

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rybelsus 3 mg compresse
Rybelsus 7 mg compresse
Rybelsus 14 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rybelsus 3 mg compresse

Ogni compressa contiene 3 mg di semaglutide*.

Rybelsus 7 mg compresse

Ogni compressa contiene 7 mg di semaglutide*.

Rybelsus 14 mg compresse

Ogni compressa contiene 14 mg di semaglutide*.

*analogo del peptide-1-simil glucagone (GLP-1) umano prodotto con tecnologia del DNA ricombinante da cellule di *Saccharomyces cerevisiae*.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa, indipendentemente dal dosaggio di semaglutide, contiene 23 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Rybelsus 3 mg compresse

Compressa da bianca a giallo chiaro, di forma ovale (7,5 mm x 13,5 mm) con inciso "3" su un lato e "novo" sull'altro.

Rybelsus 7 mg compresse

Compressa da bianca a giallo chiaro, di forma ovale (7,5 mm x 13,5 mm) con inciso "7" su un lato e "novo" sull'altro.

Rybelsus 14 mg compresse

Compressa da bianca a giallo chiaro, di forma ovale (7,5 mm x 13,5 mm) con inciso "14" su un lato e "novo" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rybelsus è indicato per il trattamento di adulti affetti da diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato, per migliorare il controllo glicemico in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico

- come monoterapia quando l'uso di metformina è considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni
- in associazione ad altri medicinali per il trattamento del diabete.

Per i risultati degli studi clinici rispetto alle associazioni, agli effetti sul controllo glicemico, agli eventi cardiovascolari e alle popolazioni studiate, vedere i paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose iniziale di semaglutide è di 3 mg una volta al giorno per un mese. Dopo un mese, la dose deve essere aumentata a una dose di mantenimento di 7 mg una volta al giorno. Dopo almeno un mese a una dose di 7 mg una volta al giorno, la dose può essere aumentata a una dose di mantenimento di 14 mg una volta al giorno per migliorare ulteriormente il controllo glicemico.

La dose massima quotidiana raccomandata di semaglutide è di 14 mg. L'assunzione di due compresse da 7 mg per ottenere l'effetto di una dose di 14 mg non è stata studiata e pertanto non è raccomandata.

Per informazioni sul passaggio da semaglutide orale a sottocutanea (s.c.), vedere paragrafo 5.2.

Quando semaglutide viene usato in associazione a metformina e/o un inibitore del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (iSGLT2) o un tiazolidinedione, la dose attuale di metformina e/o iSGLT2 o tiazolidinedione può essere mantenuta.

Quando semaglutide è usato in associazione a una sulfanilurea o a insulina, è possibile considerare una riduzione della dose di sulfanilurea o di insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

L'automonitoraggio glicemico non è necessario per la correzione della dose di semaglutide. L'automonitoraggio glicemico è necessario per correggere la dose di sulfanilurea e insulina, particolarmente quando si inizia semaglutide e la dose di insulina è ridotta. Si raccomanda un graduale approccio alla riduzione della dose di insulina.

Dose saltata

Se una dose viene saltata, questa deve essere ignorata e la dose successiva deve essere assunta il giorno successivo.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesta la correzione della dose in base all'età. L'esperienza terapeutica nei pazienti di età ≥ 75 anni è limitata (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione della funzionalità renale

Non è richiesta la correzione della dose per i pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve, moderata o severa. L'esperienza con l'uso di semaglutide in pazienti con compromissione della funzionalità renale severa è limitata. Semaglutide non è raccomandato nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione della funzionalità epatica

Non è richiesta la correzione della dose per i pazienti con compromissione della funzionalità epatica. L'esperienza con l'uso di semaglutide in pazienti con compromissione della funzionalità epatica severa è limitata. È necessario prestare attenzione quando tali pazienti sono trattati con semaglutide (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Rybelsus nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Rybelsus è una compressa per uso orale da assumere una volta al giorno.

- Questo medicinale deve essere assunto a stomaco vuoto a qualunque ora del giorno.
- Deve essere deglutito intero con un sorso d'acqua (fino a mezzo bicchiere d'acqua equivalente a 120 mL). Le compresse non devono essere suddivise, frantumate o masticate perché non è noto se questo influisca sull'assorbimento di semaglutide.
- I pazienti devono attendere almeno 30 minuti prima di mangiare o bere o assumere altri medicinali orali. Un'attesa inferiore a 30 minuti riduce l'assorbimento di semaglutide (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Per migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Generale

Semaglutide non deve essere usato nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica. La chetoacidosi diabetica è stata riferita in pazienti insulino-dipendenti che hanno subito una rapida interruzione o riduzione della dose quando è stato iniziato il trattamento con un agonista del recettore del GLP-1 (vedere paragrafo 4.2).

Non vi è alcuna esperienza terapeutica nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia di classe IV secondo la New York Heart Association (NYHA) e, pertanto, semaglutide non è raccomandato in questi pazienti.

Non vi è alcuna esperienza terapeutica con semaglutide in pazienti sottoposti a intervento di chirurgia bariatrica.

Effetti gastrointestinali e disidratazione

L'uso di agonisti del recettore GLP-1 può essere associato a reazioni avverse gastrointestinali che possono causare disidratazione, la quale, in rari casi, può provocare a sua volta un deterioramento della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.8). I pazienti trattati con semaglutide devono essere informati del potenziale rischio di disidratazione in relazione agli effetti indesiderati gastrointestinali e prendere precauzione per evitare la perdita di liquidi.

Pancreatite acuta

È stata osservata pancreatite acuta durante l'uso di agonisti del recettore del GLP-1. I pazienti devono essere informati dei sintomi caratteristici della pancreatite acuta. In caso di sospetto di pancreatite, semaglutide deve essere interrotta; se la pancreatite è confermata, il trattamento con semaglutide non deve essere ripreso. È necessario prestare attenzione nei pazienti con una storia clinica di pancreatite.

Ipoglicemia

I pazienti trattati con semaglutide in associazione a una sulfanilurea o a insulina possono essere soggetti a un rischio maggiore di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.8). Il rischio di ipoglicemia può essere ridotto diminuendo la dose di sulfanilurea o di insulina quando si inizia il trattamento con semaglutide (vedere paragrafo 4.2).

Retinopatia diabetica

Nei pazienti con retinopatia diabetica trattati con insulina e semaglutide sottocutanea (s.c.), è stato osservato un aumento del rischio di sviluppare complicazioni della retinopatia diabetica. Tale rischio non può essere escluso per semaglutide somministrata oralmente (vedere i dati nel paragrafo 4.8). È necessario prestare attenzione quando si usa semaglutide nei pazienti con retinopatia diabetica. Questi pazienti devono essere monitorati attentamente e trattati secondo le linee guida cliniche. Il rapido miglioramento del controllo glicemico è stato associato a un temporaneo peggioramento della retinopatia diabetica, ma non possono essere esclusi meccanismi diversi. Il controllo glicemico a lungo termine diminuisce il rischio di retinopatia diabetica.

Risposta al trattamento

Si raccomanda il rispetto del regime di dosaggio per ottenere l'effetto ottimale di semaglutide. Se la risposta al trattamento con semaglutide è più bassa di quanto atteso, il medico deve essere consapevole che l'assorbimento di semaglutide è altamente variabile e può essere minimo (2-4% dei pazienti non avranno alcuna esposizione), come pure che la biodisponibilità assoluta di semaglutide è bassa.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene 23 mg di sodio per compressa, equivalenti all'1% della dose massima giornaliera di 2 g di sodio raccomandata dall'OMS per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Semaglutide ritarda lo svuotamento gastrico, il che può influire sull'assorbimento di altri medicinali orali.

Effetti di semaglutide su altri medicinali

Tiroxina

L'esposizione totale (AUC) di tiroxina (corretta per i livelli endogeni) è risultata aumentata del 33% dopo la somministrazione di una dose singola di levotiroxina. L'esposizione massima (C_{max}) è rimasta immutata. È necessario prendere in considerazione il monitoraggio dei parametri tiroidei quando si trattano i pazienti con semaglutide in concomitanza con levotiroxina.

Warfarin e altri derivati coumarinici

Semaglutide non ha modificato l'AUC o la C_{max} di R-warfarin e S-warfarin dopo una dose singola di warfarin e gli effetti farmacodinamici di warfarin, misurati con il rapporto internazionale normalizzato (*international normalized ratio* INR), non sono stati alterati in maniera clinicamente rilevante. Tuttavia, sono stati segnalati casi di riduzione dell'INR durante l'uso concomitante di acenocumarolo e semaglutide. All'inizio della terapia con semaglutide in pazienti trattati con warfarin o altri derivati coumarinici si raccomanda un monitoraggio frequente dell'INR.

Rosuvastatina

L'AUC di rosuvastatina è risultata aumentata del 41% [90% IC: 24; 60] durante la somministrazione concomitante di semaglutide. Sulla base dell'ampio indice terapeutico di rosuvastatina, l'entità delle variazioni dell'esposizione non è considerata clinicamente rilevante.

Digossina, contraccettivi orali, metformina, furosemide

Non è stata osservata una variazione clinicamente rilevante dell'AUC o della C_{max} di digossina, contraccettivi orali (contenenti etinilestradiolo e levonorgestrel), metformina o furosemide durante la somministrazione concomitante di semaglutide.

Non sono state valutate le interazioni con medicinali con biodisponibilità molto bassa (F: 1%).

Effetti di altri medicinali su semaglutide

Omeprazolo

Non è stata osservata nessuna variazione clinicamente rilevante dell'AUC o della C_{max} di semaglutide durante l'assunzione concomitante di omeprazolo.

In uno studio che ha valutato la farmacocinetica di semaglutide somministrato in concomitanza con altre cinque compresse, l'AUC di semaglutide è risultata diminuita del 34% e la C_{max} del 32%. Questo suggerisce che la presenza di più compresse nello stomaco influisce sull'assorbimento di semaglutide in caso di somministrazione concomitante. Dopo la somministrazione di semaglutide, i pazienti devono attendere 30 minuti prima di assumere altri medicinali orali (vedere paragrafo 4.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Si raccomanda alle donne in età fertile di utilizzare misure contraccettive durante il trattamento con semaglutide.

Gravidanza

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). I dati relativi all'uso di semaglutide in donne in gravidanza sono in numero limitato. Pertanto, semaglutide non deve essere usato durante la gravidanza. Se una paziente desidera iniziare una gravidanza o se si verifica una gravidanza, semaglutide deve essere interrotto. In considerazione della sua lunga emivita, semaglutide deve essere interrotto almeno 2 mesi prima di una gravidanza pianificata (vedere paragrafo 5.2).

Allattamento

Nelle femmine di ratto in allattamento, semaglutide, salcaprozato di sodio e/o i relativi metaboliti sono stati escreti nel latte materno. Poiché non è possibile escludere il rischio per un bambino allattato al seno, Rybelsus non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

L'effetto di semaglutide sulla fertilità umana non è noto. Semaglutide non ha alterato la fertilità maschile nei ratti. Nelle femmine di ratto sono stati osservati un aumento della durata estrale e una lieve riduzione del numero di ovulazioni a dosi associate a un calo ponderale della madre (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Semaglutide non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, si possono verificare capogiri soprattutto durante l'aumento della dose. La guida di veicoli o l'uso di macchinari deve essere effettuato con cautela in caso di capogiri. Quando è usato in associazione a una sulfanilurea o a insulina, ai pazienti deve essere raccomandato di adottare le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di ipoglicemia durante la guida e l'uso di macchinari (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In 10 studi di fase 3a, 5 707 pazienti sono stati esposti a semaglutide in monoterapia o in associazione ad altri medicinali ipoglicemizzanti. La durata del trattamento era compresa tra 26 e 78 settimane. Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza durante gli studi clinici riguardavano patologie gastrointestinali, compresi nausea (molto comune), diarrea (molto comune) e vomito (comune).

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella 1 sono elencate le reazioni avverse individuate negli studi di fase 3 (per una descrizione più dettagliata vedere paragrafo 5.1) e nelle segnalazioni post marketing in pazienti con diabete mellito di tipo 2. La frequenza delle reazioni avverse (ad eccezione delle complicanze della retinopatia diabetica, vedere la nota a piè di pagina nella Tabella 1) si basa sui dati raggruppati degli studi di fase 3a, escluso lo studio sugli esiti cardiovascolari.

Le reazioni sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza assoluta. La frequenza è definita come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$) e non nota (non può essere stimato sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Frequenza delle reazioni avverse di semaglutide orale

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità ^c	Reazione anafilattica	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia quando usato con insulina o sulfanilurea ^a	Ipoglicemia quando usato con altri antidiabetici orali ^a Appetito ridotto			
Patologie dell'occhio		Complicazioni della retinopatia diabetica ^b			
Patologie cardiache			Frequenza cardiaca aumentata		
Patologie gastrointestinali	Nausea Diarrea	Vomito Dolore addominale	Eruttazione	Pancreatite acuta	Ostruzione intestinale ^d

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
		Distensione dell'addome Stipsi Dispepsia Gastrite Malattia da reflusso gastroesofageo Flatulenza	Svuotamento gastrico ritardato		
Patologie epatobiliari			Colelitiasi		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Stanchezza			
Esami diagnostici		Lipasi aumentata Amilasi aumentata	Peso diminuito		
Patologie del sistema nervoso		Capogiro	Disgeusia		

^{a)} L'ipoglicemia è definita come glucosio ematico < 3,0 mmol/L o < 54 mg/dL.

^{b)} Le complicazioni della retinopatia diabetica sono dovute alla combinazione di fotocoagulazione della retina, trattamento con agenti intravitreali, emorragia del vitreo e cecità correlata al diabete (non comune). La frequenza è basata sullo studio sugli esiti cardiovascolari con semaglutide s.c., ma non si può escludere che il rischio identificato di complicazioni della retinopatia diabetica si applichi anche a Rybelsus.

^{c)} Il termine copre anche altri eventi avversi correlati all'ipersensibilità come l'eruzione cutanea e l'orticaria.

^{d)} Da segnalazioni post-marketing

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipoglicemia

L'ipoglicemia severa è stata principalmente osservata quando semaglutide è stata assunta in associazione a una sulfanilurea (< 0,1% dei soggetti, < 0,001 eventi/paziente/anno) o insulina (1,1% dei soggetti, 0,013 eventi/paziente/anno). Sono stati osservati pochi episodi (0,1% dei soggetti, 0,001 eventi/paziente/anno) con semaglutide in associazione ad antidiabetici orali diversi dalle sulfaniluree.

Reazioni avverse gastrointestinali

Si è verificata nausea nel 15%, diarrea nel 10% e vomito nel 7% dei pazienti trattati con semaglutide. La maggior parte degli eventi è stata di severità da lieve a moderata e di breve durata. Gli eventi hanno portato all'interruzione del trattamento nel 4% dei soggetti e sono stati segnalati con maggiore frequenza durante i primi mesi di trattamento.

Casi di pancreatite acuta confermata sono stati segnalati in studi di fase 3a, semaglutide (< 0,1%) e comparatore (0,2%). Nello studio sugli esiti cardiovascolari la frequenza di pancreatite acuta confermata è stata dello 0,1% per semaglutide e dello 0,2% per placebo (vedere paragrafo 4.4.)

Complicazioni della retinopatia diabetica

Uno studio clinico della durata di 2 anni con semaglutide s.c. ha valutato 3297 pazienti con diabete di tipo 2, ad alto rischio cardiovascolare, con diabete di lunga durata e glicemia scarsamente controllata. In questo studio, gli eventi agghiacciati come complicazioni della retinopatia diabetica si sono verificati

in un numero maggiore di pazienti trattati con semaglutide s.c. (3,0%) rispetto al placebo (1,8%). Questo è stato osservato nei pazienti trattati con insulina, affetti da retinopatia diabetica accertata. La differenza nel trattamento compariva prima del previsto e persisteva durante tutto lo studio. La valutazione sistematica delle complicazioni della retinopatia diabetica è stata unicamente eseguita negli studi sugli esiti cardiovascolari con semaglutide s.c. Negli studi clinici con Rybelsus della durata massima di 18 mesi condotti su 6352 pazienti con diabete di tipo 2 sono stati riferiti eventi avversi correlati alla retinopatia diabetica in percentuali simili nei soggetti trattati con semaglutide (4,2%) e con comparatori (3,8%).

Immunogenicità

In linea con le potenziali proprietà immunogene dei medicinali contenenti proteine o peptidi, i pazienti possono sviluppare anticorpi a seguito del trattamento con semaglutide. La percentuale di soggetti risultati positivi agli anticorpi anti-semaglutide in qualsiasi momento dopo il basale è stata bassa (0,5%) e nessun soggetto ha presentato anticorpi neutralizzanti anti-semaglutide o anticorpi anti-semaglutide con effetto neutralizzante del GLP-1 endogeno alla fine dello studio.

Frequenza cardiaca aumentata

È stata osservata frequenza cardiaca aumentata con gli agonisti del recettore del GLP-1. Negli studi di fase 3a sono state osservate variazioni medie di 0-4 battiti al minuto (bpm) dal valore basale di 69-76 nei pazienti trattati con Rybelsus.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Gli effetti del sovradosaggio di semaglutide negli studi clinici può essere associato a disturbi gastrointestinali. In caso di sovradosaggio deve essere iniziato un appropriato trattamento di supporto a seconda dei sintomi e dei segni clinici manifestati dal paziente. Tenendo conto della lunga emivita di semaglutide, pari a circa 1 settimana, può essere necessario un periodo prolungato di osservazione e trattamento dei sintomi (vedere paragrafo 5.2). Non esiste nessun antidoto specifico per il sovradosaggio di semaglutide.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nel diabete, analoghi del peptide-1 simil-glucagone (GLP-1), codice ATC: A10BJ06

Meccanismo d'azione

Semaglutide è un analogo del GLP-1, con un'omologia di sequenza del 94% rispetto al GLP-1 umano. Semaglutide agisce da agonista del recettore del GLP-1 che si lega selettivamente al recettore del GLP-1, il bersaglio del GLP-1 nativo, attivandolo.

Il GLP-1 è un ormone fisiologico che svolge molteplici azioni nella regolazione del glucosio e dell'appetito, nonché sul sistema cardiovascolare. Gli effetti sul glucosio e sull'appetito sono mediati specificamente dai recettori del GLP-1 nel pancreas e nel cervello.

Semaglutide riduce la glicemia in modo glucosio-dipendente, stimolando la secrezione di insulina e riducendo la secrezione di glucagone quando la glicemia è elevata. Il meccanismo ipoglicemizzante comporta anche un lieve ritardo nello svuotamento gastrico nella prima fase postprandiale. Durante

l'ipoglicemia, semaglutide riduce la secrezione di insulina e non ostacola quella di glucagone. Il meccanismo d'azione di semaglutide è indipendente dalla via di somministrazione.

Semaglutide riduce il peso corporeo e la massa grassa mediante un ridotto apporto calorico grazie a una diminuzione generale dell'appetito. In aggiunta, semaglutide riduce la preferenza per gli alimenti ad alto contenuto di grassi.

I recettori del GLP-1 sono espressi nel cuore, nel sistema vascolare, nel sistema immunitario e nei reni. Negli studi clinici semaglutide esercita un effetto positivo sui lipidi plasmatici, diminuisce la pressione arteriosa sistolica e riduce l'infiammazione. Negli studi sugli animali semaglutide attenua lo sviluppo dell'aterosclerosi prevenendo la progressione della placca aortica e riducendo l'infiammazione nella placca.

Effetti farmacodinamici

Le valutazioni farmacodinamiche descritte di seguito sono state eseguite dopo 12 settimane di trattamento con semaglutide s.c. o semaglutide somministrata per via orale.

Glicemia a digiuno e postprandiale

Semaglutide riduce le glicemie a digiuno e postprandiali. Nei pazienti con diabete di tipo 2, il trattamento con semaglutide ha determinato una riduzione relativa rispetto al placebo del 22% [13; 30] per la glicemia a digiuno e del 29% [19; 37] per la glicemia postprandiale.

Secrezione di glucagone

Semaglutide riduce le concentrazioni di glucagone postprandiali. In pazienti con diabete di tipo 2, semaglutide ha determinato le seguenti riduzioni relative del glucagone rispetto al placebo: risposta del glucagone postprandiale del 29% [15; 41].

Svuotamento gastrico

Semaglutide causa un lieve ritardo dello svuotamento gastrico nelle prime fasi postprandiali, con esposizione al paracetamolo (AUC_{0-1h}) del 31% [13; 46] più basso nella prima ora dopo il pasto, riducendo così la velocità con la quale il glucosio compare in circolazione in fase postprandiale.

Lipidi a digiuno e postprandiali

Rispetto al placebo, semaglutide ha ridotto le concentrazioni a digiuno di trigliceridi e di colesterolo con lipoproteine a densità molto bassa (*very low density lipoproteins* VLDL) rispettivamente del 19% [8; 28] e del 20% [5; 33]. La risposta postprandiale dei trigliceridi e del colesterolo VLDL a un pasto ad alto contenuto di grassi si è ridotta rispettivamente del 24% [9; 36] e del 21% [7; 32]. L'ApoB48 si è ridotta sia a digiuno sia nello stato postprandiale, rispettivamente, del 25% [2; 42] e del 30% [15; 43].

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di Rybelsus sono state valutate in otto studi randomizzati controllati di fase 3a internazionali. In sette studi, l'obiettivo primario era la valutazione dell'efficacia glicemica; in uno studio, l'obiettivo primario era la valutazione degli esiti cardiovascolari.

Negli studi sono stati randomizzati 8842 pazienti con diabete di tipo 2 (5169 trattati con semaglutide), compresi 1165 pazienti con compromissione della funzionalità renale moderata. I pazienti avevano un'età media di 61 anni (intervallo tra 18 e 92 anni), mentre il 40% dei pazienti era di età ≥ 65 anni e l'8% era di età ≥ 75 anni. L'efficacia di semaglutide è stata confrontata con placebo o controlli attivi (sitagliptin, empagliflozin e liraglutide).

L'efficacia di semaglutide non è stata alterata dalle caratteristiche basali di età, sesso, popolazione, etnia, peso corporeo, indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI), durata del diabete, malattia del tratto gastrointestinale superiore e livello di compromissione della funzionalità renale.

PIONEER 1 - monoterapia

In uno studio della durata di 26 settimane in doppio cieco, 703 pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato con dieta ed esercizio fisico sono stati randomizzati a semaglutide 3 mg, semaglutide 7 mg, semaglutide 14 mg o placebo una volta al giorno.

Tabella 2 Risultati di uno studio in monoterapia della durata di 26 settimane per il confronto tra semaglutide e placebo (PIONEER 1)

	Semaglutide 7 mg	Semaglutide 14 mg	Placebo
Serie completa di analisi (Full Analysis Set, FAS) (N)	175	175	178
HbA_{1c} (%)			
Basale	8,0	8,0	7,9
Variazione rispetto al basale ¹	-1,2	-1,4	-0,3
Differenza rispetto al placebo ¹ [IC 95%]	-0,9 [-1,1; -0,6]*	-1,1 [-1,3; -0,9]*	-
Pazienti (%) che hanno raggiunto HbA_{1c} < 7,0%	69 [§]	77 [§]	31
FPG (mmol/L)			
Basale	9,0	8,8	8,9
Variazione rispetto al basale ¹	-1,5	-1,8	-0,2
Differenza rispetto al placebo ¹ [IC 95%]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,1; -1,2] [§]	-
Peso corporeo (kg)			
Basale	89,0	88,1	88,6
Variazione rispetto al basale ¹	-2,3	-3,7	-1,4
Differenza rispetto al placebo ¹ [IC 95%]	-0,9 [-1,9; 0,1]	-2,3 [-3,1; -1,5]*	-

¹ Indipendentemente dall'interruzione del trattamento o dall'inizio di un medicinale di salvataggio (modello a pattern misti con imputazione multipla). * p < 0,001 (a 2 code, non corretto) per la superiorità, controllato per la molteplicità. [§](p < 0,05, non controllato per la molteplicità; per i "Pazienti che hanno raggiunto HbA_{1c} < 7,0%", il valore p si riferisce all'odds ratio.

PIONEER 2 – semaglutide rispetto a empagliflozin, entrambi in associazione con metformina

In uno studio della durata di 52 settimane in aperto, 822 pazienti con diabete di tipo 2 sono stati randomizzati a semaglutide 14 mg una volta al giorno o empagliflozin 25 mg una volta al giorno, entrambi in associazione a metformina.

Tabella 3 Risultati di uno studio della durata di 52 settimane per il confronto tra semaglutide e empagliflozin (PIONEER 2)

	Semaglutide 14 mg	Empagliflozin 25 mg
Serie completa di analisi (Full Analysis Set, FAS) (N)	411	410
Settimana 26		
HbA_{1c} (%)		
Basale	8,1	8,1
Variazione rispetto al basale ¹	-1,3	-0,9
Differenza rispetto a empagliflozin ¹ [IC 95%]	-0,4 [-0,6; -0,3]*	-
Pazienti (%) che hanno raggiunto HbA_{1c} < 7,0%	67 [§]	40
FPG (mmol/L)		
Basale	9,5	9,7
Variazione rispetto al basale ¹	-2,0	-2,0
Differenza rispetto a empagliflozin ¹ [IC 95%]	0,0 [-0,2; 0,3]	-
Peso corporeo (kg)		
Basale	91,9	91,3

	Semaglutide 14 mg	Empagliflozin 25 mg
Variazione rispetto al basale ¹	-3,8	-3,7
Differenza rispetto a empagliflozin ¹ [IC 95%]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
Settimana 52		
HbA_{1c} (%)		
Variazione rispetto al basale ¹	-1,3	-0,9
Differenza rispetto a empagliflozin ¹ [IC 95%]	-0,4 [-0,5; -0,3] [§]	-
Pazienti (%) che hanno raggiunto HbA_{1c} < 7,0%	66 [§]	43
Peso corporeo (kg)		
Variazione dal basale ¹	-3,8	-3,6
Differenza rispetto a empagliflozin ¹ [IC 95%]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

¹ Indipendentemente dall'interruzione del trattamento o dall'inizio di un medicinale di salvataggio (modello a pattern misti con imputazione multipla). *p<0,001 (a 2 code, non corretto) per la superiorità, controllato per la molteplicità. [§]p<0,05, non controllato per la molteplicità; per i "Pazienti che hanno raggiunto HbA_{1c} < 7,0%", il valore p si riferisce all'*odds ratio*.

PIONEER 3 – semaglutide rispetto a sitagliptin, entrambi in associazione a metformina o metformina con sulfanilurea

In uno studio della durata di 78 settimane, in doppio cieco, con doppio placebo, 1 864 pazienti con diabete di tipo 2 sono stati randomizzati a semaglutide 3 mg, semaglutide 7 mg, semaglutide 14 mg o sitagliptin 100 mg una volta al giorno, tutti in associazione a metformina da sola o metformina con sulfanilurea. Le riduzioni dell'HbA_{1c} e del peso corporeo sono state mantenute per l'intera durata di 78 settimane dello studio.

Tabella 4 Risultati di uno studio della durata di 78 settimane per il confronto tra semaglutide e sitagliptin (PIONEER 3)

	Semaglutide 7 mg	Semaglutide 14 mg	Sitagliptin 100 mg
Serie completa di analisi (Full Analysis Set, FAS) (N)	465	465	467
Settimana 26			
HbA_{1c} (%)			
Basale	8,4	8,3	8,3
Variazione rispetto al basale ¹	-1,0	-1,3	-0,8
Differenza rispetto a sitagliptin ¹ [IC 95%]	-0,3 [-0,4; -0,1] [*]	-0,5 [-0,6; -0,4] [*]	-
Pazienti (%) che hanno raggiunto HbA_{1c} < 7,0%	44 [§]	56 [§]	32
FPG (mmol/L)			
Basale	9,4	9,3	9,5
Variazione rispetto al basale ¹	-1,2	-1,7	-0,9
Differenza rispetto a sitagliptin ¹ [IC 95%]	-0,3 [-0,6; 0,0] [§]	-0,8 [-1,1; -0,5] [§]	-
Peso corporeo (kg)			
Basale	91,3	91,2	90,9
Variazione rispetto al basale ¹	-2,2	-3,1	-0,6
Differenza rispetto a sitagliptin ¹ [IC 95%]	-1,6 [-2,0; -1,1] [*]	-2,5 [-3,0; -2,0] [*]	-
Settimana 78			
HbA_{1c} (%)			
Variazione rispetto al basale ¹	-0,8	-1,1	-0,7
Differenza rispetto a sitagliptin ¹ [IC 95%]	-0,1 [-0,3; -0,0]	-0,4 [-0,6; -0,3] [§]	-
Pazienti (%) che hanno raggiunto HbA_{1c} < 7,0%	39 [§]	45 [§]	29
Peso corporeo (kg)			

	Semaglutide 7 mg	Semaglutide 14 mg	Sitagliptin 100 mg
Variazione dal basale ¹	-2,7	-3,2	-1,0
Differenza rispetto a sitagliptin ¹ [IC 95%]	-1,7 [-2,3; -1,0] [§]	-2,1 [-2,8; -1,5] [§]	-

¹ Indipendentemente dall'interruzione del trattamento o dall'inizio di un medicinale di salvataggio (modello a pattern misti con imputazione multipla). * p<0,001 (a 2 code, non corretto) per la superiorità, controllato per la molteplicità. § p<0,05, non controllato per la molteplicità; per i "Pazienti che hanno raggiunto HbA_{1c} < 7,0%", il valore p si riferisce all'*odds ratio*.

PIONEER 4 - semaglutide rispetto a liraglutide e placebo, tutti in associazione a metformina o metformina con un inibitore di SGLT2

In uno studio della durata di 52 settimane, in doppio cieco, con doppio placebo, 711 pazienti con diabete di tipo 2 sono stati randomizzati a semaglutide 14 mg, liraglutide 1,8 mg iniezione s.c. o placebo una volta al giorno, tutti in associazione a metformina o metformina con un inibitore di SGLT2.

Tabella 5 Risultati di uno studio della durata di 52 settimane per il confronto tra semaglutide, liraglutide e placebo (PIONEER 4)

	Semaglutide 14 mg	Liraglutide 1,8 mg	Placebo
Serie completa di analisi (Full Analysis Set, FAS) (N)	285	284	142
Settimana 26			
HbA_{1c} (%)			
Basale	8,0	8,0	7,9
Variazione rispetto al basale ¹	-1,2	-1,1	-0,2
Differenza rispetto a liraglutide ¹ [IC 95%]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-	-
Differenza rispetto al placebo ¹ [IC 95%]	-1,1 [-1,2; -0,9]*	-	-
Pazienti (%) che hanno raggiunto HbA_{1c} < 7,0%	68 ^{§,a}	62	14
FPG (mmol/L)			
Basale	9,3	9,3	9,2
Variazione rispetto al basale ¹	-2,0	-1,9	-0,4
Differenza rispetto a liraglutide ¹ [IC 95%]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Differenza rispetto al placebo ¹ [IC 95%]	-1,6 [-2,0; -1,3] [§]	-	-
Peso corporeo (kg)			
Basale	92,9	95,5	93,2
Variazione rispetto al basale ¹	-4,4	-3,1	-0,5
Differenza rispetto a liraglutide ¹ [IC 95%]	-1,2 [-1,9; -0,6]*	-	-
Differenza rispetto al placebo ¹ [IC 95%]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-
Settimana 52			
HbA_{1c} (%)			
Variazione rispetto al basale ¹	-1,2	-0,9	-0,2
Differenza rispetto a liraglutide ¹ [IC 95%]	-0,3 [-0,5; -0,1] [§]	-	-
Differenza rispetto al placebo ¹ [IC 95%]	-1,0 [-1,2; -0,8] [§]	-	-
Pazienti (%) che hanno raggiunto HbA_{1c} < 7,0%	61 ^{§,a}	55	15
Peso corporeo (kg)			
Variazione dal basale ¹	-4,3	-3,0	-1,0
Differenza rispetto a liraglutide ¹ [IC 95%]	-1,3 [-2,1; -0,5] [§]	-	-

	Semaglutide 14 mg	Liraglutide 1,8 mg	Placebo
Differenza rispetto al placebo ¹ [IC 95%]	-3,3 [-4,3; -2,4] [§]	-	-

¹ Indipendentemente dall'interruzione del trattamento o dall'inizio di un medicinale di salvataggio (modello a pattern misti con imputazione multipla). * p < 0,001 (a 2 code, non corretto) per la superiorità, controllato per la molteplicità. § p < 0,05, non controllato per la molteplicità; per i "Pazienti che hanno raggiunto HbA_{1c} < 7,0%", il valore p si riferisce all'*odds ratio*.^a vs placebo.

PIONEER 5 - semaglutide rispetto a placebo, entrambi in associazione a sola insulina basale, metformina e insulina basale o metformina e/o sulfanilurea, in pazienti con compromissione della funzionalità renale moderata

In uno studio della durata di 26 settimane in doppio cieco, 324 pazienti con diabete di tipo 2 e compromissione della funzionalità renale moderata (eGFR 30-59 mL/min/1,73 m²) sono stati randomizzati a semaglutide 14 mg o placebo una volta al giorno. Il prodotto oggetto di studio è stato aggiunto al regime antidiabetico stabile pre-studio del paziente.

Tabella 6 Risultati di uno studio della durata di 26 settimane per il confronto tra semaglutide e placebo in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e compromissione della funzionalità renale moderata (PIONEER 5)

	Semaglutide 14 mg	Placebo
Serie completa di analisi (Full Analysis Set, FAS) (N)	163	161
HbA_{1c} (%)		
Basale	8,0	7,9
Variazione rispetto al basale ¹	-1,0	-0,2
Differenza rispetto al placebo ¹ [IC 95%]	-0,8 [-1,0; -0,6] [*]	-
Pazienti (%) che hanno raggiunto HbA_{1c} < 7,0%	85 [§]	23
FPG (mmol/L)		
Basale	9,1	9,1
Variazione rispetto al basale ¹	-1,5	-0,4
Differenza rispetto al placebo ¹ [IC 95%]	-1,2 [-1,7; -0,6] [§]	-
Peso corporeo (kg)		
Basale	91,3	90,4
Variazione rispetto al basale ¹	-3,4	-0,9
Differenza rispetto al placebo ¹ [IC 95%]	-2,5 [-3,2; -1,8] [*]	-

¹ Indipendentemente dall'interruzione del trattamento o dall'inizio di un medicinale di salvataggio (modello a pattern misti con imputazione multipla). * p < 0,001 (a 2 code, non corretto) per la superiorità, controllato per la molteplicità. § p < 0,05, non controllato per la molteplicità; per i "Pazienti che hanno raggiunto HbA_{1c} < 7,0%", il valore p si riferisce all'*odds ratio*.

PIONEER 7 - semaglutide rispetto a sitagliptin, entrambi in associazione a metformina, inibitori di SGLT2, sulfanilurea o tiazolidinedioni. Studio di correzione della dose flessibile

In uno studio della durata di 52 settimane in aperto, 504 pazienti con diabete di tipo 2 sono stati randomizzati a semaglutide (correzione della dose flessibile di 3 mg, 7 mg e 14 mg una volta al giorno) o sitagliptin 100 mg una volta al giorno, tutti in associazione con 1-2 medicinali ipoglicemizzanti orali (metformina, inibitori di SGLT2, sulfanilurea o tiazolidinedioni). La dose di semaglutide è stata corretta ogni 8 settimane in base alla risposta glicemica e alla tollerabilità del paziente. La dose di 100 mg di sitagliptin era fissa. L'efficacia e la sicurezza di semaglutide sono state valutate alla settimana 52.

Alla settimana 52, la percentuale di pazienti in trattamento con semaglutide 3 mg, 7 mg e 14 mg era rispettivamente di circa il 10%, il 30% e il 60%.

Tabella 7 Risultati di uno studio della durata di 52 settimane di correzione della dose flessibile per il confronto tra semaglutide e sitagliptin (PIONEER 7)

	Semaglutide Dose flessibile	Sitagliptina 100 mg
Serie completa di analisi (Full Analysis Set, FAS) (N)	253	251
HbA_{1c} (%)		
Basale	8,3	8,3
Pazienti (%) che hanno raggiunto HbA _{1c} <7,0% ¹	58*	25
Peso corporeo (kg)		
Basale	88,9	88,4
Variazione rispetto al basale ¹	-2,6	-0,7
Differenza rispetto a sitagliptin ¹ [IC 95%]	-1,9 [-2,6; -1,2]*	-

¹ Indipendentemente dall'interruzione del trattamento (16,6% dei pazienti trattati con dose flessibile di semaglutide e 9,2% con sitagliptina, dove rispettivamente l'8,7% e il 4,0% erano dovuti a EA) o dall'inizio di un medicinale di salvataggio (modello a pattern misti con imputazione multipla). *p< 0,001 (a 2 code, non corretto) per la superiorità, controllato per la molteplicità (per i "Pazienti che hanno raggiunto HbA_{1c} < 7,0%", il valore p si riferisce all'*odds ratio*).

PIONEER 8 - semaglutide rispetto al placebo, entrambi in associazione a insulina con o senza metformina

In uno studio della durata di 52 settimane in doppio cieco, 731 pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato con insulina (basale, basale/bolo o premiscelata) con o senza metformina sono stati randomizzati a semaglutide 3 mg, semaglutide 7 mg, semaglutide 14 mg o placebo una volta al giorno.

Tabella 8 Risultati di uno studio della durata di 52 settimane per il confronto tra semaglutide e placebo in associazione a insulina (PIONEER 8)

	Semaglutide 7 mg	Semaglutide 14 mg	Placebo
Serie completa di analisi (Full Analysis Set, FAS) (N)	182	181	184
Settimana 26 (dose di insulina limitata al livello basale)			
HbA_{1c} (%)			
Basale	8,2	8,2	8,2
Variazione rispetto al basale ¹	-0,9	-1,3	-0,1
Differenza rispetto al placebo ¹ [IC 95%]	-0,9 [-1,1; -0,7]*	-1,2 [-1,4; -1,0]*	-
Pazienti (%) che hanno raggiunto HbA_{1c} < 7,0%	43 [§]	58 [§]	7
FPG (mmol/L)			
Basale	8,5	8,3	8,3
Variazione rispetto al basale ¹	-1,1	-1,3	0,3
Differenza rispetto al placebo ¹ [IC 95%]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,2; -1,1] [§]	-
Peso corporeo (kg)			
Basale	87,1	84,6	86,0
Variazione rispetto al basale ¹	-2,4	-3,7	-0,4
Differenza rispetto al placebo ¹ [IC 95%]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-
Settimana 52 (dose di insulina non limitata)⁺			
HbA_{1c} (%)			
Variazione rispetto al basale ¹	-0,8	-1,2	-0,2

	Semaglutide 7 mg	Semaglutide 14 mg	Placebo
Differenza rispetto al placebo ¹ [IC 95%]	-0,6 [-0,8; -0,4] [§]	-0,9 [-1,1; -0,7] [§]	-
Pazienti (%) che hanno raggiunto HbA_{1c} < 7,0%	40 [§]	54 [§]	9
Peso corporeo (kg)			
Variazione rispetto al basale ¹	-2,0	-3,7	0,5
Differenza rispetto al placebo ¹ [IC 95%]	-2,5 [-3,6; -1,4] [§]	-4,3 [-5,3; -3,2] [§]	-

¹ Indipendentemente dall'interruzione del trattamento o dall'inizio di un medicinale di salvataggio (modello a pattern misti con imputazione multipla). * p<0,001 (a 2 code, non corretto) per la superiorità, controllato per la molteplicità. [§]p<0,05, non controllato per la molteplicità; per i "Pazienti che hanno raggiunto HbA_{1c} < 7,0%", il valore p si riferisce all'*odds ratio*.

+ La dose totale giornaliera di insulina era inferiore in modo statisticamente significativo con semaglutide rispetto al placebo alla settimana 52.

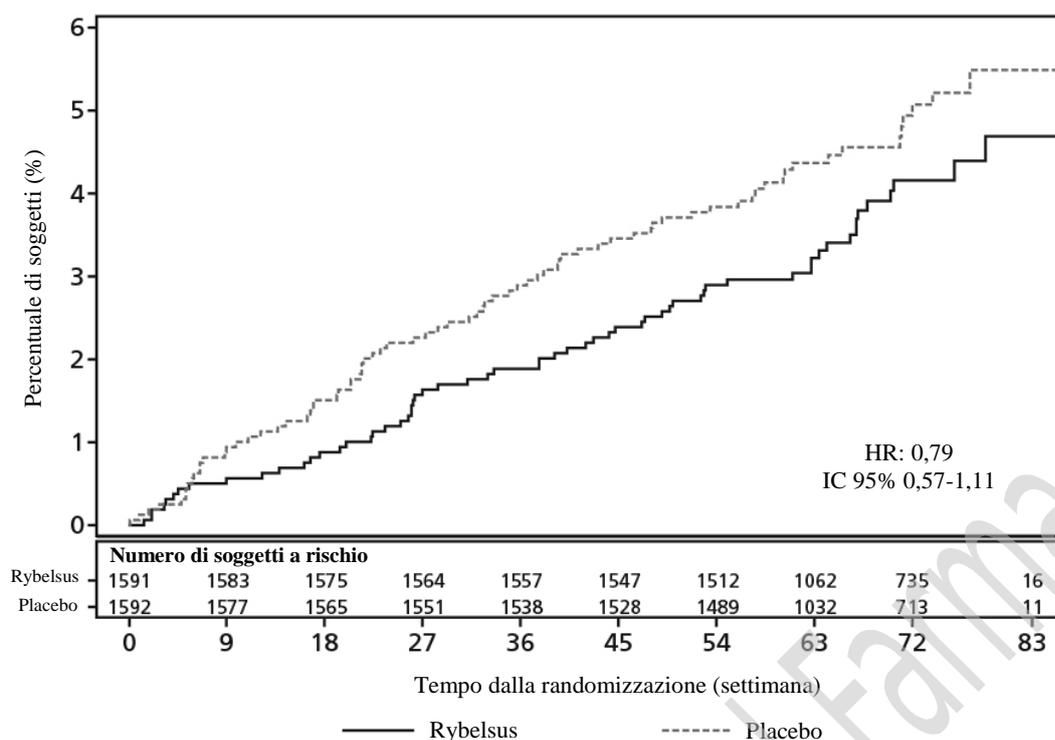
Valutazione cardiovascolare

In uno studio in doppio cieco (PIONEER 6), 3 183 pazienti con diabete mellito di tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare sono stati randomizzati a Rybelsus 14 mg una volta al giorno o placebo in aggiunta allo standard di cura. Il periodo mediano di osservazione è stato di 16 mesi.

L'endpoint primario era il tempo intercorso tra la randomizzazione fino alla comparsa di un evento cardiovascolare maggiore (MACE): morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale.

I pazienti idonei all'inclusione nello studio presentavano le seguenti caratteristiche: 50 anni di età o più e malattia cardiovascolare conclamata e/o malattia renale cronica, oppure 60 anni di età o più e solo con fattori di rischio cardiovascolare. In totale, 1 797 pazienti (56,5%) presentavano malattia cardiovascolare conclamata senza malattia renale cronica, 354 (11,1%) presentavano solo malattia renale cronica e 544 (17,1%) presentavano sia malattia cardiovascolare sia malattia renale. 488 pazienti (15,3%) presentavano solo fattori di rischio cardiovascolare. L'età media al basale era di 66 anni e il 68% dei pazienti era di sesso maschile. La durata media del diabete era di 14,9 anni e il BMI medio era di 32,3 kg/m². La storia clinica comprendeva ictus (11,7%) e infarto miocardico (36,1%).

Il numero totale di primi MACE è stato di 137: 61 (3,8%) con semaglutide e 76 (4,8%) con il placebo. L'analisi del tempo al primo MACE ha determinato un HR di 0,79 [0,57; 1,11]_{IC 95%}.



Rappresentazione grafica dell'incidenza cumulativa dell'esito primario (combinazione di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale) con morte non cardiovascolare quale rischio competitivo.
 Abbreviazioni: IC: intervallo di confidenza, HR: Hazard Ratio

Figura 1 Incidenza cumulativa del primo evento di MACE nello studio PIONEER 6

L'effetto del trattamento per l'endpoint primario composto e le relative componenti nello studio PIONEER 6 è mostrato nella Figura 2.

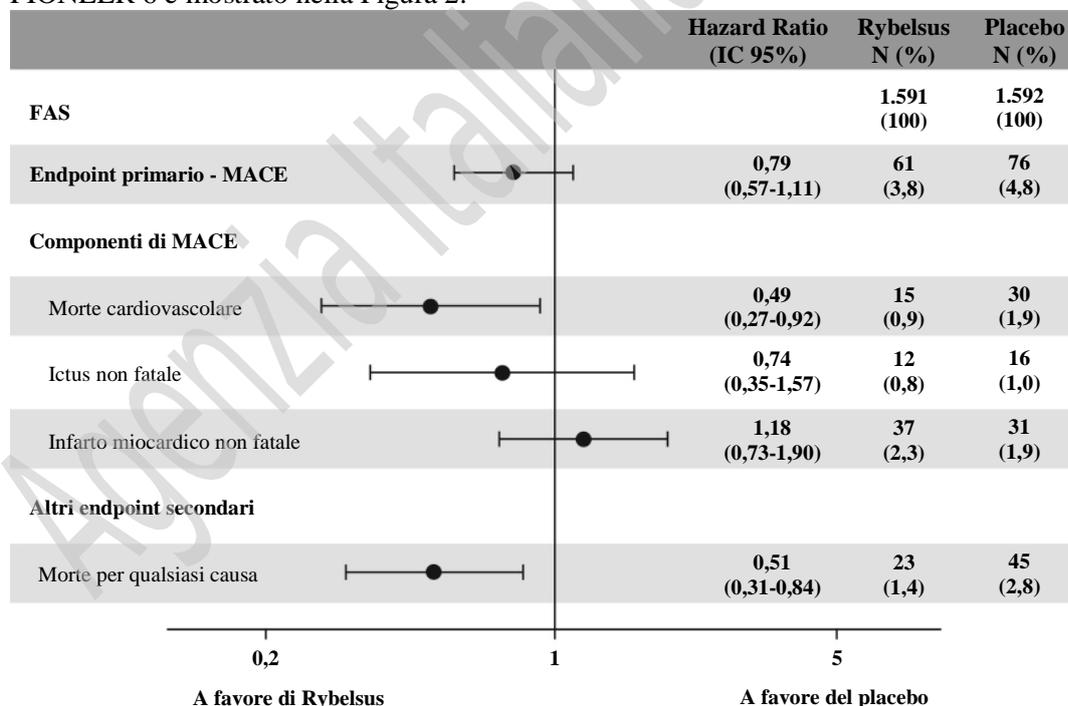


Figura 2 Effetto del trattamento per l'endpoint primario composto, relative componenti e morte per qualsiasi causa (PIONEER 6)

Peso corporeo

Alla fine del trattamento, il 27-45% dei pazienti ha ottenuto un calo ponderale $\geq 5\%$ e il 6-16% ha ottenuto un calo ponderale $\geq 10\%$ con semaglutide, rispetto al 12-39% e il 2-8% con i comparatori attivi.

Pressione arteriosa

Il trattamento con semaglutide ha ridotto la pressione arteriosa sistolica di 2-7 mmHg.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Rybelsus in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Semaglutide somministrato oralmente presenta una bassa biodisponibilità assoluta e un assorbimento variabile. La somministrazione quotidiana secondo la posologia raccomandata in combinazione con una lunga emivita riduce la fluttuazione giornaliera dell'esposizione.

La farmacocinetica di semaglutide è stata ampiamente caratterizzata in soggetti sani e pazienti con diabete di tipo 2. Dopo la somministrazione orale, la concentrazione plasmatica massima di semaglutide è stata raggiunta 1 ora dopo la dose. L'esposizione allo steady state è stata raggiunta dopo 4-5 settimane di somministrazione una volta al giorno. Nei pazienti con diabete di tipo 2, le concentrazioni medie allo steady state sono state rispettivamente di circa 6,7 nmol/L e 14,6 nmol/L con semaglutide 7 mg e 14 mg; in questo caso il 90% dei soggetti trattati con semaglutide 7 mg presentava una concentrazione media compresa tra 1,7 e 22,7 nmol/L, mentre il 90% dei soggetti trattati con semaglutide 14 mg presentava una concentrazione media compresa tra 3,7 e 41,3 nmol/L. L'esposizione sistemica a semaglutide è aumentata in modo proporzionale alla dose.

Sulla base dei dati *in vitro*, salcaprozato di sodio facilita l'assorbimento di semaglutide. L'assorbimento di semaglutide avviene prevalentemente nello stomaco.

La biodisponibilità assoluta stimata di semaglutide è di circa l'1% dopo la somministrazione orale. La variabilità dell'assorbimento tra i soggetti risultava alta (il coefficiente di variazione era di circa il 100%). La stima della variabilità della biodisponibilità tra i soggetti non era affidabile.

L'assorbimento di semaglutide si riduce in caso di assunzione con alimenti o con grandi quantità d'acqua. Un periodo più lungo di digiuno dopo la dose permette un assorbimento più alto.

Distribuzione

Il volume di distribuzione assoluto stimato è di circa 8 L nei soggetti con diabete di tipo 2. Semaglutide si lega ampiamente alle proteine plasmatiche (> 99%).

Biotrasformazione

Semaglutide viene metabolizzato mediante la scissione proteolitica della base peptidica e la successiva beta-ossidazione della catena laterale degli acidi grassi. Si prevede che l'enzima endopeptidasi neutra (*natural endopeptidase* NEP) sia coinvolto nel metabolismo di semaglutide.

Eliminazione

Le vie di escrezione primarie del materiale correlato a semaglutide sono le urine e le feci. Circa il 3% della dose assorbita viene escreto come semaglutide intatto nelle urine.

Con un'emivita di eliminazione di circa 1 settimana, semaglutide sarà presente nella circolazione per circa 5 settimane dopo l'ultima dose. La clearance di semaglutide nei pazienti con diabete di tipo 2 è di circa 0,04 L/ora.

Trasferimento tra semaglutide orale e sottocutanea (s.c.)

L'effetto del trasferimento tra semaglutide orale e sottocutanea non può essere facilmente predetto a causa dell'alta variabilità farmacocinetica di semaglutide orale. L'esposizione dopo semaglutide orale 14 mg una volta al giorno è confrontabile con semaglutide 0,5 mg sottocutanea una volta a settimana. Una dose orale equivalente a 1,0 mg di semaglutide sottocutanea non è stata stabilita.

Popolazioni speciali

Anziani

Dati di studi clinici in cui sono stati valutati pazienti fino a 92 anni di età hanno dimostrato che l'età non ha effetti sulla farmacocinetica di semaglutide.

Sesso

Il sesso non ha avuto effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di semaglutide.

Popolazione e origine etnica

La popolazione (bianco, nero, afroamericano, asiatico) e l'origine etnica (ispanico o latino, non ispanico o non latino) non hanno avuto effetti sulla farmacocinetica di semaglutide.

Peso corporeo

Il peso corporeo ha influito sull'esposizione di semaglutide. Un peso corporeo maggiore era associato a un'esposizione minore. Semaglutide ha avuto un'esposizione sistemica adeguata nell'intervallo di peso corporeo compreso tra 40 e 188 kg valutato negli studi clinici.

Compromissione della funzionalità renale

La compromissione della funzionalità renale non ha influito sulla farmacocinetica di semaglutide in modo clinicamente rilevante. La farmacocinetica di semaglutide è stata valutata in pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve, moderata o severa e in pazienti dializzati con malattia renale in stadio terminale rispetto a soggetti con funzionalità renale normale in uno studio con semaglutide somministrata una volta al giorno per 10 giorni consecutivi. Sono stati riscontrati gli stessi risultati nei soggetti con diabete di tipo 2 e nei soggetti con compromissione della funzionalità renale in base ai dati degli studi di fase 3a.

Compromissione della funzionalità epatica

La compromissione della funzionalità epatica non ha influito sulla farmacocinetica di semaglutide in modo clinicamente rilevante. La farmacocinetica di semaglutide è stata valutata in pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve, moderata o severa rispetto a soggetti con funzionalità epatica normale in uno studio con semaglutide somministrata una volta al giorno per 10 giorni consecutivi.

Malattia del tratto GI superiore

La malattia del tratto GI superiore (gastrite cronica e/o malattia da reflusso gastroesofageo) non ha influito sulla farmacocinetica di semaglutide in modo clinicamente rilevante. La farmacocinetica è stata valutata in pazienti con diabete di tipo 2 con o senza malattia del tratto GI superiore, trattati con semaglutide una volta al giorno per 10 giorni consecutivi. Sono stati riscontrati gli stessi risultati nei soggetti con diabete di tipo 2 e nei soggetti con malattia del tratto GI superiore in base ai dati di studi di fase 3a.

Popolazione pediatrica

Semaglutide non è stata studiata nei pazienti pediatrici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute o genotossicità.

I tumori benigni delle cellule C tiroidee osservati nei roditori sono un effetto di classe degli agonisti del recettore del GLP-1. Negli studi di carcinogenicità a 2 anni condotti su ratti e topi, semaglutide ha causato tumori benigni delle cellule C tiroidee a esposizioni clinicamente rilevanti. Non sono stati osservati altri tumori correlati al trattamento. I tumori delle cellule C dei roditori sono causati da un meccanismo non genotossico, mediato dal recettore specifico del GLP-1, a cui i roditori sono particolarmente sensibili. La rilevanza per gli esseri umani è considerata bassa, ma non può essere completamente esclusa.

Negli studi di fertilità condotti sui ratti, semaglutide non ha alterato le prestazioni di accoppiamento o la fertilità maschile. Nelle femmine di ratto sono stati osservati un aumento della durata dell'estro e una lieve riduzione dei *corpi lutei* (ovulazioni) a dosi associate a un calo ponderale della madre.

Negli studi di sviluppo embrio-fetale condotti sui ratti, semaglutide ha causato embriotossicità al di sotto di esposizioni clinicamente rilevanti. Semaglutide ha causato riduzioni marcate del peso corporeo della madre e riduzioni della sopravvivenza e della crescita embrionali. Nei feti sono state osservate importanti malformazioni scheletriche e viscerali, compresi effetti sulle ossa lunghe, le coste, le vertebre, la coda, i vasi sanguigni e i ventricoli cerebrali. Le valutazioni meccanicistiche hanno indicato che l'embriotossicità comportava una compromissione, mediata dal recettore del GLP-1, dell'apporto di nutrienti all'embrione attraverso il sacco vitellino dei ratti. In considerazione delle differenze di specie nell'anatomia e nella funzione del sacco vitellino e in considerazione della mancanza di espressione del recettore del GLP-1 nel sacco vitellino di primati non umani, è improbabile che questo meccanismo sia rilevante per gli esseri umani. Tuttavia, un effetto diretto di semaglutide sul feto non può essere escluso.

Negli studi di tossicità dello sviluppo condotti su conigli e scimmie cynomolgus, sono state osservate una maggiore perdita di gravidanza e un'incidenza lievemente aumentata di anomalie fetali a esposizioni clinicamente rilevanti. I risultati sono compatibili con un calo ponderale marcato della madre fino al 16%. Non è noto se questi effetti siano correlati a un minore consumo di cibo della madre come conseguenza diretta del GLP-1.

La crescita e lo sviluppo postnatale sono stati valutati in scimmie cynomolgus. I neonati erano lievemente più piccoli al momento del parto, ma si sono ripresi durante il periodo di allattamento.

Nei ratti giovani semaglutide ha causato un ritardo nella maturazione sessuale sia nei maschi che nelle femmine. Questi ritardi non hanno alterato la fertilità o la capacità riproduttiva dei due sessi o la capacità delle femmine di mantenere la gravidanza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Salcaprozato di sodio

Povidone K90

Cellulosa, microcristallina

Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 mg: 24 mesi

7 mg: 30 mesi

14 mg: 30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità. Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/alluminio.

Confezioni di compresse da 3 mg: 10, 30, 60, 90 e 100 compresse.

Confezioni di compresse da 7 mg: 10, 30, 60, 90 e 100 compresse.

Confezioni di compresse da 14 mg: 10, 30, 60, 90 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danimarca

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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 DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 03 Aprile 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

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

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell’Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco