

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Rybelsus 3 mg tablett  
Rybelsus 7 mg tablett  
Rybelsus 14 mg tablett

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### Rybelsus 3 mg tablett

Hver tablett inneholder 3 mg semaglutid\*.

### Rybelsus 7 mg tablett

Hver tablett inneholder 7 mg semaglutid\*.

### Rybelsus 14 mg tablett

Hver tablett inneholder 14 mg semaglutid\*.

\*human glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)-analog fremstilt i *Saccharomyces cerevisiae*-celler ved rekombinant DNA-teknologi.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett, uansett styrke av semaglutid, inneholder 23 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

### Rybelsus 3 mg tablett

Hvit til lysegul oval tablett (7,5 mm x 13,5 mm) med "3" preget på den ene siden og "novo" på den andre siden.

### Rybelsus 7 mg tablett

Hvit til lysegul oval tablett (7,5 mm x 13,5 mm) med "7" preget på den ene siden og "novo" på den andre siden.

### Rybelsus 14 mg tablett

Hvit til lysegul oval tablett (7,5 mm x 13,5 mm) med "14" preget på den ene siden og "novo" på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Rybelsus er indisert til behandling av voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 for å forbedre glykemisk kontroll som tillegg til diett og fysisk aktivitet

- som monoterapi når metformin er vurdert uegnet grunnet intoleranse eller kontraindikasjoner
- i kombinasjon med andre legemidler til behandling av diabetes.

For resultater fra studier vedrørende kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll, kardiovaskulære hendelser og populasjoner som ble undersøkt, se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Startdosen er 3 mg semaglutid én gang daglig i én måned. Etter én måned skal dosen økes til en vedlikeholdsdose på 7 mg én gang daglig. Etter minst én måned med en dose på 7 mg én gang daglig, kan dosen økes til en vedlikeholdsdose på 14 mg én gang daglig for å bedre den glykemiske kontrollen ytterligere.

Maksimal anbefalt daglig enkeltdose av semaglutid er 14 mg. Inntak av to 7 mg tabletter for å oppnå effekten av en dose på 14 mg har ikke blitt undersøkt og anbefales derfor ikke.

For informasjon om bytte mellom oral semaglutid og subkutan (s.c.) semaglutid, se pkt. 5.2.

Når semaglutid brukes i kombinasjon med metformin og/eller en SGLT2-hemmer (natriumglukose-kotransportør 2-hemmer) eller tiazolidindion, kan man fortsette med den gjeldende dosen av metformin og/eller SGLT2-hemmer eller tiazolidindion.

Når semaglutid brukes i kombinasjon med et sulfonylureapreparat eller med insulin, kan det vurderes å redusere dosen av sulfonylurea eller insulin for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.4 og 4.8).

Egenmåling av blodglukose er ikke nødvendig for å justere dosen av semaglutid. Egenmåling av blodglukose er nødvendig for å justere dosen av sulfonylurea og insulin, spesielt når behandling med semaglutid startes opp og insulin reduseres. En trinnvis tilnærming til dosereduksjon av insulin anbefales.

#### *Glemt dose*

Dersom en dose glemmes, skal den glemte dosen utelates, og den neste dosen skal tas neste dag.

#### Spesielle populasjoner

##### *Eldre*

Det er ikke nødvendig med dosejustering på grunnlag av alder. Erfaring med behandling av pasienter  $\geq 75$  år er begrenset (se pkt. 5.2).

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Erfaring med bruk av semaglutid hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er begrenset. Semaglutid anbefales ikke hos pasienter med terminal nyresykdom (se pkt. 5.2).

### *Nedsatt leverfunksjon*

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Erfaring med bruk av semaglutid hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er begrenset. Forsiktighet bør utvises ved behandling av disse pasientene med semaglutid (se pkt. 5.2).

### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av Rybelsus hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Rybelsus er en tablett til oral bruk én gang daglig.

- Dette legemidlet skal tas på tom mage når som helst på dagen.
- Legemidlet skal svelges helt med en slurk vann (opptil et halvt glass vann tilsvarende 120 ml). Tablettene skal ikke deles, knuses eller tygges, da det ikke er kjent om dette påvirker absorpsjon av semaglutid.
- Pasientene skal vente minst 30 minutter før de spiser eller drikker, eller tar andre orale legemidler. Kortere ventetid enn 30 minutter reduserer absorpsjonen av semaglutid (se pkt. 4.5 og 5.2).

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

#### Generelt

Semaglutid skal ikke brukes hos pasienter med diabetes mellitus type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose. Diabetisk ketoacidose har blitt rapportert hos insulinavhengige pasienter etter rask seponering eller dosereduksjon av insulin når behandling med en GLP-1 reseptoragonist ble startet (se pkt. 4.2).

Det er ingen terapeutisk erfaring hos pasienter med kongestiv hjertesvikt, New York Heart Association (NYHA) klasse IV, og semaglutid anbefales derfor ikke til disse pasientene.

Det er ingen terapeutisk erfaring med semaglutid hos pasienter med bariatrisk kirurgi.

#### Gastrointestinale bivirkninger og dehydrering

Bruk av GLP-1-reseptoragonister kan være forbundet med gastrointestinale bivirkninger som kan forårsake dehydrering, som i sjeldne tilfeller kan føre til en svekkelse av nyrefunksjonen (se pkt. 4.8). Pasienter som behandles med semaglutid, bør informeres om den potensielle risikoen for dehydrering i forbindelse med gastrointestinale bivirkninger og ta forholdsregler for å unngå væskemangel.

#### Akutt pankreatitt

Akutt pankreatitt er observert ved bruk av GLP-1-reseptoragonister. Pasientene bør informeres om de karakteristiske symptomene på akutt pankreatitt. Ved mistanke om pankreatitt bør semaglutid seponeres. Dersom pankreatitt bekreftes, bør behandling med semaglutid ikke gjenopptas. Forsiktighet bør utvises hos pasienter som tidligere har hatt pankreatitt.

## Hypoglykemi

Pasienter som behandles med semaglutid i kombinasjon med et sulfonylureapreparat eller insulin, kan ha økt risiko for hypoglykemi (se pkt. 4.8). Risikoen for hypoglykemi kan reduseres ved å minske dosen av sulfonylurea eller insulin når behandling med semaglutid initieres (se pkt. 4.2).

## Diabetisk retinopati

Hos pasienter med diabetisk retinopati som behandles med insulin og s.c. semaglutid, er det observert økt risiko for å utvikle komplikasjoner av diabetisk retinopati, en risiko som ikke kan utelukkes for oralt administrert semaglutid (se data under pkt. 4.8). Forsiktighet bør utvises ved bruk av semaglutid hos pasienter med diabetisk retinopati. Disse pasientene bør følges opp nøye og behandles i henhold til kliniske retningslinjer. Rask forbedring av glukosekontroll er blitt forbundet med midlertidig forverring av diabetisk retinopati, men andre mekanismer kan ikke utelukkes. Langsiktig glykemisk kontroll reduserer risikoen for diabetisk retinopati.

## Behandlingsrespons

Etterlevelse av doseringsregimet anbefales for å få optimal effekt av semaglutid. Dersom behandlingsresponsen med semaglutid er lavere enn forventet, bør behandlende lege være klar over at absorpsjonen av semaglutid er svært variabel og kan være minimal (2-4 % av pasientene vil ikke oppnå noen eksponering), og at absolutt biotilgjengelighet av semaglutid er lav.

## Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder 23 mg natrium per tablett. Dette tilsvarer 1 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Semaglutid forsinket magetømming, noe som kan påvirke absorpsjonen av andre orale legemidler.

### Effekt av semaglutid på andre legemidler

#### *Tyrosin*

Total eksponering (AUC) for tyrosin (justert for endogene nivåer) økte med 33 % etter administrering av en enkeltdose levotyrosin. Maksimal eksponering ( $C_{max}$ ) var uendret. Monitorering av thyreoidea-parametre bør vurderes ved behandling av pasienter som får semaglutid samtidig med levotyrosin.

#### *Warfarin og andre kumarinderivater*

Semaglutid endret ikke AUC eller  $C_{max}$  av R- og S-warfarin etter en enkeltdose med warfarin, og farmakodynamisk effekt av warfarin målt med INR (International Normalised Ratio) ble ikke påvirket på noen klinisk relevant måte. Tilfeller av redusert INR har imidlertid blitt rapportert ved samtidig bruk av acenokumarol og semaglutid. Ved oppstart av behandling med semaglutid hos pasienter på warfarin eller andre kumarinderivater anbefales hyppig monitorering av INR.

#### *Rosuvastatin*

AUC for rosuvastatin ble økt med 41 % [90 % KI: 24; 60] når det ble administrert samtidig med semaglutid. Med bakgrunn i den høye terapeutiske indeksen til rosuvastatin anses ikke omfanget av endringene i eksponering for klinisk relevant.

#### *Digoksin, orale antikonsepsjonsmidler, metformin, furosemid*

Ingen klinisk relevant endring i AUC eller  $C_{max}$  for digoksin, orale antikonsepsjonsmidler (som inneholder etinyløstradiol og levonorgestrel), metformin eller furosemid ble observert ved samtidig administrering med semaglutid.

Interaksjoner med legemidler med svært lav biotilgjengelighet (F: 1 %) har ikke blitt evaluert.

#### Effekt av andre legemidler på semaglutid

##### *Omeprazol*

Ingen klinisk relevante endringer i AUC eller  $C_{max}$  for semaglutid ble observert når det ble tatt med omeprazol.

I en studie som undersøkte farmakokinetikken til semaglutid administrert samtidig med fem andre tabletter, ble AUC for semaglutid redusert med 34 % og  $C_{max}$  med 32 %. Dette tyder på at tilstedeværelse av flere tabletter i magesekken påvirker absorpsjonen av semaglutid hvis det administreres samtidig. Etter administrering av semaglutid skal pasientene vente 30 minutter før de tar andre orale legemidler (se pkt. 4.2).

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Fertile kvinner

Fertile kvinner anbefales å bruke prevensjon når de behandles med semaglutid.

### Graviditet

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se punkt 5.3). Det er begrenset data på bruk av semaglutid hos gravide kvinner, og semaglutid skal derfor ikke brukes under graviditet. Hvis en pasient ønsker å bli gravid eller blir gravid, skal behandlingen med semaglutid seponeres. Semaglutid skal på grunn av den lange halveringstiden seponeres minst 2 måneder før en planlagt graviditet (se pkt. 5.2).

### Amming

Semaglutid, salkaprozatnatrium og/eller dets metabolitter ble skilt ut i melken hos diegivende rotter. Da det ikke kan utelukkes at det er en risiko for et barn som ammes, skal Rybelsus ikke brukes ved amming.

### Fertilitet

Effekten av semaglutid på fertilitet hos mennesker er ukjent. Semaglutid påvirket ikke fertiliteten hos hannrotter. Hos hunnrotter ble det observert en økning i brunstperiodens lengde og en liten reduksjon i antallet eggløsninger ved doser forbundet med vektøkning hos moren (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Semaglutid har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Imidlertid kan svimmelhet oppleves, hovedsakelig under doseopptrapping. Hvis svimmelhet oppstår, skal forsiktighet utvises ved kjøring eller bruk av maskiner.

Når semaglutid brukes i kombinasjon med et sulfonyleureapreparat eller insulin, bør pasientene rådes til å ta forholdsregler for å unngå hypoglykemi under bilkjøring og ved bruk av maskiner (se pkt. 4.4).

## **4.8 Bivirkninger**

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I 10 fase 3a-studier ble 5707 pasienter eksponert for semaglutid alene eller i kombinasjon med andre glukosesenkende legemidler. Varigheten av behandlingen varierte fra 26 uker til 78 uker. De hyppigst

rapporterte bivirkningene i kliniske studier var gastrointestinale sykdommer, inkludert kvalme (svært vanlig), diaré (svært vanlig) og oppkast (vanlig).

### Bivirkningstabell

Tabell 1 viser bivirkninger identifisert i fase 3-studier (beskrevet ytterligere i pkt. 5.1) og rapporter etter markedsføring hos pasienter med diabetes mellitus type 2. Frekvensene til disse bivirkningene (unntatt komplikasjoner av diabetisk retinopati, se fotnote i Tabell 1) er basert på en pool av fase 3a-studiene med unntak av den kardiovaskulære endepunktstudien.

Bivirkningene er oppgitt nedenfor etter organklasser og absolutt frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige: ( $\geq 1/10$ ), vanlige: ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige: ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne: ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne: ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 1 Frekvens av bivirkninger av oral semaglutid**

| MedDRA organklasser                                       | Svært vanlige   | Vanlige  | Mindre vanlige                      | Sjeldne               | Ikke kjent                    |
|---|---|--|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| Forstyrrelser i immunsystemet                             |   |  | Overfølsomhet <sup>c</sup>          | Anafylaktisk reaksjon |                               |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer              | Hypoglykemi ved bruk sammen med insulin eller sulfonylurea <sup>a</sup> | Hypoglykemi ved bruk sammen med andre orale antidiabetika <sup>a</sup><br>Redusert appetitt  |                                     |                       |                               |
| Øyesykdommer  |   | Komplikasjoner av diabetisk retinopati <sup>b</sup>  |                                     |                       |                               |
| Hjertesykdommer   |   |  | Økt hjertefrekvens                  |                       |                               |
| Gastrointestinale sykdommer                               | Kvalme<br>Diaré   | Oppkast<br>Magesmerter<br>Abdominal distensjon<br>Forstoppelse<br>Dyspepsi<br>Gastritt<br>Gastroøsofageal reflukssykdom<br>Flatulens | Eruktasjon<br>Forsinket magetømming | Akutt pankreatitt     | Tarm-obstruksjon <sup>d</sup> |
| Sykdommer i lever og galleveier                           |   |  | Gallesten                           |                       |                               |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet |   | Fatigue  |                                     |                       |                               |
| Undersøkelser   |   | Økt lipase<br>Økt amylase  | Vekttap                             |                       |                               |
| Nevrologiske sykdommer                                    |   | Svimmelhet   | Dysgeusi                            |                       |                               |

<sup>a)</sup> Hypoglykemi definert som blodglukose  $< 3,0$  mmol/l eller  $< 54$  mg/dl.

<sup>b)</sup> Komplikasjoner av diabetisk retinopati er en kombinasjon av retinal fotokoagulasjon, behandling med intravitreale midler, vitreal blødning og diabetesrelatert blindhet (mindre vanlig). Frekvensen er basert på den kardiovaskulære endepunktstudien

med s.c. semaglutid, men det kan ikke utelukkes at risikoen for komplikasjoner av diabetisk retinopati som er identifisert, også gjelder Rybelsus.

<sup>c)</sup> Gruppeterm som også dekker bivirkninger relatert til overfølsomhet, slik som utslett og urtikaria.

<sup>d)</sup> Fra rapporter etter markedsføring.

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### *Hypoglykemi*

Alvorlig hypoglykemi ble primært observert når semaglutid ble brukt sammen med et sulfonylureapreparat (<0,1 % av personene, <0,001 tilfeller/pasientår) eller insulin (1,1 % av personene, 0,013 tilfeller/pasientår). Få episoder (0,1 % av personene, 0,001 tilfeller/pasientår) ble observert med semaglutid i kombinasjon med andre orale antidiabetika enn sulfonylurea.

### *Gastrointestinale bivirkninger*

Kvalme forekom hos 15 %, diaré hos 10 % og oppkast hos 7 % av pasientene når de ble behandlet med semaglutid. De fleste tilfellene var milde til moderate i alvorlighetsgrad og av kort varighet. Tilfellene førte til seponering av behandlingen hos 4 % av personene. Tilfellene ble rapportert hyppigst i de første månedene med behandling.

Akutt pankreatitt bekreftet ved avklaring (adjudikering) har blitt rapportert i fase 3a-studier, semaglutid (<0,1 %) og komparator (0,2 %). I den kardiovaskulære endepunktstudien var frekvensen av akutt pankreatitt, bekreftet ved avklaring (adjudikering), 0,1 % for semaglutid og 0,2 % for placebo (se pkt. 4.4).

### *Komplikasjoner av diabetisk retinopati*

I en 2-årig klinisk studie med subkutan semaglutid undersøkte man 3297 pasienter med diabetes type 2 som hadde høy kardiovaskulær risiko, langvarig diabetes og dårlig kontrollert blodglukose. I denne studien forekom det avklarte (adjudikerte) tilfeller med komplikasjoner av diabetisk retinopati hos flere pasienter behandlet med subkutan semaglutid (3,0 %) enn med placebo (1,8 %). Dette ble observert hos pasienter som ble behandlet med insulin, og som hadde kjent diabetisk retinopati. Behandlingsforskjellen kom tidlig til syne og vedvarte studien igjennom. Systematisk evaluering av komplikasjoner av diabetisk retinopati ble kun utført i den kardiovaskulære endepunktstudien med subkutan semaglutid. I kliniske studier med Rybelsus med opptil 18 måneders varighet som involverte 6352 pasienter med diabetes type 2, ble bivirkninger relatert til diabetisk retinopati rapportert med tilsvarende omfang hos personer som ble behandlet med semaglutid (4,2 %) som med komparatorer (3,8 %).

### *Immunogenisitet*

Som følge av de potensielle immunogene egenskapene til legemidler som inneholder proteiner eller peptider, kan pasienter utvikle antistoffer etter behandling med semaglutid. Andelen av personer som til enhver tid testet positivt for anti-semaglutidantistoffer post-baseline var lav (0,5 %), og ingen personer hadde nøytraliserende anti-semaglutidantistoffer eller anti-semaglutidantistoffer med nøytraliserende effekt på endogent GLP-1 ved studieslutt.

### *Økt hjertefrekvens*

Økt hjertefrekvens er observert med GLP-1-reseptoragonister. I fase 3a-studiene ble det observert gjennomsnittlige endringer på 0 til 4 slag per minutt (bpm) fra en baseline på 69 til 76 slag per minutt hos pasienter som ble behandlet med Rybelsus.

## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).



## 4.9 Overdosering

Virkningene av overdose med semaglutid i kliniske studier kan være knyttet til gastrointestinale bivirkninger. Ved eventuell overdose må egnet støttebehandling initieres i henhold til pasientens kliniske tegn og symptomer. En lengre periode med observasjon og behandling av symptomene kan være nødvendig, tatt i betraktning semaglutid sin lange halveringstid på ca. 1 uke (se pkt. 5.2). Det finnes ingen spesifikk antidot mot overdose med semaglutid.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling, glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)-analoger, ATC-kode: A10BJ06

#### Virkningsmekanisme

Semaglutid er en GLP-1-analog med 94 % sekvenshomologi med human GLP-1. Semaglutid fungerer som en GLP-1-reseptoragonist som bindes selektivt til og aktiverer GLP-1-reseptoren, målet for endogent GLP-1.

GLP-1 er et fysiologisk hormon som har flere funksjoner innen glukoseregulering og appetittregulering og i det kardiovaskulære systemet. Effektene på glukose og appetitt blir spesifikt mediert via GLP-1-reseptorer i pankreas og i hjernen.

Semaglutid reduserer blodglukose på en glukoseavhengig måte ved å stimulere insulinsekresjon og senke glukagonsekresjon når blodglukosen er høy. Mekanismen med blodglukosesenkning involverer også en mindre forsinkelse i magetømming i den tidlige postprandiale fasen. Ved hypoglykemi reduserer semaglutid insulinutskillelse og svekker ikke glukagonutskillelse. Mekanismen til semaglutid er uavhengig av administrasjonsvei.

Semaglutid reduserer kroppsvekt og kropps fettmasse via nedsatt energiinntak, som involverer en generelt redusert appetitt. I tillegg reduserer semaglutid preferansen for mat med høyt fettinnhold.

GLP-1-reseptorer er uttrykt i hjertet, blodkar, immunsystemet og nyrer. I kliniske studier har semaglutid en gunstig effekt på plasmalipider, videre senker semaglutid det systoliske blodtrykket og reduserer inflammasjonen. I dyrestudier minsker semaglutid utviklingen av aterosklerose ved å forhindre progresjon av aortaplakk og redusere inflammasjon i plakket.

#### Farmakodynamiske effekter

De farmakodynamiske evalueringene som er beskrevet nedenfor, ble utført med oralt administrert semaglutid etter 12 ukers behandling.

#### Fastende og postprandial glukose

Semaglutid reduserer fastende og postprandial glukosekonsentrasjon. Hos pasienter med diabetes type 2 resulterte behandling med semaglutid i en relativ reduksjon sammenlignet med placebo på 22 % [13; 30] for fastende glukose og 29 % [19; 37] for postprandial glukose.

#### Glukagonsekresjon

Semaglutid senker postprandial glukagonkonsentrasjon. Hos pasienter med diabetes type 2 resulterte semaglutid i følgende relative reduksjon av glukagon sammenlignet med placebo: postprandial glukagonrespons på 29 % [15; 41].

### Magetømming

Semaglutid forårsaker en mindre forsinkelse i tidlig postprandial magetømming, med paracetamol-eksponering ( $AUC_{0-1t}$ ) 31 % [13; 46] lavere i den første timen etter måltidet, og reduserer dermed hastigheten for tilstedeværelse av glukose i sirkulasjonen postprandialt.

### Fastende lipider og postprandiale lipider

Sammenlignet med placebo senket semaglutid konsentrasjonen av fastende triglyserid og konsentrasjonen av VLDL-kolesterolkonsentrasjoner (VLDL = Very Low Density Lipoproteins) med henholdsvis 19 % [8; 28] og 20 % [5; 33]. Postprandial triglyseridrespons og VLDL-kolesterolrespons på et måltid med høyt fettinnhold ble redusert med henholdsvis 24 % [9; 36] og 21 % [7; 32]. ApoB48 ble redusert både i fastende og postprandial tilstand med henholdsvis 25 % [2; 42] og 30 % [15; 43].

### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av Rybelsus har blitt evaluert i åtte globale randomiserte kontrollerte fase 3a-studier. I syv av studiene var det primære målet evaluering av glykemisk effekt. I én studie var det primære målet evaluering av kardiovaskulære utfall.

Studiene omfattet 8842 randomiserte pasienter med diabetes type 2 (5169 behandlet med semaglutid), inkludert 1165 pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Pasientene hadde en gjennomsnittsalder på 61 år (i området 18 til 92 år), med 40 % av pasientene  $\geq 65$  år og 8 %  $\geq 75$  år. Effekten av semaglutid ble sammenlignet med placebo eller aktive kontroller (sitagliptin, empagliflozin og liraglutid).

Effekten av semaglutid ble ikke påvirket av baseline for alder, kjønn, rase, etnisitet, kroppsvekt, BMI, varighet av diabetes, øvre gastrointestinal sykdom og nyrefunksjonsnivå.

### PIONEER 1 – Monoterapi

I en 26 ukers dobbeltblind studie ble 703 pasienter med diabetes type 2, som ikke var tilstrekkelig kontrollert med diett og fysisk aktivitet, randomisert til semaglutid 3 mg, semaglutid 7 mg, semaglutid 14 mg eller placebo én gang daglig.

**Tabell 2 Resultater fra en 26 ukers monoterapistudie som sammenlignet semaglutid med placebo (PIONEER 1)**

|  | <b>Semaglutid<br/>7 mg</b>     | <b>Semaglutid<br/>14 mg</b>    | <b>Placebo</b> |
|--|--------------------------------|--------------------------------|----------------|
| Fullt analysesett (N)  | 175                            | 175                            | 178            |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                  |                                |                                |                |
| Baseline   | 8,0                            | 8,0                            | 7,9            |
| Endring fra baseline <sup>1</sup>                            | -1,2                           | -1,4                           | -0,3           |
| Differanse fra placebo <sup>1</sup> [95 % KI]                | -0,9 [-1,1; -0,6]*             | -1,1 [-1,3; -0,9]*             | -              |
| <b>Pasienter (%) som oppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0 %</b> | 69 <sup>§</sup>                | 77 <sup>§</sup>                | 31             |
| <b>FPG (mmol/l)</b>  |                                |                                |                |
| Baseline   | 9,0                            | 8,8                            | 8,9            |
| Endring fra baseline <sup>1</sup>                            | -1,5                           | -1,8                           | -0,2           |
| Differanse fra placebo <sup>1</sup> [95 % KI]                | -1,4 [-1,9; -0,8] <sup>§</sup> | -1,6 [-2,1; -1,2] <sup>§</sup> | -              |
| <b>Kroppsvekt (kg)</b>                                       |                                |                                |                |
| Baseline   | 89,0                           | 88,1                           | 88,6           |
| Endring fra baseline <sup>1</sup>                            | -2,3                           | -3,7                           | -1,4           |
| Differanse fra placebo <sup>1</sup> [95 % KI]                | -0,9 [-1,9; 0,1]               | -2,3 [-3,1; -1,5]*             | -              |

<sup>1</sup> Uavhengig av seponering av behandling eller start av redningsmedisin (mønsterblandingsmodell med bruk av multiplisitet). \* p < 0,001 (justert 2-sidig) for overlegenhet, kontrollert for multiplisitet. § p < 0,05, ikke kontrollert for multiplisitet; for "Pasienter som oppnådde HbA<sub>1c</sub> <7,0 %", gjelder p-verdien oddsratio.

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

I en 52 ukers åpen studie ble 822 pasienter med diabetes type 2 randomisert til semaglutid 14 mg én gang daglig eller empagliflozin 25 mg én gang daglig, begge i kombinasjon med metformin.

**Tabell 3 Resultater fra en 52 ukers studie som sammenlignet semaglutid med empagliflozin (PIONEER 2)**

|  | <b>Semaglutid<br/>14 mg</b>    | <b>Empagliflozin<br/>25 mg</b> |
|--|--------------------------------|--------------------------------|
| Fullt analysesett (N)  | 411                            | 410                            |
| <b>Uke 26</b>  |                                |                                |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                  |                                |                                |
| Baseline   | 8,1                            | 8,1                            |
| Endring fra baseline <sup>1</sup>                            | -1,3                           | -0,9                           |
| Differanse fra empagliflozin <sup>1</sup> [95 % KI]          | -0,4 [-0,6; -0,3]*             | -                              |
| <b>Pasienter (%) som oppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0 %</b> | 67 <sup>§</sup>                | 40                             |
| <b>FPG (mmol/l)</b>  |                                |                                |
| Baseline   | 9,5                            | 9,7                            |
| Endring fra baseline <sup>1</sup>                            | -2,0                           | -2,0                           |
| Differanse fra empagliflozin <sup>1</sup> [95 % KI]          | 0,0 [-0,2; 0,3]                | -                              |
| <b>Kroppsvekt (kg)</b>                                       |                                |                                |
| Baseline   | 91,9                           | 91,3                           |
| Endring fra baseline <sup>1</sup>                            | -3,8                           | -3,7                           |
| Differanse fra empagliflozin <sup>1</sup> [95 % KI]          | -0,1 [-0,7; 0,5]               | -                              |
| <b>Uke 52</b>  |                                |                                |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                  |                                |                                |
| Endring fra baseline <sup>1</sup>                            | -1,3                           | -0,9                           |
| Differanse fra empagliflozin <sup>1</sup> [95 % KI]          | -0,4 [-0,5; -0,3] <sup>§</sup> | -                              |
| <b>Pasienter (%) som oppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0 %</b> | 66 <sup>§</sup>                | 43                             |
| <b>Kroppsvekt (kg)</b>                                       |                                |                                |
| Endring fra baseline <sup>1</sup>                            | -3,8                           | -3,6                           |
| Differanse fra empagliflozin <sup>1</sup> [95 % KI]          | -0,2 [-0,9; 0,5]               | -                              |

<sup>1</sup> Uavhengig av seponering av behandling eller start av redningsmedisin (mønsterblandingsmodell med bruk av multipl imputasjon). \* p <0,001 (ujustert 2-sidig) for overlegenhet, kontrollert for multiplisitet. § p <0,05, ikke kontrollert for multiplisitet; for "Pasienter som oppnådde HbA<sub>1c</sub> <7,0 %", gjelder p-verdien oddsratio.

PIONEER 3 – Semaglutid versus sitagliptin, begge i kombinasjon med metformin eller metformin med sulfonylurea

I en 78 ukers dobbeltblind dobbelt-dummystudie ble 1864 pasienter med diabetes type 2 randomisert til semaglutid 3 mg, semaglutid 7 mg, semaglutid 14 mg eller sitagliptin 100 mg én gang daglig, alle i kombinasjon med metformin alene eller metformin og sulfonylurea. Reduksjoner i HbA<sub>1c</sub> og kroppsvekt ble opprettholdt i hele studiens varighet på 78 uker.

**Tabell 4 Resultater fra en 78 ukers studie som sammenlignet semaglutid med sitagliptin (PIONEER 3)**

|  | <b>Semaglutid<br/>7 mg</b> | <b>Semaglutid<br/>14 mg</b> | <b>Sitagliptin<br/>100 mg</b> |
|--|----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Fullt analysesett (N)  | 465                        | 465                         | 467                           |
| <b>Uke 26</b>  |                            |                             |                               |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                  |                            |                             |                               |
| Baseline   | 8,4                        | 8,3                         | 8,3                           |
| Endring fra baseline <sup>1</sup>                            | -1,0                       | -1,3                        | -0,8                          |
| Differanse fra sitagliptin <sup>1</sup> [95 % KI]            | -0,3 [-0,4; -0,1]*         | -0,5 [-0,6; -0,4]*          | -                             |
| <b>Pasienter (%) som oppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0 %</b> | 44 <sup>§</sup>            | 56 <sup>§</sup>             | 32                            |
| <b>FPG (mmol/l)</b>  |                            |                             |                               |

|  | Semaglutid<br>7 mg             | Semaglutid<br>14 mg            | Sitagliptin<br>100 mg |
|--|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| Baseline   | 9,4                            | 9,3                            | 9,5                   |
| Endring fra baseline <sup>1</sup>                            | -1,2                           | -1,7                           | -0,9                  |
| Differanse fra sitagliptin <sup>1</sup> [95 % KI]            | -0,3 [-0,6; 0,0] <sup>§</sup>  | -0,8 [-1,1; -0,5] <sup>§</sup> | -                     |
| <b>Kroppsvekt (kg)</b>                                       |                                |                                |                       |
| Baseline   | 91,3                           | 91,2                           | 90,9                  |
| Endring fra baseline <sup>1</sup>                            | -2,2                           | -3,1                           | -0,6                  |
| Differanse fra sitagliptin <sup>1</sup> [95 % KI]            | -1,6 [-2,0; -1,1] <sup>*</sup> | -2,5 [-3,0; -2,0] <sup>*</sup> | -                     |
| <b>Uke 78</b>  |                                |                                |                       |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                  |                                |                                |                       |
| Endring fra baseline <sup>1</sup>                            | -0,8                           | -1,1                           | -0,7                  |
| Differanse fra sitagliptin <sup>1</sup> [95 % KI]            | -0,1 [-0,3; -0,0]              | -0,4 [-0,6; -0,3] <sup>§</sup> | -                     |
| <b>Pasienter (%) som oppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0 %</b> | 39 <sup>§</sup>                | 45 <sup>§</sup>                | 29                    |
| <b>Kroppsvekt (kg)</b>                                       |                                |                                |                       |
| Endring fra baseline <sup>1</sup>                            | -2,7                           | -3,2                           | -1,0                  |
| Differanse fra sitagliptin <sup>1</sup> [95 % KI]            | -1,7 [-2,3; -1,0] <sup>§</sup> | -2,1 [-2,8; -1,5] <sup>§</sup> | -                     |

<sup>1</sup> Uavhengig av seponering av behandling eller start av redningsmedisin (mønsterblandingsmodell med bruk av multipel imputasjon). \* p <0,001 (ujustert 2-sidig) for overlegenhet, kontrollert for multiplisitet. § p <0,05, ikke kontrollert for multiplisitet; for 'Pasienter som oppnådde HbA<sub>1c</sub> <7,0%', gjelder p-verdien oddsratio.

*PIONEER 4 – Semaglutid versus liraglutid og placebo, alle i kombinasjon med metformin eller metformin med en SGLT2-hemmer*

I en 52 ukers dobbeltblind dobbelt-dummystudie ble 711 pasienter med diabetes type 2 randomisert til semaglutid 14 mg, liraglutid 1,8 mg subkutan injeksjon eller placebo én gang daglig, alle i kombinasjon med metformin eller metformin og en SGLT2-hemmer.

**Tabell 5 Resultater fra en 52 ukers studie som sammenlignet semaglutid med liraglutid og placebo (PIONEER 4)**

|  | Semaglutid<br>14 mg            | liraglutid<br>1,8 mg | Placebo |
|--|--------------------------------|----------------------|---------|
| Fullt analysesett (N)  | 285                            | 284                  | 142     |
| <b>Uke 26</b>  |                                |                      |         |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                  |                                |                      |         |
| Baseline   | 8,0                            | 8,0                  | 7,9     |
| Endring fra baseline <sup>1</sup>                            | -1,2                           | -1,1                 | -0,2    |
| Differanse fra liraglutid <sup>1</sup> [95 % KI]             | -0,1 [-0,3; 0,0]               | -                    | -       |
| Differanse fra placebo <sup>1</sup> [95 % KI]                | -1,1 [-1,2; -0,9] <sup>*</sup> | -                    | -       |
| <b>Pasienter (%) som oppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0 %</b> | 68 <sup>§,a</sup>              | 62                   | 14      |
| <b>FPG (mmol/l)</b>  |                                |                      |         |
| Baseline   | 9,3                            | 9,3                  | 9,2     |
| Endring fra baseline <sup>1</sup>                            | -2,0                           | -1,9                 | -0,4    |
| Differanse fra liraglutid <sup>1</sup> [95 % KI]             | -0,1 [-0,4; 0,1]               | -                    | -       |
| Differanse fra placebo <sup>1</sup> [95 % KI]                | -1,6 [-2,0; -1,3] <sup>§</sup> | -                    | -       |
| <b>Kroppsvekt (kg)</b>                                       |                                |                      |         |
| Baseline   | 92,9                           | 95,5                 | 93,2    |
| Endring fra baseline <sup>1</sup>                            | -4,4                           | -3,1                 | -0,5    |
| Differanse fra liraglutid <sup>1</sup> [95 % KI]             | -1,2 [-1,9; -0,6] <sup>*</sup> | -                    | -       |
| Differanse fra placebo <sup>1</sup> [95 % KI]                | -3,8 [-4,7; -3,0] <sup>*</sup> | -                    | -       |
| <b>Uke 52</b>  |                                |                      |         |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                  |                                |                      |         |
| Endring fra baseline <sup>1</sup>                            | -1,2                           | -0,9                 | -0,2    |
| Differanse fra liraglutid <sup>1</sup> [95 % KI]             | -0,3 [-0,5; -0,1] <sup>§</sup> | -                    | -       |

|  | <b>Semaglutid<br/>14 mg</b>    | <b>liraglutid<br/>1,8 mg</b> | <b>Placebo</b> |
|--|--------------------------------|------------------------------|----------------|
| Differanse fra placebo <sup>1</sup> [95 % KI]                | -1,0 [-1,2; -0,8] <sup>§</sup> | -                            | -              |
| <b>Pasienter (%) som oppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0 %</b> | 61 <sup>§,a</sup>              | 55                           | 15             |
| <b>Kroppsvekt (kg)</b>                                       |                                |                              |                |
| Endring fra baseline <sup>1</sup>                            | -4,3                           | -3,0                         | -1,0           |
| Differanse fra liraglutid <sup>1</sup> [95 % KI]             | -1,3 [-2,1; -0,5] <sup>§</sup> | -                            | -              |
| Differanse fra placebo <sup>1</sup> [95 % KI]                | -3,3 [-4,3; -2,4] <sup>§</sup> | -                            | -              |

<sup>1</sup> Uavhengig av seponering av behandling eller start av redningsmedisin (mønsterblandingsmodell med bruk av multiplimputasjon). \* p <0,001 (ujustert 2-sidig) for overlegenhet, kontrollert for multiplisitet. § p <0,05, ikke kontrollert for multiplisitet; for "Pasienter som oppnådde HbA<sub>1c</sub> <7,0 %", gjelder p-verdien oddsratio. <sup>a</sup> versus placebo.

**PIONEER 5 – Semaglutid versus placebo, begge i kombinasjon med basalinsulin alene, metformin og basalinsulin eller metformin og/eller sulfonylurea, hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon**

I en 26 ukers dobbeltblind studie ble 324 pasienter med diabetes type 2 og moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) randomisert til semaglutid 14 mg eller placebo én gang daglig. Studiemedisinen ble lagt til i pasientens stabile antidiabetesregime fra før studien.

**Tabell 6 Resultater fra en 26 ukers studie som sammenlignet semaglutid med placebo hos pasienter med diabetes type 2 og moderat nedsatt nyrefunksjon (PIONEER 5)**

|  | <b>Semaglutid<br/>14 mg</b>    | <b>Placebo</b> |
|--|--------------------------------|----------------|
| Fullt analysesett (N)  | 163                            | 161            |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                  |                                |                |
| Baseline   | 8,0                            | 7,9            |
| Endring fra baseline <sup>1</sup>                            | -1,0                           | -0,2           |
| Differanse fra placebo <sup>1</sup> [95 % KI]                | -0,8 [-1,0; -0,6] <sup>*</sup> | -              |
| <b>Pasienter (%) som oppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0 %</b> | 58 <sup>§</sup>                | 23             |
| <b>FPG (mmol/l)</b>  |                                |                |
| Baseline   | 9,1                            | 9,1            |
| Endring fra baseline <sup>1</sup>                            | -1,5                           | -0,4           |
| Differanse fra placebo <sup>1</sup> [95 % KI]                | -1,2 [-1,7; -0,6] <sup>§</sup> | -              |
| <b>Kroppsvekt (kg)</b>                                       |                                |                |
| Baseline   | 91,3                           | 90,4           |
| Endring fra baseline <sup>1</sup>                            | -3,4                           | -0,9           |
| Differanse fra placebo <sup>1</sup> [95 % KI]                | -2,5 [-3,2; -1,8] <sup>*</sup> | -              |

<sup>1</sup> Uavhengig av seponering av behandling eller start av redningsmedisin (mønsterblandingsmodell med bruk av multiplimputasjon). \* p <0,001 (ujustert 2-sidig) for overlegenhet, kontrollert for multiplisitet. § p <0,05, ikke kontrollert for multiplisitet; for "Pasienter som oppnådde HbA<sub>1c</sub> <7,0 %", gjelder p-verdien oddsratio.

**PIONEER 7 – Semaglutid versus sitagliptin, begge i kombinasjon med metformin, SGLT2-hemmere, sulfonylurea eller tiazolidindioner. Fleksibel dosejusteringsstudie**

I en 52 ukers åpen studie ble 504 pasienter med diabetes type 2 randomisert til semaglutid (fleksibel dosejustering med 3 mg, 7 mg og 14 mg én gang daglig) eller sitagliptin 100 mg én gang daglig, alle i kombinasjon med 1-2 orale glukosesenkende legemidler (metformin, SGLT2-hemmere, sulfonylurea eller tiazolidindioner). Dosen av semaglutid ble justert hver 8. uke på grunnlag av pasientens glykemiske respons og toleranse. Dosen av sitagliptin på 100 mg var fast. Sikkerhet og effekt av semaglutid ble evaluert ved uke 52.

Ved uke 52 var andelen av pasienter på behandling med semaglutid 3 mg, 7 mg og 14 mg henholdsvis ca. 10 %, 30 % og 60 %.

**Tabell 7 Resultater fra en 52 ukers fleksibel dosejusteringsstudie som sammenlignet semaglutid med sitagliptin (PIONEER 7)**

|  | <b>Semaglutid<br/>Fleksibel dose</b> | <b>Sitaglipin<br/>100 mg</b> |
|--|--------------------------------------|------------------------------|
| Fullt analysesett (N)  | 253                                  | 251                          |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                      |                                      |                              |
| Baseline   | 8,3                                  | 8,3                          |
| Pasienter (%) som oppnådde HbA <sub>1c</sub> <7,0 % <sup>1</sup> | 58*                                  | 25                           |
| <b>Kroppsvekt (kg)</b>   |                                      |                              |
| Baseline   | 88,9                                 | 88,4                         |
| Endring fra baseline <sup>1</sup>                                | -2,6                                 | -0,7                         |
| Differanse fra sitagliptin <sup>1</sup> [95 % KI]                | -1,9 [-2,6; -1,2]*                   | -                            |

<sup>1</sup> Uavhengig av seponering av behandling (16,6 % av pasientene med fleksibel dose semaglutid og 9,2 % med sitagliptin, der henholdsvis 8,7 % og 4,0 % skyldtes bivirkninger) eller start av redningsmedisin (mønsterblandingsmodell med bruk av multipl imputasjon). \* p <0,001 (ujustert 2-sidig) for overlegenhet, kontrollert for multiplisitet (for "Pasienter som oppnådde HbA<sub>1c</sub> <7,0 %", gjelder p-verdien oddsratio).

***PIONEER 8 – Semaglutid versus placebo, begge i kombinasjon med insulin med eller uten metformin***

I en 52 ukers dobbeltblind studie ble 731 pasienter med diabetes type 2, som ikke var tilstrekkelig kontrollert med insulin (basal, basal/bolus eller blandingsinsulin) med eller uten metformin, randomisert til semaglutid 3 mg, semaglutid 7 mg, semaglutid 14 mg eller placebo én gang daglig.

**Tabell 8 Resultater fra en 52 ukers studie som sammenlignet semaglutid med placebo i kombinasjon med insulin (PIONEER 8)**

|  | <b>Semaglutid<br/>7 mg</b>     | <b>Semaglutid<br/>14 mg</b>    | <b>Placebo</b> |
|--|--------------------------------|--------------------------------|----------------|
| Fullt analysesett (N)  | 182                            | 181                            | 184            |
| <b>Uke 26 (insulindose med baseline-nivå som tak)</b>        |                                |                                |                |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                  |                                |                                |                |
| Baseline   | 8,2                            | 8,2                            | 8,2            |
| Endring fra baseline <sup>1</sup>                            | -0,9                           | -1,3                           | -0,1           |
| Differanse fra placebo <sup>1</sup> [95 % KI]                | -0,9 [-1,1; -0,7]*             | -1,2 [-1,4; -1,0]*             | -              |
| <b>Pasienter (%) som oppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0 %</b> | 43 <sup>§</sup>                | 58 <sup>§</sup>                | 7              |
| <b>FPG (mmol/l)</b>  |                                |                                |                |
| Baseline   | 8,5                            | 8,3                            | 8,3            |
| Endring fra baseline <sup>1</sup>                            | -1,1                           | -1,3                           | 0,3            |
| Differanse fra placebo <sup>1</sup> [95 % KI]                | -1,4 [-1,9; -0,8] <sup>§</sup> | -1,6 [-2,;; -1,1] <sup>§</sup> | -              |
| <b>Kroppsvekt (kg)</b>                                       |                                |                                |                |
| Baseline   | 87,1                           | 84,6                           | 86,0           |
| Endring fra baseline <sup>1</sup>                            | -2,4                           | -3,7                           | -0,4           |
| Differanse fra placebo <sup>1</sup> [95 % KI]                | -2,0 [-3,0; -1,0]*             | -3,3 [-4,2; -2,3]*             | -              |
| <b>Uke 52 (insulindose uten tak)<sup>+</sup></b>             |                                |                                |                |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                  |                                |                                |                |
| Endring fra baseline <sup>1</sup>                            | -0,8                           | -1,2                           | -0,2           |
| Differanse fra placebo <sup>1</sup> [95 % KI]                | -0,6 [-0,8; -0,4] <sup>§</sup> | -0,9 [-1,1; -0,7] <sup>§</sup> | -              |
| <b>Pasienter (%) som oppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0 %</b> | 40 <sup>§</sup>                | 54 <sup>§</sup>                | 9              |
| <b>Kroppsvekt (kg)</b>                                       |                                |                                |                |
| Endring fra baseline <sup>1</sup>                            | -2,0                           | -3,7                           | 0,5            |
| Differanse fra placebo <sup>1</sup> [95 % KI]                | -2,5 [-3,6; -1,4] <sup>§</sup> | -4,3 [-5,3; -3,2] <sup>§</sup> | -              |

<sup>1</sup> Uavhengig av seponering av behandling eller start av redningsmedisin (mønsterblandingsmodell med bruk av multipl imputasjon). \* p <0,001 (ujustert 2-sidig) for overlegenhet, kontrollert for multiplisitet. § p <0,05, ikke kontrollert for multiplisitet; for "Pasienter som oppnådde HbA<sub>1c</sub> <7,0 %" gjelder p-verdien oddsratio<sup>†</sup> Den total insulin dosen per dag var statistisk signifikant lavere med semaglutid enn med placebo ved uke 52.

## Kardiovaskulær evaluering

I en dobbelblind studie (PIONEER 6), ble 3183 pasienter med diabetes type 2 med høy kardiovaskulær risiko randomisert til Rybelsus 14 mg én gang daglig eller placebo i tillegg til standardbehandling. Median observasjonsperiode var 16 måneder.

Det primære endepunktet var tid fra randomisering til første inntreden av en alvorlig kardiovaskulær hendelse (MACE): kardiovaskulær død, ikke-fatal hjerteinfarkt eller ikke-fatal hjerneslag.

Pasienter som var kvalifisert for å delta i studien var: 50 år eller eldre med etablert kardiovaskulær sykdom og/eller kronisk nyresykdom, eller 60 år eller eldre kun med kardiovaskulære risikofaktorer. Totalt 1797 pasienter (56,5 %) hadde etablert kardiovaskulær sykdom uten kronisk nyresykdom, 354 (11,1 %) hadde kun kronisk nyresykdom og 544 (17,1 %) hadde både kardiovaskulær sykdom og nyresykdom. 488 pasienter (15,3 %) hadde kun kardiovaskulære risikofaktorer. Gjennomsnittsalderen ved baseline var 66 år, og 68 % av pasientene var menn. Den gjennomsnittlige varigheten av diabetes var 14,9 år, og gjennomsnittlig BMI var 32,3 kg/m<sup>2</sup>. Sykehistorie omfattet hjerneslag (11,7 %) og hjerteinfarkt (36,1 %).

Det totale antallet av første MACE var 137: 61 (3,8 %) med semaglutid og 76 (4,8 %) med placebo. Analysen av tid til første MACE resulterte i en HR på 0,79 [0,57; 1,11]<sub>95 % KI</sub>.

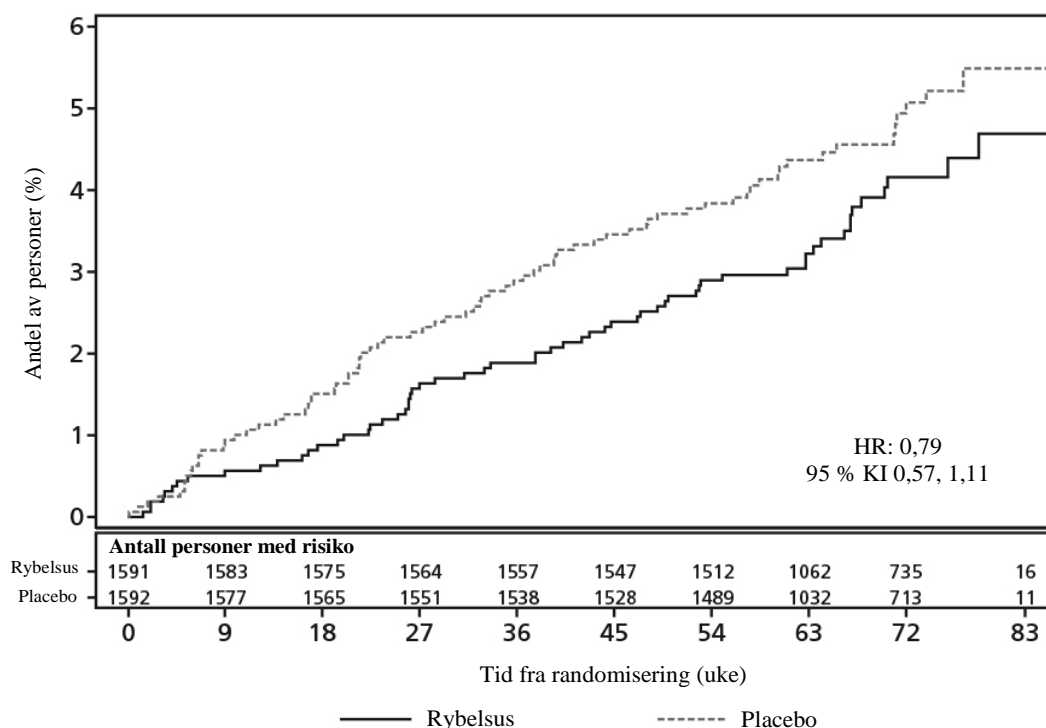
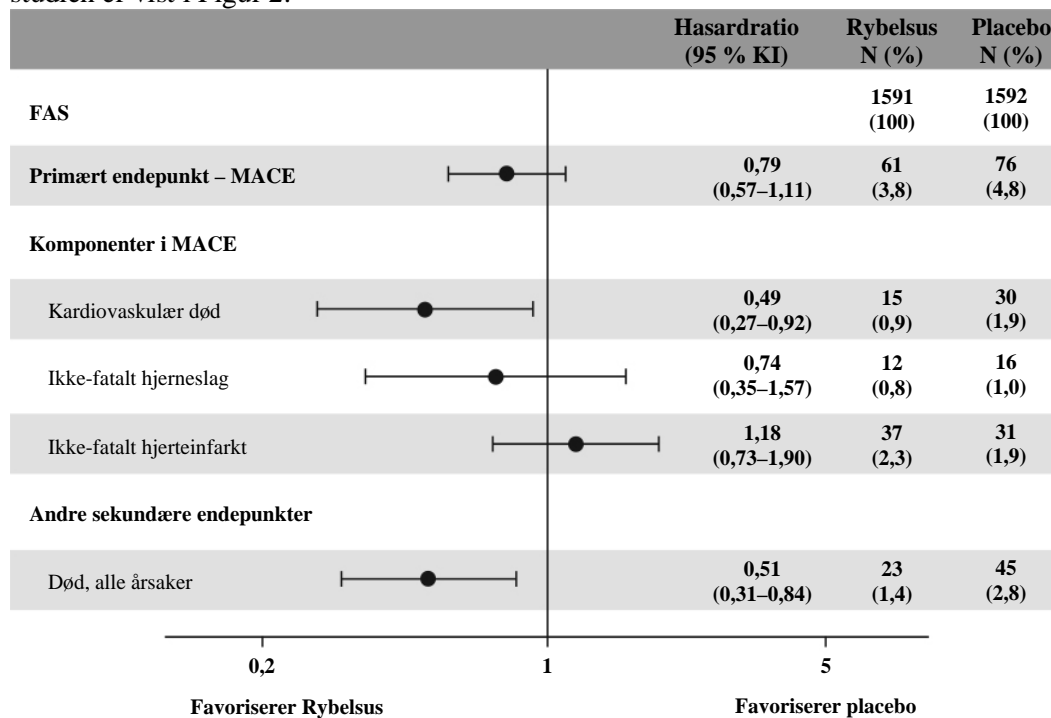


Diagram over kumulativ insidens for primært endepunkt (en sammensetning av kardiovaskulær død, ikke-fatal hjerteinfarkt eller ikke-fatal hjerneslag) med ikke-kardiovaskulær død som konkurrerende risiko.

Forkortinger: KI: konfidensintervall, HR: hasardratio

**Figur 1 Kumulativ insidens av første forekomst av MACE i PIONEER 6**

Effekten av behandling for det primære sammensatte endepunktet og dets komponenter i PIONEER 6-studien er vist i Figur 2.



**Figur 2 Effekt av behandling for det primære sammensatte endepunktet, dets komponenter og død av alle årsaker (PIONEER 6)**

### Kroppsvekt

Ved slutten av behandlingen med semaglutid hadde 27-45 % av pasientene oppnådd et vekttap på  $\geq 5$  %, og 6-16 % hadde oppnådd et vekttap på  $\geq 10$  %, sammenlignet med henholdsvis 12-39 % og 2-8 % med de aktive komparatorene.

### Blodtrykk

Behandling med semaglutid hadde redusert systolisk blodtrykk med 2-7 mmHg.

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Rybelsus i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved type-2 diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Oralt administrert semaglutid har en lav absolutt biotilgjengelighet og variabel absorpsjon. Daglig administrering i henhold til anbefalt dosering kombinert med lang halveringstid reduserer dag-til-dag variasjon i eksponering.

Farmakokinetikken til semaglutid er omfattende karakterisert hos friske personer og pasienter med diabetes type 2. Etter oral administrering inntraff maksimal plasmakonsentrasjon av semaglutid 1 time etter dosering. Steady state-eksponering ble nådd etter 4-5 uker med administrasjon én gang daglig. Hos pasienter med diabetes type 2 var gjennomsnittlige konsentrasjoner ved steady state henholdsvis ca. 6,7 nmol/l og 14,6 nmol/l med semaglutid 7 mg og 14 mg: 90 % av personene behandlet med semaglutid 7 mg hadde en gjennomsnittlig konsentrasjon mellom 1,7 og 22,7 nmol/l, og 90 % av



personene behandlet med semaglutid 14 mg hadde en gjennomsnittlig konsentrasjon mellom 3,7 og 41,3 nmol/l. Systemisk eksponering av semaglutid økte proporsjonalt med dosen.

Basert på *in vitro*-data fremmer salkaprozatnatrium absorpsjonen av semaglutid. Absorpsjonen av semaglutid skjer hovedsakelig i magesekken.

Estimert biotilgjengelighet av semaglutid er ca. 1 % etter oral administrering. Interindividuell variabilitet i absorpsjon var høy (variasjonskoeffisienten var ca. 100 %). Estimering av intraindividuell variabilitet i biotilgjengelighet var ikke pålitelig.

Absorpsjonen av semaglutid reduseres dersom semaglutid tas med mat eller store volum vann. En lengre fasteperiode etter inntak av dosen resulterer i høyere absorpsjon.

### Distribusjon

Estimert absolutt distribusjonsvolum er ca. 8 liter hos personer med diabetes type 2. Semaglutid bindes i høy grad til plasmaproteiner (>99 %).

### Biotransformasjon

Semaglutid metaboliseres ved proteolytisk spalting av peptidkjeden og sekvensiell betaoksidasjon av fettsyresidekjeden. Enzymet nøytral endopeptidase (NEP) antas å være involvert i metabolismen av semaglutid.

### Eliminasjon

De primære utskillelsesveiene til semaglutidrelatert materiale er via urin og feces. Ca. 3 % av den absorberte dosen skilles ut som intakt semaglutid via urinen.

Med en halveringstid for eliminasjon på ca. 1 uke vil semaglutid være til stede i sirkulasjonen i ca. 5 uker etter siste dose. Clearance av semaglutid hos pasienter med diabetes type 2 er ca. 0,04 liter/time.

### Bytte mellom oral og subkutan (s.c.) administrasjon

Effekten av å bytte mellom oral semaglutid og s.c. semaglutid er vanskelig å forutse på grunn av den store farmakokinetiske variabiliteten til oral semaglutid. Eksponering av oral semaglutid 14 mg én gang daglig er sammenlignbar med s.c. semaglutid 0,5 mg én gang per uke. En oral dose semaglutid ekvivalent med 1,0 mg s.c. semaglutid har ikke blitt fastslått.

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Alder hadde ingen effekt på farmakokinetikken til semaglutid basert på data fra kliniske studier som undersøkte pasienter i alderen opptil 92 år.

#### *Kjønn*

Kjønn hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til semaglutid.

#### *Rase og etnisitet*

Rase (hvit, mørkhudete av afrikansk opprinnelse eller afroamerikansk, asiatisk) og etnisitet (spansk eller latinamerikansk, ikke-spansk eller ikke-latinamerikansk) hadde ingen effekt på farmakokinetikken til semaglutid.

### *Kroppsvekt*

Kroppsvekt hadde en effekt på eksponeringen av semaglutid. Høyere kroppsvekt var forbundet med lavere eksponering. Semaglutid ga adekvat systemisk eksponering i et kroppsvektområde på 40-188 kg som ble evaluert i de kliniske studiene.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Nedsatt nyrefunksjon påvirket ikke farmakokinetikken til semaglutid på en klinisk relevant måte. Farmakokinetikken til semaglutid ble evaluert hos pasienter med mild, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon og pasienter med terminal nyresykdom på dialyse sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon i en studie med 10 påfølgende dager med doser av semaglutid én gang daglig. Dette ble også vist for personer med diabetes type 2 og nedsatt nyrefunksjon basert på data fra fase 3a-studier.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Nedsatt leverfunksjon påvirket ikke farmakokinetikken til semaglutid på en klinisk relevant måte. Farmakokinetikken til semaglutid ble evaluert hos pasienter med mild, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenlignet med personer med normal leverfunksjon i en studie med 10 påfølgende dager med doser av semaglutid én gang daglig.

### *Sykdommer i øvre mage-tarm-kanal*

Sykdom i øvre mage-tarm-kanal (kronisk gastritt og/eller gastroøsofageal reflukssykdom) påvirket ikke farmakokinetikken til semaglutid på en klinisk relevant måte. Farmakokinetikken ble evaluert hos pasienter med diabetes type 2 med eller uten sykdom i øvre mage-tarm-kanal som fikk semaglutid én gang daglig i 10 påfølgende dager. Dette ble også vist for personer med diabetes type 2 og sykdom i øvre mage-tarm-kanal basert på data fra fase 3a-studier.

### *Pediatrik populasjon*

Semaglutid har ikke blitt studert hos pediatriske pasienter.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering eller gentoksisitet.

Ikke-dødelige thyreoide C-celletumorer observert hos gnagere er en klasseeffekt av GLP-1-reseptoragonister. I 2-årige karsinogenitetsstudier på rotter og mus forårsaket semaglutid thyreoide C-celletumorer ved klinisk relevante eksponeringer. Ingen andre behandlingsrelaterte tumorer ble observert. C-celletumorer hos gnagere skyldes en ikke-gentoksisk, spesifikk GLP-1 reseptormediert mekanisme som gnagere er særlig følsomme for. Relevansen for mennesker anses som liten, men kan ikke utelukkes helt.

I fertilitetsstudier på rotter påvirket ikke semaglutid paringsadferd eller hannenes fertilitet. Hos hunnrotter ble det observert en økning i brunstsyklusens lengde og en liten reduksjon i *corpora lutea* (egglosninger) ved doser forbundet med vekttap hos moren.

I embryoføtale utviklingsstudier på rotter forårsaket semaglutid embryotoksisitet ved eksponering som lå under klinisk relevant eksponering. Semaglutid forårsaket markant reduksjon av morens kroppsvekt og reduksjon i embryonal overlevelse og vekst. Hos fostre ble det observert vesentlige misdannelser i skjelett og viscerale organer, inkludert effekter på lange knokler, ribben, virvler, hale, blodkar og hjerneventrikler. Mekanistiske evalueringer indikerte at embryotoksisiteten involverte en GLP-1-reseptormediert hemming av næringsmiddeltilførselen til embryoet via rottens plommesekk. På grunn av artsforskjeller i plommesekkens anatomi og funksjon, og på grunn av mangelen på GLP-1-reseptoruttrykk i plommesekken hos ikke-menneskelige primater, anses det som lite sannsynlig at denne mekanismen er relevant hos mennesker. En direkte effekt av semaglutid på fostre kan imidlertid ikke utelukkes.

I utviklingstoksisitetsstudier hos kanin og cynomolgus-aper, ble det ved klinisk relevant eksponering observert økt drektighetstap og en noe økt insidens av unormale forhold hos fostre. Funnene sammenfalt med markant tap av kroppsvekt på opptil 16 % hos moren. Det er ukjent om disse effektene relatert til redusert matinntak hos moren er en direkte effekt av GLP-1.

Postnatal vekst og utvikling ble evaluert hos cynomolgus-aper. Unger var noe mindre ved fødselen, men ble restituert i løpet av laktasjonsperioden.

Hos unge rotter forårsaket semaglutid forsinket kjønnsmodenhet hos både hanner og hunner. Disse forsinkelsene hadde ingen innvirkning på fertilitet og reproduksjonsevne verken hos hunn- eller hannrotte, eller på hunnrottenes evne til å opprettholde drektighet.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Salkaprozatnatrium  
Povidon K90  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Magnesiumstearat

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

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

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i den originale blisterpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

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 vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

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 MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 03. april 2020

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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 til tilvirker ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**



## **A. MERKING**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### YTTERKARTONG

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Rybelsus 3 mg tabletter  
semaglutid

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver tablett inneholder 3 mg semaglutid

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natrium.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 tabletter  
30 tabletter  
60 tabletter  
90 tabletter  
100 tabletter

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk  
Oral bruk  
Slik skal Rybelsus tas  
Tas på tom mage når som helst på dagen  
Ta tablett hel med en slurk vann (opptil 120 ml). Skal ikke deles, knuses eller tygges  
Vent minst 30 minutter før du spiser, drikker eller tar andre legemidler gjennom munnen

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

#### 8. UTLØPSDATO

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i den originale blisterpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

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. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rybelsus 3 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTERE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rybelsus 3 mg tabletter  
semaglutid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novo Nordisk A/S

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### YTTERKARTONG

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Rybelsus 7 mg tabletter  
semaglutid

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver tablett inneholder 7 mg semaglutid

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natrium.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 tabletter  
30 tabletter  
60 tabletter  
90 tabletter  
100 tabletter

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk  
Oral bruk  
Slik skal Rybelsus tas  
Tas på tom mage når som helst på dagen  
Ta tablett hel med en slurk vann (opptil 120 ml). Skal ikke deles, knuses eller tygges  
Vent minst 30 minutter før du spiser, drikker eller tar andre legemidler gjennom munnen

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

#### 8. UTLØPSDATO

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i den originale blisterpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

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. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rybelsus 7 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTERE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rybelsus 7 mg tabletter  
semaglutid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novo Nordisk A/S

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

### **YTTERKARTONG**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rybelsus 14 mg tabletter  
semaglutid

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Hver tablett inneholder 14 mg semaglutid

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder natrium.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 tabletter  
30 tabletter  
60 tabletter  
90 tabletter  
100 tabletter

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI**

Les pakningsvedlegget før bruk  
Oral bruk  
Slik skal Rybelsus tas  
Tas på tom mage når som helst på dagen  
Ta tablett hel med en slurk vann (opptil 120 ml). Skal ikke deles, knuses eller tygges  
Vent minst 30 minutter før du spiser, drikker eller tar andre legemidler gjennom munnen

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

#### **8. UTLØPSDATO**

EXP



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i den originale blisterpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

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. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rybelsus 14 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTERE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rybelsus 14 mg tabletter  
semaglutid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novo Nordisk A/S

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

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

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Rybelsus er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rybelsus
3. Hvordan du bruker Rybelsus
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rybelsus
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Rybelsus er og hva det brukes mot**

Rybelsus inneholder virkestoffet semaglutid. Dette er et legemiddel som brukes til å redusere blodsukkernivået.

Rybelsus brukes til å behandle voksne (18 år og eldre) med diabetes type 2 når diett og fysisk aktivitet ikke er tilstrekkelig:

- alene – når du ikke kan bruke metformin (et annet diabeteslegemiddel) eller
- sammen med andre diabeteslegemidler – når andre legemidler alene ikke er nok til å kontrollere blodsukkernivået ditt. Det kan være legemidler som du tar gjennom munnen eller injiserer, slik som insulin.

Det er viktig at du fortsetter med din plan for diett og fysisk aktivitet slik du har avtalt med lege, apotek eller sykepleier.

### **Hva er diabetes type 2?**

Diabetes type 2 er en tilstand der kroppen din ikke produserer nok insulin, og hvor insulinet som kroppen din produserer ikke senker blodsukkeret ditt slik det burde. I noen tilfeller kan kroppen din produsere for mye blodsukker. Dersom blodsukkeret ditt øker og forblir høyt over en lengre tidsperiode, kan dette føre til skadelige effekter slik som hjerteproblemer, nyresykdom, øyesykdommer og dårlig sirkulasjon i armer og ben. Det er derfor viktig å holde blodsukkernivået ditt innenfor et normalt nivå.

## 2. Hva du må vite før du bruker Rybelsus

### Bruk ikke Rybelsus

- dersom du er allergisk overfor semaglutid eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Rybelsus.

#### Sporbarhet

For å bedre sporbarheten til biologiske legemidler, skal du skrive ned legemidlets navn og lot-nummer (angitt på ytterkartongene og blister) og oppgi denne informasjonen når du rapporterer bivirkninger.

#### Generelt:

Dette legemidlet er ikke det samme som insulin og du skal derfor ikke bruke det hvis:

- du har diabetes type 1 (kroppen din produserer ikke noe insulin)
- du utvikler diabetisk ketoacidose. Dette er en komplikasjon av diabetes med høyt blodsukker, pustebesvær, forvirring, sterk tørste, en søt lukt av ånden eller en søt eller metallisk smak i munnen.

#### Problemer med mage og tarm samt dehydrering (væsketap)

Under behandling med dette legemidlet kan du bli kvalm, kaste opp eller få diaré. Disse bivirkningene kan forårsake dehydrering (væsketap). Det er viktig at du drikker nok væske for å hindre dehydrering. Dette er spesielt viktig hvis du har nyreproblemer. Snakk med legen din dersom du har spørsmål eller bekymringer.

#### Kraftige og vedvarende magesmerter som kan skyldes en betennelse i bukspyttkjertelen

Hvis du har kraftige og vedvarende smerter i mageområdet – oppsøk lege umiddelbart, da dette kan være et tegn på betennelse i bukspyttkjertelen (akutt pankreatitt).

#### Lavt blodsukker (hypoglykemi, føling)

Hvis du tar et sulfonylureapreparat eller insulin sammen med Rybelsus, kan det øke risikoen for å få lavt blodsukkernivå (hypoglykemi). Se avsnitt 4 for varselsymptomer på lavt blodsukkernivå.

Legen din kan be deg om å kontrollere blodsukkernivået. Dette vil hjelpe legen med å bestemme om dosen med sulfonylureapreparatet eller insulinet må endres for å redusere risikoen for lavt blodsukker.

#### Diabetisk øyesykdom (retinopati)

Raske forbedringer i blodsukkerkontrollen kan føre til en midlertidig forverring av diabetisk øyesykdom. Snakk med legen din hvis du har en diabetisk øyesykdom og får problemer med øynene når du tar dette legemidlet.

#### Behandlingsrespons

Dersom behandlingsresponsen ved bruk av semaglutid er lavere enn forventet, kan dette komme av lav absorpsjon forårsaket av variabilitet i absorpsjonen og lav absolutt biotilgjengelighet. Du bør følge instruksjonene i avsnitt 3 for optimal effekt av semaglutid.

### Barn og ungdom

Dette legemidlet er ikke anbefalt for barn og ungdom under 18 år da sikkerhet og effekt ikke er fastslått for denne aldersgruppen.

### Andre legemidler og Rybelsus

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du må spesielt gi beskjed til lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker legemidler som inneholder noe av følgende:

- levotyroksin, som brukes ved thyreoideasykdom (sykdom i skjoldbruskkjertelen). Dette er fordi det kan være nødvendig for legen å kontrollere thyreoideanivåene dine hvis du tar Rybelsus sammen med levotyroksin.
- warfarin eller tilsvarende legemidler som tas gjennom munnen for å redusere blodkoagulasjonen (orale antikoagulasjonsmidler). Det kan være nødvendig med hyppige blodprøver for å sjekke hvor raskt blodet ditt koagulerer (leverer seg).
- Dersom du bruker insulin, vil legen din fortelle deg hvordan du skal redusere insulindosen og anbefale deg at du måler blodsukkeret ditt oftere, slik at du unngår hyperglykemi (høyt blodsukker) og diabetisk ketoacidose (en komplikasjon ved diabetes som oppstår når kroppen ikke er i stand til å bryte ned glukose fordi det ikke er nok insulin).

### **Graviditet og amming**

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Dette legemidlet skal ikke brukes under graviditet, da det ikke er kjent om det påvirker ditt ufødte barn. Du anbefales derfor å bruke prevensjon mens du bruker dette legemidlet. Hvis du ønsker å bli gravid, snakk med lege om hvordan behandlingen din kan endres, da du bør slutte å bruke dette legemidlet minst 2 måneder før du prøver å bli gravid. Hvis du blir gravid mens du bruker dette legemidlet, må du kontakte lege øyeblikkelig, da behandlingen din må endres.

Bruk ikke dette legemidlet dersom du ammer, da det ikke er kjent om det går over i morsmelk.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Det er ikke sannsynlig at Rybelsus påvirker din evne til å kjøre og bruke maskiner.

Noen pasienter kan føle seg svimle når de tar Rybelsus. Vær ekstra forsiktig ved kjøring eller bruk av maskiner dersom du føler deg svimmel. Snakk med legen din for mer informasjon.

Hvis du bruker dette legemidlet i kombinasjon med et sulfonylureapreparat eller insulin, kan du få lavt blodsukker (hypoglykemi) som kan redusere konsentrasjonsevnen din. Ikke kjør eller bruk maskiner hvis du får tegn på lavt blodsukker. Se avsnitt 2 «Advarsler og forsiktighetsregler» for informasjon om økt risiko for lavt blodsukker og avsnitt 4 for varselsymptomer på lavt blodsukker. Snakk med legen din for ytterligere informasjon.

### **Rybelsus inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder 23 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver tablett. Dette tilsvarer 1 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

## **3. Hvordan du bruker Rybelsus**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

### **Hvor mye du skal ta**

- Startdose er én tablett på 3 mg én gang daglig i én måned.
- Etter én måned vil legen din øke dosen til 7 mg én gang daglig.
- Legen din kan øke dosen til 14 mg én gang daglig hvis blodsukkeret ditt ikke er godt nok kontrollert med en dose på 7 mg én gang daglig.

Legen din vil foreskrive styrken som er riktig for deg. Du må ikke endre dosen med mindre legen ber deg gjøre det. Det anbefales ikke å ta to tabletter på 7 mg for å få effekten av én tablett på 14 mg, da dette ikke har blitt undersøkt.

### **Slik tar du dette legemidlet**

- Ta tablettene med Rybelsus på tom mage når som helst på dagen.
- Svelg tablettene med Rybelsus hel med en slurk vann (opptil 120 ml). Du skal ikke dele, knuse eller tygge tablettene, da det ikke er kjent om dette påvirker absorpsjon av semaglutid.
- Etter at du har tatt tablettene med Rybelsus, skal du vente minst 30 minutter før du inntar dagens første måltid eller drikke eller tar andre legemidler gjennom munnen. Kortere ventetid enn 30 minutter senker absorpsjonen av semaglutid.

### **Dersom du tar for mye av Rybelsus**

Kontakt lege øyeblikkelig dersom du tar for mye av Rybelsus. Du kan få bivirkninger slik som kvalme.

### **Dersom du har glemt å ta Rybelsus**

Dersom du glemmer en dose skal du hoppe over den glemte dosen og bare ta den vanlige dosen neste dag.

### **Dersom du avbryter behandling med Rybelsus**

Du må ikke avbryte behandlingen med dette legemidlet uten å snakke med legen. Hvis du slutter å bruke legemidlet, kan blodsukkernivået øke.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

### **Alvorlige bivirkninger**

#### **Vanlige** (kan berøre opptil 1 av 10 brukere)

- komplikasjoner av diabetisk øyesykdom (retinopati) – du bør informere legen din hvis du opplever problemer med øynene, slik som synsforstyrrelser, under behandling med dette legemidlet.

#### **Sjeldne** (kan berøre opptil 1 av 1000 brukere)

- alvorlige allergiske reaksjoner (anafylaktiske reaksjoner). Du må søke medisinsk hjelp omgående og umiddelbart informere legen din hvis du får symptomer som pusteproblemer, opphovning av ansikt og hals, pipende pust, hurtige hjerteslag, blek og kald hud eller føler deg svimmel og svak.
- betennelse i bukspyttkjertelen (akutt pankreatitt), som kan forårsake kraftige smerter i magen og ryggen som ikke forsvinner. Du skal oppsøke lege umiddelbart hvis du opplever slike symptomer.

#### **Ikke kjent** (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- Tarmobstruksjon. En alvorlig form for forstoppelse med tilleggssymptomer slik som magesmerter, oppblåsthet, oppkast etc.

### **Andre bivirkninger**

#### **Svært vanlige** (kan berøre flere enn 1 av 10 brukere)

- kvalme – dette går vanligvis over etter hvert
- diaré – dette går vanligvis over etter hvert
- lavt blodsukker (hypoglykemi) når dette legemidlet brukes sammen med legemidler som inneholder sulfonylurea eller insulin. Det kan være at legen din vil redusere dosen av disse legemidlene før du begynner å bruke dette legemidlet.



Varselsymptomer på lavt blodsukker kan komme plutselig. De kan omfatte: kaldsvetting, kald og blek hud, hodepine, hurtige hjerteslag, kvalme eller usedvanlig stor sultfølelse, synsforstyrrelser, søvnighet eller svakhet, nervøsitet, angst eller forvirring, konsentrasjonsproblemer eller skjelving. Legen din vil fortelle deg hvordan du behandler lavt blodsukker, og hva du skal gjøre hvis du merker disse varselsymptomene.

#### **Vanlige** (kan berøre opptil 1 av 10 brukere)

- lavt blodsukker (hypoglykemi) når dette legemidlet brukes sammen med diabeteslegemidler som tas gjennom munnen, andre enn sulfonylurea eller insulin
- oppkast
- urolig mage eller fordøyelsesproblemer
- betennelse i magesekken (gastritt) – symptomene inkluderer magesmerter, kvalme og oppkast
- sure oppstøt eller halsbrann – også kalt «gastroøsofageal reflukssykdom»
- magesmerter
- oppblåst mage
- forstoppelse
- tretthet
- redusert appetitt
- luft i magen (flatulens)
- økning av bukspyttkjertelenzymer (slik som lipase og amylase) vist i blodprøver
- svimmelhet.

#### **Mindre vanlige** (kan berøre opptil 1 av 100 brukere)

- vekttap
- gallesten
- raping
- rask puls
- allergiske reaksjoner som utslett, kløe eller elveblest
- en forsinkelse i magetømmingen
- endring i hvordan mat eller drikke smaker.

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Rybelsus**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen og esken etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Rybelsus**

- Virkestoff er semaglutid. Hver tablett inneholder 3, 7 eller 14 mg semaglutid.

- Andre innholdsstoffer er salkaprozatnatrium, povidon K90, mikrokrystallinsk cellulose, magnesiumstearat.

### **Hvordan Rybelsus ser ut og innholdet i pakningen**

Rybelsus 3 mg tabletter er hvite til lysegule og ovale (7,5 mm x 13,5 mm). Det står "3" på den ene siden og "novo" på den andre siden.

Rybelsus 7 mg tabletter er hvite til lysegule og ovale (7,5 mm x 13,5 mm). Det står "7" på den ene siden og "novo" på den andre siden.

Rybelsus 14 mg tabletter er hvite til lysegule og ovale (7,5 mm x 13,5 mm). Det står "14" på den ene siden og "novo" på den andre siden.

Tablettene på 3 mg, 7 mg og 14 mg leveres i alu/alu-blisterkort med pakningsstørrelser på 10, 30, 60, 90 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

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

### **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

### **Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

## **VEDLEGG IV**

### **VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)**

## **Vitenskapelige konklusjoner**

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for semaglutid har PRAC kommet frem til følgende konklusjoner:

Med utgangspunkt i tilgjengelige data på interaksjon mellom semaglutid og andre kumarinderivater fra spontane rapporter som inkluderte en nær tidsmessig relasjon i 6 tilfeller, en positiv «de-challenge» i ett tilfelle og en positiv «de-challenge» og «re-challenge» i ett tilfelle, anser PRAC at en årsakssammenheng mellom semaglutid og en interaksjon med andre kumarinderivater i det minste er en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for preparater som inneholder semaglutid bør endres tilsvarende.

Med utgangspunkt i tilgjengelige data på tarmobstruksjon fra litteraturen og spontane rapporter som inkluderte en nær tidsmessig relasjon i 17 tilfeller, en positiv «de-challenge» i 10 tilfeller og en positiv «de-challenge» og «re-challenge» i ett tilfelle, anser PRAC at en årsakssammenheng mellom semaglutid og tarmobstruksjon i det minste er en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for preparater som inneholder semaglutid bør endres tilsvarende.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CHMP enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

## **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for semaglutid mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder semaglutid er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).