce se leagă selectiv și activează receptorul

GLP- 1, ținta pentru GLP- 1 nativ.

GLP- 1 este un hormon fiziologic, cu multiple acțiuni în reglarea glicemiei și apetitului, și cu efecte

asupra sistemului cardiovascular. Acțiunile ce țin de reglarea glicemiei și apetitului sunt mediate în

mod specific prin receptorii GLP- 1 de la nivelul pancreasului și creierului.

Semaglutida reduce glicemia, într-un mod dependent de concentrația plasmatică de glucoză, prin

stimularea secreției de insulină și prin reducerea secreției de glucagon, atunci când glicemia are valori

mari. Mecanismul de scădere a concentrației de glucoză din sânge implică, de asemenea, o ușoară încetinire a evacuării gastrice în faza postprandială precoce. În caz de hipoglicemie, semaglutida reduce secreția de insulină și nu inhibă secreția de glucagon. Mecanismul de acțiune al semaglutidei

este independent de calea de administrare.

Semaglutida reduce greutatea corporală și masa de țesut adipos printr-un aport energetic mai redus, implicând un apetit general redus. În plus, semaglutida scade preferința pentru alimentele bogate în grăsimi.

Receptorii GLP-1 sunt exprimați la nivelul inimii, sistemului vascular, sistemului imunitar și rinichilor. În studiile clinice, semaglutida are un efect benefic asupra concentrațiilor plasmatiche ale

lipidelor, scade tensiunea arterială sistolică și reduce inflamația. În studiile efectuate la animale, semaglutida a redus dezvoltarea aterosclerozei prin împiedicarea progresiei plăcii la nivelul aortei și

prin reducerea inflamației la nivelul plăcii.

### Efecte farmacodinamice

Evaluările farmacodinamice descrise mai jos au fost efectuate după 12 săptămâni de tratament cu

semaglutidă administrată pe cale orală.

Glicemie în condiții de repaus alimentar și postprandial

Semaglutida reduce valorile glicemiei în condiții de repaus alimentar și postprandial. La pacienții cu

diabet zaharat de tip 2, tratamentul cu semaglutidă a determinat o reducere relativă a glicemiei de

22% [13; 30] în condiții de repaus alimentar și de 29% [19; 37] postprandial, în comparație cu

placebo.

Secreție de glucagon

Semaglutida reduce concentrațiile plasmatiche de glucagon postprandial. La pacienții cu diabet zaharat

de tip 2, semaglutida a determinat următoarele reduceri relative ale concentrațiilor plasmatiche de

glucagon, în comparație cu placebo: răspunsul postprandial la glucagon cu 29% [15; 41].

Evacuare gastrică

Semaglutida determină o întârziere minoră a evacuării gastrice postprandial precoce, în cazul

administrării concomitente cu paracetamol, expunerea la paracetamol (ASC<sub>0-1 ore</sub>) fiind redusă cu

31% [13; 46] în prima oră după masă, prin urmare reducând astfel rata la care glucoza apare în

circulație postprandial.

Lipidemie în condiții de repaus alimentar și postprandial

Semaglutida, comparativ cu placebo, a redus, în condiții de repaus alimentar, concentrațiile plasmatice

ale trigliceridelor și ale fracției colesterolului lipoproteină cu densitate foarte mică (VLDL) cu

19% [8; 28] și, respectiv, cu 20% [5; 33]. Răspunsul postprandial, după un prânz bogat în grăsimi, al

concentrației plasmatice a trigliceridelor a fost redus cu 24% [9; 36] și al fracției colesterolului VLDL

cu 21% [7; 32]. Concentrația plasmatică a ApoB48 a fost diminuată în condiții de repaus alimentar cu

25% [2; 42] și, respectiv, în condiții postprandiale, cu 30% [15; 43].

### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța Rybelsus au fost evaluate în opt studii clinice globale randomizate și

controlate de fază 3a. Studiile de fază 3a au fost efectuate cu comprimate conținând 3 mg, 7 mg și 14

mg de semaglutidă, bioechivalente cu 1,5 mg, 4 mg și, respectiv, 9 mg de semaglutidă. În șapte studii

clinice, criteriul principal a fost evaluarea eficacității asupra controlului glicemic; într-un studiu,

criteriul principal a fost evaluarea rezultatelor cardiovasculare.

Studiile au inclus 8842 de pacienți randomizați, cu diabet zaharat de tip 2 (5169 tratați cu

semaglutidă), inclusiv 1165 de pacienți cu insuficiență renală moderată. Vârsta pacienților a fost, în

medie, de 61 de ani (variind între 18 și 92 de ani), cu 40% dintre pacienți  $\geq 65$  de ani și 8%  $\geq 75$  de ani.

Eficacitatea semaglutidei a fost comparată cu cea a substanțelor de control placebo sau substanțe

active (sitagliptină, empagliflozin și liraglutid).

Eficacitatea și siguranța semaglutidei 25 mg și 50 mg cu administrare o dată pe zi au fost evaluate într-

un studiu de fază 3b (PIONEER PLUS) care a inclus 1606 de pacienți randomizați.

Eficacitatea semaglutidei nu a fost influențată de vârstă, sex, rasă, etnie, greutate corporală, IMC,

durata de la diagnosticare a diabetului zaharat, afecțiuni ale tractului gastrointestinal superior și starea

funcției renale la momentul inițial.

#### PIONEER 1 – Monoterapie

Într- un studiu clinic dublu- orb, cu durata de 26 de săptămâni, 703 pacienți cu diabet zaharat de tip 2

controlați necorespunzător prin dietă și exerciții fizice au fost randomizați pentru administrarea de

semaglutidă 3 mg, semaglutidă 7 mg, semaglutidă 14 mg sau placebo administrat o dată pe zi.

Tabelul 2 Rezultatele unui studiu clinic cu o durată de 26 de săptămâni, cu monoterapie, care a

comparat semaglutidă cu placebo (PIONEER 1)

	Semaglutidă	Semaglutidă	Placebo
	7 mg <sub>2</sub> (Bioechivalent cu 4 mg)	14 mg <sub>2</sub> (Bioechivalent cu 9 mg)	
Set complet de analiză (N)	175	175	178
HbA <sub>1c</sub> (%)			
Inițială	8,0	8,0	7,9
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-1,2	-1,4	-0,3
Diferență față de placebo <sub>1</sub> [ÎI 95%]	-0,9 [-1,1; -0,6]*	-1,1 [-1,3; -0,9]*	-
Pacienți (%) care au atins HbA <sub>1c</sub> < 7,0%	69 <sub>s</sub>	77 <sub>s</sub>	31
FPG (mmol/l)			
Inițială	9,0	8,8	8,9
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-1,5	-1,8	-0,2
Diferență față de placebo <sub>1</sub> [ÎI 95%]	-1,4 [-1,9; -0,8] <sub>s</sub>	-1,6 [-2,1; -1,2] <sub>s</sub>	-
Greutate corporală (kg)			
Inițială	89,0	88,1	88,6
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-2,3	-3,7	-1,4
Diferență față de placebo <sub>1</sub> [ÎI 95%]	-0,9 [-1,9; 0,1]	-2,3 [-3,1; -1,5]*	-

<sub>1</sub> Indiferent dacă tratamentul a fost întrerupt sau a fost inițiată terapia de urgență (exemplu de model cu imputări multiple).

\* p<0,001 (neajustat bilateral) pentru superioritate, controlat pentru multiplicitate. § p<0,05, necontrolat pentru multiplicitate;

pentru „Pacienți care au atins HbA<sub>1c</sub> < 7,0%”, valoarea p este pentru riscul relativ.

. 2 A fost confirmată bioechivalența între dozele de 4 mg și 7 mg, precum și între dozele de 9 mg și 14 mg; vezi pct. 5.2

Proprietăți farmacocinetice.

**PIONEER 2 – Semaglutidă comparativ cu empagliflozin, ambele în asociere cu metformin**  
Într- un studiu clinic deschis, cu durata de 52 de săptămâni, 822 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au fost randomizați pentru utilizarea de semaglutidă 14 mg administrată o dată pe zi sau empagliflozin

25 mg administrat o dată pe zi, ambele în asociere cu metformin.

Tabelul 3 Rezultatele unui studiu clinic cu o durată de 52 de săptămâni, care a comparat

semaglutidă cu empagliflozin (PIONEER 2)

	Semaglutidă 14 mg <sub>2</sub> (Bioechivalent cu 9 mg)	Empagliflozin 25 mg <sub>2</sub>
Set complet de analiză (N)	411	410
Săptămâna 26		
HbA <sub>1c</sub> (%)		

	Semaglutidă 14 mg <sub>2</sub> (Bioechivalent cu 9 mg)	Empagliflozin 25 mg <sub>2</sub>
Inițială	8,1	8,1
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-1,3	-0,9
Diferență față de empagliflozin <sub>1</sub> [ÎI 95%]	-0,4 [-0,6; -0,3]*	-
Pacienți (%) care au atins HbA <sub>1c</sub> < 7,0%	67§	40
FPG (mmol/l)		
Inițială	9,5	9,7
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-2,0	-2,0
Diferență față de empagliflozin <sub>1</sub> [ÎI 95%]	0,0 [-0,2; 0,3]	-
Greutate corporală (kg)		
Inițială	91,9	91,3
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-3,8	-3,7
Diferență față de empagliflozin <sub>1</sub> [ÎI 95%]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
Săptămâna 52		
HbA <sub>1c</sub> (%)		
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-1,3	-0,9
Diferență față de empagliflozin <sub>1</sub> [ÎI 95%]	-0,4 [-0,5; -0,3]§	-
Pacienți (%) care au atins HbA <sub>1c</sub> < 7,0%	66§	43
Greutate corporală (kg)		
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-3,8	-3,6
Diferență față de empagliflozin <sub>1</sub> [ÎI 95%]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

<sub>1</sub> Indiferent dacă tratamentul a fost întrerupt sau a fost inițiată terapia de urgență (exemplu de model cu imputări multiple).

\* p < 0,001 (neajustat bilateral) pentru superioritate, controlat pentru multiplicitate. § p < 0,05, necontrolat pentru multiplicitate;

pentru „Pacienți care au atins HbA<sub>1c</sub> < 7,0%”, valoarea p este pentru riscul relativ.

. 2 A fost confirmată bioechivalența între dozele de 9 mg și 14 mg; vezi pct. 5.2 Proprietăți farmacocinetice.

### PIONEER 3 – Semaglutidă comparativ cu sitagliptină, ambele în asociere cu metformin sau cu

metformin și sulfoniluree

Într-un studiu clinic dublu orb, dublu-dummy (cu mascarea formei farmaceutice), cu durata de

78 de săptămâni, 1864 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au fost randomizați pentru administrarea

de semaglutidă 3 mg, semaglutidă 7 mg, semaglutidă 14 mg sau sitagliptină 100 mg o dată pe zi, toate

în asociere numai cu metformin sau cu metformin și sulfoniluree. Reducerea HbA<sub>1c</sub> și a greutății

corporale au fost susținute pe parcursul duratei de 78 de săptămâni a studiului.

Tabelul 4 Rezultatele unui studiu clinic cu o durată de 78 de săptămâni, care a comparat

semaglutidă cu sitagliptină (PIONEER 3)

	Semaglutidă 7 mg <sub>2</sub> (Bioechivalent cu 4 mg)	Semaglutidă 14 mg <sub>2</sub> (Bioechivalent cu 9 mg)	Sitagliptină 100 mg
Set complet de analiză (N)	465	465	467
Săptămâna 26			
HbA <sub>1c</sub> (%)			

Inițială	8,4	8,3	8,3
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-1,0	-1,3	-0,8
Diferență față de sitagliptină <sub>1</sub> [Î 95%]	-0,3 [-0,4; -0,1]*	-0,5 [-0,6; -0,4]*	-
Pacienți (%) care au atins HbA <sub>1c</sub> < 7,0%	44§	56§	32
FPG (mmol/l)			
Inițială	9,4	9,3	9,5
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-1,2	-1,7	-0,9
Diferență față de sitagliptină <sub>1</sub> [Î 95%]	-0,3 [-0,6; 0,0]§	-0,8 [-1,1; -0,5]§	-
Greutate corporală (kg)			
Inițială	91,3	91,2	90,9
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-2,2	-3,1	-0,6
Diferență față de sitagliptină <sub>1</sub> [Î 95%]	-1,6 [-2,0; -1,1]*	-2,5 [-3,0; -2,0]*	-

	Semaglutidă 7 mg <sub>2</sub> (Bioechivalent cu 4 mg)	Semaglutidă 14 mg <sub>2</sub> (Bioechivalent cu 9 mg)	Sitagliptină 100 mg
Săptămâna 78			
HbA <sub>1c</sub> (%)			
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-0,8	-1,1	-0,7
Diferență față de sitagliptină <sub>1</sub> [Î 95%]	-0,1 [-0,3; -0,0]	-0,4 [-0,6; -0,3] <sub>§</sub>	-
Pacienți (%) care au atins HbA <sub>1c</sub> < 7,0%	39 <sub>§</sub>	45 <sub>§</sub>	29
Greutate corporală (kg)			
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-2,7	-3,2	-1,0
Diferență față de sitagliptină <sub>1</sub> [Î 95%]	-1,7 [-2,3; -1,0] <sub>§</sub>	-2,1 [-2,8; -1,5] <sub>§</sub>	-

<sub>1</sub> Indiferent dacă tratamentul a fost întrerupt sau a fost inițiată terapia de urgență (exemplu de model cu imputări multiple).

\*p<0,001 (neajustat bilateral) pentru superioritate, controlat pentru multiplicitate. § p<0,05, necontrolat pentru multiplicitate;

pentru „Pacienți care au atins HbA<sub>1c</sub> < 7,0%”, valoarea p este pentru riscul relativ.

<sub>2</sub> A fost confirmată bioechivalența între dozele de 4 mg și 7 mg, precum și între dozele de 9 mg și 14 mg; vezi pct. 5.2

Proprietăți farmacocinetice.

**PIONEER 4 – Semaglutidă comparativ cu liraglutid și placebo, toate în asociere cu metformin sau cu**

**metformin și un inhibitor SGLT2**

Într-un studiu clinic dublu orb, dublu-dummy (cu mascarea formei farmaceutice), cu durata de

52 de săptămâni, 711 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au fost randomizați pentru administrarea de

semaglutidă 14 mg, liraglutid 1,8 mg administrată prin injecție s.c. sau placebo o dată pe zi, toate în

asociere cu metformin sau cu metformin și un inhibitor SGLT2.

Tabelul5 Rezultatele unui studiu cu o durată de 52 de săptămâni, care a comparat semaglutidă

cu liraglutid și placebo (PIONEER 4)

	Semaglutidă 14 mg <sub>2</sub> (bioechivalent cu 9 mg)	Liraglutid 1,8 mg	Placebo
Set complet de analiză (N)	285	284	142
Săptămâna 26			
HbA <sub>1c</sub> (%)			
Inițială	8,0	8,0	7,9
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-1,2	-1,1	-0,2
Diferență față de liraglutid <sub>1</sub> [Î 95%]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-	-
Diferență față de placebo <sub>1</sub> [Î 95%]	-1,1 [-1,2; -0,9]*	-	-
Pacienți (%) care au atins HbA <sub>1c</sub> < 7,0%	68 <sub>§a</sub>	62	14
FPG (mmol/l)			
Inițială	9,3	9,3	9,2
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-2,0	-1,9	-0,4
Diferență față de liraglutid <sub>1</sub> [Î 95%]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Diferență față de placebo <sub>1</sub> [Î 95%]	-1,6 [-2,0; -1,3] <sub>§</sub>	-	-
Greutate corporală (kg)			
Inițială	92,9	95,5	93,2

Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-4,4	-3,1	-0,5
Diferență față de liraglutid <sub>1</sub> [ÎI 95%]	-1,2 [-1,9; -0,6]*	-	-
Diferență față de placebo <sub>1</sub> [ÎI 95%]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-
Săptămâna 52			
HbA <sub>1c</sub> (%)			
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-1,2	-0,9	-0,2
Diferență față de liraglutid <sub>1</sub> [ÎI 95%]	-0,3 [-0,5; -0,1] <sub>§</sub>	-	-
Diferență față de placebo <sub>1</sub> [ÎI 95%]	-1,0 [-1,2; -0,8] <sub>§</sub>	-	-
Pacienți (%) care au atins HbA <sub>1c</sub> < 7,0%	6 <sup>1</sup> <sub>§a</sub>	55	15
Greutate corporală (kg)			
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-4,3	-3,0	-1,0
Diferență față de liraglutid <sub>1</sub> [ÎI 95%]	-1,3 [-2,1; -0,5] <sub>§</sub>	-	-
Diferență față de placebo <sub>1</sub> [ÎI 95%]	-3,3 [-4,3; -2,4] <sub>§</sub>	-	-

<sup>1</sup> Indiferent dacă tratamentul a fost întrerupt sau a fost inițiată terapia de urgență (exemplu de model cu imputări multiple).

\* p<0,001 (neajustat bilateral) pentru superioritate, controlat pentru multiplicitate. § p<0,05, necontrolat pentru multiplicitate;

pentru „Pacienți care au atins HbA<sub>1c</sub> < 7,0%”, valoarea p este pentru riscul relativ. a vs. placebo.

<sup>2</sup> A fost confirmată bioechivalența între dozele de 9 mg și 14 mg; vezi pct. 5.2 Proprietăți farmacocinetice.

## PIONEER 5 – Semaglutidă comparativ cu placebo, ambele în asociere numai cu insulină bazală, cu

metformin și insulină bazală sau cu metformin și/sau cu sulfoniluree, la pacienți cu insuficiență renală moderată

Într-un studiu clinic dublu- orb, cu durata de 26 de săptămâni, 324 de pacienți cu diabet zaharat de tip <sup>2</sup> și insuficiență renală moderată (RFGe 30 – 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) au fost randomizați pentru

administrarea de semaglutidă 14 mg sau placebo administrat o dată pe zi. Medicamentul în studiu a

fost adăugat la schema terapeutică antidiabetică stabilă a pacientului, înainte de studiu.

Tabelul 6 Rezultatele unui studiu de 26 de săptămâni care a comparat semaglutidă cu placebo la

pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală moderată (PIONEER 5)

	Semaglutidă  14 mg <sup>2</sup> (Bioechivalent cu 9 mg)	Placebo
Set complet de analiză (N)	163	161
HbA <sub>1c</sub> (%)		
Inițială	8,0	7,9
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	-1,0	-0,2
Diferență față de placebo <sup>1</sup> [ÎI 95%]	-0,8 [-1,0; -0,6]*	-
Pacienți (%) care au atins HbA <sub>1c</sub> < 7,0%	58§	23
FPG (mmol/l)		
Inițială	9,1	9,1
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	-1,5	-0,4
Diferență față de placebo <sup>1</sup> [ÎI 95%]	-1,2 [-1,7; -0,6]§	-
Greutate corporală (kg)		
Inițială	91,3	90,4
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	-3,4	-0,9
Diferență față de placebo <sup>1</sup> [ÎI 95%]	-2,5 [-3,2; -1,8]*	-

<sup>1</sup> Indiferent dacă tratamentul a fost întrerupt sau a fost inițiată terapia de urgență (exemplu de model cu imputări multiple).

\* p<0,001 (neajustat bilateral) pentru superioritate, controlat pentru multiplicitate. § p<0,05, necontrolat pentru multiplicitate;

pentru „Pacienți care au atins HbA<sub>1c</sub> < 7,0%”, valoarea p este pentru riscul relativ.

<sup>2</sup> A fost confirmată bioechivalența între dozele de 9 mg și 14 mg; vezi pct. 5.2 Proprietăți farmacocinetice.

## PIONEER 7 – Semaglutidă comparativ cu sitagliptină, ambele în asociere cu metformin, inhibitori de

SGLT2, sulfoniluree sau tiazolidindione - Studiu cu doze flexibile ajustabile

Într-un studiu clinic deschis, cu o durată de 52 de săptămâni, 504 de pacienți cu diabet zaharat de tip

2

au fost randomizați pentru administrarea de semaglutidă (doze flexibile ajustabile de 3 mg, 7 mg și

14 mg, cu administrare o dată pe zi) sau sitagliptină 100 mg administrată o dată pe zi, ambele în

asociere cu 1 – 2 medicamente antidiabetice cu administrare orală (metformin, inhibitori SGLT2,

sulfoniluree sau tiazolidindione). Doza de semaglutidă a fost ajustată la interval de 8 săptămâni, în

funcție de răspunsul glicemic al pacientului și de tolerabilitate. Doza de 100 mg de sitagliptină a fost

fixă. Eficacitatea și siguranța administrării semaglutidei au fost evaluate în săptămâna 52.

În săptămâna 52, proporția de pacienți aflați în tratament cu semaglutidă 3 mg, 7 mg și 14 mg a fost de

aproximativ 10%, respectiv, 30% și 60%.

Tabelul 7 Rezultatele unui studiu cu o durată de 52 de săptămâni, cu doze flexibile ajustabile,

care a comparat semaglutidă cu sitagliptină (PIONEER 7)

	Semaglutidă Doză flexibilă <sup>2</sup>	Sitagliptină 100 mg
Set complet de analiză (N)	253	251
HbA <sub>1c</sub> (%)		
Inițială	8,3	8,3
Pacienți (%) care au atins HbA <sub>1c</sub> < 7,0% <sup>1</sup>	58*	25
Greutate corporală (kg)		
Inițială	88,9	88,4
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	-2,6	-0,7
Diferență față de sitagliptină <sup>1</sup> [Î 95%]	-1,9 [-2,6; -1,2]*	-

<sup>1</sup> Indiferent dacă tratamentul a fost întrerupt (16,6% dintre pacienți în tratament cu semaglutidă cu doză flexibilă și 9,2% cu

sitagliptină, 8,7% și, respectiv, 4,0%, din cauza evenimentelor adverse) sau a fost inițiată terapia de salvare (exemplu de

model cu imputări multiple). \* p < 0,001 (neajustat bilateral) pentru superioritate, controlat pentru multiplicitate (pentru

„Pacienți care au atins HbA<sub>1c</sub> < 7,0%”, valoarea p este pentru riscul relativ).

<sup>2</sup> A fost confirmată bioechivalența între dozele de 4 mg și 7 mg, precum și între dozele de 9 mg și 14 mg; vezi pct. 5.2

Proprietăți farmacocinetice.

PIONEER 8 – Semaglutidă comparativ cu placebo, ambele în asociere cu insulină cu sau fără

metformin

Într-un studiu clinic dublu- orb, cu durata de 52 de săptămâni, 731 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2

controlați necorespunzător cu insulină (bazală, bazală/bolus sau premixate) cu sau fără metformin, au

fost randomizați pentru administrarea de semaglutidă 3 mg, semaglutidă 7 mg, semaglutidă 14 mg sau

placebo, o dată pe zi.

Tabelul 8 Rezultatele unui studiu cu o durată de 52 de săptămâni, care a comparat semaglutidă

cu placebo în asociere cu insulină (PIONEER 8)

	Semaglutidă 7 mg <sub>2</sub> (Bioechivalent cu 4 mg)	Semaglutidă 14 mg <sub>2</sub> (Bioechivalent cu 9 mg)	Placebo
Set complet de analiză (N)	182	181	184
Săptămâna 26 (doza de insulină limitată la valoarea inițială)			
HbA <sub>1c</sub> (%)			
Inițială	8,2	8,2	8,2
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	-0,9	-1,3	-0,1
Diferență față de placebo <sup>1</sup> [Î 95%]	-0,9 [-1,1; -0,7]*	-1,2 [-1,4; -1,0]*	-

95%]			
Pacienți (%) care au atins HbA <sub>1c</sub> < 7,0%	43§	58§	7
FPG (mmol/l)			
Inițială	8,5	8,3	8,3
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-1,1	-1,3	0,3
Diferență față de placebo <sub>1</sub> [Î 95%]	-1,4 [-1,9; -0,8]§	-1,6 [-2,2; -1,1]§	-
Greutate corporală (kg)			
Inițială	87,1	84,6	86,0
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-2,4	-3,7	-0,4
Diferență față de placebo <sub>1</sub> [Î 95%]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-
Săptămâna 52 (doza de insulină nelimitată)+			
HbA <sub>1c</sub> (%)			
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-0,8	-1,2	-0,2
Diferență față de placebo <sub>1</sub> [Î 95%]	-0,6 [-0,8; -0,4]§	-0,9 [-1,1; -0,7]§	-
Pacienți (%) care au atins HbA <sub>1c</sub> < 7,0%	40§	54§	9

	Semaglutidă 7 mg <sub>2</sub> (Bioechivalent cu 4 mg)	Semaglutidă 14 mg <sub>2</sub> (Bioechivalent cu 9 mg)	Placebo
Greutate corporală (kg)			
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-2,0	-3,7	0,5
Diferență față de placebo <sub>1</sub> [ÎI 95%]	-2,5 [-3,6; -1,4]§	-4,3 [-5,3; -3,2]§	-

<sub>1</sub> Indiferent dacă tratamentul a fost întrerupt sau a fost inițiată terapia de salvare (exemplu de model cu imputări multiple).

\* p<0,001 (neajustat bilateral) pentru superioritate, controlat pentru multiplicitate. § p<0,05, necontrolat pentru multiplicitate;

pentru „Pacienți care au atins HbA<sub>1c</sub> < 7,0%”, valoarea p este pentru riscul relativ.

+ În săptămâna 52, doza zilnică totală de insulină a fost semnificativ statistică mai mică cu semaglutidă decât cu placebo.

.<sub>2</sub> A fost confirmată bioechivalența între dozele de 4 mg și 7 mg, precum și între dozele de 9 mg și 14 mg; vezi pct. 5.2

Proprietăți farmacocinetice.

## PIONEER PLUS – Eficacitatea și siguranța semaglutidei 25 mg și 50 mg comparativ cu semaglutida

14 mg, administrată o dată pe zi, la subiecții cu diabet zaharat de tip 2  
Într-un studiu clinic dublu- orb cu durata de 68 de săptămâni, 1606 pacienți cu diabet zaharat de tip 2

tratați cu doze stabile de 1- 3 medicamente antidiabetice orale (metformină, sulfonilureice, inhibitori

SGLT2 sau inhibitori DPP- 4\*) au fost randomizați pentru a primi doze de întreținere din oricare dintre

semaglutidă 14 mg, 25 mg sau semaglutidă 50 mg, o dată pe zi.

\*Inhibitorii DPP-4 urmau să fie întreruși la randomizare.

Tratamentul cu semaglutidă 25 mg și 50 mg o dată pe zi, a fost superior în reducerea HbA<sub>1c</sub> și a

greutății corporale comparativ cu semaglutidă 14 mg (Tabelul 9). Datele din săptămâna 68 indică un

efect susținut al semaglutidei orale de 14 mg, 25 mg și 50 mg asupra HbA<sub>1c</sub> și asupra greutății

corporale (Figura 1).

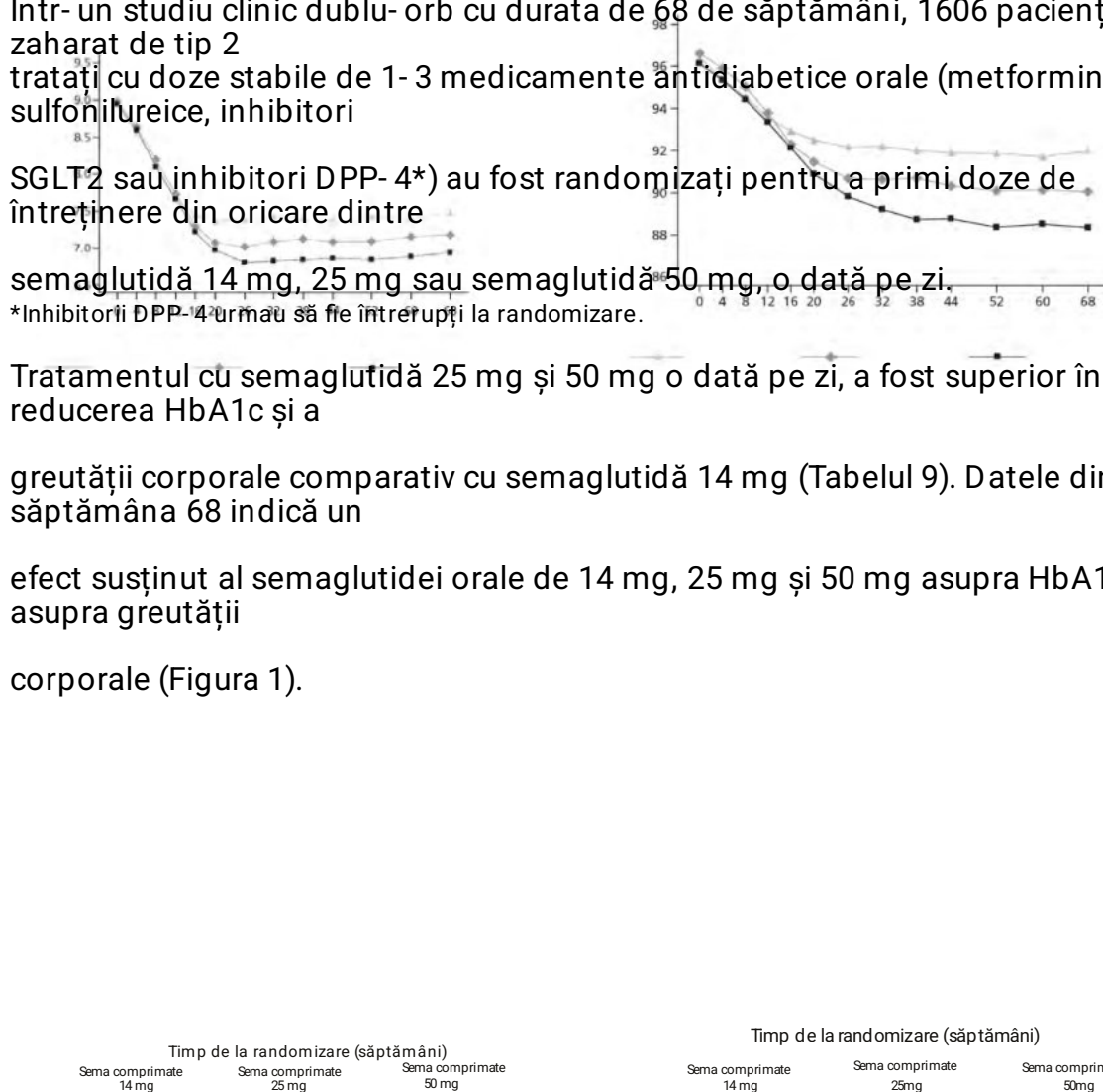


Figura 1 HbA<sub>1c</sub> medie și greutatea corporală medie (kg) de la momentul inițial până în

săptămâna 68

Tabelul 9 Rezultatele unui studiu de 52 de săptămâni care compară semaglutida administrată

oral, comprimate de 25 mg și 50 mg cu semaglutida administrată oral, comprimate de 14 mg

(PIONEER PLUS)

	Semaglutidă 14mg <sub>2</sub> (Bioechivalent cu 9 mg)	Semaglutidă 25mg	Semaglutidă 50mg
Set complet de analiză (N)	536	535	535
Săptămâna 52			
HbA <sub>1c</sub> (%)			
Inițială	8,9	9,0	8,9
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	- 1,5	- 1,8	- 2,0
Diferență față de Rybelsus 14mg <sub>1</sub> [Îl 95%]		- 0,27 [- 0,42; - 0,12]*	- 0,53 [- 0,68: - 0,38]*
Pacienți (%) care au atins	39,0 <sub>s</sub>	50,5 <sub>s</sub>	63,0 <sub>s</sub>
HbA <sub>1c</sub> < 7,0%			
Pacienți (%) care au atins HbA <sub>1c</sub> ≤ 6,5%	25,8 <sub>s</sub>	39,6 <sub>s</sub>	51,2 <sub>s</sub>

	Semaglutidă 14mg <sub>2</sub> (Bioechivalent cu 9 mg)	Semaglutidă 25mg	Semaglutidă 50mg
FPG (mmol/l)			
Inițială	10,8	11,0	10,8
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	- 2,3	- 2,8	- 3,2
Diferență față de Rybelsus 14mg <sub>1</sub> [Î 95%]		- 0,46 [- 0,79; - 0,13] <sub>§</sub>	- 0,82 [- 1,15; - 0,49] <sub>§</sub>
Greutate corporală (kg)			
Inițială	96,4	96,6	96,1
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	- 4,4	- 6,7	- 8,0
Diferență față de Rybelsus 14mg <sub>1</sub> [Î 95%]		- 2,32 [- 3,11; - 1,53]*	- 3,63 [- 4,42; - 2,84]*

1Indiferent de întreruperea tratamentului sau de inițierea medicației de salvare (model de amestec de modele folosind

imputarea multiplă). \* p<0,001 (neajustat pe 2 fețe) pentru superioritate, controlat pentru multiplicitate. § p< 0,05.

necontrolat pentru multiplicitate; pentru „Pacienți care ating HbA1c < 7,0%”, valoarea p este pentru raportul de șanse.

2 Bioechivalența a fost confirmată între dozele de 9 mg și 14 mg, vezi pct. 5.2 Proprietăți farmacocinetice.

### Evaluare cardiovasculară

Într- un studiu clinic dublu- orb (PIONEER 6), 3183 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu risc cardiovascular crescut au fost randomizați pentru administrarea de Rybelsus 14 mg (bioechivalent cu

Rybelsus 9 mg) o dată pe zi sau placebo, în plus față de standardul de îngrijire. Perioada medie de observare a fost de 16 luni.

Criteriul principal de evaluare a fost timpul de la randomizare până la apariția primului eveniment

advers cardiovascular major (EACM): decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic non- letal sau accidentul vascular cerebral non- letal.

Pacienții eligibili pentru a fi incluși în acest studiu au fost: pacienți cu vârsta de 50 de ani sau peste și

cu o afecțiune cunoscută cardiovasculară și/sau renală cronică, sau pacienții cu vârsta de 60 de ani sau peste, care aveau numai factori de risc cardiovascular. În total, 1797 de pacienți (56,5%) au avut o afecțiune cardiovasculară diagnosticată, fără afecțiune renală cronică, 354 (11,1%) au avut numai o

afecțiune renală cronică și 544 (17,1%) au avut atât o afecțiune cardiovasculară, cât și una renală.

488 de pacienți (15,3%) au avut numai factori de risc cardiovascular. Vârsta medie inițială a fost de

66 de ani și 68% dintre pacienți au fost bărbați. Durata medie a diabetului a fost de 14,9 ani și valoarea medie a IMC a fost de 32,3 kg/m<sup>2</sup>. Antecedentele medicale au inclus accidentul vascular cerebral (11,7%) și infarctul miocardic (36,1%).

Numărul total al primelor EACM a fost de 137: 61 (3,8%) în grupul de tratament cu semaglutidă și 76

(4,8%) în grupul la care s-a administrat placebo. Analiza timpului până la prima apariție a primului

EACM a determinat un RR de 0,79 [0,57; 1,11]<sub>i</sub><sup>95%</sup>.





## Greutate corporală

La sfârșitul tratamentului, 27 - 65,7% dintre pacienți au obținut o scădere în greutate de  $\geq 5\%$  și

6 - 34,7% au obținut o scădere în greutate de  $\geq 10\%$  în grupul cu administrare de semaglutidă,

comparativ cu 12 - 39% și, respectiv, 2 - 8% în grupurile în care s-au administrat comparatori activi.

## Tensiune arterială

Tratamentul cu semaglutidă a scăzut tensiunea arterială sistolică cu 2- 7 mmHg.

## Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor

studiilor efectuate cu Rybelsus la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți cu diabet zaharat

de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Există două formulări ale comprimatelor de semaglutidă:

- 1,5; 4; 9 mg (comprimate rotunde)
- 3; 7; 14 mg (comprimate ovale)

Eficacitatea și siguranța sunt similare pentru ambele formulări. Dozele bioechivalente ale celor două

formulări sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabelul 10: Bioechivalența dintre dozele formulărilor de semaglutidă

Doză	Un comprimat rotund		Un comprimat oval
Doza inițială	1,5 mg	Efect terapeutic echivalent cu	3 mg
Doze de întreținere	4 mg	Efect terapeutic echivalent cu	7 mg
	9 mg	Efect terapeutic echivalent cu	14 mg

## Absorbție

Semaglutida administrată oral are o biodisponibilitate absolută scăzută și o absorbție variabilă.

Administrarea zilnică în conformitate cu doza recomandată, în combinație cu un timp de înjumătățire

prelungit, reduce fluctuația de zi cu zi a expunerii.

Farmacocinetica semaglutidei, a fost foarte bine caracterizată la subiecți sănătoși și la pacienți cu

diabet zaharat de tip 2. După administrare orală, concentrația plasmatică

maximă a semaglutidei este

atinsă la aproximativ 1 oră de la administrare. Expunerea la starea de echilibru a fost realizată după

4 – 5 săptămâni de administrare o dată pe zi. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, concentrațiile

plasmatic medii, la starea de echilibru, au fost aproximativ egale cu cele menționate mai jos:

4 mg (bioechivalent cu 7 mg): Concentrația medie a fost de 7 nmol/l, 90% dintre subiecții tratați cu

semaglutidă 7 mg având o concentrație medie cuprinsă între 2 și 22 nmol/l.

9 mg (bioechivalent cu 14 mg): Concentrația medie a fost de 15 nmol/l, 90% dintre subiecții tratați cu

semaglutidă 14 mg având o concentrație medie cuprinsă între 4 și 45 nmol/l.

25 mg: Concentrația medie a fost de 47 nmol/l, 90% dintre subiecții tratați cu semaglutidă 25 mg

având o concentrație medie între 11 și 142 nmol/l.

50 mg: Concentrația medie a fost de 92 nmol/l, 90% dintre subiecții tratați cu semaglutidă 50 mg

având o concentrație medie între 23 și 279 nmol/l.

Expunerea sistemică la semaglutidă a crescut proporțional cu doza.

Pe baza datelor in vitro, salcaprozatul de sodiu facilitează absorbția semaglutidei. Absorbția

semaglutidei are loc, predominant, în stomac.

După administrarea orală, biodisponibilitatea estimată absolută a semaglutidei este de aproximativ 1%.

Variabilitatea absorbției interindividuale la subiecți a fost crescută (coeficientul de variație a fost de

aproximativ 100%). Estimarea variabilității intraindividuale la subiecți asupra biodisponibilității nu a fost fiabilă.

Absorbția semaglutidei scade dacă este administrată împreună cu alimente sau cu un volum mare de

apă. Au fost investigate diferite scheme de dozare a semaglutidei. Studiile arată că o perioadă mai

lungă de repaus alimentar înainte și după doză are ca rezultat o absorbție mai mare (vezi pct. 4.2).

### Distribuție

La subiecții cu diabet zaharat de tip 2, volumul de distribuție absolut estimat este de aproximativ 8 l.

Semaglutida se leagă în proporție foarte mare (> 99%) de proteinele plasmatiche.

### Metabolizare

Semaglutida este metabolizată prin clivarea proteolitică a catenei peptidice și beta-oxidarea secvențială

a lanțului lateral al acidului gras. Se estimează că endopeptidaza neutră (NEP) este implicată în

metabolizarea semaglutidei.

### Eliminare

Principalele căi de excreție ale compusului semaglutidic sunt prin urină și materii fecale.

Aproximativ 3% din doza absorbită este excretată prin urină, sub formă de semaglutidă nemetabolizată.

Având un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 1 săptămână, semaglutida va

fi prezentă în circulația sanguină timp de aproximativ 5 săptămâni după administrarea ultimei doze. La

pacienții cu diabet zaharat de tip 2, clearance-ul semaglutidei este de aproximativ 0,04 l/oră.

### Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Vârșta nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii semaglutidei, pe baza datelor din studiile clinice,

ce au studiat pacienți cu vârșta de până la 92 de ani.

## Sexul

Sexul nu a avut niciun efect clinic relevant asupra farmacocineticii semaglutidei.

## Rasă și originea etnică

Rasa (albă, aparținând rasei negre sau afro-americană, asiatică) și etnia (hispanică sau latino, non-

hispanică sau latino) nu au avut niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra

farmacocineticii semaglutidei.

## Greutate corporală

Greutatea corporală a avut un efect asupra expunerii la semaglutidă. O greutate corporală mai mare a

fost asociată cu o expunere mai mică. Conform evaluării din studiile clinice, semaglutida a asigurat o

expunere sistemică adecvată pentru greutatea corporală cuprinse între 40 – 212 de kg.

## Insuficiență renală

Insuficiența renală nu a influențat farmacocinetica semaglutidei într-o manieră clinică relevantă.

Farmacocinetica semaglutidei a fost evaluată la pacienți cu insuficiență renală ușoară, moderată sau

severă și la pacienți cu boală renală în stadiu terminal, dependenți de dializă, comparativ cu subiecții

cu funcție renală normală, într-un studiu în care s-a administrat semaglutidă o dată pe zi, timp de

10 zile consecutive. Faptul că insuficiența renală nu a influențat farmacocinetica semaglutidei a fost

demonstrat, de asemenea, și la subiecți cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală, pe baza datelor din studii clinice de fază 3a.

## Insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică nu a influențat farmacocinetica semaglutidei într-o manieră clinică relevantă.

Farmacocinetica semaglutidei a fost evaluată la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau

severă, comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală, într-un studiu în care s-a administrat

semaglutidă o dată pe zi, timp de 10 zile consecutive.

## Afecțiuni ale tractului gastrointestinal superior

Afecțiunile tractului gastrointestinal superior (gastrita cronică și/sau boala de reflux gastro-esofagian)

nu au influențat farmacocinetica semaglutidei într-o manieră clinică relevantă. Farmacocinetica a fost

evaluată la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu sau fără afecțiuni ale tractului gastrointestinal

superior, la care s-a administrat semaglutidă o dată pe zi, timp de 10 zile consecutive. Aceasta s-a

demonstrat, de asemenea, și la subiecți cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiuni ale tractului

gastrointestinal superior, pe baza datelor din studii clinice de fază 3a.

## Copii și adolescenți

Semaglutida nu a fost studiată la copii și adolescenți.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale

farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate sau genotoxicitatea.

Tumorile non-letale ale celulelor C ale tiroidei, observate la rozătoare, sunt un efect de clasă pentru agoniștii receptorului GLP-1. În studiile pentru determinarea caracterului cancerigen, efectuate pe o durată de 2 ani, la șobolan și șoarece, semaglutida a provocat tumori non-letale ale celulelor C ale

tiroidei la expuneri relevante din punct de vedere clinic. Nu au fost observate alte tumori apărute în

urma tratamentului. Tumorile cu celule C la rozătoare sunt determinate printr-un mecanism

non-genotoxic, mediat de un receptor specific GLP-1, la care rozătoarele sunt sensibile în mod

deosebit. Relevanța pentru om este considerată a fi mică, dar nu poate fi exclusă complet.

În studiile de fertilitate efectuate la șobolan, semaglutida nu a afectat performanța de împerechere sau fertilitatea la șobolanii masculi. La femelele șobolan, s-a observat o creștere a perioadei de receptivitate și o ușoară reducere a numărului de corpora lutea (corpi luteali, ovulații), la doze asociate cu pierderea în greutate corporală maternă.

În studiile de dezvoltare embrio-fetală efectuate la șobolan, semaglutida a determinat o embriotoxicitate la valori sub expunerile relevante din punct de vedere clinic. Semaglutida a

determinat reduceri semnificative ale greutății corporale materne și reducerea supraviețuirii și creșterii

embrionare. La fetuși s-au observat malformații scheletale și viscerale majore, incluzând efecte asupra

oaselor lungi, coastelor, vertebrelor, cozii, vaselor de sânge și ventriculilor cerebrali. La șobolan,

evaluările mecanismelor au indicat că embriotoxicitatea a implicat o afectare mediată de receptorul

GLP-1 a alimentării cu nutrienți a embrionului în sacul vitelin. Pe baza diferențelor anatomice și

funcționale ale sacului vitelin între specii și din cauza lipsei expresiei receptorului GLP-1 în sacul

vitelin la primatetele non-umanoide, se consideră că este puțin probabil ca acest mecanism să fie

relevant pentru om. Cu toate acestea, nu poate fi exclus un efect direct al semaglutidei asupra fătului.

În studiile de toxicitate asupra dezvoltării efectuate la iepuri și la maimuțele cynomolgus, a fost observată o creștere a incidenței avorturilor și o incidență ușor crescută a anomaliilor fetale, la

expuneri relevante clinic. Constatările au coincis cu o pierdere marcată a greutății corporale de până la

16%. Nu se cunoaște dacă aceste efecte sunt legate de scăderea consumului alimentar matern, ca efect direct al GLP-1.

Creșterea și dezvoltarea postnatală au fost evaluate la maimuțele cynomolgus. Puii au fost puțin mai

mici la naștere, dar au recuperat în timpul perioadei de alăptare.

La puii de șobolan, semaglutida a determinat maturizare sexuală întârziată atât la masculi, cât și la femele. Aceste întârzieri nu au avut niciun impact asupra fertilității și capacității de reproducere, indiferent de sex sau de capacitatea femelelor de a menține sarcina.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Salcaprozat de sodiu  
Stearat de magneziu

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### 6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate. Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din Al/Al.

Cutii a câte 10, 30, 60, 90 și 100 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## 7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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



8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 03 aprilie 2020

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22  
noiembrie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate [privind acest medicament](#) sunt disponibile pe site- ul  
Agenției Europene pentru

Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.



## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rybelsus 3 mg comprimate  
Rybelsus 7 mg comprimate  
Rybelsus 14 mg comprimate  
Rybelsus 25 mg comprimate  
Rybelsus 50 mg comprimate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

### Rybelsus 3 mg comprimate

Fiecare comprimat conține semaglutidă\* 3 mg.

### Rybelsus 7 mg comprimate

Fiecare comprimat conține semaglutidă\* 7 mg.

### Rybelsus 14 mg comprimate

Fiecare comprimat conține semaglutidă\* 14 mg.

### Rybelsus 25 mg comprimate

Fiecare comprimat conține semaglutidă\* 25 mg.

### Rybelsus 50 mg comprimate

Fiecare comprimat conține semaglutidă\* 50 mg.

\*analog al peptidei umane 1, asemănătoare glucagonului (GLP- 1), produs pe celulele de *Saccharomyces cerevisiae* prin tehnologia ADN recombinant.

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat, indiferent de concentrația de semaglutidă, conține sodiu 23 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

### Rybelsus 3 mg comprimate

Comprimat de culoare albă până la galben deschis, de formă ovală (7,5 mm x 13,5 mm), marcat cu „3” pe o față și cu „novo” pe cealaltă față.

### Rybelsus 7 mg comprimate

Comprimat de culoare albă până la galben deschis, de formă ovală (7,5 mm x 13,5 mm), marcat cu „7” pe o față și cu „novo” pe cealaltă față.



### Rybelsus 14 mg comprimate

Comprimat de culoare albă până la galben deschis, de formă ovală (7,5 mm x 13,5 mm), marcat cu

„14” pe o față și cu „novo” pe cealaltă față.

### Rybelsus 25 mg comprimate

Comprimat de culoare albă până la galben deschis, de formă ovală (6,8 mm x 12 mm), marcat cu „25”

pe o față și cu „novo” pe cealaltă față.

### Rybelsus 50 mg comprimate

Comprimat de culoare albă până la galben deschis, de formă ovală (6,8 mm x 12 mm), marcat cu „50”

pe o față și cu „novo” pe cealaltă față.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Rybelsus este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2, insuficient controlat

pentru îmbunătățirea controlului glicemic, ca terapie adăugată la dietă și exerciții fizice

- sub formă de monoterapie atunci când administrarea de metformin este considerată inadecvată

- din cauza intoleranței sau contraindicațiilor în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat.

Pentru informații privind rezultatele studiilor cu referire la asocierile terapeutice, efectele asupra

controlului glicemic și evenimentele cardiovasculare, precum și grupele de pacienți studiate, vezi pct.

4.4, 4.5 și 5.1.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Doza inițială este de 3 mg semaglutidă, administrată o dată pe zi, timp de o lună. După o lună, doza

trebuie crescută la o doză de întreținere de 7 mg, administrată o dată pe zi. Dacă este necesar, doza

poate fi crescută la următoarea doză după cel puțin o lună de tratament cu doza curentă. Dozele zilnice

unice de întreținere recomandate sunt 4 mg, 9 mg, 25 mg și 50 mg.

Doza maximă recomandată zilnic este de 50 mg semaglutidă. Rybelsus trebuie administrat întotdeauna

un comprimat pe zi. Administrarea a mai mult de un comprimat pe zi pentru a obține efectul unei doze mai mari nu este recomandată.

Trecerea de la semaglutidă cu administrare subcutanată la cea cu administrare orală

Efectul trecerii de la semaglutida administrată subcutanat la cea administrată oral nu poate fi anticipat

cu ușurință deoarece semaglutida administrată oral prezintă o variabilitate farmacocinetică mai mare în

cea ce privește absorbția, în comparație cu semaglutida administrată subcutanat.

Pacienții tratați cu semaglutidă cu administrare subcutanată 0,5 mg o dată pe săptămână pot fi trecuți

la semaglutidă cu administrare orală 7 mg sau 14 mg o dată pe zi. Pacienții tratați cu semaglutidă cu administrare subcutanată 1 mg o dată pe săptămână pot fi trecuți la

semaglutidă cu administrare orală 14 mg sau 25 mg o dată pe zi. Pacienții tratați cu semaglutidă cu administrare subcutanată 2 mg o dată pe săptămână pot fi trecuți la

semaglutidă cu administrare orală 25 mg sau 50 mg o dată pe zi. Pacienții pot începe tratamentul cu semaglutidă cu administrare orală (Rybelsus) la o săptămână după

ultima doză de semaglutidă cu administrare subcutanată.

Când semaglutida este utilizată în asociere cu metformin și/sau cu un inhibitor al co-transportorului 2

de sodiu- glucoză (SGLT2i) sau tiazolidindionă, tratamentul cu dozele uzuale de metformin și/sau

SGLT2i sau tiazolidindionă se poate continua.

Când semaglutida este utilizată în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină, trebuie luată în

considerare reducerea dozei de sulfoniluree sau insulină, pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei

(vezi pct. 4.4 și 4.8).

Nu este necesară auto- monitorizarea glicemiei pentru a ajusta doza de semaglutidă. Auto- monitorizarea glicemiei este necesară în vederea ajustării dozei de sulfoniluree sau de insulină,

mai ales atunci când se începe tratamentul cu semaglutidă și se reduce doza de insulină. Se recomandă

o abordare etapizată de reducere a dozei de insulină.

Doză omisă

Dacă este omisă o doză, trebuie să se renunțe la aceasta, iar următoarea doză trebuie administrată în ziua următoare.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Experiența terapeutică la pacienții cu vârsta

≥75 de ani este limitată (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă nu este necesară ajustarea dozei.

Experiența privind utilizarea semaglutidei la pacienții cu insuficiență renală severă este limitată.

Semaglutida nu este recomandată la pacienți cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei. Experiența privind utilizarea

semaglutidei la pacienții cu insuficiență hepatică severă este limitată. Se recomandă prudență la

tratarea acestor pacienți cu semaglutidă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Rybelsus la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu

sunt disponibile date.

### Mod de administrare

Rybelsus este un comprimat cu administrare orală o dată pe zi.

– Acest medicament trebuie administrat pe stomacul gol, după o perioadă recomandată de repaus

alimentar de cel puțin 8 ore (vezi pct. 5.2).

– Trebuie înghițit integral cu o cantitate mică de apă (până la o jumătate de pahar cu apă,

echivalent cu 120 ml). Comprimatele nu trebuie divizate, zdrobite sau mestecate, deoarece nu se

știe dacă acest lucru afectează absorbția semaglutidei.

– Pacienții trebuie să aștepte cel puțin 30 de minute înainte de a mânca sau a bea sau a lua alte

medicamente administrate oral. Dacă timpul de așteptare este mai mic de 30 de minute,

absorbția de semaglutidă scade (vezi pct. 4.5 și 5.2).

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

##### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului

medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

##### Informații generale

Semaglutida nu trebuie utilizată la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei

diabetice. Ketoacidoza diabetică a fost raportată la pacienții insulino- dependenți la care s- a întrerupt

sau s- a redus rapid doza de insulină atunci când s- a inițiat tratamentul cu un agonist de receptor GLP- 1

(vezi pct. 4.2).

Nu există experiență terapeutică privind utilizarea la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă

clasa IV New York Heart Association (NYHA) și, prin urmare, semaglutida nu este recomandată la

acești pacienți.

Nu există experiență terapeutică privind utilizarea semaglutidei la pacienții cu intervenție chirurgicală bariatrică.

Aspirație în asociere cu anestezia generală sau sedarea profundă

S- au raportat cazuri de aspirație pulmonară la pacienți tratați cu agoniști ai receptorilor GLP- 1 sub

anestezie generală sau sedare profundă. Prin urmare, riscul crescut de conținut gastric rezidual din

cauza golirii gastrice întârziate (vezi pct. 4.8) trebuie luat în considerare înainte de efectuarea

procedurilor cu anestezie generală sau sedare profundă.

##### Efecte gastrointestinale și deshidratare

Utilizarea agoniștilor de receptori GLP- 1 poate fi asociată cu reacții adverse gastrointestinale ce pot

cauza deshidratare care, în cazuri rare, poate duce la o deteriorare a funcției renale (vezi pct. 4.8).

Pacienții tratați cu semaglutidă trebuie avertizați asupra riscului potențial de deshidratare în legătură

cu reacțiile adverse gastrointestinale și cu privire la necesitatea măsurilor de precauție pentru evitarea

pierderii de lichide.

### Pancreatită acută

Pancreatita acută a fost observată în asociere cu utilizarea agoniștilor de receptori GLP- 1. Pacienții

trebuie informați asupra simptomatologiei caracteristice pancreatitei acute. Dacă se suspectează

pancreatita, administrarea semaglutidei trebuie întreruptă; dacă este confirmată, administrarea

semaglutidei nu trebuie reluată. La pacienții cu antecedente de pancreatită se recomandă prudență.

### Hipoglicemie

Pacienții tratați cu semaglutidă în asociere cu o sulfoniluree sau insulină pot prezenta un risc crescut

de hipoglicemie (vezi pct. 4.8). Riscul de hipoglicemie poate fi redus prin scăderea dozei de

sulfoniluree sau de insulină, la inițierea tratamentului cu semaglutidă (vezi pct. 4.2).

### Retinopatie diabetică

La pacienții cu retinopatie diabetică tratați cu insulină și semaglutidă administrată subcutanat, s-a

observat un risc crescut de apariție a complicațiilor retinopatiei diabetice, un risc care nu poate fi exclus

în cazul administrării orale a semaglutidei (vezi pct. 4.8). Se recomandă prudență la utilizarea

semaglutidei la pacienții cu retinopatie diabetică. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție și tratați în conformitate cu recomandările clinice. Îmbunătățirea rapidă a controlului glicemic a fost

asociată cu o agravare temporară a retinopatiei diabetice, dar nu pot fi excluse alte mecanisme.

Controlul glicemic pe termen lung scade riscul de retinopatie diabetică.

Nu există experiență cu semaglutida administrată oral de 25 mg și 50 mg la pacienții cu diabet zaharat

de tip 2 cu retinopatie diabetică necontrolată sau potențial instabilă.

### Răspunsul la tratament

Respectarea schemei terapeutice este recomandată pentru un efect optim al semaglutidei. Dacă

răspunsul la tratamentul cu semaglutidă este mai mic decât cel așteptat, medicul specialist trebuie să

fie conștient de faptul că absorbția semaglutidei este foarte variabilă și poate fi minimă (2- 4% dintre

pacienți nu vor avea nicio expunere), și că biodisponibilitatea absolută a semaglutidei este scăzută.

### Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu 23 mg per comprimat, echivalent cu 1% din aportul zilnic maxim de

2 g de sodiu recomandat de OMS pentru un adult.

### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Semaglutida încetinește golirea stomacului, ceea ce poate să influențeze absorbția altor medicamente

administrare pe cale orală.

### Efectele semaglutidei asupra altor medicamente

Tiroxină

După administrarea unei doze unice de levotiroxină, expunerea totală (ASC (aria de sub curbă)) la

tiroxină (ajustată pentru niveluri endogene) a crescut cu 33%. Expunerea maximă ( $C_{max}$ ) a rămas neschimbată. În cazul utilizării concomitente de semaglutidă și levotiroxină în tratamentul pacienților, trebuie luată în considerare monitorizarea parametrilor tiroidieni.

### Warfarină și alți derivați cumarinici

Semaglutida nu a modificat ASC sau  $C_{max}$  ale R- și S- warfarinei, după administrarea unei doze unice

de warfarină, iar efectele farmacodinamice ale warfarinei, măsurate prin raportul internațional

normalizat (INR), nu au fost modificate într- o manieră relevantă din punct de vedere clinic. Cu toate

acestea, s- au raportat cazuri în care valorile INR au scăzut în timpul utilizării concomitente de

acenocumarol și semaglutidă. După inițierea tratamentului cu semaglutidă, la pacienții tratați cu

warfarină sau alți derivați cumarinici se recomandă monitorizarea frecventă a INR.

Rosuvastatină

ASC a rosuvastatinei a crescut cu 41% [Îl 90%: 24;60] atunci când a fost administrată concomitent cu semaglutidă. Pe baza indicelui terapeutic larg al rosuvastatinei, magnitudinea modificărilor expunerii

nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic.

Digoxină, contraceptive orale, metformin, furosemid

Nu s- au observat modificări relevante din punct de vedere clinic ale ASC sau  $C_{max}$  ale digoxinei,

contraceptivelor orale (care conțin etinilestradiol și levonorgestrel), metforminului sau furosemidului

atunci când sunt administrate concomitent cu semaglutida.

Nu au fost evaluate interacțiunile cu medicamente cu biodisponibilitate foarte mică (1%).

#### Efectele altor medicamente asupra semaglutidei

Omeprazol

Nu s- au observat modificări relevante din punct de vedere clinic ale ASC sau  $C_{max}$  ale semaglutidei

atunci când este administrată concomitent cu omeprazol.

Într-un studiu clinic care a investigat farmacocinetica semaglutidei în condițiile administrării simultane cu alte cinci comprimate, ASC a semaglutidei a scăzut cu 34% și  $C_{max}$  cu 32%. Aceasta

sugerează că prezența mai multor comprimate în stomac influențează absorbția semaglutidei, în cazul

administrării în același timp. După administrarea semaglutidei, pacienții trebuie să aștepte

30 de minute înainte de a lua alt medicament pe cale orală (vezi pct. 4.2).

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente, în cursul

tratamentului cu semaglutidă.

##### Sarcina

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Datele

provenite din utilizarea semaglutidei la femeile gravide sunt limitate. Prin urmare, semaglutida nu

trebuie utilizată în timpul sarcinii. Dacă o pacientă intenționează să rămână gravidă sau rămâne

gravidă în cursul terapiei, tratamentul cu semaglutidă trebuie întrerupt. Administrarea de semaglutidă

trebuie întreruptă cu cel puțin 2 luni înainte de o sarcină planificată, din cauza timpului de înjumătățire

plasmatică prelungit (vezi pct. 5.2).

##### Alăptarea

Nu au fost găsite concentrații măsurabile de semaglutidă în laptele matern al femeilor care alăptează.

Salcaprozatul de sodiu a fost prezent în laptele matern și unii dintre metaboliții acestuia au fost

excretați în laptele matern în concentrații scăzute. Deoarece nu se poate exclude un risc pentru un copil

hrănit la sân, Rybelsus nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

##### Fertilitatea

Nu se cunoaște efectul semaglutidei asupra fertilității la om. Semaglutida nu a afectat fertilitatea la

șobolanii masculi. La femeile șobolan, s-a observat o creștere a perioadei de receptivitate și o ușoară

micșorare a numărului de ovulații, în cazul administrării de doze asociate cu pierderea de masă

corporală maternă (vezi pct. 5.3).

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Semaglutida nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce

vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, amețelile pot apărea în principal în perioada de creștere

treptată a dozelor. Conducerea autovehiculelor sau manevrarea utilajelor trebuie efectuată cu precauție

dacă apar amețeli.

Atunci când se utilizează în asociere cu o sulfoniluree sau insulină, pacienții trebuie informați despre

măsurile de precauție necesare pentru a evita hipoglicemia, atunci când conduc vehicule și folosesc

utilaje (vezi pct. 4.4).

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

În 10 studii clinice de fază 3a, 5707 de pacienți au fost expuși la semaglutidă în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente cu efect de scădere a glicemiei. Durata tratamentului a variat de la 26 de săptămâni la 78 de săptămâni. În timpul studiilor clinice, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost tulburările gastrointestinale, inclusiv greața (foarte frecventă), diareea (foarte frecventă) și vărsăturile (frecvente).

## Lista tabelară a reacțiilor adverse

În tabelul 1 sunt prezentate reacțiile adverse identificate în studiile clinice de fază 3 (descrise pe larg la

pct. 5.1) și din raportările de după punerea pe piață, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2. Frecvențele

reacțiilor adverse (cu excepția complicațiilor cauzate de retinopatia diabetică și disestezie, vezi notele

de sub tabelul 1) se bazează pe un grup de studii clinice de fază 3a, cu excepția studiului pentru

evaluarea consecințelor cardiovasculare.

Reacțiile sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvența

absolută. Categoriile de frecvență sunt definite după următoarea convenție:  
foarte frecvente ( $\geq 1/10$ );

frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ );

foarte rare ( $< 1/10000$ ) și frecvență necunoscută (nu se poate estima pe baza datelor disponibile). În

cadruul fiecărei clase, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Frecvența reacțiilor adverse pentru semaglutida cu administrare orală

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	Reacție anafilactică	
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie când se utilizează în asociere cu insulină sau sulfoniluree	Hipoglicemie, când se utilizează în asociere cu alte medicamente antidiabetice orale			
		Apetit alimentar			

		scăzut			
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeli Disestezie <sup>e</sup> Cefalee	Disgeuzie		
Tulburări oculare		Complicații ale retinopatiei diabetice <sup>b</sup>			
Tulburări cardiace			Creșterea frecvenței cardiace		
Tulburări gastro-intestinale	Greață Diaree	Vărsături Dureri abdominale Distensie abdominală Constipație Dispepsie Gastrită Boală de reflux gastroesofagian Flatulență	Erucții Evacuare gastrică întârziată	Pancreatită acută	Ocluzie intestinală <sup>d,f</sup>
Tulburări hepatobiliare			Litiază biliară		
Tulburări generale și la		Oboseală			

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe nivelul	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Frecvență necunoscută
locului de administrare					
Investigații diagnostice		Valori crescute ale lipazemiei Valori crescute ale amilazemiei	Scădere ponderală		

a) Hipoglicemia definită ca valori ale glucozei sanguine < 3,0 mmol/l sau < 54 mg/dl

b) Complicațiile retinopatiei diabetice sunt compuse din fotocoagulare retiniană, necesitate de tratament cu agenți intravitreali,

hemoragie vitroasă și orbire determinată de diabet (mai puțin frecventă). Frecvența este bazată pe rezultatele studiilor pentru

evaluarea consecințelor cardiovasculare cu semaglutidă administrată subcutanat, dar nu poate fi exclus faptul că riscul

complicațiilor retinopatiei diabetice identificate se aplică și pentru Rybelsus.

c) Termen grupat care acoperă, de asemenea, evenimentele adverse legate de hipersensibilitate, precum erupțiile cutanate

tranzitorii și urticaria.

d) Pe baza raportărilor după punerea pe piață.

e) Frecvența se bazează pe rezultatele studiului PIONEER PLUS pentru dozele de 25 mg și 50 mg. Vă rugăm să consultați

subtitlul disestezie de mai jos pentru mai multe informații.

g) Termeni grupați preferați care acoperă ocluzia intestinală, ileusul și ocluzia la nivelul intestinului subțire.

## Descrierea reacțiilor adverse selectate

### Hipoglicemie

Hipoglicemia severă a fost observată mai întâi atunci când semaglutida a fost administrată în asociere

cu o sulfoniluree (< 0,1% dintre subiecți, < 0,001 evenimente/pacient și an) sau cu insulină (1,1% dintre

subiecți, 0,013 evenimente/pacient și an). Puține episoade (0,1% dintre subiecți,

0,001 evenimente/pacient și an) au fost observate în cazul administrării semaglutidei în asociere cu antidiabetice orale, altele decât sulfoniluree.

### Reacții adverse gastrointestinale

Greața a apărut la 15%, diareea la 10% și vărsăturile la 7% dintre pacienții tratați cu semaglutidă.

Majoritatea acestor evenimente au avut severitate ușoară sau moderată și au fost de durată scurtă.

Evenimentele au dus la întreruperea tratamentului la 4% dintre subiecți. Evenimentele au fost raportate

cel mai frecvent în primele luni de tratament.

În studiul PIONEER PLUS, în timpul tratamentului cu semaglutidă 25 mg și 50 mg, au apărut greață la 27% și 27% dintre pacienți, diaree la 13% și 14% dintre pacienți și vărsături la 17% și, respectiv,

18% dintre pacienți. Aceste evenimente au condus la întreruperea tratamentului la 6% și, respectiv,

8% dintre pacienți.

Cele mai multe evenimente au fost ușoare până la moderate ca severitate și de scurtă durată.

Evenimentele au fost raportate cel mai frecvent în timpul creșterii dozei, în primele luni de tratament.

Pancreatita acută confirmată prin adjudecare a fost raportată în studiile de fază 3a, cu semaglutidă (< 0,1%) și un comparator (0,2%). În studiul rezultatelor cardiovasculare, frecvența pancreatitei acute confirmată prin adjudecare a fost de 0,1% pentru semaglutidă și de 0,2% pentru placebo (vezi pct.

4.4.)

Complicații ale retinopatiei diabetice

Un studiu clinic cu durata de 2 ani cu semaglutidă administrată subcutanat a investigat

3297 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, cu risc cardiovascular crescut, cu un istoric îndelungat de diabet și cu valori ale glicemiei slab controlate. În acest studiu, au apărut evenimente considerate a fi complicații ale retinopatiei diabetice la mai mulți pacienți tratați cu semaglutidă administrată

subcutanat (3,0%), comparativ cu placebo (1,8%). Acest lucru a fost observat la pacienții cu

retinopatie diabetică cunoscută, tratați cu insulină. Diferența de tratament a apărut devreme și a

persistat pe tot parcursul studiului. Evaluarea sistematică a complicațiilor retinopatiei diabetice a fost

efectuată doar în studiul pentru evaluarea consecințelor cardiovasculare cu semaglutidă administrată

subcutanat. În studiile clinice cu Rybelsus cu durata de până la 18 luni, care au inclus 6352 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, evenimentele adverse legate de retinopatia diabetică au fost raportate în

procente similare la subiecții tratați cu semaglutidă (4,2%) și la subiecții din grupul comparator

(3,8%).

**Imunogenitate**

În concordanță cu proprietățile potențial imunogene ale medicamentelor care conțin proteine sau peptide, pacienții pot dezvolta anticorpi ca urmare a tratamentului cu semaglutidă. Procentul de

subiecți testați pozitiv pentru anticorpi anti- semaglutidă, în orice moment după momentul inițial, a fost

redus (0,5%) și, la sfârșitul studiului, niciun subiect nu a prezentat anticorpi neutralizanți

anti- semaglutidă sau anticorpi anti- semaglutidă cu efect neutralizant asupra GLP- 1 endogen.

**Creștere a frecvenței cardiace**

Creșterea frecvenței cardiace a fost observată în cazul administrării de agoniști de receptor GLP- 1. În studiile clinice de fază 3a la pacienții în tratament cu Rybelsus au fost observate modificări medii, de

la 0 la 4 bătăi pe minut (bpm), pornind de la o valoare de bază de la 69 la 76.

**Disestezie**

Evenimente legate de un tablou clinic de modificare a senzației cutanate, cum ar fi parestezie, durere a

pielii, piele sensibilă, disestezie și senzație de arsură a pielii, au fost raportate la 2,1% și 5,2% dintre

pacienții tratați cu semaglutidă administrată oral, comprimate de 25 mg și, respectiv, 50 mg.

Evenimentele au fost de severitate ușoară până la moderată și majoritatea pacienților și- au revenit în

timpul tratamentului continuat.

**Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru

permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului.

Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin

intermediul sistemului

național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

#### 4.9 Supradozaj

Efectele supradozajului cu semaglutidă în studiile clinice pot fi asociate cu tulburările gastrointestinale. În caz de supradozaj, trebuie inițiat tratamentul de susținere corespunzător, în funcție

de semnele și simptomele clinice ale pacientului. Poate fi necesară o perioadă prelungită de

monitorizare și tratament a simptomelor, luând în considerare timpul de înjumătățire plasmatică

prelungit al semaglutidei, de aproximativ 1 săptămână (vezi pct. 5.2). Nu există un antidot specific

pentru supradozajul cu semaglutidă.

### 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

#### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente utilizate în diabetul zaharat, analogi ai peptidei 1

asemănătoare glucagonului (GLP- 1), codul ATC: A10BJ06

#### Mecanism de acțiune

Semaglutida este un analog GLP- 1, cu structură identică în proporție de 94% cu GLP- 1 uman.

Semaglutida acționează ca agonist al receptorului GLP- 1 ce se leagă selectiv și activează receptorul

GLP- 1, ținta pentru GLP- 1 nativ.

GLP- 1 este un hormon fiziologic, cu multiple acțiuni în reglarea glicemiei și apetitului, și cu efecte

asupra sistemului cardiovascular. Acțiunile ce țin de reglarea glicemiei și apetitului sunt mediate în

mod specific prin receptorii GLP- 1 de la nivelul pancreasului și creierului.

Semaglutida reduce glicemia, într- un mod dependent de concentrația plasmatică de glucoză, prin

stimularea secreției de insulină și prin reducerea secreției de glucagon, atunci când glicemia are valori

mari. Mecanismul de scădere a concentrației de glucoză din sânge implică, de asemenea, o ușoară încetinire a evacuării gastrice în faza postprandială precoce. În caz de hipoglicemie, semaglutida reduce secreția de insulină și nu inhibă secreția de glucagon. Mecanismul de acțiune al semaglutidei

este independent de calea de administrare.

Semaglutida reduce greutatea corporală și masa de țesut adipos printr- un aport energetic mai redus, implicând un apetit general redus. În plus, semaglutida scade preferința pentru alimentele bogate în grăsimi.

Receptorii GLP- 1 sunt exprimați la nivelul inimii, sistemului vascular, sistemului imunitar și rinichilor. În studiile clinice, semaglutida are un efect benefic asupra concentrațiilor plasmatiche ale

lipidelor, scade tensiunea arterială sistolică și reduce inflamația. În studiile efectuate la animale, semaglutida a redus dezvoltarea aterosclerozei prin împiedicarea progresiei plăcii la nivelul aortei și

prin reducerea inflamației la nivelul plăcii.

### Efecte farmacodinamice

Evaluările farmacodinamice descrise mai jos au fost efectuate după 12 săptămâni de tratament cu

semaglutidă administrată pe cale orală.

Glicemie în condiții de repaus alimentar și postprandial

Semaglutida reduce valorile glicemiei în condiții de repaus alimentar și postprandial. La pacienții cu

diabet zaharat de tip 2, tratamentul cu semaglutidă a determinat o reducere relativă a glicemiei de

22% [13; 30] în condiții de repaus alimentar și de 29% [19; 37] postprandial, în comparație cu

placebo.

Secreție de glucagon

Semaglutida reduce concentrațiile plasmatice de glucagon postprandial. La pacienții cu diabet zaharat

de tip 2, semaglutida a determinat următoarele reduceri relative ale concentrațiilor plasmatice de

glucagon, în comparație cu placebo: răspunsul postprandial la glucagon cu 29% [15; 41].

Evacuare gastrică

Semaglutida determină o întârziere minoră a evacuării gastrice postprandial precoce, în cazul

administrării concomitente cu paracetamol, expunerea la paracetamol (ASC<sub>0-1 ore</sub>) fiind redusă cu

31% [13; 46] în prima oră după masă, prin urmare reducând astfel rata la care glucoza apare în

circulație postprandial.

Lipidemie în condiții de repaus alimentar și postprandial

Semaglutida, comparativ cu placebo, a redus, în condiții de repaus alimentar, concentrațiile plasmatice

ale trigliceridelor și ale fracției colesterolului lipoproteină cu densitate foarte mică (VLDL) cu

19% [8; 28] și, respectiv, cu 20% [5; 33]. Răspunsul postprandial, după un prânz bogat în grăsimi, al

concentrației plasmatice a trigliceridelor a fost redus cu 24% [9; 36] și al fracției colesterolului VLDL

cu 21% [7; 32]. Concentrația plasmatică a ApoB48 a fost diminuată în condiții de repaus alimentar cu

25% [2; 42] și, respectiv, în condiții postprandiale, cu 30% [15; 43].

### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța Rybelsus au fost evaluate în opt studii clinice globale randomizate și

controlate de fază 3a. Studiile de fază 3a au fost efectuate cu comprimate conținând 3 mg, 7 mg și 14

mg de semaglutidă, bioechivalente cu 1,5 mg, 4 mg și, respectiv, 9 mg de semaglutidă. În șapte studii

clinice, criteriul principal a fost evaluarea eficacității asupra controlului glicemic; într-un studiu,

criteriul principal a fost evaluarea rezultatelor cardiovasculare.

Studiile au inclus 8842 de pacienți randomizați, cu diabet zaharat de tip 2 (5169 tratați cu

semaglutidă), inclusiv 1165 de pacienți cu insuficiență renală moderată. Vârsta pacienților a fost, în

medie, de 61 de ani (variind între 18 și 92 de ani), cu 40% dintre pacienți  $\geq 65$  de ani și 8%  $\geq 75$  de ani.

Eficacitatea semaglutidei a fost comparată cu cea a substanțelor de control placebo sau substanțe

active (sitagliptină, empagliflozin și liraglutid).

Eficacitatea și siguranța semaglutidei 25 mg și 50 mg cu administrare o dată pe zi au fost evaluate într-

un studiu de fază 3b (PIONEER PLUS) care a inclus 1606 de pacienți randomizați.

Eficacitatea semaglutidei nu a fost influențată de vârstă, sex, rasă, etnie, greutate corporală, IMC,

durata de la diagnosticare a diabetului zaharat, afecțiuni ale tractului gastrointestinal superior și starea

funcției renale la momentul inițial.

#### PIONEER 1 – Monoterapie

Într-un studiu clinic dublu- orb, cu durata de 26 de săptămâni, 703 pacienți cu diabet zaharat de tip 2

controlați necorespunzător prin dietă și exerciții fizice au fost randomizați pentru administrarea de

semaglutidă 3 mg, semaglutidă 7 mg, semaglutidă 14 mg sau placebo administrat o dată pe zi.

Tabelul 2 Rezultatele unui studiu clinic cu o durată de 26 de săptămâni, cu monoterapie, care a

comparat semaglutida cu placebo (PIONEER 1)

	Semaglutidă 7 mg	Semaglutidă 14 mg	Placebo
Set complet de analiză (N)	175	175	178
HbA <sub>1c</sub> (%)			
Inițială	8,0	8,0	7,9
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-1,2	-1,4	-0,3
Diferență față de placebo <sub>1</sub> [ÎI 95%]	-0,9 [-1,1; -0,6]*	-1,1 [-1,3; -0,9]*	-
Pacienți (%) care au atins HbA <sub>1c</sub> < 7,0%	69§	77§	31
FPG (mmol/l)			
Inițială	9,0	8,8	8,9
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-1,5	-1,8	-0,2
Diferență față de placebo <sub>1</sub> [ÎI 95%]	-1,4 [-1,9; -0,8]§	-1,6 [-2,1; -1,2]§	-
Greutate corporală (kg)			
Inițială	89,0	88,1	88,6

Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-2,3	-3,7	-1,4
Diferență față de placebo <sub>1</sub> [ÎI 95%]	-0,9 [-1,9; 0,1]	-2,3 [-3,1; -1,5]*	-

<sub>1</sub> Indiferent dacă tratamentul a fost întrerupt sau a fost inițiată terapia de urgență (exemplu de model cu imputări multiple).

\* p<0,001 (neajustat bilateral) pentru superioritate, controlat pentru multiplicitate. § p<0,05, necontrolat pentru multiplicitate;

pentru „Pacienți care au atins HbA<sub>1c</sub> < 7,0%”, valoarea p este pentru riscul relativ.

**PIONEER 2 – Semaglutidă comparativ cu empagliflozin, ambele în asociere cu metformin**  
Într- un studiu clinic deschis, cu durata de 52 de săptămâni, 822 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au fost randomizați pentru utilizarea de semaglutidă 14 mg administrată o dată pe zi sau empagliflozin

25 mg administrat o dată pe zi, ambele în asociere cu metformin.

Tabelul 3 Rezultatele unui studiu clinic cu o durată de 52 de săptămâni, care a comparat

semaglutidă cu empagliflozin (PIONEER 2)

	Semaglutidă	Empagliflozin
	14 mg	25 mg
Set complet de analiză (N)	411	410
Săptămâna 26		
HbA <sub>1c</sub> (%)		

	Semaglutidă	Empagliflozin
	14 mg	25 mg
Inițială	8,1	8,1
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-1,3	-0,9
Diferență față de empagliflozin <sub>1</sub> [ÎI 95%]	-0,4 [-0,6; -0,3]*	-
Pacienți (%) care au atins HbA <sub>1c</sub> < 7,0%	67§	40
FPG (mmol/l)		
Inițială	9,5	9,7
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-2,0	-2,0
Diferență față de empagliflozin <sub>1</sub> [ÎI 95%]	0,0 [-0,2; 0,3]	-
Greutate corporală (kg)		
Inițială	91,9	91,3
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-3,8	-3,7
Diferență față de empagliflozin <sub>1</sub> [ÎI 95%]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
Săptămâna 52		
HbA <sub>1c</sub> (%)		
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-1,3	-0,9
Diferență față de empagliflozin <sub>1</sub> [ÎI 95%]	-0,4 [-0,5; -0,3]§	-
Pacienți (%) care au atins HbA <sub>1c</sub> < 7,0%	66§	43
Greutate corporală (kg)		
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-3,8	-3,6
Diferență față de empagliflozin <sub>1</sub> [ÎI 95%]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

<sub>1</sub> Indiferent dacă tratamentul a fost întrerupt sau a fost inițiată terapia de urgență (exemplu de model cu imputări multiple).

\* p<0,001 (neajustat bilateral) pentru superioritate, controlat pentru multiplicitate. § p<0,05, necontrolat pentru multiplicitate;

pentru „Pacienți care au atins HbA<sub>1c</sub> < 7,0%”, valoarea p este pentru riscul relativ.

### PIONEER 3 – Semaglutidă comparativ cu sitagliptină, ambele în asociere cu metformin sau cu

metformin și sulfoniluree

Într- un studiu clinic dublu orb, dublu- dummy (cu mascarea formei farmaceutice), cu durata de

78 de săptămâni, 1864 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au fost randomizați pentru administrarea

de semaglutidă 3 mg, semaglutidă 7 mg, semaglutidă 14 mg sau sitagliptină 100 mg o dată pe zi, toate

în asociere numai cu metformin sau cu metformin și sulfoniluree. Reducerea HbA<sub>1c</sub> și a greutății

corporale au fost susținute pe parcursul duratei de 78 de săptămâni a studiului.

Tabelul 4 Rezultatele unui studiu clinic cu o durată de 78 de săptămâni, care a comparat

semaglutidă cu sitagliptină (PIONEER 3)

	Semaglutidă	Semaglutidă	Sitagliptină
	7 mg	14 mg	100 mg
Set complet de analiză (N)	465	465	467
Săptămâna 26			
HbA <sub>1c</sub> (%)			
Inițială	8,4	8,3	8,3
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-1,0	-1,3	-0,8

Diferență față de sitagliptină <sub>1</sub> [Î 95%]	-0,3 [-0,4; -0,1]*	-0,5 [-0,6; -0,4]*	-
Pacienți (%) care au atins HbA <sub>1c</sub> < 7,0%	44§	56§	32
FPG (mmol/l)			
Inițială	9,4	9,3	9,5
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-1,2	-1,7	-0,9
Diferență față de sitagliptină <sub>1</sub> [Î 95%]	-0,3 [-0,6; 0,0]§	-0,8 [-1,1; -0,5]§	-
Greutate corporală (kg)			
Inițială	91,3	91,2	90,9
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-2,2	-3,1	-0,6
Diferență față de sitagliptină <sub>1</sub> [Î 95%]	-1,6 [-2,0; -1,1]*	-2,5 [-3,0; -2,0]*	-
Săptămâna 78			
HbA <sub>1c</sub> (%)			

	Semaglutidă 7 mg	Semaglutidă 14 mg	Sitagliptină 100 mg
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-0,8	-1,1	-0,7
Diferență față de sitagliptină <sub>1</sub> [Î 95%]	-0,1 [-0,3; -0,0]	-0,4 [-0,6; -0,3] <sub>§</sub>	-
Pacienți (%) care au atins HbA <sub>1c</sub> < 7,0%	39 <sub>§</sub>	45 <sub>§</sub>	29
Greutate corporală (kg)			
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-2,7	-3,2	-1,0
Diferență față de sitagliptină <sub>1</sub> [Î 95%]	-1,7 [-2,3; -1,0] <sub>§</sub>	-2,1 [-2,8; -1,5] <sub>§</sub>	-

<sub>1</sub> Indiferent dacă tratamentul a fost întrerupt sau a fost inițiată terapia de urgență (exemplu de model cu imputări multiple).

\*p<0,001 (neajustat bilateral) pentru superioritate, controlat pentru multiplicitate. § p<0,05, necontrolat pentru multiplicitate;

pentru „Pacienți care au atins HbA<sub>1c</sub> < 7,0%”, valoarea p este pentru riscul relativ.

#### PIONEER 4 – Semaglutidă comparativ cu liraglutid și placebo, toate în asociere cu metformin sau cu metformin și un inhibitor SGLT2

Într- un studiu clinic dublu orb, dublu- dummy (cu mascarea formei farmaceutice), cu durata de

52 de săptămâni, 711 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au fost randomizați pentru administrarea de

semaglutidă 14 mg, liraglutid 1,8 mg administrată prin injecție subcutanată. sau placebo o dată pe zi,

toate în asociere cu metformin sau cu metformin și un inhibitor SGLT2.

Tabelul5 Rezultatele unui studiu cu o durată de 52 de săptămâni, care a comparat semaglutidă cu liraglutid și placebo (PIONEER 4)

	Semaglutidă 14 mg	Liraglutid 1,8 mg	Placebo
Set complet de analiză (N)	285	284	142
Săptămâna 26			
HbA <sub>1c</sub> (%)			
Inițială	8,0	8,0	7,9
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-1,2	-1,1	-0,2
Diferență față de liraglutid <sub>1</sub> [Î 95%]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-	-
Diferență față de placebo <sub>1</sub> [Î 95%]	-1,1 [-1,2; -0,9]*	-	-
Pacienți (%) care au atins HbA <sub>1c</sub> < 7,0%	68 <sub>§,a</sub>	62	14
FPG (mmol/l)			
Inițială	9,3	9,3	9,2
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-2,0	-1,9	-0,4
Diferență față de liraglutid <sub>1</sub> [Î 95%]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Diferență față de placebo <sub>1</sub> [Î 95%]	-1,6 [-2,0; -1,3] <sub>§</sub>	-	-
Greutate corporală (kg)			
Inițială	92,9	95,5	93,2
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-4,4	-3,1	-0,5
Diferență față de liraglutid <sub>1</sub> [Î 95%]	-1,2 [-1,9; -0,6]*	-	-
Diferență față de placebo <sub>1</sub> [Î 95%]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-
Săptămâna 52			
HbA <sub>1c</sub> (%)			
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-1,2	-0,9	-0,2
Diferență față de liraglutid <sub>1</sub> [Î 95%]	-0,3 [-0,5; -0,1] <sub>§</sub>	-	-
Diferență față de placebo <sub>1</sub> [Î 95%]	-1,0 [-1,2; -0,8] <sub>§</sub>	-	-
Pacienți (%) care au atins HbA <sub>1c</sub> < 7,0%	61 <sub>§,a</sub>	55	15
Greutate corporală (kg)			
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-4,3	-3,0	-1,0
Diferență față de liraglutid <sub>1</sub> [Î 95%]	-1,3 [-2,1; -0,5] <sub>§</sub>	-	-
Diferență față de placebo <sub>1</sub> [Î 95%]	-3,3 [-4,3; -2,4] <sub>§</sub>	-	-

<sup>1</sup> Indiferent dacă tratamentul a fost întrerupt sau a fost inițiată terapia de urgență (exemplu de model cu imputări multiple).

\*  $p < 0,001$  (neajustat bilateral) pentru superioritate, controlat pentru multiplicitate. §  $p < 0,05$ , necontrolat pentru multiplicitate;

pentru „Pacienți care au atins  $HbA_{1c} < 7,0\%$ ”, valoarea  $p$  este pentru riscul relativ. <sup>a</sup> vs placebo

PIONEER 5 – Semaglutidă comparativ cu placebo, ambele în asociere numai cu insulină bazală, cu

metformin și insulină bazală sau cu metformin și/sau cu sulfoniluree, la pacienți cu insuficiență renală moderată

Într-un studiu clinic dublu- orb, cu durata de 26 de săptămâni, 324 de pacienți cu diabet zaharat de tip

2 și insuficiență renală moderată (RFG<sub>e</sub> 30 – 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) au fost randomizați pentru

administrarea de semaglutidă 14 mg sau placebo administrat o dată pe zi. Medicamentul în studiu a

fost adăugat la schema terapeutică antidiabetică stabilă a pacientului, înainte de studiu.

Tabelul 6 Rezultatele unui studiu de 26 de săptămâni care a comparat semaglutidă cu placebo la

pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală moderată (PIONEER 5)

	Semaglutidă 14 mg	Placebo
Set complet de analiză (N)	163	161
HbA <sub>1c</sub> (%)		
Inițială	8,0	7,9
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-1,0	-0,2
Diferență față de placebo <sub>1</sub> [ÎI 95%]	-0,8 [-1,0; -0,6]*	-
Pacienți (%) care au atins HbA <sub>1c</sub> < 7,0%	58§	23
FPG (mmol/l)		
Inițială	9,1	9,1
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-1,5	-0,4
Diferență față de placebo <sub>1</sub> [ÎI 95%]	-1,2 [-1,7; -0,6]§	-
Greutate corporală (kg)		
Inițială	91,3	90,4
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-3,4	-0,9
Diferență față de placebo <sub>1</sub> [ÎI 95%]	-2,5 [-3,2; -1,8]*	-

<sub>1</sub> Indiferent dacă tratamentul a fost întrerupt sau a fost inițiată terapia de urgență (exemplu de model cu imputări multiple).

\* p<0,001 (neajustat bilateral) pentru superioritate, controlat pentru multiplicitate. § p<0,05, necontrolat pentru multiplicitate;

pentru „Pacienți care au atins HbA<sub>1c</sub> < 7,0%”, valoarea p este pentru riscul relativ.

PIONEER 7 – Semaglutidă comparativ cu sitagliptină, ambele în asociere cu metformin, inhibitori de

SGLT2, sulfoniluree sau tiazolidindione - Studiu cu doze flexibile ajustabile

Într-un studiu clinic deschis, cu o durată de 52 de săptămâni, 504 de pacienți cu diabet zaharat de tip

2 au fost randomizați pentru administrarea de semaglutidă (doze flexibile ajustabile de 3 mg, 7 mg și

14 mg, cu administrare o dată pe zi) sau sitagliptină 100 mg administrată o dată pe zi, ambele în

asociere cu 1 – 2 medicamente antidiabetice cu administrare orală (metformin,

inhibitori SGLT2,

sulfoniluree sau tiazolidindione). Doza de semaglutidă a fost ajustată la interval de 8 săptămâni, în

funcție de răspunsul glicemic al pacientului și de tolerabilitate. Doza de 100 mg de sitagliptină a fost

fixă. Eficacitatea și siguranța administrării semaglutidei au fost evaluate în săptămâna 52.

În săptămâna 52, proporția de pacienți aflați în tratament cu semaglutidă 3 mg, 7 mg și 14 mg a fost de aproximativ 10%, respectiv, 30% și 60%.

Tabelul 7 Rezultatele unui studiu cu o durată de 52 de săptămâni, cu doze flexibile ajustabile,

care a comparat semaglutidă cu sitagliptină (PIONEER 7)

	Semaglutidă Doză flexibilă	Sitagliptină 100 mg
Set complet de analiză (N)	253	251
HbA <sub>1c</sub> (%)		
Inițială	8,3	8,3
Pacienți (%) care au atins HbA <sub>1c</sub> < 7,0% <sup>1</sup>	58*	25
Greutate corporală (kg)		
Inițială	88,9	88,4
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-2,6	-0,7
Diferență față de sitagliptină <sub>1</sub> [ÎI 95%]	-1,9 [-2,6; -1,2]*	-

<sup>1</sup> Indiferent dacă tratamentul a fost întrerupt (16,6% dintre pacienți în tratament cu semaglutidă cu doză flexibilă și 9,2% cu

sitagliptină, 8,7% și, respectiv, 4,0%, din cauza evenimentelor adverse) sau a fost inițiată terapia de salvare (exemplu de

model cu imputări multiple).

\* p < 0,001 (neajustat bilateral) pentru superioritate, controlat pentru multiplicitate (pentru „Pacienți care au atins

HbA<sub>1c</sub> < 7,0%”, valoarea p este pentru riscul relativ).

## PIONEER 8 – Semaglutidă comparativ cu placebo, ambele în asociere cu insulină cu sau fără

metformin

Într-un studiu clinic dublu- orb, cu durata de 52 de săptămâni, 731 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2

controlați necorespunzător cu insulină (bazală, bazală/bolus sau premixate) cu sau fără metformin, au

fost randomizați pentru administrarea de semaglutidă 3 mg, semaglutidă 7 mg, semaglutidă 14 mg sau

placebo, o dată pe zi.

Tabelul 8 Rezultatele unui studiu cu o durată de 52 de săptămâni, care a comparat semaglutidă

cu placebo în asociere cu insulină (PIONEER 8)

	Semaglutidă	Semaglutidă	Placebo
	7 mg	14 mg	
Set complet de analiză (N)	182	181	184
Săptămâna 26 (doza de insulină limitată la valoarea inițială)			
HbA <sub>1c</sub> (%)			
Inițială	8,2	8,2	8,2
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	-0,9	-1,3	-0,1
Diferență față de placebo <sup>1</sup> [ÎI 95%]	-0,9 [-1,1; -0,7]*	-1,2 [-1,4; -1,0]*	-
Pacienți (%) care au atins HbA <sub>1c</sub> < 7,0%	43§	58§	7
FPG (mmol/l)			
Inițială	8,5	8,3	8,3
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	-1,1	-1,3	0,3
Diferență față de placebo <sup>1</sup> [ÎI 95%]	-1,4 [-1,9; -0,8]§	-1,6 [-2,2; -1,1]§	-
Greutate corporală (kg)			
Inițială	87,1	84,6	86,0
Modificare față de valoarea inițială <sup>1</sup>	-2,4	-3,7	-0,4
Diferență față de placebo <sup>1</sup> [ÎI 95%]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-
Săptămâna 52 (doza de insulină nelimitată) <sup>+</sup>			

HbA <sub>1c</sub> (%)			
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-0,8	-1,2	- 0,2
Diferență față de placebo <sub>1</sub> [Î 95%]	-0,6 [-0,8; -0,4] <sub>§</sub>	-0,9 [-1,1; -0,7] <sub>§</sub>	-
Pacienți (%) care au atins HbA <sub>1c</sub> < 7,0%	40 <sub>§</sub>	54 <sub>§</sub>	9
Greutate corporală (kg)			
Modificare față de valoarea inițială <sub>1</sub>	-2,0	-3,7	0,5
Diferență față de placebo <sub>1</sub> [Î 95%]	-2,5 [-3,6; -1,4] <sub>§</sub>	-4,3 [-5,3; -3,2] <sub>§</sub>	-

<sub>1</sub> Indiferent dacă tratamentul a fost întrerupt sau a fost inițiată terapia de salvare (exemplu de model cu imputări multiple).

\* p<0,001 (neajustat bilateral) pentru superioritate, controlat pentru multiplicitate. § p<0,05, necontrolat pentru multiplicitate;

pentru „Pacienți care au atins HbA<sub>1c</sub> < 7,0%”, valoarea p este pentru riscul relativ.

+ În săptămâna 52, doza zilnică totală de insulină a fost semnificativ statistică mai mică cu semaglutidă decât cu placebo.

### PIONEER PLUS – Eficacitatea și siguranța semaglutidei 25 mg și 50 mg comparativ cu semaglutida

#### 14 mg, administrată o dată pe zi, la subiecții cu diabet zaharat de tip 2

Într- un studiu clinic dublu- orb, cu durata de 68 de săptămâni, 1606 pacienți cu diabet zaharat de tip 2

tratați cu doze stabile de 1- 3 medicamente antidiabetice orale (metformină, sulfonilureice, inhibitori

SGLT2 sau inhibitori DPP- 4\*) au fost randomizați pentru a primi doze de întreținere din oricare dintre

semaglutidă 14 mg, 25 mg sau semaglutidă 50 mg, o dată pe zi.

\*Inhibitorii DPP- 4 urmau să fie întrerupți la randomizare.

Tratamentul cu semaglutidă 25 mg și 50 mg, o dată pe zi a fost superior în reducerea HbA1c și a

greutății corporale comparativ cu semaglutidă 14 mg (Tabelul 9). Datele din săptămâna 68 indică un

efect susținut al semaglutidei orale de 14 mg, 25 mg și 50 mg asupra HbA1c și asupra greutății

corporale (Figura 1).

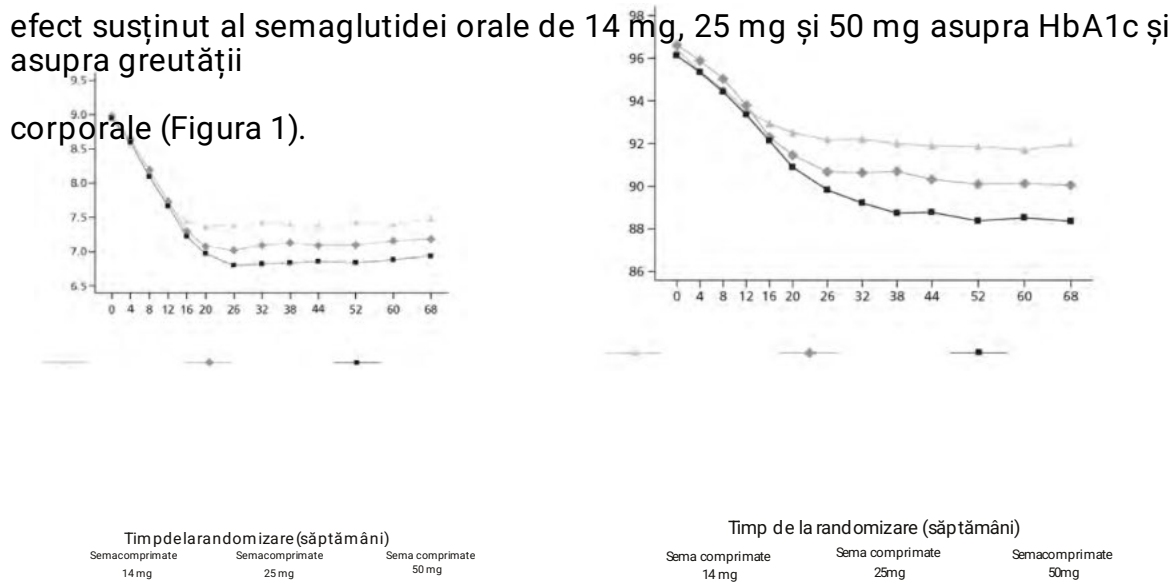


Figura 1 HbA1c medie și greutatea corporală medie (kg) de la momentul inițial până în

săptămâna 68

Tabelul 9 Rezultatele unui studiu de 52 de săptămâni care compară semaglutida administrată

oral, comprimate de 25 mg și 50 mg cu semaglutida administrată oral, comprimate de 14 mg

(PIONEER PLUS)

	<u>Semaqlutidă</u> <u>14 mg<sub>2</sub></u> <u>(Bioechivalent</u> <u>cu 9 mg)</u>	<u>Semaqlutidă</u> <u>25 mg</u>	<u>Semaqlutidă</u> <u>50 mg</u>
<u>Set complet de analiză (N)</u>	536	535	535
<u>Săptămâna 52</u>			
<u>HbA<sub>1c</sub> (%)</u>			
<u>Inițială</u>	<u>8.9</u>	<u>9.0</u>	<u>8.9</u>
<u>Modificare față de valoarea inițială<sub>1</sub></u>	<u>-1.5</u>	<u>-1.8</u>	<u>-2.0</u>
<u>Diferență față de Rybelsus 14 mg<sub>1</sub></u> <u>[ÎI 95%]</u>		<u>-0.27</u>	<u>-0.53</u>
		<u>[-0,42; -0,12]*</u>	<u>[-0,68; -0,38]*</u>
<u>Pacienți (%) care au atins</u>	<u>39,0<sub>s</sub></u>	<u>50,5<sub>s</sub></u>	<u>63,0<sub>s</sub></u>
<u>HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</u>			
<u>Pacienți (%) care au atins</u>	<u>25,8<sub>s</sub></u>	<u>39,6<sub>s</sub></u>	<u>51,2<sub>s</sub></u>
<u>HbA<sub>1c</sub></u>			
<u>≤ 6,5%</u>			
<u>FPG (mmol/l)</u>			
<u>Inițială</u>	<u>10.8</u>	<u>11.0</u>	<u>10.8</u>
<u>Modificare față de valoarea inițială<sub>1</sub></u>	<u>-2.3</u>	<u>-2.8</u>	<u>-3.2</u>

<u>Diferență față de Rybelsus 14 mg<sub>1</sub></u> <u>[ÎI 95%]</u>		<u>-0.46</u> <u>[- 0,79; - 0,13]<sub>§</sub></u>	<u>-0.82</u> <u>[- 1,15; - 0,49]<sub>§</sub></u>
<u>Greutate corporală (kg)</u>			
<u>Inițială</u>	<u>96.4</u>	<u>96.6</u>	<u>96.1</u>
<u>Modificare față de valoarea inițială<sub>1</sub></u>	<u>-4.4</u>	<u>-6.7</u>	<u>-8.0</u>
<u>Diferență față de Rybelsus 14 mg<sub>1</sub></u> <u>[ÎI 95%]</u>		<u>-2.32</u> <u>[- 3,11; - 1,53]*</u>	<u>-3.63</u> <u>[- 4,42; - 2,84]*</u>

<sub>1</sub>Indiferent de întreruperea tratamentului sau de inițierea medicației de salvare (model de amestec de modele folosind

imputarea multiplă). \* p<0,001 (neajustat pe 2 fețe) pentru superioritate, controlat pentru multiplicitate. § p< 0,05,

necontrolat pentru multiplicitate; pentru „Pacienți care ating HbA1c < 7,0%”, valoarea p este pentru raportul de șanse.

<sub>2</sub> Bioechivalența a fost confirmată între dozele de 9 mg și 14 mg, vezi pct. 5.2 Proprietăți farmacocinetice.

## Evaluare cardiovasculară

Într-un studiu clinic dublu- orb (PIONEER 6), 3183 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu risc cardiovascular crescut au fost randomizați pentru administrarea de Rybelsus 14 mg o dată pe zi sau

placebo, în plus față de standardul de îngrijire. Perioada medie de observare a fost de 16 luni.

Criteriul principal de evaluare a fost timpul de la randomizare până la apariția primului eveniment

advers cardiovascular major (EACM): decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic non-letal sau accidentul vascular cerebral non-letal.

Pacienții eligibili pentru a fi incluși în acest studiu au fost: pacienți cu vârsta de 50 de ani sau peste și

cu o afecțiune cunoscută cardiovasculară și/sau renală cronică, sau pacienții cu vârsta de 60 de ani sau peste, care aveau numai factori de risc cardiovascular. În total, 1797 de pacienți (56,5%) au avut o

afecțiune cardiovasculară diagnosticată, fără afecțiune renală cronică, 354 (11,1%) au avut numai o

afecțiune renală cronică și 544 (17,1%) au avut atât o afecțiune cardiovasculară, cât și una renală.

488 de pacienți (15,3%) au avut numai factori de risc cardiovascular. Vârsta medie inițială a fost de

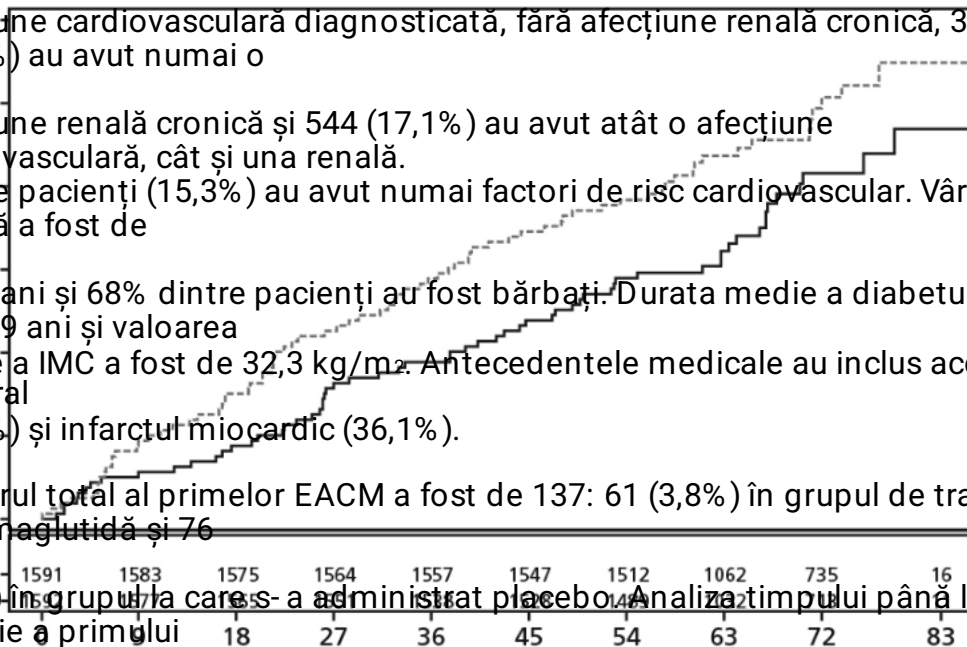
66 de ani și 68% dintre pacienți au fost bărbați. Durata medie a diabetului a fost de 14,9 ani și valoarea

medie a IMC a fost de 32,3 kg/m<sup>2</sup>. Antecedentele medicale au inclus accidentul vascular cerebral

(11,7%) și infarctul miocardic (36,1%).

Numărul total al primelor EACM a fost de 137: 61 (3,8%) în grupul de tratament cu semaglutidă și 76

(4,8%) în grupul la care s-a administrat placebo. Analiza timpului până la prima apariție a primului



EACM a determinat un RR de 0,79 [0,57; 1,11] <sup>îi 95%</sup>.

Numărul de subiecți cu risc  
Rybelsus  
Placebo

Timp de la randomizare (săptămâni)

Rybelsus  
Placebo

Graficul incidenței cumulate a criteriului principal (compus din deces din cauze cardiovasculare, infarct miocardic non-letal sau accident

vascular cerebral non-letal) cu decesul din cauză non-cardiovasculară ca risc concurent.

Abrevieri: ÎI: interval de încredere, RR: raportul de risc

Figura 2 Incidența cumulată a apariției primului EACM în PIONEER 6

Efectul tratamentului din punct de vedere al criteriului principal compus și componentele acestuia în

studiul PIONEER 6 este prezentat în Figura 3.



formulări sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabelul 10: Bioechivalența dintre dozele formulărilor de semaglutidă

Doză	Un comprimat rotund		Un comprimat oval
Doza inițială	1,5 mg	Efect terapeutic echivalent cu	3 mg
Doze de întreținere	4 mg	Efect terapeutic echivalent cu	7 mg
	9 mg	Efect terapeutic echivalent cu	14 mg

## Absorbție

Semaglutida administrată oral are o biodisponibilitate absolută scăzută și o absorbție variabilă.

Administrarea zilnică în conformitate cu doza recomandată, în combinație cu un timp de înjumătățire

prelungit, reduce fluctuația de zi cu zi a expunerii.

Farmacocinetica semaglutidei, a fost foarte bine caracterizată la subiecți sănătoși și la pacienți cu

diabet zaharat de tip 2. După administrare orală, concentrația plasmatică maximă a semaglutidei este

atinsă la aproximativ 1 oră de la administrare. Expunerea la starea de echilibru a fost realizată după

4 – 5 săptămâni de administrare o dată pe zi. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, concentrațiile

plasmatic medii, la starea de echilibru, au fost de aproximativ egale cu cele menționate mai jos:

7 mg: Concentrația medie a fost de 7 nmol/l, 90% dintre subiecții tratați cu semaglutidă 7 mg având o

concentrație medie cuprinsă între 2 și 22 nmol/l.

14 mg: Concentrația medie a fost de 15 nmol/l, 90% dintre subiecții tratați cu semaglutidă 14 mg

având o concentrație medie cuprinsă între 4 și 45 nmol/l.

25 mg: Concentrația medie a fost de 47 nmol/l, 90% dintre subiecții tratați cu semaglutidă 25 mg

având o concentrație medie între 11 și 142 nmol/l.

50 mg: Concentrația medie a fost de 92 nmol/l, 90% dintre subiecții tratați cu semaglutidă 50 mg

având o concentrație medie între 23 și 279 nmol/l.

Expunerea sistemică la semaglutidă a crescut proporțional cu doza în cadrul formulărilor (adică între 7

mg și 14 mg și între 25 mg și 50 mg), cu o biodisponibilitate mai mare pentru concentrațiile de 25 și

50 mg.

Pe baza datelor in vitro, salcaprozatul de sodiu facilitează absorbția semaglutidei. Absorbția

semaglutidei are loc, predominant, în stomac.

După administrarea orală, biodisponibilitatea estimată absolută a semaglutidei este de aproximativ 1%

pentru concentrațiile de 3 mg, 7 mg și 14 mg și de până la 2% pentru concentrațiile de 25 mg și 50 mg.

Variabilitatea absorbției interindividuale la subiecți a fost crescută (coeficientul

de variație a fost de

aproximativ 100%). Estimarea variabilității intraindividuale la subiecți asupra biodisponibilității nu a fost fiabilă.

Absorbția semaglutidei scade dacă este administrată împreună cu alimente sau cu un volum mare de

apă. Au fost investigate diferite scheme de dozare a semaglutidei. Studiile arată că o perioadă mai

lungă de repaus alimentar înainte și după administrarea dozei are ca rezultat o absorbție mai mare

(vezi pct. 4.2).

### Distribuție

La subiecții cu diabet zaharat de tip 2, volumul de distribuție absolut estimat este de aproximativ 8 l.

Semaglutida se leagă în proporție foarte mare (> 99%) de proteinele plasmatice.

### Metabolizare

Semaglutida este metabolizată prin clivarea proteolitică a catenei peptidice și beta-oxidarea secvențială

a lanțului lateral al acidului gras. Se estimează că endopeptidaza neutră (NEP) este implicată în

metabolizarea semaglutidei.

### Eliminare

Principalele căi de excreție ale compusului semaglutidic sunt prin urină și materii fecale. Aproximativ

3% din doza absorbită este excretată prin urină, sub formă de semaglutidă nemetabolizată.

Având un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 1 săptămână, semaglutida va

fi prezentă în circulația sanguină timp de aproximativ 5 săptămâni după administrarea ultimei doze. La

pacienții cu diabet zaharat de tip 2, clearance-ul semaglutidei este de aproximativ 0,04 l/oră.

## Grupe speciale de pacienți

### Vârstnici

Vârsta nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii semaglutidei, pe baza datelor din studiile clinice,

ce au studiat pacienți cu vârsta de până la 92 de ani.

### Sexul

Sexul nu a avut niciun efect clinic relevant asupra farmacocineticii semaglutidei.

### Rasă și originea etnică

Rasa (albă, aparținând rasei negre sau afro-americană, asiatică) și etnia (hispanică sau latino, non-

hispanică sau latino) nu au avut niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra

farmacocineticii semaglutidei.

### Greutate corporală

Greutatea corporală a avut un efect asupra expunerii la semaglutidă. O greutate corporală mai mare a

fost asociată cu o expunere mai mică. Conform evaluării din studiile clinice, semaglutida a asigurat o

expunere sistemică adecvată pentru greutatea corporală cuprinsă între 40 – 212 de kg.

### Insuficiență renală

Insuficiența renală nu a influențat farmacocinetica semaglutidei într-o manieră clinică relevantă.

Farmacocinetica semaglutidei a fost evaluată la pacienți cu insuficiență renală ușoară, moderată sau

severă și la pacienți cu boală renală în stadiu terminal, dependenți de dializă, comparativ cu subiecții

cu funcție renală normală, într-un studiu în care s-a administrat semaglutidă o dată pe zi, timp de

10 zile consecutive. Faptul că insuficiența renală nu a influențat farmacocinetica semaglutidei a fost

demonstrat, de asemenea, și la subiecți cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală, pe baza datelor din studiile clinice de fază 3a.

### Insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică nu a influențat farmacocinetica semaglutidei într-o manieră clinică relevantă.

Farmacocinetica semaglutidei a fost evaluată la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau

severă, comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală, într-un studiu în care s-a administrat

semaglutidă o dată pe zi, timp de 10 zile consecutive.

Afecțiuni ale tractului gastrointestinal superior

Afecțiunile tractului gastrointestinal superior (gastrita cronică și/sau boala de reflux gastro-esofagian)

nu au influențat farmacocinetica semaglutidei într-o manieră clinică relevantă. Farmacocinetica a fost

evaluată la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu sau fără afecțiuni ale tractului gastrointestinal

superior, la care s-a administrat semaglutidă o dată pe zi, timp de 10 zile consecutive. Aceasta s-a

demonstrat, de asemenea, și la subiecți cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiuni ale tractului

gastrointestinal superior, pe baza datelor din studii clinice de fază 3a.

Copii și adolescenți

Semaglutida nu a fost studiată la copii și adolescenți.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale

farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate sau genotoxicitatea.

Tumorile non-letale ale celulelor C ale tiroidei, observate la rozătoare, sunt un efect de clasă pentru agoniștii receptorului GLP-1. În studiile pentru determinarea caracterului cancerigen, efectuate pe o durată de 2 ani, la șobolan și șoarece, semaglutida a provocat tumori non-letale ale celulelor C ale

tiroidei la expuneri relevante din punct de vedere clinic. Nu au fost observate alte tumori apărute în

urma tratamentului. Tumorile cu celule C la rozătoare sunt determinate printr-un mecanism

non- genotoxic, mediat de un receptor specific GLP- 1, la care rozătoarele sunt sensibile în mod

deosebit. Relevanța pentru om este considerată a fi mică, dar nu poate fi exclusă complet.

În studiile de fertilitate efectuate la șobolan, semaglutida nu a afectat performanța de împerechere  
sau

fertilitatea la șobolanii masculi. La femelele șobolan, s- a observat o creștere a perioadei de

receptivitate și o ușoară reducere a numărului de corpora lutea (corpi luteali, ovulații), la doze

asociate cu pierderea în greutate corporală maternă.

În studiile de dezvoltare embryo- fetală efectuate la șobolan, semaglutida a determinat o embriotoxicitate la valori sub expunerile relevante din punct de vedere clinic. Semaglutida a

determinat reduceri semnificative ale greutății corporale materne și reducerea supraviețuirii și creșterii

embrionare. La feteși s- au observat malformații scheletale și viscerale majore, incluzând efecte asupra

oaselor lungi, coastelor, vertebrelor, cozii, vaselor de sânge și ventriculilor cerebrali. La șobolan,

evaluările mecanismelor au indicat că embriotoxicitatea a implicat o afectare mediată de receptorul

GLP- 1 a alimentării cu nutrienți a embrionului în sacul vitelin. Pe baza diferențelor anatomice și

funcționale ale sacului vitelin între specii și din cauza lipsei expresiei receptorului GLP- 1 în sacul

vitelin la primatele non- umanoide, se consideră că este puțin probabil ca acest mecanism să fie

relevant pentru om. Cu toate acestea, nu poate fi exclus un efect direct al semaglutidei asupra fătului.

În studiile de toxicitate asupra dezvoltării efectuate la iepuri și la maimuțele cynomolgus, a fost

observată o creștere a incidenței avorturilor și o incidență ușor crescută a anomaliilor fetale, la

expuneri relevante clinic. Constatările au coincis cu o pierdere marcată a greutății corporale de până la

16%. Nu se cunoaște dacă aceste efecte sunt legate de scăderea consumului alimentar matern, ca efect direct al GLP- 1.

Creșterea și dezvoltarea postnatală au fost evaluate la maimuțele cynomolgus. Puii au fost puțin mai

mici la naștere, dar au recuperat în timpul perioadei de alăptare.

La puii de șobolan, semaglutida a determinat maturizare sexuală întârziată atât la masculi, cât și la

femele. Aceste întârzieri nu au avut niciun impact asupra fertilității și capacității de reproducere,

indiferent de sex sau de capacitatea femelelor de a menține sarcina.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Comprimate de 3 mg, 7 mg și  
14 mg:

Salcaprozat de sodiu  
Povidonă K90  
Celuloză microcristalină  
Stearat de magneziu

Comprimate de 25 mg și  
50 mg:

Salcaprozat de sodiu

Stearat de magneziu

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### 6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

#### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.  
Acest medicament nu

necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

#### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din Al/Al.

Cutii a câte 10, 30, 60, 90 și 100 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### 7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novo Nordisk  
A/S

Novo Allé  
DK- 2880 Bagsværd  
Danemarca

### 8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 03 aprilie 2020

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22  
noiembrie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

