

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rybelsus 3 mg pilloli
Rybelsus 7 mg pilloli
Rybelsus 14 mg pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Rybelsus 3 mg pilloli

Kull pillola fiha 3 mg ta' semaglutide*

Rybelsus 7 mg pilloli

Kull pillola fiha 7 mg ta' semaglutide*.

Rybelsus 14 mg pilloli

Kull pillola fiha 14 mg ta' semaglutide*.

*analogu ta' *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) uman magħmul minn teknoloġija tad-DNA rikombinanti f'ċelluli ta' *Saccharomyces cerevisiae*.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola, irrispettivament mill-qawwa ta' semaglutide, fiha 23 mg sodium.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola

Rybelsus 3 mg pilloli

Pillola bajda għal isfar ċar, b'forma ovali, (7.5 mm x 13.5 mm), imnaqqxa bi '3' fuq naħa waħda u 'novo' fuq in-naħa l-oħra.

Rybelsus 7 mg pilloli

Pillola bajda għal isfar ċar, b'forma ovali, (7.5 mm x 13.5 mm), imnaqqxa bi '7' fuq naħa waħda u 'novo' fuq in-naħa l-oħra.

Rybelsus 14 mg pilloli

Pillola bajda għal isfar ċar, b'forma ovali, (7.5 mm x 13.5 mm), imnaqqxa bi '14' fuq naħa waħda u 'novo' fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rybelsus hu indikat għat-trattament ta' adulti b'dijabete mellitus ta' tip 2 li ma tkunx ikkontrollata biżżejjed sabiex jitjeb il-kontroll glicemiku bħala żieda mad-dieta u l-eżerċizzju

- bħala monoterapija meta metformin ikun ikkunsidrat li mhuwiex adattat minħabba xi intolleranza jew kontraindikazzjonijiet
- flimkien ma' prodotti mediċinali oħra għat-trattament tad-dijabete.

Għar-riżultati tal-istudji fir-rigward tat-teħid flimkien ma' prodotti mediċinali oħra, l-effetti fuq il-kontroll glicemiku u avvenimenti kardjovaskulari u l-popolazzjonijiet li ġew studjati, ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża tal-bidu ta' semaglutide hija ta' 3 mg darba kuljum għal xahar. Wara xahar, id-doża għandha tiżdied għal doża ta' manteniment ta' 7 mg darba kuljum. Wara mill-inqas xahar b'doża ta' 7 mg darba kuljum, id-doża tista' tiżdied għal doża ta' manteniment ta' 14 mg darba kuljum sabiex jitjeb aktar il-kontroll glicemiku.

Id-doża massima rrakkomandata ta' darba fil-ġurnata ta' semaglutide hija ta' 14 mg. It-teħid ta' żewġ pilloli ta' 7 mg biex jinkiseb l-effett ta' doża ta' 14 mg ma ġiex studjat u għalhekk mhux irrakkomandat.

Għal informazzjoni dwar taqlib bejn semaglutide orali u subkutaneju (s.c.-*subcutaneous*), ara sezzjoni 5.2.

Meta semaglutide jintuża flimkien ma' metformin u/jew inibitur ta' ko-trasportatur-2 tas-sodium-glucose (SGLT2i) jew thiazolidinedione, id-doża attwali ta' metformin u/jew SGLT2i jew thiazolidinedione tista' titkompla.

Meta semaglutide jintuża flimkien ma' sulfonylurea jew mal-insulina, jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża tas-sulfonylurea jew tal-insulina biex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjoni 4.4 u 4.8).

Il-monitoraġġ mill-pazjent stess tal-glucose fid-demm mhuwiex meħtieġ sabiex wiehed jaġġusta d-doża ta' semaglutide. Il-monitoraġġ mill-pazjent stess tal-glucose fid-demm huwa meħtieġ sabiex wiehed jaġġusta d-doża ta' sulfonylurea jew insulina, speċjalment meta jinbada semaglutide u l-insulina titnaqqas. Huwa rrakkomandat li l-insulina titnaqqas b'mod gradwali.

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża, id-doża maqbuża m'għandhiex tittiehed, u d-doża li jmiss għandha tingħata fil-jum ta' wara.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ ibbażat fuq l-età. L-esperjenza terapewtika f'pazjenti ta' ≥ 75 sena hi limitata (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment renali

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment renali hafif, moderat jew sever. L-esperjenza bl-użu ta' semaglutide f'pazjenti b'indeboliment renali sever hi limitata. Semaglutide mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti b'mard renali tal-aħħar stadju (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied. L-esperjenza bl-użu ta' semaglutide f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever hi limitata. Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta dawn il-pazjenti jiġu ttrattati b'semaglutide (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rybelsus fit-tfal u fl-adolesxenti taħt it-18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Rybelsus huwa pillola għal użu orali ta' darba kuljum.

- Dan il-prodott mediċinali għandu jittiehed fuq stonku vojta f'kwalunkwe hin tal-ġumata.
- Għandu jinbela' shiħ bi ftit ilma (mhux iktar minn nofs tazza ilma ekwivalenti għal 120 ml). Il-pilloli m'għandhomx jinqasmu, jitfarrku jew jiġu mimghuda, minhabba li mhuwiex magħruf jekk dan jaffettwax l-assorbiment ta' semaglutide.
- Il-pazjenti għandhom jistennew mill-inqas 30 minuta qabel ma jieklu jew jixorbu jew qabel jiehdu prodotti mediċinali orali oħra. Stennija ta' inqas minn 30 minuta tnaqqas l-assorbiment ta' semaglutide (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu mnizzla b'mod ċar.

Ġenerali

Semaglutide m'għandux jintuża f'pazjenti b'dijabete mellitus ta' tip 1 jew għat-trattament ta' ketoacidosi dijabetika. . Ġiet irrapportata l-ketoacidożi dijabetika f'pazjenti li huma dipendenti mill-insulina u li kellhom twaqqif jew tnaqqis fid-doża tal-insulina ta' malajr meta nbeda trattament b'agonist tar-riċettur GLP-1 (ara sezzjoni 4.2).

M'hemm l-ebda esperjenza terapewtika f'pazjenti b'insuffiċjenza kongestiva tal-qalb ta' klassi IV skont il-klassifika tan-New York Heart Association (NYHA) u għalhekk semaglutide mhuwiex irrakkomandat f'dawn il-pazjenti.

M'hemm l-ebda esperjenza terapewtika b'semaglutide f'pazjenti b'kirurgija barjatrika.

Effetti gastrointestinali u deidratazzjoni

L-użu ta' agonisti tar-riċetturi GLP-1 jista' jkun assoċjat ma' reazzjonijiet avversi gastrointestinali li jistgħu jikkawżaw deidrazzjoni, li f'każijiet rari tista' twassal għal deterjorazzjoni fil-funzjoni tal-kliwi (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti ttrattati b'semaglutide għandhom jiġu mgħarrfa dwar il-possibbiltà ta' riskju ta' deidratazzjoni fir-rigward ta' effetti sekondarji gastrointestinali u biex jiehdu prekawzjonijiet sabiex jevitaw li jiġu nieqsa mill-fluwidi.

Pankreatite akuta

Ġiet osservata pankreatite akuta bl-użu ta' agonisti tar-riċetturi ta' GLP-1. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa dwar is-sintomi karatteristiċi ta' pankreatite akuta. Jekk ikun hemm suspett ta' pankreatite, semaglutide għandu jitwaqqaf; jekk tiġi kkonfermata pankreatite akuta, semaglutide m'għandux jerga' jinbeda. Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela f'pazjenti b'passat mediku ta' pankreatite.

Ipoglicemija

Pazjenti li jkunu qed jiġu ttrattati b'semaglutide flimkien ma' xi sulfonilurea jew insulina jista' jkollhom żieda fir-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjoni 4.8). Ir-riskju ta' ipoglicemija jista' jitbaxxa permezz ta' tnaqqis fid-doża tas-sulfonilurea jew tal-insulina meta jinbeda t-trattament b'semaglutide (ara sezzjoni 4.2).

Retinopatija dijabetika

F'pazjenti b'retinopatija dijabetika ttrattati bl-insulina u semaglutide taħt il-ġilda (s.c. - subcutaneous), ġiet osservata żieda fir-riskju li jiżviluppaw kumplikazzjonijiet ta' retinopatija dijabetika, riskju li ma jistax jiġi eskluż għal semaglutide mogħti mill-ħalq (ara d-data f'sezzjoni 4.8). Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta semaglutide jintuża f'pazjenti b'retinopatija dijabetika. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u ttrattati skont il-linji gwidi kliniċi. Titjib malajr fil-kontroll tal-glucose ġie assoċjat ma' aggravament temporanju ta' retinopatija dijabetika, iżda ma jistgħux jiġu esklużi mekkaniżmi oħra. Il-kontroll glicemiku fit-tul inaqqas ir-riskju ta' retinopatija dijabetika.

Rispons għat-trattament

Huwa rrakkomandat li wiehed joqgħod mal-iskeda ta' dożagġ sabiex jinkiseb l-aħjar effett ta' semaglutide. Jekk ir-rispons għat-trattament b'semaglutide huwa aktar baxx milli mistenni, it-tabib li qed jitratta l-pazjent irid ikun jaf li l-assorbiment ta' semaglutide huwa varjabbli ħafna u jista' jkun baxx ħafna (2-4 % tal-pazjenti ma jkollhom ebda espożizzjoni) u li l-bijodisponibilità assoluta ta' semaglutide huwa baxx.

Kontenut tas-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 23 mg sodium f'kull pillola, ekwivalenti għal 1% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittieħed kuljum minn adult.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Semaglutide jdewwem it-tbatil tal-istonku li jista' jinfluwenza l-assorbiment ta' prodotti mediċinali orali oħra.

L-effetti ta' semaglutide fuq prodotti mediċinali oħra

Thyroxine

L-esponiment totali (AUC) ta' thyroxine (aġġustat għal-livelli endoġeni) żdied bi 33% wara l-għoti ta' doża waħda ta' levothyroxine. L-esponiment massimu (C_{max}) ma nbidilx. Il-monitoraġġ tal-parametri tat-tirojde għandu jiġi kkunsidrat meta jiġu ttrattati pazjenti b'semaglutide fl-istess waqt ta' levothyroxine.

Warfarin u derivattivi oħra ta' coumarin

Semaglutide ma bidilx l-AUC jew is- C_{max} ta' R- u S-warfarin wara doża waħda ta' warfarin, u l-effetti farmakodinamiċi ta' warfarin kif imkejla mill-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR, *international normalised ratio*) ma ġewx affettwati b'mod klinikament rilevanti. Madankollu, ġew irrapporati każijiet ta' tnaqqis fl-INR waqt l-użu fl-istess hin ta' acenocoumarol u semaglutide. Mal-bidu tat-trattament b'semaglutide f'pazjenti li jkunu qed jieħdu l-warfarin jew derivattivi oħra ta' coumarin, hu rakkomandat li jsir monitoraġġ frekwenti tal-INR.

Rosuvastatin

L-AUC ta' rosuvastatin żdied b'41% [90% CI 24; 60] meta ngħata flimkien ma' semaglutide. Abbażi tal-indiċi terapewtiku wiesa' ta' rosuvastatin l-ammont ta' bidliet fl-esponiment mhux meqjus klinikament rilevanti.

Digoxin, kontraċettivi orali, metformin, furosemide

Ma giet osservata l-ebda bidla klinikament rilevanti fl-AUC jew C_{max} ta' digoxin, kontraċettivi orali (li fihom ethinylestradiol u levonorgestrel), metformin jew furosemide meta ġew amministrati fl-istess ħin ma' semaglutide.

Ma ġewx evalwati interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali b'bijodisponibbiltà baxxa hafna (F: 1%).

Effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq semaglutide

Omeprazole

Ma giet osservata l-ebda bidla klinikament rilevanti fl-AUC jew fis- C_{max} ta' semaglutide meta ttiehed ma' omeprazole.

Fi prova li investigat il-farmakokinetika ta' semaglutide mogħti flimkien ma' hames pilloli oħra, l-AUC ta' semaglutide naqas b'34% u s- C_{max} bi 32%. Dan jissuġġerixxi li l-preżenza ta' pilloli multipli fl-istonku tinfluwenza l-assorbiment ta' semaglutide jekk jingħata fl-istess ħin. Wara li jittiehed semaglutide, il-pazjenti għandhom jistennew 30 minuta qabel ma jiehdu prodotti mediċinali orali oħra (ara sezzjoni 4.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal

Hu rakkomandat li nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv meta jigu ttrattati b'semaglutide.

Tqala

Studji f'animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' semaglutide f'nisa tqal. Għalhekk, semaglutide m'għandux jingħata waqt it-tqala. Jekk pazjenta tkun tixtieq li toħroġ tqila, jew jekk isseħħ tqala, it-trattament b'semaglutide għandha titwaqqaf. Semaglutide għandu jitwaqqaf mill-inqas xahrejn (2) qabel tqala pjanata minħabba l-half-life twila (ara sezzjoni 5.2).

Treddiġh

Fil-firien li kienu qegħdin iredġu, semaglutide, salcaprozate sodium u/jew il-metaboliti tiegħu ġew eliminati fil-halib. Billi r-riskju għat-tarbija li tkun qed terda' mhux eskluż, Rybelsus m'għandux jintuża waqt it-treddiġh.

Fertilità

L-effett ta' semaglutide fuq il-fertilità fil-bnedmin mhux magħruf. Semaglutide ma affettwax il-fertilità f'firien irġiel. F'firien nisa, żieda fit-tul tal-oestrous u tnaqqis żgħir fin-numru ta' ovulazzjonijiet ġew osservati f'dożi assoċjati ma' telf ta' piż tal-ġisem tal-omm (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Semaglutide m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, wieħed jista' jesperjenza xi sturdament speċjalment waqt li tkun qiegħda tiżdied

id-doża. Wiehed għandu joqgħod attent/a waqt is-sewqan jew it-thaddim ta' magni jekk iseħħ xi sturdament.

Meta jintuża flimkien ma' xi sulfonylurea jew insulina, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jieħdu prekawzjonijiet sabiex tiġi evitata l-ipoglicemija waqt is-sewqan u t-thaddim ta' magni (ara sezzjoni 4.4).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

F'10 provi ta' fażi 3a, 5,707 pazjent ġew esposti għal semaglutide waħdu jew flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li jbaxxu l-glucose. It-tul tat-trattament kien ivarja minn 26 ġimgħa sa 78 ġimgħa. L-iktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod frekwenti waqt il-provi kliniċi kienu disturbi gastrointestinali, li jinkludu dardir (komuni ħafna), dijarea (komuni ħafna) u rimettar (komuni).

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Tabella 1 telenka reazzjonijiet avversi identifikati f'provi ta' fażi 3 (deskritti f'aktar dettall f'sezzjoni 5.1) u minn rapporti wara li l-prodott tqiegħed fis-suq f'pazjenti b'dijabete mellitus ta' tip 2. Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi (ħlief komplikazzjonijiet ta' retinopatija dijabetika, ara nota f'qiegħ tat-Tabella 1) huma bbażati fuq grupp tal-provi ta' fażi 3a, ħlief il-prova tal-effetti kardjovaskulari.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taħt, skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna: ($\geq 1/10$); komuni: ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni: ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari: ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna: ($< 1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla bl-aktar serji l-ewwel segwiti minn dawk anqas serji.

Tabella 1 Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi ta' semaglutide orali

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema immuni			Sensittività eċċessiva ^c	Reazzjoni anafilattika	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Ipoglicemija meta jintuża ma' insulina jew sulfonylurea ^a	Ipoglicemija meta jintuża ma' prodotti orali oħra kontra d-dijabete ^a Tnaqqis fl-aptit			
Disturbi fl-għajnejn		Komplikazzjonijiet ta' retinopatija dijabetika ^b			
Disturbi fil-qalb			Żieda fir-rata ta' taħbit tal-qalb		
Disturbi gastro-intestinali	Dardir Dijarea	Rimettar Uġiġħ addominali Nefħa addominali Stitikezza Dispepsja Gastrite Mard ta' rifluss gastro-esofagali Gass fl-istonku	Tfewwiq Dewmien fit-tbattil gastriku	Pankreatite akuta	Ostruzzjoni intestinali ^d

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			Kolelitijaži		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		Għeja			
Investigazzjonijiet		Żieda fil-livell ta' lipase Żieda fil-livell ta' amylase	Tnaqqis fil-piż		
Disturbi fis-sistema nervuza		Sturdament	Disgewżja		

^{a)} Ipoglicemija definita bhala glucose fid-demm <3.0 mmol/L jew <54 mg/dL

^{b)} Il-kumplikazzjonijiet tar-retinopatija dijabetika huma taħlita ta' fotokoagulazzjoni retinali, trattament b'sustanzi intravitreali, emorragija tal-vitreous u telf tad-dawl kawża tad-dijabete (mhux komuni). Il-frekwenza hija bbażata fuq il-prova tar-riżultati kardjovaskulari b'semaglutide li jinghata taħt il-ġilda (s.c.), iżda ma jistax jiġi eskluż li r-riskju tal-kumplikazzjonijiet ta' retinopatija dijabetika identifikati japplika wkoll għal Rybelsus.

^{c)}Terminu li jiġbor fih ukoll avvenimenti avversi relatati ma' sensitività eċċessiva bhal raxx u urtikarja.

^{d)} Minn rapporti wara li l-prodott tqiegħed fis-suq.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Ipoglicemija

Ipoglicemija severa ġiet osservata l-aktar meta semaglutide intuża ma' xi sulfonylurea (<0.1% tal-individwi, <0.001 avvenimenti/pazjent fis-sena) jew insulina (1.1% tal-individwi, 0.013 avvenimenti/pazjent fis-sena). Ftit episodji (0.1% tal-individwi, 0.001 avvenimenti/pazjent fis-sena) ġew osservati meta semaglutide ngħata flimkien ma' antidijabetiċi orali li ma kinux sulfonylurea.

Reazzjonijiet avversi gastrointestinali

Dardir seħħ fi 15%, dijarea f' 10%, u rimettar f' 7% tal-pazjenti meta ġew ittrattati b'semaglutide. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti kienu ħfief jew moderati fis-severità, u damu f'it żmien biss. L-avvenimenti wasslu għat-twaqqif tat-trattament f' 4% tal-individwi. L-avvenimenti kienu rrapportati l-aktar ta' spiss matul l-ewwel xhur tat-trattament.

Pankreatite akuta kkonfermata u vvalidata minn esperti ġiet irrapportata fi provi ta' fażi 3a, semaglutide (<0.1%) u komparatur (0.2%). Fil-prova dwar l-effetti kardjovaskulari, il-frekwenza ta' pankreatite akuta kkonfermata u vvalidata minn esperti kienet 0.1% għal semaglutide u 0.2% għal placebo (ara sezzjoni 4.4)

Kumplikazzjonijiet ta' retinopatija dijabetika

Prova klinika li damet sentejn b'semaglutide li jinghata taħt il-ġilda (s.c.) investigat 3,297 pazjent b'dijabete ta' tip 2, b'riskju kardjovaskulari għoli, li kellhom id-dijabete għal żmien twil, u b'livelli ta' glucose fid-demm mhux ikkontrollati tajjeb. F'din il-prova, avvenimenti aġġudikati ta' kumplikazzjonijiet ta' retinopatija dijabetika seħħew f'aktar pazjenti ttrattati b'semaglutide li jinghata taħt il-ġilda (s.c.) (3.0%) meta mqabbla mal-placebo (1.8%). Dan kien osservat f'pazjenti ttrattati bl-insulina li kellhom retinopatija dijabetika magħrufa. Id-differenza fit-trattament dehret kmieni u baqgħet tul il-prova kollha. Evalwazzjoni sistematika tal-kumplikazzjoni ta' retinopatija dijabetika saret biss fil-prova dwar ir-riżultati kardjovaskulari b'semaglutide li jinghata taħt il-ġilda (s.c.). Fi provi kliniċi b'Rybelsus li damu sa 18-il xahar u li kienu jinvolvu 6,352 pazjent b'dijabete ta' tip 2, avvenimenti avversi relatati ma' retinopatija dijabetika ġew irrappurtati fi proporzjonijiet simili f'individwi ttrattati b'semaglutide (4.2%) u l-komparaturi (3.8%).

Immunogenicità

Konsistenti mal-fatt li prodotti mediċinali li fihom il-proteini jew il-peptides jista' jkollhom karatteristiċi immunogeniċi, il-pazjenti jistgħu jiżviluppaw antikorpi wara t-trattament b'semaglutide. Il-proporzjon ta' individwi li kellhom riżultat pożittiv għal antikorpi kontra semaglutide fi kwalunkwe punt ta' hin wara l-linja bażi kien baxx (0.5%), u l-ebda individwi ma kellhom antikorpi newtralizzanti kontra semaglutide jew antikorpi kontra semaglutide b'effett newtralizzanti fuq GLP-1 endoġenu fit-tmien tal-prova.

Żieda fir-rata tat-taħbit tal-qalb

Ġiet osservata żieda fir-rata tat-taħbit tal-qalb b'agonisti tar-riċetturi ta' GLP-1. Fil-provi tal-faži 3a, bidliet medji ta' 0 sa 4 taħbitiet kull minuta (bpm) minn linja bażi ta' 69 sa 76 ġew osservati f'pazjenti ttrattati b'Rybelsus.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-effetti ta' doża eċċessiva b'semaglutide fi studji kliniċi jistgħu jkunu assoċjati ma' disturbi gastro-intestinali. Fil-każ ta' doża eċċessiva, trattament adattat ta' appoġġ għandha tinbeda skont is-sinjali u s-sintomi kliniċi tal-pazjent. Perjodu twil ta' osservazzjoni u trattament tas-sintomi jista' jkun meħtieġ, filwaqt li għandha tiġi kkunsidrata l-half-life twila ta' semaglutide ta' madwar ġimgħa (ara sezzjoni 5.2). Ma hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva b'semaglutide.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini użati fid-dijabete, Analogi ta' peptide-1 li jixbħu lil glucagon (GLP-1), Kodiċi ATC: A10BJ06

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Semaglutide hu analogu ta' GLP-1 b'omoloġija fis-sekwenza għal GLP-1 uman ta' 94%. Semaglutide jaġixxi bħala agonist tar-riċetturi ta' GLP-1 li b'mod selettiv jintrabat ma' u jattiv r-riċettur ta' GLP-1, il-mira għal GLP-1 nattiv.

GLP-1 huwa ormon fiżjoloġiku li għandu azzjonijiet multipli fir-regolazzjoni tal-glucose u l-aptit, u fis-sistema kardjovaskolari. L-effetti tal-glucose u l-aptit huma medjati b'mod speċifiku permezz tar-riċetturi ta' GLP-1 fil-frixa u l-moħħ.

Semaglutide jnaqqas il-glucose fid-demm b'mod dipendenti fuq il-glucose billi jstimula s-sekrezzjoni tal-insulina u jbaxxi s-sekrezzjoni tal-glucagon meta l-glucose fid-demm ikun għoli. Il-mekkaniżmu li jbaxxi l-glucose fid-demm jinvolve wkoll dewmien żgħir fit-tbattil gastriku fil-faži bikrija wara l-ikel. Waqt l-ipoglicemija, semaglutide jnaqqas is-sekrezzjoni tal-insulina u ma jindebolixx is-sekrezzjoni ta' glucagon. Il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' semaglutide huwa indipendenti minn kif jingħata.

Semaglutide jnaqqas il-piż tal-ġisem u l-massa tax-xaħam tal-ġisem permezz ta' tnaqqis fit-teħid tal-enerġija, li jinvolve tnaqqis globali fl-aptit. Barra minn hekk, semaglutide jnaqqas il-preferenza għall-ikel b'ammont għoli ta' xaħam.

Ir-riċetturi ta' GLP-1 jidhru fil-qalb, fil-vaskulatura, fis-sistema immuni u fil-kliewi. Semaglutide għandu effett ta' benefiċċju fuq il-lipidi fil-plażma, inaqas il-persjoni sistolika tad-demmu u jnaqqas l-infjammazzjoni fl-istudji kliniċi. Fi studji fl-animali, semaglutide jnaqqas l-iżvilupp tal-aterosklerozi billi ma jhallix il-progressjoni tal-plakka aortika u jnaqqas l-infjammazzjoni fil-plakka.

Effetti farmakodinamiċi

L-evalwazzjonijiet farmakodinamiċi deskritti hawn taht saru jew b'semaglutide mogħti b'mod orali wara 12-il ġimgħa ta' trattament.

Glucose fl-istat sajjem u wara ikla

Semaglutide jnaqqas il-konċentrazzjonijiet tal-glucose fl-istat sajjem u wara ikla. F'pazjenti b'dijabete tat-tip 2, it-trattament b'semaglutide rriżulta fi tnaqqis relattiv meta mqabbel ma' plaċebo ta' 22% [13; 30] għall-glucose waqt is-sawm u 29% [19; 37] għall-glucose wara ikla.

Sekrezzjoni tal-glucagon

Semaglutide jbaxxi l-konċentrazzjonijiet tal-glucagon wara ikla. F'pazjenti b'dijabete ta' tip 2, semaglutide rriżulta fit-tnaqqis relattiv li ġej fil-glucagon meta mqabbel mal-plaċebo: rispons ta' 29% [15; 41] fil-glucagon wara ikla.

Tbattil gastriku

Semaglutide jikkawza dewmien żgħir fit-tbattil gastriku fit wara li jittiehed l-ikel, b'espożizzjoni ta' paracetamol (AUC_{0-1h}) li jonqos b'31% [13; 46] fl-ewwel siegħa wara l-ikla, u b'hekk inaqas ir-rata li biha l-glucose jidher fiċ-ċirkolazzjoni wara ikla.

Lipidi fl-istat sajjem u wara ikla

Semaglutide meta mqabbel mal-plaċebo, baxxa l-konċentrazzjonijiet tal-triglycerides u l-kolesterol tal-lipoproteins ta' densità baxxa ħafna (VLDL, very low density lipoproteins) fl-istat sajjem bi 19% [8; 28] u 20% [5; 33], rispettivament. Ir-rispons wara ikla tal-triglycerides u tal-kolesterol tal-VLDL għal ikla b'ammont għoli ta' xaħam tnaqqas b'24% [9; 36] u 21% [7; 32], rispettivament. ApoB48 tnaqqas kemm fl-istat ta' sawm kif ukoll ta' wara ikla b'25% [2; 42] u 30% [15; 43], rispettivament.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Rybelsus ġew evalwati fi tmien provi globali kkontrollati ta' fażi 3a fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali. F'seba' provi, l-għan ewlieni kien l-evalwazzjoni tal-effikaċja glicemika; fi prova waħda, l-għan ewlieni kien l-evalwazzjoni tal-effetti kardjovaskulari.

Il-provi kienu jinkludu 8,842 pazjent magħżula b'mod każwali b'dijabete tat-tip 2 (5,169 ittrattati b'semaglutide), inklużi 1,165 pazjent b'indeboliment moderat tal-kliewi. Il-pazjenti kellhom età medja ta' 61 sena (medda ta' 18 sa 92 sena), b'40% tal-pazjenti ikollhom ≥ 65 sena u 8% ≥ 75 sena. L-effikaċja ta' semaglutide tqabbel ma' plaċebo jew kontrolli attivi (sitagliptin, empagliflozin u liraglutide).

L-effikaċja ta' semaglutide ma kinitx affettwata mill-età fil-linja bażi, is-sess, ir-razza, l-etnicità, il-piż tal-ġisem, il-BMI, it-tul ta' żmien tad-dijabete, mard gastrointestinali tan-naħa ta' fuq u l-livell tal-funzjoni renali.

PIONEER 1 – Monoterapija

Fi prova ta' 26 ġimgħa double-blind, 703 pazjenti b'dijabete tat-tip 2 mhux ikkontrollati b'mod adegwat bid-dieta u l-eżerċizzju ntgħażlu b'mod każwali biex jingħataw semaglutide 3 mg, semaglutide 7 mg, semaglutide 14 mg jew plaċebo darba kuljum.

Tabella 2 Riżultati ta' prova ta' 26 ġimgħa ta' monoterapija li tqabbel semaglutide ma' plaċebo (PIONEER 1)

	Semaglutide 7 mg	Semaglutide 14 mg	Plaċebo
Sett ta' analiżi shiħ (N)	175	175	178

	Semaglutide 7 mg	Semaglutide 14 mg	Plaċebo
HbA_{1c} (%)			
Linja bażi	8.0	8.0	7.9
Bidla mil-linja bażi ¹	-1.2	-1.4	-0.3
Differenza mill-plaċebo ¹ [95% CI]	-0.9 [-1.1; -0.6]*	-1.1 [-1.3; -0.9]*	-
Pazjenti (%) li kisbu HbA_{1c} <7.0%	69 [§]	77 [§]	31
FPG (mmol/L)			
Linja bażi	9.0	8.8	8.9
Bidla mil-linja bażi ¹	-1.5	-1.8	-0.2
Differenza mill-plaċebo ¹ [95% CI]	-1.4 [-1.9; -0.8] [§]	-1.6 [-2.1; -1.2] [§]	-
Piż tal-ġisem (kg)			
Linja bażi	89.0	88.1	88.6
Bidla mil-linja bażi ¹	-2.3	-3.7	-1.4
Differenza mill-plaċebo ¹ [95% CI]	-0.9 [-1.9; 0.1]	-2.3 [-3.1; -1.5]*	-

¹ Irrispettivament mit-twaqqif tat-trattament jew il-bidu ta' medikazzjoni ta' salvataġġ (mudell ta' taħlita ta' xejriet li juża imputazzjoni multipla). * p<0.001 (b'żewġ naħat mhux aġġustati) għal superjorità, ikkontrollata għal multipliċità. [§] (p<0.05, mhux ikkontrollat għal multipliċità; għal 'Pazjenti li kisbu HbA_{1c} <7.0%', il-valur-p huwa għall-proporzjon tal-probabbiltà.

PIONEER 2 - Semaglutide vs. empagliflozin, it-tnejn flimkien ma' metformin

Fi prova open-label ta' 52 ġimgha, 822 pazjent bid-dijabete tat-tip 2 ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu semaglutide 14 mg darba kuljum jew empagliflozin 25 mg darba kuljum, it-tnejn flimkien ma' metformin.

Tabella 3 Riżultati ta' prova ta' 52 ġimgha li tqabbel semaglutide ma' empagliflozin (PIONEER 2)

	Semaglutide 14 mg	Empagliflozin 25 mg
Sett ta' analiżi shiħ (N)	411	410
Ġimgha 26		
HbA_{1c} (%)		
Linja bażi	8.1	8.1
Bidla mil-linja bażi ¹	-1.3	-0.9
Differenza minn empagliflozin ¹ [95% CI]	-0.4 [-0.6; -0.3]*	-
Pazjenti (%) li kisbu HbA_{1c} <7.0%	67 [§]	40
FPG (mmol/L)		
Linja bażi	9.5	9.7
Bidla mil-linja bażi ¹	-2.0	-2.0
Differenza minn empagliflozin ¹ [95% CI]	0.0 [-0.2; 0.3]	-
Piż tal-ġisem (kg)		
Linja bażi	91.9	91.3
Bidla mil-linja bażi ¹	-3.8	-3.7
Differenza minn empagliflozin ¹ [95% CI]	-0.1 [-0.7; 0.5]	-
Ġimgha 52		
HbA_{1c} (%)		
Bidla mil-linja bażi ¹	-1.3	-0.9
Differenza minn empagliflozin ¹ [95% CI]	-0.4 [-0.5; -0.3] [§]	-
Pazjenti (%) li kisbu HbA_{1c} <7.0%	66 [§]	43
Piż tal-ġisem (kg)		
Bidla mil-linja bażi ¹	-3.8	-3.6
Differenza minn empagliflozin ¹ [95% CI]	-0.2 [-0.9; 0.5]	-

¹ Irrispettivament mit-twaqqif tat-trattament jew il-bidu ta' medikazzjoni ta' salvataġġ (mudell ta' taħlita ta' xejriet li juża imputazzjoni multipla). * p<0.001 (b'żewġ naħat mhux aġġustati) għal superjorità, ikkontrollata għal multipliċità. [§] (p<0.05, mhux ikkontrollat għall-multipliċità; għal 'Pazjenti li kisbu HbA_{1c} <7.0%', il-valur-p huwa għall-proporzjon tal-probabbiltà.

PIONEER 3 - Semaglutide vs. sitagliptin, it-tnejn flimkien ma' metformin jew metformin ma' sulfonylurea

Fi prova double-blind, double-dummy ta' 78 ġimġha, 1,864 pazjent bid-dijabete tat-tip 2 ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu semaglutide 3 mg, semaglutide 7 mg, semaglutide 14 mg jew sitagliptin 100 mg darba kuljum, kollha flimkien ma' metformin waħdu jew metformin u sulfonylurea. It-tnaqqis fl-HbA_{1c} u l-piż tal-ġisem ġew sostnuti matul it-tul tal-prova ta' 78 ġimġha.

Tabella 4 Riżultati ta' prova ta' 78 ġimġha li tqabbel semaglutide ma' sitagliptin (PIONEER 3)

	Semaglutide 7 mg	Semaglutide 14 mg	Sitagliptin 100 mg
Sett ta' analiżi shiħ (N)	465	465	467
Ġimġha 26			
HbA_{1c} (%)			
Linja bażi	8.4	8.3	8.3
Bidla mil-linja bażi ¹	-1.0	-1.3	-0.8
Differenza minn sitagliptin ¹ [95% CI]	-0.3 [-0.4; -0.1]*	-0.5 [-0.6; -0.4]*	-
Pazjenti (%) li kisbu HbA_{1c} <7.0%	44 [§]	56 [§]	32
FPG (mmol/L)			
Linja bażi	9.4	9.3	9.5
Bidla mil-linja bażi ¹	-1.2	-1.7	-0.9
Differenza minn sitagliptin ¹ [95% CI]	-0.3 [-0.6; 0.0] [§]	-0.8 [-1.1; -0.5] [§]	-
Piż tal-ġisem (kg)			
Linja bażi	91.3	91.2	90.9
Bidla mil-linja bażi ¹	-2.2	-3.1	-0.6
Differenza minn sitagliptin ¹ [95% CI]	-1.6 [-2.0; -1.1]*	-2.5 [-3.0; -2.0]*	-
Ġimġha 78			
HbA_{1c} (%)			
Bidla mil-linja bażi ¹	-0.8	-1.1	-0.7
Differenza minn sitagliptin ¹ [95% CI]	-0.1 [-0.3; -0.0] [§]	-0.4 [-0.6; -0.3] [§]	-
Pazjenti (%) li kisbu HbA_{1c} <7.0%	39 [§]	45 [§]	29
Piż tal-ġisem (kg)			
Bidla mil-linja bażi ¹	-2.7	-3.2	-1.0
Differenza minn sitagliptin ¹ [95% CI]	-1.7 [-2.3; -1.0] [§]	-2.1 [-2.8; -1.5] [§]	-

¹ Irrispettivament mit-twaqqif tat-trattament jew il-bidu ta' medikazzjoni ta' salvataġġ (mudell ta' tahlita ta' xejriet li juża imputazzjoni multipla). * p<0.001 (b'żewġ naħat mhux aġġustati) għal superjorità, ikkontrollat għal multipliċità. [§] p<0.05, mhux ikkontrollat għal multipliċità għal 'Pazjenti li kisbu HbA_{1c} <7.0%', il-valur-p huwa għall-proporzjon tal-probabbiltà.

PIONEER 4 - Semaglutide vs. liraglutide u placebo, kollha flimkien ma' metformin jew metformin ma' inibitur ta' SGLT2

Fi prova ta' 52 ġimġha double-blind, double-dummy, 711-il pazjent b'dijabete tat-tip 2 intgħażlu b'mod każwali biex jirċievu semaglutide 14 mg, injezzjoni ta' liraglutide 1.8 mg taħt il-ġilda (s.c.) jew placebo darba kuljum, kollha flimkien ma' metformin jew metformin u inibitur ta' SGLT2.

Tabella 5 Riżultati ta' prova ta' 52 ġimġha li tqabbel semaglutide ma' liraglutide u placebo (PIONEER 4)

	Semaglutide 14 mg	Liraglutide 1.8 mg	Placebo
Sett ta' analiżi shiħ (N)	285	284	142
Ġimġha 26			
HbA_{1c} (%)			
Linja bażi	8.0	8.0	7.9
Bidla mil-linja bażi ¹	-1.2	-1.1	-0.2
Differenza minn liraglutide ¹ [95% CI]	-0.1 [-0.3; 0.0]	-	-
Differenza mill-placebo ¹ [95% CI]	-1.1 [-1.2; -0.9]*	-	-

	Semaglutide 14 mg	Liraglutide 1.8 mg	Plaċebo
Pazjenti (%) li kisbu HbA_{1c} <7.0%	68 ^{§,a}	62	14
FPG (mmol/L)			
Linja bażi	9.3	9.3	9.2
Bidla mil-linja bażi ¹	-2.0	-1.9	-0.4
Differenza minn liraglutide ¹ [95% CI]	-0.1 [-0.4; 0.1]	-	-
Differenza mill-plaċebo ¹ [95% CI]	-1.6 [-2.0; -1.3] [§]	-	-
Piż tal-ġisem (kg)			
Linja bażi	92.9	95.5	93.2
Bidla mil-linja bażi ¹	-4.4	-3.1	-0.5
Differenza minn liraglutide ¹ [95% CI]	-1.2 [-1.9; -0.6]*	-	-
Differenza mill-plaċebo ¹ [95% CI]	-3.8 [-4.7; -3.0]*	-	-
Ġimgha 52			
HbA_{1c} (%)			
Bidla mil-linja bażi ¹	-1.2	-0.9	-0.2
Differenza minn liraglutide ¹ [95% CI]	-0.3 [-0.5; -0.1] [§]	-	-
Differenza mill-plaċebo ¹ [95% CI]	-1.0 [-1.2; -0.8] [§]	-	-
Pazjenti (%) li kisbu HbA_{1c} <7.0%	61 ^{§,a}	55	15
Piż tal-ġisem (kg)			
Bidla mil-linja bażi ¹	-4.3	-3.0	-1.0
Differenza minn liraglutide ¹ [95% CI]	-1.3 [-2.1; -0.5] [§]	-	-
Differenza mill-plaċebo ¹ [95% CI]	-3.3 [-4.3; -2.4] [§]	-	-

¹ Irrispettivament mit-twaqqif tat-trattament jew il-bidu ta' medikazzjoni ta' salvataġġ (mudell ta' taħlita ta' xejriet li juża imputazzjoni multipla). * p<0.001 (b'żewġ naħat mhux aġġustati) għal superjorità, ikkontrollat għal multipliċità. § p<0.05, mhux ikkontrollat għal multipliċità għal 'Pazjenti li kisbu HbA_{1c} <7.0%', il-valur-p huwa għall-proporzjon tal-probabbiltà. ^a vs placebo.

PIONEER 5 - Semaglutide vs. placebo, kemm flimkien ma' insulina bażali waħidha, metformin u insulina bażali jew metformin u/jew sulfonilurea, f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi

Fi prova ta' 26 ġimgha double-blind, 324 pazjent b'dijabete tat-tip 2 u indeboliment moderat tal-kliewi (eGFR 30-59 mL/min/1.73 m²) intgħażlu b'mod każwali biex jirċievu semaglutide 14 mg jew placebo darba kuljum. Il-prodott ta' prova ġie miżjud mal-kors antidijabetiku stabbli tal-pazjent ta' qabel il-prova.

Tabella 6 Riżultati ta' prova ta' 26 ġimgha li tqabbel semaglutide ma' placebo f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 u indeboliment moderat tal-kliewi (PIONEER 5)

	Semaglutide 14 mg	Plaċebo
Sett ta' analiżi shiħ (N)	163	161
HbA_{1c} (%)		
Linja bażi	8.0	7.9
Bidla mil-linja bażi ¹	-1.0	-0.2
Differenza mill-plaċebo ¹ [95% CI]	-0.8 [-1.0; -0.6]*	-
Pazjenti (%) li kisbu HbA_{1c} <7.0%	58 [§]	23
FPG (mmol/L)		
Linja bażi	9.1	9.1
Bidla mil-linja bażi ¹	-1.5	-0.4
Differenza mill-plaċebo ¹ [95% CI]	-1.2 [-1.7; -0.6] [§]	-
Piż tal-ġisem (kg)		
Linja bażi	91.3	90.4
Bidla mil-linja bażi ¹	-3.4	-0.9
Differenza mill-plaċebo ¹ [95% CI]	-2.5 [-3.2; -1.8]*	-

¹ Irrispettivament mit-twaqqif tat-trattament jew il-bidu ta' medikazzjoni ta' salvataġġ (mudell ta' taħlita ta' xejriet li juża imputazzjoni multipla). * p<0.001 (b'żewġ naħat mhux aġġustati) għal superjorità, ikkontrollat għal multipliċità. § (p<0.05, mhux ikkontrollat għal multipliċità; għal 'Pazjenti li kisbu HbA_{1c} <7.0%', il-valur-p huwa għall-proporzjon tal-probabbiltà.

PIONEER 7 – Semaglutide vs. sitagliptin, kemm flimkien ma’ metformin, inibituri ta’ SGLT2, sulfonylurea jew thiazolidinediones. Prova ta’ agġustament ta’ doża flessibbli

Fi prova open-label ta’ 52 ġimgha, 504 pazjenti b’dijabete tat-tip 2 intgħażlu b’mod każwali biex jirċievu semaglutide (aġġustament ta’ doża flessibbli ta’ 3 mg, 7 mg, u 14 mg darba kuljum) jew sitagliptin 100 mg darba kuljum, kollha flimkien ma’ 1-2 prodotti mediċinali orali li jbaixxu l-glucose (metformin, inibituri ta’ SGLT2, sulfonylurea jew thiazolidinediones). Id-doża ta’ semaglutide kienet aġġustata kull 8 ġimghat abbażi tar-rispons glicemiku u t-tolerabbiltà tal-pazjent. Id-doża ta’ sitagliptin 100 mg kienet iffissata. L-effikaċja u s-sigurtà ta’ semaglutide kienu evalwati f’ġimgha 52.

F’ġimgha 52, il-proporzjon ta’ pazjenti fuq trattament b’semaglutide 3 mg, 7 mg u 14 mg kien madwar 10%, 30% u 60%, rispettivament.

Tabella 7 Riżultati ta’ prova ta’ 52 ġimgha tal-aġġustament ta’ doża flessibbli li tqabbel semaglutide ma’ sitagliptin (PIONEER 7)

	Semaglutide Doża flessibbli	Sitagliptin 100 mg
Sett ta’ analiżi shiħ (N)	253	251
HbA_{1c} (%)		
Linja bażi	8.3	8.3
Pazjenti (%) li kisbu HbA _{1c} <7.0% ¹	58*	25
Piż tal-ġisem (kg)		
Linja bażi	88.9	88.4
Bidla mil-linja bażi ¹	-2.6	-0.7
Differenza minn sitagliptin ¹ [95% CI]	-1.9 [-2.6; -1.2]*	-

¹ Irripietivament mit-twaqqif tat-trattament (16.6% tal-pazjenti b’doża flessibbli ta’ semaglutide u 9.2% b’sitagliptin, fejn 8.7% u 4.0%, rispettivament, kienu minhabba AEs) jew bidu ta’ medikazzjoni ta’ salvataġġ (mudell ta’ tahlita ta’ xejriet li juża imputazzjoni multipla). * p<0.001 (żewġ naħat mhux aġġustati) għal superjorità, ikkontrollata għal multipliċità (għal ‘Pazjenti li kisbu HbA_{1c} <7.0%’, il-valur-p huwa għall-proporzjon tal-probabbiltà).

PIONEER 8 – Semaglutide vs. placebo, it-tnejn flimkien mal-insulina bil-metformin jew mingħajru

Fi prova ta’ 52 ġimgha double-blind, 731 pazjent b’dijabete tat-tip 2 ikkontrollati b’mod insuffiċjenti fuq l-insulina (bażali, bażali/bolus jew imħallta minn qabel) b’metformin jew mingħajru ntgħażlu b’mod każwali biex jirċievu semaglutide 3 mg, semaglutide 7 mg, semaglutide 14 mg jew placebo darba kuljum.

Tabella 8 Riżultati ta’ prova ta’ 52 ġimgha li tqabbel semaglutide ma’ placebo flimkien mal-insulina (PIONEER 8)

	Semaglutide 7 mg	Semaglutide 14 mg	Placebo
Sett ta’ analiżi shiħ (N)	182	181	184
Ġimgha 26 (id-doża tal-insulina limitata għal-linja bażi)			
HbA_{1c} (%)			
Linja bażi	8.2	8.2	8.2
Bidla mil-linja bażi ¹	-0.9	-1.3	-0.1
Differenza mill-placebo ¹ [95% CI]	-0.9 [-1.1; -0.7]*	-1.2 [-1.4; -1.0]*	-
Pazjenti (%) li kisbu HbA_{1c} <7.0%	43 [§]	58 [§]	7
FPG (mmol/L)			
Linja bażi	8.5	8.3	8.3
Bidla mil-linja bażi ¹	-1.1	-1.3	0.3
Differenza mill-placebo ¹ [95% CI]	-1.4 [-1.9; -0.8] [§]	-1.6 [-2.2; -1.1] [§]	-
Piż tal-ġisem (kg)			
Linja bażi	87.1	84.6	86.0
Bidla mil-linja bażi ¹	-2.4	-3.7	-0.4

	Semaglutide 7 mg	Semaglutide 14 mg	Plaċebo
Differenza mill-plaċebo ¹ [95% CI]	-2.0 [-3.0; -1.0]*	-3.3 [-4.2; -2.3]*	-
Ġimgha 52 (doża tal-insulina minghajr limiti)⁺			
HbA_{1c} (%)			
Bidla mil-linja bażi ¹	-0.8	-1.2	-0.2
Differenza mill-plaċebo ¹ [95% CI]	-0.6 [-0.8; -0.4] [§]	-0.9 [-1.1; -0.7] [§]	-
Pazjenti (%) li kisbu HbA_{1c} <7.0%	40 [§]	54 [§]	9
Piż tal-ġisem (kg)			
Bidla mil-linja bażi ¹	-2.0	-3.7	0.5
Differenza mill-plaċebo ¹ [95% CI]	-2.5 [-3.6; -1.4] [§]	-4.3 [-5.3; -3.2] [§]	-

¹ Irrispettivament mit-twaqqif tat-trattament jew il-bidu ta' medikazzjoni ta' salvataġġ (mudell ta' tahlita ta' xejriet li juża imputazzjoni multipla). * p<0.001 (b'żewġ naħat mhux aġġustati) għal superjorità, ikkontrollat għal multipliċità. § p<0.05, mhux ikkontrollat għal multipliċità; għal 'Pazjenti li kisbu HbA_{1c} <7.0%', il-valur-p huwa għall-proporzjon tal-probabbiltà. + Id-doża totali ta' kuljum tal-insulina kienet b'mod statistikament sinifikanti aktar baxxa b'semaglutide milli bi plaċebo fil-ġimgha 52.

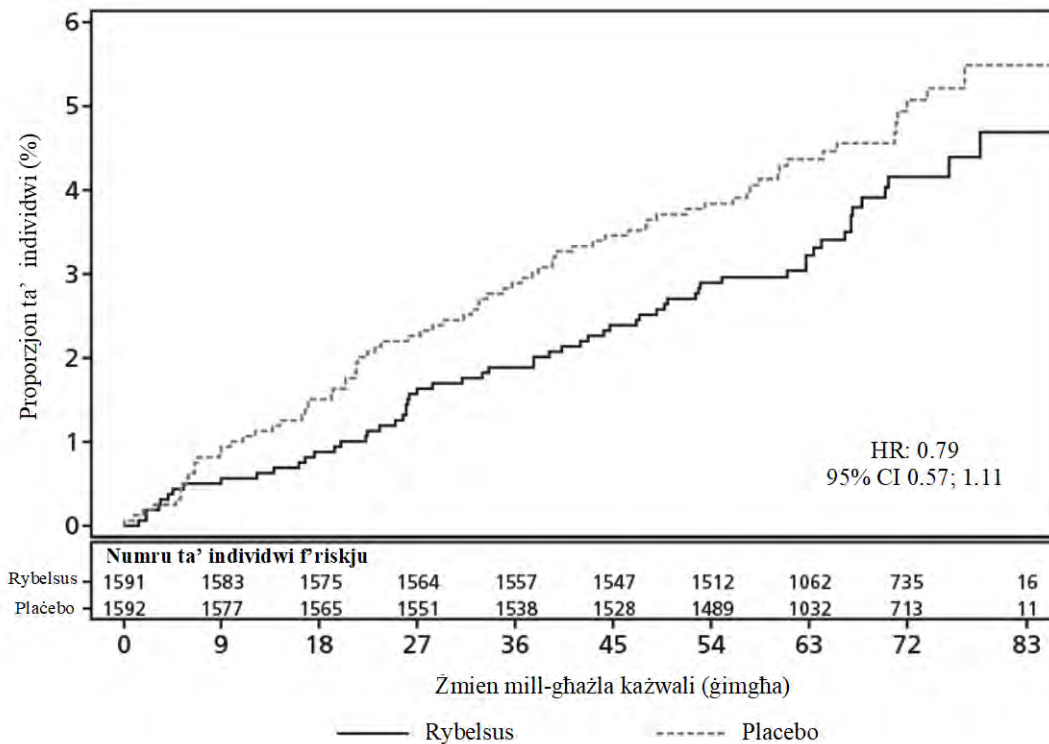
Evalwazzjoni kardjovaskulari

Fi prova double-blind (PIONEER 6), 3,183 pazjent b'dijabete tat-tip 2 b'riskju kardjovaskulari għoli ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu Rybelsus 14 mg darba kuljum jew plaċebo flimkien mal-kura standard. Il-perjodu medjan ta' osservazzjoni kien ta' 16-il xahar.

Il-punt tat-tmiem primarju kien iż-żmien mill-għażla b'mod każwali sakemm seħħ l-ewwel avveniment avvers maġġuri kardjovaskulari (MACE): mewta kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, jew attakk ta' puplesija nhux fatali.

Il-pazjenti eligibbli li jidhlu għall-prova kienu: ta' 50 sena jew aktar u b'mard kardjovaskulari stabbilit u/jew mard kroniku tal-kliewi, jew ta' 60 sena jew aktar u b'fatturi ta' riskju kardjovaskulari biss. B'kollox, 1,797 pazjent (56.5%) kellhom mard kardjovaskulari stabbilit minghajr mard kroniku tal-kliewi, 354 (11.1%) kellhom mard kroniku tal-kliewi biss u 544 (17.1%) kellhom kemm mard kardjovaskulari kif ukoll mard tal-kliewi. 488 pazjent (15.3%) kellhom fatturi ta' riskju kardjovaskulari biss. L-età medja fil-linja bażi kienet ta' 66 sena, u 68% tal-pazjenti kienu rġiel. It-tul medju tad-dijabete kien ta' 14.9 snin u l-BMI medju kien ta' 32.3 kg/m². L-istorja medika kienet tinkludi puplesija (11.7%) u infart mijokardijaku (36.1%).

In-numru totali tal-ewwel MACE kien ta' 137: 61 (3.8%) b'semaglutide u 76 (4.8%) bi plaċebo. L-analiżi taż-żmien sal-ewwel MACE rriżultat f'HR ta' 0.79 [0.57; 1.11]_{95% CI}.



Graff ta' inċidenza kumulattiva tar-riżultat primarju (tahlita ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, jew puplesija mhux fatali) kontra mewt mhux kardjovaskulari b'hal riskju li jikkompeti. Taqsiriet: CI: Intervall tal-kunfidenza, HR: Proporzjon ta' periklu

Figura 1 Inċidenza kumulattiva tal-ewwel okkorrenza ta' MACE f'PIONEER 6

L-effett tat-trattament għall-punt tat-tmien kompost primarju u l-komponenti tiegħu fil-prova PIONEER 6 huwa muri fi Figura 2.

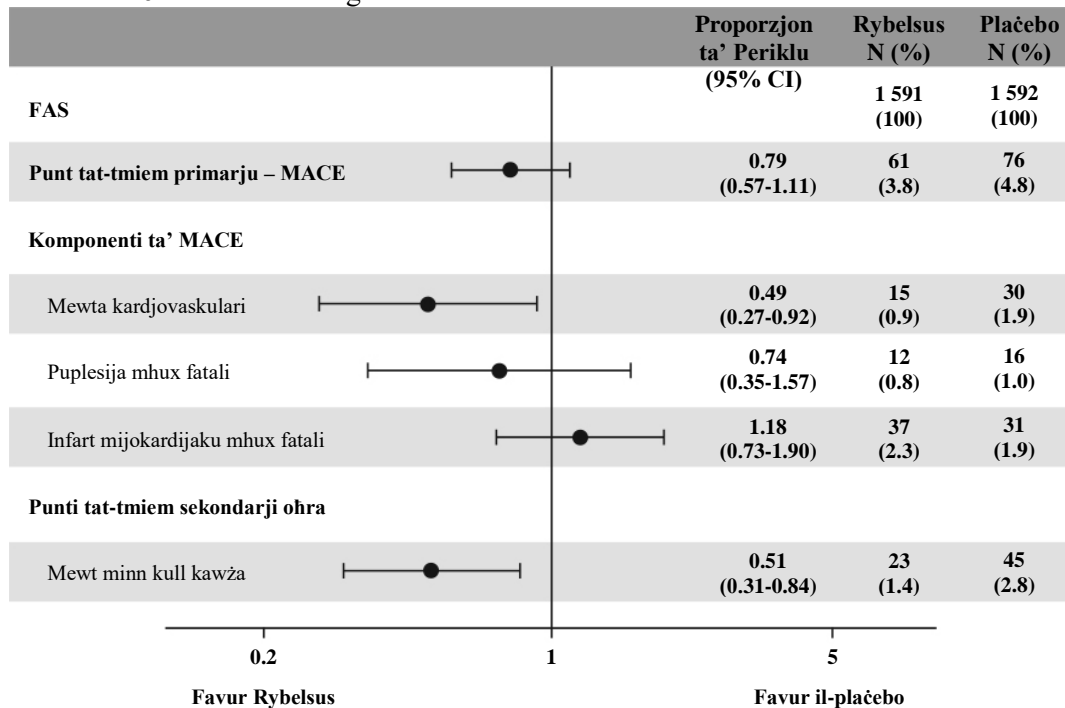


Figura 2 Effett tat-trattament għall-punt tat-tmien kompost primarju, il-komponenti tiegħu u l-mewt minn kull kawża (PIONEER 6)

Piż tal-ġisem

Sat-tmiem tat-trattament, 27-45% tal-pazjenti kienu kisbu tnaqqis fil-piż ta' $\geq 5\%$ u 6-16% kienu kisbu tnaqqis fil-piż ta' $\geq 10\%$ b'semaglutide, meta mqabbel ma' 12-39% u 2-8%, rispettivament, b'komparaturi attivi.

Pressjoni tad-demm

It-trattament b'semaglutide naqqas il-pressjoni sistolika bi 2-7 mmHg.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Rybelsus f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika f'dijabete ta' tip 2 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Semaglutide mogħti b'mod orali għandu bijodisponibbiltà assoluta baxxa u assorbiment varjabbli. It-teħid ta' kuljum skont il-pożoloġija rakkomandata flimkien ma' *half-life* twila jnaqsu l-varjazzjonijiet fl-espożizzjoni minn ġurnata għal oħra.

Il-farmakokinetika ta' semaglutide ġiet ikkaratterizzata b'mod estensiv f'persuni b'saħħithom u f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2. Wara l-għoti orali, il-konċentrazzjoni massima ta' semaglutide fil-plażma seħhet siegħa wara d-doża. L-espożizzjoni fl-istat stabbli nkisbet wara 4–5 ġimgħat ta' għoti darba kuljum. F'pazjenti b'dijabete tat-tip 2, il-konċentrazzjonijiet medji ta' stat fiss kienu madwar 6.7 nmol/L u 14.6 nmol/L b'semaglutide 7 mg u 14 mg, rispettivament b'90% tas-suġġetti ttrattati b'semaglutide 7 mg ikollhom konċentrazzjoni medja ta' bejn 1.7 u 22.7 nmol/L u 90% tas-suġġetti ttrattati b'semaglutide 14 mg ikollhom konċentrazzjoni medja ta' bejn 3.7 u 41.3 nmol/L. L-espożizzjoni sistemika ta' semaglutide żdiedet b'mod proporzjonali mad-doża.

Abbażi ta' *data in vitro*, salcaprozate sodium jiffaċilita l-assorbiment ta' semaglutide. L-assorbiment ta' semaglutide jseħh l-aktar fl-istonku.

Il-bijodisponibbiltà assoluta stmata ta' semaglutide hija madwar 1% wara l-għoti mill-ħalq. Il-varjazzjoni fl-assorbiment bejn suġġett u ieħor kienet għolja (koeffiċjenti ta' varjazzjoni kienet madwar 100%). L-istima tal-varjazzjoni fil-bijodisponibbiltà bejn suġġett u ieħor ma kinitx waħda li toqgħod fuqha.

L-assorbiment ta' semaglutide jonqos jekk jittiehed mal-ikel jew volumi kbar ta' ilma. Perjodu itwal ta' sawm wara li tittiehed id-doża jirriżulta f'assorbiment ogħla.

Distribuzzjoni

Il-volum assolut stmat ta' distribuzzjoni huwa madwar 8 L f'individwi b'dijabete tat-tip 2. Semaglutide jintrabat b'mod estensiv mal-proteini fil-plażma (>99%).

Bijotrasformazzjoni

Semaglutide jiġi metabolizzat permezz ta' qsim proteolitiku tal-peptide backbone u beta-ossidazzjoni sekwenzjali tal-fatty acid sidechain. L-enzima endopeptidase newtrali (NEP) hi mistennija li tkun involuta fil-metabolizmu ta' semaglutide.

Eliminazzjoni

Ir-rotot primarji ta' eskrezzjoni ta' materjal relatat ma' semaglutide huma permezz tal-awrina u l-ippurjar. Madwar 3% tad-doża assorbita tiġi mneħħija bhala semaglutide intatt mill-awrina.

B'half-life tal-eliminazzjoni ta' madwar ġimgħa, semaglutide se jkun preżenti fiċ-ċirkolazzjoni għal madwar 5 ġimgħat wara l-aħħar doża. It-tneħħija ta' semaglutide f'pazjenti bid-dijabete tat-tip 2 hija madwar 0.04 L/s

Taqlib bejn amministrazzjoni orali u subkutaneja (s.c.-subcutaneous)

L-effett ta' taqlib bejn semaglutide orali u s.c.ma jistax jiġi mbassar faċilment minhabba l-varjabilità farmakokinetika għolja ta' semaglutide orali. Espożizzjoni wara semaglutide orali 14 mg darba kuljum hija simili għal semaglutide s.c. darba fil-ġimgħa. Doża orali ekwivalenti għal 1.0 mg ta' s.c. semaglutide ma gietx stabbilita.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-età ma kellha l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' semaglutide abbażi ta' *data* minn studji kliniċi, li studjaw pazjenti sal-età ta' 92 sena.

Sess

Is-sess ma kellu ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' semaglutide.

Razza u etniċità

Ir-razza (Abjad, Iswed jew Afro-Amerikan, Asjatiku) u l-etniċità (Ispaniku jew Latino, mhux Ispaniku jew Latino) ma kellha l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' semaglutide.

Piż tal-ġisem

Il-piż tal-ġisem kellu effett fuq l-espożizzjoni ta' semaglutide. Piż tal-ġisem oġhla kien assoċjat ma'espożizzjoni iktar baxxa. Semaglutide pprova esponiment sistemiku adegwat fuq il-firxa tal-piż tal-ġisem ta' 40-188 kg evalwata fil-provi kliniċi.

Indeboliment renali

L-indeboliment renali ma affettwax il-farmakokinetika ta' semaglutide b'mod li hu klinikament rilevanti. Il-farmakokinetika ta' semaglutide giet evalwata f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif, moderat jew sever u f'pazjenti b'mard tal-kliwi fl-istadju finali fuq id-djalisi meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliwi fi studju b'10 ijiem konsekuttivi ta' doži ta' semaglutide mogħtija darba kuljum. Dan intwera wkoll għal individwi b'dijabete tat-tip 2 u indeboliment tal-kliwi abbażi ta' *data* minn studji ta' faži 3a.

Indeboliment tal-fwied

L-indeboliment tal-fwied ma affettwax il-farmakokinetika ta' semaglutide b'mod li hu klinikament rilevanti. Il-farmakokinetika ta' semaglutide giet evalwata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif, moderat jew sever meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied fi studju b'10 ijiem konsekuttivi ta' doži ta' semaglutide mogħtija darba kuljum.

Mard fin-naha ta' fuq tal-passaġġ GI

Mard fin-naha ta' fuq tal-passaġġ GI (gastrite kronika u/jew marda ta' rifluss gastro-esofagali) ma kellux impatt fuq il-farmakokinetika ta' semaglutide b'mod klinikament rilevanti. Il-farmakokinetika giet evalwata f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 b' mard fin-naha ta' fuq tal-passaġġ GI jew mingħajru li għal 10 ijiem konsekuttivi nghataw doži ta' semaglutide darba kuljum. Dan intwera wkoll għal individwi b'dijabete tat-tip 2 u mard fin-naha ta' fuq tal-passaġġ GI abbażi ta' *data* minn studji ta' faži 3a.

Popolazzjoni pedjatrika

Semaglutide ma ġiex studjat f'pazjenti pedjatriki.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti jew effett tossiku fuq il-ġeni, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

It-tumuri mhux letali taċ-ċelluli Ċ tat-tirojde li kienu osservati f'annimali gerriema huma effett ta' klassi għal agonisti tar-riċetturi ta' GLP-1. Fi studji ta' sentejn dwar il-karċinogeniċità fuq il-firien u l-ġrieden, semaglutide ikkawża tumuri taċ-ċelluli Ċ tat-tirojde f'espożizzjonijiet klinikament rilevanti. Ma ġew osservati l-ebda tumuri oħra kkawżati mit-trattament. Dawn it-tumuri taċ-ċelluli Ċ f'annimali gerriema huma kkawżati minn mekkaniżmu mhux ġenotossiku, speċifiku, medjat mir-riċettur GLP-1 li għalih l-annimali gerriema huma partikolarment sensitivi. Ir-rilevanza għall-bniedem hija kkunsidrata li hi baxxa, iżda ma tistax tiġi eskluża kompletament.

Fl-istudji dwar il-fertilità fil-firien, semaglutide ma affettwax il-prestazzjoni tat-tgħammir jew il-fertilità fl-irġiel. F'firien nisa, zieda fit-tul taċ-ċiklu oestrous u tnaqqis żgħir fil-*corpora lutea* (ovulazzjonijiet) ġew osservati f'dożi assoċjati ma' telf ta' piż tal-ġisem tal-omm.

Fi studji dwar l-iżvilupp embriju-fetali fil-firien, semaglutide kkawża embrijotossicità taħt espożizzjonijiet klinikament rilevanti. Semaglutide kkawża tnaqqis notevoli fil-piż tal-ġisem tal-omm u tnaqqis fis-sopravivenza u t-tkabbir tal-embriju. Fil-feti, malformazzjonijiet skeletriċi u vixxerali maġġuri ġew osservati, li jinkludu effetti fuq l-għadam it-twil, kustilji, vertebri, fid-denb, vini u arterji u fil-ventrikoli tal-moħħ. Evalwazzjonijiet mekkaniċi indikaw li l-embrijotossicità kienet tinvolvi indeboliment medjat minn riċetturi ta' GLP-1 tal-provvista tan-nutrijenti għall-embriju tul il-yolk sac tal-far. Minhabba d-differenzi tal-ispeċi fl-anatomija u l-funzjoni tal-yolk sac, u minhabba n-nuqqas ta' espressjoni tar-riċetturi ta' GLP-1 fil-yolk sac ta' primati mhux umani, dan il-mekkanizmu huwa kkunsidrat li mhux probabbli li jkun ta' rilevanza għall-bnedmin. Madankollu, effett dirett ta' semaglutide fuq il-fetu ma jistax jiġi eskluż.

Fi studji dwar it-tossicità tal-iżvilupp fil-fniek u xadini cynomolgus, zieda fit-telf ta' tqala u inċidenza kemm xejn akbar ta' anormalitajiet tal-fetu, ġew osservati f'espożizzjonijiet klinikament rilevanti. Is-sejbiet ikkoinċidew ma' telf notevoli fil-piż tal-ġisem tal-omm sa 16%. Mhux magħruf jekk dawn l-effetti humiex relatati mat-tnaqqis fil-konsum tal-ikel tal-omm bħala effett dirett ta' GLP-1.

It-tkabbir u l-iżvilupp wara t-twelid ġew evalwati f'xadini cynomolgus. Il-frieħ kienu ftit iżgħar meta twieldu, iżda irkupraw matul il-perjodu tat-treddiġħ.

F'firien żgħar, semaglutide ikkawża dewmien fil-maturazzjoni sesswali kemm fl-irġiel kif ukoll fin-nisa. Dan id-dewmien ma kellu l-ebda impatt fuq il-kapaċità tal-fertilità u dik riproduttiva taż-żewġ sessi, jew fuq il-ħila li nisa jtemmu t-tqala b'suċċess.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Salcaprozate sodium
Povidone K90
Cellulose, microcrystalline
Magnesium stearate

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 mg: 24 xahar
7 mg: 30 xahar
14 mg: 30 xahar.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali tal-folji sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità. Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji Alu/Alu.

Daqsijiet tal-pakkett tal-pilloli ta' 3 mg: 10, 30, 60, 90 u 100 pillola.

Daqsijiet tal-pakkett tal-pilloli ta' 7 mg: 10, 30, 60, 90 u 100 pillola

Daqsijiet tal-pakkett tal-pilloli ta' 14-il mg: 10, 30, 60, 90 u 100 pillola

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-lijijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Id-Danimarka

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 03 April 2020

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
DK-4400 Kalundborg
Id-Danimarka

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

Novo Nordisk Pharmaceutical Industries Inc.
3612 Powhatan Road
Clayton
North Carolina 27527-9217
L-Istati Uniti

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2800 Bagsværd
Id-Danimarka

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2

tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rybelsus 3 mg pilloli
semaglutide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola fiha 3 mg ta' semaglutide

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih is-sodium.
Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar taghrif

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 pilloli
30 pillola
60 pillola
90 pillola
100 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu
Użu orali
Kif għandek tiegħu Rybelsus
Hu fuq stonku vojta f' kwalunkwe hin tal-gurnata
Hu l-pillola shiha b'naqra ilma (mhux iktar minn 120 ml). Taqsamx, tfarrakx jew toghmodx
Stenna mill-inqas 30 minuta qabel tiekol, tixrob jew tiegħu kwalunkwe mediċinali orali ohra

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett originali tal-folji sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Id-Danimarka

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rybelsus 3 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rybelsus 3 mg pilloli
semaglutide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novo Nordisk A/S

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rybelsus 7 mg pilloli
semaglutide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola fiha 7 mg ta' semaglutide

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih is-sodium.
Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar taghrif

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 pillola
30 pillola
60 pillola
90 pillola
100 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu
Użu orali
Kif għandek tiegħu Rybelsus
Hu fuq stonku vojta f' kwalunkwe hin tal-gurnata
Hu l-pillola shiha b'naqra ilma (mhux iktar minn 120 ml). Taqsamx, tfarrakx jew toghmodx
Stenna mill-inqas 30 minuta qabel tiegħol, tixrob jew tiegħu kwalunkwe mediċinali orali oħra

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJET SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali tal-folji sabiex tilqa' mill-umdità u d-dawl

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Id-Danimarka

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rybelsus 7 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM*

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rybelsus 7 mg pilloli
semaglutide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novo Nordisk A/S

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rybelsus 14 mg pilloli
semaglutide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola fiha 14 mg ta' semaglutide

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih is-sodium.
Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar taghrif

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 pillola
30 pillola
60 pillola
90 pillola
100 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu
Użu orali
Kif għandek tiegħu Rybelsus
Hu fuq stonku vojta f' kwalunkwe hin tal-gurnata
Hu l-pillola shiha b'naqra ilma (mhux iktar minn 120 ml). Taqsamx, tfarrakx jew toghmod
Stenna mill-inqas 30 minuta qabel tiegħol, tixrob jew tiegħu kwalunkwe mediċinali orali oħra

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJET SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali tal-folji sabiex tilqa' mill-umdità u d-dawl

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Id-Danimarka

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rybelsus 14 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM*

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rybelsus 14 mg pilloli
semaglutide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novo Nordisk A/S

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Rybelsus 3 mg pilloli
Rybelsus 7 mg pilloli
Rybelsus 14 mg pilloli
semaglutide

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Rybelsus u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rybelsus
3. Kif għandek tiehu Rybelsus
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Rybelsus
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Rybelsus u għalxiex jintuża

Rybelsus fih is-sustanza attiva semaglutide. Din hija mediċina li tintuża biex tnaqqas il-livell ta' zokkor fid-demm tiegħek.

Rybelsus jintuża għat-trattament ta' adulti (18-il sena jew iżjed) bid-dijabete tat-tip 2 meta d-dieta u l-eżerċizzju ma jkunux biżżejjed:

- waħdu – meta ma tistax tuża metformin (mediċina oħra kontra d-dijabete) jew
- ma' mediċini oħra għad-dijabete – meta l-mediċini l-oħra mhumiex biżżejjed biex jikkontrollaw il-livelli taz-zokkor fid-demm tiegħek. Dawn jistgħu jkunu mediċini meħuda mill-ħalq jew mogħtija b'injezzjoni bħall-insulina.

Huwa importanti li tkompli bil-pjan tad-dieta u l-eżerċizzju tiegħek kif miftiehem mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tiegħek.

X'inhil d-dijabete tat-tip 2?

Id-dijabete tat-tip 2 hija kondizzjoni fejn il-ġisem tiegħek ma jagħmilx biżżejjed insulina u l-insulina li jagħmel il-ġisem tiegħek ma jnaqqasx iż-zokkor fid-demm tiegħek kif għandu jkun. F'xi każijiet, il-ġisem tiegħek jista' jipproduċi wisq zokkor fid-demm. Jekk iż-zokkor fid-demm tiegħek jiżdied u jibqa' għoli għal perjodu twil ta' żmien, dan jista' jwassal għal effetti li jistgħu jkunu ta' periklu bħal problemi tal-qalb, mard fil-kliewi, disturbi fl-għajnejn u ċirkolazzjoni batuta fir-riglejn. Għalhekk huwa importanti li żżomm il-livelli taz-zokkor fid-demm fil-limiti tan-normal.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Rybelsus

Tihux Rybelsus

- jekk inti allergiku għal semaglutide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Rybelsus.

Traccabilità

Sabiex titjeb it-traccabilità ta' prodotti medicinali bijologiċi, niżżel l-isem u n-numru tal-lott (inkluża fil-kartun ta' barra u l-folja) tal-medicina li qed/a tiehu u aġti din l-informazzjoni meta tirrapporta xi effetti sekondarji.

Ġenerali:

Din il-medicina mhijiex l-istess bħall-insulina u m'ghandekx tużaha jekk::

- għandek dijabete ta' tip 1 (ġismek ma jipproduci l-ebda insulina
- tiżviluppa ketoacidozi diabetika. Din hija kumplikazzjoni tad-dijabete b'livell għoli ta' zokkor fid-demm, diffikultà biex tiehu n-nifs, konfużjoni, għatx eċċessiv, riħa helwa fin-nifs jew toghma helwa jew metallika fil-ħalq.

Problemi fl-istonku u fl-imsaren u deidratazzjoni

Matul it-trattament b'din il-medicina, inti tista' thossok imdardar (nawsja) jew tirremetti, jew ikollok id-dijarea. Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jikkawżaw deidratazzjoni (telf ta' fluwidi). Huwa importanti li tixrob biżżejjed fluwidi sabiex tipprevjeni d-deidratazzjoni. Dan huwa speċjalment importanti jekk għandek problemi tal-kliewi. Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok kwalunkwe mistoqsijiet jew thassib.

Ugħigh sever u kontinwu fl-istonku li jista' jkun minħabba frixa infjammata

Jekk ikollok ugħigh sever u kontinwu fiż-żona tal-istonku – ara tabib immedjament, minħabba li dan jista' jkun sinjal ta' frixa infjammata (pankreatite akuta).

Livell baxx ta' zokkor fid-demm (ipoglicemija)

Li tikkombina sulfonylurea jew insulina ma' Rybelsus jista' jżid ir-riskju li jkollok livell baxx ta' zokkor fid-demm (ipoglicemija). Ara sezzjoni 4 għas-sinjali ta' twissija ta' livelli baxxi ta' zokkor fid-demm.

It-tabib tiegħek jista' jitolbok biex jittestja l-livelli taz-zokkor fid-demm tiegħek. Dan se jgħin biex tittiehed deċizjoni jekk id-doża tas-sulfonylurea jew tal-insulina għandhiex bżonn tinbidel biex jitnaqqas ir-riskju ta' livell baxx ta' zokkor fid-demm.

Mard diabetiku tal-ghajnejn (retinopatija)

Titjib mghagħgel fil-kontroll taz-zokkor fid-demm jista' jwassal għal aggravament temporanju ta' mard diabetiku tal-ghajnejn. Jekk għandek mard diabetiku tal-ghajnejn u jkollok problemi fl-ghajnejn waqt li qed tiehu din il-medicina, kellem lit-tabib tiegħek.

Rispons għat-trattament

Jekk ir-rispons għat-trattament b'semaglutide huwa aktar baxx milli mistenni, dan jista' jkun minħabba assorbiment baxx ikkawżat minn varjabilità fl-assorbiment u bijodisponibilità assoluta baxxa. Għandek issegwi l-istruzzjonijiet f'sezzjoni 3 għall-aħjar effett possibbli ta' semaglutide.

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina mhux rakkomandata fit-tfal u fl-adolexxenti taħt it-18-il sena għax is-sigurtà u l-effikaċja f'dan il-grupp ta' età għadhom ma gewx stabbiliti.

Mediċini oħra u Rybelsus

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

B'mod partikulari, għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier/a tiegħek jekk qed tuża mediċini li jkun fihom kwalunkwe minn dawn li ġejjin:

- levothyroxine li jintuża għall-mard tat-tirojde. Dan minhabba li t-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jiċċekkja l-livelli tat-tirojde jekk qed tieħu Rybelsus flimkien ma' levothyroxine.
- warfarin jew mediċini simili li jittieħdu mill-ħalq biex inaqqsu l-koagulazzjoni tad-demmm (antikoagulanti orali). Jista' jkun hemm il-bżonn ta' ttestjar tad-demmm frekwenti biex tara kemm jikkoagula malajr id-demmm tiegħek..
- Jekk qed/a tuża l-insulina, it-tabib tiegħek se jgħidlek kif għandek tnaqqas id-doża tal-insulina u se jirakkomandalek biex tiċċekkja ż-zokkor fid-demmm tiegħek b'mod aktar frekwenti, sabiex tevita iperglicemija (żokkor għoli fid-demmm) u ketoacidożi dijabetika (kumplikazzjoni tad-dijabete li sseħħ meta l-gisem ma jkunx jista' jkisser iż-żokkor minhabba li m'hemmx biżżejjed insulina).

Rybelsus ma' ikel u xorb

Rybelsus għandu jittieħed fuq stonku vojta.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Din il-mediċina m'għandhiex tintuża waqt it-tqala peress li mhux magħruf jekk taffettwax lit-tarbija li għadha ma twelditx. Għalhekk, huwa rakkomandat li tuża kontraċezzjoni waqt l-użu ta' din il-mediċina. Jekk inti tixtieq li toħroġ tqila, iddiskuti mat-tabib tiegħek kif għandek tbiddel it-trattament tiegħek peress li għandek tieqaf tuża din il-mediċina mill-inqas xahrejn qabel. Jekk inti toħroġ tqila waqt li qed tuża din il-mediċina, kellem lit-tabib tiegħek immedjatament, għax it-trattament tiegħek se tkun teħtieġ li tinbidel.

Tużax din il-mediċina jekk qed tredda', għax mhux magħruf jekk din tgħaddix fil-ħalib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

Wisq probabbli, Rybelsus mhuwiex se jaffettwa l-kapaċità tiegħek li ssuq u thaddem magni.

Xi pazjenti jistgħu jhossu xi sturdament meta jieħdu Rybelsus. Jekk thoss xi sturdament, oqgħod aktar attent/a mis-soltu waqt li ssuq jew thaddem magni. Kellem lit-tabib tiegħek għal aktar informazzjoni.

Jekk tuża din il-mediċina flimkien ma' sulfonylurea jew l-insulina, livell baxx ta' zokkor fid-demmm (ipoglicemija) jista' jseħħ, u dan jista' jnaqqas il-ħila tiegħek li tikkoncentra. Issuqx jew tuża magni jekk ikollok xi sinjali ta' livell baxx ta' zokkor fid-demmm. Ara sezzjoni 2, 'Twissijiet u prekawzjonijiet' għal informazzjoni dwar žieda fir-riskju ta' livell baxx ta' zokkor fid-demmm, u sezzjoni 4 għas-sinjali ta' twissija ta' livell baxx ta' zokkor fid-demmm. Kellem lit-tabib tiegħek għal aktar informazzjoni.

Rybelsus fih is-sodium

Din il-mediċina fiha 23 mg sodium (komponent ewlieni tal-melħ tat-tisjir/tal-mejda) f'kull pillola. Dan huwa ekwivalenti għal 1% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittieħed kuljum mad-dieta minn adult.

3. Kif għandek tieħu Rybelsus

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tieħu

- Id-doża tal-bidu hi ta' 3 mg darba kuljum għal xahar.
- Wara xahar, it-tabib tiegħek se jżid id-doża tiegħek għal 7 mg darba kuljum.

- It-tabib tiegħek jista' jżid id-doża tiegħek għal 14 mg darba kuljum jekk il-livell ta' zokkor fid-demm tiegħek ma jkunx ikkontrollat tajjeb biżżejjed b'doża ta' 7 mg darba kuljum.

It-tabib tiegħek se jagħtik id-doża li hija tajba għalik. Tibdilx id-doża tiegħek ħlief jekk it-tabib tiegħek ikun qallek biex tagħmel hekk. Mhuwiex irrakkomandat li tiegħu żewġ pilloli ta' 7 mg sabiex ikollok l-effett ta' pillola waħda ta' 14 mg, għax dan ma giex studjat..

Kif għandek tiegħu din il-mediċina

- Hu l-pillola Rybelsus tiegħek fuq stonku vojta f' kwalunkwe hin tal-ġurnata.
- Ibla' l-pillola Rybelsus tiegħek shiħa b'naqra ilma (mhux iktar minn 120 ml). Taqsamx, tfarrakx jew togħmodx il-pillola, għax mhux magħruf jekk dan jaffettwax l-assorbiment ta' semaglutide.
- Wara li tiegħu l-pillola Rybelsus tiegħek stenna mill-inqas 30 minuta qabel tiegħu l-ewwel ikla jew xarba tal-ġurnata jew mediċini oħra orali tiegħek. Jekk tistenna inqas minn 30 minuta tnaqqas l-assorbiment ta' semaglutide.

Jekk tiegħu Rybelsus aktar milli suppost

Jekk tuża aktar Rybelsus milli suppost, kellek lit-tabib tiegħek immedjatement. Jista' jkollok effetti sekondarji bħal li thossok imdardar (nawseja).

Jekk tinsa tiegħu Rybelsus

Jekk tinsa tiegħu doża, aqbez id-doża li tliet u hu d-doża normali tiegħek l-ghada.

Jekk tieqaf tiegħu Rybelsus

Tiqafx tuża din il-mediċina mingħajr ma l-ewwel titkellem mat-tabib tiegħek. Jekk tieqaf tużah, il-livelli ta' zokkor fid-demm tiegħek jistgħu jiżdiedu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- kumplikazzjonijiet tal-mard dijabetiku tal-ghajnejn (retinopatija). Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk ikollok problemi tal-ghajnejn, bħal tibdil fil-vista, waqt it-trattament b'din il-mediċina.

Rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna)

- reazzjonijiet allergiċi severi (reazzjonijiet anafilattiċi). Għandek tfittex għajnuna medika immedjata u tinforma lit-tabib tiegħek immedjatement jekk ikollok sintomi bħal problemi biex tiegħu n-nifs, nefha fil-wiċċ u fil-gerżuma, tharhir, taħbit mghaġġel tal-qalb, ġilda pallida u kiesha, thossok sturdut jew bla saħħa.
- frixa infjammata (pankreatite akuta) li tista' tikkawża wġiġh qawwi fl-istonku u fid-dahar li ma jghaddix. Għandek tara tabib minnufih jekk ikollok dawn is-sintomi.

Mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli)

- Imblukkar tal-imsaren. Forma severa ta' stitikezza b'sintomi oħra bħal uġiġh fl-istonku, nefha fl-istonku, rimettar eċċ.

Effetti sekondarji oħra

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- thossok imdardar (nawseja) – dan normalment imur maż-żmien

- dijarea – din normalment tmur maż-żmien
- livell baxx ta' zokkor fid-demm (ipoglicemija) meta din il-medicina tintuża ma' medicini li fihom sulfonylurea jew insulina. It-tabib tiegħek jista' jnaqqaslek id-doża ta' dawn il-medicini qabel tibda tuża din il-medicina.

Is-sinjali ta' twissija ta' livell baxx ta' zokkor fid-demm jistgħu jigu fuqek għal għarrieda. Dawn jistgħu jinkludu: għaraq kiesaħ; ġilda kiesha u pallida; uġiġħ ta' ras; thabbit mgħaġġel tal-qalb; thossok imqalla' (nawseja) jew thoss ġuħ kbir; tibdil fil-vista; thossok bi nġhas jew debboli, nervuż/a, ansjuż/a; konfuż/a; ikollok diffikultà biex tikkoncentra jew roġħda.

It-tabib tiegħek ser jgħidlek kif tittratta livell baxx ta' zokkor fid-demm u x'għandek tagħmel jekk tinnota dawn is-sinjali ta' twissija.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- livell baxx ta' zokkor fid-demm (ipoglicemija) meta din il-medicina tintuża ma' medicina orali kontra d-dijabete iżda li mhumiex sulfonylurea jew insulina
- tirremetti
- stonku mqalleb jew indigestjoni
- stonku infjammata ("gastrite") – is-sinjali jinkludu wġiġħ fl-istonku, thossok imdardar (nawseja) jew tirremetti
- rifluss jew hruq ta' stonku – li jissejjaħ ukoll "marda ta' rifluss gastro-esofagali"
- uġiġħ fl-istonku
- nefha tal-istonku
- stitikezza
- għeja
- inqas aptit
- gass
- zieda fl-enzimi pankreatiċi (bħal lipase u amylase) murija fit-testijiet
- thossok sturdut/a

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- telf ta' piż
- ġebel fil-marrara
- titfewwaq
- rata tal-polz mgħaġġla
- reazzjonijiet allergiċi bħal raxx, ħakk jew ħorriqija
- dewmien fit-tbattil tal-istonku
- tibdil fil-mod ta' kif jintieghem l-ikel jew ix-xorb.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Rybelsus

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità. Din il-medicina m'għandhiex bżonn ta' kundizzjonijiet speċjali ta' temperatura ta' hażna.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Rybelsus

- Is-sustanza attiva hi semaglutide. Kull pillola fiha 3, 7 jew 14 mg semaglutide.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma salcaprozate sodium, povidone K90, cellulose microcrystalline, magnesium stearate.

Kif jidher Rybelsus u l-kontenut tal-pakkett

Rybelsus 3 mg pilloli huma bojod għal isfar ċar u ta' forma ovali (7.5 mm x 13.5 mm). Huma għandhom "3" fuq naħa waħda u "novo" fuq in-naħa l-oħra.

Rybelsus 7 mg pilloli huma bojod għal isfar ċar u ta' forma ovali (7.5 mm x 13.5 mm). Huma għandhom "7" fuq naħa waħda u "novo" fuq in-naħa l-oħra.

Rybelsus 14 mg pilloli huma bojod għal isfar ċar u ta' forma ovali (7.5 mm x 13.5 mm). Huma għandhom "14" fuq naħa waħda u "novo" fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli ta' 3 mg, 7 mg u 14 mg huma disponibbli f'kards b'folji tal-alu/alu f'pakketti ta' 10, 30, 60, 90 u 100 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fuq il-pajjiż tiegħek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Id-Danimarka

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEX IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal semaglutide, il-konklużjonijiet xjentifiċi tal-PRAC huma kif ġej:

Minhabba d-*data* disponibbli dwar interazzjoni bejn semaglutide u derivattivi oħra ta' coumarin minn rapporti spontanji li jinkludu f' sitt każijiet relazzjoni temporali viċina, *de-challenge* pożittiv f'każ wieħed u *de-challenge* u *re-challenge* pożittiv f'każ wieħed, il-PRAC iqis li relazzjoni kawżali bejn semaglutide u interazzjoni ma' derivattivi oħra ta' coumarin hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti li fihom semaglutide għandha tiġi emendata kif xieraq.

Minhabba d-*data* disponibbli dwar ostruzzjoni intestinali mil-letteratura u minn rapporti spontanji li jinkludu f' 17-il każ relazzjoni temporali viċina, *de-challenge* pożittiv f' għaxar każijiet u *de-challenge* u *re-challenge* pożittiv f'każ wieħed, il-PRAC iqis li relazzjoni kawżali bejn semaglutide u ostruzzjoni intestinali hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti li fihom semaglutide għandha tiġi emendata kif xieraq.

Wara li reġa' eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet globali u mar-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal semaglutide is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom semaglutide mhux mibdul suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq għandhom ikunu varjati.

