

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rybelsus 3 mg tabletten
Rybelsus 7 mg tabletten
Rybelsus 14 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Rybelsus 3 mg tabletten

Elke tablet bevat 3 mg semaglutide*.

Rybelsus 7 mg tabletten

Elke tablet bevat 7 mg semaglutide*.

Rybelsus 14 mg tabletten

Elke tablet bevat 14 mg semaglutide*.

* humaan glucagon-achtig peptide-1 (GLP 1)-analoog, geproduceerd met behulp van recombinant-DNA-techniek in *Saccharomyces cerevisiae*-cellen.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet, ongeacht de concentratie semaglutide, bevat 23 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Rybelsus 3 mg tabletten

Witte tot lichtgele, ovale tablet (7,5 mm x 13,5 mm) met de inscriptie '3' aan de ene zijde en 'novo' aan de andere zijde.

Rybelsus 7 mg tabletten

Witte tot lichtgele, ovale tablet (7,5 mm x 13,5 mm) met de inscriptie '7' aan de ene zijde en 'novo' aan de andere zijde.

Rybelsus 14 mg tabletten

Witte tot lichtgele, ovale tablet (7,5 mm x 13,5 mm) met de inscriptie '14' aan de ene zijde en 'novo' aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rybelsus is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met onvoldoende gereguleerde diabetes mellitus type 2 om glykemische controle te verbeteren als toevoeging aan dieet en lichaamsbeweging

- als monotherapie wanneer metformine ongeschikt wordt geacht als gevolg van intolerantie of contra-indicaties
- in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes.

Voor onderzoeksresultaten met betrekking tot combinaties, werkzaamheid op glykemische controle en cardiovasculaire events, en de onderzochte populaties, zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De startdosis semaglutide is 3 mg eenmaal daags gedurende één maand. Na één maand moet de dosering worden verhoogd naar een onderhoudsdosering van 7 mg eenmaal daags. Na ten minste één maand met een dosering van 7 mg eenmaal daags, kan de dosering worden verhoogd naar een onderhoudsdosering van 14 mg eenmaal daags om de glykemische controle verder te verbeteren.

De maximale aanbevolen eenmaaldaagse dosis semaglutide is 14 mg. Inname van twee 7 mg tabletten om het effect van een dosis van 14 mg te bereiken is niet onderzocht en wordt daarom niet aanbevolen.

Zie rubriek 5.2 voor informatie over het wisselen tussen oraal en subcutaan (s.c.) semaglutide.

Wanneer semaglutide wordt gebruikt in combinatie met metformine en/of een natrium-glucose-cotransporter 2-remmer (*sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor*, SGLT2i) of thiazolidinedion, kan de huidige dosis metformine en/of SGLT2i of thiazolidinedion worden voortgezet.

Als semaglutide wordt gebruikt in combinatie met een sulfonyleureumderivaat of met insuline, kan een verlaging van de dosis sulfonyleureumderivaat of insuline worden overwogen om het risico op hypoglykemie te verlagen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Zelfcontrole van bloedglucosewaarden is niet nodig om de dosering van semaglutide aan te passen. Zelfcontrole van de bloedglucosewaarden is noodzakelijk om de dosis sulfonyleureumderivaat en insuline aan te passen, in het bijzonder wanneer semaglutide wordt gestart en insuline wordt verlaagd. Een stapsgewijze aanpak wordt aanbevolen bij het verlagen van de dosis insuline.

Gemiste dosis

Indien een dosis wordt vergeten, moet de gemiste dosis worden overgeslagen. De daaropvolgende dosis moet de volgende dag worden ingenomen.

Specifieke patiëntgroepen

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd. Er is beperkte therapeutische ervaring bij patiënten ≥ 75 jaar (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met milde, matig ernstige of ernstige nierinsufficiëntie. Er is beperkte ervaring met het gebruik van semaglutide bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Semaglutide wordt niet aanbevolen bij patiënten met nierfalen (*end-stage renal disease*) (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met leverinsufficiëntie. Er is beperkte ervaring met het gebruik van semaglutide bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van deze patiënten met semaglutide (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Rybelsus bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Rybelsus is een tablet voor eenmaal daags oraal gebruik.

- Dit geneesmiddel moet, ongeacht het tijdstip van de dag, op een lege maag worden ingenomen.
- Het moet in zijn geheel worden doorgeslikt met een slok water (maximaal een half glas water, overeenkomend met 120 ml). Tabletten mogen niet worden gebroken, geplet of gekauwd, aangezien niet bekend is of dit de absorptie van semaglutide beïnvloedt.
- Patiënten moeten na inname ten minste 30 minuten wachten voordat ze iets eten, drinken of andere orale geneesmiddelen gebruiken. Minder dan 30 minuten wachten vermindert de absorptie van semaglutide (zie rubriek 4.5 en 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemeen

Semaglutide mag niet worden gebruikt bij patiënten met diabetes mellitus type 1 of voor de behandeling van diabetische ketoacidose. Wanneer behandeling met een GLP-1-receptoragonist werd gestart, is diabetische ketoacidose gemeld bij insuline-afhankelijke patiënten waarbij de dosis insuline snel werd verlaagd of stopgezet (zie rubriek 4.2).

Er is geen therapeutische ervaring bij patiënten met congestief hartfalen NYHA-klasse IV (*New York Heart Association*) en semaglutide wordt daarom niet aanbevolen bij deze patiënten.

Er is geen therapeutische ervaring met semaglutide bij patiënten die bariatrische chirurgie hebben ondergaan.

Gastro-intestinale effecten en dehydratie

Het gebruik van GLP-1-receptoragonisten is mogelijk geassocieerd met gastro-intestinale bijwerkingen die dehydratie kunnen veroorzaken. Dit kan in zeldzame gevallen leiden tot een verslechtering van de nierfunctie (zie rubriek 4.8). Patiënten die worden behandeld met semaglutide moeten worden geadviseerd over het mogelijk risico van dehydratie in relatie tot gastro-intestinale bijwerkingen en ze moeten voorzorgsmaatregelen nemen om uitdroging te voorkomen.

Acute pancreatitis

Acute pancreatitis is waargenomen bij het gebruik van GLP-1-receptoragonisten. Patiënten moeten geïnformeerd worden over de kenmerkende symptomen van acute pancreatitis. Bij verdenking op pancreatitis moet het gebruik van semaglutide worden gestaakt; als acute pancreatitis bevestigd is, mag niet opnieuw met semaglutide worden begonnen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis.

Hypoglykemie

Patiënten die worden behandeld met semaglutide in combinatie met een sulfonylureumderivaat of insuline, hebben mogelijk een verhoogd risico op hypoglykemie (zie rubriek 4.8). Het risico op hypoglykemie kan worden verlaagd door verlaging van de dosis sulfonylureumderivaat of insuline bij het starten van de behandeling met semaglutide (zie rubriek 4.2).

Diabetische retinopathie

Bij patiënten met diabetische retinopathie die worden behandeld met insuline en s.c. semaglutide, is een verhoogd risico op de ontwikkeling van complicaties van diabetische retinopathie waargenomen, een risico dat niet uitgesloten kan worden bij oraal toegediende semaglutide (zie de data in rubriek 4.8). Voorzichtigheid is geboden als semaglutide wordt gebruikt bij patiënten met diabetische retinopathie. Deze patiënten moeten nauwgezet worden gevolgd en behandeld volgens klinische richtlijnen. Snelle verbetering van de bloedglucoseregulatie is in verband gebracht met een tijdelijke verergering van diabetische retinopathie, maar andere mechanismen kunnen niet worden uitgesloten. Langdurige glykemische controle verkleint de kans op diabetische retinopathie.

Respons op behandeling

Het opvolgen van de doseringsinstructies wordt aanbevolen voor optimaal effect van semaglutide. Als de respons op de behandeling lager is dan verwacht moet de behandelend arts zich ervan bewust zijn dat de absorptie van semaglutide zeer variabel is en minimaal kan zijn (2-4% van de patiënten zullen niet worden blootgesteld), en dat de absolute biologische beschikbaarheid van semaglutide laag is.

Rybelsus bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 23 mg natrium per tablet, overeenkomend met 1% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Semaglutide vertraagt de maaglediging, wat de absorptie van andere orale geneesmiddelen kan beïnvloeden.

Effecten van semaglutide op andere geneesmiddelen

Thyroxine

De totale blootstelling (AUC) aan thyroxine (gecorrigeerd voor endogene waarden) was 33% hoger na toediening van een enkelvoudige dosis levothyroxine. De maximale blootstelling (C_{max}) was onveranderd. Monitoring van schildklierparameters moet worden overwogen bij gelijktijdige behandeling van patiënten met semaglutide en levothyroxine.

Warfarine

Semaglutide veranderde de AUC of de C_{max} van R- en S-warfarine niet na een enkele dosis warfarine. De farmacodynamische effecten van warfarine zoals gemeten met de internationale genormaliseerde ratio (INR) werden niet op een klinisch relevante manier beïnvloed. Bij het instellen van de behandeling met semaglutide bij patiënten die warfarine of andere coumarinederivaten gebruiken, wordt echter frequente controle van de INR aanbevolen.

Rosuvastatine

De AUC van rosuvastatine nam met 41% [90% BI: 24; 60] toe bij toediening samen met semaglutide. Op basis van de brede therapeutische index van rosuvastatine wordt de omvang van de verandering in de blootstelling niet klinisch relevant geacht.

Digoxine, orale anticonceptiva, metformine, furosemide

Er werd geen klinisch relevante verandering in de AUC of de C_{\max} van digoxine, orale anticonceptiva (met ethinylestradiol en levonorgestrel), metformine of furosemide waargenomen bij gelijktijdige toediening met semaglutide.

Interacties met geneesmiddelen met een zeer lage biologische beschikbaarheid (F: 1%) zijn niet geëvalueerd.

Effecten van andere geneesmiddelen op semaglutide

Omeprazol

Er werd geen klinisch relevante verandering in de AUC of de C_{\max} van semaglutide waargenomen bij gebruik in combinatie met omeprazol.

In een studie naar de farmacokinetiek van semaglutide bij gelijktijdige toediening met vijf andere tabletten, nam de AUC van semaglutide af met 34% en nam de C_{\max} af met 32%. Dit wijst erop dat de aanwezigheid van meerdere tabletten in de maag de absorptie van semaglutide beïnvloedt indien gelijktijdig ingenomen. Na het innemen van semaglutide moeten patiënten 30 minuten wachten voordat zij andere orale geneesmiddelen gebruiken (zie rubriek 4.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met semaglutide.

Zwangerschap

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van semaglutide bij zwangere vrouwen. Semaglutide mag daarom niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Indien een patiënte zwanger wenst te worden of zwanger wordt, moet de behandeling met semaglutide worden gestaakt. Semaglutide dient ten minste 2 maanden voor een geplande zwangerschap te worden gestaakt vanwege de lange halfwaardetijd (zie rubriek 5.2).

Borstvoeding

Bij zogende ratten werden semaglutide, natriumsalcaprozaat en/of de metabolieten daarvan uitgescheiden in de melk. Rybelsus mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven, aangezien een risico voor met moedermelk gevoede kinderen niet kan worden uitgesloten.

Vruchtbaarheid

Het effect van semaglutide op de vruchtbaarheid bij mensen is niet bekend. Semaglutide had geen effect op de vruchtbaarheid bij mannetjesratten. Bij vrouwtjesratten werden een toename van de oestruslengte en een kleine vermindering van het aantal ovulaties waargenomen bij doses die geassocieerd zijn met verlies van lichaamsgewicht van het moederdier (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Semaglutide heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid kan echter worden ervaren, vooral tijdens de periode van dosisverhoging. Wanneer duizeligheid optreedt, moet voorzichtigheid worden betracht bij het besturen van een voertuig of bij het bedienen van machines.

Indien het wordt gebruikt in combinatie met een sulfonyleureumderivaat of insuline, moeten patiënten worden geadviseerd voorzorgsmaatregelen te nemen om hypoglykemie te voorkomen tijdens het besturen van voertuigen en het gebruik van machines (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In 10 fase 3a-studies werden 5.707 patiënten blootgesteld aan alleen semaglutide of semaglutide in combinatie met andere glucoseverlagende geneesmiddelen. De duur van de behandeling varieerde van 26 weken tot 78 weken. De meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens klinisch onderzoek waren aandoeningen van het maag-darmstelsel, waaronder misselijkheid (zeer vaak), diarree (zeer vaak) en braken (vaak).

Tabel met een lijst van bijwerkingen

In tabel 1 staan de bijwerkingen die zijn gemeld tijdens fase 3-studies (verder beschreven in rubriek 5.1) en meldingen na het in de handel brengen bij patiënten met diabetes mellitus type 2.. De frequenties van de bijwerkingen (behalve diabetische retinopathie complicaties, zie voetnoot in tabel 1) zijn gebaseerd op de gepoolde fase 3a-studies, met uitzondering van de cardiovasculaire uitkomstenstudie.

De bijwerkingen zijn hieronder gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en absolute frequentie. Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1 Frequenties van bijwerkingen van orale semaglutides

MedDRA systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Immuunsysteem-aandoeningen			Hyper-sensitiviteit ^c	Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie indien gebruikt met insuline of sulfonyleureumderivaat ^a	Hypoglykemie indien gebruikt met andere orale antidiabetica ^a Verminderde eetlust		
Oogaandoeningen		Complicaties van diabetische retinopathie ^b		
Hartaandoeningen			Verhoogde hartslag	

MedDRA systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Maag-darmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid Diarree	Braken Buikpijn Abdominale distensie Obstipatie Dyspepsie Gastritis Gastro-oesofageale refluxziekte Flatulentie	Oprisping Vertraagde maaglediging	Acute pancreatitis
Lever- en galaandoeningen			Cholelithiase	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid		
Onderzoeken		Verhoogde lipase Verhoogde amylase	Gewicht verlaagd	
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid	Dysgeusie	

^{a)} Hypoglykemie gedefinieerd als bloedglucose <3,0 mmol/l of <54 mg/dl.

^{b)} Complicaties van diabetische retinopathie zijn een combinatie van retinale fotocoagulatie, behandeling met intravitreale middelen, glasvochtbloeding en diabetes-gerelateerde blindheid (soms). De frequentie is gebaseerd op de cardiovasculaire uitkomstenstudie met s.c. semaglutide, maar het kan niet worden uitgesloten dat het geconstateerde risico op complicaties van diabetische retinopathie ook voor Rybelsus geldt.

^{c)} Groepsterm voor bijwerkingen gerelateerd aan hypersensitiviteit, zoals rash en urticaria.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypoglykemie

Ernstige hypoglykemie werd voornamelijk waargenomen als semaglutide werd gebruikt met een sulfonylureumderivaat (<0,1% van de patiënten, <0,001 voorvallen/patiëntjaar) of insuline (1,1% van de patiënten, 0,013 voorvallen/patiëntjaar). Er werden weinig episoden (0,1% van de patiënten, 0,001 voorvallen/patiëntjaar) waargenomen bij semaglutide in combinatie met orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen anders dan sulfonylureumderivaten.

Gastro-intestinale bijwerkingen

Bij patiënten behandeld met semaglutide trad misselijkheid op bij 15%, diarree bij 10% en braken bij 7%. De meeste bijwerkingen waren mild tot matig van aard en van korte duur. De bijwerkingen leidden bij 4% van de patiënten tot staken van de behandeling. De bijwerkingen werden het vaakst gemeld tijdens de eerste maanden van behandeling.

Door een onafhankelijke commissie bevestigde acute pancreatitis werd gemeld in fase 3a studies met semaglutide (<0,1%) en comparator (0,2%). In de cardiovasculaire uitkomstenstudie was de frequentie van door een onafhankelijke commissie bevestigde acute pancreatitis 0,1% voor semaglutide en 0,2% voor placebo (zie rubriek 4.4).

Complicaties van diabetische retinopathie

Een 2 jaar durende klinische studie met s.c. semaglutide onderzocht 3.297 patiënten met diabetes type 2, met een hoog cardiovasculair risico, lange duur van de diabetes en onvoldoende gecontroleerde bloedglucose. In deze studie kwamen gevallen van door een onafhankelijke commissie bevestigde complicaties van diabetische retinopathie vaker voor bij patiënten behandeld met s.c. semaglutide (3,0%) in vergelijking met placebo (1,8%). Dit werd waargenomen bij met insuline behandelde patiënten met bekende diabetische retinopathie. Het behandelverschil werd reeds in een vroeg stadium duidelijk en hield gedurende de studie aan. Systematische beoordeling van complicaties van diabetische retinopathie werd alleen uitgevoerd in de cardiovasculaire uitkomstenstudie met s.c. semaglutide. In klinische studies met Rybelsus met een duur tot maximaal 18 maanden waarbij

6.352 patiënten met diabetes type 2 betrokken waren, werden bijwerkingen met betrekking tot diabetische retinopathie gemeld bij ongeveer een even groot deel van de patiënten behandeld met semaglutide (4,2%) als met comparators (3,8%).

Immunogeniciteit

In overeenstemming met de mogelijke immunogene eigenschappen van geneesmiddelen die eiwitten of peptiden bevatten, kunnen patiënten na behandeling met semaglutide antilichamen ontwikkelen. Het aandeel van patiënten dat positief testte op antilichamen tegen semaglutide op een willekeurig tijdstip na baseline was laag (0,5%) en geen enkele patiënt had aan het einde van de studie neutraliserende antilichamen tegen semaglutide of antilichamen tegen semaglutide met een neutraliserend effect op endogeen GLP-1.

Verhoging van de hartslag

Verhoogde hartslag is waargenomen bij GLP-1-receptoragonisten. In de fase 3a-studies zijn gemiddelde veranderingen van 0 tot 4 slagen per minuut (bpm) ten opzichte van een uitgangswaarde van 69 tot 76 bpm waargenomen bij patiënten behandeld met Rybelsus.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Effecten van overdosering met semaglutide in klinische studies kunnen in verband worden gebracht met gastro-intestinale aandoeningen. In geval van een overdosis moet een geschikte ondersteunende behandeling worden gestart op geleide van de klinische klachten en symptomen van de patiënt. Een verlengde periode van observatie en behandeling van de symptomen kan noodzakelijk zijn, rekening houdend met de lange halfwaardetijd van semaglutide van ongeveer 1 week (zie rubriek 5.2). Er is geen specifiek antidotum voor overdosering met semaglutide.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, glucagonachtig peptide-1-agonisten (GLP-1-agonisten), ATC-code: A10BJ06

Werkingsmechanisme

Semaglutide is een GLP-1-analoog met 94% sequentiehomologie van humaan GLP-1. Semaglutide fungeert als GLP-1-receptoragonist die zich selectief aan de GLP-1-receptor bindt en deze activeert. Deze receptor is ook het target voor van nature aanwezige GLP-1.

GLP-1 is een fysiologisch hormoon met meervoudige werking in de glucose- en eetlustregulatie, en in het cardiovasculaire systeem. De effecten op glucose en eetlust worden specifiek gemedieerd via GLP-1-receptoren in de pancreas en de hersenen.

Semaglutide verlaagt de bloedglucose op een glucoseafhankelijke manier door stimulatie van de insulinesecretie en verlaging van glucagonsecretie als de bloedglucoseconcentratie hoog is. Het mechanisme achter de bloedglucoseconcentratieverlaging omvat ook een lichte vertraging van de maaglediging in de vroege postprandiale fase. Tijdens hypoglykemie vermindert semaglutide de insulinesecretie terwijl de glucagonsecretie niet wordt belemmerd. Het werkingsmechanisme van semaglutide is onafhankelijk van de toedieningsweg.

Semaglutide vermindert het lichaamsgewicht en de lichaamsvetmassa door verlaagde energie-inname, gepaard gaand met verminderde eetlust. Bovendien vermindert semaglutide ook de voorkeur voor vetrijk voedsel.

GLP-1-receptoren komen tot uitdrukking in het hart, vaatstelsel, immuunsysteem en in de nieren. Semaglutide heeft in klinische studies een gunstig effect op plasmalipiden, verlaagt de systolische bloeddruk en vermindert ontsteking. Uit onderzoek bij dieren bleek dat semaglutide de ontwikkeling van atherosclerose vertraagt door progressie van aortaplaque te voorkomen en ontsteking in de plaque te verminderen.

Farmacodynamische effecten

De hieronder beschreven farmacodynamische evaluaties werden uitgevoerd na 12 weken behandeling met oraal toegediende semaglutide.

Nuchtere en postprandiale glucose

Semaglutide verlaagt nuchtere en postprandiale glucoseconcentraties. Bij patiënten met diabetes type 2 resulteerde behandeling met semaglutide in vergelijking met placebo in een relatieve reductie van 22% [13; 30] voor nuchtere glucoseconcentratie en 29% [19; 37] voor postprandiale glucoseconcentratie.

Glucagonsecretie

Semaglutide verlaagt de postprandiale glucagonconcentraties. Bij patiënten met diabetes type 2 resulteerde semaglutide in de volgende relatieve reductie van glucagon in vergelijking met placebo: postprandiale glucagonrespons 29% [15; 41].

Maaglediging

Semaglutide zorgt voor een kleine vertraging bij vroege postprandiale maaglediging, met een vermindering van de blootstelling aan paracetamol (AUC_{0-1u}) van 31% [13; 46] in het eerste uur na de maaltijd, waardoor de snelheid waarmee glucose postprandiaal in de bloedsomloop verschijnt, wordt verminderd.

Nuchtere en postprandiale lipiden

In vergelijking met placebo verlaagde semaglutide de nuchtere triglycerideconcentratie en 'very-low-density'-lipoproteïne (VLDL)-cholesterolconcentraties met respectievelijk 19% [8; 28] en 20% [5; 33]. De postprandiale triglyceride- en VLDL-cholesterolrespons op een vetrijke maaltijd was verlaagd met respectievelijk 24% [9; 36] en 21% [7; 32]. ApoB48 was verlaagd in zowel nuchtere als postprandiale toestand met respectievelijk 25% [2; 42] en 30% [15; 43].

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van Rybelsus zijn geëvalueerd in acht internationale, gerandomiseerde, gecontroleerde fase 3a-studies. In zeven studies was de primaire doelstelling het bepalen van de glykemische werkzaamheid; in één studie was de primaire doelstelling het bepalen van de cardiovasculaire uitkomsten.

De gerandomiseerde studies includeerden 8.842 gerandomiseerde patiënten met diabetes type 2 (5.169 behandeld met semaglutide), onder wie 1.165 patiënten met matig ernstige nierinsufficiëntie. De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 61 jaar (bereik: 18 tot 92 jaar); 40% van deze patiënten was ≥ 65 jaar en 8% was ≥ 75 jaar. De werkzaamheid van semaglutide werd vergeleken met placebo of actieve controlebehandeling (sitagliptine, empagliflozine en liraglutide).

De werkzaamheid van semaglutide werd niet beïnvloed door leeftijd bij de start van de behandeling, geslacht, ras, etniciteit, lichaamsgewicht, BMI, duur van de diabetes, aandoening van het bovenste maag-darmkanaal en mate van nierinsufficiëntie.

PIONEER 1 – Monotherapie

In een 26 weken durende, dubbelblinde studie werden 703 patiënten met diabetes type 2 met onvoldoende glykemische controle door middel van dieet en lichaamsbeweging, gerandomiseerd naar semaglutide 3 mg, semaglutide 7 mg, semaglutide 14 mg of placebo eenmaal daags.

Tabel 2 Resultaten van een 26 weken durende monotherapiestudie waarin semaglutide werd vergeleken met placebo (PIONEER 1)

	Semaglutide 7 mg	Semaglutide 14 mg	Placebo
Volledige analyseset (n)	175	175	178
HbA_{1c} (%)			
Uitgangswaarde	8,0	8,0	7,9
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde ¹	-1,2	-1,4	-0,3
Verschil t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-0,9 [-1,1; -0,6]*	-1,1 [-1,3; -0,9]*	-
Patiënten (%) die een HbA_{1c} <7,0% bereikten	69 [§]	77 [§]	31
Nuchtere plasmaglucoze (FPG) (mmol/l)			
Uitgangswaarde	9,0	8,8	8,9
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde ¹	-1,5	-1,8	-0,2
Verschil t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,1; -1,2] [§]	-
Lichaamsgewicht (kg)			
Uitgangswaarde	89,0	88,1	88,6
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde ¹	-2,3	-3,7	-1,4
Verschil t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-0,9 [-1,9; 0,1]	-2,3 [-3,1; -1,5]*	-

¹ Ongeacht of de behandeling werd gestaakt en of met rescuemedicatie werd gestart (pattern mixture-model met multiële imputatie). * p < 0,001 (ongecorrigeerd 2-zijdig) voor superioriteit, gecorrigeerd voor multiplicititeit. [§] p < 0,05, niet gecorrigeerd voor multiplicititeit; voor 'Patiënten die een HbA_{1c} <7,0% bereikten' is de p-waarde voor de odds ratio.

PIONEER 2 – Semaglutide vergeleken met empagliflozine, beide in combinatie met metformine

In een 52 weken durende open-label studie werden 822 patiënten met diabetes type 2 gerandomiseerd naar semaglutide 14 mg eenmaal daags of empagliflozine 25 mg eenmaal daags, beide in combinatie met metformine.

Tabel 3 Resultaten van een 52 weken durende studie waarin semaglutide werd vergeleken met empagliflozine (PIONEER 2)

	Semaglutide 14 mg	Empagliflozine 25 mg
Volledige analyseset (n)	411	410
Week 26		
HbA_{1c} (%)		
Uitgangswaarde	8,1	8,1
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde ¹	-1,3	-0,9
Verschil t.o.v. empagliflozine ¹ [95%-BI]	-0,4 [-0,6; -0,3]*	-
Patiënten (%) die een HbA_{1c} <7,0% bereikten	67 [§]	40
Nuchtere plasmaglucoze (FPG) (mmol/l)		
Uitgangswaarde	9,5	9,7
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde ¹	-2,0	-2,0
Verschil t.o.v. empagliflozine ¹ [95%-BI]	0,0 [-0,2; 0,3]	-
Lichaamsgewicht (kg)		
Uitgangswaarde	91,9	91,3
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde ¹	-3,8	-3,7
Verschil t.o.v. empagliflozine ¹ [95%-BI]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-

	Semaglutide 14 mg	Empagliflozine 25 mg
Volledige analyseset (n)	411	410
Week 52		
HbA_{1c} (%)		
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde ¹	-1,3	-0,9
Vershil t.o.v. empagliflozine ¹ [95%-BI]	-0,4 [-0,5; -0,3] [§]	-
Patiënten (%) die een HbA_{1c} <7,0% bereikten	66 [§]	43
Lichaamsgewicht (kg)		
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde ¹	-3,8	-3,6
Vershil t.o.v. empagliflozine ¹ [95%-BI]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

¹ Ongeacht of de behandeling werd gestaakt en of met rescuemedicatie werd gestart (pattern mixture-model met multiplie imputatie). * p < 0,001 (ongecorrigeerd 2-zijdig) voor superioriteit, gecorrigeerd voor multiplicititeit. § p < 0,05, niet gecorrigeerd voor multiplicititeit; voor 'Patiënten die een HbA_{1c} <7,0% bereikten' is de p-waarde voor de odds ratio.

PIONEER 3 – Semaglutide vergeleken met sitagliptine, beide in combinatie met metformine of metformine met sulfonylureumderivaat

In een dubbelblinde, double-dummy studie met een duur van 78 weken werden 1.864 patiënten met diabetes type 2 gerandomiseerd naar semaglutide 3 mg, semaglutide 7 mg, semaglutide 14 mg of sitagliptine 100 mg eenmaal daags, allemaal in combinatie met alleen metformine of metformine en een sulfonylureumderivaat. De reducties in HbA_{1c} en lichaamsgewicht bleven gehandhaafd gedurende de studieduur van 78 weken.

Tabel 4 Resultaten van een 78 weken durende studie waarin semaglutide werd vergeleken met sitagliptine (PIONEER 3)

	Semaglutide 7 mg	Semaglutide 14 mg	Sitagliptine 100 mg
Volledige analyseset (n)	465	465	467
Week 26			
HbA_{1c} (%)			
Uitgangswaarde	8,4	8,3	8,3
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde ¹	-1,0	-1,3	-0,8
Vershil t.o.v. sitagliptine ¹ [95%-BI]	-0,3 [-0,4; -0,1] [*]	-0,5 [-0,6; -0,4] [*]	-
Patiënten (%) die een HbA_{1c} <7,0% bereikten	44 [§]	56 [§]	32
Nuchtere plasmagluucose (FPG) (mmol/l)			
Uitgangswaarde	9,4	9,3	9,5
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde ¹	-1,2	-1,7	-0,9
Vershil t.o.v. sitagliptine ¹ [95%-BI]	-0,3 [-0,6; 0,0] [§]	-0,8 [-1,1; -0,5] [§]	-
Lichaamsgewicht (kg)			
Uitgangswaarde	91,3	91,2	90,9
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde ¹	-2,2	-3,1	-0,6
Vershil t.o.v. sitagliptine ¹ [95%-BI]	-1,6 [-2,0; -1,1] [*]	-2,5 [-3,0; -2,0] [*]	-
Week 78			
HbA_{1c} (%)			
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde ¹	-0,8	-1,1	-0,7
Vershil t.o.v. sitagliptine ¹ [95%-BI]	-0,1 [-0,3; 0,0] [§]	-0,4 [-0,6; -0,3] [§]	-
Patiënten (%) die een HbA_{1c} <7,0% bereikten	39 [§]	45 [§]	29
Lichaamsgewicht (kg)			
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde ¹	-2,7	-3,2	-1,0
Vershil t.o.v. sitagliptine ¹ [95%-BI]	-1,7 [-2,3; -1,0] [§]	-2,1 [-2,8; -1,5] [§]	-

¹ Ongeacht of de behandeling werd gestaakt en of met rescuemedicatie werd gestart (pattern mixture-model met multiplie imputatie). * p < 0,001 (ongecorrigeerd 2-zijdig) voor superioriteit, gecorrigeerd voor multiplicititeit. § p < 0,05, niet gecorrigeerd voor multiplicititeit; voor 'Patiënten die een HbA_{1c} <7,0% bereikten' is de p-waarde voor de odds ratio.

PIONEER 4 – Semaglutide vergeleken met liraglutide and placebo, allemaal in combinatie met metformine of metformine met een SGLT2-remmer

In een dubbelblinde, double-dummy studie van 52 weken werden 711 patiënten met diabetes type 2 gerandomiseerd naar semaglutide 14 mg, liraglutide 1,8 mg s.c. injectie of placebo eenmaal daags, allemaal in combinatie met alleen metformine of metformine en een SGLT2-remmer.

Tabel 5 Resultaten van een 52 weken durende studie waarin semaglutide werd vergeleken met liraglutide en placebo (PIONEER 4)

	Semaglutide 14 mg	Liraglutide 1,8 mg	Placebo
Volledige analyseset (n)	285	284	142
Week 26			
HbA_{1c} (%)			
Uitgangswaarde	8,0	8,0	7,9
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde ¹	-1,2	-1,1	-0,2
Vershil t.o.v. liraglutide ¹ [95%-BI]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-	-
Vershil t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-1,1 [-1,2; -0,9]*	-	-
Patiënten (%) die een HbA_{1c} <7,0% bereikten	68 ^{s,a}	62	14
Nuchtere plasmagluucose (FPG) (mmol/l)			
Uitgangswaarde	9,3	9,3	9,2
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde ¹	-2,0	-1,9	-0,4
Vershil t.o.v. liraglutide ¹ [95%-BI]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Vershil t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-1,6 [-2,0; -1,3] [§]	-	-
Lichaamsgewicht (kg)			
Uitgangswaarde	92,9	95,5	93,2
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde ¹	-4,4	-3,1	-0,5
Vershil t.o.v. liraglutide ¹ [95%-BI]	-1,2 [-1,9; -0,6]*	-	-
Vershil t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-
Week 52			
HbA_{1c} (%)			
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde ¹	-1,2	-0,9	-0,2
Vershil t.o.v. liraglutide ¹ [95%-BI]	-0,3 [-0,5; -0,1] [§]	-	-
Vershil t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-1,0 [-1,2; -0,8] [§]	-	-
Patiënten (%) die een HbA_{1c} <7,0% bereikten	61 ^{s,a}	55	15
Lichaamsgewicht (kg)			
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde ¹	-4,3	-3,0	-1,0
Vershil t.o.v. liraglutide ¹ [95%-BI]	-1,3 [-2,1; -0,5] [§]	-	-
Vershil t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-3,3 [-4,3; -2,4] [§]	-	-

¹ Ongeacht of de behandeling werd gestaakt en of met rescuemedicatie werd gestart (pattern mixture-model met multi-pele imputatie). * p <0,001 (on gecorrigeerd 2-zijdig) voor superioriteit, gecorrigeerd voor multiplicititeit. § p <0,05, niet gecorrigeerd voor multiplicititeit; voor 'Patiënten die een HbA_{1c} <7,0% bereikten' is de p-waarde voor de odds ratio. ^a vs placebo.

PIONEER 5 – Semaglutide vergeleken met placebo, beide in combinatie met alleen basale insuline, metformine en basale insuline of metformine en/of sulfonyleureumderivaat bij patiënten met matige nierinsufficiëntie

In een 26 weken durende, dubbelblinde studie werden 324 patiënten met diabetes type 2 en matige nierinsufficiëntie (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) gerandomiseerd naar semaglutide 14 mg of placebo eenmaal daags. Het onderzoeksgeneesmiddel werd toegevoegd aan het stabiele diabetesbehandelschema dat de patiënt vóór de studie volgde.

Tabel 6 Resultaten van een 26 weken durende studie waarin semaglutide werd vergeleken met placebo bij patiënten met diabetes type 2 en matige nierinsufficiëntie (PIONEER 5)

	Semaglutide 14 mg	Placebo
Volledige analyseset (n)	163	161
HbA_{1c} (%)		
Uitgangswaarde	8,0	7,9
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde ¹	-1,0	-0,2
Vershil t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-0,8 [-1,0; -0,6]*	-
Patiënten (%) die een HbA_{1c} <7,0% bereikten	58 [§]	23
Nuchtere plasmaglucoze (FPG) (mmol/l)		
Uitgangswaarde	9,1	9,1
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde ¹	-1,5	-0,4
Vershil t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-1,2 [-1,7; -0,6] [§]	-
Lichaamsgewicht (kg)		
Uitgangswaarde	91,3	90,4
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde ¹	-3,4	-0,9
Vershil t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-2,5 [-3,2; -1,8]*	-

¹ Ongeacht of de behandeling werd gestaakt en of met rescuemedicatie werd gestart (pattern mixture-model met multiële imputatie). * p < 0,001 (ongecorrigeerd 2-zijdig) voor superioriteit, gecorrigeerd voor multiplicititeit. [§] p < 0,05, niet gecorrigeerd voor multiplicititeit; voor 'Patiënten die een HbA_{1c} <7,0% bereikten' is de p-waarde voor de odds ratio.

PIONEER 7 – Semaglutide vergeleken met sitagliptine, beide in combinatie met metformine, SGLT2-remmers, sulfonylureumderivaat of thiazolidinedionen. Studie met flexibele dosisaanpassing

In een 52 weken durende open-label studie werden 504 patiënten met diabetes type 2 gerandomiseerd naar semaglutide (flexibele dosisaanpassing van 3 mg, 7 mg en 14 mg eenmaal daags) of sitagliptine 100 mg eenmaal daags, allemaal in combinatie met 1-2 orale glucoseverlagende geneesmiddelen (metformine, SGLT2-remmers, sulfonylureumderivaat of thiazolidinedionen). De dosering van semaglutide werd elke 8 weken aangepast op basis van de glykemische reactie van de patiënt en de verdraagbaarheid. De dosis sitagliptine van 100 mg stond vast. De werkzaamheid en veiligheid van semaglutide werden na 52 weken geëvalueerd.

Na 52 weken was het percentage van de patiënten dat een behandeling met semaglutide 3 mg, 7 mg en 14 mg kreeg, respectievelijk ongeveer 10%, 30% en 60%.

Tabel 7 Resultaten van een 52 weken durende studie met flexibele dosisaanpassing waarin semaglutide werd vergeleken met sitagliptine (PIONEER 7)

	Semaglutide Flexibele dosis	Sitagliptine 100 mg
Volledige analyseset (n)	253	251
HbA_{1c} (%)		
Uitgangswaarde	8,3	8,3
Patiënten (%) die een HbA_{1c} <7,0% bereikten¹	58*	25
Lichaamsgewicht (kg)		
Uitgangswaarde	88,9	88,4
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde ¹	-2,6	-0,7
Vershil t.o.v. sitagliptine ¹ [95%-BI]	-1,9 [-2,6; -1,2]*	-

¹ Ongeacht of de behandeling werd gestaakt (16,6% van de patiënten die werden behandeld met semaglutide in flexibele dosering en 9,2% van de patiënten die werden behandeld met sitagliptine, waarbij respectievelijk 8,7% en 4,0% aan bijwerkingen te wijten was) en of met rescuemedicatie werd gestart (pattern mixture-model met multiële imputatie). * p < 0,001 (ongecorrigeerd 2-zijdig) voor superioriteit, gecorrigeerd voor multiplicititeit; voor 'Patiënten die een HbA_{1c} <7,0% bereikten' is de p-waarde voor de odds ratio).

PIONEER 8 – Semaglutide vergeleken met placebo, beide in combinatie met insuline met of zonder metformine

731 patiënten met diabetes type 2, die onvoldoende gereguleerd werden met insuline (basaal, basaal/bolus of mixinsuline) met of zonder metformine, werden in een 52 weken durende, dubbelblinde studie gerandomiseerd naar semaglutide 3 mg, semaglutide 7 mg, semaglutide 14 mg of placebo eenmaal daags.

Tabel 8 Resultaten van een 52 weken durende studie waarin semaglutide werd vergeleken met placebo in combinatie met insuline (PIONEER 8)

	Semaglutide 7 mg	Semaglutide 14 mg	Placebo
Volledige analyseset (n)	182	181	184
Week 26 (insulinedosis gemaximeerd tot uitgangswaardeniveau)			
HbA_{1c} (%)			
Uitgangswaarde	8,2	8,2	8,2
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde ¹	-0,9	-1,3	-0,1
Vershil t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-0,9 [-1,1; -0,7]*	-1,2 [-1,4; -1,0]*	-
Patiënten (%) die een HbA_{1c} <7,0% bereikten	43 [§]	58 [§]	7
Nuchtere plasmaglucoze (FPG) (mmol/l)			
Uitgangswaarde	8,5	8,3	8,3
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde ¹	-1,1	-1,3	0,3
Vershil t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,2; -1,1] [§]	-
Lichaamsgewicht (kg)			
Uitgangswaarde	87,1	84,6	86,0
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde ¹	-2,4	-3,7	-0,4
Vershil t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-
Week 52 (niet-gemaximeerde insulinedosis)[†]			
HbA_{1c} (%)			
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde ¹	-0,8	-1,2	-0,2
Vershil t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-0,6 [-0,8; -0,4] [§]	-0,9 [-1,1; -0,7] [§]	-
Patiënten (%) die een HbA_{1c} <7,0% bereikten	40 [§]	54 [§]	9
Lichaamsgewicht (kg)			
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde ¹	-2,0	-3,7	0,5
Vershil t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-2,5 [-3,6; -1,4] [§]	-4,3 [-5,3; -3,2] [§]	-

¹ Ongeacht of de behandeling werd gestaakt en of met rescuemedicatie werd gestart (pattern mixture-model met multipiele imputatie). * p <0,001 (ongecorrigeerd 2-zijdig) voor superioriteit, gecorrigeerd voor multipliciteit. [§] p <0,05, niet gecorrigeerd voor multipliciteit); voor 'Patiënten die een HbA_{1c} <7,0% bereikten' is de p-waarde voor de odds ratio. [†] De totale dagelijkse dosis insuline was na 52 weken statistisch significant lager bij gebruik van semaglutide dan bij gebruik van placebo.

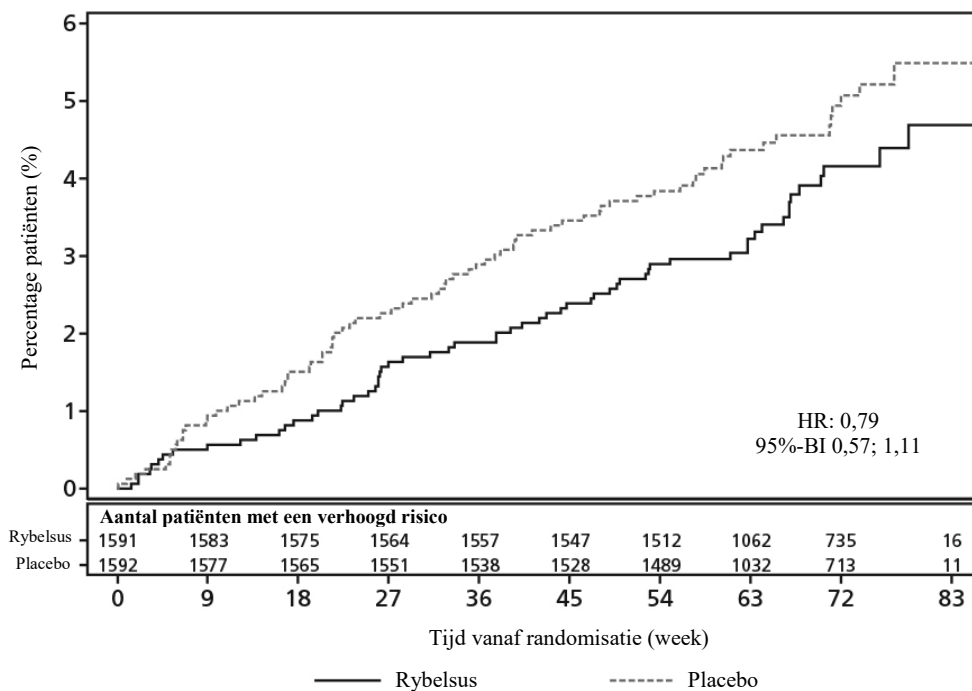
Cardiovasculaire evaluatie

In een dubbelblinde studie (PIONEER 6) werden 3.183 patiënten met diabetes mellitus type 2 en hoog cardiovasculair risico gerandomiseerd naar Rybelsus 14 mg eenmaal daags of placebo, beide als aanvulling op de standaardbehandeling. De mediane observatieperiode was 16 maanden.

Het primaire eindpunt was de tijd vanaf randomisatie tot het eerste optreden van een ernstig cardiovasculair event (*major cardiovascular event*; MACE): cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte.

Patiënten die in aanmerking kwamen voor deelname aan het onderzoek, waren: patiënten van 50 jaar en ouder bij wie een cardiovasculaire ziekte en/of chronische nierziekte was vastgesteld, of patiënten van 60 jaar en ouder met alleen cardiovasculaire risicofactoren. In totaal hadden 1.797 patiënten (56,5%) een vastgestelde cardiovasculaire ziekte zonder chronische nierziekte, hadden 354 patiënten (11,1%) alleen een chronische nierziekte en hadden 544 patiënten (17,1%) zowel een cardiovasculaire ziekte als een nierziekte. 488 patiënten (15,3%) hadden alleen cardiovasculaire risicofactoren. De gemiddelde leeftijd bij aanvang van de studie was 66 jaar en 68% van de patiënten was man. De gemiddelde duur van diabetes was 14,9 jaar en de gemiddelde BMI was 32,3 kg/m². Tot de medische voorgeschiedenis behoorden beroerte (11,7%) en myocardinfarct (36,1%).

Het totale aantal eerste MACE's was 137: 61 (3,8%) met semaglutide en 76 (4,8%) met placebo. De analyse van de tijd tot eerste MACE resulteerde in een HR van 0,79 [0,57; 1,11]_{95%-BI}.

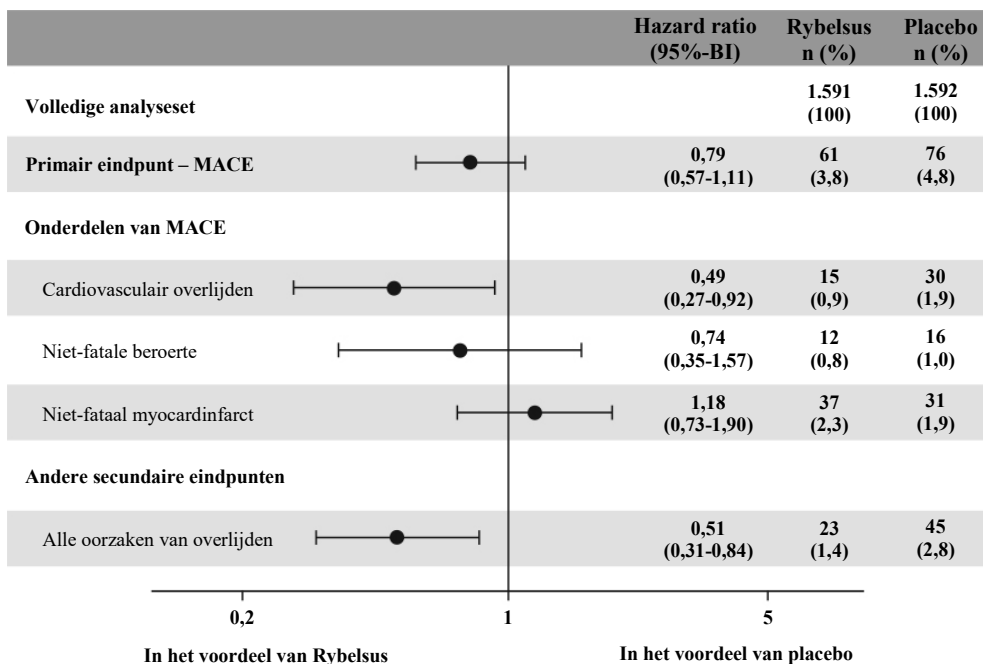


Cumulatieve incidentiediagram van primaire uitkomst (een combinatie van cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte) met niet-cardiovasculair overlijden als concurrerend risico.

Afkortingen: BI: betrouwbaarheidsinterval, HR: hazard ratio

Afbeelding 1 Cumulatieve incidentie van eerste optreden van MACE in PIONEER 6

Het behandelingseffect voor het primaire samengestelde eindpunt en de componenten daarvan in de PIONEER 6-studie wordt weergegeven in Afbeelding 2.



Afbeelding 2 Behandel­effect voor het primaire samengestelde eindpunt, de componenten daarvan en overlijden door alle oorzaken (PIONEER 6)

Lichaamsgewicht

Aan het einde van de behandeling had 27-45% van de patiënten met semaglutide een gewichtsverlies van $\geq 5\%$ bereikt en 6-16% een gewichtsverlies van $\geq 10\%$, vergeleken met respectievelijk 12-39% en 2-8% met de actieve comparators.

Bloeddruk

Behandeling met semaglutide verlaagde de systolische bloeddruk met 2-7 mmHg.

Pediatri­sche patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Rybelsus in een of meerdere subgroepen van pediatri­sche patiënten met diabetes mellitus type 2 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatri­sch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Oraal toegediende semaglutide heeft een lage absolute biologische beschikbaarheid en een variabele absorptie. Dagelijkse inname volgens de aanbevolen wijze van toediening in combinatie met een lange halfwaardetijd vermindert dag-tot-dag fluctuaties in de blootstelling.

De farmacokinetiek van semaglutide is uitvoerig beschreven bij gezonde personen en patiënten met diabetes type 2. De maximale plasmaconcentratie van orale semaglutide werd 1 uur na toediening bereikt. Steady-state blootstelling werd bereikt na 4–5 weken bij eenmaal daagse toediening. Bij patiënten met diabetes type 2 waren de gemiddelde concentraties bij steady state met semaglutide 7 mg en 14 mg respectievelijk ongeveer 6,7 nmol/l en 14,6 nmol/l; waarbij 90% van de patiënten behandeld met semaglutide 7 mg met een gemiddelde concentratie tussen 1,7 en 22,7 nmol/l en 90% van de patiënten behandeld met semaglutide 14 mg een gemiddelde concentratie had tussen 3,7 en 41,3 nmol/l. De systemische blootstelling aan semaglutide nam dosisproportioneel toe.

Natriumsalcaprozaat faciliteert de absorptie van semaglutide, gebaseerd op in-vitrogegevens. De absorptie van semaglutide gebeurt voornamelijk in de maag.

De geschatte biologische beschikbaarheid van semaglutide bedraagt na orale toediening ongeveer 1%. De variabiliteit van de absorptie tussen personen was hoog (de coëfficiënt van de variatie was ongeveer 100%). De schatting van de variabiliteit in biologische beschikbaarheid binnen een persoon was niet betrouwbaar.

De absorptie van semaglutide wordt verminderd bij gelijktijdige inname met voedsel of grote hoeveelheden water. Een langere periode van vasten na inname resulteert in hogere absorptie.

Distributie

Het geschatte absolute distributievolume is ongeveer 8 l bij patiënten met diabetes type 2. Semaglutide wordt in grote mate (>99%) gebonden aan plasmaproteïnen.

Biotransformatie

Semaglutide wordt gemetaboliseerd door proteolytische splitsing van de peptide-hoofdketen en de daaropvolgende bèta-oxidatie van de vetzuur-zijketen. De enzymneutrale endopeptidase (NEP) is naar verwachting betrokken bij de metabolisering van semaglutide.

Eliminatie

De primaire eliminatieroutes van semaglutidegerelateerd materiaal lopen via urine en feces. Ongeveer 3% van de geabsorbeerde dosis wordt via de urine als intacte semaglutide uitgescheiden.

Met een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 1 week is semaglutide nog ongeveer 5 weken na de laatste dosis in de circulatie aanwezig. De klaring van semaglutide bij patiënten met diabetes type 2 is ongeveer 0,04 l/u.

Wisselen tussen orale en subcutane (s.c.) toediening

Het effect van wisselen tussen oraal en s.c. semaglutide kan niet makkelijk worden voorspeld vanwege de hoge farmacokinetische variabiliteit van oraal semaglutide. Blootstelling na oraal semaglutide 14 mg eenmaal daags is vergelijkbaar met s.c. semaglutide 0,5 mg eenmaal per week. Een orale dosis equivalent aan 1,0 mg s.c. semaglutide is nog niet vastgesteld.

Specifieke patiëntgroepen

Ouderen

Op basis van de gegevens van klinische onderzoeken bij patiënten van maximaal 92 jaar oud had leeftijd geen invloed op de farmacokinetiek van semaglutide.

Geslacht

Geslacht had geen klinisch belangrijke effecten op de farmacokinetiek van semaglutide.

Ras en etniciteit

Ras (wit, zwart of Afro-Amerikaans, Aziatisch) en etnische afkomst (hispanic of latino, niet-hispanic of -latino) hadden geen invloed op de farmacokinetiek van semaglutide.

Lichaamsgewicht

Lichaamsgewicht had invloed op de blootstelling aan semaglutide. Een hoger lichaamsgewicht ging gepaard met een lagere blootstelling. Semaglutide bood adequate systemische blootstelling voor het lichaamsgewichtsbereik van 40-188 kg dat werd geëvalueerd in de klinische studies.

Nierinsufficiëntie

Nierinsufficiëntie had geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van semaglutide. In een onderzoek van 10 opeenvolgende dagen met een eenmaal daagse dosis semaglutide werd de farmacokinetiek van semaglutide geëvalueerd bij patiënten met milde, matig ernstige of ernstige nierinsufficiëntie en bij dialysepatiënten met nierfalen ten opzichte van personen met een normale nierfunctie. Het werd ook aangetoond voor personen met diabetes type 2 en nierinsufficiëntie op basis van gegevens uit fase 3a-onderzoeken.

Leverinsufficiëntie

Leverinsufficiëntie had geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van semaglutide. In een onderzoek van 10 opeenvolgende dagen met een eenmaal daagse dosis semaglutide werd de farmacokinetiek van semaglutide geëvalueerd bij patiënten met een milde, matige of ernstige leverfunctiestoornis ten opzichte van personen met een normale leverfunctie.

Aandoening van het bovenste maag-darmkanaal

Een aandoening van het bovenste maag-darmkanaal (chronische gastritis en/of gastro-oesofageale refluxziekte) had geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van semaglutide. De farmacokinetiek werd geëvalueerd bij patiënten met diabetes type 2 met of zonder een aandoening van het bovenste maag-darmkanaal die, behandeld werden met een eenmaal daagse dosis semaglutide gedurende 10 opeenvolgende dagen. Het werd ook aangetoond voor personen met diabetes type 2 met een aandoening van het bovenste maag-darmkanaal op basis van gegevens van fase 3a-onderzoeken.

Pediatrische patiënten

Semaglutide is niet onderzocht bij pediatrische patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op speciale risico's voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering of genotoxiciteit.

Niet-letale C-celtumoren gevonden in de schildklier van knaagdieren zijn een klasse-effect van GLP-1-receptoragonisten. In 2 jaar durende carcinogeniciteitsonderzoeken bij ratten en muizen veroorzaakte klinisch relevante blootstelling aan semaglutide C-celtumoren in de schildklier. Er werden geen andere behandelingsgerelateerde tumoren waargenomen. De C-celtumoren bij knaagdieren worden veroorzaakt door een niet-genotoxisch, specifiek GLP-1-receptorgemedieerd mechanisme waarvoor knaagdieren bijzonder gevoelig zijn. De relevantie voor de mens wordt klein geacht, maar kan niet volledig uitgesloten worden.

In vruchtbaarheidsonderzoeken bij ratten had semaglutide geen effect op de paringsprestatie of op de vruchtbaarheid van mannetjesdieren. Bij vrouwtjesratten werden een toename van de oestruscycluslengte en een kleine vermindering van het aantal *corpora lutea* (ovulaties) waargenomen bij doses die in verband worden gebracht met verlies van lichaamsgewicht bij het moederdier.

In onderzoeken naar embryo-foetale ontwikkeling bij ratten veroorzaakte semaglutide embryotoxiciteit beneden de klinisch relevante blootstelling. Semaglutide veroorzaakte sterke verlaging van lichaamsgewicht bij het moederdier en verlaging in overleving en groei van het embryo. Bij foetussen werden belangrijke skelet- en viscerale misvormingen waargenomen, met inbegrip van effecten op lange botten, ribben, wervels, staart, bloedvaten en hersenkamers. Mechanistische evaluaties wezen uit dat bij de embryotoxiciteit gepaard ging met een GLP-1-receptorgemedieerde aantasting van de voedingsstoffenvoorziening aan het embryo via de vruchtzak van ratten betrokken was. Als gevolg van verschillen in vruchtzakanatomie en -functie bij diersoorten, en als gevolg van het ontbreken van GLP-1-receptorexpressie in de vruchtzak van niet-menselijke primaten, wordt dit mechanisme niet relevant geacht voor de mens. Een direct effect van semaglutide op de foetus kan echter niet worden uitgesloten.

In onderzoeken naar de ontwikkelingstoxiciteit bij konijnen en cynomolgusapen werden bij klinisch relevante blootstellingen verhoogde zwangerschapsverliezen en een lichte incidentie van foetale afwijkingen waargenomen. De bevindingen vielen samen met aanzienlijk gewichtsverlies bij het moederdier van maximaal 16%. Het is niet bekend of deze effecten verband houden met afgenomen voedselconsumptie door het moederdier als direct GLP-1-effect.

Postnatale groei en ontwikkeling werden geëvalueerd bij cynomolgusapen. Pasgeboren dieren waren iets kleiner bij de bevalling, maar herstelden zich tijdens de zoogperiode.

Bij jonge ratten veroorzaakte semaglutide vertraagde seksuele rijping bij zowel de mannetjes als de vrouwtjes. Deze vertragingen hadden geen invloed op de vruchtbaarheid en het voortplantingsvermogen van beide geslachten, en op het vermogen van de vrouwtjes om de dracht te voldragen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumsalcaprozaat
Povidon K90
Cellulose, microkristallijn
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen licht en vocht. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen (alu/alu).
Verpakkingsgrootten van 3 mg tabletten: 10, 30, 60, 90 en 100 tabletten.
Verpakkingsgrootten van 7 mg tabletten: 10, 30, 60, 90 en 100 tabletten.
Verpakkingsgrootten van 14 mg tabletten: 10, 30, 60, 90 en 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03 april 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

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
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in

module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rybelsus 3 mg tabletten
semaglutide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke tablet bevat 3 mg semaglutide

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat natrium.
Zie de bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 tabletten
30 tabletten
60 tabletten
90 tabletten
100 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik
Hoe neemt u dit middel in?
Innemen op een lege maag, ongeacht het tijdstip van de dag
De tablet in zijn geheel innemen met een slok water (maximaal 120 ml). Niet breken, pletten of kauwen
Wacht minstens 30 minuten voordat u iets eet, drinkt of andere orale geneesmiddelen inneemt

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen licht en vocht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

rybelsus 3 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rybelsus 3 mg tabletten
semaglutide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novo Nordisk A/S

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rybelsus 7 mg tabletten
semaglutide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke tablet bevat 7 mg semaglutide

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat natrium.
Zie de bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 tabletten
30 tabletten
60 tabletten
90 tabletten
100 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik
Hoe neemt u dit middel in?
Innemen op een lege maag, ongeacht het tijdstip van de dag
De tablet in zijn geheel innemen met een slok water (maximaal 120 ml). Niet breken, pletten of kauwen
Wacht minstens 30 minuten voordat u iets eet, drinkt of andere orale geneesmiddelen inneemt

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen licht en vocht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

rybelsus 7 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rybelsus 7 mg tabletten
semaglutide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novo Nordisk A/S

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rybelsus 14 mg tabletten
semaglutide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke tablet bevat 14 mg semaglutide

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat natrium.
Zie de bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 tabletten
30 tabletten
60 tabletten
90 tabletten
100 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik
Hoe neemt u dit middel in?
Innemen op een lege maag, ongeacht het tijdstip van de dag
De tablet in zijn geheel innemen met een slok water (maximaal 120 ml). Niet breken, pletten of kauwen
Wacht minstens 30 minuten voordat u iets eet, drinkt of andere orale geneesmiddelen inneemt

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen licht en vocht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

rybelsus 14 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rybelsus 14 mg tabletten
semaglutide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novo Nordisk A/S

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Rybelsus 3 mg tabletten
Rybelsus 7 mg tabletten
Rybelsus 14 mg tabletten
semaglutide

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Rybelsus en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rybelsus en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De werkzame stof in Rybelsus is semaglutide. Het is een geneesmiddel dat wordt gebruikt om de bloedsuikerspiegel te verlagen.

Rybelsus wordt gebruikt om volwassenen (18 jaar en ouder) met diabetes type 2 te behandelen wanneer dieet en lichaamsbeweging alleen onvoldoende zijn:

- als opzichzelfstaande behandeling – wanneer u geen metformine mag gebruiken (een ander geneesmiddel voor diabetes) of
- met andere geneesmiddelen tegen diabetes – wanneer die andere geneesmiddelen onvoldoende zijn om uw bloedsuikerspiegels te reguleren. Dit kunnen geneesmiddelen zijn die u inneemt via de mond of via injecties, zoals insuline.

Het is belangrijk dat u doorgaat met uw dieet en lichaamsbeweging zoals afgesproken met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Wat is diabetes type 2?

Diabetes type 2 is een aandoening waarbij uw lichaam niet genoeg insuline aanmaakt. De insuline die uw lichaam wel aanmaakt, verlaagt uw bloedsuiker niet zoals het hoort. In sommige gevallen kan uw lichaam te veel bloedsuiker (glucose) aanmaken. Wanneer uw bloedsuiker hoger wordt en gedurende een langere periode hoog blijft kan dit leiden tot schadelijke effecten zoals hartproblemen, nierziekte, oogaandoeningen en slechte doorbloeding in uw ledematen. Het is daarom belangrijk om uw bloedsuikerspiegels binnen de normale waarden te houden.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren noteert u de naam en het chargenummer (te vinden op het doosje en de blister) van het geneesmiddel dat u gebruikt en geeft u deze informatie door wanneer u een bijwerking meldt.

Algemeen:

Dit middel is niet hetzelfde als insuline en u moet het niet gebruiken als:

- u diabetes type 1 heeft (uw lichaam maakt helemaal geen insuline aan)
- u diabetische ketoacidose krijgt. Dit is een complicatie van diabetes met hoge bloedsuiker, moeite met ademen, verwarring, overmatige dorst, een zoet-ruikende adem of een zoete of metaalachtige smaak in de mond.

Maag- en darmproblemen en uitdroging

Tijdens de behandeling met dit geneesmiddel kunt u last krijgen van misselijkheid, braken of diarree. Deze bijwerkingen kunnen uitdroging (vochtverlies) veroorzaken. Het is belangrijk dat u genoeg drinkt om uitdroging te voorkomen. Dit is vooral belangrijk als u nierklachten heeft. Neem contact op met uw arts als u vragen heeft of als u zich zorgen maakt.

Ernstige en aanhoudende maagpijn die het gevolg kan zijn van een ontstoken alvleesklier

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u ernstige en aanhoudende pijn in de maagstreek heeft. Dit kan wijzen op een ontstoken alvleesklier (acute pancreatitis).

Lage bloedsuiker (hypoglykemie)

Als u Rybelsus samen met een sulfonylureumderivaat of insuline inneemt, kan dit het risico op lage bloedsuiker (hypoglykemie) vergroten. Zie rubriek 4 voor de waarschuwingsverschijnselen van een lage bloedsuikerspiegel.

Uw arts kan u vragen uw bloedsuikerspiegels te controleren. Dit zal helpen om te beslissen of de dosis van het sulfonylureumderivaat of de insuline aangepast moet worden om het risico op lage bloedsuiker te verlagen.

Diabetische oogaandoening (retinopathie)

Snelle verbeteringen in de bloedsuikerregulatie kunnen leiden tot een tijdelijke verergering van een oogaandoening door diabetes. Neem contact op met uw arts als u een diabetische oogaandoening heeft en u bij het gebruiken van dit geneesmiddel oogklachten ervaart.

Respons op de behandeling

Als uw respons op de behandeling met semaglutide minder is dan verwacht kan dit komen door lage absorptie, wat wordt veroorzaakt door verschillen in absorptie en een lage biologische beschikbaarheid. Volg de aanwijzingen in rubriek 3 op voor een optimaal effect van semaglutide.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar omdat de veiligheid en werkzaamheid in deze leeftijdsgroep niet zijn vastgesteld.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Rybelsus nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige met name als u geneesmiddelen gebruikt die een van de volgende werkzame stoffen bevatten:

- levothyroxine wat wordt gebruikt bij schildklieraandoeningen. Dat is omdat uw arts misschien uw schildklierwaarden moet controleren als u zowel Rybelsus als levothyroxine gebruikt.
- warfarine of vergelijkbare, via de mond in te nemen geneesmiddelen die bloedstolling tegengaan (orale antistollingsmiddelen). Uw bloed moet mogelijk regelmatig worden onderzocht om te controleren hoe snel uw bloed stolt.
- Als u insuline gebruikt, zal uw arts u vertellen hoe u de dosis insuline kunt verlagen. Ook zal uw arts u aanraden uw bloedsuiker vaker te controleren om hyperglykemie (hoge bloedsuiker) en diabetische ketoacidose (een complicatie van diabetes die optreedt als het lichaam glucose niet kan afbreken, omdat er onvoldoende insuline is) te voorkomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap aangezien het niet bekend is of het schadelijk is voor uw ongeboren kind. Daarom wordt het gebruik van anticonceptie aanbevolen tijdens het gebruik van dit geneesmiddel. Als u zwanger wilt worden, moet u met uw arts overleggen hoe uw behandeling moet worden aangepast. Het gebruik van dit geneesmiddel moet namelijk minstens twee maanden van tevoren worden gestopt. Als u zwanger wordt tijdens het gebruik van dit geneesmiddel, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, want uw behandeling moet dan worden veranderd.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u borstvoeding geeft, omdat het niet bekend is of het in de moedermelk terechtkomt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Rybelsus heeft waarschijnlijk geen invloed op uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te gebruiken.

Sommige patiënten kunnen zich duizelig voelen bij het gebruik van Rybelsus. Mocht u zich duizelig voelen, wees dan extra voorzichtig tijdens het autorijden en het gebruik van machines. Neem contact op met uw arts voor meer informatie.

Als u dit middel in combinatie met een sulfonyleureumderivaat of insuline gebruikt, kunt u lage bloedsuiker (hypoglykemie) krijgen waardoor uw concentratievermogen kan afnemen. Rijd niet en gebruik geen machines wanneer u verschijnselen van lage bloedsuiker krijgt. Zie rubriek 2, 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?' voor informatie over een verhoogd risico op lage bloedsuiker en rubriek 4 voor de waarschuwingsverschijnselen van een lage bloedsuiker. Neem contact op met uw arts voor meer informatie.

Rybelsus bevat natrium

Dit middel bevat 23 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per tablet. Dit komt overeen met 1% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel van dit middel moet u innemen?

- De startdosis is één tablet van 3 mg eenmaal per dag, gedurende één maand.
- Na één maand zal uw arts de dosis verhogen naar 7 mg eenmaal per dag.
- Uw arts kan uw dosis verhogen naar 14 mg eenmaal per dag als uw bloedsuiker onvoldoende onder controle is met een dosis van 7 mg eenmaal per dag.

Uw arts zal de sterkte voorschrijven die juist is voor u. Verander uw dosis niet tenzij uw arts u dat heeft verteld. Het wordt niet aanbevolen om twee 7 mg tabletten te nemen om het effect van één 14 mg tablet te krijgen, omdat dit niet is onderzocht.

Inname van dit middel

- Neem de Rybelsus tablet in op een lege maag, ongeacht het tijdstip van de dag.
- Slik de Rybelsus tablet in zijn geheel door met een slok water (maximaal 120 ml). Tabletten mogen niet worden gebroken, geplet of gekauwd, aangezien niet bekend is of dit de absorptie van semaglutide beïnvloedt.
- Wacht na het innemen van de Rybelsus tablet minstens 30 minuten voordat u die dag voor het eerst iets eet of drinkt of andere orale geneesmiddelen inneemt. Minder dan 30 minuten wachten vermindert de absorptie van semaglutide.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer Rybelsus heeft ingenomen dan zou moeten neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. U kunt bijwerkingen krijgen, zoals misselijkheid.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u bent vergeten een dosis in te nemen, slaat u de vergeten dosis over en neemt u de volgende dag uw gebruikelijke dosis in.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop het gebruik van dit middel niet zonder dit met uw arts te bespreken. Als u stopt met het gebruik, kan uw bloedsuikerspiegel hoger worden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- complicaties van diabetische oogaandoening (retinopathie). Vertel het uw arts als u tijdens de behandeling met dit geneesmiddel oogklachten krijgt, zoals veranderingen in gezichtsvermogen.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)

- ernstige allergische reacties (anafylactische reacties). Schakel onmiddellijk medische hulp in en informeer uw arts zo snel mogelijk als u klachten krijgt zoals ademhalingsproblemen, zwelling van gezicht en keel, een piepende ademhaling, snelle hartslag, bleke en koude huid, duizeligheid en zwakte.
- ontsteking van de alveesklier (acute pancreatitis) wat ernstige aanhoudende pijn in uw buik en rug kan veroorzaken. U moet onmiddellijk contact opnemen met uw arts als u deze klachten ervaart.

Andere bijwerkingen

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- misselijkheid - dit verdwijnt meestal na enige tijd
- diarree - dit verdwijnt meestal na enige tijd
- lage bloedsuiker (hypoglykemie) als dit geneesmiddel samen met geneesmiddelen wordt gebruikt die een sulfonylureumderivaat of insuline bevatten. Uw arts zal de dosis van deze geneesmiddelen mogelijk verlagen voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

De waarschuwingsverschijnselen van een lage bloedsuiker kunnen zich plotseling voordoen. Dit kunnen zijn: koud zweet, koele bleke huid, hoofdpijn, snelle hartslag, misselijkheid of erg hongerig zijn, veranderingen in het gezichtsvermogen, zich slaperig of zwak voelen, zich nerveus, angstig of verward voelen, moeite hebben met concentreren of trillen.

Uw arts zal u vertellen hoe u lage bloedsuiker moet behandelen en wat u moet doen als u deze waarschuwingsverschijnselen krijgt.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- lage bloedsuiker (hypoglykemie) als dit geneesmiddel samen wordt gebruikt met orale antidiabetesmiddelen, anders dan sulfonylureumderivaat of insuline.
- braken
- maag van streek of spijsverteringsstoornis (indigestie)
- ontstoken maag (gastritis) – de verschijnselen zijn o.a. maagpijn, misselijkheid of braken
- reflux of brandend maagzuur – ook wel ‘gastro-oesofageale refluxziekte’ genoemd
- maagpijn
- opgeblazen gevoel in de maag
- verstopping (obstipatie)
- vermoeidheid
- minder eetlust
- gasvorming (flatulentie)
- verhoging van alvleesklierenzymen (zoals lipase en amylase), aangetoond door bloedtests
- duizeligheid.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- gewichtsverlies
- galstenen
- boeren
- snelle polsslag
- allergische reacties zoals huiduitslag, jeuk of netelroos
- voedsel blijft langer dan normaal in de maag (vertraagde maaglediging)
- eten en drinken smaakt anders dan normaal.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking en op de doos na ‘EXP’. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is semaglutide. Elke tablet bevat 3, 7 of 14 mg semaglutide.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumsalcaprozaat, povidon K90, microkristallijne cellulose, magnesiumstearaat.

Hoe ziet Rybelsus eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Rybelsus 3 mg tabletten zijn wit tot lichtgeel en hebben een ovale vorm (7,5 mm x 13,5 mm). Aan de ene zijde staat '3' en aan de andere zijde 'novo'.

Rybelsus 7 mg tabletten zijn wit tot lichtgeel en hebben een ovale vorm (7,5 mm x 13,5 mm). Aan de ene zijde staat '7' en aan de andere zijde 'novo'.

Rybelsus 14 mg tabletten zijn wit tot lichtgeel en hebben een ovale vorm (7,5 mm x 13,5 mm). Aan de ene zijde staat '14' en aan de andere zijde 'novo'.

De 3 mg, 7 mg en 14 mg tabletten zijn verkrijgbaar op blisterkaarten (aluminium/aluminium) in verpakkingsgrootten van 10, 30, 60, 90 en 100 tabletten.

Mogelijk worden in uw land niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu/>