

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Rybelsus 3 mg tabletter

Varje tablett innehåller 3 mg semaglutid*.

Rybelsus 7 mg tabletter

Varje tablett innehåller 7 mg semaglutid*.

Rybelsus 14 mg tabletter

Varje tablett innehåller 14 mg semaglutid*.

*human glukagonliknande peptid-1 (GLP-1)-analog framställd i *Saccharomyces cerevisiae*-celler med rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett, oavsett styrka av semaglutid, innehåller 23 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Rybelsus 3 mg tabletter

Vit till ljusgul, oval tablett (7,5 mm x 13,5 mm) med ”3” präglad på ena sidan och ”novo” på den andra sidan.

Rybelsus 7 mg tabletter

Vit till ljusgul, oval tablett (7,5 mm x 13,5 mm) med ”7” präglad på ena sidan och ”novo” på den andra sidan.

Rybelsus 14 mg tabletter

Vit till ljusgul, oval tablett (7,5 mm x 13,5 mm) med ”14” präglad på ena sidan och ”novo” på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rybelsus är indicerat för behandling av vuxna med otillräckligt kontrollerad typ 2-diabetes mellitus för att förbättra glykemisk kontroll som ett komplement till kost och motion

- som monoterapi när metformin anses olämpligt på grund av intolerans eller kontraindikationer
- i kombination med andra läkemedel för behandling av diabetes.

För studieresultat vad gäller kombinationer, effekter på glykemisk kontroll och kardiovaskulära händelser, samt vilka populationer som studerats, se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Startdosen för semaglutid är 3 mg en gång dagligen i en månad. Efter en månad ska dosen ökas till en underhållsdos på 7 mg en gång dagligen. Efter minst en månad med en dos på 7 mg en gång dagligen kan dosen ökas till en underhållsdos på 14 mg en gång dagligen för att ytterligare förbättra den glykemiska kontrollen.

Den maximalt rekommenderade enskilda dagliga dosen av semaglutid är 14 mg. Intag av två 7 mg tabletter för att uppnå effekten av en dos på 14 mg har inte studerats och rekommenderas därför inte.

För information om övergång mellan peroral och subkutan (s.c.) semaglutid, se avsnitt 5.2.

När semaglutid används i kombination med metformin och/eller en natriumglukoskotransportör 2-hämmare (SGLT2i) eller tiazolidinedion kan den aktuella dosen av metformin och/eller SGLT2i eller tiazolidinedion behållas.

När semaglutid används i kombination med en sulfonureid eller med insulin kan man överväga att minska dosen av sulfonureid eller insulin för att reducera risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Egna kontroller av blodglukos krävs inte för att justera dosen av semaglutid. Egna kontroller av blodglukos är nödvändigt för att justera dosen av sulfonureid och insulin, särskilt när semaglutid initieras och insulin minskas. Ett stegvist tillvägagångssätt rekommenderas vid sänkning av insulindosen.

Missad dos

Om en dos missas, ska den missade dosen hoppas över och nästa dos ska tas följande dag.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Ingen dosjustering krävs på grund av ålder. Erfarenheten från behandling av patienter ≥ 75 år är begränsad (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lindrig, måttlig eller svår nedsättning av njurfunktionen. Erfarenheten från användning av semaglutid hos patienter med svår nedsättning av njurfunktionen är begränsad. Semaglutid rekommenderas inte till patienter med terminal njursjukdom (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion. Erfarenheten från användning av semaglutid hos patienter med svår nedsättning av leverfunktionen är begränsad. När dessa patienter behandlas med semaglutid ska försiktighet iakttas (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Rybelsus hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Rybelsus är en tablett för oral användning en gång dagligen.

- Detta läkemedel ska tas på tom mage när som helst på dagen.
- Den ska sväljas hel med lite vatten (upp till ett halvt glas vatten motsvarande 120 ml). Tabletter ska inte delas, krossas eller tuggas, eftersom det är okänt om detta påverkar absorptionen av semaglutid.
- Patienter ska vänta minst 30 minuter innan de äter eller dricker eller tar andra perorala läkemedel. Kortare väntetid än 30 minuter minskar absorptionen av semaglutid (se avsnitt 4.5 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Allmänt

Semaglutid ska inte användas till patienter med typ 1-diabetes mellitus eller vid behandling av diabetesketoacidosis. Diabetesketoacidosis har rapporterats hos insulinberoende patienter som hastigt avbrutit eller minskat dosen insulin när behandling med en GLP-1-receptoragonist inletts (se avsnitt 4.2).

Det finns ingen erfarenhet från behandling av patienter med kronisk hjärtinsufficiens NYHA-klass IV (New York Heart Association) och semaglutid rekommenderas därför inte till dessa patienter.

Det finns ingen erfarenhet från behandling med semaglutid bland patienter som genomgått bariatrisk kirurgi.

Effekter på magtarmkanalen och uttorkning

Användning av GLP-1-receptoragonister kan vara förknippad med gastrointestinala biverkningar som kan orsaka uttorkning, vilket i sällsynta fall kan leda till en försämring av njurfunktionen (se avsnitt 4.8). Patienter som behandlas med semaglutid ska informeras om den potentiella risken för uttorkning relaterat till gastrointestinala biverkningar och vidta försiktighetsåtgärder för att undvika vätskeförlust.

Akut pankreatit

Akut pankreatit har observerats vid användning av GLP-1-receptoragonister. Patienter ska informeras om de karakteristiska symtomen på akut pankreatit. Vid misstänkt pankreatit ska behandlingen med

semaglutid upphöra. Om pankreatit fastställs ska semaglutid inte sättas in igen. För patienter med tidigare pankreatit ska försiktighet iakttas.

Hypoglykemi

Patienter som behandlas med semaglutid i kombination med en sulfonureid eller insulin kan löpa ökad risk för hypoglykemi (se avsnitt 4.8). Risken för hypoglykemi kan minskas genom att dosen sulfonureid eller insulin sänks när behandling med semaglutid sätts in (se avsnitt 4.2).

Diabetesretinopati

Hos patienter med diabetesretinopati som behandlas med insulin och subkutant semaglutid har en ökad risk för utveckling av komplikationer av diabetesretinopati observerats, en risk som inte kan uteslutas för oralt administrerat semaglutid (se data i avsnitt 4.8). Försiktighet ska iakttas vid användning av semaglutid till patienter med diabetesretinopati. Dessa patienter ska övervakas noga och behandlas enligt kliniska riktlinjer. En snabb förbättring av glukoskontrollen har förknippats med en tillfällig försämring av diabetesretinopati, men andra mekanismer kan inte uteslutas. Långsiktig glykemisk kontroll minskar risken för diabetesretinopati.

Behandlingssvar

För optimal effekt av semaglutid rekommenderas följsamhet med doseringsschemat. Om behandlingssvaret med semaglutid är lägre än förväntat ska behandlande läkare vara medveten om att absorptionen av semaglutid varierar mycket och kan vara minimal (2-4% av patienterna kommer inte ha någon exponering), och att semaglutids absoluta biotillgänglighet är låg.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 23 mg natrium per tablett, vilket motsvarar 1% av det maximala dagliga intaget på 2 g natrium för en vuxen som rekommenderas av WHO.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Semaglutid fördröjer magsäckens tömning vilket kan påverka absorptionen av andra perorala läkemedel.

Effekter av semaglutid på andra läkemedel

Tyroxin

Den totala exponeringen (AUC) för tyroxin (justerad för endogena nivåer) ökade med 33% efter administrering av en engångsdos av levotyroxin. Den maximala exponeringen (C_{max}) var oförändrad. Övervakning av sköldkörtelparametrar ska övervägas när patienter behandlas med semaglutid på samma gång som levotyroxin.

Warfarin och andra kumarinderivat

Semaglutid ändrade inte AUC eller C_{max} för R- och S-warfarin efter en engångsdos av warfarin, och de farmakodynamiska effekterna av warfarin uppmätta med internationell normaliserad kvot (INR) påverkades inte på ett kliniskt relevant sätt. Fall av minskat INR har dock rapporterats vid samtidig användning av acenokumarol och semaglutid. Vid initiering av semaglutidbehandling till patienter som får warfarin eller andra kumarinderivat rekommenderas frekvent kontroll av INR-värdet.

Rosuvastatin

AUC av rosuvastatin ökade med 41% [90% CI: 24; 60] vid samtidig administrering med semaglutid. Baserat på det breda terapeutiska indexet för rosuvastatin bedöms storleken på exponeringsförändringarna sakna klinisk relevans.

Digoxin, perorala preventivmedel, metformin, furosemid

Ingen kliniskt relevant förändring av AUC eller C_{max} för digoxin, perorala preventivmedel (som innehåller etinylestradiol och levonorgestrel), metformin eller furosemid observerades vid samtidig administrering med semaglutid.

Interaktioner med läkemedel med väldigt låg biotillgänglighet (F: 1%) har inte utvärderats.

Effekter av andra läkemedel på semaglutid

Omeprazol

Ingen kliniskt relevant förändring av AUC eller C_{max} för semaglutid observerades när det togs tillsammans med omeprazol.

I en studie där man undersökte farmakokinetiken för semaglutid vid samtidig administrering med fem andra tabletter minskade AUC för semaglutid med 34% och C_{max} med 32%. Detta tyder på att närvaron av flera tabletter i magsäcken påverkar absorptionen av semaglutid om de administreras samtidigt. Efter administrering av semaglutid ska patienterna vänta 30 minuter innan de tar andra perorala läkemedel (se avsnitt 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor rekommenderas att använda en preventivmetod när de behandlas med semaglutid.

Graviditet

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Det finns begränsad mängd data från användningen av semaglutid hos gravida kvinnor. Därför ska semaglutid inte användas under graviditet. Om en patient önskar bli gravid eller en graviditet inträffar, ska semaglutid sättas ut. Semaglutid ska sättas ut minst 2 månader före en planerad graviditet på grund av den långa halveringstiden (se avsnitt 5.2).

Amning

Hos digivande råttor utsöndrades semaglutid, salkaprozatnatrium och/eller dess metaboliter i mjölk. Eftersom det inte går att utesluta en risk för ett ammande barn ska Rybelsus inte användas under amning.

Fertilitet

Effekten av semaglutid på fertiliteten hos människor är inte känd. Semaglutid påverkade inte fertiliteten hos hanråttor. Hos honråttor observerades en förlängning av brunsten och en liten minskning av antalet ägglossningar vid doser som hade samband med viktnedgång hos modern (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Semaglutid har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel kan dock upplevas främst vid dosökning. Framförande av fordon eller användning av maskiner ska ske med försiktighet om yrsel uppstår.

När det används i kombination med en sulfonureid eller insulin ska patienter rekommenderas att vidta försiktighetsåtgärder för att undvika hypoglykemi när de framför fordon eller använder maskiner (se avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I 10 fas 3a-studier exponerades 5 707 patienter för semaglutid enbart eller i kombination med andra glukossänkande läkemedel. Behandlingens längd varierade från 26 veckor till 78 veckor. De vanligast rapporterade biverkningarna i kliniska studier var gastrointestinala biverkningar, inklusive illamående (mycket vanlig), diarré (mycket vanlig) och kräkningar (vanlig).

Biverkningslista i tabellform

I tabell 1 listas biverkningar som identifierats i fas 3-studier (beskrivs ytterligare i avsnitt 5.1) och rapporter efter marknadsföring hos patienter med typ 2-diabetes mellitus. Biverkningarnas frekvenser (förutom komplikationer vid diabetisk retinopati, se fotnot i tabell 1) baseras på en pool med fas 3a-studier, exklusive den kardiovaskulära utfallsstudien.

Biverkningarna listas nedan efter organsystem och absolut frekvens. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningsfrekvens av oral semaglutid

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Överkänslighet ^c	Anafylaktisk reaktion	
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi vid användning med insulin eller sulfonureid ^a	Hypoglykemi vid användning med andra perorala diabetesmedel ^a Minskad aptit			
Ögon		Komplikationer av diabetesretinopati ^b			
Hjärtat			Ökad hjärtfrekvens		
Magtarmkanalen	Illamående Diarré	Kräkningar Buksmärta Spänd buk Förstoppning Dyspepsi Gastrit Gastroesofageal reflux Flatulens	Rapningar Fördröjd magsäckstömning	Akut pankreatit	Tarmobstruktion ^d
Lever och gallvägar			Kolelitis		
Allmänna symtom och/eller symtom vid		Trötthet			

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
administreringsstället					
Undersökningar		Förhöjt lipas Förhöjt amylas	Viktninskning		
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel	Dysgeusi		

^{a)} Hypoglykemi definieras som blodglukos <3,0 mmol/l eller <54 mg/dl

^{b)} Komplikationer av diabetesretinopati är en kombination av fotokoagulation av näthinna, behandling med intravitreal medel, glaskroppsblödning och diabetesrelaterad blindhet (mindre vanlig). Frekvensen baseras på den kardiovaskulära utfallsstudien med subkutan semaglutid, men det kan inte uteslutas att den identifierade risken för komplikationer av diabetesretinopati även gäller Rybelsus.

^{c)} Grupperad term som också täcker biverkningar relaterade till överkänslighet såsom utslag och urtikaria.

^{d)} Från rapporter efter marknadsintroduktion.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hypoglykemi

Allvarlig hypoglykemi observerades framför allt när semaglutid användes med en sulfonureid (<0,1% av försökspersonerna, <0,001 fall/patientår) eller insulin (1,1% av försökspersonerna, 0,013 fall/patientår). Få episoder (0,1% av försökspersonerna, 0,001 fall/patientår) observerades med semaglutid i kombination med andra perorala diabetesmedel än sulfonureid.

Gastrointestinala biverkningar

Illamående förekom hos 15%, diarré hos 10% och kräkningar hos 7% av patienterna vid behandling med semaglutid. De flesta biverkningar var lindriga till måttliga och kortvariga. Biverkningarna ledde till att behandlingen avbröts hos 4% av försökspersonerna. Biverkningarna rapporterades oftast under de första månaderna av behandlingen.

Akut pankreatit bekräftad genom adjudicering har rapporterats i fas 3a-studier, semaglutid (<0,1%) och jämförelseläkemedel (0,2%). I den kardiovaskulära utfallsstudien var frekvensen av akut pankreatit bekräftad genom adjudicering 0,1% för semaglutid och 0,2% för placebo (se avsnitt 4.4).

Komplikationer av diabetesretinopati

I en 2-årig klinisk studie med subkutan semaglutid undersöktes 3 297 patienter med typ 2-diabetes som hade hög kardiovaskulär risk, lång tid sedan insjuknande i diabetes och dåligt kontrollerad blodglukos. I studien förekom fall som bedöms vara komplikationer av diabetesretinopati hos fler patienter som behandlades med subkutan semaglutid (3,0%) jämfört med placebo (1,8%). Detta observerades hos insulinbehandlade patienter med känd diabetesretinopati. Behandlingsskillnaden uppträdde tidigt och kvarstod under hela studien. Systematisk utvärdering av komplikation av diabetesretinopati utfördes endast i den kardiovaskulära utfallsstudien med subkutan semaglutid. I kliniska studier med Rybelsus på upp till 18 månaders varaktighet där 6 352 patienter med typ 2-diabetes ingick, rapporterades biverkningar relaterade till diabetesretinopati i liknande andel hos försökspersoner som behandlades med semaglutid (4,2%) och med jämförelseläkemedel (3,8%).

Immunogenicitet

I enlighet med de potentiellt immunogena egenskaperna hos läkemedel som innehåller proteiner eller peptider, kan patienter utveckla antikroppar efter behandling med semaglutid. Andelen försökspersoner som testades positivt för antikroppar mot semaglutid någon gång efter studiestart var låg (0,5%) och inga försökspersoner hade neutraliserande antikroppar mot semaglutid eller antikroppar mot semaglutid med neutraliserande effekt på endogent GLP-1 i slutet av studien.

Ökad hjärtfrekvens

Ökad hjärtfrekvens har observerats med GLP-1-receptoragonister. I fas 3a-studierna observerades genomsnittliga förändringar på 0 till 4 slag per minut från ett värde vid studiestart på 69 till 76 hos patienter som behandlades med Rybelsus.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Effekter av överdosering med semaglutid i kliniska studier kan vara förknippade med gastrointestinala biverkningar. Vid överdosering ska lämplig understödande behandling inledas baserat på patientens kliniska tecken och symtom. Med hänsyn till semaglutids långa halveringstid på cirka en vecka kan det vara nödvändigt att observera och behandla symtomen en längre tid (se avsnitt 5.2). Det finns ingen särskild antidot vid överdosering med semaglutid.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, glukagonlik peptid-1-receptor (GLP-1) analoger, ATC-kod: A10BJ06

Verkningsmekanism

Semaglutid är en GLP-1-analog med 94 % sekvenshomologi till human GLP-1. Semaglutid verkar som en GLP-1-receptoragonist som selektivt binder till och aktiverar GLP-1-receptorn, målet för kroppseget GLP-1.

GLP-1 är ett fysiologiskt hormon som har multipla effekter på glukos- och aptitregleringen, och det kardiovaskulära systemet. Effekterna på glukos och aptit medieras särskilt via GLP-1-receptorer i bukspottkörteln och i hjärnan.

Semaglutid sänker blodglukos på ett glukosberoende sätt genom att stimulera insulinutsöndringen och sänka glukagonutsöndringen vid högt blodglukos. I den blodglukossänkande mekanismen ingår även en mindre fördröjning av magsäckstömningen i den tidiga postprandiella fasen. Vid hypoglykemi minskar semaglutid insulinutsöndringen och hämmar inte glukagonutsöndringen.

Verkningsmekanismen för semaglutid är oberoende av administreringsvägen.

Semaglutid ger minskad kroppsvikt och kroppsfettmassa genom minskat energiintag, vilket inbegriper en minskad aptit överlag. Dessutom minskar semaglutid suget efter livsmedel med högt fetthinnehåll.

GLP-1-receptorer uttrycks i hjärtat, blodkärlen, immunsystemet och njurarna. I kliniska studier har semaglutid en fördelaktig effekt på plasmalipider, sänker det systoliska blodtrycket och minskar inflammation. I djurstudier minskar semaglutid utvecklingen av ateroskleros genom att förhindra progression av plack i aorta och minska inflammationen i placken.

Farmakodynamisk effekt

De farmakodynamiska utvärderingarna som beskrivs nedan utfördes med peroralt administrerat semaglutid efter 12 veckors behandling.

Fastglukos och postprandiellt glukos

Semaglutid minskar koncentrationen av fastglukos och postprandiellt glukos. Hos patienter med typ 2-diabetes resulterade behandling med semaglutid i en relativ minskning jämfört med placebo på 22% [13; 30] för fastglukos och 29% [19; 37] för postprandiellt glukos.

Glukagonutsöndring

Semaglutid sänker koncentrationerna av postprandiellt glukagon. Hos patienter med typ 2-diabetes resulterade semaglutid i följande relativa minskning av glukagon jämfört med placebo: postprandiellt glukagonsvar med 29% [15; 41].

Magsäckstömning

Semaglutid orsakar en mindre fördröjning av tidig postprandiell magsäckstömning med (AUC_{0-1h}) 31% [13; 46] lägre paracetamolexponering under den första timmen efter måltid. Därigenom sänks den hastighet med vilken glukos uppträder i blodet postprandiellt.

Fastelipider och postprandiella lipider

Jämfört med placebo sänkte semaglutid fastetriglycerider och kolesterolkoncentrationen av lipoproteiner med mycket låg densitet (VLDL) med 19% [8; 28] respektive 20% [5; 33]. Postprandiellt triglycerid- och VLDL-kolesterol svar på en måltid med ett högt fettinnehåll minskades med 24% [9; 36] respektive 21% [7; 32]. ApoB48 minskades både vid fasta och postprandiellt med 25% [2; 42] respektive 30% [15; 43].

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet för Rybelsus har utvärderats i åtta globala randomiserade kontrollerade fas 3a-studier. I sju studier var det primära målet att utvärdera glykemisk effekt. I en studie var det primära målet att utvärdera kardiovaskulära utfall.

I studierna ingick 8 842 randomiserade patienter med typ 2-diabetes (5 169 behandlades med semaglutid), inklusive 1 165 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Patienternas genomsnittliga ålder var 61 år (från 18 till 92 år), med 40% av patienterna ≥ 65 år och 8% ≥ 75 år. Effekten av semaglutid jämfördes med placebo eller aktiva kontroller (sitagliptin, empagliflozin och liraglutid).

Effekten av semaglutid påverkades inte av ålder vid studiestart, kön, ras, etniskt ursprung, kroppsvikt, BMI, hur länge personen haft diabetes, sjukdom i övre magtarmkanalen eller graden av njurfunktion.

PIONEER 1 – Monoterapi

I en 26 veckor lång dubbelblind studie randomiserades 703 patienter med typ 2-diabetes, som var otillräckligt kontrollerade med kost och motion, till semaglutid 3 mg, semaglutid 7 mg, semaglutid 14 mg eller placebo en gång dagligen.

Tabell 2 Resultat av en 26 veckor lång monoterapi-studie där semaglutid jämfördes med placebo (PIONEER 1)

	Semaglutid 7 mg	Semaglutid 14 mg	Placebo
Fullständigt analysset (N)	175	175	178
HbA_{1c} (% DCCT standard)			
Studiestart	8,0	8,0	7,9
Förändring från studiestart ¹	-1,2	-1,4	-0,3
Skillnad jämfört med placebo ¹ [95% CI]	-0,9 [-1,1; -0,6]*	-1,1 [-1,3; -0,9]*	-
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} <7,0% DCCT standard	69 [§]	77 [§]	31
Fasteplasmaglukos (mmol/l)			
Studiestart	9,0	8,8	8,9
Förändring från studiestart ¹	-1,5	-1,8	-0,2

	Semaglutid 7 mg	Semaglutid 14 mg	Placebo
Skillnad jämfört med placebo ¹ [95% CI]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,1; -1,2] [§]	-
Kroppsvikt (kg)			
Studiestart	89,0	88,1	88,6
Förändring från studiestart ¹	-2,3	-3,7	-1,4
Skillnad jämfört med placebo ¹ [95% CI]	-0,9 [-1,9; 0,1]	-2,3 [-3,1; -1,5]*	-

¹ Oavsett behandlingsavbrott eller initiering av undsättningsläkemedel ("rescue medication") (pattern mixture model med användning av multipel imputation). * p<0,001 (ojusterat 2-sidigt) för överlägsenhet, kontrollerat för multiplicitet. § p<0,05, ej kontrollerat för multiplicitet; för "Patienter som uppnådde HbA_{1c} <7,0% DCCT standard" är p-värdet för oddskvoten.

PIONEER 2 – Semaglutid jämfört med empagliflozin, båda i kombination med metformin

I en 52 veckor lång öppen studie randomiserades 822 patienter med typ 2-diabetes till semaglutid 14 mg en gång dagligen eller empagliflozin 25 mg en gång dagligen, båda i kombination med metformin.

Tabell 3 Resultat av en 52 veckor lång studie där semaglutid jämfördes med empagliflozin (PIONEER 2)

	Semaglutid 14 mg	Empagliflozin 25 mg
Fullständigt analysset (N)	411	410
Vecka 26		
HbA_{1c} (% DCCT standard)		
Studiestart	8,1	8,1
Förändring från studiestart ¹	-1,3	-0,9
Skillnad jämfört med empagliflozin ¹ [95% CI]	-0,4 [-0,6; -0,3]*	-
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} <7,0% DCCT standard	67 [§]	40
Fasteplasmaglukos (mmol/l)		
Studiestart	9,5	9,7
Förändring från studiestart ¹	-2,0	-2,0
Skillnad jämfört med empagliflozin ¹ [95% CI]	0,0 [-0,2; 0,3]	-
Kroppsvikt (kg)		
Studiestart	91,9	91,3
Förändring från studiestart ¹	-3,8	-3,7
Skillnad jämfört med empagliflozin ¹ [95% CI]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
Vecka 52		
HbA_{1c} (% DCCT standard)		
Förändring från studiestart ¹	-1,3	-0,9
Skillnad jämfört med empagliflozin ¹ [95% CI]	-0,4 [-0,5; -0,3] [§]	-
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} <7,0% DCCT standard	66 [§]	43
Kroppsvikt (kg)		
Förändring från studiestart ¹	-3,8	-3,6
Skillnad jämfört med empagliflozin ¹ [95% CI]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

¹ Oavsett behandlingsavbrott eller initiering av undsättningsläkemedel ("rescue medication") (pattern mixture model med användning av multipel imputation). * p<0,001 (ojusterat 2-sidigt) för överlägsenhet, kontrollerat för multiplicitet. § p<0,05, ej kontrollerat för multiplicitet; för "Patienter som uppnådde HbA_{1c} <7,0% DCCT standard" är p-värdet för oddskvoten.

PIONEER 3 – Semaglutid jämfört med sitagliptin, båda i kombination med metformin eller metformin med sulfonureid

I en 78 veckor lång dubbelblind, double-dummy-studie randomiserades 1 864 patienter med typ 2-diabetes till semaglutid 3 mg, semaglutid 7 mg, semaglutid 14 mg eller sitagliptin 100 mg en gång dagligen, alla i kombination med enbart metformin eller metformin och sulfonureid. Reduktioner i HbA_{1c} och kroppsvikt kvarstod under studiens varaktighet på 78 veckor.

Tabell 4 Resultat av en 78 veckor lång studie där semaglutid jämfördes med sitagliptin (PIONEER 3)

	Semaglutid 7 mg	Semaglutid 14 mg	Sitagliptin 100 mg
Fullständigt analysset (N)	465	465	467
Vecka 26			
HbA_{1c} (% DCCT standard)			
Studiestart	8,4	8,3	8,3
Förändring från studiestart ¹	-1,0	-1,3	-0,8
Skillnad jämfört med sitagliptin ¹ [95% CI]	-0,3 [-0,4; -0,1]*	-0,5 [-0,6; -0,4]*	-
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} <7,0% DCCT standard	44 [§]	56 [§]	32
Fasteplasmaglukos (mmol/l)			
Studiestart	9,4	9,3	9,5
Förändring från studiestart ¹	-1,2	-1,7	-0,9
Skillnad jämfört med sitagliptin ¹ [95% CI]	-0,3 [-0,6; 0,0] [§]	-0,8 [-1,1; -0,5] [§]	-
Kroppsvikt (kg)			
Studiestart	91,3	91,2	90,9
Förändring från studiestart ¹	-2,2	-3,1	-0,6
Skillnad jämfört med sitagliptin ¹ [95% CI]	-1,6 [-2,0; -1,1]*	-2,5 [-3,0; -2,0]*	-
Vecka 78			
HbA_{1c} (% DCCT standard)			
Förändring från studiestart ¹	-0,8	-1,1	-0,7
Skillnad jämfört med sitagliptin ¹ [95% CI]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-0,4 [-0,6; -0,3] [§]	-
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} <7,0% DCCT standard	39 [§]	45 [§]	29
Kroppsvikt (kg)			
Förändring från studiestart ¹	-2,7	-3,2	-1,0
Skillnad jämfört med sitagliptin ¹ [95% CI]	-1,7 [-2,3; -1,0] [§]	-2,1 [-2,8; -1,5] [§]	-

¹ Oavsett behandlingsavbrott eller initiering av undsättningsläkemedel ("rescue medication") (pattern mixture model med användning av multipel imputation). * p<0,001 (ojusterat 2-sidigt) för överlägsenhet, kontrollerat för multiplicitet. § p<0,05, ej kontrollerat för multiplicitet; för "Patienter som uppnådde HbA_{1c} <7,0% DCCT standard" är p-värdet för oddskvoten.

PIONEER 4 – Semaglutid jämfört med liraglutid och placebo, alla i kombination med metformin eller metformin med en SGLT2-hämmare

I en 52 veckor lång dubbelblind, double-dummy-studie randomiserades 711 patienter med typ 2-diabetes till semaglutid 14 mg, liraglutid 1,8 mg subkutan injektion eller placebo en gång dagligen, alla i kombination med metformin eller metformin och en SGLT2-hämmare.

Tabell 5 Resultat av en 52 veckor lång studie där semaglutid jämfördes med liraglutid och placebo (PIONEER 4)

	Semaglutid 14 mg	Liraglutid 1,8 mg	Placebo
Fullständigt analysset (N)	285	284	142
Vecka 26			
HbA_{1c} (% DCCT standard)			
Studiestart	8,0	8,0	7,9
Förändring från studiestart ¹	-1,2	-1,1	-0,2

	Semaglutid 14 mg	Liraglutid 1,8 mg	Placebo
Skillnad jämfört med liraglutid ¹ [95% CI]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-	-
Skillnad jämfört med placebo ¹ [95% CI]	-1,1 [-1,2; -0,9]*	-	-
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} <7,0% DCCT standard	68 ^{§,a}	62	14
Fasteplasmaglukos (mmol/l)			
Studiestart	9,3	9,3	9,2
Förändring från studiestart ¹	-2,0	-1,9	-0,4
Skillnad jämfört med liraglutid ¹ [95% CI]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Skillnad jämfört med placebo ¹ [95% CI]	-1,6 [-2,0; -1,3] [§]	-	-
Kroppsvikt (kg)			
Studiestart	92,9	95,5	93,2
Förändring från studiestart ¹	-4,4	-3,1	-0,5
Skillnad jämfört med liraglutid ¹ [95% CI]	-1,2 [-1,9; -0,6]*	-	-
Skillnad jämfört med placebo ¹ [95% CI]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-
Vecka 52			
HbA_{1c} (% DCCT standard)			
Förändring från studiestart ¹	-1,2	-0,9	-0,2
Skillnad jämfört med liraglutid ¹ [95% CI]	-0,3 [-0,5; -0,1] [§]	-	-
Skillnad jämfört med placebo ¹ [95% CI]	-1,0 [-1,2; -0,8] [§]	-	-
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} <7,0% DCCT standard	61 ^{§,a}	55	15
Kroppsvikt (kg)			
Förändring från studiestart ¹	-4,3	-3,0	-1,0
Skillnad jämfört med liraglutid ¹ [95% CI]	-1,3 [-2,1; -0,5] [§]	-	-
Skillnad jämfört med placebo ¹ [95% CI]	-3,3 [-4,3; -2,4] [§]	-	-

¹ Oavsett behandlingsavbrott eller initiering av undsättningsläkemedel ("rescue medication") (pattern mixture model med användning av multipel imputation). * p<0,001 (ojusterat 2-sidigt) för överlägsenhet, kontrollerat för multiplicitet. § p<0,05, ej kontrollerat för multiplicitet; för "Patienter som uppnådde HbA_{1c} <7,0% DCCT standard" är p-värdet för oddskvoten. ^a jämfört med placebo.

PIONEER 5 – Semaglutid jämfört med placebo, båda i kombination med enbart basinsulin, metformin och basinsulin eller metformin och/eller sulfonureid, bland patienter med måttligt nedsatt njurfunktion
I en 26 veckor lång dubbelblind studie randomiserades 324 patienter med typ 2-diabetes och måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) till semaglutid 14 mg eller placebo en gång dagligen. Studieprodukten användes som tillägg till den stabilia antidiabetikabehandling som patienten hade före prövningen.

Tabell 6 Resultat av en 26 veckor lång studie där semaglutid jämfördes med placebo bland patienter med typ 2-diabetes och måttligt nedsatt njurfunktion (PIONEER 5)

	Semaglutid 14 mg	Placebo
Fullständigt analysset (N)	163	161
HbA_{1c} (% DCCT standard)		
Studiestart	8,0	7,9
Förändring från studiestart ¹	-1,0	-0,2
Skillnad jämfört med placebo ¹ [95% CI]	-0,8 [-1,0; -0,6]*	-

	Semaglutid 14 mg	Placebo
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} <7,0% DCCT standard	58 [§]	23
Fasteplasmaglukos (mmol/l)		
Studiestart	9,1	9,1
Förändring från studiestart ¹	-1,5	-0,4
Skillnad jämfört med placebo ¹ [95% CI]	-1,2 [-1,7; -0,6] [§]	-
Kroppsvikt (kg)		
Studiestart	91,3	90,4
Förändring från studiestart ¹	-3,4	-0,9
Skillnad jämfört med placebo ¹ [95% CI]	-2,5 [-3,2; -1,8] [*]	-

¹ Oavsett behandlingsavbrott eller initiering av undsättningsläkemedel ("rescue medication") (pattern mixture model med användning av multipel imputation). * p<0,001 (ojusterat 2-sidigt) för överlägsenhet, kontrollerat för multiplicitet. § p<0,05, ej kontrollerat för multiplicitet; för "Patienter som uppnådde HbA_{1c} <7,0% DCCT standard" är p-värdet för oddskvoten.

PIONEER 7 – Semaglutid jämfört med sitagliptin, båda i kombination med metformin, SGLT2-hämmare, sulfonureid eller tiazolidinedion. Prövning med flexibel dosjustering

I en 52 veckor lång öppen studie randomiserades 504 patienter med typ 2-diabetes till semaglutid (flexibel dosjustering med 3 mg, 7 mg och 14 mg en gång dagligen) eller sitagliptin 100 mg en gång dagligen, alla i kombination med 1–2 perorala glukossänkande läkemedel (metformin, SGLT2-hämmare, sulfonureid eller tiazolidinedion). Dosen av semaglutid justerades var 8:e vecka baserat på patientens glykemiska respons och tolerabilitet. Dosen av sitagliptin på 100 mg var fast. Effekt och säkerhet för semaglutid utvärderades i vecka 52.

I vecka 52 var andelen patienter som behandlades med semaglutid 3 mg, 7 mg och 14 mg cirka 10%, 30% respektive 60%.

Tabell 7 Resultat av en 52 veckor lång studie med flexibel dosjustering där semaglutid jämfördes med sitagliptin (PIONEER 7)

	Semaglutid Flexibel dos	Sitagliptin 100 mg
Fullständigt analysset (N)	253	251
HbA_{1c} (% DCCT standard)		
Studiestart	8,3	8,3
Patienter (%) som uppnådde HbA _{1c} <7,0% DCCT standard ¹	58 [*]	25
Kroppsvikt (kg)		
Studiestart	88,9	88,4
Förändring från studiestart ¹	-2,6	-0,7
Skillnad jämfört med sitagliptin ¹ [95% CI]	-1,9 [-2,6; -1,2] [*]	-

¹ Oavsett behandlingsavbrott (16,6% av patienterna med flexibel dos av semaglutid och 9,2% med sitagliptin, där 8,7% respektive 4,0% berodde på biverkningar) eller initiering av undsättningsläkemedel ("rescue medication") (pattern mixture model med användning av multipel imputation). * p<0,001 (ojusterat 2-sidigt) för överlägsenhet, kontrollerat för multiplicitet (för "Patienter som uppnådde HbA_{1c} <7,0% DCCT standard" är p-värdet för oddskvoten).

PIONEER 8 – Semaglutid jämfört med placebo, båda i kombination med insulin med eller utan metformin

I en 52 veckor lång dubbelblind studie randomiserades 731 patienter med typ 2-diabetes som var otillräckligt kontrollerade på insulin (bas, bas/bolus eller mix) med eller utan metformin till semaglutid 3 mg, semaglutid 7 mg, semaglutid 14 mg eller placebo en gång dagligen.

Tabell 8 Resultat av en 52 veckor lång studie där semaglutid jämfördes med placebo i kombination med insulin (PIONEER 8)

	Semaglutid 7 mg	Semaglutid 14 mg	Placebo
Fullständigt analysset (N)	182	181	184
Vecka 26 (insulindosen begränsad till nivån vid studiestart)			
HbA_{1c} (% DCCT standard)			
Studiestart	8,2	8,2	8,2
Förändring från studiestart ¹	-0,9	-1,3	-0,1
Skillnad jämfört med placebo ¹ [95% CI]	-0,9 [-1,1; -0,7]*	-1,2 [-1,4; -1,0]*	-
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} <7,0% DCCT standard	43 [§]	58 [§]	7
Fasteplasmaglukos (mmol/l)			
Studiestart	8,5	8,3	8,3
Förändring från studiestart ¹	-1,1	-1,3	0,3
Skillnad jämfört med placebo ¹ [95% CI]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,2; -1,1] [§]	-
Kroppsvikt (kg)			
Studiestart	87,1	84,6	86,0
Förändring från studiestart ¹	-2,4	-3,7	-0,4
Skillnad jämfört med placebo ¹ [95% CI]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-
Vecka 52 (obegränsad insulindos)⁺			
HbA_{1c} (%)			
Förändring från studiestart ¹	-0,8	-1,2	-0,2
Skillnad jämfört med placebo ¹ [95% CI]	-0,6 [-0,8; -0,4] [§]	-0,9 [-1,1; -0,7] [§]	-
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} < 7,0% DCCT standard	40 [§]	54 [§]	9
Kroppsvikt (kg)			
Förändring från studiestart ¹	-2,0	-3,7	0,5
Skillnad jämfört med placebo ¹ [95% CI]	-2,5 [-3,6; -1,4] [§]	-4,3 [-5,3; -3,2] [§]	-

¹ Oavsett behandlingsavbrott eller initiering av undsättningsläkemedel ("rescue medication") (pattern mixture model med användning av multipel imputation). * p<0,001 (ojusterat 2-sidigt) för överlägsenhet, kontrollerat för multiplicitet. § p<0,05, ej kontrollerat för multiplicitet; för "Patienter som uppnådde HbA_{1c} <7,0% DCCT standard" är p-värdet för oddskvoten. + Den totala dagliga insulindosen var statistiskt signifikant lägre med semaglutid än med placebo i vecka 52.

Kardiovaskulär utvärdering

I en dubbelblind studie (PIONEER 6) randomiserades 3 183 patienter med typ 2-diabetes och hög kardiovaskulär risk till Rybelsus 14 mg en gång dagligen eller placebo som tillägg till standardbehandling. Medianen för observationsperioden var 16 månader.

Primärt utfallsmått var tid från randomisering till första allvarliga kardiovaskulära händelse (MACE): kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke.

Patienter som var kvalificerade för att ingå i studien var: 50 år eller äldre och med etablerad kardiovaskulär sjukdom och/eller kronisk njursjukdom, eller 60 år eller äldre och med enbart kardiovaskulära riskfaktorer. Totalt hade 1 797 patienter (56,5%) etablerad kardiovaskulär sjukdom utan kronisk njursjukdom, 354 (11,1%) hade enbart kronisk njursjukdom och 544 (17,1%) hade både kardiovaskulär sjukdom och njursjukdom. 488 patienter (15,3%) hade enbart kardiovaskulära riskfaktorer. Genomsnittsåldern vid studiestart var 66 år och 68% av patienterna var män.

Bild 2 Behandlingseffekt för primärt sammansatt utfallsmått, dess komponenter och död oavsett orsak (PIONEER 6)

Kroppsvikt

Vid slutet av behandlingen hade 27–45% av patienterna uppnått en viktminskning på $\geq 5\%$ och 6–16% hade uppnått en viktminskning på $\geq 10\%$ med semaglutid, jämfört med 12-39% respektive 2-8% med de aktiva jämförelseläkemedlen.

Blodtryck

Behandling med semaglutid hade minskat det systoliska blodtrycket med 2-7 mmHg.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Rybelsus för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för typ 2-diabetes (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Oralt administrerat semaglutid har en låg absolut biotillgänglighet och en variabel absorption. Daglig administrering enligt den rekommenderade doseringen i kombination med en lång halveringstid minskar dagliga fluktuationer i exponeringen.

Farmakokinetiken för semaglutid har karakteriserats utförligt hos friska försökspersoner och patienter med typ 2-diabetes. Efter peroral administrering erhöles maximal plasmakoncentration av semaglutid 1 timme efter dosering. Steady state-exponering uppnåddes efter 4–5 veckors administrering en gång dagligen. Hos patienter med typ 2-diabetes var de genomsnittliga steady state-koncentrationerna cirka 6,7 nmol/l och 14,6 nmol/l med semaglutid 7 mg respektive 14 mg. 90% av försökspersonerna som behandlades med semaglutid 7 mg hade en genomsnittlig koncentration mellan 1,7 och 22,7 nmol/l och 90% av försökspersonerna som behandlades med semaglutid 14 mg hade en genomsnittlig koncentration mellan 3,7 och 41,3 nmol/l. Den systemiska exponeringen för semaglutid ökade på ett dosproportionerligt sätt.

Baserat på *in vitro*-data underlättar salkaprozatnatrium absorptionen av semaglutid. Absorptionen av semaglutid sker huvudsakligen i magsäcken.

Den beräknade biotillgängligheten för semaglutid är cirka 1% efter peroral administrering. Absorptionsvariabilitet mellan försökspersoner var hög (variationskoefficient var cirka 100%). Uppskattning av variabilitet i biotillgänglighet inom försökspersoner var inte pålitlig.

Absorptionen av semaglutid minskar om det tas tillsammans med mat eller stora mängder vatten. En längre period av fasta efter dos resulterar i en högre absorption.

Distribution

Den beräknade absoluta distributionsvolymen är cirka 8 l hos patienter med typ 2-diabetes. Semaglutid binder i stor utsträckning till plasmaproteiner (>99%).

Metabolism

Semaglutid metaboliseras genom proteolytisk klyvning av peptidkedjan och sekventiell beta-oxidation av fettsyrens sidokedja. Enzymet neutralt endopeptidas (NEP) förväntas vara involverat i semaglutids metabolism.

Eliminering

De primära utsöndringsvägarna för semaglutidrelaterat material är via urin och feces. Cirka 3% av den absorberade dosen utsöndras som intakt semaglutid via urinen.

Med en halveringstid vid eliminering på cirka 1 vecka kommer semaglutid att finnas kvar i blodet i cirka 5 veckor efter sista dosen. Clearance av semaglutid hos patienter med typ 2-diabetes är cirka 0,04 l/timme.

Övergång mellan peroral och subkutan (s.c.) administrering

Effekten av övergång mellan peroral och subkutan semaglutid kan inte enkelt förutsägas på grund av den höga farmakokinetiska variabilitet för peroral semaglutid. Exponering efter peroral semaglutid 14 mg en gång dagligen är jämförbar med subkutan semaglutid 0,5 mg en gång i veckan. En peroral dos som är ekvivalent med 1,0 mg subkutan semaglutid har inte fastställts.

Speciella populationer

Äldre

Ålder hade ingen effekt på farmakokinetiken för semaglutid baserat på data från kliniska prövningar där patienter upp till 92 års ålder studerades.

Kön

Kön hade inga kliniskt betydelsefulla effekter på farmakokinetiken för semaglutid.

Ras och etniskt ursprung

Ras (vit, svart eller afro-amerikan, asiat) och etniskt ursprung (spansk eller latinamerikan, icke-spansk eller icke-latinamerikan) hade ingen effekt på farmakokinetiken för semaglutid.

Kroppsvikt

Kroppsvikt hade en effekt på exponeringen för semaglutid. Högre kroppsvikt var förknippat med lägre exponering. Semaglutid gav tillräcklig systemisk exponering i viktintervallet 40–188 kg som utvärderades i de kliniska prövningarna.

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion påverkade inte farmakokinetiken för semaglutid på ett kliniskt relevant sätt. Farmakokinetiken för semaglutid utvärderades hos patienter med lindrig, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion och patienter med terminal njursjukdom som behandlades med dialys jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion i en studie med en daglig dos semaglutid under 10 dagar i följd. Detta visades även hos försökspersoner med typ 2-diabetes och nedsatt njurfunktion baserat på data från fas 3a-studier.

Nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion påverkade inte farmakokinetiken för semaglutid på ett kliniskt relevant sätt. Farmakokinetiken för semaglutid utvärderades hos patienter med lindrig, måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion i en studie med en daglig dos semaglutid under 10 dagar i följd.

Sjukdom i övre magtarmkanalen

Sjukdom i övre magtarmkanalen (kronisk gastrit och/eller gastroesofageal refluxsjukdom) påverkade inte farmakokinetiken för semaglutid på ett kliniskt relevant sätt. Farmakokinetiken utvärderades hos patienter med typ 2-diabetes med eller utan sjukdom i övre magtarmkanalen som fick en daglig dos semaglutid under 10 dagar i följd. Detta visades även hos försökspersoner med typ 2-diabetes och sjukdom i övre magtarmkanalen baserat på data från fas 3a-studier.

Pediatrik population

Semaglutid har inte studerats hos pediatrika patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Icke-letala tumörer i sköldkörtelns C-celler som observerades hos gnagare är en klasseffekt för GLP-1-receptoragonister. Vid 2 års karcinogenicitetsstudier på råttor och mus orsakade semaglutid tumörer i sköldkörtelns C-celler vid kliniskt relevanta exponeringar. Inga andra behandlingsrelaterade tumörer observerades. C-cellstumörer hos gnagare beror på en icke-gentoxisk, specifik GLP-1-receptormedierad mekanism som gnagare är särskilt känsliga för. Relevansen för människa anses vara låg, men kan inte helt uteslutas.

I fertilitetsstudier på råttor påverkade semaglutid inte parningsförmågan eller hanarnas fertilitet. Hos honråttor observerades en ökning av brunstcykelns längd och en liten minskning av *corpora lutea* (ägglossningar) vid doser som hade samband med viktminskning hos modern.

I embryofetala utvecklingsstudier på råttor orsakade semaglutid embryotoxicitet vid exponering lägre än kliniskt relevant exponering. Semaglutid orsakade tydligt minskad vikt för modern och minskad överlevnad och tillväxt för embryot. Hos foster observerades större skeletala och visceral missbildningar, inklusive effekter på rörben, revben, kotor, svans, blodkärl och hjärnventriklar. Mekanistiska utvärderingar indikerade att embryotoxiciteten involverade en GLP-1-receptormedierad försämring av näringstillförseln till embryot genom råttans gulesäck. På grund av skillnader mellan arter vad gäller gulesäckens anatomi och funktion och på grund av avsaknad av GLP-1-receptoruttryck i gulesäcken hos icke-mänskliga primater, anses det osannolikt att denna mekanism har någon relevans för människa. En direkt effekt av semaglutid på fostret kan dock inte uteslutas.

I toxikologiska studier avseende effekter på utveckling hos kanin och cynomolgusapa observerades en ökning av missfall och en något ökad frekvens av fostermissbildningar vid kliniskt relevanta exponeringar. Fynden sammanföll med tydligt minskad vikt för modern på upp till 16%. Det är okänt om dessa effekter är relaterade till minskat födointag hos modern som en direkt GLP-1-effekt.

Postnatal tillväxt och utveckling utvärderades hos cynomolgusapa. Ungar var något mindre vid födseln, men återhämtade sig under digivningsperioden.

Hos juvenila råttor orsakade semaglutid fördröjd sexuell mognad hos både hanar och honor. Denna fördröjning hade ingen effekt på fertiliteten eller reproduktionsförmågan hos något av könen, eller på honornas förmåga att behålla graviditeten.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Salkaprozatnatrium
Povidon K90
Cellulosa, mikrokristallin
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalblisterförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt. Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu/alu-blister.

Förpackningsstorlekar för 3 mg tabletter: 10, 30, 60, 90 och 100 tabletter.

Förpackningsstorlekar för 7 mg tabletter: 10, 30, 60, 90 och 100 tabletter.

Förpackningsstorlekar för 14 mg tabletter: 10, 30, 60, 90 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 03 April 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet

för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rybelsus 3 mg tabletter
semaglutid

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje tablett innehåller 3 mg semaglutid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natrium.
Ytterligare information finns i bipacksedeln

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10 tabletter
30 tabletter
60 tabletter
90 tabletter
100 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Ska sväljas
Hur du tar Rybelsus
Ta på tom mage när som helst på dagen
Ta tablett hel med lite vatten (upp till 120 ml). Delas, krossas eller tuggas ej
Vänta minst 30 minuter innan du äter, dricker eller tar andra läkemedel via munnen

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalblisterförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Rybelsus 3 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rybelsus 3 mg tabletter
semaglutid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novo Nordisk A/S

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rybelsus 7 mg tabletter
semaglutid

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje tablett innehåller 7 mg semaglutid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natrium.
Ytterligare information finns i bipacksedeln

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10 tabletter
30 tabletter
60 tabletter
90 tabletter
100 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Ska sväljas
Hur du tar Rybelsus
Tas på tom mage när som helst på dagen
Ta tablett hel med lite vatten (upp till 120 ml). Delas, krossas eller tuggas ej
Vänta minst 30 minuter innan du äter, dricker eller tar andra läkemedel via munnen

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalblisterförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Rybelsus 7 mg

17. UNIK IDENTITETS BETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

18. UNIK IDENTITETS BETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rybelsus 7 mg tabletter
semaglutid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novo Nordisk A/S

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rybelsus 14 mg tabletter
semaglutid

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje tablett innehåller 14 mg semaglutid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natrium.
Ytterligare information finns i bipacksedeln

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10 tabletter
30 tabletter
60 tabletter
90 tabletter
100 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Ska sväljas
Hur du tar Rybelsus
Tas på tom mage när som helst på dagen
Ta tablett hel med lite vatten (upp till 120 ml). Delas, krossas eller tuggas ej
Vänta minst 30 minuter innan du äter, dricker eller tar andra läkemedel via munnen

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalblisterförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Rybelsus 14 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rybelsus 14 mg tablett
semaglutid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novo Nordisk A/S

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Rybelsus är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Rybelsus
3. Hur du tar Rybelsus
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rybelsus ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Rybelsus är och vad det används för

Rybelsus innehåller den aktiva substansen semaglutid. Det är ett läkemedel som används för att sänka blodsockernivåer.

Rybelsus används för att behandla vuxna (18 år eller äldre) med typ 2-diabetes när kost och motion inte är tillräckligt:

- som enda läkemedel – när du inte kan använda metformin (ett annat diabetesläkemedel) eller
- tillsammans med andra diabetesläkemedel – när de andra läkemedlen inte räcker för att få ditt blodsocker under kontroll. Det kan vara läkemedel som du tar via munnen eller injicerar som till exempel insulin.

Det är viktigt att du fortsätter följa råden om kost och motion som du kommit överens om med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Vad är typ 2-diabetes?

Typ 2-diabetes är ett tillstånd där din kropp inte producerar tillräckligt med insulin och insulinet som din kropp tillverkar inte sänker ditt blodsocker som det ska. I vissa fall kan din kropp producera för mycket blodsocker. Om ditt blodsocker ökar och förblir högt under en lång tid kan det leda till skadliga effekter såsom hjärtproblem, njursjukdom, ögonsjukdomar och dålig cirkulation i dina armar och ben. Därför är det viktigt att hålla dina blodsockernivåer inom en normal nivå.

2. Vad du behöver veta innan du tar Rybelsus

Ta inte Rybelsus

- om du är allergisk mot semaglutid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Rybelsus.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska du skriva ner läkemedlets namn och tillverkningsnummer (finns på ytterkartongerna och blister efter ”lot”) och lämna denna information när du rapporterar biverkningar.

Allmänt:

Detta läkemedel är inte detsamma som insulin och du ska inte använda det om:

- du har typ 1-diabetes (din kropp producerar inte något insulin)
- du utvecklar diabetesketoacidosis. Detta är en komplikation av diabetes med högt blodsocker, andningssvårigheter, förvirring, överdriven törst, söt andedräkt eller en söt eller metallisk smak i munnen.

Mag- och tarmproblem samt uttorkning

Vid behandling med detta läkemedel kan du må illa, kräkas eller få diarré. Dessa biverkningar kan orsaka uttorkning (vätskeförlust). Det är viktigt att du dricker tillräckligt med vätska för att förhindra uttorkning. Det är särskilt viktigt om du har problem med njurarna. Tala med läkare om du har några frågor eller funderingar.

Svåra och ihållande magsmärtor som kan bero på inflammation i bukspottkörteln

Om du har svåra och ihållande magsmärtor – uppsök omedelbart läkare eftersom detta kan vara ett tecken på inflammation i bukspottkörteln (akut pankreatit).

Lågt blodsocker (hypoglykemi)

Om ett sulfonureidläkemedel eller insulin tas tillsammans med Rybelsus kan risken för att få låga blodsockernivåer (hypoglykemi) öka. Se avsnitt 4 för information om varningssignaler på låga blodsockernivåer.

Din läkare kan be dig att testa blodsockernivåerna. Detta kommer att hjälpa till att bestämma om dosen sulfonureid eller insulin behöver ändras för att minska risken för lågt blodsocker.

Diabetisk ögonsjukdom (retinopati)

Snabb förbättring av blodsockerkontroll kan leda till tillfällig försämring av diabetisk ögonsjukdom. Tala med din läkare om du har diabetisk ögonsjukdom och får problem med ögonen medan du tar detta läkemedel.

Behandlingssvar

Om behandlingssvaret med semaglutid är lägre än förväntat kan det bero på lågt upptag. Detta eftersom att upptaget varierar och endast en liten del av semaglutid tas upp. Därför är det viktigt att du följer instruktionerna i avsnitt 3 för optimal effekt av semaglutid.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år, eftersom säkerhet och effekt i denna åldersgrupp inte är fastställd.

Andra läkemedel och Rybelsus

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Speciellt om du använder läkemedel som innehåller något av följande ska du tala om det för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska:

- levotyroxin som används vid sköldkörtelsjukdom. Detta beror på att din läkare kan behöva kontrollera dina sköldkörtelnivåer om du tar Rybelsus tillsammans med levotyroxin.

- warfarin eller liknande läkemedel som tas via munnen för att minska blodets levringsförmåga (perorala antikoagulantia). Du kan behöva göra täta kontroller för att se hur snabbt ditt blod leverar sig.
- Om du använder insulin kommer din läkare att tala om för dig hur du ska sänka insulin dosen och rekommendera att du mäter ditt blodsocker oftare, för att undvika hyperglykemi (högt blodsocker) och diabetesketoacidosis (en komplikation av diabetes som uppkommer när kroppen inte kan bryta ner glukos eftersom det inte finns tillräckligt med insulin).

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du tar detta läkemedel.

Detta läkemedel ska inte användas under graviditet eftersom det inte är känt om det påverkar ditt foster. Därför rekommenderas att du använder preventivmedel när du tar detta läkemedel. Om du vill bli gravid, ska du diskutera med din läkare hur du ska ändra behandlingen, eftersom du ska sluta använda detta läkemedel minst 2 månader i förväg. Om du blir gravid medan du använder detta läkemedel ska du omedelbart tala med din läkare eftersom din behandling kommer att behöva ändras.

Använd inte detta läkemedel om du ammar, då det inte är känt om det passerar över till bröstmjolk.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är osannolikt att Rybelsus påverkar din förmåga att köra bil och använda maskiner.

Vissa patienter kan känna sig yra när de tar Rybelsus. Om du känner dig yr, var extra försiktig när du kör bil eller använder maskiner. Om du vill ha mer information, tala med din läkare.

Om du använder detta läkemedel tillsammans med en sulfonureid eller insulin, kan lågt blodsocker (hypoglykemi) uppkomma vilket kan sänka koncentrationsförmågan. Kör inte bil eller använd maskiner om du får tecken på lågt blodsocker. I avsnitt 2 "Varningar och försiktighet" finns information om förhöjd risk för lågt blodsocker och i avsnitt 4 finns information om varningssignaler för lågt blodsocker. Om du vill ha mer information, tala med din läkare.

Rybelsus innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 23 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) i varje tablett. Detta motsvarar 1% av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur du tar Rybelsus

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

- Startdosen är en 3 mg tablett en gång dagligen i en månad.
- Efter en månad ökar läkaren dosen till 7 mg en gång dagligen.
- Läkaren kan öka dosen till 14 mg en gång dagligen om ditt blodsocker inte hålls tillräckligt under kontroll med en dos på 7 mg en gång dagligen.

Läkaren kommer att ordinera den styrka som är lämplig för dig. Dosen får endast ändras efter läkarens anvisning. Det rekommenderas inte att ta två 7 mg tabletter för att få effekten av en 14 mg tablett, eftersom detta inte studerats.

Ta detta läkemedel

- Ta din tablett Rybelsus på tom mage när som helst på dagen.
- Svälj din tablett Rybelsus hel med lite vatten (upp till 120 ml). Dela, krossa eller tugga inte tabletten eftersom det inte är känt om det påverkar upptaget av semaglutid.

- När du har tagit din tablett Rybelsus ska du vänta minst 30 minuter innan du intar dagens första mål mat eller dryck eller tar andra läkemedel via munnen. Kortare väntetid än 30 minuter minskar upptaget av semaglutid.

Om du har tagit för stor mängd av Rybelsus

Kontakta läkare omedelbart om du har tagit för stor mängd av Rybelsus. Du kan få biverkningar såsom illamående.

Om du har glömt att ta Rybelsus

Om du har glömt att ta en dos ska du hoppa över den missade dosen och bara ta din normala dos nästa dag.

Om du slutar att ta Rybelsus

Sluta inte att använda detta läkemedel utan att först tala med din läkare. Om du slutar använda läkemedlet kan din blodsockernivå stiga.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- komplikationer av diabetisk ögonsjukdom (retinopati). Du ska informera din läkare om du får problem med ögonen, såsom synförändringar, vid behandling med detta läkemedel.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- allvarliga allergiska reaktioner (anafylaktiska reaktioner). Du måste omedelbart söka läkarvård och informera genast din läkare om du får symtom som andningssvårigheter, svullnad av ansikte och svalg, väsande andning, hjärtklappning, blek och kall hud, yrsel eller svaghet.
- inflammerad bukspottkörtel (akut pankreatit) som kan orsaka svår smärta i mage och rygg och som inte upphör. Du ska omedelbart uppsöka läkare om du upplever sådana symtom.

Ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Tarmobstruktion. En allvarlig form av förstoppning med ytterligare symtom som magsmärta, uppblåsthet, kräkningar etc.

Andra biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- illamående – detta går vanligtvis över med tiden
- diarré – detta går vanligtvis över med tiden
- lågt blodsocker (hypoglykemi) när läkemedlet används med läkemedel som innehåller en sulfonureid eller insulin. Din läkare minskar eventuellt din dos av dessa läkemedel innan du börjar använda detta läkemedel.

Varningssignalerna för lågt blodsocker kan komma plötsligt. De kan yttra sig som: kallsvett, kall och blek hud, huvudvärk, hjärtklappning, illamående eller stark hungerkänsla, synförändringar, sömnhet eller svaghet, nervositet, oro eller förvirring, koncentrationssvårigheter eller skakningar.

Din läkare kommer att tala om för dig hur du ska behandla lågt blodsocker och vad du ska göra om du upptäcker dessa varningstecken.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- lågt blodsocker (hypoglykemi) när detta läkemedel används med diabetesläkemedel som tas via munnen, andra än sulfonureid eller insulin
- kräkningar
- magbesvär eller matsmältningsbesvär
- magkatarr (gastrit) – kan yttra sig som magsmärta, illamående eller kräkningar
- sur uppstötning eller halsbränna – kallas även för gastroesofageal refluxsjukdom
- magsmärta
- svullen mage
- förstoppning
- trötthet
- minskad aptit
- gaser (flatulens)
- ökning av pankreasenzym (såsom lipas och amylas) påvisat i blodprover
- känner sig yr.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- viktminskning
- gallsten
- rapning
- snabb puls
- allergiska reaktioner som utslag, klåda eller nässelutslag
- en fördröjning av magsäckstömningen
- förändring i hur mat och dryck smakar.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Rybelsus ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blistern och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt. Inga särskilda temperaturanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är semaglutid. Varje tablett innehåller 3, 7 eller 14 mg semaglutid.
- Övriga innehållsämnen är salkaprozatnatrium, povidon K90, mikrokristallin cellulosa, magnesiumstearat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Rybelsus 3 mg tabletter är vita till ljusgula och ovala (7,5 mm x 13,5 mm). Det står ”3” på ena sidan och ”novo” på den andra sidan.

Rybelsus 7 mg tabletter är vita till ljusgula och ovala (7,5 mm x 13,5 mm). Det står ”7” på ena sidan och ”novo” på den andra sidan.

Rybelsus 14 mg tabletter är vita till ljusgula och ovala (7,5 mm x 13,5 mm). Det står ”14” på ena sidan och ”novo” på den andra sidan.

3 mg, 7 mg och 14 mg tabletter finns tillgängliga i alu/alu-blisterkartor i förpackningsstorlekar på 10, 30, 60, 90 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danmark

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÅL TILL ÅNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÅNNANDENA FÖR FÖRSÅLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för semaglutid är PRAC:s slutsatser följande:

Med tanke på tillgängliga data om en interaktion mellan semaglutid och andra kumarinderivat från spontana rapporter, inklusive i sex fall ett nära tidsmässigt samband, en positiv utmaning i ett fall och en positiv utmaning och återutmaning i ett fall, anser PRAC ett orsakssamband mellan semaglutid och en interaktion med andra kumarinderivat är åtminstone en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller semaglutid bör ändras i enlighet med detta.

Med tanke på tillgängliga data om tarmobstruktion från litteraturen och spontana rapporter inklusive i 17 fall ett nära tidsmässigt samband, en positiv utmaning i tio fall och en positiv utmaning och återutmaning i ett fall, anser PRAC ett orsakssamband mellan semaglutid och tarmobstruktion är åtminstone en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller semaglutid bör ändras i enlighet med detta.

Efter att ha granskat PRAC-rekommendationen instämmer CHMP med PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendationen.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för semaglutid anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller semaglutid är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.