

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Rybelsus 3 mg töflur  
Rybelsus 7 mg töflur  
Rybelsus 14 mg töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

### Rybelsus 3 mg töflur

Hver tafla inniheldur 3 mg semaglútíð\* (semaglutid).

### Rybelsus 7 mg töflur

Hver tafla inniheldur 7 mg semaglútíð\* (semaglutid).

### Rybelsus 14 mg töflur

Hver tafla inniheldur 14 mg semaglútíð\* (semaglutid).

\*hliðstæða við glúkagón-líkt peptíð-1 (GLP-1) úr mönnum framleidd með raðbrigða DNA-tækni í *Saccharomyces cerevisiae*.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 23 mg af natríum, óháð styrkleika semaglútíðs.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Tafla

### Rybelsus 3 mg töflur

Hvít til ljósgul, sporöskjulaga tafla (7,5 mm x 13,5 mm) merkt með „3“ á annarri hliðinni og „novo“ á hinni hliðinni.

### Rybelsus 7 mg töflur

Hvít til ljósgul, sporöskjulaga tafla (7,5 mm x 13,5 mm) merkt með „7“ á annarri hliðinni og „novo“ á hinni hliðinni.

### Rybelsus 14 mg töflur

Hvít til ljósgul, sporöskjulaga tafla (7,5 mm x 13,5 mm) merkt með „14“ á annarri hliðinni og „novo“ á hinni hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Rybelsus er ætlað til meðferðar á fullorðnum með ófullnægjandi stjórn á sykursýki af tegund 2 til að bæta blóðsykursstjórnun sem viðbót við mataræði og hreyfingu

- sem meðferð með einu lyfi þegar ekki er hægt að nota metformín vegna óþols eða frábendinga
- samhliða notkun með öðrum sykursýkislyfjum.

Rannsóknaniðurstöður er varða samsetningar, áhrif á stjórn á blóðsykri og hjarta- og æðakvilla og upplýsingar um þau þýði sem voru rannsökuð, má sjá í köflum 4.4, 4.5 og 5.1.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Upphafsskammturinn af semaglútíði er 3 mg einu sinni á sólarhring í einn mánuð. Eftir einn mánuð skal auka skammtinn í viðhaldsskammt sem er 7 mg einu sinni á sólarhring. Eftir að minnsta kosti einn mánuð með skammtinum 7 mg einu sinni á sólarhring má auka skammtinn í viðhaldsskammtinn 14 mg einu sinni á sólarhring til að bæta blóðsykursstjórnun enn frekar.

Hámarksráðlagður stakur sólarhringssskammtur af semaglútíði er 14 mg. Áhrif þess að taka tvær 7 mg töflur til að ná verkun 14 mg skammts hafa ekki verið rannsökuð og því er ekki mælt með þessari notkun.

Sjá upplýsingar um skipti milli semaglútíðs til inntöku og inndælingar undir húð í kafla 5.2.

Þegar semaglútíð er notað samhliða metformíni og/eða SGLT2-hemli, eða tíazólídíníónlyfi, má halda áfram á núverandi skammti metformíns og/eða SGLT2-hemilsins eða tíazólídíníónlyfsins.

Þegar semaglútíð er notað samhliða súlfónýlúrealyfi eða insúlíni má íhuga að minnka skammt súlfónýlúrealyfsins eða insúlínsins til að draga úr hættu á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.4).

Ekki er nauðsynlegt að sjúklingur fylgist sjálfur með blóðsykri til að stilla af skammtastærð semaglútíðs. Nauðsynlegt að sjúklingur fylgist sjálfur með blóðsykri til að stilla af skammtastærð súlfónýlúrealyfs og insúlíns, sérstaklega við upphaf meðferðar með semaglútíði og þegar insúlín er minnkað. Mælt er með að minnka insúlín smám saman.

#### *Ef skammtur gleymist*

Ef skammtur gleymist skal sleppa þeim skammti og taka næsta skammt daginn eftir.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Aldraðir*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun vegna aldurs. Reynsla af meðferð hjá sjúklingum sem eru  $\geq 75$  ára er takmörkuð (sjá kafla 5.2).

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta, í meðallagi skerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi. Takmörkuð reynsla er af notkun semaglútíðs hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi. Ekki er mælt með notkun semaglútíðs hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 5.2).

### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Takmörkuð reynsla er af notkun semaglútíðs hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar við meðferð með semaglútíði hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Rybelsus hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

Rybelsus er tafla til inntöku einu sinni á sólarhring.

- Taka skal lyfið á fastandi maga hvenær dagsins sem er.
- Gleypa skal töfluna í heilu lagi með vatnssopa (allt að hálfu vatnsglasi sem jafngildir 120 ml). Ekki má skipta töflunum, mylja þær eða tyggja þar sem ekki er vitað hvort slíkt hafi áhrif á frásog semaglútíðs.
- Sjúklingar skulu bíða í minnst 30 mínútur áður en þeir borða eða drekka eða taka inn önnur lyf. Ef ekki er beðið í a.m.k. 30 mínútur dregur það úr frásogi semaglútíðs (sjá kafla 4.5 og 5.2).

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

#### Almennt

Ekki skal nota semaglútíð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 eða til að meðhöndla ketónblóðsýringu af völdum sykursýki. Greint hefur verið frá ketónblóðsýringu af völdum sykursýki hjá insúlínháðum sjúklingum sem hættu snögglega meðferð eða skammtar voru minnkaðir hratt, þegar meðferð með GLP-1 viðtakaörva hófst (sjá kafla 4.2).

Engin reynsla er af meðferð með lyfinu hjá sjúklingum með hjartabilun af NYHA flokki IV (New York Heart Association) og því er notkun semaglútíðs ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingum.

Engin reynsla er af meðferð með semaglútíði hjá sjúklingum sem gengist hafa undir offituaðgerðir.

#### Áhrif á meltingarfæri og vökvaskortur

Notkun GLP-1 viðtakaörva kann að valda aukaverkunum frá meltingarfærum sem geta valdið vökvaskorti sem í mjög sjaldgæfum tilvikum getur leitt til versnandi nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.8). Upplýsa skal sjúklinga sem fá semaglútíð um hugsanlega hættu á vökvaskorti í tengslum við aukaverkanir frá meltingarfærum og ráðleggja þeim að gera varúðarráðstafanir til að koma í veg fyrir vessaþurrð.

#### Bráð brisbólga

Bráð brisbólga hefur komið fram við notkun GLP-1 viðtakaörva. Upplýsa þarf sjúklinga um einkenni bráðrar brisbólgu. Ef grunur er um brisbólgu skal hætta notkun semaglútíðs; ef brisbólga er staðfest skal ekki hefja meðferð með semaglútíði að nýju. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sögu um brisbólgu.

## Blóðsykursfall

Sjúklingum sem fá semaglú tíð í samsettri meðferð með sulfónýlúrealyfi eða insúlíni er mögulega hættara við blóðsykursfalli (sjá kafla 4.8). Draga má úr líkum á blóðsykursfalli með því að minnka skammta sulfónýlúrealyfsins eða insúlínsins þegar meðferð með semaglú tíði er hafin (sjá kafla 4.2).

## Sjónukvilli af völdum sykursýki

Hjá sjúklingum með sjónukvilla af völdum sykursýki sem fá meðferð með insúlíni og semaglú tíði undir húð hefur komið fram aukin hættu á fylgikvillum sjónukvilla af völdum sykursýki, ekki er hægt að útiloka þessa hættu fyrir semaglú tíð til inntöku (sjá upplýsingar í kafla 4.8). Gæta skal varúðar þegar sjúklingar með sjónukvilla af völdum sykursýki fá semaglú tíð. Fylgjast skal náið með þessum sjúklingum og meðhöndla þá í samræmi við klínískar leiðbeiningar. Hraðar framfarir í blóðsykurstjórnun hafa verið tengdar við skammvinna versnun á sjónukvilla af völdum sykursýki, en ekki er hægt að útiloka aðra verkunarhætti. Stjórn á blóðsykri í lengri tíma minnkar hættu á sjónukvilla af völdum sykursýki.

## Svörun við meðferð

Mælt er með að skömmtunaráætlun sé fylgt til að ná sem mestri verkun semaglú tíðs. Ef svörun við meðferð með semaglú tíði er minni en gert var ráð fyrir, skal læknirinn vera meðvitaður um að frásog semaglú tíðs er mjög breytilegt og getur verið í lágmarki (engin útsetning verður hjá 2-4% sjúklinga), og að nýting semaglú tíðs er lítil.

## Natríuminnihald

Lyfið inniheldur 23 mg af natríum í hverri töflu, sem jafngildir 1% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna samkvæmt ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Semaglú tíð veldur seinkun á magatæmingu sem getur hugsanlega haft áhrif á frásog annarra lyfja til inntöku.

### Áhrif semaglú tíðs á önnur lyf

#### *Tyroxin*

Heildarútsetning (AUC) fyrir tyroxini (leiðrétt með tilliti til gildis innræns tyroxins) jókst um 33% eftir gjöf á stökum skammti af levotyroxini. Hámarksútsetning ( $C_{max}$ ) var óbreytt. Íhuga skal eftirlit með mæligildum á starfsemi skjaldkirtils þegar sjúklingar fá meðferð með semaglú tíði samhliða levotyroxini.

#### *Warfarin og aðrar kúmarínafleiður*

Semaglú tíð breytti ekki AUC eða  $C_{max}$  R- og S-warfarins eftir gjöf eins skammts af warfarini, og engin klínískt mikilvæg áhrif komu fram á lyfhrif warfarins samkvæmt mælingum á INR (e. international normalised ratio). Þó hefur verið greint frá lækkuðu INR við samhliðanotkun acenokúmaróls og semaglú tíðs. Mælt er með tíðara eftirliti með INR þegar semaglú tíð meðferð er hafin hjá sjúklingum sem fá warfarin eða aðrar kúmarínafleiður.

#### *Rosuvastatin*

AUC fyrir rosuvastatin jókst um 41% [90% CI: 24; 60] þegar það var gefið samhliða semaglú tíði. Með hliðsjón af breiðum lækningalegum stuðli rosuvastatins er umfang breytinga á útsetningu ekki talið skipta máli klínískt.

### *Digoxin, getnaðarvarnarlyf til inntöku, metformin, fúrósemíð*

Engin klínískt markverð breyting á AUC eða  $C_{max}$  fyrir digoxin, getnaðarvarnarlyf til inntöku (sem innihalda etinylestradiol og levonorgestrel), metformin eða fúrósemíð kom fram þegar þau voru gefin samhliða semaglú tíði.

Milliverkanir við lyf með mjög lítið aðgengi (F: 1%) hafa ekki verið metnar.

### Áhrif annarra lyfja á semaglú tíð

#### *Omeprazol*

Engin klínískt markverð breyting á AUC eða  $C_{max}$  fyrir semaglú tíð kom fram þegar það var tekið með omeprazoli.

Í rannsókn þar sem lyfjahlöndur semaglú tíðs voru rannsökuð þegar það var gefið samhliða fimm öðrum töflum, minnkaði AUC fyrir semaglú tíð um 34% og  $C_{max}$  um 32%. Þetta bendir til þess að ef margar töflur eru til staðar í maganum hafi það áhrif á frásog semaglú tíðs sem gefið er á sama tíma. Eftir töku semaglú tíðs á sjúklingurinn að bíða í 30 mínútur áður en hann tekur inn önnur lyf (sjá kafla 4.2).

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Konur á barneignaraldri

Mælt er með að konur á barneignaraldri noti getnaðarvarmir meðan á meðferð með semaglú tíði stendur.

### Meðganga

Dýrarrannsóknir hafa sýnt eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun semaglú tíðs á meðgöngu. Því má ekki nota semaglú tíð á meðgöngu. Hætta skal meðferð með semaglú tíði ef sjúklingurinn óskar eftir að verða þunguþingur eða ef þungun á sér stað. Vegna hins langa helmingunartíma lyfsins skal hætta meðferð með semaglú tíði að minnsta kosti 2 mánuðum fyrir ráðgerða þungun (sjá kafla 5.2).

### Brjóstgjöf

Semaglú tíð, salcaprozatnatrium og/eða umbrotsefni þeirra skildust út í mjólk hjá mjólkandi rottum. Vegna þess að ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti mega konur sem hafa barn á brjósti ekki nota Rybelsus.

### Frjósemi

Áhrif semaglú tíðs á frjósemi hjá mönnum eru ekki þekkt. Semaglú tíð hafði ekki áhrif á frjósemi karlkyns rotta. Hjá kvenkyns rottum kom fram aukning á lengd tímgunarhrings og lítilsháttar fækkun egglosa við skammta sem tengjast þyngdartapi móður (sjá kafla 5.3).

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Semaglú tíð hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þó getur sundl komið fram, aðallega meðan á stækkun skammta stendur. Ef sundl kemur fram skal aka og nota vélar með varúð.

Þegar lyfið er notað samhliða súlfónýlúrealyfi eða insúlíni skal ráðleggja sjúklingum að grípa til varúðarráðstafana til að koma í veg fyrir blóðsykurfall meðan þeir aka og nota vélar (sjá kafla 4.4).

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggi

Í 10 3a-stigs rannsóknum fengu 5.707 sjúklingar semaglú tíð eitt sér eða samhliða öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum. Tímalengd meðferðarinnar var á bilinu 26 vikur til 78 vikur. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í klínískum rannsóknum voru einkenni frá meltingarfærum, þ.m.t. ógleði (mjög algeng), niðurgangur (mjög algeng) og uppköst (algeng).

### Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 1 eru taldar upp aukaverkanir sem greint var frá í 3.-stigs rannsóknum (nánar lýst í kafla 5.1) og eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Tíðni aukaverkananna (nema fylgikvilla sjónukvilla af völdum sykursýki, sjá neðanmálgrein við töflu 1) er reiknuð út frá tíðni þeirra í 3a-stigs rannsóknunum, að undanskilinni útkomurannsókninni á hjarta- og æðakerfi.

Aukaverkanir eru skráðar samkvæmt flokkun eftir líffærum og heildartíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanir taldar upp fyrst.

**Tafla 1 Tíðni aukaverkana semaglú tíðs til inntöku**

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<b>Ónæmiskerfi</b>			Ofnæmi <sup>c</sup>	Bráðaofnæmisviðbrögð	
<b>Efnaskipti og næring</b>	Blóðsykursfall við notkun ásamt insúlíni eða súlfónýl-úrealyfjum <sup>a</sup>	Blóðsykursfall við notkun ásamt öðrum sykursýkislyfjum til inntöku <sup>a</sup> Minnkuð matarlyst			
<b>Augu</b>		Fylgikvillar sjónukvilla af völdum sykursýki <sup>b</sup>			
<b>Hjarta</b>			Aukinn hjartsláttur		
<b>Meltingarfæri</b>	Ógleði Niðurgangur	Uppköst Kviðverkir Þaninn kviður Hægðatregða Meltingartruflanir Magabólga Maga- og vélindabakflæði Vindgangur	Ropi Seinkuð magatæming	Bráð brisbólga	Þarma-teppa <sup>d</sup>
<b>Lifur og gall</b>			Gallsteinar		
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>		Þreyta			

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Rannsóknaniðurstöður		Hækkun lípasa Hækkun amýlasa	Þyngdartap		
Taugakerfi		Sundl	Bragðskynstruflun		

<sup>a)</sup> Blóðsykursfall er skilgreint sem blóðsykur <3,0 mmól/l eða <54 mg/dl.

<sup>b)</sup> Fylgikvillar sjónukvilla af völdum sykursýki samanstanda af: ljóshleypingu í sjónu, meðferð með lyfjum í glerhlaup, blæðingu í glerhlaupi og blindu af völdum sykursýki (sjaldgæft). Tíðni er byggð á útkomurannsókn á hjarta- og æðakerfi með semaglú tíði sem gefið var undir húð, en ekki er hægt að útiloka að hættan á fylgikvillum sjónukvilla af völdum sykursýki eigi einnig við Rybelsus.

<sup>c)</sup> Samheiti sem nær einnig yfir aukaverkanir sem tengjast ofnæmi eins og t.d. útbrot og ofsakláða.

<sup>d)</sup> Frá því eftir markaðssetningu.

## Lýsing á völdum aukaverkunum

### *Blóðsykursfall*

Alvarlegt blóðsykursfall kom fyrst og fremst fyrir þegar semaglú tíði var notað ásamt súlfónýlúrealyfi (<0,1% þátttakenda, <0,001 tilvik/sjúklingaár) eða insúlíni (1,1% þátttakenda, 0,013 tilvik/sjúklingaár). Fá tilvik (0,1% þátttakenda, 0,001 tilvik/sjúklingaár) komu fram þegar semaglú tíði var gefið samhliða sykursýkislyfjum til inntöku öðrum en súlfónýlúrealyfjum.

### *Aukaverkanir frá meltingarfærum*

15% sjúklinganna fengu ógleði, 10% niðurgang og 7% uppköst meðan á meðferð með semaglú tíði stóð. Flestar aukaverkanir voru vægar eða miðlungsalvarlegar og skammvinnar. Þessar aukaverkanir leiddu til þess að meðferð var hætt hjá 4% sjúklinga. Oftast var greint frá aukaverkunum á fyrstu mánuðum meðferðar.

Greint hefur verið frá staðfestri bráðri brisbólgu í 3a-stigs klínískum rannsóknum, semaglú tíði (<0,1%) og samanburðarlyf (0,2%). Í útkomurannsókninni á hjarta- og æðakerfi var tíðni staðfestar bráðrar brisbólgu 0,1% fyrir semaglú tíði og 0,2% fyrir lyfleysu (sjá kafla 4.4).

### *Fylgikvillar sjónukvilla af völdum sykursýki*

Í klínískri rannsókn með semaglú tíði sem gefið var undir húð og stóð yfir í tvö ár voru rannsakaðir 3.297 sjúklingar með sykursýki af tegund 2, mikla hættu á hjarta- og æðasjúkdómum, langa sögu um sykursýki og slaka stjórn á blóðsykri. Í þessari rannsókn komu staðfestir fylgikvillar vegna sjónukvilla af völdum sykursýki fram hjá fleiri sjúklingum sem fengu semaglú tíði undir húð (3,0%) heldur en hjá þeim sem fengu lyfleysu (1,8%). Þetta kom fyrir hjá sjúklingum með þekktan sjónukvilla af völdum sykursýki sem meðhöndlaðir voru með insúlíni. Munur milli meðferða kom snemma fram og hélst allan rannsóknartímann. Kerfisbundið mat á fylgikvillum sjónukvilla af völdum sykursýki var einungis gert í útkomurannsókninni á hjarta- og æðakerfi með semaglú tíði undir húð. Í klínískum rannsóknum með Rybelsus sem stóðu í allt að 18 mánuði og tóku til 6.352 sjúklinga með sykursýki af tegund 2 var svipað hlutfall þátttakenda sem fékk meðferð með semaglú tíði sem greindi frá aukaverkunum tengdum sjónukvilla af völdum sykursýki (4,2%) og þeirra sem fengu meðferð með samanburðarlyfjum (3,8%).

### *Mótefnamyndun*

Í samræmi við hugsanlega ónæmingareiginleika prótein- og peptíðlyfja geta sjúklingar myndað mótefni eftir meðferð með semaglú tíði. Hlutfall þátttakenda sem greindust með mótefni gegn semaglú tíði hvenær sem var eftir upphaf rannsóknarinnar var lágt (0,5%) og engir þátttakendur voru með hlutleysandi mótefni gegn semaglú tíði eða mótefni gegn semaglú tíði með hlutleysandi áhrifum á innrænt GLP-1 við lok rannsóknarinnar.

### *Aukin hjartsláttartíðni*

Aukin hjartsláttartíðni hefur komið fyrir við notkun GLP-1 viðtakaörva. Í 3a-stigs rannsóknunum var meðalbreytingin 0 til 4 slög á mínútu frá upphafsgildunum 69 til 76 hjá sjúklingum sem fengu Rybelsus.



## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

### **4.9 Ofskömmtnun**

Áhrif ofskömmtnunar semaglútíðs í klínískum rannsóknum geta tengst sjúkdómum í meltingarfærum. Ef ofskömmtnun á sér stað skal veita viðeigandi stuðningsmeðferð í samræmi við klínísk teikn og einkenni sjúklings. Nauðsynlegt getur verið að fylgjast með og meðhöndla þessi einkenni yfir lengri tíma, þar sem helmingunartími semaglútíðs er um það bil 1 vika (sjá kafla 5.2). Sérstækt mótefni gegn ofskömmtnun semaglútíðs er ekki fyrir hendi.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Sykursýkislyf, hliðstæður við glúkagónlíkt peptíð-1 (GLP-1), ATC-flokkur: A10BJ06

#### Verkunarháttur

Semaglútíð er GLP-1 hliðstæða með 94% samsvörun raða við GLP-1 úr mönnum. Semaglútíð virkar sem GLP-1 viðtakaörvi sem binst sérstækt við og virkjar GLP-1 viðtakann, sem innrænt GLP-1 binst við.

GLP-1 er lífeðlisfræðilegt hormón sem hefur margvísleg áhrif á stjórnun glúkósa og matarlystar, sem og áhrif í hjarta- og æðakerfinu. Áhrifunum á glúkósa og matarlyst er miðlað sérstaklega gegnum GLP-1 viðtaka í brisi og heila.

Semaglútíð lækkar blóðsykur á glúkósaááðan hátt með því að örva insúlínseytingu og draga úr seytingu glúkagons þegar blóðsykur er hár. Blóðsykurslækkandi verkunin felst einnig í minniháttar seinkun á magatæmingu fyrst eftir máltíð. Þegar blóðsykur er mjög lágur dregur semaglútíð úr seytingu insúlíns og hefur ekki áhrif á seytingu glúkagons. Verkunarháttur semaglútíðs er óháður íkomuleið lyfsins.

Semaglútíð dregur úr líkamsþyngd og líkamsfitu með minni orkuneyslu vegna almennt minnkaðrar matarlystar. Ennfremur dregur semaglútíð úr löngun í fituríkan mat.

Tjáning GLP-1 viðtaka er í hjarta, æðum, ónæmiskerfi og nýrum. Í klínískum rannsóknum hafði semaglútíð jákvæð áhrif á lípíð í plasma, lækkaði slagbilsþrýsting og dró úr bólgu. Í dýrarrannsóknum dró semaglútíð úr þróun æðakölkunar með því að koma í veg fyrir áframhaldandi skellumyndun í ósæð og draga úr bólgu í skellunum.

#### Lyfhrif

Matið á lyfhrifum, sem lýst er hér á eftir, fór fram með semaglútíði til inntöku eftir 12 vikna meðferð.

#### Fastandi glúkósi og glúkósi eftir máltíð

Semaglútíð lækkar þéttni fastandi glúkósa og glúkósa eftir máltíð. Hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 leiddi meðferð með semaglútíði til hlutfallslegrar lækkunar samanborið við lyfleysu sem nam 22% [13; 30] fyrir fastandi glúkósa og 29% [19; 37] fyrir glúkósa eftir máltíð.

### Seyting glúkagons

Semaglútíð lækkar þéttni glúkagons eftir máltíð. Hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 leiddi gjöf semaglútíðs til hlutfallslegrar lækkunar glúkagons samanborið við lyfleysu hvað varðar eftirfarandi þætti: Glúkagonsvörðun eftir máltíð um 29% [15;41].

### Magatæming

Semaglútíð veldur smávægilegri töf á magatæmingu fyrst eftir máltíð, með útsetningu fyrir paracetamoli (AUC<sub>0-1klst.</sub>) 31% [13; 46] lægri á fyrsta klukkuúmanum eftir máltíð, og með því skilar glúkósi sér hægar út í blóðrásina eftir máltíð.

### Fastandi blóðfitur og blóðfitur eftir máltíð

Samanborið við lyfleysu dró semaglútíð úr fastandi blóðþéttni þrigglýseríða um 19% [8; 28] og VLDL-kólesteróls (e. very low density lipoprotein, fituprótein með mjög lágan eðlismassa) um 20% [5; 33]. Einnig lækkaði svörum þrigglýseríða um 24% [9; 36] og VLDL-kólesteróls um 21% [7; 32] við mjög fituríkri máltíð. ApoB48 lækkaði bæði við fastandi ástand og eftir máltíð, við fastandi ástand um 25% [2; 42] og eftir máltíð um 30% [15; 43].

### Verkun og öryggi

Verkun og öryggi Rybelsus hafa verið metin í átta alþjóðlegum slembiröðuðum 3a-stigs samanburðarrannsóknnum. Meginmarkmiðið í sjö þessara rannsókna var að meta blóðsykurstjórnun, en meginmarkmið einnar rannsóknar var að meta niðurstöður fyrir hjarta- og æðakerfi.

Rannsóknirnar tóku til 8.842 slembiraðaðra sjúklinga með sykursýki af tegund 2 (5.169 fengu meðferð með semaglútíði), þ.m.t. 1.165 sjúklingar með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi. Meðalaldur sjúklinganna var 61 ár (á bilinu 18 til 92 ár), 40% sjúklinganna voru ≥ 65 ára og 8% voru ≥ 75 ára. Verkun semaglútíðs var borin saman við lyfleysu eða virk samanburðarlyf (sitagliptin, empagliflozin og liraglutíð).

Aldur, kyn, kynþáttur, þjóðerni, líkamsþyngd, líkamsþyngdarstuðull, tímalengd frá greiningu sykursýki, sjúkdómur í efri hluta meltingarveggar og skerðing á nýrnastarfsemi í upphafi höfðu engin áhrif á verkun semaglútíðs.

### PIONEER 1 – meðferð með einu lyfi

Í 26 vikna tvíblindri rannsókn var 703 sjúklingum með sykursýki af tegund 2, sem mataræði og hreyfing héldu illa í skefjum, slembiraðað til að fá 3 mg, 7 mg eða 14 mg af semaglútíði eða lyfleysu einu sinni á sólarhring.

**Tafla 2 Niðurstöður úr 26 vikna rannsókn með meðferð með einu lyfi þar sem semaglútíð var borið saman við lyfleysu (PIONEER 1)**

	Semaglútíð 7 mg	Semaglútíð 14 mg	Lyfleysa
Fullt greiningarmengi (N)	175	175	178
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Upphafsgildi	8,0	8,0	7,9
Breyting frá upphafsgildi <sup>1</sup>	-1,2	-1,4	-0,3
Mismunur gagnvart lyfleysu <sup>1</sup> [95% öryggisbil]	-0,9 [-1,1; -0,6]*	-1,1 [-1,3; -0,9]*	-
<b>Sjúklingar (%) sem náðu HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	69 <sup>§</sup>	77 <sup>§</sup>	31
<b>Fastandi blóðsykur (mmól/l)</b>			
Upphafsgildi	9,0	8,8	8,9
Breyting frá upphafsgildi <sup>1</sup>	-1,5	-1,8	-0,2
Mismunur gagnvart lyfleysu <sup>1</sup> [95% öryggisbil]	-1,4 [-1,9; -0,8] <sup>§</sup>	-1,6 [-2,1; -1,2] <sup>§</sup>	-
<b>Líkamsþyngd (kg)</b>			
Upphafsgildi	89,0	88,1	88,6

	Semaglútíð 7 mg	Semaglútíð 14 mg	Lyfleysa
Breyting frá upphafsgildi <sup>1</sup>	-2,3	-3,7	-1,4
Mismunur gagnvart lyfleysu <sup>1</sup> [95% öryggisbil]	-0,9 [-1,9; 0,1]	-2,3 [-3,1; -1,5]*	-

<sup>1</sup> Óháð því hvort meðferð var hætt eða byrjað var að gefa björgunarlyf (blandað mynsturlíkan með margföldum tilreikningi [pattern mixture model using multiple imputation]).

\* p<0,001 (óaðlagð, tvíhliða) fyrir yfirburði, leiðrétt fyrir margþættum samanburði (multiplicity). § p<0,05, ekki leiðrétt fyrir margþættum samanburði; fyrir „sjúklinga sem náðu HbA<sub>1c</sub> <7,0%“, p-gildið stendur fyrir líkindahlutfallið.

### PIONEER 2 – semaglútíð samanborið við empagliflozin, hvort tveggja í samsettri meðferð með metformini

Í opinni 52 vikna rannsókn var 822 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 slembiraðað til að fá 14 mg af semaglútíði einu sinni á sólarhring eða 25 mg af empagliflozini einu sinni á sólarhring, bæði í samsetningu með metformini.

**Tafla 3 Niðurstöður úr 52 vikna samanburðarrannsókn á semaglútíði og empagliflozini (PIONEER 2)**

	Semaglútíð 14 mg	Empagliflozin 25 mg
Fullt greiningarmengi (N)	411	410
<b>Vika 26</b>		
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Upphafsgildi	8,1	8,1
Breyting frá upphafsgildi <sup>1</sup>	-1,3	-0,9
Mismunur gagnvart empagliflozini <sup>1</sup> [95% öryggisbil]	-0,4 [-0,6; -0,3]*	-
<b>Sjúklingar (%) sem náðu HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	67 <sup>§</sup>	40
<b>Fastandi blóðsykur (mmól/l)</b>		
Upphafsgildi	9,5	9,7
Breyting frá upphafsgildi <sup>1</sup>	-2,0	-2,0
Mismunur gagnvart empagliflozini <sup>1</sup> [95% öryggisbil]	0,0 [-0,2; 0,3]	-
<b>Líkamsþyngd (kg)</b>		
Upphafsgildi	91,9	91,3
Breyting frá upphafsgildi <sup>1</sup>	-3,8	-3,7
Mismunur gagnvart empagliflozini <sup>1</sup> [95% öryggisbil]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
<b>Vika 52</b>		
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Breyting frá upphafsgildi <sup>1</sup>	-1,3	-0,9
Mismunur gagnvart empagliflozini <sup>1</sup> [95% öryggisbil]	-0,4 [-0,5; -0,3] <sup>§</sup>	-
<b>Sjúklingar (%) sem náðu HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	66 <sup>§</sup>	43
<b>Líkamsþyngd (kg)</b>		
Breyting frá upphafsgildi <sup>1</sup>	-3,8	-3,6
Mismunur gagnvart empagliflozini <sup>1</sup> [95% öryggisbil]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

<sup>1</sup> Óháð því hvort meðferð var hætt eða byrjað var að gefa björgunarlyf (blandað mynsturlíkan með margföldum tilreikningi [pattern mixture model using multiple imputation]).

\* p<0,001 (óaðlagð, tvíhliða) fyrir yfirburði, leiðrétt fyrir margþættum samanburði (multiplicity). § p<0,05, ekki leiðrétt fyrir margþættum samanburði; fyrir „sjúklinga sem náðu HbA<sub>1c</sub> <7,0%“, p-gildið stendur fyrir líkindahlutfallið.

### PIONEER 3 – semaglútíð samanborið við sitagliptin, hvort tveggja í samsettri meðferð með metformini eða metformini ásamt súlfónýlúrealyfi

Í 78 vikna tvíblindri rannsókn, með tveimur óaðgreinanlegum lyfleysum (e. double-dummy), var 1.864 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 slembiraðað til að fá 3 mg, 7 mg eða 14 mg af

semaglúttíði eða 100 mg af sitagliptini einu sinni á sólarhring. Öll lyfin voru í samsetningu með metformini einu sér eða metformini ásamt sulfónýlúrealyfi. Lækkanir á HbA<sub>1c</sub> og líkamsþyngd héldust út 78 vikna rannsóknartímabilið.

**Tafla 4 Niðurstöður úr 78 vikna samanburðarrannsókn á semaglúttíði og sitagliptini (PIONEER 3)**

	Semaglúttíð 7 mg	Semaglúttíð 14 mg	Sitagliptin 100 mg
Fullt greiningarmengi (N)	465	465	467
<b>Vika 26</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Upphafsgildi	8,4	8,3	8,3
Breyting frá upphafsgildi <sup>1</sup>	-1,0	-1,3	-0,8
Mismunur gagnvart sitagliptini <sup>1</sup> [95% öryggisbil]	-0,3 [-0,4; -0,1]*	-0,5 [-0,6; -0,4]*	-
<b>Sjúklingar (%) sem náðu HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	44 <sup>§</sup>	56 <sup>§</sup>	32
<b>Fastandi blóðsykur (mmól/l)</b>			
Upphafsgildi	9,4	9,3	9,5
Breyting frá upphafsgildi <sup>1</sup>	-1,2	-1,7	-0,9
Mismunur gagnvart sitagliptini <sup>1</sup> [95% öryggisbil]	-0,3 [-0,6; 0,0] <sup>§</sup>	-0,8 [-1,1; -0,5] <sup>§</sup>	-
<b>Líkamsþyngd (kg)</b>			
Upphafsgildi	91,3	91,2	90,9
Breyting frá upphafsgildi <sup>1</sup>	-2,2	-3,1	-0,6
Mismunur gagnvart sitagliptini <sup>1</sup> [95% öryggisbil]	-1,6 [-2,0; -1,1]*	-2,5 [-3,0; -2,0]*	-
<b>Vika 78</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Breyting frá upphafsgildi <sup>1</sup>	-0,8	-1,1	-0,7
Mismunur gagnvart sitagliptini <sup>1</sup> [95% öryggisbil]	-0,1 [-0,3; -0,0]	-0,4 [-0,6; -0,3] <sup>§</sup>	-
<b>Sjúklingar (%) sem náðu HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	39 <sup>§</sup>	45 <sup>§</sup>	29
<b>Líkamsþyngd (kg)</b>			
Breyting frá upphafsgildi <sup>1</sup>	-2,7	-3,2	-1,0
Mismunur gagnvart sitagliptini <sup>1</sup> [95% öryggisbil]	-1,7 [-2,3; -1,0] <sup>§</sup>	-2,1 [-2,8; -1,5] <sup>§</sup>	-

<sup>1</sup> Óháð því hvort meðferð var hætt eða byrjað var að gefa björgunarylf (blandað mynsturlíkan með margföldum tilreikningi [pattern mixture model using multiple imputation]).

\*p<0,001 (óaðlagað, tvíhliða) fyrir yfirburði, leiðrétt fyrir margþættum samanburði (multiplicity). <sup>§</sup> p<0,05, ekki leiðrétt fyrir margföldum samanburði; fyrir „sjúklinga sem náðu HbA<sub>1c</sub> <7,0%“, p-gildið stendur fyrir líkindahlutfallið.

***PIONEER 4 – semaglúttíð samanborið við liraglúttíð og lyfleysu, öll í samsettri meðferð með metformini eða metformini ásamt SGLT2-hemli***

Í 52 vikna tvíblindri rannsókn, með tveimur óaðgreinanlegum lyfleysum (e. double-dummy), var 711 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 slembiræðið til að fá 14 mg af semaglúttíði, 1,8 mg af liraglúttíði með inndælingu undir húð eða lyfleysu einu sinni á sólarhring. Öll lyfin voru í samsetningu með metformini eða metformini ásamt SGLT2-hemli.

**Tafla 5 Niðurstöður úr 52 vikna samanburðarrannsókn á semaglúttíði, liraglúttíði og lyfleysu (PIONEER 4)**

	Semaglúttíð 14 mg	Liraglúttíð 1,8 mg	Lyfleysa
Fullt greiningarmengi (N)	285	284	142
<b>Vika 26</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Upphafsgildi	8,0	8,0	7,9
Breyting frá upphafsgildi <sup>1</sup>	-1,2	-1,1	-0,2

	<b>Semaglútíð 14 mg</b>	<b>Liraglútíð 1,8 mg</b>	<b>Lyfleysa</b>
Mismunur gagnvart liraglútíð <sup>1</sup> [95% öryggisbil]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-	-
Mismunur gagnvart lyfleysu <sup>1</sup> [95% öryggisbil]	-1,1 [-1,2; -0,9]*	-	-
<b>Sjúklingar (%) sem náðu HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	68 <sup>§,a</sup>	62	14
<b>Fastandi blóðsykur (mmól/l)</b>			
Upphafsgildi	9,3	9,3	9,2
Breyting frá upphafsgildi <sup>1</sup>	-2,0	-1,9	-0,4
Mismunur gagnvart liraglútíð <sup>1</sup> [95% öryggisbil]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Mismunur gagnvart lyfleysu <sup>1</sup> [95% öryggisbil]	-1,6 [-2,0; -1,3] <sup>§</sup>	-	-
<b>Líkamsþyngd (kg)</b>			
Upphafsgildi	92,9	95,5	93,2
Breyting frá upphafsgildi <sup>1</sup>	-4,4	-3,1	-0,5
Mismunur gagnvart liraglútíð <sup>1</sup> [95% öryggisbil]	-1,2 [-1,9; -0,6]*	-	-
Mismunur gagnvart lyfleysu <sup>1</sup> [95% öryggisbil]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-
<b>Vika 52</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Breyting frá upphafsgildi <sup>1</sup>	-1,2	-0,9	-0,2
Mismunur gagnvart liraglútíð <sup>1</sup> [95% öryggisbil]	-0,3 [-0,5; -0,1] <sup>§</sup>	-	-
Mismunur gagnvart lyfleysu <sup>1</sup> [95% öryggisbil]	-1,0 [-1,2; -0,8] <sup>§</sup>	-	-
<b>Sjúklingar (%) sem náðu HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	61 <sup>§,a</sup>	55	15
<b>Líkamsþyngd (kg)</b>			
Breyting frá upphafsgildi <sup>1</sup>	-4,3	-3,0	-1,0
Mismunur gagnvart liraglútíð <sup>1</sup> [95% öryggisbil]	-1,3 [-2,1; -0,5] <sup>§</sup>	-	-
Mismunur gagnvart lyfleysu <sup>1</sup> [95% öryggisbil]	-3,3 [-4,3; -2,4] <sup>§</sup>	-	-

<sup>1</sup> Óháð því hvort meðferð var hætt eða byrjað var að gefa björgunarlyf (blandað mynsturlíkan með margföldum tilreikningi [pattern mixture model using multiple imputation]).

\* p<0,001 (óaðlagað, tvíhliða) fyrir yfirburði, leiðrétt fyrir margþættum samanburði (multiplicity). <sup>§</sup> p<0,05, ekki leiðrétt fyrir margþættum samanburði (multiplicity); fyrir „sjúklinga sem náðu HbA<sub>1c</sub> <7,0%“, p-gildið stendur fyrir líkindahlutfallið, <sup>a</sup> samanborið við lyfleysu.

***PIONEER 5 – semaglútíð samanborið við lyfleysu, hvort tveggja í samsettri meðferð með grunninsúlíni einu sér, metformíni og grunninsúlíni eða metformíni og/eða súlfónýlúrealýfi, hjá sjúklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi***

Í 26 vikna tvíblindri rannsókn var 324 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (eGFR 30-59 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) slembiraðað til að fá 14 mg af semaglútíði eða lyfleysu einu sinni á sólarhring. Rannsóknarlyfi var bætt við stöðuga skammtaáætlun sjúklingsins fyrir sykursýkilyf sem var í gildi fyrir rannsóknina.

**Tafla 6 Niðurstöður úr 26 vikna samanburðarrannsókn á semaglútíði og lyfleysu hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (PIONEER 5)**

	<b>Semaglútíð 14 mg</b>	<b>Lyfleysa</b>
Fullt greiningarmengi (N)	163	161
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Upphafsgildi	8,0	7,9
Breyting frá upphafsgildi <sup>1</sup>	-1,0	-0,2
Mismunur gagnvart lyfleysu <sup>1</sup>	-0,8 [-1,0; -0,6]*	-

	Semaglútið 14 mg	Lyfleysa
[95% öryggisbil]		
<b>Sjúklingar (%) sem náðu HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	58 <sup>§</sup>	23
<b>Fastandi blóðsykur (mmól/l)</b>		
Upphafsgildi	9,1	9,1
Breyting frá upphafsgildi <sup>1</sup>	-1,5	-0,4
Mismunur gagnvart lyfleysu <sup>1</sup> [95% öryggisbil]	-1,2 [-1,7; -0,6] <sup>§</sup>	-
<b>Líkamsþyngd (kg)</b>		
Upphafsgildi	91,3	90,4
Breyting frá upphafsgildi <sup>1</sup>	-3,4	-0,9
Mismunur gagnvart lyfleysu <sup>1</sup> [95% öryggisbil]	-2,5 [-3,2; -1,8] <sup>*</sup>	-

<sup>1</sup> Óháð því hvort meðferð var hætt eða byrjað var að gefa björgunarylf (blandað mynsturlíkan með margföldum tilreikningi [pattern mixture model using multiple imputation]).

<sup>\*</sup> p<0,001 (óaðlagað, tvíhliða) fyrir yfirburði, leiðrétt fyrir margþættum samanburði (multiplicity). <sup>§</sup> p<0,05, ekki leiðrétt fyrir margþættum samanburði (multiplicity); fyrir „sjúklinga sem náðu HbA<sub>1c</sub> <7,0%“, p-gildið stendur fyrir líkindahlutfallið.

***PIONEER 7 – semaglútið samanborið við sitagliptín, hvort tveggja í samsettri meðferð með metformíni, SGLT2-hemlum, súlfónýlúrealyfjum eða tíazólidíndíonlyfjum. Rannsókn með sveigjanlegri skammtaaðlögun***

Í opinni 52 vikna rannsókn var 504 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 slembiraðað til að fá semaglútið (sveigjanleg skammtaaðlögun með 3 mg, 7 mg og 14 mg einu sinni á sólarhring) eða 100 mg af sitagliptíni einu sinni á sólarhring. Öll lyfin voru í samsetningu með 1-2 blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku (metformín, SGLT2-hemlar, súlfónýlúrealyf eða tíazólidíndíonlyf). Semaglútiðskammturinn var aðlagður á 8 vikna fresti með hliðsjón af blóðsykursvörum og þoli sjúklings. 100 mg sitagliptínskammturinn var fastur skammtur. Verkun og öryggi semaglútiðs voru metin í viku 52.

Í viku 52 var hlutfall sjúklinga á meðferð með 3 mg af semaglútiði u.þ.b. 10%, u.þ.b. 30% voru á meðferð með 7 mg og u.þ.b. 60% á meðferð með 14 mg.

**Tafla 7 Niðurstöður úr 52 vikna rannsókn með sveigjanlegri skammtaaðlögun þar sem semaglútið var borið saman við sitagliptín (PIONEER 7)**

	Semaglútið Sveigjanlegur skammtur	Sitagliptín 100 mg
Fullt greiningarmengi (N)	253	251
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Upphafsgildi	8,3	8,3
Sjúklingar (%) sem náðu HbA <sub>1c</sub> <7,0% <sup>1</sup>	58 <sup>*</sup>	25
<b>Líkamsþyngd (kg)</b>		
Upphafsgildi	88,9	88,4
Breyting frá upphafsgildi <sup>1</sup>	-2,6	-0,7
Mismunur gagnvart sitagliptíni <sup>1</sup> [95% öryggisbil]	-1,9 [-2,6; -1,2] <sup>*</sup>	-

<sup>1</sup> Óháð því hvort meðferð var hætt (16,6% sjúklinga sem fengu sveigjanlegan skammt af semaglútiði og 9,2% sem fengu sitagliptín, þar sem rekja mátti 8,7% og 4,0%, í þeirri röð, til aukaverkana) eða byrjað var að gefa björgunarylf (blandað mynsturlíkan með margföldum tilreikningi [pattern mixture model using multiple imputation]).

<sup>\*</sup> p<0,001 (óaðlagað, tvíhliða) fyrir yfirburði, leiðrétt fyrir margþættum samanburði (multiplicity) (fyrir „sjúklinga sem náðu HbA<sub>1c</sub> <7,0%“, p-gildið stendur fyrir líkindahlutfallið).

***PIONEER 8 – semaglútið samanborið við lyfleysu, hvort tveggja í samsettri meðferð með insúlíni, með eða án metformíns***

Í 52 vikna tvíblindri rannsókn var 731 sjúklingi með sykursýki af tegund 2, sem insúlíngjöf hélt illa í skefjum (grunninsúlín, grunninsúlín/máltíðarinsúlín eða forblandað insúlín), með eða án metformíns, slembiraðað til að fá 3 mg, 7 mg eða 14 mg af semaglútiði eða lyfleysu einu sinni á sólarhring.

**Tafla 8 Niðurstöður úr 52 vikna samanburðarrannsókn á semaglúttíði og lyfleysu í samsetningu með insúlíni (PIONEER 8)**

	Semaglúttíð 7 mg	Semaglúttíð 14 mg	Lyfleysa
Fullt greiningarmengi (N)	182	181	184
<b>Vika 26 (hámarksskammtur insúlíns festur við upphafsgildi)</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Upphafsgildi	8,2	8,2	8,2
Breyting frá upphafsgildi <sup>1</sup>	-0,9	-1,3	-0,1
Mismunur gagnvart lyfleysu <sup>1</sup> [95% öryggisbil]	-0,9 [-1,1; -0,7]*	-1,2 [-1,4; -1,0]*	-
<b>Sjúklingar (%) sem náðu HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	43 <sup>§</sup>	58 <sup>§</sup>	7
<b>Fastandi blóðsykur (mmól/l)</b>			
Upphafsgildi	8,5	8,3	8,3
Breyting frá upphafsgildi <sup>1</sup>	-1,1	-1,3	0,3
Mismunur gagnvart lyfleysu <sup>1</sup> [95% öryggisbil]	-1,4 [-1,9; -0,8] <sup>§</sup>	-1,6 [-2,2; -1,1] <sup>§</sup>	-
<b>Líkamsþyngd (kg)</b>			
Upphafsgildi	87,1	84,6	86,0
Breyting frá upphafsgildi <sup>1</sup>	-2,4	-3,7	-0,4
Mismunur gagnvart lyfleysu <sup>1</sup> [95% öryggisbil]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-
<b>Vika 52 (insúlínskammtur án hámarks)<sup>+</sup></b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Breyting frá upphafsgildi <sup>1</sup>	-0,8	-1,2	-0,2
Mismunur gagnvart lyfleysu <sup>1</sup> [95% öryggisbil]	-0,6 [-0,8; -0,4] <sup>§</sup>	-0,9 [-1,1; -0,7] <sup>§</sup>	-
<b>Sjúklingar (%) sem náðu HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	40 <sup>§</sup>	54 <sup>§</sup>	9
<b>Líkamsþyngd (kg)</b>			
Breyting frá upphafsgildi <sup>1</sup>	-2,0	-3,7	0,5
Mismunur gagnvart lyfleysu <sup>1</sup> [95% öryggisbil]	-2,5 [-3,6; -1,4] <sup>§</sup>	-4,3 [-5,3; -3,2] <sup>§</sup>	-

<sup>1</sup> Óháð því hvort meðferð var hætt eða byrjað var að gefa björgunarylf (blandað mynsturlíkan með margföldum tilreikningi [pattern mixture model using multiple imputation]).

\* p<0,001 (óaðlagð, tvíhlíða) fyrir yfirburði, leiðrétt fyrir margþættum samanburði (multiplicity). <sup>§</sup> p<0,05, ekki leiðrétt fyrir margþættum samanburði (multiplicity); fyrir „sjúklinga sem náðu HbA<sub>1c</sub> <7,0%“, p-gildið stendur fyrir líkindahlutfallið.

<sup>+</sup> Heildardagsskammturinn af insúlíni var tölfræðilega marktækt minni með semaglúttíði en lyfleysu í viku 52.

### Mat á hjarta- og æðakerfi

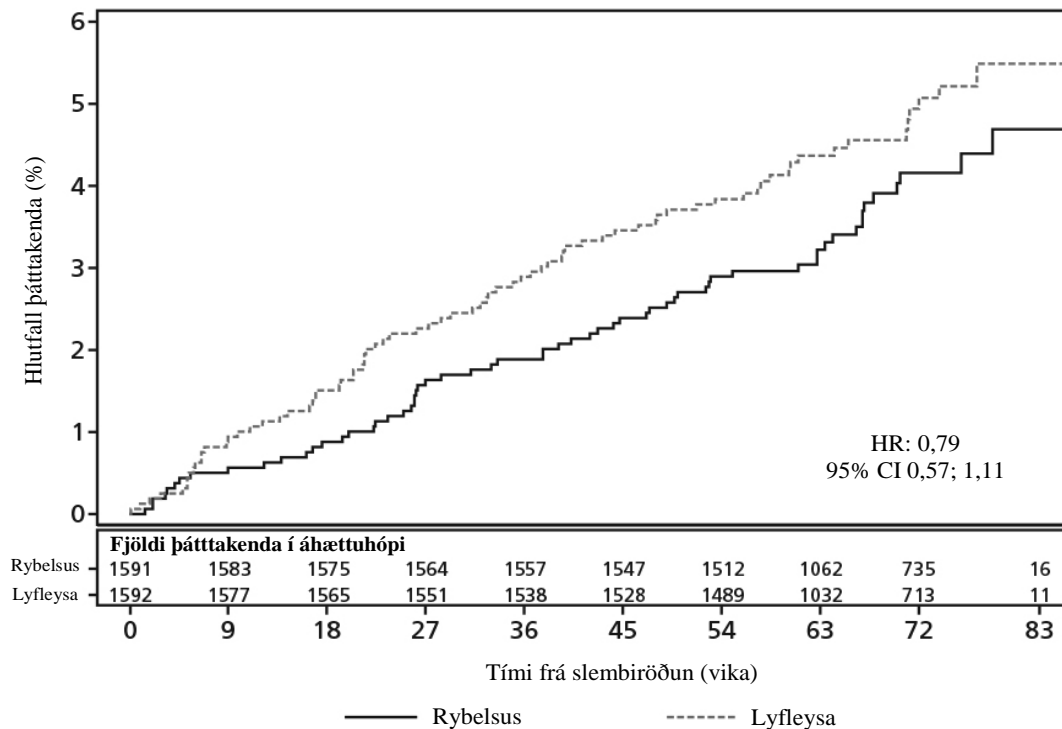
Í tvíblindri rannsókn (PIONEER 6), var 3.183 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og mikla hættu á hjarta- og æðasjúkdómum slembiraðað til að fá 14 mg af Rybelsus einu sinni á sólarhring eða lyfleysu til viðbótar við hefðbundna meðferð. Að miðgildi var fylgst með sjúklingunum í 16 mánuði.

Aðalendapunkturinn var tíminn frá slembiröðun og þar til alvarleg aukaverkun á hjarta eða æðar kom fyrst fram (MACE): dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki leiddi til dauða og heilaslag sem ekki leiddi til dauða.

Sjúklingar sem voru hæfir til þátttöku voru: 50 ára eða eldri, með staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm og/eða langvinnan nýrnasjúkdóm, eða 60 ára eða eldri, aðeins með áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdóma. Alls voru 1.797 sjúklingar (56,5%) með staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm án langvinnar nýrnasjúkdóms, 354 (11,1%) voru eingöngu með langvinnan nýrnasjúkdóm og 544 (17,1%) voru bæði með hjarta- og æðasjúkdóm og nýrnasjúkdóm. 488 sjúklingar (15,3%) voru aðeins með áhættuþætti

fyrir hjarta- og æðasjúkdóma. Meðalaldur við upphaf var 66 ár og 68% sjúklinganna voru karlmenn. Meðallengd þess tímabils sem sykursýki hafði varað hjá þátttakendum var 14,9 ár og meðallíkamsþyngdarstuðull var 32,3 kg/m<sup>2</sup>. Heilsufarssaga þáttakenda fól m.a. í sér heillaslag (11,7%) og hjartadrep (36,1%).

Heildarfjöldi fyrstu alvarlegu aukaverkana á hjarta eða æðar (MACE) var 137: 61 (3,8%) með semaglúttíði og 76 (4,8%) með lyfleysu. Samkvæmt greiningu á tímanum fram að fyrsta MACE var áhættuhlutfallið 0,79 [0,57; 1,11]<sub>95% CI</sub>.

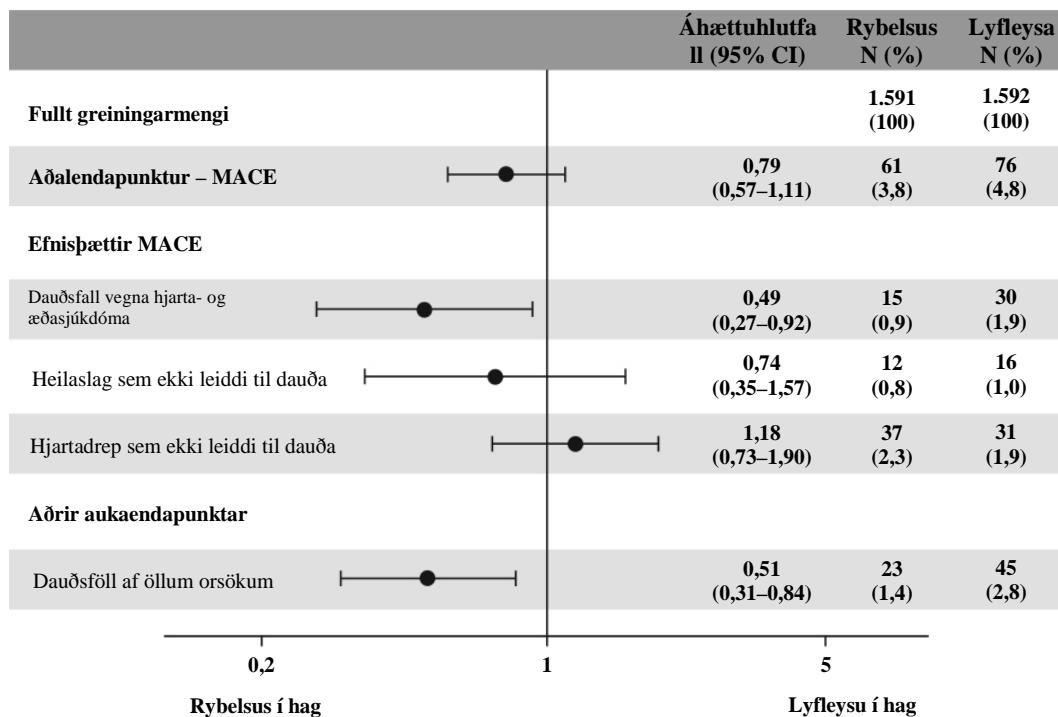


Graf yfir aðalniðurstöðu með uppsafnaðri tíðni (samsett af dauðsfalli af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrepum sem ekki leiddu til dauða og heillaslagi sem ekki leiddu til dauða) með dauðsfalli af öðrum orsökum en hjarta- og æðasjúkdómum sem samkeppnisáhættuþátt. Skammstafanir: CI: öryggisbil, HR: áhættuhlutfall

**Mynd 1 Uppsöfnuð tíðni fyrir fyrsta MACE-tilvik í PIONEER 6**

Meðferðaráhrifin fyrir samsetta aðalendapunktinn og þætti hans í PIONEER 6 rannsókninni eru sýnd á Mynd 2.





**Mynd 2 Meðferðaráhrif fyrir samsetta aðalendapunktinn, þætti hans og dauðsföll af öllum orsökum (PIONEER 6)**

### Líkamsþyngd

Í lok meðferðar höfðu 27-45% sjúklinganna sem fengu semaglú tíð náð þyngdartapi sem var  $\geq 5\%$  og 6-16% náðu þyngdartapi sem var  $\geq 10\%$ , samanborið við 12-39% og 2-8%, talið í sömu röð, af þeim sem fengu virkt samanburðarlyf.

### Blóðþrýstingur

Meðferð með semaglú tíði hafði lækkað slagbilsþrýsting um 2-7 mmHg.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Rybelsus hjá einum eða fleiri undirhópum barna við sykursýki af tegund 2 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahlvörf**

### Frásög

Semaglú tíð gefið um munn er með lága nýtingu og breytilegt frásög. Dagleg lyfjagjöf samkvæmt ráðlögðum skömmtum ásamt löngum helmingunartíma dregur úr sveiflum í útsetningu frá degi til dags.

Lyfjahlvörf semaglú tíðs hafa verið ítarlega greind hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með sykursýki af gerð 2. Eftir lyfjagjöf um munn náðist hámarksþéttni semaglú tíðs í plasma 1 klukkustund eftir gjöf. Útsetning við jafnvægi náðist 4–5 vikum eftir að gjöf skammts einu sinni á sólarhring hófst. Hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 var meðalþéttni við jafnvægi u.þ.b. 6,7 nmól/l með 7 mg af semaglú tíði og 14,6 nmól/l með 14 mg af semaglú tíði, hjá 90% einstaklinga sem fengu semaglú tíð 7 mg var meðalþéttni á bilinu 1,7 til 22,7 nmól/l og hjá 90% einstaklinga sem fengu semaglú tíð 14 mg var meðalþéttni á bilinu 3,7 til 41,3 nmól/l. Altæk útsetning fyrir semaglú tíði jókst í samræmi við skammtastærð.

Byggt á *in vitro* gögnum auðveldar salcaproznatríum frásog semaglútíðs. Frásog semaglútíðs fer að mestu leyti fram í maga.

Áætlað aðgengi semaglútíðs er um 1% eftir lyfjagjöf með inntöku. Mikill breytileiki var á frásogi milli einstaklinga (breytistuðull var um það bil 100%). Mat á breytileika á aðgengi innan einstaklings var ekki áreiðanlegt.

Frásog semaglútíðs minnkar ef lyfið er tekið með mat eða miklu magni af vatni. Lengri fasta eftir skammt leiðir til meira frásogs.

### Dreifing

Áætlað heildardreifingarrúmmál er um það bil 8 l hjá einstaklingum með sykursýki af tegund 2. Semaglútíð er að mestu leyti bundið plasmapróteinum (>99%).

### Umbrot

Semaglútíð umbrotnar með próteinsundrandi klofningi á meginkeðju peptíðsins og beta-oxun á hliðarkeðju fitusýrunnar í framhaldi. Talið er að ensím sem kallast hlutlaus endopeptíðasi (neutral endopeptidase, NEP) eigi þátt í umbrotum semaglútíðs.

### Brotthvarf

Helstu útskilnaðarleiðir semaglútíð-tengds efnis eru með þvagi og hægðum. Um það bil 3% af frásogaða skammtinum skildust út sem óbreytt semaglútíð í þvagi.

Þar sem helmingunartími brotthvarfs er u.þ.b. 1 vika verður semaglútíð til staðar í blóðrásinni í um það bil 5 vikur eftir síðasta skammt. Úthreinsun semaglútíðs hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 er u.þ.b. 0,04 l/klst.

### Skipti milli lyfjagjafar um munn og inndælingar undir húð

Ekki er hægt að álykta auðveldlega um áhrif þess að skipta milli lyfjagjafar um munn og inndælingar undir húð vegna mikils breytileika í lyfjahvörfum semaglútíðs til inntöku. Útsetning eftir semaglútíð 14 mg einu sinni á dag um munn er sambærileg við 0,5 mg semaglútíð inndælingu undir húð einu sinni í viku. Ekki er til skammtur til inntöku af semaglútíði sem jafngildir 1,0 mg af semaglútíði til inndælingar undir húð.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Aldur hafði engin áhrif á lyfjahvörf semaglútíðs samkvæmt niðurstöðum úr klínískum rannsóknum, sem náðu til sjúklinga allt að 92 ára.

#### *Kyn*

Kyn hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf semaglútíðs.

#### *Kynþáttur og þjóðerni*

Kynþáttur (hvítir, svartir eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna, asískir) og þjóðerni (spænskir eða rómanskir eða ekki af þeim uppruna) höfðu engin áhrif á lyfjahvörf semaglútíðs.

#### *Líkamsþyngd*

Líkamsþyngd hafði áhrif á útsetningu fyrir semaglútíði. Hærri líkamsþyngd tengdist minni útsetningu. Semaglútíð veitti fullnægjandi altæka útsetningu á líkamsþyngdarbilinu 40-188 kg, sem lagt var mat á í klínísku rannsóknunum.

### *Skert nýrnastarfsemi*

Skert nýrnastarfsemi hafði ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahlvörf semaglútíðs. Í rannsókn með skammti af semaglútíði sem gefinn var einu sinni á sólarhring í 10 daga samfleytt voru lyfjahlvörf semaglútíðs metin hjá sjúklingum með vægt, í meðallagi eða verulega skerta nýrnastarfsemi og hjá sjúklingum með nýmasjúkdóm á lokastigi sem voru í skilun, samanborið við þátttakendur með eðlilega nýrnastarfsemi. Sömuleiðis var sýnt fram á þetta hjá þátttakendum með sykursýki af tegund 2 og skerta nýrnastarfsemi, samkvæmt niðurstöðum úr 3a. stigs rannsóknum.

### *Skert lifrarstarfsemi*

Skert lifrarstarfsemi hafði ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahlvörf semaglútíðs. Lyfjahlvörf semaglútíðs voru metin í rannsókn með skammti af semaglútíði sem gefinn var einu sinni á sólarhring í 10 daga samfleytt hjá sjúklingum með vægt, í meðallagi eða verulega skerta lifrarstarfsemi, samanborið við þátttakendur með eðlilega lifrarstarfsemi.

### *Sjúkdómur í efri hluta meltingarvegar*

Sjúkdómur í efri hluta meltingarvegar (langvinn magabólga og/eða vélindabakflæði) hafði ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahlvörf semaglútíðs. Lyfjahlvörfin voru metin hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2, með eða án sjúkdóms í efri hluta meltingarvegar, sem fengu skammt af semaglútíði einu sinni á sólarhring í 10 daga samfleytt. Sömuleiðis var sýnt fram á þetta hjá þátttakendum með sykursýki af tegund 2 og sjúkdóm í efri hluta meltingarvegar samkvæmt niðurstöðum úr 3a. stigs rannsóknum.

### *Börn*

Semaglútíð hefur ekki verið rannsakað hjá börnum.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta eða eiturverkunum á erfðæfni.

C-frumuæxli í skjaldkirtli, sem ekki voru banvæn og finnast hjá nagdýrum, eru áhrif sem tengjast öllum lyfjaflokknum (e. class effect) fyrir GLP-1 viðtakaörva. Í tveggja ára rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum í rottum og músum olli semaglútíð myndun C-frumuæxla í skjaldkirtli við klínískt marktækar útsetningar. Önnur meðferðartengd æxli hafa ekki fundist. C-frumuæxlin í nagdýrum eru af völdum sértæks ferlis sem miðlað er af GLP-1 viðtaka og hefur ekki eiturverkanir á erfðæfni og nagdýr eru sérstaklega viðkvæm fyrir. Líklega hefur þetta litla þýðingu fyrir menn, en þó er ekki hægt að útiloka alveg að þetta skipti máli.

Semaglútíð hafði ekki áhrif á þörun eða frjósemi karldýra í frjósemisrannsóknum á rottum. Hjá kvenkyns rottum kom fram aukning á lengd tímgunarhrings og lítilsháttar fækkun *gulbúa* (egglos) við skammta sem tengjast þyngdartapi móður.

Í rannsóknum á þroska fósturvísa/fóstra hjá rottum olli semaglútíð fósturskemmandi verkun við útsetningu sem var undir klínískri þýðingu. Semaglútíð olli greinilegri lækkun á líkamsþyngd móður og skerðingu á lífslíkum og vexti fósturvísa. Hjá fóstrum komu fram miklar vanskapanir á beinagrind og innri líffærum, þar með talin áhrif á löng bein, rif, hryggjarliði, hala, blóðæðar og heilahólf. Mat á verkunarhætti gaf til kynna að eiturverkanirnar á fósturvísa hafi falið í sér GLP-1 viðtakamiðlaða skerðingu á næringarefnum til fóstursins um gulubelg (e. yolk sac) rottunnar. Þar sem líffærafræði og starfsemi í gulubelg er mjög mismunandi milli tegunda og vegna skorts á tjáningu GLP-1 viðtaka í gulubelg þrímata sem ekki eru menn, er talið ólíklegt að þessi verkunarháttur hafi þýðingu fyrir menn. Þó er ekki hægt að útiloka bein áhrif semaglútíðs á fóstur.

Í rannsóknum á eiturverkunum á þroska hjá kaninum og *cynomolgus* öpum kom fram aukning fósturláta og lítillga aukin tíðni afbrigðileika hjá fóstrum við útsetningu með klíníska þýðingu. Niðurstöðurnar tengdust töluverðu þyngdartapi móður sem nam allt að 16%. Ekki er þekkt hvort þessi áhrif tengist minni fæðuneyslu móður sem bein afleiðing af áhrifum GLP-1.

Vöxtur og þroski eftir fæðingu var metinn hjá *cynomolgus* öpum. Ungarnir voru aðeins minni við fæðingu en náðu sér meðan á mjólkurskeiði stóð.

Hjá ungum rottum olli semaglútfíð seinkun á kynþroska hjá bæði karl- og kvendýrum. Þessi seinkun hafði engin áhrif á frjósemi og æxlunargetu beggja kynja eða á getu kvendýra til að viðhalda þungun.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Salcaproizatnatríum  
Povidon K90  
Sellulósi, örkristallaður  
Magnesíumsterat

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

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

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í upprunalegum þynnupakningum til varnar gegn ljósi og raka. Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Ál/álþynnur.

Pakkingastærðir með 3 mg töflum: 10, 30, 60, 90 og 100 töflur.

Pakkingastærðir með 7 mg töflum: 10, 30, 60, 90 og 100 töflur.

Pakkingastærðir með 14 mg töflum: 10, 30, 60, 90 og 100 töflur.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 3.apríl 2020

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG  
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,  
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI  
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.



**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

Rybelsus 3 mg töflur  
semaglutid

#### 2. VIRKT EFNI

Hver tafla inniheldur 3 mg semaglutid

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur natríum.  
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 töflur  
30 töflur  
60 töflur  
90 töflur  
100 töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun  
Til inntöku  
Hvernig taka á Rybelsus  
Takið á fastandi maga hvenær dagsins sem er  
Takið töfluna í heilu lagi með vatnssopa (allt að 120 ml). Ekki má skipta, mylja eða tyggja  
Bíðið í 30 mínútur að minnsta kosti áður en þið borðið, drekkið eða takið önnur lyf

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum þynnupakningum til varnar gegn ljósi og raka

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rybelsus 3 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Rybelsus 3 mg töflur  
semaglutid

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novo Nordisk A/S

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

Rybelsus 7 mg töflur  
semaglutid

#### 2. VIRKT EFNI

Hver tafla inniheldur 7 mg semaglutid

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur natríum.  
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 töflur  
30 töflur  
60 töflur  
90 töflur  
100 töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun  
Til inntöku  
Hvernig taka á Rybelsus  
Takið á fastandi maga hvenær dagsins sem er  
Takið töfluna í heilu lagi með vatnssopa (allt að 120 ml). Ekki má skipta, mylja eða tyggja  
Bíðið í 30 mínútur að minnsta kosti áður en þið borðið, drekkið eða takið önnur lyf

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum þynnupakningum til varnar gegn ljósi og raka

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rybelsus 7 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Rybelsus 7 mg töflur  
semaglutid

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novo Nordisk A/S

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

Rybelsus 14 mg töflur  
semaglutid

#### 2. VIRKT EFNI

Hver tafla inniheldur 14 mg semaglutid

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur natríum.  
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 töflur  
30 töflur  
60 töflur  
90 töflur  
100 töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun  
Til inntöku  
Hvernig taka á Rybelsus  
Takið á fastandi maga hvenær dagsins sem er  
Takið töfluna í heilu lagi með vatnssopa (allt að 120 ml). Ekki má skipta, mylja eða tyggja  
Bíðið í 30 mínútur að minnsta kosti áður en þið borðið, drekkið eða takið önnur lyf

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum þynnupakningum til varnar gegn ljósi og raka

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rybelsus 14 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Rybelsus 14 mg töflur  
semaglutid

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novo Nordisk A/S

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

**Rybelsus 3 mg töflur**  
**Rybelsus 7 mg töflur**  
**Rybelsus 14 mg töflur**  
semaglú tíð (semaglutid)

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

### **Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### **Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Rybelsus og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að taka Rybelsus
3. Hvemig taka á Rybelsus
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvemig geyma á Rybelsus
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### **1. Upplýsingar um Rybelsus og við hverju það er notað**

Rybelsus inniheldur virka efnið semaglú tíð. Það er lyf sem er notað til að minnka magn blóðsykurs.

Rybelsus er notað til að meðhöndla fullorðna (18 ára og eldri) með sykursýki af tegund 2 þegar mataræði og hreyfing er ekki nóg:

- eitt og sér – þegar þú getur ekki notað metformin (annað sykursýkislyf) eða
- með öðrum sykursýkislyfjum – þegar hin lyfin nægja ekki til að stjórna blóðsykrinum. Þetta geta verið lyf til inntöku eða lyf sem gefin eru með inndælingu, svo sem insúlín.

Mikilvægt er að halda áfram að fylgja áætlunum um mataræði og hreyfingu samkvæmt samkomulagi við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

#### **Hvað er sykursýki af tegund 2?**

Sykursýki af tegund 2 er sjúkdómur þar sem líkaminn myndar ekki nóg insúlín, og það insúlín sem líkaminn myndar lækkar ekki blóðsykur eins og það ætti að gera. Í sumum tilfellum gæti líkaminn myndað of mikinn blóðsykur. Ef blóðsykur hækkar og er of hár í langan tíma getur það leitt til skaðlegra áhrifa, t.d. hjartavandamála, nýrnasjúkdóma, augnsjúkdóma og lélegs blóðflæðis í útlimum. Því er mikilvægt að halda blóðsykri innan eðlilegra marka.

#### **2. Áður en byrjað er að taka Rybelsus**

##### **Ekki má taka Rybelsus**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir semaglú tíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

## **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Rybelsus er tekið.

### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skaltu skrá heiti og lotunúmer (tilgreint á öskjunni og þynnunni) lyfsins sem þú ert að taka og gefa upp þessar upplýsingar ef þú tilkynnir aukaverkanir.

### Almennt:

Lyfið er ekki það sama og insúlín og ekki má nota það ef:

- þú ert með sykursýki af tegund 1 (líkaminn framleiðir ekki insúlín)
- þú færð ketónblóðsýringu af völdum sykursýki. Þetta er fylgikvilli sykursýki sem lýsir sér með háum blóðsykri, öndunarerfiðleikum, ruglástandi, miklum þorsta, sætri lykt af andardrætti eða sætu bragði eða málmbragði í munni.

### Vandamál í maga og þörmum og ofþornun

Meðan á meðferð með lyfinu stendur geturðu fundið fyrir ógleði eða uppköstum eða fengið niðurgang. Þessar aukaverkanir geta leitt til ofþornunar (vökvataps). Mikilvægt er að þú drekkir nóg af vökva til að koma í veg fyrir ofþornun. Þetta er sérstaklega mikilvægt ef þú ert með nýrnasjúkdóm. Leitaðu ráða hjá læknum ef þú ert með spurningar eða áhyggjur.

### Mikill og viðvarandi magaverkur sem er hugsanlega af völdum bólgu í brisi

Ef þú finnur fyrir miklum og viðvarandi verkjum á kviðsvæðinu – leitaðu tafarlaust til læknis þar sem þetta gætu verið einkenni um bólgu í brisi (bráðabrisbólgu).

### Lágur blóðsykur (blóðsykursfall)

Notkun súlfónýlúrealyfs eða insúlíns samhliða Rybelsus getur aukið hættuna á lágum blóðsykri (blóðsykursfalli). Sjá upplýsingar um viðvörðunareinkenni blóðsykursfalls í kafla 4.

Læknirinn gæti beðið þig að mæla magn blóðsykurs. Það hjálpar honum að ákveða hvort breyta þurfi skammtinum af súlfónýlúrealyfi eða insúlíninu til að draga úr hættu á lágum blóðsykri.

### Augnsjúkdómur af völdum sykursýki (sjónukvilli)

Hraðar úrbætur á blóðsykurstjórn geta leitt til þess að augnsjúkdómur af völdum sykursýki versni tímabundið. Leitaðu ráða hjá læknum ef þú ert með augnsjúkdóm af völdum sykursýki og finnur fyrir augnvandamálum á meðan þú tekur þetta lyf.

### Svörun við meðferð

Ef svörun við meðferð með semaglú tíði er minni en gert var ráð fyrir getur það verið af völdum lítils frásogs (flutningur lyfs frá meltingarvegi út í blóðið) vegna breytileika í frásogi og lágrar nýtingar. Fylgja skal leiðbeiningum í kafla 3 til að ná sem bestri verkun semaglútíðs.

### **Börn og unglingar**

Notkun lyfsins er ekki ráðlögð hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára þar sem öryggi og verkun hjá þessum aldurshópi hafa ekki verið staðfest.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Rybelsus**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn sérstaklega vita um önnur lyf sem innihalda eitthvað af eftirfarandi:

- levotyroxin sem er notað við skjaldkirtilssjúkdómi. Þetta er vegna þess að læknirinn gæti þurft að fylgjast með skjaldkirtilsgildum þínum ef þú tekur Rybelsus ásamt levotyroxini.
- warfarin eða svipuð lyf til inntöku sem draga úr blóðstorknun (segavamarlyf til inntöku). Það gæti þurft að framkvæma tíðari blóðprufur til að athuga hversu hratt blóðið storknar.
- Ef þú notar insúlín mun læknirinn segja þér hvernig eigi að minnka skammta insúlíns og ráðleggja þér að mæla blóðsykurinn oft, til að koma í veg fyrir blóðsykurshækkun og

ketónblóðsýringu af völdum sykursýki (fylgikvilli sykursýki sem kemur fram þegar líkaminn getur ekki brotið niður glúkósa vegna þess að það er ekki nægilegt magn insúlíns til staðar).

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er tekið.

Ekki má nota lyfið á meðgöngu þar sem ekki er vitað hvort það hefur áhrif á ófætt barn. Þar af leiðandi er mælt með notkun getnaðarvarna meðan á töku lyfsins stendur. Ef þú vilt verða barnshafandi skaltu ræða við læknum um hvernig skuli breyta meðferðinni vegna þess að þú átt að hætta að nota lyfið að minnsta kosti 2 mánuðum áður. Ef þú verður þunguð meðan þú notar lyfið skaltu ræða strax við læknum þar sem hann þarf að breyta meðferðinni.

Ekki nota lyfið meðan á brjóstgjöf stendur þar sem ekki er vitað hvort það skilst út í brjóstamjólk.

### **Akstur og notkun véla**

Ólíklegt er að Rybelsus hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Sumir sjúklingar geta fundið fyrir sundli meðan á töku Rybelsus stendur. Gæta skal sérstakrar varúðar við akstur og notkun véla ef þú finnur fyrir sundli. Ræddu við læknum fyrir frekari upplýsingar.

Notkun lyfsins samhliða súlfónýlúrealyfi eða insúlíni getur leitt til lágs blóðsykurs (blóðsykursfalls) sem getur dregið úr einbeitingarhæfni. Ekki aka eða nota vélar ef þú finnur fyrir einhverjum einkennum blóðsykursfalls. Sjá upplýsingar um aukna hættu á lágum blóðsykri í kafla 2, „Varnaðarorð og varúðarreglur“ og viðvörunareinkenni blóðsykursfalls í kafla 4. Ræddu við læknum til að fá frekari upplýsingar.

### **Rybelsus inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur 23 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverri töflu. Þetta jafngildir 1% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

## **3. Hvernig nota á Rybelsus**

Notið lyfið alltaf eins og lækningin hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig taka á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

### **Hve mikið á að taka**

- Upphafsskammturinn er ein 3 mg tafla einu sinni á sólarhring í einn mánuð.
- Eftir einn mánuð mun lækningin auka skammtinn í 7 mg einu sinni á sólarhring.
- Lækningin gæti aukið skammtinn í 14 mg einu sinni á sólarhring ef ekki er hægt að stjórna blóðsykrinum nægilega vel með 7 mg skammti einu sinni á sólarhring.

Lækningin ávísar lyfinu í þeim styrkleika sem hentar þér. Ekki breyta skammtinum nema lækningin segi þér að gera það. Ekki er ráðlagt að taka tvær 7 mg töflur til að ná fram áhrifum einnar 14 mg töflu, þar sem það hefur ekki verið rannsakað.

### **Hvernig taka á þetta lyf**

- Taktu Rybelsus töfluna á fastandi maga hvenær dagsins sem er.
- Gleyptu Rybelsus töfluna í heilu lagi með vatnssopa (allt að 120 ml). Ekki má skipta, mylja eða tyggja töfluna þar sem ekki er vitað hvort slíkt hafi áhrif á frásog semaglútíðs (flutning lyfsins frá maga yfir í blóðið).
- Þegar þú hefur tekið inn Rybelsus töfluna skaltu bíða a.m.k. í 30 mínútur áður en þú neytir fyrsta matar eða drykkjar dagsins eða tekur inn önnur lyf. Ef beðið er skemur en 30 mínútur minnkar frásog semaglútíðs.

### **Ef tekinn er stærri skammtur af Rybelsus en mælt er fyrir um**

Ef tekinn er stærri skammtur af Rybelsus en mælt er fyrir um skaltu ræða strax við lækinn. Þú gætir fengið aukaverkanir eins og ógleði.

### **Ef gleymist að taka Rybelsus**

Ef þú gleymir að taka skammt skaltu sleppa skammtinum sem þú gleymdir og taka venjulegan skammt daginn eftir.

### **Ef hætt er að taka Rybelsus**

Ekki skal hætta að nota lyfið án þess að ráðfæra sig við lækni. Ef notkun þess er hætt geta blóðsykursgildin hækkað.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

### **Alvarlegar aukaverkanir**

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- fylgikvillar augnsjúkdóms af völdum sykursýki (sjónukvilli). Þú skalt láta lækinn vita ef þú finnur fyrir augnvandamálum, svo sem breytingum á sjón, meðan á meðferð með lyfinu stendur.

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi). Þú verður að leita læknishjálpar tafarlaust og láta lækinn strax vita ef þú færð einkenni eins og öndunarerfiðleika, þrota í andliti og hálsi, hvæsandi öndun, hraðan hjartslátt, föla og kalda húð, svimatilfinningu eða þröttleysi.
- bólga í brisi (bráð brisbólga) sem getur valdið verulegum maga- og bakverkjum sem hverfa ekki. Leitaðu tafarlaust til læknis ef þú færð slík einkenni.

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Þarmateppa, sem er alvarleg hægdátrekja með viðbótareinkennum eins og magaverk, uppþembu, uppköstum og fleiri.

### **Aðrar aukaverkanir**

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- ógleði – hún hættir yfirleitt með tímanum
- niðurgangur – hann hættir yfirleitt með tímanum
- lágur blóðsykur (blóðsykursfall) þegar lyfið er notað samhliða súlfónýlúrealyfjum eða insúlíni. Læknirinn gæti minnkað skammta þessara lyfja áður en þú byrjar að nota þetta lyf.

Viðvörunareinkenni blóðsykursfalls geta birst skyndilega. Þau geta m.a. verið: kaldur sviti, köld og föl húð, höfuðverkur, hraður hjartsláttur, ógleði eða mikil svengdartilfinning, breytingar á sjón, syfja eða þröttleysi, taugaóstyrkur, kvíði eða rugl, einbeitingarörðugleikar eða skjálfti.

Læknirinn segir þér hvernig á að meðhöndla blóðsykursfall og hvernig skal bregðast við þessum viðvörunareinkennum.

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- lágur blóðsykur (blóðsykursfall) þegar þetta lyf er notað samhliða sykursýkislyfjum til inntöku öðrum en súlfónýlúrealyfi eða insúlíni
- uppköst
- magakveisa eða meltingartruflanir
- magabólga – einkennin eru m.a. magaverkur, ógleði eða uppköst



- bakflæði eða brjóstsviði – einnig kallað maga- og vélindabakflæði
- magaverkur
- magapemba
- hægðatregða
- þreyta
- minnkuð matarlyst
- vindgangur
- hækkun brisensíma (t.d. lípasa og amýlasa) sem kemur fram í blóðprufum
- sundl.

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- þyngdartap
- gallsteinar
- ropi
- hraður púls
- ofnæmisviðbrögð t.d. útbrot, kláði og ofsakláði
- seinkuð magatæming
- breytt bragð af mat og drykk.

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Rybelsus

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka. Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Rybelsus inniheldur

- Virka innihaldsefnið er semaglútíð. Hver tafla inniheldur 3, 7 eða 14 mg semaglútíð.
- Önnur innihaldsefni eru salcaprozatnatríum, póvidón K90, örkristallaður sellulósi, magnesíumsterat.

### Lýsing á útliti Rybelsus og pakkningastærðir

Rybelsus 3 mg töflur eru hvítar til ljósgular og sporöskjulaga (7,5 mm x 13,5 mm). Þær eru merktar með „3“ á annarri hliðinni og „novo“ á hinn hliðinni.

Rybelsus 7 mg töflur eru hvítar til ljósgular og sporöskjulaga (7,5 mm x 13,5 mm). Þær eru merktar með „7“ á annarri hliðinni og „novo“ á hinn hliðinni.

Rybelsus 14 mg töflur eru hvítar til ljósgular og sporöskjulaga (7,5 mm x 13,5 mm). Þær eru merktar með „14“ á annarri hliðinni og „novo“ á hinn hliðinni.

3 mg, 7 mg og 14 mg töflur eru í ál/álþynnuspjöldum í pakkningastærðum með 10, 30, 60, 90 og 100 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar í þínu landi.

**Markaðsleyfishafi og framleiðandi**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu/>

#### **VIÐAUKI IV**

### **VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGU Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFANNA**

## **Vísindalegar niðurstöður**

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir semaglú tíð eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Í ljósi fyrirbyggjandi gagna um milliverkun milli semaglú tíðs og kúmarínafleiða úr aukaverkanatilkyningum þ.m.t. sex tilvikum með náin tímatengsl, eitt tilvik þar sem einkenni gengu til baka þegar lyfjagjöf var hætt og eitt tilvik þar sem einkenni gengu til baka þegar lyfjagjöf var hætt og einkenni komu aftur þegar lyfjagjöf var hafin að nýju, telur PRAC að orsakasambandi milli semaglú tíðs og milliverkunar við kúmarínafleiður sé að minnsta kosti raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda semaglú tíð í samræmi við það.

Í ljósi fyrirbyggjandi gagna um þarmateppu úr birtum greinum og aukaverkanatilkyningum þ.m.t. 17 tilvikum með náin tímatengsl, tíu tilvik þar sem einkenni gengu til baka þegar lyfjagjöf var hætt og eitt tilvik þar sem einkenni gengu til baka þegar lyfjagjöf var hætt og einkenni komu aftur þegar lyfjagjöf var hafin að nýju, telur PRAC að orsakasambandi milli semaglú tíðs og þarmateppu sé að minnsta kosti raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda semaglú tíð í samræmi við það.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CHMP heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

### **Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna**

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir semaglú tíð telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda semaglú tíð sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.