

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rybelsus 3 mg tabletter
Rybelsus 7 mg tabletter
Rybelsus 14 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Rybelsus 3 mg tabletter

Hver tablet indeholder 3 mg semaglutid*.

Rybelsus 7 mg tabletter

Hver tablet indeholder 7 mg semaglutid*.

Rybelsus 14 mg tabletter

Hver tablet indeholder 14 mg semaglutid*.

*human glukagon-lignende peptid-1 (GLP-1)-analog fremstillet i *Saccharomyces cerevisiae*-celler ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet, uanset styrken af semaglutid, indeholder 23 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet

Rybelsus 3 mg tabletter

Hvid til lysegul, oval tablet (7,5 mm x 13,5 mm) præget med '3' på den ene side og 'novo' på den anden side.

Rybelsus 7 mg tabletter

Hvid til lysegul, oval tablet (7,5 mm x 13,5 mm) præget med '7' på den ene side og 'novo' på den anden side.

Rybelsus 14 mg tabletter

Hvid til lysegul, oval tablet (7,5 mm x 13,5 mm) præget med '14' på den ene side og 'novo' på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Rybelsus er indiceret som supplement til kost og motion til behandling af voksne med type 2-diabetes mellitus, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret, for at forbedre den glykæmiske kontrol.

- som monoterapi, når metformin anses for uhensigtsmæssigt på grund af intolerance eller kontraindikationer
- i kombination med andre lægemidler til behandling af diabetes.

For studieresultater vedrørende kombinationer, virkning på glykæmisk kontrol og kardiovaskulære hændelser og de undersøgte populationer henvises til pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Startdosis er 3 mg semaglutid én gang dagligt i en måned. Efter en måned skal dosis øges til en vedligeholdelsesdosis på 7 mg én gang dagligt. Efter mindst en måned med en dosis på 7 mg én gang dagligt kan dosis øges til en vedligeholdelsesdosis på 14 mg én gang dagligt for yderligere at forbedre den glykæmiske kontrol.

Den maksimalt anbefalede daglige enkeltdosis semaglutid er 14 mg. Indtag af to 7 mg tabletter for at opnå virkningen af en 14 mg dosis er ikke blevet undersøgt, og kan derfor ikke anbefales.

Se pkt. 5.2 for oplysninger om skift mellem oral og subkutan semaglutid.

Når semaglutid anvendes i kombination med metformin og/eller en natrium-glucose-cotransportør-2-inhibitor (SGLT2i) eller thiazolidindion, kan den aktuelle dosis metformin og/eller SGLT2i eller thiazolidindion fortsætte.

Når semaglutid anvendes i kombination med et sulfonylurinstof eller med insulin, kan det overvejes at reducere dosis af sulfonylurinstof eller insulin for at mindske risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.4 og 4.8).

Selvmonitorering af blodglucose er ikke nødvendig for at justere dosis af semaglutid. Selvmonitorering af blodglucose er nødvendig ved justering af dosis af sulfonylurinstof og insulin, særligt når semaglutid initieres og insulin reduceres. Det anbefales at anvende en trinvis nedtrapning af insulin.

Glemte dosis

Hvis en dosis er glemt, skal den glemte dosis springes over, og den næste dosis skal tages den følgende dag.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering, baseret på alder, er ikke nødvendig. Erfaring med behandling af patienter ≥ 75 år er begrænset (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion. Erfaring med brug af semaglutid til patienter med svært nedsat nyrefunktion er begrænset. Semaglutid anbefales ikke til patienter med nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion. Erfaring med brug af semaglutid til patienter med svært nedsat leverfunktion er begrænset. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter med semaglutid (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af Rybelsus hos børn og unge i alderen under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Rybelsus er en tablet til oral anvendelse én gang dagligt.

- Dette lægemiddel skal tages på tom mave når som helst på dagen.
- Tablettens skal synkes hel med lidt vand (op til et halvt glas vand svarende til 120 ml). Tabletteerne må ikke deles, knuses eller tygges, da det ikke vides, om dette vil påvirke absorptionen af semaglutid.
- Patienter skal vente mindst 30 minutter før de spiser eller drikker, eller før der tages andre oralt indgivne lægemidler. Hvis der ventes mindre end 30 minutter reduceres absorptionen af semaglutid (se pkt. 4.5 og 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Generelt

Semaglutid må ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes mellitus eller til behandling af diabetisk ketoacidose. Der er rapporteret om diabetisk ketoacidose hos insulinafhængige patienter, som fik insulindosis reduceret eller seponeret hurtigt ved initiering af en GLP-1-receptoragonist (se pkt. 4.2).

Der er ingen erfaring med behandling af patienter med kongestiv hjerteinsufficiens i NYHA-klasse IV (New York Heart Association), og semaglutid anbefales derfor ikke til disse patienter.

Der er ingen erfaring med behandling med semaglutid hos patienter, der har fået foretaget fedmekirurgi.

Gastrointestinale virkninger og dehydrering

Anvendelse af GLP-1-receptoragonister kan være forbundet med gastrointestinale bivirkninger, der kan medføre dehydrering, som i sjældne tilfælde kan medføre en forringelse af nyrefunktionen (se pkt. 4.8). Patienter, som behandles med semaglutid, skal rådgives med hensyn til den potentielle risiko for dehydrering i forbindelse med gastrointestinale bivirkninger, og skal tage forholdsregler for at undgå væskemangel.

Akut pankreatitis

Der er observeret akut pankreatitis i forbindelse med brugen af GLP-1-receptoragonister. Patienterne skal informeres om de karakteristiske symptomer på akut pankreatitis. Hvis der er mistanke om

pankreatitis, skal semaglutid seponeres; og hvis akut pankreatitis bekræftes, må behandling med semaglutid ikke påbegyndes igen. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med tidligere pankreatitis.

Hypoglykæmi

Patienter, der behandles med semaglutid i kombination med sulfonylurinstof eller insulin, kan have øget risiko for hypoglykæmi (se pkt. 4.8). Risikoen for hypoglykæmi kan nedsættes ved at reducere dosis af sulfonylurinstof eller insulin, når behandlingen med semaglutid påbegyndes (se pkt. 4.2).

Diabetisk retinopati

Hos patienter med diabetisk retinopati, der er i behandling med insulin og subkutant semaglutid, er der observeret en øget risiko for udvikling af komplikationer ved diabetisk retinopati, en risiko, der ikke kan udelukkes ved oralt administreret semaglutid (se data i pkt. 4.8). Der skal udvises forsigtighed ved anvendelse af semaglutid til patienter med diabetisk retinopati. Disse patienter skal overvåges nøje og behandles i henhold til kliniske retningslinjer. Hurtig forbedret kontrol af glucose i blodet har været forbundet med en forbigående forværring af diabetisk retinopati, men andre mekanismer kan ikke udelukkes. Glykæmisk kontrol gennem længere tid nedsætter risikoen for diabetisk retinopati.

Behandlingsrespons

Det anbefales at efterleve doseringsregimet for at opnå optimal virkning af semaglutid. Hvis behandlingsresponsen på semaglutid er lavere end forventet, skal den behandlende læge være klar over, at absorptionen af semaglutid er yderst variabel og kan være minimal (2-4% af patienterne vil ikke have nogen eksponering), samt at den absolutte biotilgængelighed af semaglutid er lav.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder 23 mg natrium pr. tablet, svarende til 1% af det maksimale daglige indtag på 2 g natrium pr. voksen, som anbefales af WHO.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Semaglutid forsinker ventrikeltømmningen, hvilket kan påvirke absorptionen af andre oralt indgivne lægemidler.

Semaglutids indvirkning på andre lægemidler

Thyroxin

Den totale eksponering (AUC) for thyroxin (justeret for endogene niveauer) steg med 33% efter administration af en enkelt dosis levothyroxin. Den maksimale eksponering (C_{max}) forblev uændret. Monitorering af thyroideaparametre skal overvejes ved behandling af patienter med semaglutid samtidig med levothyroxin.

Warfarin og andre coumarinderivater

Semaglutid ændrede ikke AUC eller C_{max} for R- og S-warfarin efter en enkelt dosis warfarin, og warfarins farmakodynamiske virkning målt efter INR (international normalised ratio) blev ikke påvirket på en klinisk relevant måde. Der er dog rapporteret tilfælde af nedsat INR under samtidig brug af acenocoumarol og semaglutid. Ved initiering af behandling med semaglutid hos patienter i behandling med warfarin eller andre coumarinderivater anbefales hyppig overvågning af INR.

Rosuvastatin

AUC for rosuvastatin steg med 41% [90% CI: 24; 60] ved samtidig administration med semaglutid. På baggrund af rosuvastatins brede terapeutiske indeks anses omfanget af ændringerne i eksponering ikke for klinisk relevant.

Digoxin, orale kontræptiva, metformin, furosemid

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevant ændring af AUC eller C_{\max} for digoxin, orale kontræptiva (der indeholder ethinylestradiol og levonorgestrel), metformin eller furosemid ved samtidig administration af semaglutid.

Interaktioner med lægemidler med meget lav biotilgængelighed (F: 1%) er ikke evalueret.

Andre lægemidlers indvirkning på semaglutid

Omeprazol

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevant ændring af AUC eller C_{\max} for semaglutid ved samtidig indtagelse af omeprazol.

I et studie, hvor farmakokinetikken for semaglutid ved samtidig administration af fem andre tabletter blev undersøgt, faldt AUC for semaglutid med 34% og C_{\max} med 32%. Det tyder på, at tilstedeværelsen af flere tabletter i maven påvirker absorptionen af semaglutid ved samtidig administration. Efter administration af semaglutid skal patienterne vente 30 minutter før indtagelse af andre orale lægemidler (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Det anbefales, at kvinder i den fertile alder anvender kontræption under behandling med semaglutid.

Graviditet

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af semaglutid til gravide kvinder. Semaglutid må derfor ikke anvendes under graviditet. Hvis en patient ønsker at blive gravid, eller der konstateres graviditet, skal semaglutid seponeres. Semaglutid skal seponeres mindst 2 måneder før en planlagt graviditet på grund af den lange halveringstid (se pkt. 5.2).

Amning

Hos diegivende rotter blev semaglutid, natriumsalcaprozat og/eller metabolitter udskilt i mælken. Da en risiko for det ammede barn ikke kan udelukkes, må Rybelsus ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Semaglutids påvirkning af fertiliteten hos mennesker er ukendt. Semaglutid påvirkede ikke fertiliteten hos hanrotter. Hos hunrotter blev der observeret en forlænget østralperiode og en lille reduktion i antallet af ovulationer ved doser, der forbindes med tab af legemsvægt hos moderen (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Semaglutid påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Når det anvendes i kombination med sulfonylurinstof eller insulin, skal patienterne rådes til at udvise forsigtighed for at undgå hypoglykæmi, mens de fører motorkøretøj og betjener maskiner (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

I 10 fase 3a-studier blev 5.707 patienter eksponeret for semaglutid alene eller i kombination med andre glucosesænkende lægemidler. Behandlingsvarigheden varierede fra 26 uger til 78 uger. De hyppigst

rapporterede bivirkninger i de kliniske studier var gastrointestinale symptomer, herunder kvalme (meget almindelig), diarré (meget almindelig) og opkastning (almindelig).

Tabel over bivirkninger

Tabel 1 viser bivirkninger, der blev identificeret i alle fase 3a-studie hos patienter med type 2-diabetes mellitus (beskrevet nærmere i pkt. 5.1). Hyppigheden af bivirkningerne er baseret på en *pooling* af fase 3a-studierne med undtagelse af det kardiovaskulære endepunktsstudie.

Bivirkningerne er anført nedenfor efter systemorganklasse og absolut hyppighed. Hyppigheden er defineret som: meget almindelig: ($\geq 1/10$), almindelig: ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig: ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden: ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden: ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1 Bivirkninger fra kontrollerede fase 3a-studier

MedDRA-system-organklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Immunsystemet			Overfølsomhed ^c	Anafylaktisk reaktion	
Metabolisme og ernæring	Hypoglykæmi ved brug sammen med insulin eller sulfonylurinstof ^a	Hypoglykæmi ved brug sammen med andre orale antidiabetika ^a Nedsat appetit			
Øjne		Komplikationer ved diabetisk retinopati ^b			
Hjerte			Øget hjertefrekvens		
Mave-tarm-kanalen	Kvalme Diarré	Opkastning Abdominal-smerter Abdominal distension Forstoppelse Dyspepsi Gastritis Gastro-øsofageal reflux-sygdom Flatulens	Eruktion Forsinket ventrikeltømning	Akut pankreatitis	Tarm-obstruktion ^d
Lever og galdeveje			Cholelithiasis		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Træthed			
Undersøgelser		Forhøjet lipase Forhøjet amylase	Vægttab		
Nervesystemet			Dysgeusi		

- a) Hypoglykæmi defineret som blodglucose <3,0 mmol/l eller <54 mg/dl
- b) Komplikationer ved diabetisk retinopati omfatter: retinal fotokoagulation, behandling med intravitreale midler, blødning i glaslegemet og diabetesrelateret blindhed (ikke almindelig). Hyppigheden er baseret på det kardiovaskulære endepunktsstudie med subkutan semaglutid, men det kan ikke udelukkes, at den identificerede risiko for komplikationer ved diabetisk retinopati også gælder for Rybelsus.
- c) Grupperet term der også dækker over bivirkninger relateret til overfølsomhed såsom udslæt og nældefeber.
- d) Fra indberetninger efter markedsføring.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hypoglykæmi

Alvorlig hypoglykæmi blev primært observeret, når semaglutid blev anvendt sammen med sulfonylurinstof (<0,1% af forsøgspersonerne, <0,001 hændelser/patientår) eller insulin (1,1% af forsøgspersonerne, 0,013 hændelser/patientår). Der blev kun observeret få episoder (0,1% af forsøgspersonerne, 0,001 hændelser/patientår) med semaglutid i kombination med andre orale antidiabetika end sulfonylurinstof.

Gastrointestinale bivirkninger

Kvalme forekom hos 15%, diarré hos 10% og opkastning hos 7% af de patienter, der blev behandlet med semaglutid. De fleste hændelser var milde til moderate i sværhedsgrad og af kort varighed. Hændelserne førte til seponering af behandlingen hos 4% af forsøgspersonerne. Hændelserne blev rapporteret hyppigst i de første måneder af behandlingen.

Der er rapporteret akut pankreatitis, som er bekræftet ved bedømmelse, i fase 3a-studier, semaglutid (<0,1%) og komparator (0,2%). I det kardiovaskulære endepunktsstudie var hyppigheden af akut pankreatitis bekræftet ved bedømmelse 0,1% for semaglutid og 0,2% for placebo (se pkt. 4.4).

Komplikationer ved diabetisk retinopati

Et 2-årigt klinisk studie med subkutan semaglutid undersøgte 3.297 patienter med type 2-diabetes med høj kardiovaskulær risiko, langvarig diabetes og dårligt reguleret blodglucose. I dette studie forekom hændelser, der blev bedømt som komplikationer ved diabetisk retinopati, hos flere patienter, som blev behandlet med subkutan semaglutid (3,0%), sammenlignet med placebo (1,8%). Dette blev observeret hos insulinbehandlede patienter med kendt diabetisk retinopati. Behandlingsforskellen viste sig tidligt og vedblev igennem studiet. Systematisk evaluering af komplikationer ved diabetisk retinopati blev kun udført i det kardiovaskulære endepunktsstudie med subkutan semaglutid. I kliniske studier med Rybelsus af op til 18 måneders varighed, der omfattede 6.352 patienter med type 2-diabetes, blev der rapporteret om bivirkninger relateret til diabetisk retinopati i stort set samme omfang hos forsøgspersoner, der blev behandlet med semaglutid (4,2%), som hos komparatorer (3,8%).

Immunogenicitet

Patienter kan udvikle antistoffer efter behandling med semaglutid, hvilket er i overensstemmelse med de potentielle immunogene egenskaber ved lægemidler, som indeholder proteiner eller peptider. Andelen af forsøgspersoner, der blev testet positive for anti-semaglutid-antistoffer på et hvilket som helst tidspunkt efter *baseline*, var lav (0,5%), og ingen forsøgspersoner havde anti-semaglutid-neutraliserende antistoffer eller anti-semaglutid-antistoffer med endogen GLP-1-neutraliserende virkning ved studiets afslutning.

Forhøjet puls

Der er observeret forhøjet puls i forbindelse med GLP-1-receptoragonister. I fase 3a-studierne blev der observeret gennemsnitlige ændringer på 0 til 4 slag i minuttet (bpm) fra en *baseline* på 69 til 76 hos patienter, som blev behandlet med Rybelsus.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske studier kan følgerne af overdosering med semaglutid være forbundet med gastrointestinale bivirkninger. I tilfælde af overdosis bør der initieres passende understøttende behandling baseret på patientens kliniske fund og symptomer. En længerevarende observationsperiode og behandling af symptomerne kan være nødvendig i betragtning af semaglutids lange halveringstid på ca. 1 uge (se pkt. 5.2). Der er ingen specifik antidot ved overdosering med semaglutid.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, glucagon-lignende peptid-1 (GLP-1)-analoger, ATC-kode: A10BJ06

Virkningsmekanisme

Semaglutid er en GLP-1-analog med 94% sekvenshomologi til humant GLP-1. Semaglutid virker som en GLP-1-receptoragonist, der selektivt bindes til og aktiverer GLP-1-receptoren, målet for det native GLP-1.

GLP-1 er et fysiologisk hormon, der har flere funktioner i reguleringen af glucose og appetit og i det kardiovaskulære system. Påvirkningen af glucose og appetit medieres specifikt via GLP-1-receptorer i pankreas og hjernen.

Semaglutid reducerer glucose i blodet på en glucoseafhængig måde ved at stimulere insulinsekretion og sænke glucagonsekretion, når glucosekoncentration i blodet er høj. Mekanismen for sænkning af glucose i blodet involverer desuden en mindre forsinkelse af ventrikeltømmning i den tidlige postprandiale fase. Under hypoglykæmi mindsker semaglutid insulinsekretionen uden at hæmme glukagonsekretionen. Virkningsmekanismen for semaglutid er uafhængig af administrationsvejen.

Semaglutid reducerer legemsvægt og legemsfedtmasse via nedsat energiindtag, hvilket involverer generelt reduceret appetit. Desuden reducerer semaglutid præferencen for fødevarer med højt fedtindhold.

GLP-1-receptorer udtrykkes i hjertet, blodkar, immunsystemet og nyrene. Semaglutid har en gavnlig virkning på plasmalipider, sænker det systoliske blodtryk og reducerer inflammation i kliniske studier. I dyreforsøg svækkede semaglutid udviklingen af aterosklerose ved at forhindre progression af aortisk plaque og reducere inflammation i plaquen.

Farmakodynamisk virkning

De farmakodynamiske evalueringer beskrevet nedenfor blev udført med oralt administreret semaglutid efter 12 ugers behandling.

Fasteglucose og postprandial glucose

Semaglutid sænker koncentrationen af faste- og postprandial glucose. Hos patienter med type 2-diabetes resulterede semaglutidbehandling i en relativ reduktion sammenlignet med placebo på 22% [13; 30] for fasteglucose og 29% [19; 37] for postprandial glucose.

Glukagonsekretion

Semaglutid sænker koncentrationen af glukagon postprandialt. Hos patienter med type 2-diabetes resulterede semaglutidbehandling i følgende relative reduktioner i glukagon sammenlignet med placebo: postprandialt glukagonrespons på 29% [15; 41].

Ventrikeltømning

Semaglutid forårsager en mindre forsinkelse i tidlig postprandial ventrikeltømning med paracetamoleksponering (AUC_{0-1t}) 31% [13; 46], som var lavere i den første time efter måltidet, og reducerer dermed den hastighed, hvormed glucose optræder i blodet postprandialt.

Fastelipider og postprandiale lipider

Sammenlignet med placebo sænkede semaglutid koncentrationen af fastetriglycerid og koncentrationen af VLDL-kolesterol (*very low density lipoproteins*) med henholdsvis 19% [8; 28] og 20% [5; 33]. Det postprandiale triglycerid- og VLDL-kolesterolrespons på et måltid med højt fedtindhold blev reduceret med henholdsvis 24% [9; 36] og 21% [7; 32]. ApoB48 blev reduceret både i fastende og postprandial tilstand med henholdsvis 25% [2; 42] og 30% [15; 43].

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkingen og sikkerheden for Rybelsus er blevet evalueret i otte globale randomiserede, kontrollerede fase 3a-studier. I syv studier var det primære mål vurderingen af den glykæmiske virkning; i ét studie var det primære mål vurderingen af kardiovaskulære resultater.

Studierne omfattede 8.842 randomiserede patienter med type 2-diabetes (5.169 behandlet med semaglutid), herunder 1.165 med moderat nedsat nyrefunktion. Patienternes gennemsnitlige alder var 61 år (interval fra 18 til 92 år), og 40% af patienterne var ≥ 65 år, og 8% var ≥ 75 år. Virkingen af semaglutid blev sammenlignet med placebo eller aktive komparatorer (sitagliptin, empagliflozin og liraglutid).

Virkingen af semaglutid blev ikke påvirket af *baseline*-alder, køn, race, etnicitet, legemsvægt, BMI, varighed af diabetes, øvre gastrointestinal sygdom og niveauet af nyrefunktion.

PIONEER 1 – Monoterapi

I et 26 ugers dobbeltblindet studie blev 703 patienter med type 2-diabetes, som var utilstrækkeligt kontrolleret med kost og motion, randomiseret til semaglutid 3 mg, semaglutid 7 mg, semaglutid 14 mg eller placebo én gang dagligt.

Tabel 2 Resultater af et 26 ugers monoterapistudie, der sammenlignede semaglutid med placebo (PIONEER 1)

	Semaglutid 7 mg	Semaglutid 14 mg	Placebo
Fuldt analysesæt (N)	175	175	178
HbA_{1c} (%)			
<i>Baseline</i>	8,0	8,0	7,9
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-1,2	-1,4	-0,3
Forskel fra placebo ¹ [95% CI]	-0,9 [-1,1; -0,6]*	-1,1 [-1,3; -0,9]*	-
Patienter (%), der opnåede HbA_{1c} <7,0%	69 [§]	77 [§]	31
FPG (mmol/l)			
<i>Baseline</i>	9,0	8,8	8,9
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-1,5	-1,8	-0,2
Forskel fra placebo ¹ [95% CI]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,1; -1,2] [§]	-
Legemsvægt (kg)			
<i>Baseline</i>	89,0	88,1	88,6
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-2,3	-3,7	-1,4
Forskel fra placebo ¹ [95% CI]	-0,9 [-1,9; 0,1]	-2,3 [-3,1; -1,5]*	-

¹ Uanset om behandlingen blev seponeret eller nødmedicin blev initieret (mønsterblandingsmodel med multipel imputation).
* p<0,001 (ujusteret tosidet) for superioritet, kontrolleret for multiplicitet. § p<0,05, ikke kontrolleret for multiplicitet; hos 'Patienter, der opnår HbA_{1c} <7,0%', er p-værdien for odds-ratio.

PIONEER 2 – Semaglutid versus empagliflozin, begge i kombination med metformin

I et 52 ugers åbent studie blev 822 patienter med type 2-diabetes randomiseret til semaglutid 14 mg én gang dagligt eller empagliflozin 25 mg én gang dagligt, begge i kombination med metformin.

Tabel 3 Resultater af et 52 ugers studie, der sammenlignede semaglutid med empagliflozin (PIONEER 2)

	Semaglutid 14 mg	Empagliflozin 25 mg
Fuldt analysesæt (N)	411	410
Uge 26		
HbA_{1c} (%)		
<i>Baseline</i>	8,1	8,1
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-1,3	-0,9
Forskel fra empagliflozin ¹ [95% CI]	-0,4 [-0,6; -0,3]*	-
Patienter (%), der opnåede HbA_{1c} <7,0 %	67 [§]	40
FPG (mmol/l)		
<i>Baseline</i>	9,5	9,7
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-2,0	-2,0
Forskel fra empagliflozin ¹ [95% CI]	0,0 [-0,2; 0,3]	-
Legemsvægt (kg)		
<i>Baseline</i>	91,9	91,3
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-3,8	-3,7
Forskel fra empagliflozin ¹ [95% CI]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
Uge 52		
HbA_{1c} (%)		
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-1,3	-0,9
Forskel fra empagliflozin ¹ [95% CI]	-0,4 [-0,5; -0,3] [§]	-
Patienter (%), der opnåede HbA_{1c} <7,0%	66 [§]	43
Legemsvægt (kg)		
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-3,8	-3,6
Forskel fra empagliflozin ¹ [95% CI]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

¹ Uanset om behandlingen blev seponeret eller nødmedicin blev initieret (mønsterblandingsmodel med multipel imputation).

* p<0,001 (justeret tosidet) for superioritet, kontrolleret for multiplicitet. [§] p<0,05, ikke kontrolleret for multiplicitet; hos

'Patienter, der opnår HbA_{1c} <7,0%', er p-værdien for odds-ratio.

PIONEER 3 – Semaglutid versus sitagliptin, begge i kombination med metformin eller metformin og sulfonylurinstof

I et 78 ugers dobbeltblindet, dobbelt dummy-studie blev 1.864 patienter med type 2-diabetes randomiseret til semaglutid 3 mg, semaglutid 7 mg, semaglutid 14 mg eller sitagliptin 100 mg én gang dagligt, alle i kombination med metformin alene eller metformin og sulfonylurinstof. Reduktionen i HbA_{1c} og legemsvægt blev opretholdt under hele studiets varighed på 78 uger.

Tabel 4 Resultater af et 78 ugers studie, der sammenlignede semaglutid med sitagliptin (PIONEER 3)

	Semaglutid 7 mg	Semaglutid 14 mg	Sitagliptin 100 mg
Fuldt analysesæt (N)	465	465	467
Uge 26			
HbA_{1c} (%)			
<i>Baseline</i>	8,4	8,3	8,3
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-1,0	-1,3	-0,8
Forskel fra sitagliptin ¹ [95% CI]	-0,3 [-0,4; -0,1]*	-0,5 [-0,6; -0,4]*	-
Patienter (%), der opnåede HbA_{1c} <7,0%	44 [§]	56 [§]	32
FPG (mmol/l)			
<i>Baseline</i>	9,4	9,3	9,5

	Semaglutid 7 mg	Semaglutid 14 mg	Sitagliptin 100 mg
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-1,2	-1,7	-0,9
Forskel fra sitagliptin ¹ [95% CI]	-0,3 [-0,6; 0,0] [§]	-0,8 [-1,1; -0,5] [§]	-
Legemsvægt (kg)			
<i>Baseline</i>	91,3	91,2	90,9
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-2,2	-3,1	-0,6
Forskel fra sitagliptin ¹ [95% CI]	-1,6 [-2,0; -1,1] [*]	-2,5 [-3,0; -2,0] [*]	-
Uge 78			
HbA_{1c} (%)			
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-0,8	-1,1	-0,7
Forskel fra sitagliptin ¹ [95% CI]	-0,1 [-0,3; -0,0]	-0,4 [-0,6; -0,3] [§]	-
Patienter (%), der opnåede HbA_{1c} <7,0%	39 [§]	45 [§]	29
Legemsvægt (kg)			
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-2,7	-3,2	-1,0
Forskel fra sitagliptin ¹ [95% CI]	-1,7 [-2,3; -1,0] [§]	-2,1 [-2,8; -1,5] [§]	-

¹ Uanset om behandlingen blev seponeret eller nødmedicin blev initieret (mønsterblandingsmodel med multipel imputation).
^{*} p<0,001 (ujusteret tosidet) for superioritet, kontrolleret for multiplicitet. [§] p<0,05, ikke kontrolleret for multiplicitet; for 'Patienter, der opnår HbA_{1c} <7,0%', er p-værdien for odds-ratio.

PIONEER 4 – Semaglutid versus liraglutid og placebo, alle i kombination med metformin eller metformin og en SGLT2-inhibitor

I et 52 ugers dobbeltblindet, dobbelt dummy-studie blev 711 patienter med type 2-diabetes randomiseret til semaglutid 14 mg, liraglutid 1,8 mg subkutan injektion eller placebo én gang dagligt, alle i kombination med metformin eller metformin og en SGLT2-inhibitor.

Tabel 5 Resultater af et 52 ugers studie, der sammenlignede semaglutid med liraglutid og placebo (PIONEER 4)

	Semaglutid 14 mg	Liraglutid 1,8 mg	Placebo
Fuldt analysesæt (N)	285	284	142
Uge 26			
HbA_{1c} (%)			
<i>Baseline</i>	8,0	8,0	7,9
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-1,2	-1,1	-0,2
Forskel fra liraglutid ¹ [95% CI]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-	-
Forskel fra placebo ¹ [95% CI]	-1,1 [-1,2; -0,9] [*]	-	-
Patienter (%), der opnåede HbA_{1c} <7,0%	68 ^{§,a}	62	14
FPG (mmol/l)			
<i>Baseline</i>	9,3	9,3	9,2
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-2,0	-1,9	-0,4
Forskel fra liraglutid ¹ [95% CI]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Forskel fra placebo ¹ [95% CI]	-1,6 [-2,0; -1,3] [§]	-	-
Legemsvægt (kg)			
<i>Baseline</i>	92,9	95,5	93,2
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-4,4	-3,1	-0,5
Forskel fra liraglutid ¹ [95% CI]	-1,2 [-1,9; -0,6] [*]	-	-
Forskel fra placebo ¹ [95% CI]	-3,8 [-4,7; -3,0] [*]	-	-
Uge 52			
HbA_{1c} (%)			
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-1,2	-0,9	0,2
Forskel fra liraglutid ¹ [95% CI]	-0,3 [-0,5; -0,1] [§]	-	-
Forskel fra placebo ¹ [95% CI]	-1,0 [-1,2; -0,8] [§]	-	-

	Semaglutid 14 mg	Liraglutid 1,8 mg	Placebo
Patienter (%), der opnåede HbA_{1c} <7,0%	61 ^{§,a}	55	15
Legemsvægt (kg)			
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-4,3	-3,0	-1,0
Forskel fra liraglutid ¹ [95% CI]	-1,3 [-2,1; -0,5] [§]	-	-
Forskel fra placebo ¹ [95% CI]	-3,3 [-4,3; -2,4] [§]	-	-

¹ Uanset om behandlingen blev seponeret eller nødmedicin blev initieret (mønsterblandingsmodel med multipel imputation).
^{*} p<0,001 (ujusteret tosidet) for superioritet, kontrolleret for multiplicitet. [§] p<0,05, ikke kontrolleret for multiplicitet; for
'Patienter, der opnår HbA_{1c} <7,0%', er p-værdien for odds-ratio. ^a versus placebo.

PIONEER 5 – Semaglutid versus placebo, begge i kombination med basalinsulin alene, metformin og basalinsulin eller metformin og/eller sulfonylurinstof, hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion
I et 26 ugers dobbeltblindet studie blev 324 patienter med type 2-diabetes og moderat nedsat nyrefunktion (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) randomiseret til semaglutid 14 mg eller placebo én gang dagligt. Forsøgsmedicinen blev tilføjet det stabile antidiabetiske regime, som patienten fik forud for studiet.

Tabel 6 Resultater af et 26 ugers studie, der sammenlignede semaglutid med placebo hos patienter med type 2-diabetes og moderat nedsat nyrefunktion (PIONEER 5)

	Semaglutid 14 mg	Placebo
Fuldt analysesæt (N)	163	161
HbA_{1c} (%)		
<i>Baseline</i>	8,0	7,9
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-1,0	-0,2
Forskel fra placebo ¹ [95% CI]	-0,8 [-1,0; -0,6] [*]	-
Patienter (%), der opnåede HbA_{1c} <7,0%	58 [§]	23
FPG (mmol/l)		
<i>Baseline</i>	9,1	9,1
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-1,5	-0,4
Forskel fra placebo ¹ [95% CI]	-1,2 [-1,7; -0,6] [§]	-
Legemsvægt (kg)		
<i>Baseline</i>	91,3	90,4
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-3,4	-0,9
Forskel fra placebo ¹ [95% CI]	-2,5 [-3,2; -1,8] [*]	-

¹ Uanset om behandlingen blev seponeret eller nødmedicin blev initieret (mønsterblandingsmodel med multipel imputation).
^{*} p<0,001 (ujusteret tosidet) for superioritet, kontrolleret for multiplicitet. [§] p<0,05, ikke kontrolleret for multiplicitet; for
'Patienter, der opnår HbA_{1c} <7,0%', er p-værdien for odds-ratio.

PIONEER 7 – Semaglutid versus sitagliptin, begge i kombination med metformin, SGLT2-inhibitorer, sulfonylurinstof eller thiazolidindioner. Studie med fleksibel dosisjustering

I et 52 ugers åbent studie blev 504 patienter med type 2-diabetes randomiseret til semaglutid (fleksibel dosisjustering med 3 mg, 7 mg og 14 mg én gang dagligt) eller sitagliptin 100 mg én gang dagligt, alle i kombination med 1-2 orale glucosesænkende lægemidler (metformin, SGLT2-inhibitorer, sulfonylurinstof eller thiazolidindioner). Dosis af semaglutid blev justeret hver 8. uge på baggrund af patientens glykæmiske respons og tolerabilitet. Dosis af sitagliptin på 100 mg var fast. Virkning og sikkerhed af semaglutid blev evalueret i uge 52.

I uge 52 var andelen af patienter i behandling med semaglutid 3 mg, 7 mg og 14 mg henholdsvis ca. 10%, 30% og 60%.

Tabel 7 Resultater af et 52 ugers studie med fleksibel dosisjustering, der sammenlignede semaglutid med sitagliptin (PIONEER 7)

	Semaglutid Fleksibel dosis	Sitagliptin 100 mg
Fuldt analysesæt (N)	253	251
HbA_{1c} (%)		
<i>Baseline</i>	8,3	8,3
Patienter (%), der opnåede HbA _{1c} <7,0% ¹	58*	25
Legemsvægt (kg)		
<i>Baseline</i>	88,9	88,4
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-2,6	-0,7
Forskel fra sitagliptin ¹ [95% CI]	-1,9 [-2,6; -1,2]*	-

¹ Uanset om behandlingen blev seponeret (16,6% af patienterne med semaglutid med fleksibel dosis og 9,2% med sitagliptin, hvor henholdsvis 8,7% og 4,0% skyldtes bivirkninger) eller nødmedicin blev initieret (mønsterblandingsmodel med multipel imputation). * p<0,001 (ujusteret tosidet) for superioritet, kontrolleret for multiplicitet (for 'Patienter, der opnår HbA_{1c} <7,0%', er p-værdien for odds-ratio).

PIONEER 8 – Semaglutid versus placebo, begge i kombination med insulin med eller uden metformin

I et 52 ugers dobbeltblindet studie blev 731 patienter med type 2-diabetes, som var utilstrækkeligt kontrolleret med insulin (basal, basal/bolus eller blandingsinsulin) med eller uden metformin, randomiseret til semaglutid 3 mg, semaglutid 7 mg, semaglutid 14 mg eller placebo én gang dagligt.

Tabel 8 Resultater af et 52 ugers studie, der sammenlignede semaglutid med placebo i kombination med insulin (PIONEER 8)

	Semaglutid 7 mg	Semaglutid 14 mg	Placebo
Fuldt analysesæt (N)	182	181	184
Uge 26 (insulindosis med <i>baseline</i>-niveau som det maksimale)			
HbA_{1c} (%)			
<i>Baseline</i>	8,2	8,2	8,2
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-0,9	-1,3	-0,1
Forskel fra placebo ¹ [95% CI]	-0,9 [-1,1; -0,7]*	-1,2 [-1,4; -1,0]*	-
Patienter (%), der opnåede HbA_{1c} <7,0%	43 [§]	58 [§]	7
FPG (mmol/l)			
<i>Baseline</i>	8,5	8,3	8,3
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-1,1	-1,3	0,3
Forskel fra placebo ¹ [95% CI]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,2; -1,1] [§]	-
Legemsvægt (kg)			
<i>Baseline</i>	87,1	84,6	86,0
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-2,4	-3,7	-0,4
Forskel fra placebo ¹ [95% CI]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-
Uge 52 (insulindosis uden maksimalt niveau)⁺			
HbA_{1c} (%)			
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-0,8	-1,2	-0,2
Forskel fra placebo ¹ [95% CI]	-0,6 [-0,8; -0,4] [§]	-0,9 [-1,1; -0,7] [§]	-
Patienter (%), der opnåede HbA_{1c} <7,0%	40 [§]	54 [§]	9
Legemsvægt (kg)			
Ændring fra <i>baseline</i> ¹	-2,0	-3,7	0,5
Forskel fra placebo ¹ [95% CI]	-2,5 [-3,6; -1,4] [§]	-4,3 [-5,3; -3,2] [§]	-

¹ Uanset om behandlingen blev seponeret eller nødmedicin blev initieret (mønsterblandingsmodel med multipel imputation). * p<0,001 (ikke-justeret tosidet) for superioritet, kontrolleret for multiplicitet. § p<0,05, ikke kontrolleret for multiplicitet; for 'Patienter, der opnår HbA_{1c} <7,0%', p-værdien er for odds-ratio. + Den samlede daglige insulindosis var statistisk signifikant lavere med semaglutid end med placebo i uge 52.

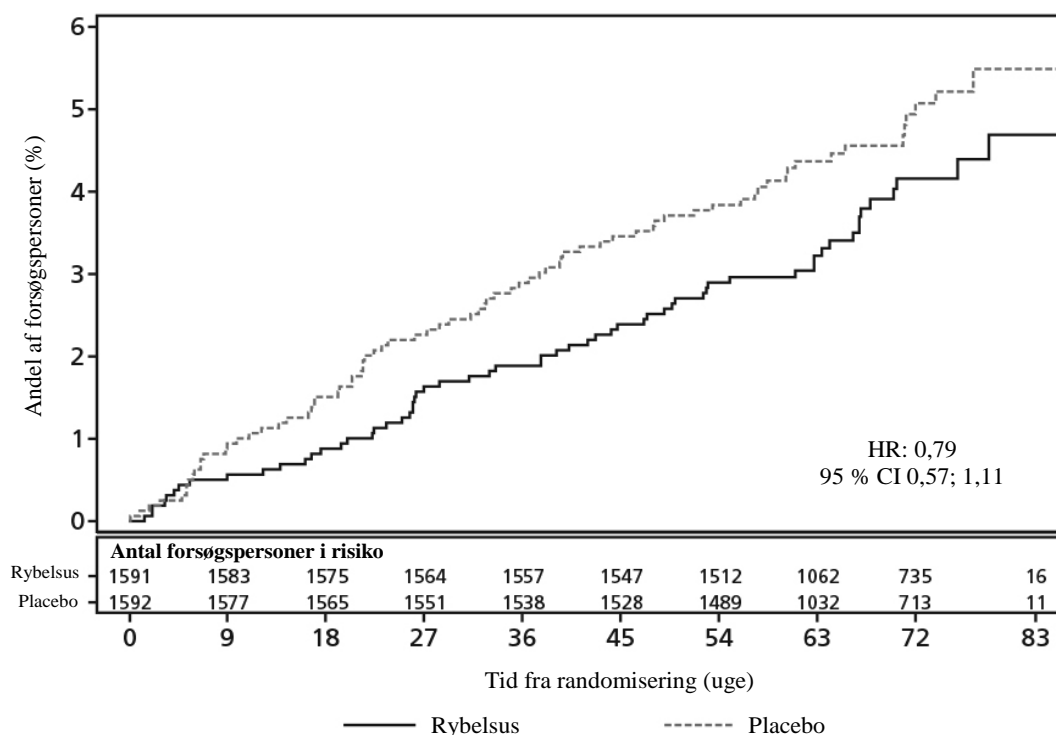
Kardiovaskulær vurdering

I et dobbeltblindet studie (PIONEER 6) blev 3.183 patienter med type 2-diabetes med høj kardiovaskulær risiko randomiseret til Rybelsus 14 mg én gang dagligt eller placebo i tillæg til standardbehandling. Median observationsperiode var 16 måneder.

Det primære endepunkt var tiden fra randomisering til første forekomst af en alvorlig kardiovaskulær hændelse (MACE): kardiovaskulær død, ikke-fatal myokardieinfarkt eller ikke-fatal apopleksi.

Patienter, der kunne inkluderes i studiet, var: 50 år eller derover med konstateret kardiovaskulær sygdom og/eller kronisk nyresygdom, eller 60 år eller derover kun med kardiovaskulære risikofaktorer. I alt blev der konstateret kardiovaskulær sygdom uden kronisk nyresygdom hos 1.797 patienter (56,5%), 354 (11,1%) havde kun kronisk nyresygdom, og 544 (17,1%) havde både kardiovaskulær sygdom og nyresygdom. 488 patienter (15,3%) havde kun kardiovaskulære risikofaktorer. Den gennemsnitlige alder ved *baseline* var 66 år, og 68% af patienterne var mænd. Den gennemsnitlige varighed af diabetes var 14,9 år, og det gennemsnitlige BMI var 32,3 kg/m². Anamnesen omfattede apopleksi (11,7%) og myokardieinfarkt (36,1%).

Det samlede antal af første MACE var 137: 61 (3,8%) med semaglutid og 76 (4,8%) med placebo. Analysen af tid til første MACE resulterede i en HR på 0,79 [0,57; 1,11]_{95% CI}.

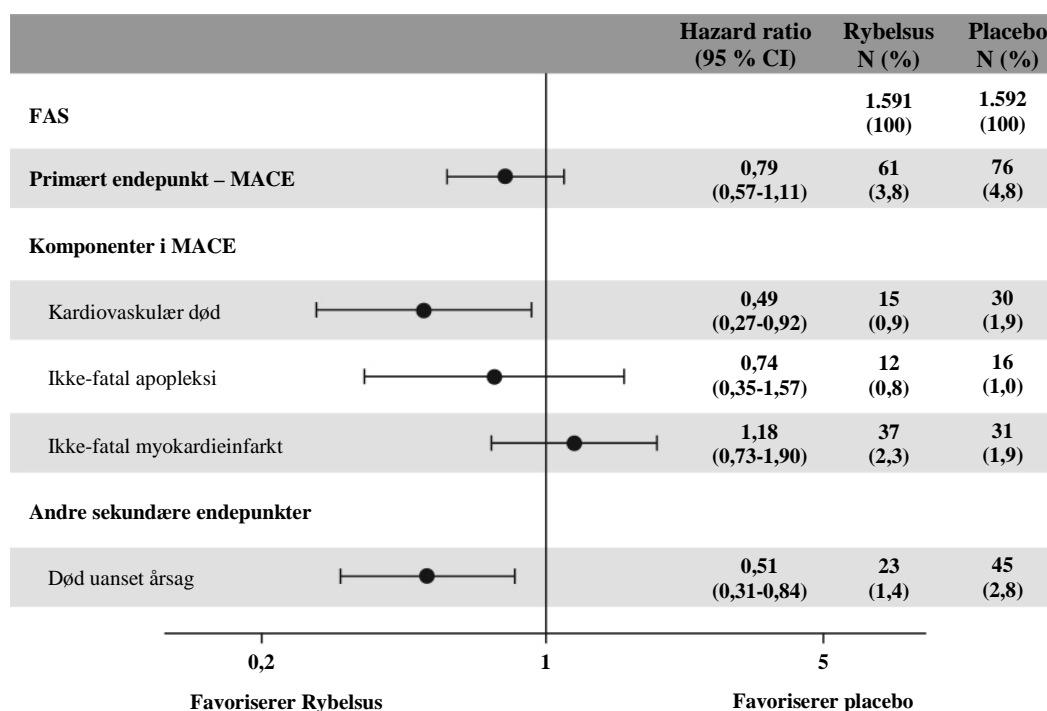


Kumulativt incidensplot af det primære endepunkt (en kombination af kardiovaskulær død, ikke-fatal myokardieinfarkt eller ikke-fatal apopleksi) med ikke-kardiovaskulær død som konkurrerende risiko.

Forkortelser: CI: konfidensinterval, HR: hazard ratio

Figur 1 Kumulativ incidens for første forekomst af MACE i PIONEER 6

Behandlingseffekten for det primære sammensatte endepunkt og dets komponenter i PIONEER 6-studiet er vist i Figur 2.



Figur 2 Behandlingseffekten for det primære sammensatte endepunkt, dets komponenter og dødsfald uanset årsag (PIONEER 6)

Legemsvægt

Ved behandlingens afslutning havde 27-45% af patienterne opnået et væggtab på $\geq 5\%$, og 6-16% havde opnået et væggtab på $\geq 10\%$ med semaglutid, sammenlignet med henholdsvis 12-39% og 2-8% med de aktive komparatorer.

Blodtryk

Behandling med semaglutid havde reduceret det systoliske blodtryk med 2-7 mmHg.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Rybelsus i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med type 2-diabetes (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Oralt administreret semaglutid har en lav absolut biotilgængelighed og en variabel absorption. Daglig administration ifølge den anbefalede dosering, kombineret med en lang halveringstid, reducerer udsving i eksponering fra dag til dag.

Farmakokinetikken for semaglutid er omfattende karakteriseret hos raske forsøgspersoner og patienter med type 2-diabetes. Efter oral administration forekom maksimal plasmakoncentration af semaglutid 1 time efter dosisadministration. *Steady state*-eksponering blev opnået efter 4-5 uger med administration én gang dagligt. Hos patienter med type 2-diabetes var de gennemsnitlige *steady state*-koncentrationer ca. 6,7 nmol/l og 14,6 nmol/l med henholdsvis 7 mg og 14 mg semaglutid: 90% af de forsøgspersoner, som blev behandlet med semaglutid 7 mg, havde en gennemsnitlig

koncentration mellem 1,7 og 22,7 nmol/l, og 90% af de forsøgspersoner, som blev behandlet med semaglutid 14 mg, havde en gennemsnitlig koncentration mellem 3,7 og 41,3 nmol/l. Den systemiske eksponering af semaglutid steg proportionalt med dosis.

Baseret på *in vitro*-data fremmer natriumsalcaprozat absorptionen af semaglutid. Absorptionen af semaglutid sker hovedsageligt i mavesækken.

Den estimerede biotilgængelighed af semaglutid er cirka 1% efter oral administration. Variationen i absorption mellem forsøgspersonerne var høj (variationskoefficient var ca. 100%). Estimeringen af variationen i biotilgængelighed hos de enkelte forsøgspersoner var ikke pålidelig.

Absorptionen af semaglutid falder ved samtidig indtagelse af føde eller store mængder vand. En længere fasteperiode efter indtagelse af dosis resulterer i højere absorption.

Fordeling

Det estimerede absolutte fordelingsvolumen er cirka 8 l hos forsøgspersoner med type 2-diabetes. Semaglutid bindes i udstrakt grad til plasmaproteiner (>99%).

Biotransformation

Semaglutid metaboliseres via proteolytisk spaltning af peptidrygraden og sekventiel beta-oxidation af fedtsyresidekæden. Enzymet neutral endopeptidase (NEP) antages at være involveret i metabolismen af semaglutid.

Elimination

Semaglutid-relateret materiale udskilles primært via urin og fæces. Ca. 3% af den absorberede dosis udskilles som intakt semaglutid via urinen.

Med en eliminationshalveringstid på ca. 1 uge vil semaglutid være til stede i kredsløbet i omkring 5 uger efter den sidste dosis. *Clearance* af semaglutid hos patienter med type 2-diabetes er ca. 0,04 l/time.

Skift mellem oral og subkutan administration

Det er ikke nemt at forudse effekten af skift mellem oral og subkutan semaglutid på grund af den høje farmakokinetiske variation for oral semaglutid. Eksponering efter oral semaglutid 14 mg én gang dagligt kan sammenlignes med subkutan semaglutid 0,5 mg én gang ugentligt. Der er ikke fastslået nogen oral dosis svarende til 1,0 mg subkutan semaglutid.

Særlige populationer

Ældre

Alder havde ingen effekt på farmakokinetikken af semaglutid baseret på data fra kliniske studier, der undersøgte patienter i alderen op til 92 år.

Køn

Køn havde ingen klinisk betydningsfuld indvirkning på farmakokinetikken af semaglutid.

Race og etnicitet

Race (hvid, sort eller afro-amerikansk, asiatisk) og etnisk oprindelse (spanskamerikansk eller latinamerikansk, ikke-spanskamerikansk eller ikke-latinamerikansk) havde ingen effekt på farmakokinetikken af semaglutid.

Legemsvægt

Legemsvægt havde en effekt på eksponeringen af semaglutid. Høj legemsvægt var forbundet med lavere eksponering. Semaglutid havde tilstrækkelig systemisk eksponering ved en legemsvægt på 40-188 kg evalueret i de kliniske studier.

Nedsat nyrefunktion

Nedsat nyrefunktion påvirkede ikke farmakokinetikken af semaglutid på en klinisk relevant måde. Farmakokinetikken af semaglutid blev vurderet hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion samt hos patienter med nyresygdom i slutstadiet, som var i dialysebehandling, sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion i et studie i 10 sammenhængende dage med doser af semaglutid én gang dagligt. Dette blev også vist for forsøgspersoner med type 2-diabetes og nedsat nyrefunktion på baggrund af data fra fase 3a-studier.

Nedsat leverfunktion

Nedsat leverfunktion påvirkede ikke farmakokinetikken af semaglutid på en klinisk relevant måde. Farmakokinetikken af semaglutid blev vurderet hos patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion i et studie med 10 sammenhængende dage med doser af semaglutid én gang dagligt.

Øvre gastrointestinale sygdomme

Øvre gastrointestinale sygdomme (kronisk gastritis og/eller gastroøsofageal refluks sygdom) påvirkede ikke farmakokinetikken af semaglutid på en klinisk relevant måde. Farmakokinetikken blev evalueret hos patienter med type 2-diabetes med eller uden øvre gastrointestinal sygdom, som fik semaglutid i 10 sammenhængende dage én gang dagligt. Dette blev også vist for forsøgspersoner med type 2-diabetes og øvre gastrointestinal sygdom på baggrund af data fra fase 3a-studier.

Pædiatrisk population

Semaglutid er ikke undersøgt hos pædiatriske patienter.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser eller genotoksicitet.

Ikke-dødelige C-celletumorer i thyreoidea observeret hos gnavere er en klasseeffekt for GLP-1-receptoragonister. I 2-årige karcinogenicitetsstudier med rotter og mus forårsagede semaglutid C-celletumorer i thyreoidea ved klinisk relevante eksponeringer. Der blev ikke observeret andre behandlingsrelaterede tumorer. C-celletumorer hos gnaverne skyldes en ikke-genotoksisk, specifik, GLP-1-receptormedieret mekanisme, som gnavere er særligt følsomme over for. Relevansen af dette for mennesker anses for at være lav, men kan ikke udelukkes helt.

I fertilitetsstudier med rotter påvirkede semaglutid ikke parringspræstationen eller fertiliteten hos hanrotter. Hos hunrotter blev der observeret en øgning i østralcyklussens længde og en lille reduktion i *corpora lutea* (ovulationer) ved doser, der forbindes med tab af legemsvægt hos moderen.

I studier af embryo-føtal udvikling hos rotter forårsagede semaglutid embryotoksicitet ved doser under klinisk relevante eksponeringer. Semaglutid medførte betydelige reduktioner i moderrotters legemsvægt og reduktioner i embryonal overlevelse og vækst. Hos fostre blev der observeret alvorlige skelet- og viscerale misdannelser, herunder effekt på rørkogler, ribben, ryghvirvler, hale, blodkar og hjerneventrikler. Mekanistiske undersøgelser indikerede, at embryotoksiciteten involverede GLP-1-receptormedieret hæmning af tilførslen af næring til embryonet hen over rottens blommeseæk. På grund af artsforskelle i blommeseækkens anatomi og funktion og på grund af den manglende GLP-1-receptorekspression i blommeseækken hos ikke-humane primater anses det for usandsynligt, at denne mekanisme er relevant for mennesker. Dog kan en direkte effekt af semaglutid på fosteret ikke udelukkes.

I studier af udviklingstoksicitet hos kaniner og cynomolgus-aber blev der observeret øget graviditetstab og en let øget forekomst af fosterabnormaliteter ved klinisk relevante eksponeringer. Resultaterne var sammenfaldende med markant tab af legemsvægt hos moderdyrene på op til 16%. Det er ukendt, om disse effekter er relateret til moderens nedsatte fødeindtag som en direkte effekt af GLP-1.

Postnatal vækst og udvikling blev vurderet hos cynomolgus-aber. Ungerne var en smule mindre ved fødslen, men kom op på normal vægt i løbet af dieperioden.

Hos unge rotter medførte semaglutid forsinket kønsmodning hos både hanner og hunner. Denne forsinkelse havde ingen indvirkning på fertiliteten og reproduktionsevnen, hverken hos hun- eller hanrotter, eller på hunrotternes evne til at fastholde graviditet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumsalcaprostat
Povidon K90
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Magnesiumstearat

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

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

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod lys og fugt. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Alu/Alu-blister.
Pakningsstørrelser med 3 mg tabletter: 10, 30, 60, 90 og 100 tabletter.
Pakningsstørrelser med 7 mg tabletter: 10, 30, 60, 90 og 100 tabletter.
Pakningsstørrelser med 14 mg tabletter: 10, 30, 60, 90 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 03 april 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

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

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rybelsus 3 mg tabletter
semaglutid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver tablet indeholder 3 mg semaglutid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder natrium.
Se indlægssedlen for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 tabletter
30 tabletter
60 tabletter
90 tabletter
100 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse
Sådan tages Rybelsus
Tages på tom mave når som helst i løbet af dagen
Tabletten tages hel sammen med lidt vand (op til 120 ml). Må ikke deles, knuses eller tygges
Vent mindst 30 minutter før du spiser, drikker eller indtager andre orale lægemidler

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod lys og fugt

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Rybelsus 3 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rybelsus 3 mg tabletter
semaglutid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novo Nordisk A/S

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rybelsus 7 mg tabletter
semaglutid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver tablet indeholder 7 mg semaglutid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder natrium.
Se indlægssedlen for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 tabletter
30 tabletter
60 tabletter
90 tabletter
100 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse
Sådan tages Rybelsus
Tages på tom mave når som helst i løbet af dagen
Tabletten tages hel sammen med lidt vand (op til 120 ml). Må ikke deles, knuses eller tygges
Vent mindst 30 minutter før du spiser, drikker eller indtager andre orale lægemidler

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod lys og fugt

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Rybelsus 7 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rybelsus 7 mg tabletter
semaglutid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novo Nordisk A/S

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rybelsus 14 mg tabletter
semaglutid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver tablet indeholder 14 mg semaglutid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder natrium.
Se indlægssedlen for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 tabletter
30 tabletter
60 tabletter
90 tabletter
100 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse
Sådan tages Rybelsus
Tages på tom mave når som helst i løbet af dagen
Tabletten tages hel sammen med lidt vand (op til 120 ml). Må ikke deles, knuses eller tygges
Vent mindst 30 minutter før du spiser, drikker eller indtager andre orale lægemidler

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod lys og fugt

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Rybelsus 14 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rybelsus 14 mg tabletter
semaglutid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novo Nordisk A/S

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Rybelsus 3 mg tabletter
Rybelsus 7 mg tabletter
Rybelsus 14 mg tabletter
semaglutid

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rybelsus
3. Sådan skal du tage Rybelsus
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Rybelsus indeholder det aktive stof semaglutid. Det er et lægemiddel, der bruges til at sænke blodsukkerniveauet.

Rybelsus bruges til at behandle voksne (18 år og ældre) med type 2-diabetes (sukkersyge), når kost og motion ikke er tilstrækkeligt:

- alene – når du ikke kan bruge metformin (et andet lægemiddel mod diabetes), eller
- sammen med andre lægemidler mod diabetes – når de andre lægemidler ikke i tilstrækkelig grad kan kontrollere dit blodsukkerniveau. Det kan være lægemidler, der indtages oralt (gennem munden) eller via injektion (indsprøjtning) såsom insulin.

Det er vigtigt, at du fortsætter din plan for kost og motion, sådan som du har aftalt med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Hvad er type 2-diabetes?

Type 2-diabetes er en tilstand, hvor din krop ikke producerer nok insulin, og hvor den insulin, som din krop producerer, ikke sænker dit blodsukker som den burde. I nogle tilfælde kan din krop producere for meget blodsukker. Hvis dit blodsukker stiger og forbliver højt over længere tid, kan dette medføre skadelige virkninger, såsom hjerteproblemer, nyresygdom, øjensygdomme og dårligt kredsløb i dine arme og ben. Derfor er det vigtigt at holde dit blodsukker på et normalt niveau.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rybelsus

Tag ikke Rybelsus

- hvis du er allergisk over for semaglutid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Rybelsus (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Rybelsus.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal du registrere navn og batchnummer (det står på æskerne og blisterpakningen) på den medicin, du tager. Denne information skal du oplyse, hvis du indberetter eventuelle bivirkninger.

Generelt

Dette lægemiddel er ikke det samme som insulin og må ikke bruges, hvis:

- du har type 1-diabetes (når kroppen ikke producerer noget insulin)
- du udvikler diabetesrelateret syreforgiftning (diabetisk ketoacidose). Det er en komplikation ved diabetes med højt blodsukker, vejrtrækningsbesvær, forvirring, voldsom tørst, sødt lugtende ånde eller en sød eller metallisk smag i munden.

Mave- og tarmproblemer og dehydrering

Under behandling med dette lægemiddel kan du få kvalme, kaste op eller få diarré. Disse bivirkninger kan føre til dehydrering (væsketab). Det er vigtigt, at du drikker rigeligt med væske for at undgå dehydrering. Det er særligt vigtigt, hvis du har nyreproblemer. Tal med din læge, hvis du har spørgsmål eller bekymringer.

Alvorlige og vedvarende mavesmerter, som kan skyldes betændelse i bugspytkirtlen

Hvis du har alvorlige og vedvarende smerter i maveområdet, skal du straks gå til lægen, da det kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen (akut pankreatitis).

Lavt blodsukker (hypoglykæmi)

Hvis Rybelsus tages sammen med sulfonylurinstof eller insulin, kan det øge risikoen for at få lavt blodsukker (hypoglykæmi). Se advarselssignalerne for lavt blodsukker under punkt 4.

Lægen vil måske bede dig om at måle dit blodsukkerniveau. Dette kan hjælpe med at beslutte, om din dosis af sulfonylurinstof eller insulin skal ændres for at nedsætte risikoen for lavt blodsukker.

Diabetisk øjensygdom (retinopati)

Hurtigt forbedret blodsukkerkontrol kan føre til en forbigående forværring af diabetisk øjensygdom. Fortæl det til din læge, hvis du har diabetisk øjensygdom og får øjenproblemer mens du tager dette lægemiddel.

Behandlingens virkning

Hvis du ikke opnår den forventede virkning, kan det skyldes lav optagelse forårsaget af forskelle i optagelsen og lav absolut biotilgængelighed. Du skal følge de anvisninger, der er angivet i punkt 3 for optimal virkning af semaglutid.

Børn og unge

Dette lægemiddel anbefales ikke til børn og unge under 18 år, da sikkerhed og virkning endnu ikke er fastlagt hos denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Rybelsus

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Det er især vigtigt, at du fortæller det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du bruger medicin, der indeholder et eller flere af følgende:

- levothyroxin, som bruges til sygdom i skjoldbruskkirtlen. Det skyldes, at lægen kan have brug for at kontrollere dine skjoldbruskkirtel-niveauer, hvis du tager Rybelsus sammen med levothyroxin.
- warfarin eller lignende lægemidler, der indtages gennem munden, og som tages for at nedsætte dannelse af blodpropper (blodfortyndende medicin). Det kan være nødvendigt med hyppige blodprøver for at bestemme hvor hurtigt dit blod størkner.
- Hvis du bruger insulin, vil lægen fortælle dig, hvordan du reducerer din dosis af insulin, og vil anbefale dig at kontrollere dit blodsukker oftere for at undgå for højt blodsukker (hyperglykæmi) og diabetisk ketoacidose (en komplikation ved diabetes, der opstår, når kroppen ikke er i stand til at nedbryde glukose, fordi der ikke er nok insulin).

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Dette lægemiddel må ikke tages under graviditet, da det er ukendt, om det påvirker dit ufødte barn. Det anbefales derfor at anvende prævention, mens du tager dette lægemiddel. Hvis du gerne vil være gravid, skal du tale med lægen om, hvordan din behandling kan ændres, da du skal stoppe med at tage dette lægemiddel mindst to måneder før. Hvis du bliver gravid, mens du tager dette lægemiddel, skal du omgående tale med din læge, da din behandling skal ændres.

Tag ikke dette lægemiddel, hvis du ammer, da det ikke vides, om det overføres til modermælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis du tager dette lægemiddel sammen med et sulfonylurinstof eller insulin, kan du få for lavt blodsukker (hypoglykæmi), hvilket kan nedsætte din koncentrationsevne. Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du oplever tegn på lavt blodsukker. Se punkt 2 under 'Advarsler og forsigtighedsregler' for at få oplysninger om øget risiko for lavt blodsukker, og se punkt 4 for at få oplysninger om advarselssignalerne for lavt blodsukker. Tal med din læge for at få yderligere information.

Rybelsus indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 23 mg natrium (hovedkomponenten i køkken-/bordsalt) i hver tablet. Det svarer til 1% af det maksimalt anbefalede daglige kostindtag af natrium for en voksen.

3. Sådan skal du tage Rybelsus

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Så meget skal du tage

- Startdosis er én 3 mg tablet én gang dagligt i én måned.
- Efter én måned vil lægen øge din dosis til 7 mg én gang dagligt.
- Lægen vil muligvis øge din dosis til 14 mg én gang dagligt, hvis en dosis på 7 mg én gang dagligt ikke er tilstrækkeligt til at kontrollere dit blodsukker.

Lægen vil ordinere den styrke, der passer til dig. Du må ikke ændre din dosis, medmindre lægen har bedt dig om det. Det anbefales ikke at tage to 7 mg tabletter for at få effekten af en 14 mg tablet, da dette ikke er undersøgt.

Sådan tages denne medicin

- Tag din Rybelsus tablet på tom mave når som helst på dagen.
- Synk din Rybelsus tablet hel sammen med lidt vand (op til 120 ml). Tabletten må ikke deles, knuses eller tygges, da det ikke vides, om det påvirker optagelsen af semaglutid.

- Når du har taget din Rybelsus tablet, skal du vente i mindst 30 minutter, inden du indtager dagens første måltid eller drik eller før du indtager andre orale lægemidler. Hvis du venter mindre end 30 minutter mindskes optagelsen af semaglutid.

Hvis du har taget for meget Rybelsus

Hvis du har taget for meget Rybelsus, skal du straks kontakte lægen. Du kan få bivirkninger såsom kvalme.

Hvis du har glemmt at tage Rybelsus

Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du springe den glemte dosis over og bare tage din normale dosis næste dag.

Hvis du holder op med at tage Rybelsus

Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel uden først at have talt med lægen om det. Hvis du holder op med at tage det, kan dit blodsukkerniveau stige.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- komplikationer af diabetisk øjensygdom (retinopati). Du skal fortælle det til din læge, hvis du får problemer med øjnene, såsom synsændringer, under behandling med dette lægemiddel.

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- alvorlige allergiske reaktioner (anafylaktiske reaktioner). Det er meget vigtigt, at du får øjeblikkelig lægehjælp og straks informerer din læge, hvis du får symptomer såsom vejrtrækningsbesvær, hævelse af ansigt og hals, hiven efter vejret, hurtig hjerterytme (puls), blegthed og kold hud, svimmelhed eller svaghed.
- betændelse i bugspytkirtlen (akut pankreatitis), som kan give alvorlige mavesmerter og rygsmerter, der ikke går væk. Du skal straks gå til lægen, hvis du oplever disse symptomer.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Tarmobstruktion. En alvorlig form for forstoppelse med yderligere symptomer såsom mavesmerter, oppustethed, opkastning osv.

Andre bivirkninger

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- kvalme – dette forsvinder som regel med tiden
- diarré – dette forsvinder som regel med tiden
- lavt blodsukker (hypoglykæmi) når dette lægemiddel anvendes sammen med lægemidler, der indeholder et sulfonylurinstof eller insulin. Lægen kan reducere din dosis af disse lægemidler, før du begynder at tage dette lægemiddel.

Advarselssignalerne for lavt blodsukker kan komme pludseligt. De kan omfatte: koldsved, kold bleg hud, hovedpine, hurtig hjerterytme (puls), kvalme eller stor sultfølelse, synsændringer, dødsighed eller svaghed, nervøsitet, angst eller forvirring, koncentrationsbesvær eller rysten.

Din læge vil fortælle dig, hvordan du skal behandle lavt blodsukker, og hvad du skal gøre, hvis du bemærker disse advarselstegn.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- lavt blodsukker (hypoglykæmi), når dette lægemiddel tages sammen med diabetesmedicin, som tages gennem munden, og som ikke er sulfonylurinstof eller insulin
- opkastning
- mavebesvær eller fordøjelsesbesvær
- betændelse i maveslimhinden (gastritis) – symptomerne omfatter mavesmerter, kvalme eller opkastning
- tilbageløb af mavesyre eller halsbrand – kaldes også ‘gastroøsofageal refluks sygdom’
- mavepine
- oppustet mave
- forstoppelse
- træthed
- nedsat appetit
- tarmluft (flatulens)
- forhøjet niveau af bugspytkirtelenzymer (såsom lipase og amylase), som ses i blodprøver.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- vægttab
- galdesten
- bøvsen
- hurtig puls
- allergiske reaktioner som udslæt, kløe og nældefeber
- forsinkelse i tømning af mavesækken
- ændring af hvordan mad eller drikke smager.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterpakningen og kartonen efter ‘EXP’. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys og fugt. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rybelsus indeholder

- Aktivt stof: semaglutid. Hver tablet indeholder 3, 7 eller 14 mg semaglutid.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumsalcaprozat, povidon K90, mikrokrySTALLinsk cellulose, magnesiumstearat.

Udseende og pakningsstørrelser

Rybelsus 3 mg tabletter er hvide til lysegule og ovale (7,5 mm x 13,5 mm). Der står ‘3’ på den ene side og ‘novo’ på den anden side.

Rybelsus 7 mg tabletter er hvide til lysegule og ovale (7,5 mm x 13,5 mm). Der står '7' på den ene side og 'novo' på den anden side.

Rybelsus 14 mg tabletter er hvide til lysegule og ovale (7,5 mm x 13,5 mm). Der står '14' på den ene side og 'novo' på den anden side.

3 mg, 7 mg og 14 mg tabletterne er tilgængelige i folie-blisterpakninger i pakningsstørrelser med 10, 30, 60, 90 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danmark

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

Bilag IV

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for semaglutid er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af de tilgængelige data om en interaktion mellem semaglutid og andre coumarinderivater fra spontane rapporter, herunder seks tilfælde af en tæt tidsmæssig sammenhæng, en positiv *de-challenge* i ét tilfælde og en positiv *de-challenge* og *re-challenge* i ét tilfælde, vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem semaglutid og en interaktion med andre coumarinderivater i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder semaglutid, bør ændres i overensstemmelse hermed.

I lyset af de tilgængelige data om tarmobstruktion fra litteraturen og spontane rapporter, herunder 17 tilfælde af en tæt tidsmæssig sammenhæng, en positiv *de-challenge* i ti tilfælde og en positiv *de-challenge* og *re-challenge* i ét tilfælde, vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem semaglutid og tarmobstruktion i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder semaglutid, bør ændres i overensstemmelse hermed.

Efter at have gennemgået PRAC-anbefalingen er CHMP enig i PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser for anbefaling.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for semaglutid er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder semaglutid, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse ændres.