

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast för patienter med typ 2-diabetes som först provat metformin, sulfonureider eller insulin, eller där dessa inte är lämpliga.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Rybelsus 3 mg tabletter
Rybelsus 7 mg tabletter
Rybelsus 14 mg tabletter
Rybelsus 25 mg tabletter
Rybelsus 50 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*.

Rybelsus 25 mg tabletter

Varje tablett innehåller 25 mg semaglutid*.

Rybelsus 50 mg tabletter

Varje tablett innehåller 50 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 LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Rybelsus 3 mg tabletter

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

Rybelsus 7 mg tablett

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

Rybelsus 14 mg tablett

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

Rybelsus 25 mg tablett

Vit till ljusgul, oval tablett (6,8 mm x 12 mm) med "25" präglat på ena sidan och "novo" på den andra sidan.

Rybelsus 50 mg tablett

Vit till ljusgul, oval tablett (6,8 mm x 12 mm) med "50" präglat 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. Vid behov kan dosen ökas till nästa högre dos efter minst en månad med aktuell dos. De rekommenderade dagliga underhållsdoserna är 7 mg, 14 mg, 25 mg och 50 mg.

Den maximalt rekommenderade enskilda dagliga dosen av semaglutid är 50 mg.

Rybelsus ska alltid användas som en tablett per dag. Intag av mer än en tablett per dag bör undvikas för att uppnå effekten av en högre dos.

Övergång från subkutan till peroral semaglutid

Effekten av övergång mellan peroral och subkutan semaglutid kan inte enkelt förutsägas eftersom peroralt semaglutid uppvisar högre farmakokinetisk variabilitet i absorption jämfört med subkutan semaglutid.

Patienter som behandlas med subkutan semaglutid 0,5 mg en gång i veckan kan gå över till peroral semaglutid 7 mg eller 14 mg en gång dagligen.

Patienter som behandlas med subkutan semaglutid 1 mg en gång i veckan kan gå över till peroral semaglutid 14 mg eller 25 mg en gång dagligen.

Patienter som behandlas med subkutan semaglutid 2 mg en gång i veckan kan gå över till peroral semaglutid 25 mg eller 50 mg en gång dagligen.

Patienter kan börja med peroral semaglutid (Rybelsus) en vecka efter sin sista dos av subkutan semaglutid.

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 insulin dosen.

Missad dos

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

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).

Pediatrik 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 efter rekommenderad fasteperiod på minst 8 timmar (se avsnitt 5.2).
- 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, 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 tillverknings-satsnummer 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.

Aspiration i samband med allmän anestesi eller djup sedering

Fall av pulmonell aspiration har rapporterats hos patienter som får GLP-1-receptoragonister och som genomgår allmän anestesi eller djup sedering. Den ökade risken för gastriskt restinnehåll på grund av fördröjd gastrisk tömning (se avsnitt 4.8) bör därför övervägas före utförande av förfaranden med allmän anestesi eller djup sedering.

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 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.

Det finns ingen erfarenhet med peroralt semaglutid 25 mg och 50 mg bland patienter med typ 2-diabetes med okontrollerad eller potentiellt instabil 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 WHO:s rekommenderade högsta dagliga intag på 2 gram natrium för en vuxen.

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 (Area Under the Curve (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 (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 måste använda en effektiv preventivmetod under behandling 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

Inga mätbara koncentrationer av semaglutid hittades i bröstmjolk hos ammande kvinnor. Salkaprozatnatrium fanns i bröstmjolk och några av dess metaboliter utsöndrades i bröstmjolk i låga koncentrationer. 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 viktminskning 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 och dysestesi, se fotnoter 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	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, f
Lever och gallvägar			Kolelitis		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet			
Undersökningar		Förhöjt lipas Förhöjt amylas	Viktninskning		

^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 subkutant 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 marknadsföring
- e) Frekvensen är baserad på resultaten från PIONEER PLUS-studien för 25 mg och 50 mg. Se underrubriken "Dysetesi" nedan för mer information.
- f) Grupperad term som omfattar PT:s "tarmobstruktion", "ileus", "tunntarmsobstruktion"

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.

I PIONEER PLUS förekom illamående med 27% och 27% vid behandling med semaglutid 25 mg respektive 50 mg, diarré med 13% och 14% samt kräkningar med 17% och 18% av patienterna. Biverkningarna ledde till att behandlingen avbröts hos 6% respektive 8% av patienterna.

De flesta biverkningarna var lindriga till måttliga i svårighetsgrad och kortvariga. Biverkningarna rapporterades mest frekvent under dosökning 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 subkutant 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 subkutant 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 subkutant 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.

Dysestesi

Biverkningar relaterade till en klinisk bild av förändrad hudsensitivitet såsom parestesi, smärta i huden, känslig hud, dysestesi och brännande känsla i huden rapporterades hos 2,1% och 5,2% av patienter behandlade med peroralt semaglutid 25 mg respektive 50 mg. Biverkningarna var lindriga till måttliga i svårighetsgrad och avtog hos de flesta patienter vid fortsatt behandling.

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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Effekter av överdosering med semaglutid i kliniska studier kan vara förknippade med gastrontestinala biverkningar. Vid överdosering ska lämplig understödjande 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 fettinnehåll.

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-kolesterolsvar på en måltid med ett högt fetthinnehåll 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. Fas 3a-studier utfördes med tabletter innehållande 3 mg, 7 mg och 14 mg semaglutid som är bioekvivalenta med 1,5 mg, 4 mg och 9 mg semaglutid. 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).

Effekt och säkerhet av semaglutid 25 mg och 50 mg en gång dagligen utvärderades i en fas 3b studie (PIONEER PLUS) inklusive 1 606 randomiserade patienter.

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 analyset (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
FPG (mmol/l)			
Studiestart	9,0	8,8	8,9
Förändring från studiestart ¹	-1,5	-1,8	-0,2
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	Empagliflozin
--	------------	---------------

	14 mg	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
FPG (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
FPG (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
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
FPG (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]*	-	-
	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-

Skillnad jämfört med placebo ¹ [95% CI]			
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 stabila 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 analyset (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] [*]	-

Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} < 7,0% DCCT standard	58 [§]	23
FPG (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 analyset (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 analyset (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
FPG (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.

PIONEER PLUS - Effekt och säkerhet av semaglutid 25 mg och 50 mg jämfört med semaglutid 14 mg en gång dagligen hos försökspersoner med typ 2-diabetes

I en 68-veckors dubbelblind klinisk prövning randomiserades 1 606 patienter med typ 2-diabetes som stod på stabila doser av 1-3 perorala antidiabetesmedel (metformin, sulfonureid, SGLT2-hämmare eller DPP-4 hämmare*) till att få underhållsdoser av antingen semaglutid 14 mg, semaglutid 25 mg eller semaglutid 50 mg en gång dagligen.

*DPP-4 hämmare sattes ut vid randomisering.

Behandling med semaglutid 25 mg och 50 mg en gång dagligen var överlägsen när det gällde att minska HbA_{1c} DCCT standard och kroppsvikt jämfört med semaglutid 14 mg (se tabell 9). Data från vecka 68 stöder en kvarstående effekt av 14 mg, 25 mg och 50 mg peroralt semaglutid på HbA_{1c} DCCT standard och kroppsvikt (se Bild 1).

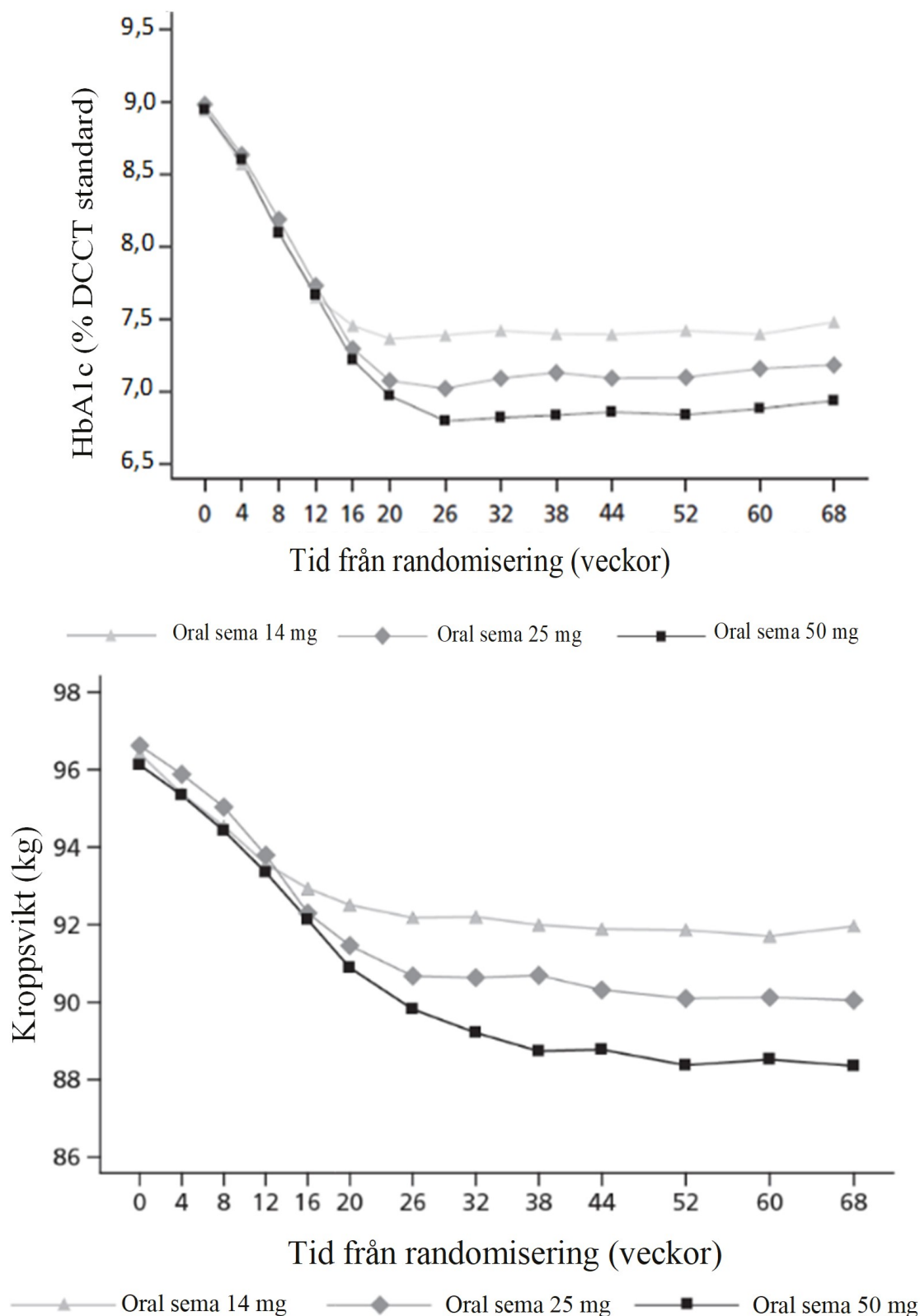


Bild 1 Genomsnittlig HbA_{1c} DCCT standard och genomsnittlig kroppsvikt (kg) från studiestart till vecka 68

Tabell 9 Resultat av en 52 veckors studie jämförande semaglutid 25 mg och 50 mg med semaglutid 14 mg (PIONEER PLUS)

	Semaglutid 14 mg ² (Bioekvivalent med 9 mg)	Semaglutid 25 mg	Semaglutid 50 mg
Fullt analysset (N)	536	535	535

Vecka 52			
HbA_{1c} (% DCCT standard)			
Studiestart	8,9	9,0	8,9
Förändring från studiestart ¹	-1,5	-1,8	-2,0
Skillnad jämfört med Rybelsus 14 mg ¹ [95% CI]		-0,27 [-0,42; -0,12]*	-0,53 [-0,68; -0,38]*
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} < 7,0% DCCT standard	39,0 [§]	50,5 [§]	63,0 [§]
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} ≤ 6,5% DCCT standard	25,8 [§]	39,6 [§]	51,2 [§]
FPG (mmol/l)			
Studiestart	10,8	11,0	10,8
Förändring från studiestart ¹	-2,3	-2,8	-3,2
Skillnad jämfört med Rybelsus 14 mg ¹ [95% CI]		-0,46 [-0,79; -0,13] [§]	-0,82 [-1,15; -0,49] [§]
Kroppsvikt (kg)			
Studiestart	96,4	96,6	96,1
Förändring från studiestart ¹	-4,4	-6,7	-8,0
Skillnad jämfört med Rybelsus 14 mg ¹ [95% CI]		-2,32 [-3,11, -1,53]*	-3,63 [-4,42; -2,84]*

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 multiplacitet. [§] p < 0,05, ej kontrollerat för multiplacitet; för "Patienter som uppnådde HbA_{1c} < 7,0% DCCT standard" är p-värdet för oddskvoten. ² Bioekvivalensen har bekräftats mellan doserna 9 mg och 14 mg, se avsnitt 5.2 Farmakokinetiska egenskaper.

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. Genomsnittlig tid sedan insjuknande i med diabetes var 14,9 år och genomsnittligt BMI var 32,3 kg/m². Den medicinska historiken innefattade stroke (11,7%) och hjärtinfarkt (36,1%).

Det totala antalet första MACE var 137: 61 (3,8%) med semaglutid och 76 (4,8%) med placebo. Analysen av tid till första MACE resulterade i en hazardkvot på 0,79 [0,57; 1,11]_{95% CI}.

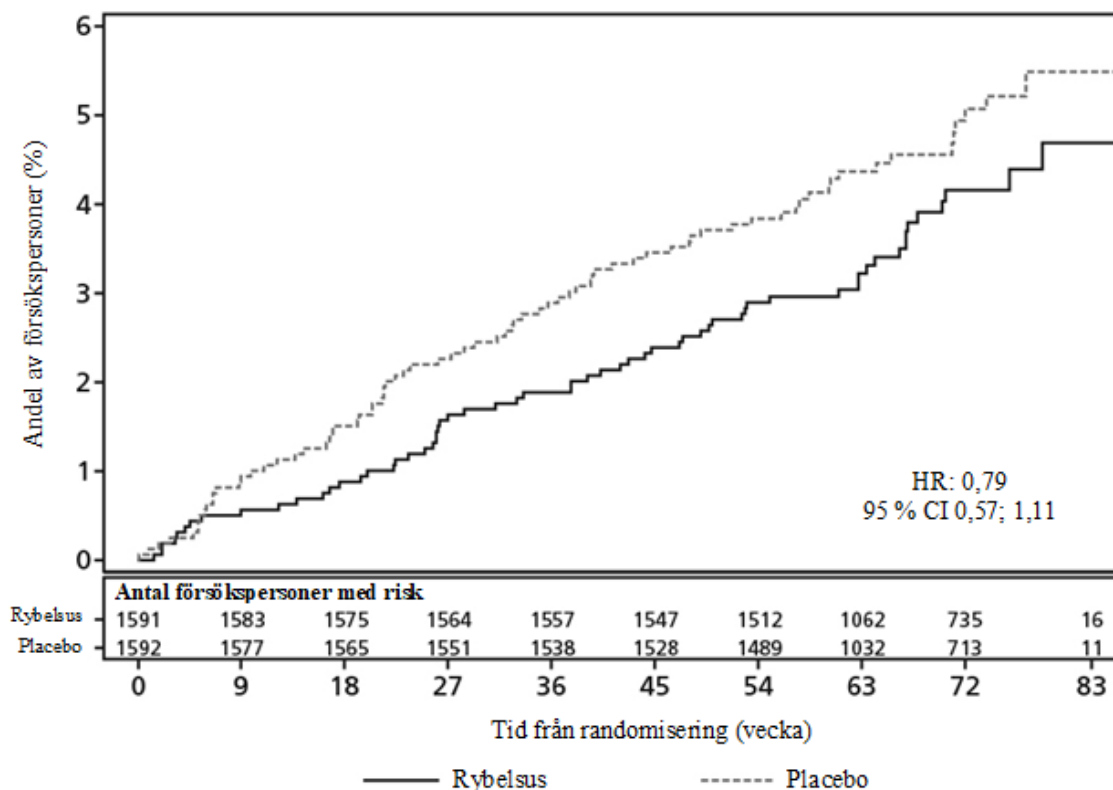


Diagram över kumulativ incidens av primärt utfall (en komposit av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke) med icke-kardiovaskulär död som konkurrerande risk.
Förkortningar: CI: konfidensintervall, HR: hazardkvot

Bild 2 Kumulativ incidens av första händelse av MACE i PIONEER 6

Behandlingseffekten för det primära sammansatta utfallsmåttet och dess komponenter i studien PIONEER 6 visas i Bild 3.

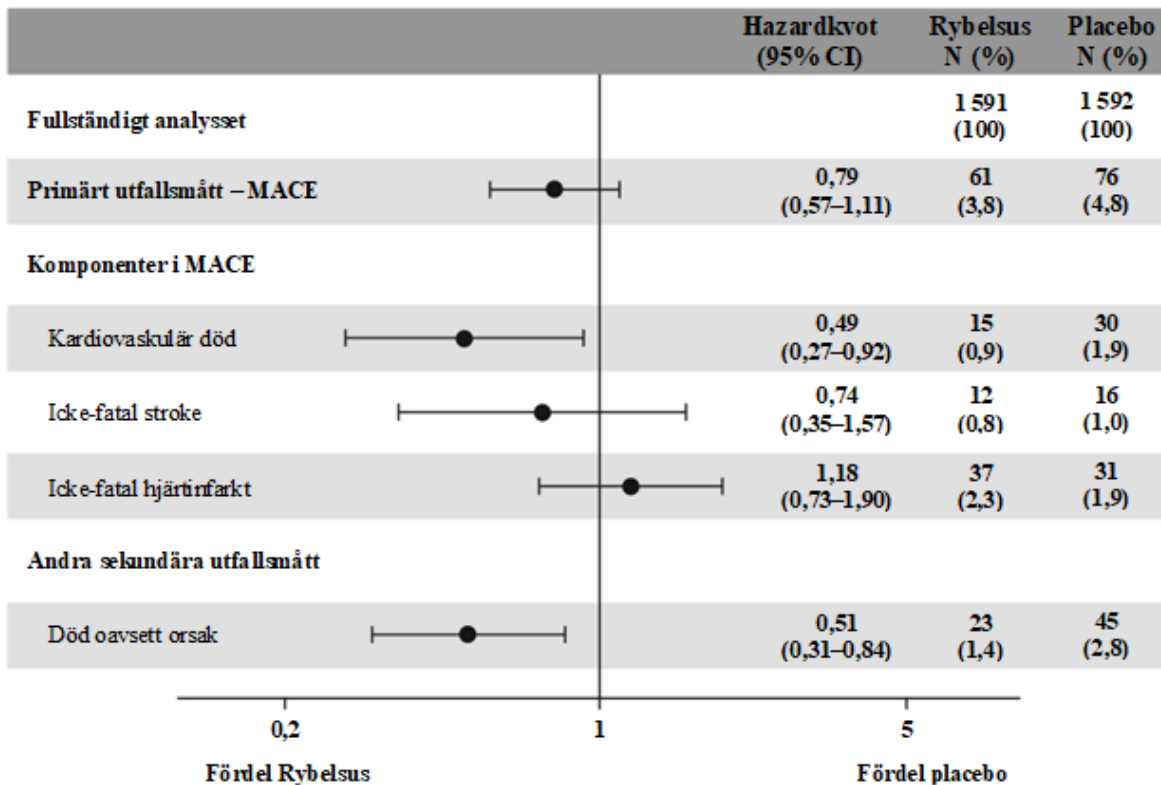


Bild 3 Behandlingseffekt för primärt sammansatt utfallsmått, dess komponenter och död oavsett orsak (PIONEER 6)

Kroppsvikt

Vid slutet av behandlingen hade 27–65,7% av patienterna uppnått en viktninskning på $\geq 5\%$ och 6–34,7% hade uppnått en viktninskning 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

Det finns två formuleringar av semaglutid tabletter:

- 1,5 mg, 4 mg och 9 mg (runda tabletter)
- 3 mg, 7 mg och 14 mg (ovala tabletter)

Liknande effekt och säkerhet kan förväntas för båda formuleringar. Bioekvivalenta doser av de två formuleringarna beskrivs i tabellen nedan:

Tabell 10: Samma effekt av de två formuleringarna

Dos	En rund tablett		En oval tablett
Start dos	1,5 mg	Samma effekt som	3 mg

Underhållsdos	4 mg	Samma effekt som	7 mg
	9 mg	Samma effekt som	14 mg

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 ungefär 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 ungefär de som listas nedan:

7 mg: Genomsnittlig koncentration var 7 nmol/l med 90% av försökspersonerna som behandlades med semaglutid 7 mg hade en genomsnittlig koncentration mellan 2 och 22 nmol/l.

14 mg : Genomsnittlig koncentration var 15 nmol/l med 90% av försökspersonerna som behandlades med semaglutid 14 mg hade en genomsnittlig koncentration mellan 4 och 45 nmol/l.

25 mg: Genomsnittlig koncentration var 47 nmol/l med 90% av försökspersonerna som behandlades med semaglutid 25 mg hade en genomsnittlig koncentration mellan 11 och 142 nmol/l.

50 mg: Genomsnittlig koncentration var 92 nmol/l med 90% av försökspersonerna som behandlades med semaglutid 50 mg hade en genomsnittlig koncentration mellan 23 och 279 nmol/l.

Den systemiska exponeringen för semaglutid ökade på ett dosproportionerligt sätt inom formuleringarna (d.v.s. mellan 7 mg och 14 mg och mellan 25 mg och 50 mg), med högre biotillgänglighet för styrkorna 25 och 50 mg.

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% för styrkorna 3 mg, 7 mg och 14 mg och upp till 2% för styrkorna 25 mg och 50 mg 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. Olika doseringsscheman för semaglutid har undersökts. Studier visar att en längre period av fasta före och efter dos resulterar i en högre absorption (se avsnitt 4.2).

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.

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 kliniskt relevant 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 40–212 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 lätt, 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.

Pediatrisk 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.

Ikke-letala tumörer i sköldkörtelns C-celler som observerades hos gnagare är en klasseffekt för GLP-1-receptoragonister. Vid 2 års karcinogenicitetsstudier på råtta 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 råtta 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 råtta 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 hjärnventrikler. 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

3 mg, 7 mg och 14 mg:

Salkaprozatnatrium

Povidon K90

Cellulosa, mikrokristallin

Magnesiumstearat

25 mg och 50 mg:

Salkaprozatnatrium

Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu/alu-blister.

Förpackningsstorlekar: 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
EU/1/20/1430/031
EU/1/20/1430/032
EU/1/20/1430/033
EU/1/20/1430/034
EU/1/20/1430/035
EU/1/20/1430/036
EU/1/20/1430/037
EU/1/20/1430/038
EU/1/20/1430/039

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 03 April 2020

Förnyat godkännande: 22 November 2024

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11/2024