

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rybelsus 1,5 mg tabletit
Rybelsus 4 mg tabletit
Rybelsus 9 mg tabletit
Rybelsus 25 mg tabletit
Rybelsus 50 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Rybelsus 1,5 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 1,5 mg semaglutidia*.

Rybelsus 4 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 4 mg semaglutidia*.

Rybelsus 9 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 9 mg semaglutidia*.

Rybelsus 25 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 25 mg semaglutidia*.

Rybelsus 50 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 50 mg semaglutidia*.

* ihmisen glukagoninkaltaisen peptidi 1:n (GLP-1) analogi, joka on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla *Saccharomyces cerevisiae* -soluissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Rybelsus 1,5 mg tabletit

Valkoinen tai vaaleankeltainen, pyöreä tabletti (halkaisija 6,5 mm), johon on kaiverrettu toiselle puolelle ”1.5” ja toiselle ”novo”.

Rybelsus 4 mg tabletit

Valkoinen tai vaaleankeltainen, pyöreä tabletti (halkaisija 6,5 mm), johon on kaiverrettu toiselle puolelle ”4” ja toiselle ”novo”.

Rybelsus 9 mg tabletit

Valkoinen tai vaaleankeltainen, pyöreä tabletti (halkaisija 6,5 mm), johon on kaiverrettu toiselle puolelle ”9” ja toiselle ”novo”.

Rybelsus 25 mg tabletit

Valkoinen tai vaaleankeltainen, soikea tabletti (6,8 mm x 12 mm), johon on kaiverrettu toiselle puolelle ”25” ja toiselle ”novo”.

Rybelsus 50 mg tabletit

Valkoinen tai vaaleankeltainen, soikea tabletti (6,8 mm x 12 mm), johon on kaiverrettu toiselle puolelle ”50” ja toiselle ”novo”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rybelsus on tarkoitettu aikuisille riittämättömässä hoitotasapainossa oleville tyypin 2 diabetesta sairastaville potilaille glukoositasapainon parantamiseen ruokavalion ja liikunnan lisänä

- monoterapiana, kun metformiinin käyttöä ei voida pitää tarkoituksenmukaisena
- yhdistelmänä muiden diabeteksen hoitoon käytettävien lääkevalmisteiden kanssa.

Tutkimustulokset eri yhdistelmähoidoista, vaikutuksista glukoositasapainoon ja sydän- ja verisuonitautitapahtumiin sekä tutkimuspopulaatioista ovat luettavissa kohdissa 4.4, 4.5 ja 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aloitussannos on 1,5 mg semaglutidia kerran vuorokaudessa kuukauden ajan. Kuukauden kuluttua annos pitää suurentaa ylläpitoannokseen 4 mg kerran vuorokaudessa. Tarvittaessa annos voidaan suurentaa seuraavalle tasolle, kun edellistä annosta on käytetty vähintään kuukauden ajan. Suositellut päivittäiset kerta-annokset ylläpitoon ovat 4 mg, 9 mg, 25 mg ja 50 mg.

Semaglutidin suurin suositeltu päivittäinen kerta-annos on 50 mg. Rybelsus-valmistetta pitää aina ottaa annostuksella yksi tabletti vuorokaudessa. Suuremman annoksen vaikutuksen saavuttamiseksi ei pidä ottaa enempää kuin yksi tabletti vuorokaudessa.

Siirtyminen ihon alle annettavasta semaglutidihoidosta suun kautta annettavaan semaglutidihoitoon
Vaikutusta, joka aiheutuu siirtymisestä suun kautta annettavasta semaglutidihoidosta ihon alle annettavaan semaglutidihoitoon tai päinvastoin, ei voida helposti ennustaa, koska suun kautta annetun semaglutidin imeytymisessä on enemmän farmakokineettista vaihtelua kuin ihon alle annetun semaglutidin imeytymisessä.

Potilaat, jotka saavat 0,5 mg semaglutidia ihon alle kerran viikossa, voivat siirtyä saamaan 4 mg tai 9 mg suun kautta annettavaa semaglutidia kerran vuorokaudessa.

Potilaat, jotka saavat 1 mg semaglutidia ihon alle kerran viikossa, voivat siirtyä saamaan 9 mg tai 25 mg suun kautta annettavaa semaglutidia kerran vuorokaudessa.

Potilaat, jotka saavat 2 mg semaglutidia ihon alle kerran viikossa, voivat siirtyä saamaan 25 mg tai 50 mg suun kautta annettavaa semaglutidia kerran vuorokaudessa.

Potilaat voivat siirtyä käyttämään suun kautta annettavaa semaglutidia (Rybelsus-valmistetta), kun viimeisen ihon alle annetun semaglutidiannoksen saamisesta on kulunut yksi viikko.

Kun semaglutidia käytetään yhdistelmänä metformiinin ja/tai natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjän tai tiatsolidiinidionin kanssa, metformiinin ja/tai SGLT2:n estäjän tai tiatsolidiinidionin senhetkistä annosta ei tarvitse muuttaa.

Kun semaglutidia käytetään yhdistelmänä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, sulfonyyliurea- tai insuliiniannoksen pienentämistä voidaan harkita hypoglykemiariskin pienentämiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Semaglutidiannoksen säätäminen ei vaadi verenglukoosin omaseuranta. Verenglukoosin omaseuranta on tarpeen sulfonyyliurean ja insuliinin annoksen säätämiseksi, etenkin semaglutidihoitoa aloitettaessa ja insuliiniannosta pienennettäessä. Insuliiniannosta on suositeltavaa pienentää asteittain.

Unohtunut annos

Jos annoksen ottaminen unohtuu, unohtunut annos jätetään väliin ja seuraava annos otetaan seuraavana päivänä.

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse säätää iän perusteella.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Semaglutidihoidosta potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, on vain vähän kokemusta. Varovaisuutta on noudatettava, kun näitä potilaita hoidetaan suun kautta annettavalla semaglutidilla (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden semaglutidihoidosta on vain vähän kokemusta. Varovaisuutta on noudatettava, kun näitä potilaita hoidetaan semaglutidilla (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Rybelsus-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Rybelsus on tabletti, joka otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa.

- Tämä lääkevalmiste pitää ottaa tyhjään mahaan, suositeltavimmin vähintään 8 tunnin paaston jälkeen (ks. kohta 5.2).
- Se niellään kokonaisena, ja samalla juodaan pieni määrä vettä (enintään puoli lasillista, mikä vastaa noin 120 ml:aa vettä). Tabletteja ei saa jakaa, murskata tai pureskella, sillä ei tiedetä, vaikuttaako se semaglutidin imeytymiseen.
- Potilaan on odotettava vähintään 30 minuuttia ennen syömistä, juomista tai muiden suun kautta otettavien lääkevalmisteiden ottamista. Alle 30 minuutin odotusaika vähentää semaglutidin imeytymistä (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yleistä tietoa

Semaglutidia ei saa käyttää tyypin 1 diabetesta sairastaville potilaille eikä diabeettisen ketoasidoosin hoitoon. Diabeettista ketoasidoosia on ilmoitettu insuliinista riippuvaisilla potilailla, joiden insuliinihoito on äkillisesti lopetettu tai joiden insuliiniannosta on äkillisesti pienennetty, kun hoito GLP-1-reseptoriagonistilla on aloitettu (ks. kohta 4.2).

New York Heart Associationin (NYHA) luokan IV kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole kokemusta, ja sen vuoksi semaglutidia ei suositella näille potilaille.

Semaglutidin käytöstä potilaille, joille on tehty lihavuusleikkaus, ei ole kokemusta.

Aspiraatio yleisanestesian tai syvän sedaation yhteydessä

GLP-1-reseptoriagonisteja yleisanestesiassa tai syvässä sedaatiossa saaneilla potilailla on ilmoitettu aspiraatiopneumoniatapauksista. Siksi on otettava huomioon lisääntynyt riski mahaan jääneestä sisällöstä viivästyneen tyhjentymisen takia (ks. kohta 4.8) ennen yleisanestesian tai syvän sedaation aikana suoritettavia toimenpiteitä.

Vaikutukset ruoansulatuselimistöön ja kuivuminen

GLP-1-reseptoriagonistien käyttöön saattaa liittyä ruoansulatuselimistöön kohdistuvia haittavaikutuksia. Ne voivat aiheuttaa elimistön kuivumista, joka voi harvinaisissa tapauksissa johtaa munuaisten toiminnan heikkenemiseen (ks. kohta 4.8). Semaglutidia saaville potilaille on kerrottava ruoansulatuselimistöön kohdistuviin haittavaikutuksiin liittyvästä mahdollisesta kuivumisen riskistä, ja heitä on neuvottava noudattamaan varotoimia nestevajeen välttämiseksi.

Akuutti haimatulehdus

GLP-1-reseptoriagonistien käytön yhteydessä on todettu akuutteja haimatulehduksia. Potilaille on kerrottava akuutille haimatulehdukselle tyypillisistä oireista. Jos haimatulehdusta epäillään, semaglutidilääkitys on keskeytettävä. Jos akuutti haimatulehdus varmistuu, semaglutidilääkitystä ei pidä aloittaa uudelleen.

Hypoglykemia

Potilailla, jotka saavat semaglutidia yhdistelmänä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, voi olla suurentunut hypoglykemian riski (ks. kohta 4.8). Hypoglykemian riskiä voidaan pienentää sulfonyyliurea- tai insuliiniannosta pienentämällä, kun semaglutidihoito aloitetaan (ks. kohta 4.2).

Diabeettinen retinopatia

Diabeettisen retinopatian komplikaatioiden kehittymisen riskin on todettu suurentuneen diabeettista retinopatiaa sairastavilla potilailla, jotka saavat insuliinia ja ihon alle annettavaa semaglutidia, eikä tätä riskiä voida sulkea pois suun kautta annettavan semaglutidin osalta (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta on noudatettava, kun semaglutidia käytetään diabeettista retinopatiaa sairastaville potilaille. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti ja hoidettava kliinisten suositusten mukaisesti.

Verenglukoositasapainon nopeaan paranemiseen on liittynyt diabeettisen retinopatian tilapäistä pahenemista, mutta muita mekanismeja ei voida sulkea pois. Pitkäaikainen glukoositasapainon paraneminen pienentää diabeettisen retinopatian riskiä.

Suun kautta annettavien 25 mg:n tai 50 mg:n semaglutidiannosten käytöstä ei ole kokemusta potilailla, joilla on tyypin 2 diabetes ja huonossa hoitotasapainossa oleva tai mahdollisesti epävakaa diabeettinen retinopatia.

Non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optikusneuropatia (NAION)

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella non-arteriittisen anteriorisen iskeemisen optikusneuropatian (NAION) riski on suurentunut semaglutidihoiton aikana. Aikaväli, jolla NAION saattaa kehittyä hoidon aloittamisen jälkeen, ei ole tiedossa. Äkillisen näönmenetyksen tapauksessa on tehtävä silmätutkimus, ja jos NAION-diagnoosi varmistuu, semaglutidihoito on lopetettava (ks. kohta 4.8).

Hoitovaste

Annostusohjelman noudattamista suositellaan semaglutidin parhaan mahdollisen vaikutuksen saavuttamiseksi. Jos vaste semaglutidihoitoon on odotettua heikompi, hoitavan lääkärin on tärkeää tiedostaa, että semaglutidin imeytyminen on hyvin vaihtelevaa ja saattaa olla erittäin vähäistä (2–4 %:lla potilaista ei todeta lainkaan altistusta) ja että semaglutidin absoluuttinen hyötyosuus on pieni.

Natriumpitoisuus

1,5 mg:n, 4 mg:n ja 9 mg:n tabletit: Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

25 mg:n ja 50 mg:n tabletit: Tämä lääkevalmiste sisältää 23 mg natriumia per tabletti, mikä vastaa 1 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Semaglutidi hidastaa mahalaukun tyhjenemistä, mikä saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkevalmisteiden imeytymiseen.

Semaglutidin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Tyroksiini

Kokonaisaltistus (AUC) tyroksiinille (korjattu endogeenisten pitoisuuksien suhteen) suureni 33 % levotyrokseenin kerta-annoksen antamisen jälkeen. Enimmäisaltistus (C_{max}) ei muuttunut. Kilpirauhasarvojen seurantaa on syytä harkita, jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti semaglutidilla ja levotyrokseenilla.

Varfariini ja muut kumariinijohdokset

Semaglutidi ei muuttanut varfariinin kerta-annoksen antamisen jälkeen mitattuja R- ja S-varfariinin AUC- tai C_{max} -arvoja, eivätkä INR-arvona (International Normalised Ratio) mitatut varfariinin farmakodynaamiset vaikutukset muuttuneet kliinisesti merkittävästi. Tapauksia, joissa INR-arvo on pienentynyt, on kuitenkin raportoitu käytettäessä asenokumarolia ja semaglutidia samanaikaisesti. On suositeltavaa, että varfariinia tai muita kumariinijohdoksia saavien potilaiden INR-arvoa seurataan tiheästi semaglutidihoitoa aloitettaessa.

Rosuvastatiini

Rosuvastatiinin AUC-arvo suureni 41 % [90 %:n luottamusväli: 24; 60], kun sitä annettiin samanaikaisesti semaglutidin kanssa. Rosuvastatiinin leveän terapeuttisen indeksin perusteella altistuksessa tapahtuvan muutoksen suuruutta ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

Digoksiini, ehkäisytabletit, metformiini, furosemiidi

Digoksiinin, (etinyyliestradiolia ja levonorgestreelia sisältävien) ehkäisytablettien, metformiinin tai furosemidin AUC- tai C_{max} -arvojen ei havaittu muuttuvan kliinisesti merkittävästi, kun niitä annettiin samanaikaisesti semaglutidin kanssa.

Yhteisvaikutuksia muiden sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla on hyvin pieni hyötyosuus (1 %), ei ole arvioitu.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset semaglutidiin

Omepratsoli

Semaglutidin AUC- tai $C_{\max}$ -arvoissa ei todettu kliinisesti merkittäviä muutoksia, kun sitä annettiin samanaikaisesti omepratsolin kanssa.

Tutkimuksessa, jossa selvitettiin viiden muun tabletin kanssa samanaikaisesti annetun semaglutidin farmakokinetiikkaa, semaglutidin AUC-arvo pieneni 34 % ja $C_{\max}$ -arvo 32 %. Tämä viittaa siihen, että jos mahalaukussa on useita semaglutidin kanssa samanaikaisesti annettuja tabletteja, semaglutidin imeytyminen muuttuu. Semaglutidin antamisen jälkeen potilaiden on odotettava 30 minuuttia ennen muiden suun kautta otettavien lääkevalmisteiden ottamista (ks. kohta 4.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä semaglutidihoidon aikana.

Raskaus

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Semaglutidin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Siksi semaglutidia ei pidä käyttää raskauden aikana. Jos potilas suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi, semaglutidihoito on lopetettava. Semaglutidin käyttö on lopetettava vähintään 2 kuukautta ennen suunnitellun raskauden alkua pitkän puoliintumisaajan vuoksi (ks. kohta 5.2).

Imetys

Imettävien naisten rintamaidossa ei todettu mitattavia pitoisuuksia semaglutidia. Salkaprotsaattinatriumia todettiin rintamaidossa ja joitain sen metaboliitteja erittyi rintamaitoon matalina pitoisuuksina. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois, joten Rybelsus-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Semaglutidin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei tunneta. Semaglutidi ei vaikuttanut urosrottien hedelmällisyyteen. Naarasrottien kiimojen todettiin pidentyneen ja ovulaatioiden lukumäärän hieman pienentyneen käytettäessä annoksia, joihin liittyi emon painon laskua (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Semaglutidilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Huimausta saattaa kuitenkin ilmetä pääasiassa annoksen suurentamisen yhteydessä. Ajamisessa ja koneiden käyttämisessä on noudatettava varovaisuutta, jos huimausta ilmenee.

Kun sitä käytetään yhdistelmänä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, potilaita on kehotettava noudattamaan varotoimia ajaessaan ja koneita käyttäessään hypoglykemian välttämiseksi (ks. kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kymmenessä faasin 3a tutkimuksessa 5 707 potilaalle annettiin semaglutidia joko yksinään tai yhdistelmänä muiden veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkevalmisteiden kanssa. Hoidon kesto vaihteli 26 viikosta 78 viikkoon. Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia

olivat ruoansulatuskanavan häiriöt, mukaan lukien pahoinvointi (hyvin yleinen), ripuli (hyvin yleinen) ja oksentelu (yleinen).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 on lueteltu haittavaikutukset, joita on todettu faasin 3 tutkimuksissa (kuvattu tarkemmin kohdassa 5.1) tai ilmoitettu myyntiluvan myöntämisen jälkeen tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla. Haittavaikutusten (lukuun ottamatta diabeettisen retinopatian komplikaatioita ja tuntohäiriötä, ks. taulukon 1 alaviitteet) esiintymistiheydet perustuvat yhdistettyihin faasin 3a tutkimuksiin sydän- ja verisuonitapahtumatutkimusta lukuun ottamatta.

Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmäluokan ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Jokaisessa esiintymistiheysryhmässä haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Suun kautta annettavaan semaglutidiin liittyvien haittavaikutusten esiintymistiheys

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys ^c	Anafylaktinen reaktio		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypoglykemia insuliinin tai sulfonyyliurean kanssa käytettynä ^a	Hypoglykemia muiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa käytettynä ^a Ruokahalun heikkeneminen				
Hermosto		Huimaus Tuntohäiriö ^e Päänsärky	Dysgeusia			
Silmät		Diabeettisen retinopatian komplikaatiot ^b			Non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optikusneuropatia (NAION)	
Sydän			Nopeutunut sydämen syke			
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Ripuli	Oksentelu Vatsakipu Vatsan turvotus Ummetus Dyspepsia Maha-tulehdus	Röyhtäily Viivästynyt mahan tyhjentyminen	Akuutti haimatulehdus		Suolitukos ^{d, f}

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
		Ruoka-torven refluksitauti Ilmavaivat				
Maksa ja sappi			Sappikivitauti			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus				
Tutkimukset		Suurentunut lipaasiarvo Suurentunut amylaasiarvo	Painon lasku			

^{a)} Hypoglykemia määritellään verengluukoosipitoisuudeksi < 3,0 mmol/l tai < 54 mg/dl.

^{b)} Diabeettisen retinopatian komplikaatiot ovat yhdistelmä seuraavista: verkkokalvon fotokoagulaatio, lasiaisenisäinen hoito, lasiaisenverenvuoto ja diabetekseen liittyvä sokeus (melko harvinainen). Esiintymistiheys perustuu ihon alle annettavalla semaglutidilla tehtyyn sydän- ja verisuonitapahtumatutkimukseen, mutta ei voida sulkea pois sitä mahdollisuutta, että todettu diabeettisen retinopatian komplikaatioiden riski koskee myös Rybelsus-valmistetta.

^{c)} Ryhmitelty termi, joka kattaa myös yliherkkyyteen liittyvät haittatapahtumat, kuten ihottuma ja urtikaria.

^{d)} Markkinoilletulon jälkeen saaduista raporteista.

^{e)} Esiintymistiheys perustuu PIONEER PLUS -tutkimuksen tuloksiin, jotka koskevat 25 mg:n ja 50 mg:n annoksia. Lisätietoa on jäljempänä Tuntohäiriö-alaotsikon alla.

^{f)} Ryhmitelty termi, joka kattaa käsitteet ”suolitukos”, ”ileus” ja ”ohutsuolitukos”.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Hypoglykemia

Vakavaa hypoglykemiaa todettiin ensisijaisesti silloin, kun semaglutidia käytettiin yhdessä sulfonyyliurean kanssa (< 0,1 %:lla tutkittavista, < 0,001 tapahtumaa/potilasvuosi) tai insuliinin kanssa (1,1 %:lla tutkittavista, 0,013 tapahtumaa/potilasvuosi). Pieni määrä tapauksia (0,1 %:lla tutkittavista, 0,001 tapahtumaa/potilasvuosi) todettiin, kun semaglutidia käytettiin yhdistelmänä muiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kuin sulfonyyliurean kanssa.

Ruoansulatuselimistöön liittyvät haittavaikutukset

Pahoinvointia esiintyi 15 %:lla, ripulia 10 %:lla ja oksentelua 7 %:lla semaglutidihoitoa saaneista potilaista. Useimmat tapahtumat olivat lieviä tai keskivaikeita ja lyhytkestoisia. Tapahtumat johtivat hoidon keskeyttämiseen 4 %:lla tutkittavista. Tapahtumia ilmoitettiin useimmiten ensimmäisten hoitokuukausien aikana.

PIONEER PLUS -tutkimuksessa pahoinvointia esiintyi 27 %:lla semaglutidia 25 mg:n annoksella ja 27 %:lla semaglutidia 50 mg:n annoksella saaneista, ripulia 13 %:lla semaglutidia 25 mg:n annoksella ja 14 %:lla semaglutidia 50 mg:n annoksella saaneista ja oksentelua 17 %:lla semaglutidia 25 mg:n annoksella ja 18 %:lla semaglutidia 50 mg:n annoksella saaneista. Tapahtumat johtivat hoidon keskeyttämiseen 6 %:lla 25 mg:n annosta saaneista ja 8 %:lla 50 mg:n annosta saaneista potilaista.

Useimmat tapahtumat olivat lieviä tai keskivaikeita ja lyhytkestoisia. Tapahtumia ilmoitettiin useimmiten annoksen suurentamisen yhteydessä ensimmäisten hoitokuukausien aikana.

Faasin 3a kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu vahvistettua akuuttia haimatulehdusta semaglutidia saaneilla (< 0,1 %:lla tutkittavista) ja vertailuvalmistetta saaneilla (0,2 %:lla tutkittavista). Sydän- ja verisuonitapahtumia koskeneessa PIONEER 6 -tutkimuksessa vahvistetun akuutin haimatulehduksen esiintymistiheys oli 0,1 % semaglutidia saaneilla ja 0,2 % lumelääkettä saaneilla potilailla (ks. kohta 4.4). Sydän- ja verisuonitapahtumia koskeneessa faasin 3b SOUL-tutkimuksessa vahvistetun

akuutin haimatulehduksen esiintymistiheys oli 0,4 % semaglutidia saaneilla ja 0,4 % lumelääkettä saaneilla potilailla.

Diabeettisen retinopatian komplikaatiot

Kaksi vuotta kestäneessä, ihon alle annettavalla semaglutidilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa tutkittiin 3 297 tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla oli suuri sydän- ja verisuonitapahtumien riski, huonossa hoitotasapainossa oleva verenglukoosi ja jotka olivat sairastaneet diabetesta kauan. Tässä tutkimuksessa vahvistettuja diabeettisen retinopatian komplikaatioita esiintyi useammin ihon alle annettavaa semaglutidihoitoa saaneilla (3,0 %) kuin lumelääkettä saaneilla (1,8 %) potilailla. Tämä havainto tehtiin niiden insuliinihoitoa saaneiden potilaiden kohdalla, joiden tiedettiin sairastavan diabeettista retinopatiaa. Hoitojen välinen ero ilmeni varhain ja säilyi koko tutkimuksen ajan. Järjestelmällinen diabeettisen retinopatian komplikaatioiden arviointi tehtiin vain ihon alle annettavalla semaglutidilla toteutetussa sydän- ja verisuonitapahtumatutkimuksessa. Enintään 18 kuukautta kestäneissä kliinisissä Rybelsus-valmisteella tehdyissä tutkimuksissa, joihin osallistui 6 352 tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, diabeettiseen retinopatiaan liittyviä haittatapahtumia raportoitiin suurin piirtein yhtä paljon semaglutidihoitoa saaneilla tutkittavilla (4,2 %) ja vertailuvalmisteita saaneilla tutkittavilla (3,8 %).

Non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optikusneuropatia (NAION)

Useista laajoista epidemiologisista tutkimuksista saadut tulokset viittaavat siihen, että NAION-tilan kehittymisen suhteellinen riski suurenee tyyppin 2 diabetesta sairastavilla aikuisilla semaglutidialistuksen yhteydessä noin kaksinkertaiseksi, mikä vastaa noin yhtä lisätapausta 10 000:ta henkilöhoitovuotta kohti.

Immunogeenisuus

Proteiineja tai peptidejä sisältävillä lääkevalmisteilla saattaa olla immunogeenisiä ominaisuuksia, joten potilaille saattaa kehittyä vasta-aineita semaglutidihoidon jälkeen. Niiden tutkittavien osuus, joilla todettiin semaglutidivasta-aineita milloin tahansa lähtötilanteen jälkeen, oli pieni (0,5 %), eikä yhdelläkään tutkittavalla ollut tutkimuksen päättyessä semaglutidia neutraloivia vasta-aineita tai semaglutidivasta-aineita, joilla olisi endogeenistä GLP-1:tä neutraloiva vaikutus.

Sydämen sykkeen nopeutuminen

GLP-1-reseptoriagonistien käytön yhteydessä on todettu sydämen sykkeen nopeutumista. Faasin 3a tutkimuksissa Rybelsus-valmistetta saaneilla tutkittavilla todettiin keskimääräinen muutos 0–4 lyöntiä/minuutti (bpm) lähtötason syketaajuudesta 69–76 lyöntiä/minuutti.

Tuntohäiriö

Tapahtumia, joiden kliiniseen kuvaan liittyi ihotunnon muutoksia, kuten parestesiaa, ihon kipua, ihon herkistymistä, tuntohäiriöitä ja ihon polttelua, ilmoitettiin 2,1 %:lla semaglutidia 25 mg:n annoksella suun kautta saaneista ja 5,2 %:lla semaglutidia 50 mg:n annoksella suun kautta saaneista potilaista. Tapahtumat olivat lieviä tai keskivaikeita, ja suurin osa potilaista toipui hoidon edelleen jatkuessa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut semaglutidin yliannostuksen vaikutukset saattavat liittyä ruoansulatuskanavan häiriöihin. Yliannostustapauksissa on aloitettava asianmukainen tukihoido potilaan kliinisten oireiden perusteella. Semaglutidin pitkän, noin viikon mittaisen puoliintumisajan takia oireiden pitkäkestoinen tarkkailu ja hoito saattaa olla tarpeen (ks. kohta 5.2). Semaglutidin yliannostukseen ei ole mitään spesifistä vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, GLP-1-analogit, ATC-koodi: A10BJ06

Vaikutusmekanismi

Semaglutidi on GLP-1-analogi, jonka aminohappojärjestys on 94-prosenttisesti homologinen ihmisen GLP-1:n kanssa. Semaglutidi toimii GLP-1-reseptoriagonistina, joka sitoutuu selektiivisesti GLP-1-reseptoriin ja aktivoi sen. GLP-1-reseptori on luonnollisen GLP-1:n kohde.

GLP-1 on fysiologinen hormoni, jolla on useita tehtäviä glukoosin ja ruokahalun säätelyssä sekä sydän- ja verisuonijärjestelmässä. Glukoosiin ja ruokahuun kohdistuvat vaikutukset välittyvät spesifisesti haiman ja aivojen GLP-1-reseptorien kautta.

Semaglutidi pienentää veren glukoosipitoisuutta glukoosista riippuvaisesti stimuloimalla insuliinin eritystä ja vähentämällä glukagonin eritystä, kun veren glukoosipitoisuus on korkea. Mekanismin, jolla veren glukoosipitoisuus pienenee, liittyy myös lievä mahalaukun tyhjenemisen hidastuminen pian aterian jälkeen. Hypoglykemian aikana semaglutidi vähentää insuliinin eritystä, mutta ei vähennä glukagonin eritystä. Semaglutidin vaikutusmekanismi ei ole riippuvainen antoreitistä.

Semaglutidi alentaa painoa ja vähentää kehon rasvan määrää vähentämällä elimistön energiansaantia mm. heikentämällä yleisesti ruokahalua. Lisäksi semaglutidi vähentää mieltymystä runsaasti rasvaa sisältäviin ruokiin.

GLP-1-reseptorit ilmentyvät sydämessä, verisuonistossa, immuunijärjestelmässä ja munuaisissa. Kliinisissä tutkimuksissa semaglutidilla oli suotuisa vaikutus plasman lipideihin, ja se laski systolista verenpainetta ja vähensi tulehdusta. Eläinkokeissa semaglutidi vähensi ateroskleroosin kehittymistä ehkäisemällä aorttaplakin etenemistä ja vähentämällä plakin tulehdusta.

Semaglutidin vaikutusmekanismi sydän- ja verisuonitapahtumien riskin pienentämisessä on todennäköisesti monitekijäinen ja perustuu osittain HbA_{1c}-arvon pienenemiseen sekä vaikutuksiin, jotka kohdistuvat sydämeen, munuaisiin ja metaboliaan liittyviin tunnettuihin riskitekijöihin. Tällaisia vaikutuksia ovat verenpaineen aleneminen, painon lasku, lipidiprofiilin ja munuaisten toiminnan paraneminen sekä anti-inflammatoriset vaikutukset, jotka ilmenevät hsCRP-arvon pienenemisenä. Sydän- ja verisuonitapahtumien riskin pienentämisen tarkkaa mekanismia ei ole vahvistettu.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Jäljempänä kuvatut farmakodynaamiset arvioinnit tehtiin suun kautta annettavalla semaglutidilla 12 viikkoa kestäneen hoidon jälkeen.

Paastoglukoosi ja aterianjälkeinen glukoosi

Semaglutidi pienentää glukoosipitoisuuden paastoarvoja ja aterianjälkeisiä arvoja. Tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla semaglutidihoidolla saavutettiin seuraavat suhteelliset vähenemät lumelääkkeeseen verrattuna: paastoglukoosi 22 % [13; 30] ja aterianjälkeinen glukoosi 29 % [19; 37].

Glukagonin erity

Semaglutidi pienentää glukagonipitoisuuden aterianjälkeisiä arvoja. Tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla semaglutidilla saavutettiin seuraava glukagonin suhteellinen vähenemä lumelääkkeeseen verrattuna: aterianjälkeinen glukagonivaste 29 % [15; 41].

Mahalaukun tyhjeneminen

Semaglutidi hidastaa hieman aterianjälkeistä mahalaukun tyhjenemistä välittömästi aterian jälkeen ja pienentää parasetamolialtistusta ensimmäisen tunnin aikana aterian jälkeen (AUC_{0-1h}) 31 % [13; 46], joten se hidastaa siten glukoosin siirtymistä verenkiertoon aterian jälkeen.

Paasto- ja aterianjälkeiset lipidiarvot

Lumelääkkeeseen verrattuna semaglutidi pienensi triglyseridien paastoarvoja 19 % [8; 28] ja VLDL-kolesterolin paastoarvoja 20 % [5; 33]. Aterianjälkeiset triglyseridivasteet runsaasti rasvaa sisältävään ateriaan pienenevät 24 % [9; 36] ja VLDL-kolesterolivasteet 21 % [7; 32]. ApoB48-pitoisuus pieneni paastotilassa 25 % [2; 42] ja aterianjälkeisessä tilassa 30 % [15; 43].

Kliininen teho ja turvallisuus

Rybelsus-valmisteen tehoa ja turvallisuutta on arvioitu kahdeksassa maailmanlaajuisessa, satunnaistetussa, kontrolloidussa faasin 3a tutkimuksessa. Faasin 3a tutkimukset tehtiin tableteilla, joissa oli 3 mg semaglutidia (biologisesti samanarvoinen kuin 1,5 mg semaglutidia), 7 mg semaglutidia (biologisesti samanarvoinen kuin 4 mg semaglutidia) tai 14 mg semaglutidia (biologisesti samanarvoinen kuin 9 mg semaglutidia). Glykeemisen tehon arviointi oli ensisijainen tavoite seitsemässä tutkimuksessa ja sydän- ja verisuonitapahtumien arviointi yhdessä tutkimuksessa (PIONEER 6).

Tutkimuksiin osallistui 8 842 satunnaistettua potilasta, jotka sairastivat tyypin 2 diabetesta (5 169 potilasta sai semaglutidihoitoa) ja joista 1 165:llä oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Potilaiden keskimääräinen ikä oli 61 vuotta (vaihteluväli 18–92 vuotta), ja heistä 40 % oli ≥ 65 -vuotiaita ja 8 % ≥ 75 -vuotiaita. Semaglutidin tehoa verrattiin lumelääkkeeseen tai vaikuttaviin vertailuvalmisteisiin (sitagliptiiniin, empagliflotsiiniin ja liraglutidiin).

Kerran vuorokaudessa annettavan 25 mg:n tai 50 mg:n semaglutidiannoksen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin faasin 3b tutkimuksessa (PIONEER PLUS), johon osallistui 1 606 satunnaistettua potilasta.

Sydän- ja verisuonitapahtumia koskeneeseen faasin 3b tutkimukseen (SOUL) osallistui 9 650 potilasta. Tavoitteena oli osoittaa, että tavanomaisen hoidon lisänä käytettävä suun kautta otettava semaglutidi pienentää vakavien sydän- ja verisuonitapahtumien (major adverse cardiovascular event, MACE) riskiä verrattuna tavanomaisen hoidon lisänä käytettyyn lumelääkkeeseen potilailla, joilla on tyypin 2 diabetes ja todettu sydän- ja verisuonitauti ja/tai krooninen munuaissairaus.

Seuraavat lähtötilanteen tiedot eivät vaikuttaneet semaglutidin tehoon: ikä, sukupuoli, rotu, etninen tausta, paino, painoindeksi (BMI), diabeteksen kesto, ylempään ruoansulatuskanavan sairaudet ja munuaisten toiminnan aste.

PIONEER 1 – monoterapia

26 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 703 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joiden hoitotasapaino oli riittämätön ruokavaliolla ja liikunnalla, satunnaistettiin saamaan 3 mg semaglutidia, 7 mg semaglutidia, 14 mg semaglutidia tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa.

Taulukko 2 Tulokset 26 viikkoa kestäneestä monoterapiatutkimuksesta, jossa semaglutidia verrattiin lumelääkkeeseen (PIONEER 1)

	Semaglutidi 7 mg² (biologisesti samanarvoinen kuin 4 mg)	Semaglutidi 14 mg² (biologisesti samanarvoinen kuin 9 mg)	Lumelääke
Koko analyysijoukko (N)	175	175	178
HbA_{1c} mmol/mol (%)			
Lähtötaso	64 (8,0)	64 (8,0)	63 (7,9)
Muutos lähtötasosta ¹	-13 (-1,2)	-15 (-1,4)	-3 (-0,3)
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-9 [-12; -7]* (-0,9 [-1,1; -0,6])*	-12 [-15; -9]* (-1,1 [-1,3; -0,9])*	-
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %)	69 ^s	77 ^s	31
Plasman paastoglukoosi (mmol/l)			

	Semaglutidi 7 mg² (biologisesti samanarvoinen kuin 4 mg)	Semaglutidi 14 mg² (biologisesti samanarvoinen kuin 9 mg)	Lumelääke
Lähtötaso	9,0	8,8	8,9
Muutos lähtötasosta ¹	-1,5	-1,8	-0,2
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,1; -1,2] [§]	-
Paino (kg)			
Lähtötaso	89,0	88,1	88,6
Muutos lähtötasosta ¹	-2,3	-3,7	-1,4
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-0,9 [-1,9; 0,1]	-2,3 [-3,1; -1,5]*	-

¹ Riippumatta siitä, lopetettiin hoito tai aloitettiin varalääkkeen käyttö (pattern mixture -malli, jossa käytetään moni-imputointia). * p < 0,001 (korjaamaton, kaksisuuntainen) paremmuudelle, kontrolloitu monivertailun suhteen. [§] p < 0,05, ei kontrolloitu monivertailun suhteen; HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %) saavuttaneilla potilailla p-arvo kuvaa kerroinsuhdetta. ² 4 mg:n ja 7 mg:n annosten sekä 9 mg:n ja 14 mg:n annosten välinen biologinen samanarvoisuus on vahvistettu. Ks. kohta 5.2, Farmakokinetiikka.

PIONEER 2 – Semaglutidi vs. empagliflotsiini, molemmat yhdistelmänä metformiinin kanssa
52 viikkoa kestäneessä avoimessa tutkimuksessa 822 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta satunnaistettiin saamaan 14 mg semaglutidia kerran vuorokaudessa tai 25 mg empagliflotsiinia kerran vuorokaudessa. Molempia lääkkeitä käytettiin yhdistelmänä metformiinin kanssa.

Taulukko 3 Tulokset 52 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta, jossa semaglutidia verrattiin empagliflotsiiniin (PIONEER 2)

	Semaglutidi 14 mg² (biologisesti samanarvoinen kuin 9 mg)	Empagliflotsiini 25 mg
Koko analyysijoukko (N)	411	410
Viikko 26		
HbA_{1c} mmol/mol (%)		
Lähtötaso	65 (8,1)	65 (8,1)
Muutos lähtötasosta ¹	-14 (-1,3)	-9 (-0,9)
Ero empagliflotsiiniin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-5 [-6; -3]* (-0,4 [-0,6; -0,3])*	-
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %)	67 [§]	40
Plasman paastoglukoosi (mmol/l)		
Lähtötaso	9,5	9,7
Muutos lähtötasosta ¹	-2,0	-2,0
Ero empagliflotsiiniin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	0,0 [-0,2; 0,3]	-
Paino (kg)		
Lähtötaso	91,9	91,3
Muutos lähtötasosta ¹	-3,8	-3,7
Ero empagliflotsiiniin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
Viikko 52		
HbA_{1c} mmol/mol (%)		
Muutos lähtötasosta ¹	-14 (-1,3)	-10 (-0,9)
Ero empagliflotsiiniin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-4 [-6; -3] [§] (-0,4 [-0,5; -0,3]) [§]	-
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 7,0 %	66 [§]	43
Paino (kg)		

	Semaglutidi 14 mg² (biologisesti samanarvoinen kuin 9 mg)	Empagliflotsiini 25 mg
Muutos lähtötasosta ¹	-3,8	-3,6
Ero empagliflotsiiniin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

¹ Riippumatta siitä, lopetettiin hoito tai aloitettiin varalääkkeen käyttö (pattern mixture -malli, jossa käytetään moni-imputointia). * p < 0,001 (korjaamaton, kaksisuuntainen) paremmuudelle, kontrolloitu monivertailun suhteen. § p < 0,05, ei kontrolloitu monivertailun suhteen; HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %) saavuttaneilla potilailla p-arvo kuvaa kerroinsuhdetta. ² 9 mg:n ja 14 mg:n annosten välinen biologinen samanarvoisuus on vahvistettu. Ks. kohta 5.2, Farmakokinetiikka.

PIONEER 3 – Semaglutidi vs. sitagliptiini, molemmat yhdistelmänä metformiinin tai metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa

78 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa kaksoislumetutkimuksessa 1 864 tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta satunnaistettiin saamaan 3 mg semaglutidia, 7 mg semaglutidia, 14 mg semaglutidia tai 100 mg sitagliptiinia kerran vuorokaudessa. Kaikkia näitä käytettiin yhdistelmänä pelkän metformiinin tai metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa. HbA_{1c}-arvo ja paino säilyivät pienempinä koko 78 viikkoa kestäneen tutkimuksen ajan.

Taulukko 4 Tulokset 78 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta, jossa semaglutidia verrattiin sitagliptiiniin (PIONEER 3)

	Semaglutidi 7 mg² (biologisesti samanarvoinen kuin 4 mg)	Semaglutidi 14 mg² (biologisesti samanarvoinen kuin 9 mg)	Sitagliptiini 100 mg
Koko analyysijoukko (N)	465	465	467
Viikko 26			
HbA_{1c} mmol/mol (%)			
Lähtötaso	68 (8,4)	67 (8,3)	67 (8,3)
Muutos lähtötasosta ¹	-11 (-1,0)	-14 (-1,3)	-8 (-0,8)
Ero sitagliptiiniin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-3 [-4; -2]* (-0,3 [-0,4; -0,1])*	-6 [-7; -4]* (-0,5 [-0,6; -0,4])*	-
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %)	44 [§]	56 [§]	32
Plasman paastoglukoosi (mmol/l)			
Lähtötaso	9,4	9,3	9,5
Muutos lähtötasosta ¹	-1,2	-1,7	-0,9
Ero sitagliptiiniin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-0,3 [-0,6; 0,0] [§]	-0,8 [-1,1; -0,5] [§]	-
Paino (kg)			
Lähtötaso	91,3	91,2	90,9
Muutos lähtötasosta ¹	-2,2	-3,1	-0,6
Ero sitagliptiiniin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-1,6 [-2,0; -1,1]*	-2,5 [-3,0; -2,0]*	-
Viikko 78			
HbA_{1c} mmol/mol (%)			
Muutos lähtötasosta ¹	-9 (-0,8)	-12 (-1,1)	-7 (-0,7)
Ero sitagliptiiniin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-2 [-3; 0] (-0,1 [-0,3; 0,0])	-5 [-6; -3] [§] (-0,4 [-0,6; -0,3]) [§]	-
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %)	39 [§]	45 [§]	29
Paino (kg)			
Muutos lähtötasosta ¹	-2,7	-3,2	-1,0
Ero sitagliptiiniin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-1,7 [-2,3; -1,0] [§]	-2,1 [-2,8; -1,5] [§]	-

¹ Riippumatta siitä, lopetettiin hoito tai aloitettiin varalääkkeen käyttö (pattern mixture -malli, jossa käytetään moni-imputointia). * p < 0,001 (korjaamaton, kaksisuuntainen) paremmuudelle, kontrolloitu monivertailun suhteen. [§] p < 0,05, ei kontrolloitu monivertailun suhteen; HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 % saavuttaneilla potilailla p-arvo kuvaa kerroinsuhdetta. ² 4 mg:n ja 7 mg:n annosten sekä 9 mg:n ja 14 mg:n annosten välinen biologinen samanarvoisuus on vahvistettu. Ks. kohta 5.2, Farmakokinetiikka.

PIONEER 4 – Semaglutidi vs. liraglutidi ja lumelääke, kaikki yhdistelmänä metformiinin tai metformiinin ja SGLT2:n estäjän kanssa

52 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa kaksoislumetutkimuksessa 711 tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta satunnaistettiin saamaan 14 mg semaglutidia, 1,8 mg liraglutidia ihonalaisena injektiona tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa. Kaikkia näitä käytettiin yhdistelmänä metformiinin tai metformiinin ja SGLT2:n estäjän kanssa.

Taulukko 5 Tulokset 52 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta, jossa semaglutidia verrattiin liraglutidiin ja lumelääkkeeseen (PIONEER 4)

	Semaglutidi 14 mg² (biologisesti samanarvoinen kuin 9 mg)	Liraglutidi 1,8 mg	Lumelääke
Koko analyysijoukko (N)	285	284	142
Viikko 26			
HbA_{1c} mmol/mol (%)			
Lähtötaso	64 (8,0)	64 (8,0)	63 (7,9)
Muutos lähtötasosta ¹	-13 (-1,2)	-12 (-1,1)	-2 (-0,2)
Ero liraglutidiin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-1 [-3; 0] (-0,1 [-0,3; 0,0])	-	-
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-12 [-13; -10]* (-1,1 [-1,2; -0,9])*	-	-
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %)	68 ^{§,a}	62	14
Plasman paastoglukoosi (mmol/l)			
Lähtötaso	9,3	9,3	9,2
Muutos lähtötasosta ¹	-2,0	-1,9	-0,4
Ero liraglutidiin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-1,6 [-2,0; -1,3] [§]	-	-
Paino (kg)			
Lähtötaso	92,9	95,5	93,2
Muutos lähtötasosta ¹	-4,4	-3,1	-0,5
Ero liraglutidiin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-1,2 [-1,9; -0,6]*	-	-
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-
Viikko 52			
HbA_{1c} mmol/mol (%)			
Muutos lähtötasosta ¹	-13 (-1,2)	-9 (-0,9)	-2 (-0,2)
Ero liraglutidiin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-3 [-5; -2] [§] (-0,3 [-0,5; -0,1]) [§]	-	-
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-11 [-13; -8] [§] (-1,0 [-1,2; -0,8]) [§]	-	-
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %)	61 ^{§,a}	55	15
Paino (kg)			
Muutos lähtötasosta ¹	-4,3	-3,0	-1,0
Ero liraglutidiin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-1,3 [-2,1; -0,5] [§]	-	-
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-3,3 [-4,3; -2,4] [§]	-	-

¹ Riippumatta siitä, lopetettiin hoito tai aloitettiin varalääkkeen käyttö (pattern mixture -malli, jossa käytetään moni-imputointia). * p < 0,001 (korjaamaton, kaksisuuntainen) paremmuudelle, kontrolloitu monivertailun suhteen. [§] p < 0,05, ei kontrolloitu monivertailun suhteen; HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %) saavuttaneilla potilailla p-arvo kuvaa kerroinsuhdetta. ^a vs. lumelääke. ² 9 mg:n ja 14 mg:n annosten välinen biologinen samanarvoisuus on vahvistettu. Ks. kohta 5.2, Farmakokinetiikka.

PIONEER 5 – Semaglutidi vs. lumelääke, molemmat yhdistelmänä pelkän perusinsuliinin, metformiinin ja perusinsuliinin tai metformiinin ja/tai sulfonyyliurean kanssa keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

26 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 324 tyypin 2 diabetesta ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) sairastavaa potilasta satunnaistettiin saamaan 14 mg semaglutidia tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa. Tutkimusvalmiste lisättiin potilaiden vakiintuneeseen diabeteslääkitykseen, jota he olivat käyttäneet ennen tutkimusta.

Taulukko 6 Tulokset 26 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta, jossa semaglutidia verrattiin lumelääkkeeseen tyypin 2 diabetesta ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (PIONEER 5)

	Semaglutidi 14 mg² (biologisesti samanarvoinen kuin 9 mg)	Lumelääke
Koko analyysijoukko (N)	163	161
HbA_{1c} mmol/mol (%)		
Lähtötaso	64 (8,0)	63 (7,9)
Muutos lähtötasosta ¹	-11 (-1,0)	-2 (-0,2)
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-9 [-11; -7]* (-0,8 [-1,0; -0,6])*	-
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %)	58 [§]	23
Plasman paastoglukoosi (mmol/l)		
Lähtötaso	9,1	9,1
Muutos lähtötasosta ¹	-1,5	-0,4
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-1,2 [-1,7; -0,6] [§]	-
Paino (kg)		
Lähtötaso	91,3	90,4
Muutos lähtötasosta ¹	-3,4	-0,9
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-2,5 [-3,2; -1,8]*	-

¹ Riippumatta siitä, lopetettiin hoito tai aloitettiin varalääkkeen käyttö (pattern mixture -malli, jossa käytetään moni-imputointia). * p < 0,001 (korjaamaton, kaksisuuntainen) paremmuudelle, kontrolloitu monivertailun suhteen. [§] p < 0,05, ei kontrolloitu monivertailun suhteen; HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %) saavuttaneilla potilailla p-arvo kuvaa kerroinsuhdetta. ² 9 mg:n ja 14 mg:n annosten välinen biologinen samanarvoisuus on vahvistettu. Ks. kohta 5.2, Farmakokinetiikka.

PIONEER 7 – Semaglutidi vs. sitagliptiini, molemmat yhdistelmänä metformiinin, SGLT2:n estäjien, sulfonyyliurean tai tiatsolidiinidionien kanssa – joustavaa annoksen säätämistä koskeva tutkimus

52 viikkoa kestäneessä avoimessa tutkimuksessa 504 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta satunnaistettiin saamaan semaglutidia (annoksia 3 mg, 7 mg ja 14 mg kerran vuorokaudessa voitiin säätää joustavasti) tai 100 mg sitagliptiinia kerran vuorokaudessa. Kaikkia näitä käytettiin yhdistelmänä 1–2:n verenglukoosia alentavan, suun kautta otettavan lääkevalmisteen (metformiinin, SGLT2:n estäjien, sulfonyyliurean tai tiatsolidiinidionien) kanssa. Semaglutidiannosta säädettiin 8 viikon välein potilaan glykeemisen vasteen ja hoidon siedettävyyden perusteella. Sitagliptiinia annettiin 100 mg:n kiinteänä annoksena. Semaglutidin teho ja turvallisuus arvioitiin viikolla 52.

Viikolla 52 noin 10 % potilaista sai 3 mg:n semaglutidiannosta, 30 % sai 7 mg:n semaglutidiannosta ja 60 % sai 14 mg:n semaglutidiannosta.

Taulukko 7 Tulokset 52 viikkoa kestäneestä joustavaa annoksen säätämistä koskevasta tutkimuksesta, jossa semaglutidia verrattiin sitagliptiiniin (PIONEER 7)

	Semaglutidi Joustava annos ²	Sitagliptiini 100 mg
Koko analyysijoukko (N)	253	251
HbA_{1c} mmol/mol (%)		
Lähtötaso	67 (8,3)	67 (8,3)
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %)¹	58*	25
Paino (kg)		
Lähtötaso	88,9	88,4
Muutos lähtötasosta ¹	-2,6	-0,7
Ero sitagliptiiniin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-1,9 [-2,6; -1,2]*	-

¹ Riippumatta siitä, lopetettiin hoito (hoidon lopetti 16,6 % potilaista, jotka saivat semaglutidia joustavalla annostuksella, ja 9,2 % potilaista, jotka saivat sitagliptiiniä; näistä semaglutidia joustavalla annostuksella saaneista potilaista 8,7 % lopetti hoidon haittatapahtumien vuoksi ja vastaava osuus sitagliptiiniä saaneista potilaista oli 4,0 %) tai aloitettiin varalääkkeen käyttö (pattern mixture -malli, jossa käytetään moni-imputointia). * p < 0,001 (korjaamaton, kaksisuuntainen) paremmuudelle, kontrolloitu monivertailun suhteen (HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %) saavuttaneilla potilailla p-arvo kuvaa kerroinsuhdetta). ² 1,5 mg:n ja 3 mg:n annosten, 4 mg:n ja 7 mg:n annosten sekä 9 mg:n ja 14 mg:n annosten välinen biologinen samanarvoisuus on vahvistettu. Ks. kohta 5.2, Farmakokinetiikka.

PIONEER 8 – Semaglutidi vs. lumelääke, molemmat yhdistelmänä insuliinin kanssa ja joko metformiinin kanssa tai ilman metformiinia

52 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 731 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joiden hoitotasapaino oli riittämätön insuliinilla (perusinsuliini, perus-/ateriainsuliini tai sekoiteinsuliini), jota käytettiin metformiinin kanssa tai ilman metformiinia, satunnaistettiin saamaan 3 mg semaglutidia, 7 mg semaglutidia, 14 mg semaglutidia tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa.

Taulukko 8 Tulokset 52 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta, jossa semaglutidia verrattiin lumelääkkeeseen yhdistelmänä insuliinin kanssa (PIONEER 8)

	Semaglutidi 7 mg ² (biologisesti samanarvoinen kuin 4 mg)	Semaglutidi 14 mg ² (biologisesti samanarvoinen kuin 9 mg)	Lumelääke
Koko analyysijoukko (N)	182	181	184
Viikko 26 (insuliiniannos enintään sama kuin lähtötasolla)			
HbA_{1c} mmol/mol (%)			
Lähtötaso	66 (8,2)	66 (8,2)	66 (8,2)
Muutos lähtötasosta ¹	-10 (-0,9)	-14 (-1,3)	-1 (-0,1)
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-10 [-12; -7]* (-0,9 [-1,1; -0,7])*	-13 [-15; -11]* (-1,2 [-1,4; -1,0])*	-
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %)	43 [§]	58 [§]	7
Plasman paastoglukoosi (mmol/l)			
Lähtötaso	8,5	8,3	8,3
Muutos lähtötasosta ¹	-1,1	-1,3	0,3
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,2; -1,1] [§]	-
Paino (kg)			
Lähtötaso	87,1	84,6	86,0
Muutos lähtötasosta ¹	-2,4	-3,7	-0,4
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-
Viikko 52 (insuliiniannosta ei rajoitettu)*			
HbA_{1c} mmol/mol (%)			

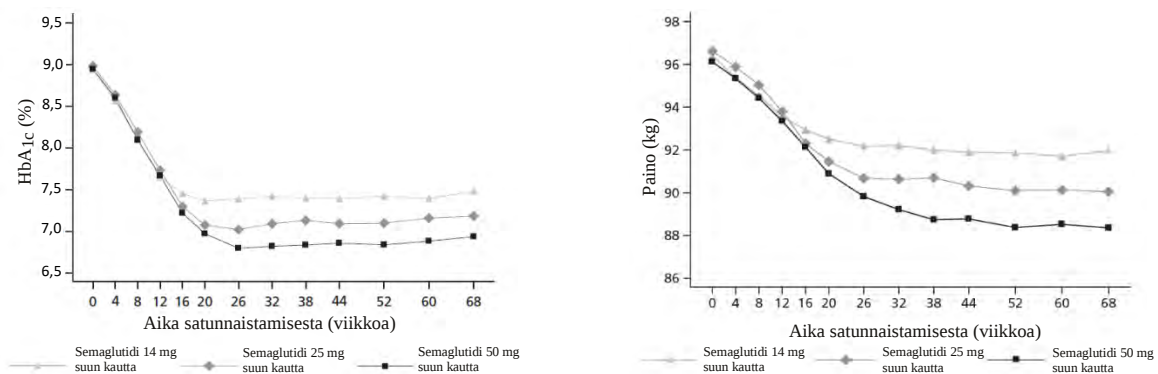
	Semaglutidi 7 mg² (biologisesti samanarvoinen kuin 4 mg)	Semaglutidi 14 mg² (biologisesti samanarvoinen kuin 9 mg)	Lumelääke
Muutos lähtötasosta ¹	-9 (-0,8)	-13 (-1,2)	-3 (-0,2)
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-6 [-8; -4] [§] (-0,6 [-0,8; -0,4]) [§]	-10 [-13; -8] [§] (-0,9 [-1,1; -0,7]) [§]	-
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}- arvon < 53 mmol/mol (7,0 %)	40 [§]	54 [§]	9
Paino (kg)			
Muutos lähtötasosta ¹	-2,0	-3,7	0,5
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-2,5 [-3,6; -1,4] [§]	-4,3 [-5,3; -3,2] [§]	-

¹ Riippumatta siitä, lopetettiin hoito tai aloitettiin varalääkkeen käyttö (pattern mixture -malli, jossa käytetään moni-imputointia). * p < 0,001 (korjaamaton, kaksisuuntainen) paremmuudelle, kontrolloitu monivertailun suhteen. [§] p < 0,05, ei kontrolloitu monivertailun suhteen; HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %) saavuttaneilla potilailla p-arvo kuvaa kerroinsuhdetta. ⁺ Insuliinin kokonaisvuorokausiannos oli tilastollisesti merkitsevästi pienempi semaglutidia saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla viikolla 52. ² 4 mg:n ja 7 mg:n annosten sekä 9 mg:n ja 14 mg:n annosten välinen biologinen samanarvoisuus on vahvistettu. Ks. kohta 5.2, Farmakokinetiikka.

PIONEER PLUS – Kerran vuorokaudessa annettujen 25 mg:n ja 50 mg:n semaglutidiannosten teho ja turvallisuus 14 mg:n semaglutidiannoksiin verrattuna potilailla, joilla on tyypin 2 diabetes
68 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa 1 606 potilasta, joilla oli tyypin 2 diabetes ja jotka käyttivät 1–3 diabeteslääkettä (metformiinia, sulfonyyliureoita, SGLT2:n estäjiä tai DPP-4:n estäjiä*) suun kautta vakaina annoksina, satunnaistettiin saamaan semaglutidia kerran vuorokaudessa joko 14 mg:n, 25 mg:n tai 50 mg:n ylläpitoannoksella.

*DPP-4:n estäjien käyttö oli lopetettava satunnaistamisen yhteydessä.

Kerran vuorokaudessa annettu 25 mg:n tai 50 mg:n semaglutidiannos pienensi HbA_{1c}-arvoa ja painoa enemmän kuin 14 mg:n semaglutidiannos (ks. taulukko 9). Viikon 68 kohdalla kerätyt tiedot tukevat käsitystä, että suun kautta annettavilla 14 mg:n, 25 mg:n ja 50 mg:n semaglutidiannoksilla on pitkäkestoinen vaikutus HbA_{1c}-arvoon ja painoon (ks. kuva 1).



Kuva 1 HbA_{1c}-arvon ja painon keskiarvot lähtötilanteesta viikkoon 68

Taulukko 9 Tulokset 52 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta, jossa 25 mg:n ja 50 mg:n semaglutidiannoksia verrattiin 14 mg:n semaglutidiannoksiin (PIONEER PLUS)

	Semaglutidi 14 mg² (biologisesti samanarvoinen kuin 9 mg)	Semaglutidi 25 mg	Semaglutidi 50 mg
Koko analyysijoukko (N)	536	535	535
Viikko 52			
HbA_{1c} mmol/mol (%)			
Lähtötaso	74 (8,9)	75 (9,0)	74 (8,9)

	Semaglutidi 14 mg ² (biologisesti samanarvoinen kuin 9 mg)	Semaglutidi 25 mg	Semaglutidi 50 mg
Muutos lähtötasosta ¹	-16 (-1,5)	-20 (-1,8)	-22 (-2,0)
Ero Rybelsus 14 mg -valmisteseen nähdessä ¹ [95 %:n luottamusväli]		-3,3 [-5; -2] (-0,27 [-0,42; -0,12])*	-6 [-7; -4] (-0,53 [-0,68; -0,38])*
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}- arvon < 53 mmol/mol (7,0 %)	39,0 [§]	50,5 [§]	63,0 [§]
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}- arvon ≤ 48 mmol/mol (6,5 %)	25,8 [§]	39,6 [§]	51,2 [§]
Plasman paastoglukoosi (mmol/l)			
Lähtötaso	10,8	11,0	10,8
Muutos lähtötasosta ¹	-2,3	-2,8	-3,2
Ero Rybelsus 14 mg -valmisteseen nähdessä ¹ [95 %:n luottamusväli]		-0,46 [-0,79; -0,13] [§]	-0,82 [-1,15; -0,49] [§]
Paino (kg)			
Lähtötaso	96,4	96,6	96,1
Muutos lähtötasosta ¹	-4,4	-6,7	-8,0
Ero Rybelsus 14 mg -valmisteseen nähdessä ¹ [95 %:n luottamusväli]		-2,32 [-3,11; -1,53]*	-3,63 [-4,42; -2,84]*

¹ Riippumatta siitä, lopetettiin hoito tai aloitettiin varalääkkeen käyttö (pattern mixture -malli, jossa käytetään moni-imputointia). * p < 0,001 (korjaamaton, kaksisuuntainen) paremmuudelle, kontrolloitu monivertailun suhteen. [§] p < 0,05, ei kontrolloitu monivertailun suhteen; HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %) saavuttaneilla potilailla p-arvo kuvaa kerroinsuhdetta. ² 9 mg:n ja 14 mg:n annosten välinen biologinen samanarvoisuus on vahvistettu. Ks. kohta 5.2, Farmakokinetiikka.

Sydän- ja verisuonivaikutukset

SOUL: Sydän- ja verisuonitapahtumia koskeva tutkimus tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla

Kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, tapahtumälähtöisessä tutkimuksessa 9 650 potilasta satunnaistettiin saamaan joko 14 mg semaglutidia (biologisesti samanarvoinen kuin 9 mg:n semaglutidi) kerran vuorokaudessa tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa tavanomaisen hoidon lisänä. Potilaat olivat vähintään 50-vuotiaita, ja heillä oli tyypin 2 diabetes sekä suuri sydän- ja verisuonitapahtumien riski, joka määritelmän mukaan tarkoitti todettua sydän- ja verisuonitautia ja/tai kroonista munuaissairautta.

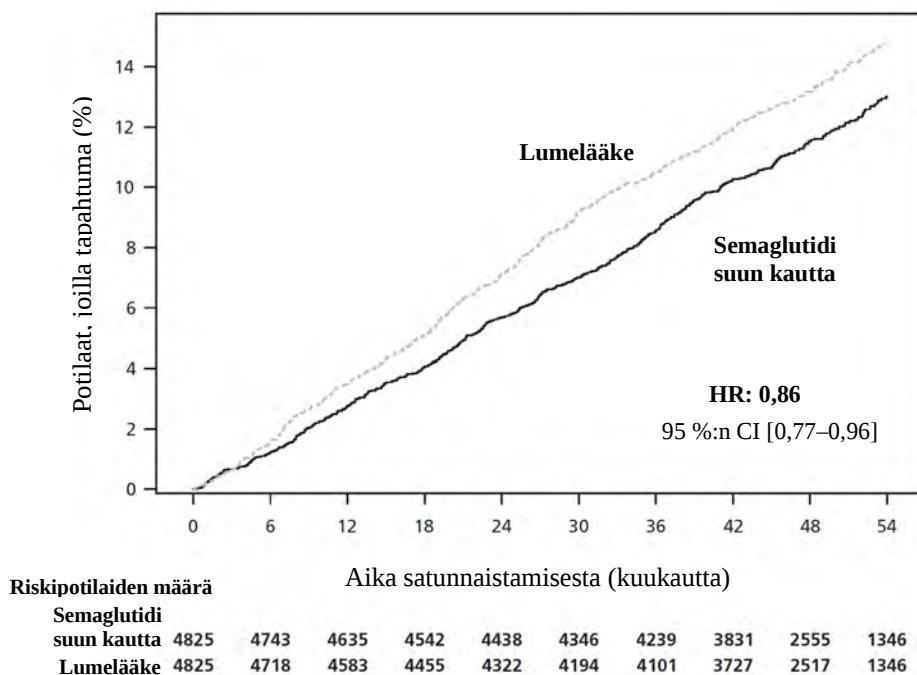
Yhteensä 5 468 potilaalla (56,7 %) oli todettu sydän- ja verisuonitauti mutta ei kroonista munuaissairautta, 1 241 potilaalla (12,9 %) oli ainoastaan krooninen munuaissairaus, ja 2 620 potilaalla (27,2 %) oli sekä sydän- ja verisuonitauti että munuaissairaus. Lähtötilanteessa keskimääräinen ikä oli 66,1 vuotta, ja 71,1 % potilaista oli miehiä. Diabeteksen keskimääräinen kesto oli 15,4 vuotta, keskimääräinen HbA_{1c}-arvo oli 8,0 %, keskimääräinen painoindeksi oli 31,1 kg/m² ja keskimääräinen eGFR oli 73,8 ml/min/1,73 m². Potilailla oli anamneesissa aivohavereita (15,4 %), sydäninfarkteja (40,0 %) ja ääreisvaltimotautia (15,7 %). Lähtötilanteessa 26,9 % potilaista sai natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjiä.

Ensisijainen päätetapahtuma oli aika satunnaistamisesta ensimmäiseen vakavaan sydän- ja verisuonitapahtumaan (major adverse cardiovascular event, MACE) eli sydän- ja verisuoniperäiseen kuolemaan, ei-fataaliin sydäninfarktiin tai ei-fataaliin aivohaveriin. Ensisijainen päätetapahtuma, aika ensimmäiseen MACE-tapahtumaan, ilmeni 1 247 potilaalla tutkimukseen osallistuneista 9 650 potilaasta. Semaglutidihoitoa saaneilla 4 825 potilaalla ensimmäisiä MACE-tapahtumia

kirjattiin 579 (12,0 %:lla potilaista), kun taas lumelääkettä saaneilla 4 825 potilaalla ensimmäisiä MACE-tapahtumia kirjattiin 668 (13,8 %:lla potilaista).

Semaglutidin paremmuus lumelääkkeeseen verrattuna MACE-tapahtumien suhteen osoitettiin, ja riskisuhde oli 0,86 [0,77; 0,96] [95 %:n luottamusväli], joka vastaa MACE-tapahtumien suhteellisen riskin 14 %:n pienenemistä (ks. kuva 2). MACE-tapahtumien väheneminen semaglutidia saaneilla potilailla oli johdonmukaista ikään, sukupuoleen, rotuun, etniseen taustaan, lähtötilanteessa määritettyyn painoindeksiin ja munuaisten toiminnan heikkenemisen asteeseen perustuvissa alaryhmissä.

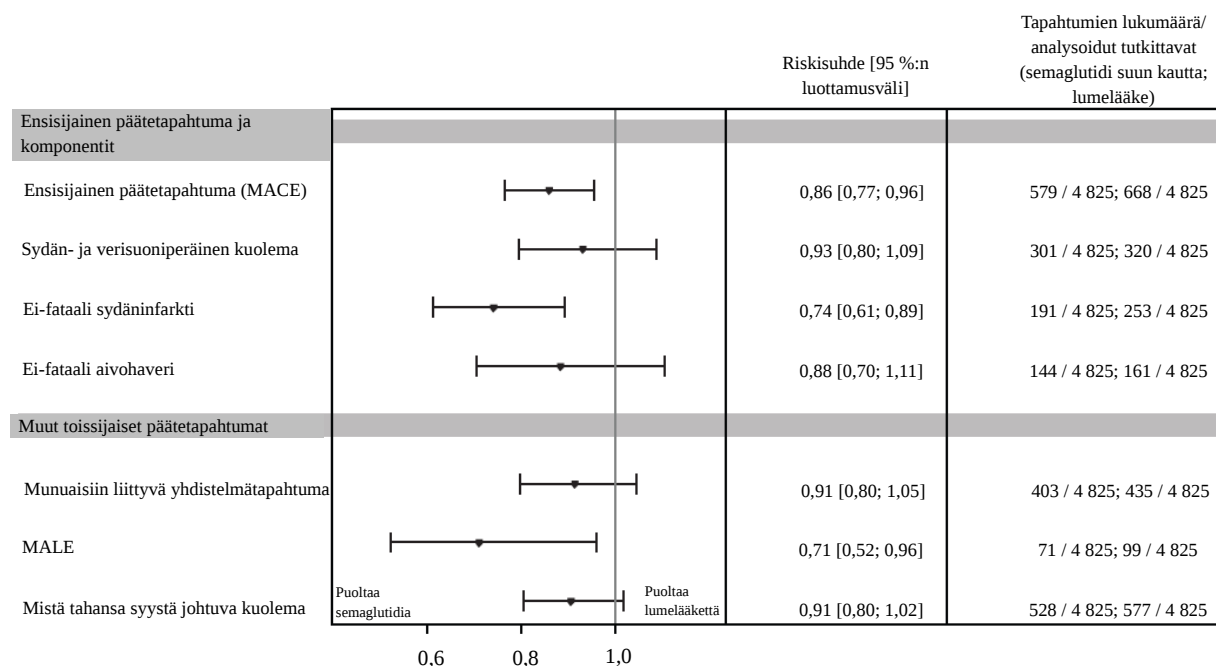
Munuaisiin liittyvän yhdistelmätapahtuman (ensimmäinen vahvistava toissijainen päätetapahtuma) analyysin perusteella laskettu riskisuhde oli 0,91 [0,80; 1,05] [95 %:n luottamusväli].



Tiedot ovat tutkimukseen osallistumisen ajalta ja perustuvat koko analyysijoukkoon. Arvioidut kumulatiiviset ilmaantuvuudet perustuvat aikaan satunnaistamisesta ensimmäiseen tapahtumien arviointitoimikunnan vahvistamaan MACE-tapahtumaan siten, että muu kuin sydän- ja verisuoniperäinen kuolema mallinnettiin kilpailevaksi riskiksi käyttäen Aalen–Johansen-estimaattoria. Niiden tutkittavien tiedot, joilla ei ilmennyt kiinnostuksen kohteena olleita tapahtumia, rajattiin pois tutkimukseen osallistumiseen kuuluneen seurannan päättymisen kohdalta. Aika satunnaistamisesta ensimmäiseen MACE-tapahtumaan analysoitiin käyttämällä Coxin suhteellisten riskitehtyysmallia siten, että kategorisena kiinteänä tekijänä oli hoito. Riskisuhdetta ja luottamusväliä on korjattu ryhmäperäkkäisasetelman suhteen käyttäen uskottavuusosamäärän mukaista järjestystä.

MACE: vakava sydän- ja verisuonitapahtuma.

Kuva 2: Aika satunnaistamisesta ensimmäiseen MACE-tapahtumaan – kumulatiivisen ilmaantuvuuden funktiota kuvaava käyrä



Tiedot ovat tutkimukseen osallistumisen ajalta ja perustuvat koko analyysijoukkoon. Aika satunnaistamisesta kuhunkin päätetapahtumaan analysoitiin käyttämällä Coxin suhteellisten riskitehtyysien mallia siten, että kategorisena kiinteänä tekijänä oli hoito. Niiden tutkittavien tiedot, joilla ei ilmennyt kiinnostuksen kohteena olleita tapahtumia, rajattiin pois tutkimukseen osallistumisen päättymisen kohdalta. Ensisijaisen päätetapahtuman osalta riskisuhdetta ja luottamusväliä on korjattu ryhmäperäkkäisasetelman suhteen käyttäen uskottavuusosamäärän mukaista järjestystä. Sydän- ja verisuoniperäinen kuolema sisältää sekä sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman että määrättämättömän kuolinsyyn.

HR: riskisuhde, CI: luottamusväli.

Munuaisiin liittyvä yhdistelmä tapahtuma: päätetapahtuma, johon sisältyivät sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, munuaisperäinen kuolema, CKD-EPI-kaavalla arvioitun glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden (eGFR, estimated glomerular filtration rate) pysyvä ≥ 50 %:n pieneneminen lähtötilanteeseen verrattuna, CKD-EPI-kaavalla arvioitun eGFR-arvon pysyvä pieneneminen tasolle < 15 ml/min/1,73 m² ja pitkäaikaisen munuaiskorvaushoidon aloittaminen (dialyysihoito tai munuaisensiirto).

MALE: merkittävät raajojen haitalliset tapahtumat; yhdistelmäpätetapahtuma, johon sisältyi raajan akuutin tai kroonisen iskemian aiheuttama sairaalahoidon tarve.

Kuva 3: Hoidon vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan, sen komponentteihin ja muihin toissijaisiin päätetapahtumiin (SOUL)

PIONEER 6: Sydän- ja verisuonitapahtumia koskeva tutkimus tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla

Kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa (PIONEER 6) 3 183 tyypin 2 diabetesta sairastavaa vähintään 50-vuotiasta potilasta, joilla oli suuri sydän- ja verisuonitapahtumien riski, satunnaistettiin saamaan joko 14 mg semaglutidia (biologisesti samanarvoinen kuin 9 mg:n semaglutidi) kerran vuorokaudessa tai lumelääkettä tavanomaisen hoidon lisänä. Havainnointijakson mediaanikesto oli 16 kuukautta. PIONEER 6 oli ennen myyntiluvan myöntämistä toteutettu sydän- ja verisuonitapahtumia koskeva tutkimus, jonka tarkoitus oli sydämeen ja verisuoniin liittyvän turvallisuuden varmistaminen.

Ensisijainen päätetapahtuma oli aika satunnaistamisesta ensimmäiseen vakavaan sydän- ja verisuonitapahtumaan (major adverse cardiovascular event, MACE) eli sydän- ja verisuoniperäiseen kuolemaan, ei-fataaliin sydäninfarktiin tai ei-fataaliin aivohaveriin.

Ensimmäisten MACE-tapahtumien kokonaismäärä oli 137, joista 61 (3,8 %) ilmeni semaglutidia saaneilla ja 76 (4,8 %) lumelääkettä saaneilla potilailla. Ensimmäiseen MACE-tapahtumaan kuluneen ajan analyysin perusteella riskisuhde oli 0,79 [0,57; 1,11]_{95 %:n luottamusväli}.

Paino

Semaglutidihoidon päättyessä 27–65,7 % potilaista oli saavuttanut ≥ 5 %:n painonlaskun ja 6–34,7 % oli saavuttanut ≥ 10 %:n painonlaskun, kun taas aktiivisia vertailuvalmisteita saaneista potilaista ≥ 5 %:n painonlaskun oli saavuttanut 12–39 % ja ≥ 10 %:n painonlaskun 2–8 %.

Sydän- ja verisuonitapahtumia koskevassa SOUL-tutkimuksessa havaittiin, että semaglutidia tavanomaisen hoidon lisänä saaneiden potilaiden paino laski 4,22 kg lähtötilanteesta viikon 104 kohdalle, kun taas lumelääkettä tavanomaisen hoidon lisänä saaneiden potilaiden paino laski 1,27 kg.

Verenpaine

Semaglutidihoito oli laskenut systolista verenpainetta 2–7 mmHg.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Rybelsus-valmisteen käytöstä tyyppin 2 diabeteksen hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Semaglutiditabletteja on kahdessa formulaatiossa:

- 1,5 mg, 4 mg ja 9 mg (pyöreät tabletit)
- 3 mg, 7 mg ja 14 mg (soikeat tabletit).

Kummankin formulaation tehon ja turvallisuuden voidaan odottaa olevan samankaltaisia. Seuraavassa taulukossa esitetään kahden formulaation bioekvivalentit annokset.

Taulukko 10: Suun kautta otettavan kahden formulaation annokset, joilla saadaan yhtä suuri vaikutus

Annos	Yksi pyöreä tabletti		Yksi soikea tabletti
Aloitusannos	1,5 mg	Yhtä suuri vaikutus kuin	3 mg
Ylläpitoannokset	4 mg	Yhtä suuri vaikutus kuin	7 mg
	9 mg	Yhtä suuri vaikutus kuin	14 mg

Imeytyminen

Suun kautta annetulla semaglutidilla on pieni absoluuttinen hyötyosuus, ja sen imeytyminen vaihtelee. Suositellun annoksen ottaminen päivittäin sekä pitkä puoliintumisaika vähentävät altistuksen päiväkohtaista vaihtelua.

Semaglutidin farmakokinetiikkaa on tutkittu kattavasti terveillä tutkittavilla ja tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla. Suun kautta annetun semaglutidin huippupitoisuus plasmassa saavutettiin noin 1 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Vakaan tilan altistus saavutettiin 4–5 viikkoa jatkuneen, kerran vuorokaudessa tapahtuneen annostelun jälkeen. Tyyppin 2 diabetesta sairastavien potilaiden keskimääräiset vakaan tilan pitoisuudet olivat suunnilleen seuraavassa kuvatus mukaiset: 4 mg (biologisesti samanarvoinen kuin 7 mg): keskimääräinen pitoisuus oli 7 nmol/l, ja 90 %:lla semaglutidia 7 mg:n annoksella saaneista tutkittavista keskimääräinen pitoisuus oli 2–22 nmol/l. 9 mg (biologisesti samanarvoinen kuin 14 mg): keskimääräinen pitoisuus oli 15 nmol/l, ja 90 %:lla semaglutidia 14 mg:n annoksella saaneista tutkittavista keskimääräinen pitoisuus oli 4–45 nmol/l. 25 mg: keskimääräinen pitoisuus oli 47 nmol/l, ja 90 %:lla semaglutidia 25 mg:n annoksella saaneista tutkittavista keskimääräinen pitoisuus oli 11–142 nmol/l. 50 mg: keskimääräinen pitoisuus oli 92 nmol/l, ja 90 %:lla semaglutidia 50 mg:n annoksella saaneista tutkittavista keskimääräinen pitoisuus oli 23–279 nmol/l.

Systeeminen semaglutidialtistus suureni suhteessa annokseen.

In vitro -tietojen perusteella salkaprotsaattinatrium edistää semaglutidin imeytymistä. Semaglutidi imeytyy pääasiassa mahalaukusta.

Suun kautta annetun semaglutidin arvioitu hyötyosuus on noin 1–2 %. Imeytymisessä oli paljon vaihtelua tutkittavien välillä (variaatiokerroin oli noin 100 %). Hyötyosuuden yksilökohtaista vaihtelua koskeva arvio ei ollut luotettava.

Semaglutidin imeytyminen vähenee, jos samanaikaisesti nautitaan ruokaa tai suuria määriä vettä. Erilaisia semaglutidin antoaikatauluja on tutkittu, ja tutkimusten mukaan pidempi paasto ennen annoksen ottamista ja annoksen ottamisen jälkeen lisää imeytymistä (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla arvioitu absoluuttinen jakautumistilavuus on noin 8 l. Semaglutidi sitoutuu voimakkaasti (> 99 %) plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Semaglutidi metaboloituu peptidirungon proteolyyttisen pilkkoutumisen ja sitä seuraavan rasvahapposivuketjun beetaoksidaation kautta. Neutraaliendopeptidaasin (NEP-entsyymien) oletetaan osallistuvan semaglutidin metaboliaan.

Eliminaatio

Semaglutidiin liittyvät metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan ja ulosteeseen. Noin 3 % imeytyneestä annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomassa muodossa olevana semaglutidina.

Semaglutidin eliminaation puoliintumisaika on noin 1 viikko, joten sitä on verenkierrossa noin 5 viikon ajan viimeisen annoksen saamisesta. Tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla semaglutidin puhdistuma on noin 0,04 l/h.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Niiden tietojen perusteella, jotka on saatu kliinisistä tutkimuksista, joihin osallistui korkeintaan 92-vuotiaita potilaita, ikä ei vaikuta semaglutidin farmakokinetiikkaan.

Sukupuoli

Sukupuolella ei ollut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia semaglutidin farmakokinetiikkaan.

Rotu ja etninen tausta

Rotu (valkoihoinen, mustaihoinen tai afroamerikkalainen, aasialainen) ja etninen tausta (latinalaisamerikkalainen, ei-latinalaisamerikkalainen) eivät vaikuttaneet kliinisesti merkittävällä tavalla semaglutidin farmakokinetiikkaan.

Paino

Painon todettiin vaikuttavan semaglutidialtistukseen. Suurempi paino oli yhteydessä pienempään altistukseen. Kliinisissä tutkimuksissa saavutettiin riittävä systeeminen semaglutidialtistus, kun potilaan paino oli 40–212 kg.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut semaglutidin farmakokinetiikkaan kliinisesti merkittävästi. Semaglutidin farmakokinetiikkaa arvioitiin tutkimuksessa, jossa lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ja loppuvaiheen munuaissairautta sairastaville, dialyysihoitoa saaville potilaille annettiin semaglutidia kerran vuorokaudessa 10 peräkkäisen päivän ajan, ja tuloksia verrattiin tutkittaviin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Sama osoitettiin myös

tyypin 2 diabetesta ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tutkittavien kohdalla faasin 3a tutkimuksista saatujen tietojen perusteella.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut semaglutidin farmakokinetiikkaan kliinisesti merkittävästi. Semaglutidin farmakokinetiikkaa arvioitiin tutkimuksessa, jossa lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille annettiin semaglutidia kerran vuorokaudessa 10 peräkkäisen päivän ajan, ja tuloksia verrattiin tutkittaviin, joiden maksa toimi normaalisti.

Ylemmän ruoansulatuskanavan sairaudet

Ylemmän ruoansulatuskanavan sairaudet (krooninen gastriitti ja/tai ruokatorven refluksitauti) eivät vaikuttaneet semaglutidin farmakokinetiikkaan kliinisesti merkittävästi. Farmakokinetiikkaa arvioitiin tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, joilla oli tai ei ollut ylemmän ruoansulatuskanavan sairauksia. Näille potilaille annettiin semaglutidia kerran vuorokaudessa 10 peräkkäisen päivän ajan. Sama osoitettiin myös tyypin 2 diabetesta ja ylemmän ruoansulatuskanavan sairauksia sairastavien tutkittavien kohdalla faasin 3a tutkimuksista saatujen tietojen perusteella.

Pediatriset potilaat

Semaglutidia ei ole tutkittu pediatrien potilaiden hoidossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta tai genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Jyrsijöillä todetut ei-letaalit kilpirauhasen C-solukasvaimet ovat GLP-1-reseptoriagonistien luokkavaikutus. Rotilla ja hiirillä tehdyissä, 2 vuotta kestäneissä karsinogeenisuustutkimuksissa kliinisesti merkityksellinen semaglutidialtistus aiheutti kilpirauhasen C-solukasvaimia. Muita hoitoon liittyviä kasvaimia ei havaittu. Jyrsijöiden C-solukasvaimet johtuvat ei-genotoksisesta, spesifisestä GLP-1-reseptorivälitteisestä mekanismista, jolle jyrsijät ovat erityisen herkkiä. Merkityksen ihmiselle katsotaan olevan pieni, mutta sitä ei voida sulkea täysin pois.

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa semaglutidi ei vaikuttanut parittelukäyttäytymiseen tai urosrottien hedelmällisyyteen. Naarasrottien kiimakierron todettiin pidentyneen ja keltarauhasen (ovulaatioiden) lukumäärän hieman pienentyneen käytettäessä annoksia, joihin liittyi emon painon laskua.

Rotilla tehdyissä alkion- ja sikiönkehitystä koskeneissa tutkimuksissa semaglutidi aiheutti alkiotoksisuutta kliinisesti merkityksellistä altistusta pienempinä annoksina. Semaglutidi aiheutti emoille huomattavaa painon laskua ja heikensi alkioiden eloonjäämistä ja kasvua. Sikiöillä todettiin merkittäviä luuston ja sisäelinten epämuodostumia, mukaan lukien pitkiin luihin, kylkiluihin, nikamiin, häntään, verisuoniin ja aivokammioihin kohdistuneita vaikutuksia. Mekanistiset arvioinnit viittasivat siihen, että alkiotoksisuuteen vaikutti GLP-1-reseptorivälitteinen häiriö ravinteiden kulkeutumisessa ruskuaispussin kautta rotan sikiöille. Ruskuaispussin anatomiassa ja toiminnassa on lajikohtaisia eroja, eikä GLP-1-reseptori ilmentynyt kädellisten (muiden kuin ihmisen) ruskuaispussissa, joten pidetään epätodennäköisenä, että tällä mekanismilla olisi merkitystä ihmisille. Semaglutidin suoraa vaikutusta sikiöön ei kuitenkaan voida poissulkea.

Kaneilla ja cynomolgus-apinoilla tehdyissä kehitystoksisuustutkimuksissa kliinisesti merkityksellisen altistuksen todettiin aiheuttavan enemmän keskenmenoja ja sikiöpoikkeavuuksien ilmaantuvuuden lievää nousua. Löydöksiä todettiin emoilla, joilla esiintyi huomattavaa painon laskua (jopa 16 %). Ei ole tiedossa, liittyvätkö nämä vaikutukset emon vähentyneeseen ruoankulutukseen, joka on suora GLP-1-vaikutus.

Syntymänjälkeistä kasvua ja kehitystä arvioitiin cynomolgus-apinoilla. Poikaset olivat syntyessään hieman pienempiä, mutta kasvu tasoittui imetyksen aikana.

Nuorilla rotilla semaglutidi aiheutti sukupuolisen kypsyamisen viivästymistä sekä uroksilla että naarailla. Tämä viive ei vaikuttanut kummankaan sukupuolen hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn eikä aiheuttanut naarasrotille keskenmenoja.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Salkaprotsaattinatrium
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Alu/Alu-läpipainopakkaukset.
Pakkauskoot: 10, 30, 60, 90 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/20/1430/016
EU/1/20/1430/017
EU/1/20/1430/018
EU/1/20/1430/019
EU/1/20/1430/020
EU/1/20/1430/021
EU/1/20/1430/022
EU/1/20/1430/023
EU/1/20/1430/024
EU/1/20/1430/025
EU/1/20/1430/026
EU/1/20/1430/027
EU/1/20/1430/028
EU/1/20/1430/029
EU/1/20/1430/030
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
EU/1/20/1430/040

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 03 huhtikuu 2020
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. marraskuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rybelsus 3 mg tabletit
Rybelsus 7 mg tabletit
Rybelsus 14 mg tabletit
Rybelsus 25 mg tabletit
Rybelsus 50 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Rybelsus 3 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 3 mg semaglutidia*.

Rybelsus 7 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 7 mg semaglutidia*.

Rybelsus 14 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 14 mg semaglutidia*.

Rybelsus 25 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 25 mg semaglutidia*.

Rybelsus 50 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 50 mg semaglutidia*.

* ihmisen glukagoninkaltaisen peptidi 1:n (GLP-1) analogi, joka on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla *Saccharomyces cerevisiae* -soluissa.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 23 mg natriumia semaglutidin vahvuudesta riippumatta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Rybelsus 3 mg tabletit

Valkoinen tai vaaleankeltainen, soikea tabletti (7,5 mm x 13,5 mm), johon on kaiverrettu toiselle puolelle "3" ja toiselle "novo".

Rybelsus 7 mg tabletit

Valkoinen tai vaaleankeltainen, soikea tabletti (7,5 mm x 13,5 mm), johon on kaiverrettu toiselle puolelle "7" ja toiselle "novo".

Rybelsus 14 mg tabletit

Valkoinen tai vaaleankeltainen, soikea tabletti (7,5 mm x 13,5 mm), johon on kaiverrettu toiselle puolelle "14" ja toiselle "novo".

Rybelsus 25 mg tabletit

Valkoinen tai vaaleankeltainen, soikea tabletti (6,8 mm x 12 mm), johon on kaiverrettu toiselle puolelle "25" ja toiselle "novo".

Rybelsus 50 mg tabletit

Valkoinen tai vaaleankeltainen, soikea tabletti (6,8 mm x 12 mm), johon on kaiverrettu toiselle puolelle "50" ja toiselle "novo".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rybelsus on tarkoitettu aikuisille riittämättömässä hoitotasapainossa oleville tyypin 2 diabetesta sairastaville potilaille glukoositasapainon parantamiseen ruokavalion ja liikunnan lisänä

- monoterapiana, kun metformiinin käyttöä ei voida pitää tarkoituksenmukaisena
- yhdistelmänä muiden diabeteksen hoitoon käytettävien lääkevalmisteiden kanssa.

Tutkimustulokset eri yhdistelmähoidoista, vaikutuksista glukoositasapainoon ja sydän- ja verisuonitautitahtumiin sekä tutkimuspopulaatioista ovat luettavissa kohdissa 4.4, 4.5 ja 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aloitusannos on 3 mg semaglutidia kerran vuorokaudessa kuukauden ajan. Kuukauden kuluttua annos pitää suurentaa ylläpitoannokseen 7 mg kerran vuorokaudessa. Tarvittaessa annos voidaan suurentaa seuraavalle tasolle, kun edellistä annosta on käytetty vähintään kuukauden ajan. Suositellut päivittäiset kerta-annokset ylläpitoon ovat 7 mg, 14 mg, 25 mg ja 50 mg.

Semaglutidin suurin suositeltu päivittäinen kerta-annos on 50 mg. Rybelsus-valmistetta pitää aina ottaa annostuksella yksi tabletti vuorokaudessa. Suuremman annoksen vaikutuksen saavuttamiseksi ei pidä ottaa enempää kuin yksi tabletti vuorokaudessa.

Siirtyminen ihon alle annettavasta semaglutidihoitosta suun kautta annettavaan semaglutidihoitoon
Vaikutusta, joka aiheutuu siirtymisestä suun kautta annettavasta semaglutidihoitosta ihon alle annettavaan semaglutidihoitoon tai päinvastoin, ei voida helposti ennustaa, koska suun kautta annetun semaglutidin imeytymisessä on enemmän farmakokineettista vaihtelua kuin ihon alle annetun semaglutidin imeytymisessä.

Potilaat, jotka saavat 0,5 mg semaglutidia ihon alle kerran viikossa, voivat siirtyä saamaan 7 mg tai 14 mg suun kautta annettavaa semaglutidia kerran vuorokaudessa.

Potilaat, jotka saavat 1 mg semaglutidia ihon alle kerran viikossa, voivat siirtyä saamaan 14 mg tai 25 mg suun kautta annettavaa semaglutidia kerran vuorokaudessa.

Potilaat, jotka saavat 2 mg semaglutidia ihon alle kerran viikossa, voivat siirtyä saamaan 25 mg tai 50 mg suun kautta annettavaa semaglutidia kerran vuorokaudessa.

Potilaat voivat siirtyä käyttämään suun kautta annettavaa semaglutidia (Rybelsus-valmistetta), kun viimeisen ihon alle annetun semaglutidiannoksen saamisesta on kulunut yksi viikko.

Kun semaglutidia käytetään yhdistelmänä metformiinin ja/tai natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjän tai tiatsolidiinidionin kanssa, metformiinin ja/tai SGLT2:n estäjän tai tiatsolidiinidionin senhetkistä annosta ei tarvitse muuttaa.

Kun semaglutidia käytetään yhdistelmänä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, sulfonyyliurea- tai insuliiniannoksen pienentämistä voidaan harkita hypoglykemiariskin pienentämiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Semaglutidiannoksen säätäminen ei vaadi verengluukoosin omaseuranta. Verengluukoosin omaseuranta on tarpeen sulfonyyliurean ja insuliinin annoksen säätämiseksi, etenkin semaglutidihoitoa aloitettaessa ja insuliiniannosta pienennettäessä. Insuliiniannosta on suositeltavaa pienentää asteittain.

Unohtunut annos

Jos annoksen ottaminen unohtuu, unohtunut annos jätetään väliin ja seuraava annos otetaan seuraavana päivänä.

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse säätää iän perusteella.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Semaglutidihoidosta potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, on vain vähän kokemusta. Varovaisuutta on noudatettava, kun näitä potilaita hoidetaan suun kautta annettavalla semaglutidilla (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden semaglutidihoidosta on vain vähän kokemusta. Varovaisuutta on noudatettava, kun näitä potilaita hoidetaan semaglutidilla (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Rybelsus-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Rybelsus on tabletti, joka otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa.

- Tämä lääkevalmiste pitää ottaa tyhjään mahaan, suositeltavimmin vähintään 8 tunnin pituisen paaston jälkeen (ks. kohta 5.2).
- Se niellään kokonaisena, ja samalla juodaan pieni määrä vettä (enintään puoli lasillista, mikä vastaa noin 120 ml:aa vettä). Tabletteja ei saa jakaa, murskata tai pureskella, sillä ei tiedetä, vaikuttaako se semaglutidin imeytymiseen.
- Potilaan on odotettava vähintään 30 minuuttia ennen syömistä, juomista tai muiden suun kautta otettavien lääkevalmisteiden ottamista. Alle 30 minuutin odotusaika vähentää semaglutidin imeytymistä (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yleistä tietoa

Semaglutidia ei saa käyttää tyypin 1 diabetesta sairastaville potilaille eikä diabeettisen ketoasidoosin hoitoon. Diabeettista ketoasidoosia on ilmoitettu insuliinista riippuvaisilla potilailla, joiden insuliinihoito on äkillisesti lopetettu tai joiden insuliiniannosta on äkillisesti pienennetty, kun hoito GLP-1-reseptoriagonistilla on aloitettu (ks. kohta 4.2).

New York Heart Associationin (NYHA) luokan IV kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole kokemusta, ja sen vuoksi semaglutidia ei suositella näille potilaille.

Semaglutidin käytöstä potilaille, joille on tehty lihavuusleikkaus, ei ole kokemusta.

Aspiraatio yleisanestesian tai syvän sedaation yhteydessä

GLP-1-reseptoriagonisteja yleisanestesiassa tai syvässä sedaatiossa saaneilla potilailla on ilmoitettu aspiraatiopneumoniatapauksista. Siksi on otettava huomioon lisääntynyt riski mahaan jääneestä sisällöstä viivästyneen tyhjentymisen takia (ks. kohta 4.8) ennen yleisanestesian tai syvän sedaation aikana suoritettavia toimenpiteitä.

Vaikutukset ruoansulatuselimistöön ja kuivuminen

GLP-1-reseptoriagonistien käyttöön saattaa liittyä ruoansulatuselimistöön kohdistuvia haittavaikutuksia. Ne voivat aiheuttaa elimistön kuivumista, joka voi harvinaisissa tapauksissa johtaa munuaisten toiminnan heikkenemiseen (ks. kohta 4.8). Semaglutidia saaville potilaille on kerrottava ruoansulatuselimistöön kohdistuviin haittavaikutuksiin liittyvästä mahdollisesta kuivumisen riskistä, ja heitä on neuvottava noudattamaan varotoimia nestevajeen välttämiseksi.

Akuutti haimatulehdus

GLP-1-reseptoriagonistien käytön yhteydessä on todettu akuutteja haimatulehduksia. Potilaille on kerrottava akuutille haimatulehdukselle tyypillisistä oireista. Jos haimatulehdistusta epäillään, semaglutidilääkitys on keskeytettävä. Jos akuutti haimatulehdus varmistuu, semaglutidilääkitystä ei pidä aloittaa uudelleen.

Hypoglykemia

Potilailla, jotka saavat semaglutidia yhdistelmänä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, voi olla suurentunut hypoglykemian riski (ks. kohta 4.8). Hypoglykemian riskiä voidaan pienentää sulfonyyliurea- tai insuliiniannosta pienentämällä, kun semaglutidihoito aloitetaan (ks. kohta 4.2).

Diabeettinen retinopatia

Diabeettisen retinopatian komplikaatioiden kehittymisen riskin on todettu suurentuneen diabeettista retinopatiaa sairastavilla potilailla, jotka saavat insuliinia ja ihon alle annettavaa semaglutidia, eikä tätä riskiä voida sulkea pois suun kautta annettavan semaglutidin osalta (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta on noudatettava, kun semaglutidia käytetään diabeettista retinopatiaa sairastaville potilaille. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti ja hoidettava kliinisten suositusten mukaisesti. Verenglukoositasapainon nopeaan paranemiseen on liittynyt diabeettisen retinopatian tilapäistä pahenemista, mutta muita mekanismeja ei voida sulkea pois. Pitkäaikainen glukoositasapainon paraneminen pienentää diabeettisen retinopatian riskiä.

Suun kautta annettavien 25 mg:n tai 50 mg:n semaglutidiannosten käytöstä ei ole kokemusta potilailla, joilla on tyypin 2 diabetes ja huonossa hoitotasapainossa oleva tai mahdollisesti epävakaa diabeettinen retinopatia.

Non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optikusneuropatia (NAION)

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella non-arteriittisen anteriorisen iskeemisen optikusneuropatian (NAION) riski on suurentunut semaglutidihoidon aikana. Aikaväli, jolla NAION saattaa kehittyä hoidon aloittamisen jälkeen, ei ole tiedossa. Äkillisen näönmenetyksen tapauksessa on tehtävä silmätutkimus, ja jos NAION-diagnoosi varmistuu, semaglutidihoito on lopetettava (ks. kohta 4.8).

Hoitovaste

Annostusohjelman noudattamista suositellaan semaglutidin parhaan mahdollisen vaikutuksen saavuttamiseksi. Jos vaste semaglutidihoitoon on odotettua heikompi, hoitavan lääkärin on tärkeää tiedostaa, että semaglutidin imeytyminen on hyvin vaihtelevaa ja saattaa olla erittäin vähäistä (2–4 %:lla potilaista ei todeta lainkaan altistusta) ja että semaglutidin absoluuttinen hyötyosuus on pieni.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää 23 mg natriumia per tabletti, mikä vastaa 1 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Semaglutidi hidastaa mahalaukun tyhjenemistä, mikä saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkevalmisteiden imeytymiseen.

Semaglutidin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Tyroksiini

Kokonaisaltistus (AUC) tyroksiinille (korjattu endogeenisten pitoisuuksien suhteen) suureni 33 % levotyroksiinin kerta-annoksen antamisen jälkeen. Enimmäisaltistus (C_{max}) ei muuttunut. Kilpirauhasarvojen seurantaa on syytä harkita, jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti semaglutidilla ja levotyroksiinilla.

Varfariini ja muut kumariinijohdokset

Semaglutidi ei muuttanut varfariinin kerta-annoksen antamisen jälkeen mitattuja R- ja S-varfariinin AUC- tai C_{max} -arvoja, eivätkä INR-arvona (International Normalised Ratio) mitatut varfariinin farmakodynaamiset vaikutukset muuttuneet kliinisesti merkittävästi. Tapauksia, joissa INR-arvo on pienentynyt, on kuitenkin raportoitu käytettäessä asenokumarolia ja semaglutidia samanaikaisesti. On suositeltavaa, että varfariinia tai muita kumariinijohdoksia saavien potilaiden INR-arvoa seurataan tiheästi semaglutidihoitoa aloitettaessa.

Rosuvastatiini

Rosuvastatiinin AUC-arvo suureni 41 % [90 %:n luottamusväli: 24; 60], kun sitä annettiin samanaikaisesti semaglutidin kanssa. Rosuvastatiinin leveän terapeuttisen indeksin perusteella altistuksessa tapahtuvan muutoksen suuruutta ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

Digoksiini, ehkäisytabletit, metformiini, furosemiidi

Digoksiinin, (etinyyliestradiolia ja levonorgestreelia sisältävien) ehkäisytablettien, metformiinin tai furosemidin AUC- tai C_{max} -arvojen ei havaittu muuttuvan kliinisesti merkittävästi, kun niitä annettiin samanaikaisesti semaglutidin kanssa.

Yhteisvaikutuksia muiden sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla on hyvin pieni hyötyosuus (1 %), ei ole arvioitu.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset semaglutidiin

Omepratsoli

Semaglutidin AUC- tai C_{max} -arvoissa ei todettu kliinisesti merkittäviä muutoksia, kun sitä annettiin samanaikaisesti omepratsolin kanssa.

Tutkimuksessa, jossa selvitettiin viiden muun tabletin kanssa samanaikaisesti annetun semaglutidin farmakokinetiikkaa, semaglutidin AUC-arvo pieneni 34 % ja C_{max} -arvo 32 %. Tämä viittaa siihen, että jos mahalaukussa on useita semaglutidin kanssa samanaikaisesti annettuja tabletteja, semaglutidin imeytyminen muuttuu. Semaglutidin antamisen jälkeen potilaiden on odotettava 30 minuuttia ennen muiden suun kautta otettavien lääkevalmisteiden ottamista (ks. kohta 4.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä semaglutidihoidon aikana.

Raskaus

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). On vain vähän tietoja semaglutidin käytöstä raskaana oleville naisille. Siksi semaglutidia ei pidä käyttää raskauden aikana. Jos potilas suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi, semaglutidihoito on lopetettava. Semaglutidin käyttö on lopetettava vähintään 2 kuukautta ennen suunnitellun raskauden alkua pitkän puoliintumisaajan vuoksi (ks. kohta 5.2).

Imetys

Imettävien naisten rintamaidossa ei todettu mitattavia pitoisuuksia semaglutidia. Salkaprotsaattinatriumia todettiin rintamaidossa ja joitain sen metaboliitteja erittyi rintamaitoon matalina pitoisuuksina. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea, joten Rybelsus-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Semaglutidin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei tunneta. Semaglutidi ei vaikuttanut urosrottien hedelmällisyyteen. Naarasrottien kiimojen todettiin pidentyneen ja ovulaatioiden lukumäärän hieman pienentyneen käytettäessä annoksia, joihin liittyi emon painon laskua (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Semaglutidilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Huimausta saattaa kuitenkin ilmetä pääasiassa annoksen suurentamisen yhteydessä. Ajamisessa ja koneiden käyttämisessä on noudatettava varovaisuutta, jos huimausta ilmenee.

Kun sitä käytetään yhdistelmänä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, potilaita on kehotettava noudattamaan varotoimia ajaessaan ja koneita käyttäessään hypoglykemian välttämiseksi (ks. kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kymmenessä faasin 3a tutkimuksessa 5 707 potilaalle annettiin semaglutidia joko yksinään tai yhdistelmänä muiden veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkevalmisteiden kanssa. Hoidon kesto vaihteli 26 viikosta 78 viikkoon. Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat ruoansulatuskanavan häiriöt, mukaan lukien pahoinvointi (hyvin yleinen), ripuli (hyvin yleinen) ja oksentelu (yleinen).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 on lueteltu haittavaikutukset, joita on todettu faasin 3 tutkimuksissa (kuvattu tarkemmin kohdassa 5.1) tai ilmoitettu myyntiluvan myöntämisen jälkeen tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla. Haittavaikutusten (lukuun ottamatta diabeettisen retinopatian komplikaatioita ja tuntohäiriöitä, ks. taulukon 1 alaviitteet) esiintymistiheydet perustuvat yhdistettyihin faasin 3a tutkimuksiin sydän- ja verisuonitapahtumatutkimusta lukuun ottamatta.

Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmäluokan ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Jokaisessa esiintymistiheysryhmässä haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Suun kautta annettavaan semaglutidiin liittyvien haittavaikutusten esiintymistiheys

MedDRA- elinjärjestel- mäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Immuuni- järjestelmä			Yliherkkyys ^c	Anafylaktinen reaktio		
Aineen- vaihdon ja ravitus	Hypoglykemia insuliinin tai sulfonyyli urean kanssa käytettynä ^a	Hypoglykemia muiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa käytettynä ^a Ruokahalun heikkeneminen				
Hermosto		Huimaus Tuntohäiriö ^e Päänsärky	Dysgeusia			
Silmät		Diabeettisen retinopatian komplikaatio ^b			Non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optikusneuropatia (NAION)	
Sydän			Nopeutunut sydämen syke			

MedDRA-elinjärjestelmäläluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Ripuli	Oksentelu Vatsakipu Vatsan turvotus Ummetus Dyspepsia Maha-tulehdus Ruoka-torven refluksitauti Ilmavaivat	Röyhtäily Viivästynyt mahan tyhjentyminen	Akuutti haimatulehdus		Suolitukos ^{d, f}
Maksa ja sappi			Sappikivitauti			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus				
Tutkimukset		Suurentunut lipaasiarvo Suurentunut amylaasiarvo	Painon lasku			

^{a)} Hypoglykemia määritellään verengluukoosipitoisuudeksi < 3,0 mmol/l tai < 54 mg/dl.

^{b)} Diabeettisen retinopatian komplikaatiot ovat yhdistelmä seuraavista: verkkokalvon fotokoagulaatio, lasiaisen sisäinen hoito, lasiaisen verenvuoto ja diabetekseen liittyvä sokeus (melko harvinainen). Esiintymistiheys perustuu ihon alle annettavalla semaglutidilla tehtyyn sydän- ja verisuonitapahtumatutkimukseen, mutta ei voida sulkea pois sitä mahdollisuutta, että todettu diabeettisen retinopatian komplikaatioiden riski koskee myös Rybelsus-valmistetta.

^{c)} Ryhmitelty termi, joka kattaa myös yliherkkyyteen liittyvät haittatapahtumat, kuten ihottuma ja urtikaria.

^{d)} Markkinoilletulon jälkeen saaduista raporteista.

^{e)} Esiintymistiheys perustuu PIONEER PLUS -tutkimuksen tuloksiin, jotka koskevat 25 mg:n ja 50 mg:n annoksia. Lisätietoa on jäljempänä Tuntohäiriö-alaotsikon alla.

^{f)} Ryhmitelty termi, joka kattaa käsitteet ”suolitukos”, ”ileus” ja ”ohutsuolitukos”.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Hypoglykemia

Vaikeaa hypoglykemiaa todettiin ensisijaisesti silloin, kun semaglutidia käytettiin yhdessä sulfonyyliurean kanssa (< 0,1 %:lla tutkittavista, < 0,001 tapahtumaa/potilasvuosi) tai insuliinin kanssa (1,1 %:lla tutkittavista, 0,013 tapahtumaa/potilasvuosi). Pieni määrä tapauksia (0,1 %:lla tutkittavista, 0,001 tapahtumaa/potilasvuosi) todettiin, kun semaglutidia käytettiin yhdistelmänä muiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kuin sulfonyyliurean kanssa.

Ruoansulatuselimistöön liittyvät haittavaikutukset

Pahoinvointia esiintyi 15 %:lla, ripulia 10 %:lla ja oksentelua 7 %:lla semaglutidihoitoa saaneista potilaista. Useimmat tapahtumat olivat lieviä tai keskivaikeita ja lyhytkestoisia. Tapahtumat johtivat hoidon keskeyttämiseen 4 %:lla tutkittavista. Tapahtumia ilmoitettiin useimmiten ensimmäisten hoitokuukausien aikana.

PIONEER PLUS -tutkimuksessa pahoinvointia esiintyi 27 %:lla semaglutidia 25 mg:n annoksella ja 27 %:lla semaglutidia 50 mg:n annoksella saaneista, ripulia 13 %:lla semaglutidia 25 mg:n annoksella ja 14 %:lla semaglutidia 50 mg:n annoksella saaneista ja oksentelua 17 %:lla semaglutidia 25 mg:n annoksella ja 18 %:lla semaglutidia 50 mg:n annoksella saaneista. Tapahtumat johtivat hoidon keskeyttämiseen 6 %:lla 25 mg:n annosta saaneista ja 8 %:lla 50 mg:n annosta saaneista potilaista.

Useimmat tapahtumat olivat lieviä tai keskivaikeita ja lyhytkestoisia. Tapahtumia ilmoitettiin useimmiten annoksen suurentamisen yhteydessä ensimmäisten hoitokuukausien aikana.

Faasin 3a kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu vahvistettua akuuttia haimatulehdusta semaglutidia saaneilla (< 0,1 %:lla tutkittavista) ja vertailuvalmistetta saaneilla (0,2 %:lla tutkittavista). Sydän- ja verisuonitapahtumia koskeneessa PIONEER 6 -tutkimuksessa vahvistetun akuutin haimatulehduksen esiintymistiheys oli 0,1 % semaglutidia saaneilla ja 0,2 % lumelääkettä saaneilla potilailla (ks. kohta 4.4). Sydän- ja verisuonitapahtumia koskeneessa faasin 3b SOUL-tutkimuksessa vahvistettua akuutin haimatulehduksen esiintymistiheys oli 0,4 % semaglutidia saaneilla ja 0,4 % lumelääkettä saaneilla potilailla.

Diabeettisen retinopatian komplikaatiot

Kaksi vuotta kestäneessä, ihon alle annettavalla semaglutidilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa tutkittiin 3 297 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla oli suuri sydän- ja verisuonitapahtumien riski, huonossa hoitotasapainossa oleva verenglukoosi ja jotka olivat sairastaneet diabetesta kauan. Tässä tutkimuksessa vahvistettuja diabeettisen retinopatian komplikaatioita esiintyi useammin ihon alle annettavaa semaglutidihoitoa saaneilla (3,0 %) kuin lumelääkettä saaneilla (1,8 %) potilailla. Tämä havainto tehtiin niiden insuliinihoitoa saaneiden potilaiden kohdalla, joiden tiedettiin sairastavan diabeettista retinopatiaa. Hoitojen välinen ero ilmeni varhain ja säilyi koko tutkimuksen ajan. Järjestelmällinen diabeettisen retinopatian komplikaatioiden arviointi tehtiin vain ihon alle annettavalla semaglutidilla toteutetussa sydän- ja verisuonitapahtumatutkimuksessa. Enintään 18 kuukautta kestäneissä kliinisissä Rybelsus-valmisteella tehdyissä tutkimuksissa, joihin osallistui 6 352 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, diabeettiseen retinopatiaan liittyviä haittatapahtumia raportoitiin suurin piirtein yhtä paljon semaglutidihoitoa saaneilla tutkittavilla (4,2 %) ja vertailuvalmisteita saaneilla tutkittavilla (3,8 %).

Non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optikusneuropatia (NAION)

Useista laajoista epidemiologisista tutkimuksista saadut tulokset viittaavat siihen, että NAION-tilan kehittymisen suhteellinen riski suurenee tyypin 2 diabetesta sairastavilla aikuisilla semaglutidialtistuksen yhteydessä noin kaksinkertaiseksi, mikä vastaa noin yhtä lisätapausta 10 000:ta henkilöhoitovuotta kohti.

Immunogeenisuus

Proteiineja tai peptidejä sisältävillä lääkevalmisteilla saattaa olla immunogeenisiä ominaisuuksia, joten potilaille saattaa kehittyä vasta-aineita semaglutidihoidon jälkeen. Niiden tutkittavien osuus, joilla todettiin semaglutidivasta-aineita milloin tahansa lähtötilanteen jälkeen, oli pieni (0,5 %), eikä yhdelläkään tutkittavalla ollut tutkimuksen päättyessä semaglutidia neutraloivia vasta-aineita tai semaglutidivasta-aineita, joilla olisi endogeenistä GLP-1:tä neutraloiva vaikutus.

Sydämen sykkeen nopeutuminen

GLP-1-reseptoriagonistien käytön yhteydessä on todettu sydämen sykkeen nopeutumista. Faasin 3a tutkimuksissa Rybelsus-valmistetta saaneilla tutkittavilla todettiin keskimääräinen muutos 0–4 lyöntiä/minuutti (bpm) lähtötason syketaajuudesta 69–76 lyöntiä/minuutti.

Tuntohäiriö

Tapahtumia, joiden kliiniseen kuvaan liittyi ihotunnon muutoksia, kuten parestesiaa, ihon kipua, ihon herkistymistä, tuntohäiriöitä ja ihon polttelua, ilmoitettiin 2,1 %:lla semaglutidia 25 mg:n annoksella suun kautta saaneista ja 5,2 %:lla semaglutidia 50 mg:n annoksella suun kautta saaneista potilaista. Tapahtumat olivat lieviä tai keskivaikeita, ja suurin osa potilaista toipui hoidon edelleen jatkuessa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut semaglutidin yliannostuksen vaikutukset saattavat liittyä ruoansulatuskanavan häiriöihin. Yliannostustapauksissa on aloitettava asianmukainen tukihoito potilaan kliinisten oireiden perusteella. Semaglutidin pitkän, noin viikon mittaisen puoliintumisaajan takia oireiden pitkäkestoinen tarkkailu ja hoito saattaa olla tarpeen (ks. kohta 5.2). Semaglutidin yliannostukseen ei ole mitään spesifistä vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, GLP-1-analogit, ATC-koodi: A10BJ06

Vaikutusmekanismi

Semaglutidi on GLP-1-analogi, jonka aminohappojärjestys on 94-prosenttisesti homologinen ihmisen GLP-1:n kanssa. Semaglutidi toimii GLP-1-reseptoriagonistina, joka sitoutuu selektiivisesti GLP-1-reseptoriin ja aktivoi sen. GLP-1-reseptori on luonnollisen GLP-1:n kohde.

GLP-1 on fysiologinen hormoni, jolla on useita tehtäviä glukoosin ja ruokahalun säätelyssä sekä sydän- ja verisuonijärjestelmässä. Glukoosiin ja ruokahuun kohdistuvat vaikutukset välittyvät spesifisesti haiman ja aivojen GLP-1-reseptorien kautta.

Semaglutidi pienentää veren glukoosipitoisuutta glukoosista riippuvaisesti stimuloimalla insuliinin eritystä ja vähentämällä glukagonin eritystä, kun veren glukoosipitoisuus on korkea. Mekanismin, jolla veren glukoosipitoisuus pienenee, liittyy myös lievä mahalaukun tyhjenemisen hidastuminen pian aterian jälkeen. Hypoglykemian aikana semaglutidi vähentää insuliinin eritystä, mutta ei vähennä glukagonin eritystä. Semaglutidin vaikutusmekanismi ei ole riippuvainen antoreitistä.

Semaglutidi alentaa painoa ja vähentää kehon rasvan määrää vähentämällä elimistön energiansaantia mm. heikentämällä yleisesti ruokahalua. Lisäksi semaglutidi vähentää mieltymystä runsaasti rasvaa sisältäviin ruokiin.

GLP-1-reseptorit ilmentyvät sydämessä, verisuonistossa, immuunijärjestelmässä ja munuaisissa. Kliinisissä tutkimuksissa semaglutidilla oli suotuista vaikutuksia plasman lipideihin, ja se laski systolista verenpainetta ja vähensi tulehdusta. Eläinkokeissa semaglutidi vähensi ateroskleroosin kehittymistä ehkäisemällä aorttaplakkin etenemistä ja vähentämällä plakin tulehdusta.

Semaglutidin vaikutusmekanismi sydän- ja verisuonitapahtumien riskin pienentämisessä on todennäköisesti monitekijäinen ja perustuu osittain HbA_{1c} -arvon pienenemiseen sekä vaikutuksiin, jotka kohdistuvat sydämeen, munuaisiin ja metaboliaan liittyviin tunnettuihin riskitekijöihin. Tällaisia vaikutuksia ovat verenpaineen aleneminen, painon lasku, lipidiprofiilin ja munuaisten toiminnan paraneminen sekä anti-inflammatoriset vaikutukset, jotka ilmenevät hsCRP-arvon pienenemisenä. Sydän- ja verisuonitapahtumien riskin pienenemisen tarkkaa mekanismia ei ole vahvistettu.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Jäljempänä kuvatut farmakodynaamiset arvioinnit tehtiin suun kautta annettavalla semaglutidilla 12 viikkoa kestäneen hoidon jälkeen.

Paastoglukoosi ja aterianjälkeinen glukoosi

Semaglutidi pienentää glukoosipitoisuuden paastoarvoja ja aterianjälkeisiä arvoja. Tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla semaglutidihoidolla saavutettiin seuraavat suhteelliset vähenemät lumelääkkeeseen verrattuna: paastoglukoosi 22 % [13; 30] ja aterianjälkeinen glukoosi 29 % [19; 37].

Glukagonin erityys

Semaglutidi pienentää glukagonipitoisuuden aterianjälkeisiä arvoja. Tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla semaglutidilla saavutettiin seuraava glukagonin suhteellinen vähenemä lumelääkkeeseen verrattuna: aterianjälkeinen glukagonivaste 29 % [15; 41].

Mahalaukun tyhjeneminen

Semaglutidi hidastaa hieman aterianjälkeistä mahalaukun tyhjenemistä välittömästi aterian jälkeen ja pienentää parasetamolialtistusta ensimmäisen tunnin aikana aterian jälkeen (AUC_{0-1h}) 31 % [13; 46], joten se hidastaa siten glukoosin siirtymistä verenkiertoon aterian jälkeen.

Paasto- ja aterianjälkeiset lipidiarvot

Lumelääkkeeseen verrattuna semaglutidi pienensi triglyseridien paastoarvoja 19 % [8; 28] ja VLDL-kolesterolin paastoarvoja 20 % [5; 33]. Aterianjälkeiset triglyseridivasteet runsaasti rasvaa sisältävään ateriaan pienenevät 24 % [9; 36] ja VLDL-kolesterolivasteet 21 % [7; 32]. ApoB48-pitoisuus pieneni paastotilassa 25 % [2; 42] ja aterianjälkeisessä tilassa 30 % [15; 43].

Kliininen teho ja turvallisuus

Rybelsus-valmisteen tehoa ja turvallisuutta on arvioitu kahdeksassa maailmanlaajuisessa, satunnaistetussa, kontrolloidussa faasin 3a tutkimuksessa. Faasin 3a tutkimukset tehtiin tableteilla, joissa oli 3 mg semaglutidia (biologisesti samanarvoinen kuin 1,5 mg semaglutidia), 7 mg semaglutidia (biologisesti samanarvoinen kuin 4 mg semaglutidia) tai 14 mg semaglutidia (biologisesti samanarvoinen kuin 9 mg semaglutidia). Glykeemisen tehon arviointi oli ensisijainen tavoite seitsemässä tutkimuksessa ja sydän- ja verisuonitapahtumien arviointi yhdessä tutkimuksessa (PIONEER 6).

Tutkimuksiin osallistui 8 842 satunnaistettua potilasta, jotka sairastivat tyypin 2 diabetesta (5 169 potilasta sai semaglutidihoitoa) ja joista 1 165:llä oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Potilaiden keskimääräinen ikä oli 61 vuotta (vaihteluväli 18–92 vuotta), ja heistä 40 % oli ≥ 65 -vuotiaita ja 8 % ≥ 75 -vuotiaita. Semaglutidin tehoa verrattiin lumelääkkeeseen tai vaikuttaviin vertailuvalmisteisiin (sitagliptiiniin, empagliflotsiiniin ja liraglutidiin).

Kerran vuorokaudessa annettavan 25 mg:n tai 50 mg:n semaglutidiannoksen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin faasin 3b tutkimuksessa (PIONEER PLUS), johon osallistui 1 606 satunnaistettua potilasta.

Sydän- ja verisuonitapahtumia koskeneeseen faasin 3b tutkimukseen (SOUL) osallistui 9 650 potilasta. Tavoitteena oli osoittaa, että tavanomaisen hoidon lisänä käytettävä suun kautta otettava semaglutidi pienentää vakavien sydän- ja verisuonitapahtumien (major adverse cardiovascular event, MACE) riskiä verrattuna tavanomaisen hoidon lisänä käytettyyn lumelääkkeeseen potilailla, joilla on tyypin 2 diabetes ja todettu sydän- ja verisuonitauti ja/tai krooninen munuaissairaus.

Seuraavat lähtötilanteen tiedot eivät vaikuttaneet semaglutidin tehoon: ikä, sukupuoli, rotu, etninen tausta, paino, painoindeksi (BMI), diabeteksen kesto, ylemmän ruoansulatuskanavan sairaudet ja munuaisten toiminnan aste.

PIONEER 1 – monoterapia

26 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 703 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joiden hoitotasapaino oli riittämätön ruokavaliolla ja liikunnalla, satunnaistettiin saamaan 3 mg semaglutidia, 7 mg semaglutidia, 14 mg semaglutidia tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa.

Taulukko 2 Tulokset 26 viikkoa kestäneestä monoterapiatutkimuksesta, jossa semaglutidia verrattiin lumelääkkeeseen (PIONEER 1)

	Semaglutidi 7 mg	Semaglutidi 14 mg	Lumelääke
Koko analyysijoukko (N)	175	175	178
HbA_{1c} mmol/mol (%)			
Lähtötaso	64 (8,0)	64 (8,0)	63 (7,9)
Muutos lähtötasosta ¹	-13 (-1,2)	-15 (-1,4)	-3 (-0,3)
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-9 [-12; -7]* (-0,9 [-1,1; -0,6])*	-12 [-15; -9]* (-1,1 [-1,3; -0,9])*	-
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %)	69 [§]	77 [§]	31
Plasman paastoglukoosi (mmol/l)			
Lähtötaso	9,0	8,8	8,9
Muutos lähtötasosta ¹	-1,5	-1,8	-0,2
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,1; -1,2] [§]	-
Paino (kg)			
Lähtötaso	89,0	88,1	88,6
Muutos lähtötasosta ¹	-2,3	-3,7	-1,4
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-0,9 [-1,9; 0,1]	-2,3 [-3,1; -1,5]*	-

¹ Riippumatta siitä, lopetettiin hoito tai aloitettiin varalääkkeen käyttö (pattern mixture -malli, jossa käytetään moni-imputointia). * p < 0,001 (korjaamaton, kaksisuuntainen) paremmuudelle, kontrolloitu monivertailun suhteen. [§] p < 0,05, ei kontrolloitu monivertailun suhteen; HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %) saavuttaneilla potilailla p-arvo kuvaa kerroinsuhdetta.

PIONEER 2 – Semaglutidi vs. empagliflotsiini, molemmat yhdistelmänä metformiinin kanssa
52 viikkoa kestäneessä avoimessa tutkimuksessa 822 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta satunnaistettiin saamaan 14 mg semaglutidia kerran vuorokaudessa tai 25 mg empagliflotsiinia kerran vuorokaudessa. Molempia lääkkeitä käytettiin yhdistelmänä metformiinin kanssa.

Taulukko 3 Tulokset 52 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta, jossa semaglutidia verrattiin empagliflotsiiniin (PIONEER 2)

	Semaglutidi 14 mg	Empagliflotsiini 25 mg
Koko analyysijoukko (N)	411	410
Viikko 26		
HbA_{1c} mmol/mol (%)		
Lähtötaso	65 (8,1)	65 (8,1)
Muutos lähtötasosta ¹	-14 (-1,3)	-9 (-0,9)
Ero empagliflotsiiniin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-5 [-6; -3]* (-0,4 [-0,6; -0,3])*	-
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %)	67 [§]	40
Plasman paastoglukoosi (mmol/l)		
Lähtötaso	9,5	9,7
Muutos lähtötasosta ¹	-2,0	-2,0
Ero empagliflotsiiniin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	0,0 [-0,2; 0,3]	-
Paino (kg)		
Lähtötaso	91,9	91,3
Muutos lähtötasosta ¹	-3,8	-3,7
Ero empagliflotsiiniin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
Viikko 52		

	Semaglutidi 14 mg	Empagliflatsiini 25 mg
HbA_{1c} mmol/mol (%)		
Muutos lähtötasosta ¹	-14 (-1,3)	-10 (-0,9)
Ero empagliflatsiiniin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-4 [-6; -3] [§] (-0,4 [-0,5; -0,3]) [§]	-
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %)	66 [§]	43
Paino (kg)		
Muutos lähtötasosta ¹	-3,8	-3,6
Ero empagliflatsiiniin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

¹ Riippumatta siitä, lopetettiin hoito tai aloitettiin varalääkkeen käyttö (pattern mixture -malli, jossa käytetään moni-imputointia). * p < 0,001 (korjaamaton, kaksisuuntainen) paremmuudelle, kontrolloitu monivertailun suhteen. [§] p < 0,05, ei kontrolloitu monivertailun suhteen; HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %) saavuttaneilla potilailla p-arvo kuvaa kerroinsuhdetta.

PIONEER 3 – Semaglutidi vs. sitagliptiini, molemmat yhdistelmänä metformiinin tai metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa

78 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa kaksoislumetutkimuksessa 1 864 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta satunnaistettiin saamaan 3 mg semaglutidia, 7 mg semaglutidia, 14 mg semaglutidia tai 100 mg sitagliptiinia kerran vuorokaudessa. Kaikkia näitä käytettiin yhdistelmänä pelkän metformiinin tai metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa. HbA_{1c}-arvo ja paino säilyivät pienempinä koko 78 viikkoa kestäneen tutkimuksen ajan.

Taulukko 4 Tulokset 78 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta, jossa semaglutidia verrattiin sitagliptiiniin (PIONEER 3)

	Semaglutidi 7 mg	Semaglutidi 14 mg	Sitagliptiini 100 mg
Koko analyysijoukko (N)	465	465	467
Viikko 26			
HbA_{1c} mmol/mol (%)			
Lähtötaso	68 (8,4)	67 (8,3)	67 (8,3)
Muutos lähtötasosta ¹	-11 (-1,0)	-14 (-1,3)	-8 (-0,8)
Ero sitagliptiiniin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-3 [-4; -2]* (-0,3 [-0,4; -0,1])*	-6 [-7; -4]* (-0,5 [-0,6; -0,4])*	-
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %)	44 [§]	56 [§]	32
Plasman paastoglukoosi (mmol/l)			
Lähtötaso	9,4	9,3	9,5
Muutos lähtötasosta ¹	-1,2	-1,7	-0,9
Ero sitagliptiiniin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-0,3 [-0,6; 0,0] [§]	-0,8 [-1,1; -0,5] [§]	-
Paino (kg)			
Lähtötaso	91,3	91,2	90,9
Muutos lähtötasosta ¹	-2,2	-3,1	-0,6
Ero sitagliptiiniin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-1,6 [-2,0; -1,1]*	-2,5 [-3,0; -2,0]*	-
Viikko 78			
HbA_{1c} mmol/mol (%)			
Muutos lähtötasosta ¹	-9 (-0,8)	-12 (-1,1)	-7 (-0,7)
Ero sitagliptiiniin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-2 [-3; 0] (-0,1 [-0,3; 0,0])	-5 [-6; -3] [§] (-0,4 [-0,6; -0,3]) [§]	-
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %)	39 [§]	45 [§]	29
Paino (kg)			
Muutos lähtötasosta ¹	-2,7	-3,2	-1,0

	Semaglutidi 7 mg	Semaglutidi 14 mg	Sitagliptiini 100 mg
Ero sitagliptiiniin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-1,7 [-2,3; -1,0] [§]	-2,1 [-2,8; -1,5] [§]	-

¹ Riippumatta siitä, lopetettiin hoito tai aloitettiin varalääkkeen käyttö (pattern mixture -malli, jossa käytetään moni-imputointia). * p < 0,001 (korjaamaton, kaksisuuntainen) paremmuudelle, kontrolloitu monivertailun suhteen. § p < 0,05, ei kontrolloitu monivertailun suhteen; HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %) saavuttaneilla potilailla p-arvo kuvaa kerroinsuhdetta.

PIONEER 4 – Semaglutidi vs. liraglutidi ja lumelääke, kaikki yhdistelmänä metformiinin tai metformiinin ja SGLT2:n estäjän kanssa

52 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa kaksoislumetutkimuksessa 711 tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta satunnaistettiin saamaan 14 mg semaglutidia, 1,8 mg liraglutidia ihonalaisena injektiona tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa. Kaikkia näitä käytettiin yhdistelmänä metformiinin tai metformiinin ja SGLT2:n estäjän kanssa.

Taulukko 5 Tulokset 52 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta, jossa semaglutidia verrattiin liraglutidiin ja lumelääkkeeseen (PIONEER 4)

	Semaglutidi 14 mg	Liraglutidi 1,8 mg	Lumelääke
Koko analyysijoukko (N)	285	284	142
Viikko 26			
HbA_{1c} mmol/mol (%)			
Lähtötaso	64 (8,0)	64 (8,0)	63 (7,9)
Muutos lähtötasosta ¹	-13 (-1,2)	-12 (-1,1)	-2 (-0,2)
Ero liraglutidiin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-1 [-3; 0] (-0,1 [-0,3; 0,0])	-	-
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-12 [-13; -10]* (-1,1 [-1,2; -0,9])*	-	-
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %)	68 ^{§,a}	62	14
Plasman paastoglukoosi (mmol/l)			
Lähtötaso	9,3	9,3	9,2
Muutos lähtötasosta ¹	-2,0	-1,9	-0,4
Ero liraglutidiin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-1,6 [-2,0; -1,3] [§]	-	-
Paino (kg)			
Lähtötaso	92,9	95,5	93,2
Muutos lähtötasosta ¹	-4,4	-3,1	-0,5
Ero liraglutidiin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-1,2 [-1,9; -0,6]*	-	-
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-
Viikko 52			
HbA_{1c} mmol/mol (%)			
Muutos lähtötasosta ¹	-13 (-1,2)	-9 (-0,9)	-2 (-0,2)
Ero liraglutidiin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-3 [-5; -2] [§] (-0,3 [-0,5; -0,1]) [§]	-	-
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-11 [-13; -8] [§] (-1,0 [-1,2; -0,8]) [§]	-	-
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %)	61 ^{§,a}	55	15
Paino (kg)			
Muutos lähtötasosta ¹	-4,3	-3,0	-1,0
Ero liraglutidiin nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-1,3 [-2,1; -0,5] [§]	-	-

	Semaglutidi 14 mg	Liraglutidi 1,8 mg	Lumelääke
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-3,3 [-4,3; -2,4] [§]	-	-

¹ Riippumatta siitä, lopetettiin hoito tai aloitettiin varalääkkeen käyttö (pattern mixture -malli, jossa käytetään moni-imputointia). * p < 0,001 (korjaamaton, kaksisuuntainen) paremmuudelle, kontrolloitu monivertailun suhteen. § p < 0,05, ei kontrolloitu monivertailun suhteen; HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %) saavuttaneilla potilailla p-arvo kuvaa kerroinsuhdetta. ^a vs. lumelääke.

PIONEER 5 – Semaglutidi vs. lumelääke, molemmat yhdistelmänä pelkän perusinsuliinin, metformiinin ja perusinsuliinin tai metformiinin ja/tai sulfonyyliurean kanssa keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

26 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 324 tyypin 2 diabetesta ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) sairastavaa potilasta satunnaistettiin saamaan 14 mg semaglutidia tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa. Tutkimusvalmiste lisättiin potilaiden vakiintuneeseen diabeteslääkitykseen, jota he olivat käyttäneet ennen tutkimusta.

Taulukko 6 Tulokset 26 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta, jossa semaglutidia verrattiin lumelääkkeeseen tyypin 2 diabetesta ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (PIONEER 5)

	Semaglutidi 14 mg	Lumelääke
Koko analyysijoukko (N)	163	161
HbA_{1c} mmol/mol (%)		
Lähtötaso	64 (8,0)	63 (7,9)
Muutos lähtötasosta ¹	-11 (-1,0)	-2 (-0,2)
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-9 [-11; -7] [*] (-0,8 [-1,0; -0,6]) [*]	-
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %)	58 [§]	23
Plasman paastoglukoosi (mmol/l)		
Lähtötaso	9,1	9,1
Muutos lähtötasosta ¹	-1,5	-0,4
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-1,2 [-1,7; -0,6] [§]	-
Paino (kg)		
Lähtötaso	91,3	90,4
Muutos lähtötasosta ¹	-3,4	-0,9
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-2,5 [-3,2; -1,8] [*]	-

¹ Riippumatta siitä, lopetettiin hoito tai aloitettiin varalääkkeen käyttö (pattern mixture -malli, jossa käytetään moni-imputointia). * p < 0,001 (korjaamaton, kaksisuuntainen) paremmuudelle, kontrolloitu monivertailun suhteen. § p < 0,05, ei kontrolloitu monivertailun suhteen; HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %) saavuttaneilla potilailla p-arvo kuvaa kerroinsuhdetta.

PIONEER 7 – Semaglutidi vs. sitagliptiini, molemmat yhdistelmänä metformiinin, SGLT2:n estäjien, sulfonyyliurean tai tiatsolidiinidionien kanssa – joustavaa annoksen säätämistä koskeva tutkimus

52 viikkoa kestäneessä avoimessa tutkimuksessa 504 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta satunnaistettiin saamaan semaglutidia (annoksia 3 mg, 7 mg ja 14 mg kerran vuorokaudessa voitiin säätää joustavasti) tai 100 mg sitagliptiinia kerran vuorokaudessa. Kaikkia näitä käytettiin yhdistelmänä 1–2:n verenglukoosia alentavan, suun kautta otettavan lääkevalmisteen (metformiinin, SGLT2:n estäjien, sulfonyyliurean tai tiatsolidiinidionien) kanssa. Semaglutidiannosta säädettiin 8 viikon välein potilaan glykeemisen vasteen ja hoidon siedettävyyden perusteella. Sitagliptiinia annettiin 100 mg:n kiinteänä annoksena. Semaglutidin teho ja turvallisuus arvioitiin viikolla 52.

Viikolla 52 noin 10 % potilaista sai 3 mg:n semaglutidiannosta, 30 % sai 7 mg:n semaglutidiannosta ja 60 % sai 14 mg:n semaglutidiannosta.

Taulukko 7 Tulokset 52 viikkoa kestäneestä joustavaa annoksen säätämistä koskevasta tutkimuksesta, jossa semaglutidia verrattiin sitagliptiiniin (PIONEER 7)

	Semaglutidi Joustava annos	Sitagliptiini 100 mg
Koko analyysijoukko (N)	253	251
HbA_{1c} mmol/mol (%)		
Lähtötaso	67 (8,3)	67 (8,3)
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %)¹	58*	25
Paino (kg)		
Lähtötaso	88,9	88,4
Muutos lähtötasosta¹	-2,6	-0,7
Ero sitagliptiiniin nähden¹ [95 %-n luottamusväli]	-1,9 [-2,6; -1,2]*	-

¹ Riippumatta siitä, lopetettiin hoito (hoidon lopetti 16,6 % potilaista, jotka saivat semaglutidia joustavalla annostuksella, ja 9,2 % potilaista, jotka saivat sitagliptiiniä; näistä semaglutidia joustavalla annostuksella saaneista potilaista 8,7 % lopetti hoidon haittatapahtumien vuoksi ja vastaava osuus sitagliptiiniä saaneista potilaista oli 4,0 %) tai aloitettiin varalääkkeen käyttö (pattern mixture -malli, jossa käytetään moni-imputointia). * p < 0,001 (korjaamaton, kaksisuuntainen) paremmuudelle, kontrolloitu monivertailun suhteen (HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %) saavuttaneilla potilailla p-arvo kuvaa kerroinsuhdetta).

PIONEER 8 – Semaglutidi vs. lumelääke, molemmat yhdistelmänä insuliinin kanssa ja joko metformiinin kanssa tai ilman metformiinia

52 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 731 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joiden hoitotasapaino oli riittämätön insuliinilla (perusinsuliini, perus-/ateriainsuliini tai sekoiteinsuliini), jota käytettiin metformiinin kanssa tai ilman metformiinia, satunnaistettiin saamaan 3 mg semaglutidia, 7 mg semaglutidia, 14 mg semaglutidia tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa.

Taulukko 8 Tulokset 52 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta, jossa semaglutidia verrattiin lumelääkkeeseen yhdistelmänä insuliinin kanssa (PIONEER 8)

	Semaglutidi 7 mg	Semaglutidi 14 mg	Lumelääke
Koko analyysijoukko (N)	182	181	184
Viikko 26 (insuliiniannos enintään sama kuin lähtötasolla)			
HbA_{1c} mmol/mol (%)			
Lähtötaso	66 (8,2)	66 (8,2)	66 (8,2)
Muutos lähtötasosta¹	-10 (-0,9)	-14 (-1,3)	-1 (-0,1)
Ero lumelääkkeeseen nähden¹ [95 %-n luottamusväli]	-10 [-12; -7]* (-0,9 [-1,1; -0,7])*	-13 [-15; -11]* (-1,2 [-1,4; -1,0])*	-
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %)	43 [§]	58 [§]	7
Plasman paastoglukoosi (mmol/l)			
Lähtötaso	8,5	8,3	8,3
Muutos lähtötasosta¹	-1,1	-1,3	0,3
Ero lumelääkkeeseen nähden¹ [95 %-n luottamusväli]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,2; -1,1] [§]	-
Paino (kg)			
Lähtötaso	87,1	84,6	86,0
Muutos lähtötasosta¹	-2,4	-3,7	-0,4
Ero lumelääkkeeseen nähden¹ [95 %-n luottamusväli]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-
Viikko 52 (insuliiniannosta ei rajoitettu)⁺			
HbA_{1c} mmol/mol (%)			
Muutos lähtötasosta¹	-9 (-0,8)	-13 (-1,2)	-3 (-0,2)

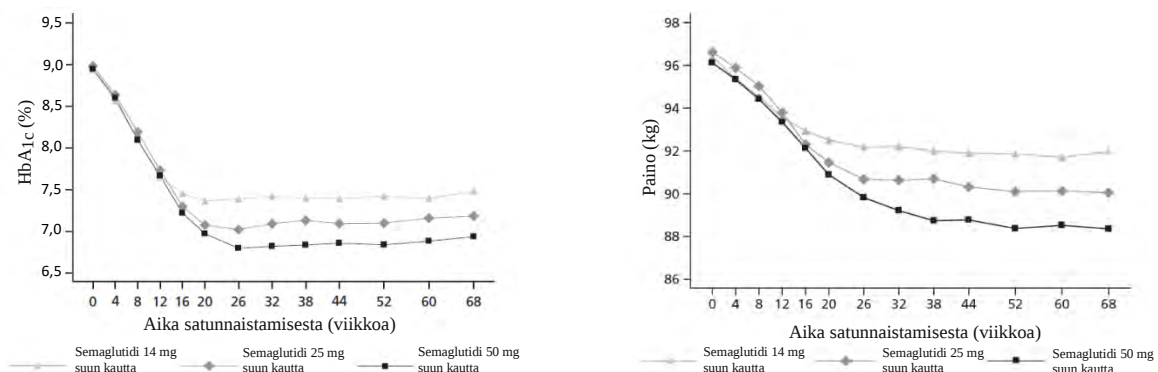
	Semaglutidi 7 mg	Semaglutidi 14 mg	Lumelääke
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-6 [-8; -4] [§] (-0,6 [-0,8; -0,4]) [§]	-10 [-13; -8] [§] (-0,9 [-1,1; -0,7]) [§]	-
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 7,0 %	40 [§]	54 [§]	9
Paino (kg)			
Muutos lähtötasosta ¹	-2,0	-3,7	0,5
Ero lumelääkkeeseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]	-2,5 [-3,6; -1,4] [§]	-4,3 [-5,3; -3,2] [§]	-

¹ Riippumatta siitä, lopetettiin hoito tai aloitettiin varalääkkeen käyttö (pattern mixture -malli, jossa käytetään moni-imputointia). * p < 0,001 (korjaamaton, kaksisuuntainen) paremmuudelle, kontrolloitu monivertailun suhteen. § p < 0,05, ei kontrolloitu monivertailun suhteen; HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %) saavuttaneilla potilailla p-arvo kuvaa kerroinsuhdetta. + Insuliinin kokonaisvuorokausiannos oli tilastollisesti merkitsevästi pienempi semaglutidia saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla viikolla 52.

PIONEER PLUS – Kerran vuorokaudessa annettujen 25 mg:n ja 50 mg:n semaglutidiannosten teho ja turvallisuus 14 mg:n semaglutidiannoksiin verrattuna potilailla, joilla on tyypin 2 diabetes
68 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa 1 606 potilasta, joilla oli tyypin 2 diabetes ja jotka käyttivät 1–3 diabeteslääkettä (metformiinia, sulfonyyliureoita, SGLT2:n estäjiä tai DPP-4:n estäjiä*) suun kautta vakaina annoksina, satunnaistettiin saamaan semaglutidia kerran vuorokaudessa joko 14 mg:n, 25 mg:n tai 50 mg:n ylläpitoannoksella.

*DPP-4:n estäjien käyttö oli lopetettava satunnaistamisen yhteydessä.

Kerran vuorokaudessa annettu 25 mg:n tai 50 mg:n semaglutidiannos pienensi HbA_{1c}-arvoa ja painoa enemmän kuin 14 mg:n semaglutidiannos (ks. taulukko 9). Viikon 68 kohdalla kerätyt tiedot tukevat käsitystä, että suun kautta annettavilla 14 mg:n, 25 mg:n ja 50 mg:n semaglutidiannoksilla on pitkäkestoinen vaikutus HbA_{1c}-arvoon ja painoon (ks. kuva 1).



Kuva 2 HbA_{1c}-arvon ja painon keskiarvot lähtötilanteesta viikkoon 68

Taulukko 9 Tulokset 52 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta, jossa 25 mg:n ja 50 mg:n semaglutidiannoksia verrattiin 14 mg:n semaglutidiannoksiin (PIONEER PLUS)

	Semaglutidi 14 mg ² (biologisesti samanarvoinen kuin 9 mg)	Semaglutidi 25 mg	Semaglutidi 50 mg
Koko analyysijoukko (N)	536	535	535
Viikko 52			
HbA_{1c} mmol/mol (%)			
Lähtötaso	74 (8,9)	75 (9,0)	74 (8,9)
Muutos lähtötasosta ¹	-16 (-1,5)	-20 (-1,8)	-22 (-2,0)
Ero Rybelsus 14 mg -valmisteseen nähdessä ¹ [95 %:n luottamusväli]		-3,3 [-5; -2] (-0,27 [-0,42; -0,12])*	-6 [-7; -4] (-0,53 [-0,68; -0,38])*

	Semaglutidi 14 mg ² (biologisesti samanarvoinen kuin 9 mg)	Semaglutidi 25 mg	Semaglutidi 50 mg
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %)	39,0 [§]	50,5 [§]	63,0 [§]
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c}-arvon ≤ 48 mmol/mol (6,5 %)	25,8 [§]	39,6 [§]	51,2 [§]
Plasman paastoglukoosi (mmol/l)			
Lähtötaso	10,8	11,0	10,8
Muutos lähtötasosta ¹	-2,3	-2,8	-3,2
Ero Rybelsus 14 mg -valmisteseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]		-0,46 [-0,79; -0,13] [§]	-0,82 [-1,15; -0,49] [§]
Paino (kg)			
Lähtötaso	96,4	96,6	96,1
Muutos lähtötasosta ¹	-4,4	-6,7	-8,0
Ero Rybelsus 14 mg -valmisteseen nähden ¹ [95 %:n luottamusväli]		-2,32 [-3,11; 1,53]*	-3,63 [-4,42; -2,84]*

¹ Riippumatta siitä, lopetettiin hoito tai aloitettiin varalääkkeen käyttö (pattern mixture -malli, jossa käytetään moni-imputointia). * p < 0,001 (korjaamaton, kaksisuuntainen) paremmuudelle, kontrolloitu monivertailun suhteen. § p < 0,05, ei kontrolloitu monivertailun suhteen; HbA_{1c}-arvon < 53 mmol/mol (7,0 %) saavuttaneilla potilailla p-arvo kuvaa kerroinsuhdetta. ² 9 mg:n ja 14 mg:n annosten välinen biologinen samanarvoisuus on vahvistettu. Ks. kohta 5.2, Farmakokinetiikka.

Sydän- ja verisuonivaikutukset

SOUL: Sydän- ja verisuonivaikutuksia koskeva tutkimus tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla
Kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, tapahtumälähtöisessä tutkimuksessa 9 650 potilasta satunnaistettiin saamaan joko 14 mg semaglutidia (biologisesti samanarvoinen kuin 9 mg:n semaglutidi) kerran vuorokaudessa tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa tavanomaisen hoidon lisänä. Potilaat olivat vähintään 50-vuotiaita, ja heillä oli tyypin 2 diabetes sekä suuri sydän- ja verisuonitapahtumien riski, joka määritelmän mukaan tarkoitti todettua sydän- ja verisuonitautia ja/tai kroonista munuaissairautta.

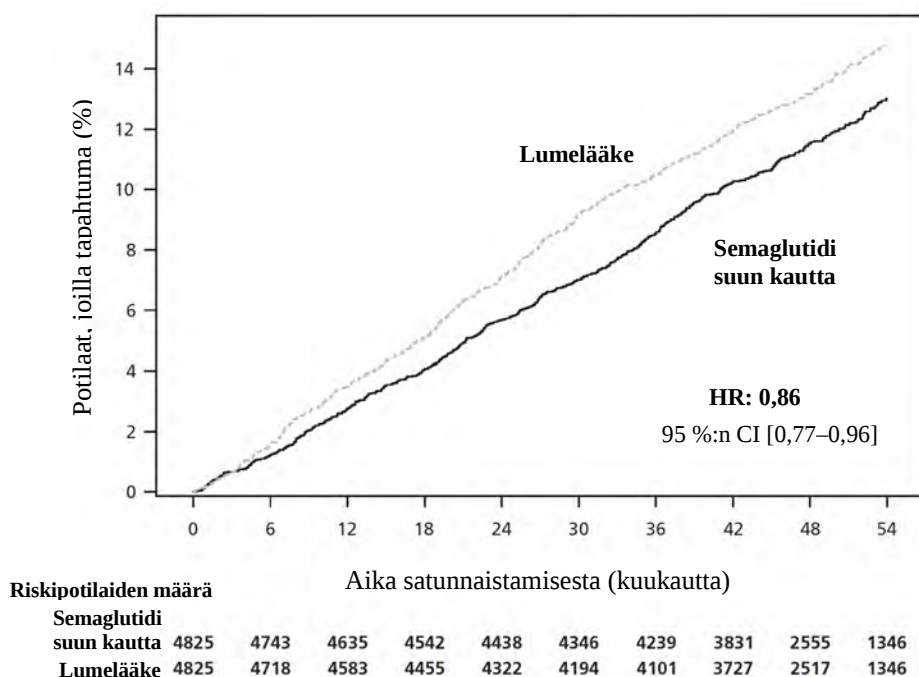
Yhteensä 5 468 potilaalla (56,7 %) oli todettu sydän- ja verisuonitauti mutta ei kroonista munuaissairautta, 1 241 potilaalla (12,9 %) oli ainoastaan krooninen munuaissairaus, ja 2 620 potilaalla (27,2 %) oli sekä sydän- ja verisuonitauti että munuaissairaus. Lähtötilanteessa keskimääräinen ikä oli 66,1 vuotta, ja 71,1 % potilaista oli miehiä. Diabeteksen keskimääräinen kesto oli 15,4 vuotta, keskimääräinen HbA_{1c}-arvo oli 8,0 %, keskimääräinen painoindeksi oli 31,1 kg/m² ja keskimääräinen eGFR oli 73,8 ml/min/1,73 m². Potilailla oli anamneesissa aivohavereita (15,4 %), sydäninfarkteja (40,0 %) ja ääreisvaltimotautia (15,7 %). Lähtötilanteessa 26,9 % potilaista sai natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjiä.

Ensisijainen päätetapahtuma oli aika satunnaistamisesta ensimmäiseen vakavaan sydän- ja verisuonitapahtumaan (major adverse cardiovascular event, MACE) eli sydän- ja verisuoniperäiseen kuolemaan, ei-fataaliin sydäninfarktiin tai ei-fataaliin aivohaveriin. Ensisijainen päätetapahtuma, aika ensimmäiseen MACE-tapahtumaan, ilmeni 1 247 potilaalla tutkimukseen osallistuneista 9 650 potilaasta. Semaglutidihoitoa saaneilla 4 825 potilaalla ensimmäisiä MACE-tapahtumia kirjattiin 579 (12,0 %:lla potilaista), kun taas lumelääkettä saaneilla 4 825 potilaalla ensimmäisiä MACE-tapahtumia kirjattiin 668 (13,8 %:lla potilaista).

Semaglutidin paremmuus lumelääkkeeseen verrattuna MACE-tapahtumien suhteen osoitettiin, ja riskisuhde oli 0,86 [0,77; 0,96] [95 %:n luottamusväli], joka vastaa MACE-tapahtumien suhteellisen riskin 14 %:n pienenemistä (ks. kuva 2). MACE-tapahtumien väheneminen semaglutidia saaneilla potilailla oli johdonmukaista ikään, sukupuoleen, rotuun, etniseen taustaan, lähtötilanteessa

määritettyyn painoindeksiin ja munuaisten toiminnan heikkenemisen asteeseen perustuvissa alaryhmissä.

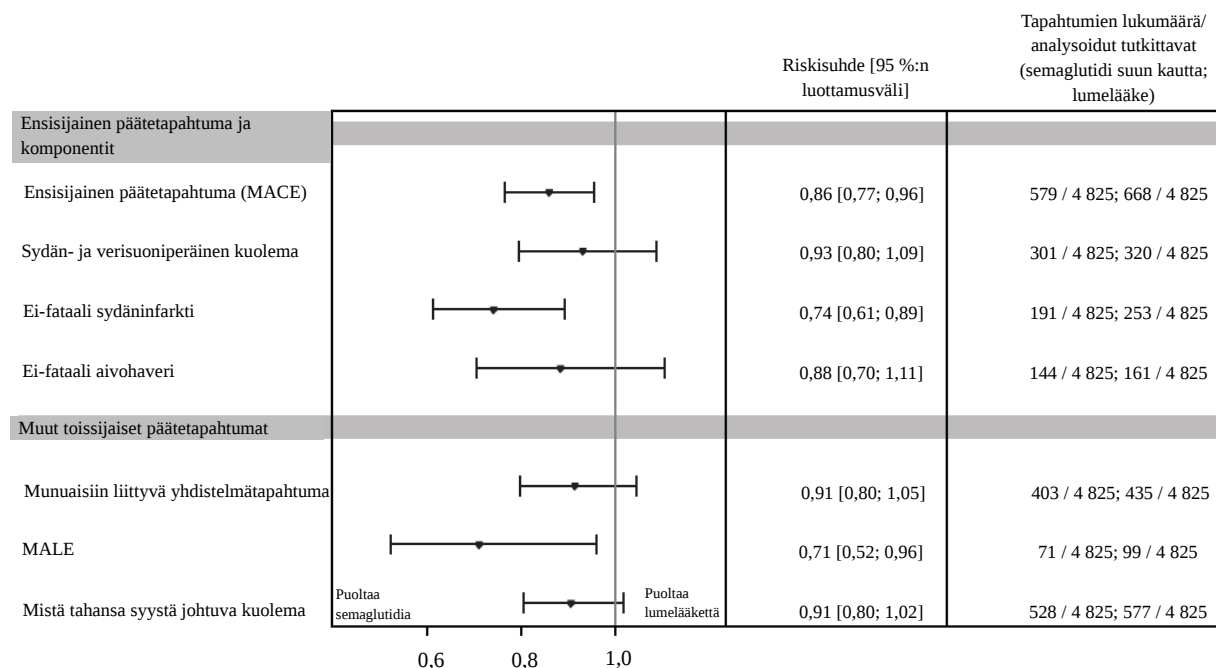
Munuaisiin liittyvän yhdistelmätapahtuman (ensimmäinen vahvistava toissijainen päätetapahtuma) analyysin perusteella laskettu riskisuhde oli 0,91 [0,80; 1,05] [95 %:n luottamusväli].



Tiedot ovat tutkimukseen osallistumisen ajalta ja perustuvat koko analyysijoukkoon. Arvioidut kumulatiiviset ilmaantuvuudet perustuvat aikaan satunnaistamisesta ensimmäiseen tapahtumien arviointitoimikunnan vahvistamaan MACE-tapahtumaan siten, että muu kuin sydän- ja verisuoniperäinen kuolema mallinnettiin kilpailevaksi riskiksi käyttäen Aalen–Johansen-estimaattoria. Niiden tutkittavien tiedot, joilla ei ilmennyt kiinnostuksen kohteena olleita tapahtumia, rajattiin pois tutkimukseen osallistumiseen kuuluneen seurannan päättymisen kohdalta. Aika satunnaistamisesta ensimmäiseen MACE-tapahtumaan analysoitiin käyttämällä Coxin suhteellisten riskiteheyksien mallia siten, että kategorisena kiinteänä tekijänä oli hoito. Riskisuhdetta ja luottamusväliä on korjattu ryhmäperäkkäisasetelman suhteen käyttäen uskottavuusosamäärän mukaista järjestystä.

MACE: vakava sydän- ja verisuoniperäinen haittatapahtuma.

Kuva 2: Aika satunnaistamisesta ensimmäiseen MACE-tapahtumaan – kumulatiivisen ilmaantuvuuden funktiota kuvaava käyrä



Tiedot ovat tutkimukseen osallistumisen ajalta ja perustuvat koko analyysijoukkoon. Aika satunnaistamisesta kuhunkin päätetapahtumaan analysoitiin käyttämällä Coxin suhteellisten riskitehtyysien mallia siten, että kategorisena kiinteänä tekijänä oli hoito. Niiden tutkittavien tiedot, joilla ei ilmennyt kiinnostuksen kohteena olleita tapahtumia, rajattiin pois tutkimukseen osallistumisen päättymisen kohdalta. Ensisijaisen päätetapahtuman osalta riskisuhdetta ja luottamusväliä on korjattu ryhmäperäkkäisasetelman suhteen käyttäen uskottavuusosamäärän mukaista järjestystä. Sydän- ja verisuoniperäinen kuolema sisältää sekä sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman että määrittämättömän kuolinsyyn.

HR: riskisuhde, CI: luottamusväli.

Munuaisiin liittyvä yhdistelmätapahtuma: päätetapahtuma, johon sisältyivät sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, munuaisperäinen kuolema, CKD-EPI-kaavalla arvioitun glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden (eGFR, estimated glomerular filtration rate) pysyvä ≥ 50 %:n pieneneminen lähtötilanteeseen verrattuna, CKD-EPI-kaavalla arvioitun eGFR-arvon pysyvä pieneneminen tasolle < 15 ml/min/1,73 m² ja pitkäaikaisen munuaishoidon aloittaminen (dialyysihoito tai munuaisensiirto).

MALE: merkittävät raajojen haittatapahtumat; yhdistelmäpäätetapahtuma, johon sisältyi raajan akuutin tai kroonisen iskemian aiheuttama sairaalahoidon tarve.

Kuva 3: Hoidon vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan, sen komponentteihin ja muihin toissijaisiin päätetapahtumiin (SOUL)

PIONEER 6: Sydän- ja verisuonivaikutuksia koskeva tutkimus tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla

Kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa (PIONEER 6) 3 183 tyypin 2 diabetesta sairastavaa vähintään 50-vuotiasta potilasta, joilla oli suuri sydän- ja verisuonitapahtumien riski, satunnaistettiin saamaan joko 14 mg semaglutidia kerran vuorokaudessa tai lumelääkettä tavanomaisen hoidon lisänä.

Havainnointijakson mediaanikesto oli 16 kuukautta. PIONEER 6 oli ennen myyntiluvan myöntämistä toteutettu sydän- ja verisuonivaikutuksia koskeva tutkimus, jonka tarkoitus oli sydämeen ja verisuoniin liittyvän turvallisuuden varmistaminen.

Ensisijainen päätetapahtuma oli aika satunnaistamisesta ensimmäiseen vakavaan sydän- ja verisuoniperäiseen haittatapahtumaan (major adverse cardiovascular event, MACE) eli sydän- ja verisuoniperäiseen kuolemaan, ei-fataaliin sydäninfarktiin tai ei-fataaliin aivohaveriin.

Paino

Semaglutidihoidon päättyessä 27–65,7 % potilaista oli saavuttanut ≥ 5 %:n painonlaskun ja 6–34,7 % oli saavuttanut ≥ 10 %:n painonlaskun, kun taas aktiivisia vertailuvalmisteita saaneista potilaista ≥ 5 %:n painonlaskun oli saavuttanut 12–39 % ja ≥ 10 %:n painonlaskun 2–8 %.

Sydän- ja verisuonivaikutuksia koskevassa SOUL-tutkimuksessa havaittiin, että semaglutidia tavanomaisen hoidon lisänä saaneiden potilaiden paino laski 4,22 kg lähtötilanteesta viikon 104 kohdalle, kun taas lumelääkettä tavanomaisen hoidon lisänä saaneiden potilaiden paino laski 1,27 kg.

Verenpaine

Semaglutidihoito oli laskenut systolista verenpainetta 2–7 mmHg.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Rybelsus-valmisteen käytöstä tyypin 2 diabeteksen hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriassa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Semaglutiditabletteja on kahdessa formulaatiossa:

- 1,5 mg, 4 mg ja 9 mg (pyöreät tabletit)
- 3 mg, 7 mg ja 14 mg (soikeat tabletit).

Kummankin formulaation tehon ja turvallisuuden voidaan odottaa olevan samankaltaisia. Seuraavassa taulukossa esitetään kahden formulaation bioekvivalentit annokset.

Taulukko 10: Suun kautta otettavan kahden formulaation annokset, joilla saadaan yhtä suuri vaikutus

Annos	Yksi pyöreä tabletti		Yksi soikea tabletti
Aloitusannos	1,5 mg	Yhtä suuri vaikutus kuin	3 mg
Ylläpitoannokset	4 mg	Yhtä suuri vaikutus kuin	7 mg
	9 mg	Yhtä suuri vaikutus kuin	14 mg

Imeytyminen

Suun kautta annetulla semaglutidilla on pieni absoluuttinen hyötyosuus, ja sen imeytyminen vaihtelee. Suositellun annoksen ottaminen päivittäin sekä pitkä puoliintumisaika vähentävät altistuksen päiväkohtaista vaihtelua.

Semaglutidin farmakokinetiikkaa on tutkittu kattavasti terveillä tutkittavilla ja tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla. Suun kautta annetun semaglutidin huippupitoisuus plasmassa saavutettiin noin 1 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Vakaan tilan altistus saavutettiin 4–5 viikkoa jatkuneen, kerran vuorokaudessa tapahtuneen annostelun jälkeen. Tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden keskimääräiset vakaan tilan pitoisuudet olivat suunnilleen seuraavassa kuvatus mukaiset:

7 mg: keskimääräinen pitoisuus oli 7 nmol/l, ja 90 %:lla semaglutidia 7 mg:n annoksella saaneista tutkittavista keskimääräinen pitoisuus oli 2–22 nmol/l.

14 mg: keskimääräinen pitoisuus oli 15 nmol/l, ja 90 %:lla semaglutidia 14 mg:n annoksella saaneista tutkittavista keskimääräinen pitoisuus oli 4–45 nmol/l.

25 mg: keskimääräinen pitoisuus oli 47 nmol/l, ja 90 %:lla semaglutidia 25 mg:n annoksella saaneista tutkittavista keskimääräinen pitoisuus oli 11–142 nmol/l.

50 mg: keskimääräinen pitoisuus oli 92 nmol/l, ja 90 %:lla semaglutidia 50 mg:n annoksella saaneista tutkittavista keskimääräinen pitoisuus oli 23–279 nmol/l.

Systeeminen semaglutidialtistus suureni suhteessa annokseen kunkin formulaation osalta (toisin sanoen 7 mg:n ja 14 mg:n annoksen välillä sekä 25 mg:n ja 50 mg:n annoksen välillä). Hyötyosuus oli suurempi 25 mg:n ja 50 mg:n vahvuuksilla.

In vitro -tietojen perusteella salkaprotsaattinatrium edistää semaglutidin imeytymistä. Semaglutidi imeytyy pääasiassa mahalaukusta.

Suun kautta annetun semaglutidin arvioitu hyötyosuus on 3 mg:n, 7 mg:n ja 14 mg:n vahvuuksilla noin 1 % ja 25 mg:n ja 50 mg:n vahvuuksilla enintään 2 %. Imeytymisessä oli paljon vaihtelua tutkittavien välillä (variaatiokerroin oli noin 100 %). Hyötyosuuden yksilökohtaista vaihtelua koskeva arvio ei ollut luotettava.

Semaglutidin imeytyminen vähenee, jos samanaikaisesti nautitaan ruokaa tai suuria määriä vettä. Erilaisia semaglutidin antoaikatauluja on tutkittu, ja tutkimusten mukaan pidempi paasto ennen annoksen ottamista ja annoksen ottamisen jälkeen lisää imeytymistä (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla arvioitu absoluuttinen jakautumistilavuus on noin 8 l. Semaglutidi sitoutuu voimakkaasti (> 99 %) plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Semaglutidi metaboloituu peptidirungon proteolyttisen pilkkoutumisen ja sitä seuraavan rasvahapposivuketjun beetaoksidaation kautta. Neutraaliendopeptidaasin (NEP-entsyymien) oletetaan osallistuvan semaglutidin metaboliaan.

Eliminaatio

Semaglutidiin liittyvät metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan ja ulosteeseen. Noin 3 % imeytyneestä annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomassa muodossa olevana semaglutidina.

Semaglutidin eliminaation puoliintumisaika on noin 1 viikko, joten sitä on verenkierrossa noin 5 viikon ajan viimeisen annoksen saamisesta. Tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla semaglutidin puhdistuma on noin 0,04 l/h.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Niiden tietojen perusteella, jotka on saatu kliinisistä tutkimuksista, joihin osallistui korkeintaan 92-vuotiaita potilaita, ikä ei vaikuta semaglutidin farmakokinetiikkaan.

Sukupuoli

Sukupuolella ei ollut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia semaglutidin farmakokinetiikkaan.

Rotu ja etninen tausta

Rotu (valkoihoinen, mustaihoinen tai afroamerikkalainen, aasialainen) ja etninen tausta (latinalaisamerikkalainen, ei-latinalaisamerikkalainen) eivät vaikuttaneet kliinisesti merkittävällä tavalla semaglutidin farmakokinetiikkaan.

Paino

Painon todettiin vaikuttavan semaglutidialtistukseen. Suurempi paino oli yhteydessä pienempään altistukseen. Kliinisissä tutkimuksissa saavutettiin riittävä systeeminen semaglutidialtistus, kun potilaan paino oli 40–212 kg.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut semaglutidin farmakokinetiikkaan kliinisesti merkittävästi. Semaglutidin farmakokinetiikkaa arvioitiin tutkimuksessa, jossa lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ja loppuvaiheen munuaissairautta sairastaville, dialyysihoidon saaville potilaille annettiin semaglutidia kerran vuorokaudessa 10 peräkkäisen päivän ajan, ja tuloksia verrattiin tutkittaviin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Sama osoitettiin myös tyypin 2 diabetesta ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tutkittavien kohdalla faasin 3a tutkimuksista saatujen tietojen perusteella.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut semaglutidin farmakokinetiikkaan kliinisesti merkittävästi. Semaglutidin farmakokinetiikkaa arvioitiin tutkimuksessa, jossa lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille annettiin semaglutidia kerran vuorokaudessa 10 peräkkäisen päivän ajan, ja tuloksia verrattiin tutkittaviin, joiden maksa toimi normaalisti.

Ylemmän ruoansulatuskanavan sairaudet

Ylemmän ruoansulatuskanavan sairaudet (krooninen gastriitti ja/tai ruokatorven refluksitauti) eivät vaikuttaneet semaglutidin farmakokinetiikkaan kliinisesti merkittävästi. Farmakokinetiikkaa arvioitiin tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, joilla oli tai ei ollut ylemmän ruoansulatuskanavan sairauksia. Näille potilaille annettiin semaglutidia kerran vuorokaudessa 10 peräkkäisen päivän ajan. Sama osoitettiin myös tyypin 2 diabetesta ja ylemmän ruoansulatuskanavan sairauksia sairastavien tutkittavien kohdalla faasin 3a tutkimuksista saatujen tietojen perusteella.

Pediatriset potilaat

Semaglutidia ei ole tutkittu pediatrien potilaiden hoidossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta tai genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Jyrsijöillä todetut ei-letaalit kilpirauhasen C-solukasvaimet ovat GLP-1-reseptoriagonistien luokkavaikutus. Rotilla ja hiirillä tehdyissä, 2 vuotta kestäneissä karsinogeenisuustutkimuksissa kliinisesti merkityksellinen semaglutidialtistus aiheutti kilpirauhasen C-solukasvaimia. Muita hoitoon liittyviä kasvaimia ei havaittu. Jyrsijöiden C-solukasvaimet johtuvat ei-genotoksisesta, spesifisestä GLP-1-reseptorivälitteisestä mekanismista, jolle jyrsijät ovat erityisen herkkiä. Merkityksen ihmiselle katsotaan olevan pieni, mutta sitä ei voida sulkea täysin pois.

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa semaglutidi ei vaikuttanut parittelukäyttäytymiseen tai urosrottien hedelmällisyyteen. Naarasrottien kiimakierron todettiin pidentyneen ja keltarauhasen (ovulaatioiden) lukumäärän hieman pienentyneen käytettäessä annoksia, joihin liittyi emon painon laskua.

Rotilla tehdyissä alkion- ja sikiönkehitystä koskeneissa tutkimuksissa semaglutidi aiheutti alkiotoksisuutta kliinisesti merkityksellistä altistusta pienempinä annoksina. Semaglutidi aiheutti emoille huomattavaa painon laskua ja heikensi alkioiden eloonjäämistä ja kasvua. Sikiöillä todettiin merkittäviä luuston ja sisäelinten epämuodostumia, mukaan lukien pitkiin luihin, kylkiluihin, nikamiin, häntään, verisuoniin ja aivokammioihin kohdistuneita vaikutuksia. Mekanistiset arvioinnit viittasivat siihen, että alkiotoksisuuteen vaikutti GLP-1-reseptorivälitteinen häiriö ravinteiden kulkeutumisessa ruskuaispussin kautta rotan sikiöille. Ruskuaispussin anatomiassa ja toiminnassa on lajikohtaisia eroja, eikä GLP-1-reseptori ilmentynyt kädellisten (muiden kuin ihmisen) ruskuaispussissa, joten pidetään epätodennäköisenä, että tällä mekanismilla olisi merkitystä ihmisille. Semaglutidin suoraa vaikutusta sikiöön ei kuitenkaan voida poissulkea.

Kaneilla ja cynomolgus-apinoilla tehdyissä kehitystoksisuustutkimuksissa kliinisesti merkityksellisen altistuksen todettiin aiheuttavan enemmän keskenmenoja ja sikiöpoikkeavuuksien ilmaantuvuuden lievää nousua. Löydöksiä todettiin emoilla, joilla esiintyi huomattavaa painon laskua (jopa 16 %). Ei ole tiedossa, liittyvätkö nämä vaikutukset emon vähentyneeseen ruoankulutukseen, joka on suora GLP-1-vaikutus.

Syntymänjälkeistä kasvua ja kehitystä arvioitiin cynomolgus-apinoilla. Poikaset olivat syntyessään hieman pienempiä, mutta kasvu tasoittui imetyksen aikana.

Nuorilla rotilla semaglutidi aiheutti sukupuolisen kypsymisen viivästymistä sekä uroksilla että naarailla. Tämä viive ei vaikuttanut kummankaan sukupuolen hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn eikä aiheuttanut naarasrotille keskenmenoja.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

3 mg, 7 mg ja 14 mg:

Salkaprotsaattinatrium

Povidoni K90

Selluloosa, mikrokiteinen

Magnesiumstearaatti

25 mg ja 50 mg:

Salkaprotsaattinatrium

Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 mg: 2 vuotta.

7 mg: 30 kuukautta.

14 mg: 30 kuukautta.

25 mg: 3 vuotta.

50 mg: 3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Alu/Alu-läpipainopakkaukset.

Pakkauskoot: 10, 30, 60, 90 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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
EU/1/20/1430/040

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 03 huhtikuu 2020
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. marraskuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT
JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA
VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

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

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2. esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- Kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rybelsus 1,5 mg tabletit
semaglutidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi tabletti sisältää 1,5 mg semaglutidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 tablettia
30 tablettia
60 tablettia
90 tablettia
100 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Miten Rybelsus-valmiste otetaan.
Ota tyhjään mahaan pidemmän, yli 8 tunnin pituisen paaston jälkeen.
Ota tabletti kokonaisena pienen vesimäärän (enintään 120 ml) kanssa. Ei saa jakaa, murskata eikä pureskella.
Odota vähintään 30 minuuttia ennen syömistä, juomista tai muiden suun kautta otettavien lääkkeiden ottamista.

Paina sisään ja taaksepäin.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/20/1430/016 10 tablettia
EU/1/20/1430/017 30 tablettia
EU/1/20/1430/018 60 tablettia
EU/1/20/1430/019 90 tablettia
EU/1/20/1430/020 100 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

rybelsus 1,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rybelsus 1,5 mg tabletit
semaglutidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novo Nordisk A/S

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rybelsus 3 mg tabletit
semaglutidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi tabletti sisältää 3 mg semaglutidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 tablettia
30 tablettia
60 tablettia
90 tablettia
100 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Miten Rybelsus-valmiste otetaan.
Ota tyhjään mahaan pidemmän, yli 8 tunnin pituisen paaston jälkeen.
Ota tabletti kokonaisena pienen vesimäärän (enintään 120 ml) kanssa. Ei saa jakaa, murskata eikä pureskella.
Odota vähintään 30 minuuttia ennen syömistä, juomista tai muiden suun kautta otettavien lääkkeiden ottamista.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTELUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

rybelsus 3 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rybelsus 3 mg tabletit
semaglutidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novo Nordisk A/S

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rybelsus 4 mg tabletit
semaglutidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi tabletti sisältää 4 mg semaglutidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 tablettia
30 tablettia
60 tablettia
90 tablettia
100 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Miten Rybelsus-valmiste otetaan.
Ota tyhjään mahaan pidemmän, yli 8 tunnin pituisen paaston jälkeen.
Ota tabletti kokonaisena pienen vesimäärän (enintään 120 ml) kanssa. Ei saa jakaa, murskata eikä pureskella.
Odota vähintään 30 minuuttia ennen syömistä, juomista tai muiden suun kautta otettavien lääkkeiden ottamista.

Paina sisään ja taaksepäin.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTELUVAN NUMEROT

EU/1/20/1430/021 10 tablettia
EU/1/20/1430/022 30 tablettia
EU/1/20/1430/023 60 tablettia
EU/1/20/1430/024 90 tablettia
EU/1/20/1430/025 100 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

rybelsus 4 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rybelsus 4 mg tabletit
semaglutidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novo Nordisk A/S

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rybelsus 7 mg tabletit
semaglutidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi tabletti sisältää 7 mg semaglutidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 tablettia
30 tablettia
60 tablettia
90 tablettia
100 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Miten Rybelsus-valmiste otetaan.
Ota tyhjiin mahaan pidemmän, yli 8 tunnin paaston jälkeen.
Ota tabletti kokonaisena pienen vesimäärän (enintään 120 ml) kanssa. Ei saa jakaa, murskata eikä pureskella.
Odota vähintään 30 minuuttia ennen syömistä, juomista tai muiden suun kautta otettavien lääkkeiden ottamista.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

rybelsus 7 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rybelsus 7 mg tabletit
semaglutidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novo Nordisk A/S

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rybelsus 9 mg tabletit
semaglutidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi tabletti sisältää 9 mg semaglutidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 tablettia
30 tablettia
60 tablettia
90 tablettia
100 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Miten Rybelsus-valmiste otetaan.
Ota tyhjään mahaan pidemmän, yli 8 tunnin pituisen paaston jälkeen.
Ota tabletti kokonaisena pienen vesimäärän (enintään 120 ml) kanssa. Ei saa jakaa, murskata eikä pureskella.
Odota vähintään 30 minuuttia ennen syömistä, juomista tai muiden suun kautta otettavien lääkkeiden ottamista.

Paina sisään ja taaksepäin.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/20/1430/026 10 tablettia
EU/1/20/1430/027 30 tablettia
EU/1/20/1430/028 60 tablettia
EU/1/20/1430/029 90 tablettia
EU/1/20/1430/030 100 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

rybelsus 9 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rybelsus 9 mg tabletit
semaglutidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novo Nordisk A/S

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rybelsus 14 mg tabletit
semaglutidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi tabletti sisältää 14 mg semaglutidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 tablettia
30 tablettia
60 tablettia
90 tablettia
100 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Miten Rybelsus-valmiste otetaan.
Ota tyhjään mahaan pidemmän, yli 8 tunnin pituisen paaston jälkeen.
Ota tabletti kokonaisena pienen vesimäärän (enintään 120 ml) kanssa. Ei saa jakaa, murskata eikä pureskella.
Odota vähintään 30 minuuttia ennen syömistä, juomista tai muiden suun kautta otettavien lääkkeiden ottamista.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTELUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

rybelsus 14 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rybelsus 14 mg tabletit
semaglutidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novo Nordisk A/S

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rybelsus 25 mg tabletit
semaglutidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi tabletti sisältää 25 mg semaglutidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 tablettia
30 tablettia
60 tablettia
90 tablettia
100 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Miten Rybelsus-valmiste otetaan.
Ota tyhjään mahaan pidemmän, yli 8 tunnin pituisen paaston jälkeen.
Ota tabletti kokonaisena pienen vesimäärän (enintään 120 ml) kanssa. Ei saa jakaa, murskata eikä pureskella.
Odota vähintään 30 minuuttia ennen syömistä, juomista tai muiden suun kautta otettavien lääkkeiden ottamista.

Paina sisään ja taaksepäin.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOIT**

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

12. MYYNTELUVAN NUMEROT

EU/1/20/1430/031 10 tablettia
EU/1/20/1430/032 30 tablettia
EU/1/20/1430/033 60 tablettia
EU/1/20/1430/034 90 tablettia
EU/1/20/1430/035 100 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

rybelsus 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rybelsus 25 mg tabletit
semaglutidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novo Nordisk A/S

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rybelsus 50 mg tabletit
semaglutidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi tabletti sisältää 50 mg semaglutidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 tablettia
30 tablettia
60 tablettia
90 tablettia
100 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Miten Rybelsus-valmiste otetaan.
Ota tyhjään mahaan pidemmän, yli 8 tunnin pituisen paaston jälkeen.
Ota tabletti kokonaisena pienen vesimäärän (enintään 120 ml) kanssa. Ei saa jakaa, murskata eikä pureskella.
Odota vähintään 30 minuuttia ennen syömistä, juomista tai muiden suun kautta otettavien lääkkeiden ottamista.

Paina sisään ja taaksepäin.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTELUVAN NUMEROT

EU/1/20/1430/036 10 tablettia
EU/1/20/1430/037 30 tablettia
EU/1/20/1430/038 60 tablettia
EU/1/20/1430/039 90 tablettia
EU/1/20/1430/040 100 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

rybelsus 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rybelsus 50 mg tabletit
semaglutidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novo Nordisk A/S

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Rybelsus 1,5 mg tabletit

Rybelsus 4 mg tabletit

Rybelsus 9 mg tabletit

Rybelsus 25 mg tabletit

Rybelsus 50 mg tabletit

semaglutidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Rybelsus on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Rybelsus-valmistetta
3. Miten Rybelsus-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rybelsus-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rybelsus on ja mihin sitä käytetään

Rybelsus sisältää vaikuttavana aineena semaglutidia. Se on lääke, jota käytetään verensokerin alentamiseen.

Rybelsus-valmistetta käytetään tyypin 2 diabeteksen hoitoon aikuisille (vähintään 18-vuotiaille), kun ruokavalio ja liikunta eivät riitä:

- yksinään, kun et voi käyttää metformiinia (toinen diabeteslääke) tai
- muiden diabeteslääkkeiden kanssa silloin, kun muut lääkkeet eivät riitä alentamaan verensokeritasojasi. Nämä muut lääkkeet voivat olla suun kautta otettavia tai pistettäviä, kuten insuliini.

On tärkeää, että jatkat lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa sovittua ruokavaliota ja liikuntaohjelmaa.

Mikä tyypin 2 diabetes on?

Tyypin 2 diabetes on sairaus, jossa elimistö ei tuota riittävästi insuliinia eikä elimistön tuottama insuliini alenna verensokeria sillä tavalla kuin sen pitäisi. Joissakin tapauksissa elimistö saattaa tuottaa vereen liikaa sokeria. Jos verensokeriarvo suurenee ja pysyy suurena pitkään, sillä saattaa olla haitallisia seurauksia, kuten sydänvaivoja, munuaissairaus, silmäsairauksia ja raajojen verenkierron heikkeneminen. Siksi on tärkeää pitää verensokeriarvot normaalilla tasolla.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Rybelsus-valmistetta

Älä ota Rybelsus-valmistetta

- jos olet allerginen semaglutidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Rybelsus-valmistetta.

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi sinun on kirjattava käyttämäsi lääkkeen nimi ja eränumero (mainittu kotelossa ja läpipainopakkauksessa) ja mainittava nämä tiedot ilmoittaessasi haittavaikutuksista.

Yleistä

Tämä lääke ei ole samanlainen kuin insuliini, eikä sitä saa käyttää, jos

- sinulla on tyypin 1 diabetes (elimistösi ei tuota lainkaan insuliinia)
- sinulle kehittyy diabeettinen ketoasidoosi. Diabeettinen ketoasidoosi on diabeteksen komplikaatio, johon liittyy korkea verensokeri, hengitysvaikeuksia, sekavuutta, voimakasta janoa, makea haju hengityksessä tai makean tai metallin maku suussa.

Jos tiedossa on anestesiaa (nukutusta) vaativa kirurginen toimenpide, kerro lääkärille käyttäväsi Rybelsus-valmistetta.

Maha- ja suolistovaivat ja kuivuminen

Tämän läkehoidon aikana sinulla saattaa ilmetä huonovointisuutta (pahoinvointia), oksentelua tai ripulia. Nämä haittavaikutukset voivat aiheuttaa elimistön kuivumista (nestehukkaa). On tärkeää, että ehkäiset kuivumista juomalla riittävästi. Tämä on erityisen tärkeää, jos sinulla on munuaisvaivoja. Käännä lääkärin puoleen, jos sinulla on kysyttävää tai huolenaiheita.

Voimakas ja jatkuva vatsakipu, joka saattaa johtua haimatulehduksesta

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulla on voimakasta ja jatkuvaa vatsan alueen kipua, sillä se voi olla merkki haimatulehduksesta (akuutista pankreatiitista).

Matala verensokeri (hypoglykemia)

Rybelsus-valmisteen käyttäminen yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa saattaa suurentaa matalan verensokerin (hypoglykemian) riskiä. Katso matalasta verensokeriarvosta varoittavat oireet kohdasta 4.

Lääkäri saattaa pyytää, että tarkistat verensokeriarvosi. Se auttaa päättämään, pitääkö sulfonyyliurean tai insuliinin annosta muuttaa matalan verensokerin riskin pienentämiseksi.

Diabeettinen silmätauti (retinopatia)

Verensokeritasapainon nopea paraneminen saattaa johtaa diabeettisen silmätaudin tilapäiseen pahenemiseen. Kerro lääkärille, jos sinulla on diabeettinen silmätauti ja sinulla ilmenee tämän lääkkeen käytön aikana silmävaivoja.

Hoitovaste

Jos vaste semaglutidihoitoon on odotettua heikompi, syynä saattaa olla heikko imeytyminen, joka johtuu imeytymisen vaihtelusta ja pienestä absoluuttisesta hyötyosuudesta. Noudata kohdassa 3 annettuja ohjeita semaglutidin parhaan mahdollisen vaikutuksen saavuttamiseksi.

Äkilliset näkökyvyn muutokset

Kysy välittömästi neuvoa lääkäriltä, jos sinulla ilmenee äkillinen näönmenetys tai näkösi huononee nopeasti kun sinua hoidetaan tällä lääkevalmisteella. Tämä saattaa johtua hyvin harvinaisesta haittavaikutuksesta, non-arteriittisesta anteriorisesta iskeemisestä näköhermosairaudesta (NAION) (ks.

kohta 4: Vakavat haittavaikutukset). Lääkäri saattaa antaa sinulle lähetteen silmätutkimukseen, ja sinun on ehkä lopetettava hoito tällä lääkevalmisteella.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, koska sen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Rybelsus

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Erityisen tärkeää on kertoa lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos käytät lääkettä, joka sisältää jotakin seuraavista:

- levotyroksiini, jota käytetään kilpirauhas sairauden hoitoon. Tämä johtuu siitä, että lääkärin saattaa olla tarpeen tarkistaa kilpirauhasarvosi, jos käytät Rybelsus-valmistetta yhdessä levotyroksiinin kanssa.
- varfariini tai samankaltaiset suun kautta otettavat veren hyytymistä ehkäisevät lääkkeet (suun kautta otettavat antikoagulantit). Tihennetty verikoeseuranta saattaa olla tarpeen veren hyytymisnopeuden tutkimiseksi.
- Jos käytät insuliinia, lääkäri kertoo sinulle, miten pienennät insuliiniannosta, ja kehottaa sinua seuraamaan verensokeria tiheämmin hyperglykemian (korkea verensokeri) ja diabeettisen ketoasidoosin (diabeteksen komplikaatio, joka ilmenee, kun elimistössä ei ole riittävästi insuliinia glukoosin hajottamiseen) välttämiseksi.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Tätä lääkettä ei pidä käyttää raskauden aikana, koska ei tiedetä, vaikuttaako se syntymättömään lapseen. Siksi tämän lääkkeen käytön aikana on käytettävä ehkäisyä. Jos haluat tulla raskaaksi, keskustele hoitosi muuttamisesta lääkärin kanssa, sillä tämän lääkkeen käyttäminen on lopetettava vähintään kaksi kuukautta aikaisemmin. Jos tulet raskaaksi tätä lääkettä käyttäessäsi, kerro asiasta lääkärille välittömästi, sillä hoitoasi täytyy muuttaa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos imetät. Lääkeaine erittyy rintamaitoon, eikä tiedetä, kuinka se vaikuttaa vauvaasi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Rybelsus ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

Joillakin potilailla saattaa ilmetä huimausta Rybelsus-valmisteen käytön yhteydessä. Jos sinua huimaa, noudata erityistä varovaisuutta ajaessasi ja käyttäessäsi koneita. Pyydä lääkäriltä lisätietoja.

Jos käytät tätä lääkettä yhdistelmänä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, seurauksena voi olla verensokerin lasku (hypoglykemia), joka saattaa heikentää keskittymiskykyäsi. Älä aja äläkä käytä koneita, jos sinulla ilmenee mitä tahansa matalan verensokerin oireita. Katso tiedot matalan verensokerin riskin suurenemisesta kohdasta 2 "Varoitukset ja varotoimet" ja matalasta verensokerista varoittavat oireet kohdasta 4. Pyydä lääkäriltä lisätietoja.

Rybelsus sisältää natriumia

Rybelsus 1,5 mg, 4 mg ja 9 mg tabletit: Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

Rybelsus 25 mg ja 50 mg tabletit: Tämä lääkevalmiste sisältää 23 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per tabletti. Tämä vastaa 1 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuisille.

3. Miten Rybelsus-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Miten paljon lääkettä otetaan

- Aloitusannos on yksi 1,5 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa kuukauden ajan.
- Kuukauden kuluttua lääkäri suurentaa annoksesi yhteen kerran vuorokaudessa otettavaan 4 mg:n tablettiin.
- Lääkäri neuvoo sinua jatkamaan tietyn annoksen käyttöä vähintään yhden kuukauden ajan ennen annoksen suurentamista.
- Tarvittaessa lääkäri saattaa suurentaa annoksesi vaihteittain yhteen kerran vuorokaudessa otettavaan 9 mg:n, 25 mg:n tai 50 mg:n tablettiin.
- Lääkäri määrää sinulle sopivan lääkevahvuuden. Älä muuta annosta, ellei lääkäri kehota niin tekemään.
- Rybelsus-valmistetta pitää aina ottaa annostuksella yksi tabletti vuorokaudessa. Älä ota kahta tablettia saavuttaaksesi suuremman annoksen vaikutuksen.

Tämän lääkkeen ottaminen

- Ota Rybelsus-tabletti tyhjään mahaan, suositeltavimmin vähintään 8 tunnin paaston jälkeen.
- Niele Rybelsus-tabletti kokonaisena pienen vesimäärän (enintään 120 ml) kanssa. Älä jaa, murskaa tai pureskele tablettia, sillä ei tiedetä, vaikuttaako se semaglutidin imeytymiseen.
- Kun olet ottanut Rybelsus-tabletin, odota vähintään 30 minuuttia ennen kuin syöt, juot tai otat muita suun kautta otettavia lääkkeitä. Jos odotat alle 30 minuuttia, semaglutidin imeytyminen heikkenee.

Jos otat enemmän Rybelsus-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Rybelsus-valmistetta kuin sinun pitäisi, kerro asiasta heti lääkärille. Sinulla saattaa ilmetä haittavaikutuksia, kuten huonovointisuutta (pahoinvointia).

Jos unohdat ottaa Rybelsus-valmistetta

Jos unohdat ottaa annoksen, jätä unohtunut annos ottamatta ja ota tavanomainen annos seuraavana päivänä.

Jos lopetat Rybelsus-voimisteen otton

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä keskustelematta asiasta lääkärin kanssa. Jos lopetat sen käytön, verensokeritasosi saattaa nousta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Yleiset (voivat ilmetä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- diabeettisen silmätauti (retinopatian) komplikaatiot. Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee tämän lääkehoidon aikana silmävaivoja, kuten muutoksia näkökyvyssä.

Harvinaiset (voivat ilmetä enintään yhdellä henkilöllä tuhannesta)

- vakavat allergiset reaktiot (anafylaktiset reaktiot). Sinun on hakeuduttava välittömästi hoitoon ja kerro heti lääkärille, jos sinulla ilmenee hengitysvaikeuksia, kasvojen ja nielun turpoamista,

hengityksen vinkumista, nopeaa sydämen sykettä, ihon kalpeutta ja viileyttä, huimausta tai heikotusta.

- haimatulehdus (akuutti pankreatiitti), joka voi aiheuttaa voimakasta ja jatkuvaa maha- ja selkäkipua. Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee tällaisia oireita.

Hyvin harvinaiset (voi esiintyä yhdellä ihmisellä kymmenestä tuhannesta)

- silmäsairaus, jota kutsutaan non-arteriittiseksi anterioriseksi iskeemiseksi näköhermosairaudeksi (NAION) ja joka voi aiheuttaa toiseen silmääsi näönmenetyksen, johon ei liity kipua. Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos huomaat, että näkösi huononee äkillisesti tai vähitellen (ks. kohta 2: ”Äkilliset näkökyvyn muutokset”).

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- suolitukos. Ummetuksen vaikea muoto, johon liittyy lisäoireita kuten vatsakipu, turvotus, oksentelu jne.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset (voivat ilmetä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- matala verensokeri (hypoglykemia), kun tätä lääkettä käytetään samanaikaisesti sulfonyyliureaa tai insuliinia sisältävien lääkkeiden kanssa. Lääkäri saattaa pienentää näiden lääkkeiden annoksia ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käytön.
- huonovointisuus (pahoinvointi) – tämä haittavaikutus yleensä häviää ajan kuluessa
- ripuli – tämä haittavaikutus yleensä häviää ajan kuluessa.

Matalasta verensokerista varoittavat oireet saattavat ilmaantua äkillisesti. Niitä voivat olla: kylmä hiki, kalpeus ja ihon viileys, päänsärky, nopea sydämen syke, huonovointisuus (pahoinvointi) tai kova nälkä, muutokset näkökyvyssä, uneliaisuus tai heikotus, hermostuneisuus, ahdistuneisuus tai sekavuus, keskittymisvaikeudet tai vapina.

Lääkäri kertoo sinulle, miten matalaa verensokeria hoidetaan ja miten sinun on toimittava, jos havaitset tällaisia varoittavia oireita.

Yleiset (voivat ilmetä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- matala verensokeri (hypoglykemia), kun tätä lääkettä käytetään muiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kuin sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa
- ruokahalun väheneminen
- huimaus
- oksentelu – tämä haittavaikutus yleensä häviää ajan kuluessa ja saattaa olla yleisempi silloin, kun annosta suurennetaan 25 mg:aan tai 50 mg:aan
- mahakipu
- vatsan turvotus
- ummetus
- vatsavaivat tai ruoansulatushäiriöt
- vatsatulehdus (gastriitti) – oireita ovat mahakipu, huonovointisuus (pahoinvointi) ja oksentelu
- refluksi tai närästys – kutsutaan myös ruokatorven refluksitaudiksi
- ilmavaivat
- väsymys
- suurentuneet haimaentsyymien (kuten lipaasin ja amylaasin) arvot verikokeissa
- ihotunnon muutokset – tämä haittavaikutus yleensä häviää ajan kuluessa ja saattaa ilmetä 25 mg:n tai 50 mg:n annoksen käytön yhteydessä
- päänsärky.

Melko harvinaiset (voivat ilmetä enintään yhdellä henkilöllä sadasta)

- allergiset reaktiot kuten ihottuma, kutina tai nokkosihottuma
- makuaistin muutos
- nopea pulssi
- röyhtäily

- mahan tyhjenemisen viivästyminen
- sappikivet
- painon lasku.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Rybelsus-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.
Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rybelsus sisältää

- Vaikuttava aine on semaglutidi. Yksi tabletti sisältää 1,5 mg, 4 mg, 9 mg, 25 mg tai 50 mg semaglutidia.
- Muut aineet ovat salkaprotsaattinatrium ja magnesiumstearaatti. Ks. myös kohta 2, ”Rybelsus sisältää natriumia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Rybelsus 1,5 mg tabletit ovat valkoisia tai vaaleankeltaisia ja pyöreitä (halkaisijaltaan 6,5 mm). Niissä on toisella puolella merkintä ”1.5” ja toisella ”novo”.

Rybelsus 4 mg tabletit ovat valkoisia tai vaaleankeltaisia ja pyöreitä (halkaisijaltaan 6,5 mm). Niissä on toisella puolella merkintä ”4” ja toisella ”novo”.

Rybelsus 9 mg tabletit ovat valkoisia tai vaaleankeltaisia ja pyöreitä (halkaisijaltaan 6,5 mm). Niissä on toisella puolella merkintä ”9” ja toisella ”novo”.

Rybelsus 25 mg tabletit ovat valkoisia tai vaaleankeltaisia ja soikeita (6,8 mm × 12 mm). Niissä on toisella puolella merkintä ”25” ja toisella ”novo”.

Rybelsus 50 mg tabletit ovat valkoisia tai vaaleankeltaisia ja soikeita (6,8 mm × 12 mm). Niissä on toisella puolella merkintä ”50” ja toisella ”novo”.

1,5 mg:n, 4 mg:n, 9 mg:n, 25 mg:n ja 50 mg:n tabletit on pakattu Alu/Alu-läpipainolevyihin, ja pakkauskoot ovat 10, 30, 60, 90 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Tanska

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu/>

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Rybelsus 3 mg tabletit
Rybelsus 7 mg tabletit
Rybelsus 14 mg tabletit
Rybelsus 25 mg tabletit
Rybelsus 50 mg tabletit
semaglutidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Rybelsus on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Rybelsus-valmistetta
3. Miten Rybelsus-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rybelsus-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rybelsus on ja mihin sitä käytetään

Rybelsus sisältää vaikuttavana aineena semaglutidia. Se on lääke, jota käytetään verensokerin alentamiseen.

Rybelsus-valmistetta käytetään tyypin 2 diabeteksen hoitoon aikuisille (vähintään 18-vuotiaille), kun ruokavalio ja liikunta eivät riitä:

- yksinään, kun et voi käyttää metformiinia (toinen diabeteslääke) tai
- muiden diabeteslääkkeiden kanssa silloin, kun muut lääkkeet eivät riitä alentamaan verensokeritasojasi. Nämä muut lääkkeet voivat olla suun kautta otettavia tai pistettäviä, kuten insuliini.

On tärkeää, että jatkat lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa sovittua ruokavaliota ja liikuntaohjelmaa.

Mikä tyypin 2 diabetes on?

Tyypin 2 diabetes on sairaus, jossa elimistö ei tuota riittävästi insuliinia eikä elimistön tuottama insuliini alenna verensokeria sillä tavalla kuin sen pitäisi. Joissakin tapauksissa elimistö saattaa tuottaa vereen liikaa sokeria. Jos verensokeriarvo suurenee ja pysyy suurena pitkään, sillä saattaa olla haitallisia seurauksia, kuten sydänvaivoja, munuaissairaus, silmäsairauksia ja raajojen verenkierron heikkeneminen. Siksi on tärkeää pitää verensokeriarvot normaalilla tasolla.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Rybelsus-valmistetta

Älä ota Rybelsus-valmistetta

- jos olet allerginen semaglutidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Rybelsus-valmistetta.

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi sinun on kirjattava käyttämäsi lääkkeen nimi ja eränumero (mainittu kotelossa ja läpipainopakkauksessa) ja mainittava nämä tiedot ilmoittaessasi haittavaikutuksista.

Yleistä

Tämä lääke ei ole samanlainen kuin insuliini, eikä sitä saa käyttää, jos

- sinulla on tyypin 1 diabetes (elimistösi ei tuota lainkaan insuliinia)
- sinulle kehittyy diabeettinen ketoasidoosi. Diabeettinen ketoasidoosi on diabeteksen komplikaatio, johon liittyy korkea verensokeri, hengitysvaikeuksia, sekavuutta, voimakasta janoa, makea haju hengityksessä tai makean tai metallin maku suussa.

Jos tiedossa on anestesiaa (nukutusta) vaativa kirurginen toimenpide, kerro lääkärille käyttäväsi Rybelsus-valmistetta.

Maha- ja suolistovaivat ja kuivuminen

Tämän läkehoidon aikana sinulla saattaa ilmetä huonovointisuutta (pahoinvointia), oksentelua tai ripulia. Nämä haittavaikutukset voivat aiheuttaa elimistön kuivumista (nestehukkaa). On tärkeää, että ehkäiset kuivumista juomalla riittävästi. Tämä on erityisen tärkeää, jos sinulla on munuaisvaivoja. Käännä lääkärin puoleen, jos sinulla on kysyttävää tai huolenaiheita.

Voimakas ja jatkuva vatsakipu, joka saattaa johtua haimatulehduksesta

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulla on voimakasta ja jatkuvaa vatsan alueen kipua, sillä se voi olla merkki haimatulehduksesta (akuutista pankreatiitista).

Matala verensokeri (hypoglykemia)

Rybelsus-valmisteen käyttäminen yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa saattaa suurentaa matalan verensokerin (hypoglykemian) riskiä. Katso matalasta verensokeriarvosta varoittavat oireet kohdasta 4.

Lääkäri saattaa pyytää, että tarkistat verensokeriarvosi. Se auttaa päättämään, pitääkö sulfonyyliurean tai insuliinin annosta muuttaa matalan verensokerin riskin pienentämiseksi.

Diabeettinen silmäsairaus (retinopatia)

Verensokeritasapainon nopea paraneminen saattaa johtaa diabeettisen silmäsairauden tilapäiseen pahenemiseen. Kerro lääkärille, jos sinulla on diabeettinen silmäsairaus ja sinulla ilmenee tämän lääkkeen käytön aikana silmävaivoja.

Hoitovaste

Jos vaste semaglutidihoitoon on odotettua heikompi, syynä saattaa olla heikko imeytyminen, joka johtuu imeytymisen vaihtelusta ja pienestä absoluuttisesta hyötyosuudesta. Noudata kohdassa 3 annettuja ohjeita semaglutidin parhaan mahdollisen vaikutuksen saavuttamiseksi.

Äkilliset näkökyvyn muutokset

Kysy välittömästi neuvoa lääkäriltä, jos sinulla ilmenee äkillinen näönmenetys tai näkösi huononee nopeasti kun sinua hoidetaan tällä lääkevalmisteella. Tämä saattaa johtua hyvin harvinaisesta haittavaikutuksesta, non-arteriittisesta anteriorisesta iskeemisestä näköhermosairaudesta (NAION) (ks.

kohta 4: Vakavat haittavaikutukset). Lääkäri saattaa antaa sinulle lähetteen silmätutkimukseen, ja sinun on ehkä lopetettava hoito tällä lääkevalmisteella.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, koska sen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Rybelsus

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Erityisen tärkeää on kertoa lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos käytät lääkettä, joka sisältää jotakin seuraavista:

- levotyroksiini, jota käytetään kilpirauhassairauden hoitoon. Tämä johtuu siitä, että lääkärin saattaa olla tarpeen tarkistaa kilpirauhasarvosi, jos käytät Rybelsus-valmistetta yhdessä levotyroksiinin kanssa.
- varfariini tai samankaltaiset suun kautta otettavat veren hyytymistä ehkäisevät lääkkeet (suun kautta otettavat antikoagulantit). Tihennetty verikoeseuranta saattaa olla tarpeen veren hyytymisnopeuden tutkimiseksi.
- Jos käytät insuliinia, lääkäri kertoo sinulle, miten pienennät insuliiniannosta, ja kehottaa sinua seuraamaan verensokeria tiheämmin hyperglykemian (korkea verensokeri) ja diabeettisen ketoasidoosin (diabeteksen komplikaatio, joka ilmenee, kun elimistössä ei ole riittävästi insuliinia glukoosin hajottamiseen) välttämiseksi.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Tätä lääkettä ei pidä käyttää raskauden aikana, koska ei tiedetä, vaikuttaako se syntymättömään lapseen. Siksi tämän lääkkeen käytön aikana on käytettävä ehkäisyä. Jos haluat tulla raskaaksi, keskustele hoitosi muuttamisesta lääkärin kanssa, sillä tämän lääkkeen käyttäminen on lopetettava vähintään kaksi kuukautta aikaisemmin. Jos tulet raskaaksi tätä lääkettä käyttäessäsi, kerro asiasta lääkärille välittömästi, sillä hoitoasi täytyy muuttaa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos imetät. Lääkeaine erittyy rintamaitoon, eikä tiedetä, kuinka se vaikuttaa vauvaasi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Rybelsus ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

Joillakin potilailla saattaa ilmetä huimausta Rybelsus-valmisteen käytön yhteydessä. Jos sinua huimaa, noudata erityistä varovaisuutta ajaessasi ja käyttäessäsi koneita. Pyydä lääkäriltä lisätietoja.

Jos käytät tätä lääkettä yhdistelmänä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, seurauksena voi olla verensokerin lasku (hypoglykemia), joka saattaa heikentää keskittymiskykyäsi. Älä aja äläkä käytä koneita, jos sinulla ilmenee mitä tahansa matalan verensokerin oireita. Katso tiedot matalan verensokerin riskin suurenemisesta kohdasta 2 "Varoitukset ja varotoimet" ja matalasta verensokerista varoittavat oireet kohdasta 4. Pyydä lääkäriltä lisätietoja.

Rybelsus sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 23 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per tabletti. Tämä vastaa 1 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten Rybelsus-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Miten paljon lääkettä otetaan

- Aloitusannos on yksi 3 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa kuukauden ajan.
- Kuukauden kuluttua lääkäri suurentaa annoksesi yhteen 7 mg:n tablettiin kerran vuorokaudessa.
- Lääkäri neuvoo sinua jatkamaan tietyn annoksen käyttöä vähintään yhden kuukauden ajan ennen annoksen suurentamista.
- Tarvittaessa lääkäri saattaa suurentaa annoksesi vaihteittain yhteen 14 mg:n, 25 mg:n tai 50 mg:n tablettiin kerran vuorokaudessa.
- Lääkäri määrää sinulle sopivan lääkEVahvuuden. Älä muuta annosta, ellei lääkäri kehota niin tekemään.
- Rybelsus-valmistetta pitää aina käyttää annostuksella yksi tabletti vuorokaudessa. Älä ota kahta tablettia saavuttaaksesi suuremman annoksen vaikutuksen.

Tämän lääkkeen ottaminen

- Ota Rybelsus-tabletti tyhjään mahaan pidemmän, yli 8 tunnin pituisen paaston jälkeen.
- Niele Rybelsus-tabletti kokonaisena pienen vesimäärän (enintään 120 ml) kanssa. Älä jaa, murskaa tai pureskele tablettia, sillä ei tiedetä, vaikuttaako se semaglutidin imeytymiseen.
- Kun olet ottanut Rybelsus-tabletin, odota vähintään 30 minuuttia ennen kuin syöt, juot tai otat muita suun kautta otettavia lääkkeitä. Jos odotat alle 30 minuuttia, semaglutidin imeytyminen heikkenee.

Jos otat enemmän Rybelsus-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Rybelsus-valmistetta kuin sinun pitäisi, kerro asiasta heti lääkärille. Sinulla saattaa ilmetä haittavaikutuksia, kuten huonovointisuutta (pahoinvointia).

Jos unohdat ottaa Rybelsus-valmistetta

Jos unohdat ottaa annoksen, jätä unohtunut annos ottamatta ja ota tavanomainen annos seuraavana päivänä.

Jos lopetat Rybelsus-valmisteen oton

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä keskustelematta asiasta lääkärin kanssa. Jos lopetat sen käytön, verensokeritasosi saattaa nousta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Yleiset (voivat ilmetä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- diabeettisen silmätauti (retinopatian) komplikaatiot. Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee tämän lääkEhoidon aikana silmävaivoja, kuten muutoksia näkökyvyssä.

Harvinaiset (voivat ilmetä enintään yhdellä henkilöllä tuhannesta)

- vakavat allergiset reaktiot (anafylaktiset reaktiot). Sinun on hakeuduttava välittömästi hoitoon ja kerro heti lääkärille, jos sinulla ilmenee hengitysvaikeuksia, kasvojen ja nielun turpoamista, hengityksen vinkumista, nopeaa sydämen sykettä, ihon kalpeutta ja viileyttä, huimausta tai heikotusta.

- haimatulehdus (akuutti pankreatiitti), joka voi aiheuttaa voimakasta ja jatkuvaa maha- ja selkäkipua. Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee tällaisia oireita.

Hyvin harvinaiset (voi esiintyä yhdellä ihmisellä kymmenestä tuhannesta)

- silmänsairaus, jota kutsutaan non-arteriittiseksi anterioriseksi iskeemiseksi näköhermosairaudeksi (NAION) ja joka voi aiheuttaa toiseen silmääsi näönmenetyksen, johon ei liity kipua. Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos huomaat, että näkösi huononee äkillisesti tai vähitellen (ks. kohta 2: ”Äkilliset näkökyvyn muutokset”).

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- suolitukos. Ummetuksen vaikea muoto, johon liittyy lisäoireita kuten vatsakipu, turvotus, oksentelu jne.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset (voivat ilmetä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- matala verensokeri (hypoglykemia), kun tätä lääkettä käytetään samanaikaisesti sulfonyyliureaa tai insuliinia sisältävien lääkkeiden kanssa. Lääkäri saattaa pienentää näiden lääkkeiden annoksia ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käytön.
- huonovointisuus (pahoinvointi) – tämä haittavaikutus yleensä häviää ajan kuluessa
- ripuli – tämä haittavaikutus yleensä häviää ajan kuluessa.

Matalasta verensokerista varoittavat oireet saattavat ilmaantua äkillisesti. Niitä voivat olla: kylmä hiki, kalpeus ja ihon viileys, päänsärky, nopea sydämen syke, huonovointisuus (pahoinvointi) tai kova nälkä, muutokset näkökyvyssä, uneliaisuus tai heikotus, hermostuneisuus, ahdistuneisuus tai sekavuus, keskittymisvaikeudet tai vapina.

Lääkäri kertoo sinulle, miten matalaa verensokeria hoidetaan ja miten sinun on toimittava, jos havaitset tällaisia varoittavia oireita.

Yleiset (voivat ilmetä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- matala verensokeri (hypoglykemia), kun tätä lääkettä käytetään muiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kuin sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa
- ruokahalun väheneminen
- huimaus
- oksentelu – tämä haittavaikutus yleensä häviää ajan kuluessa ja saattaa olla yleisempi silloin, kun annosta suurennetaan 25 mg:aan tai 50 mg:aan
- mahakipu
- vatsan turvotus
- ummetus
- vatsavaivat tai ruoansulatushäiriöt
- vatsatulehdus (gastriitti) – oireita ovat mahakipu, huonovointisuus (pahoinvointi) ja oksentelu
- refluksi tai närästys – kutsutaan myös ruokatorven refluksitaudiksi
- ilmavaivat
- väsymys
- suurentuneet haimaentsyymien (kuten lipaasin ja amylaasin) arvot verikokeissa
- ihotunnon muutokset – tämä haittavaikutus yleensä häviää ajan kuluessa ja saattaa ilmetä 25 mg:n tai 50 mg:n annoksen käytön yhteydessä
- päänsärky.

Melko harvinaiset (voivat ilmetä enintään yhdellä henkilöllä sadasta)

- allergiset reaktiot kuten ihottuma, kutina tai nokkosihottuma
- makuaistin muutos
- nopea pulssi
- röyhtäily

- mahan tyhjenemisen viivästyminen
- sappikivet
- painon lasku.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Rybelsus-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.
Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rybelsus sisältää

- Vaikuttava aine on semaglutidi. Yksi tabletti sisältää 3, 7, 14, 25 tai 50 mg semaglutidia.
- 3 mg:n, 7 mg:n ja 14 mg:n tablettien sisältämät muut aineet ovat salkaprotsaattinatrium, povidoni K90, mikrokiteinen selluloosa ja magnesiumstearaatti. Ks. myös kohta 2, ”Rybelsus sisältää natriumia”.
- 25 mg:n ja 50 mg:n tablettien sisältämät muut aineet ovat salkaprotsaattinatrium ja magnesiumstearaatti. Ks. myös kohta 2, ”Rybelsus sisältää natriumia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Rybelsus 3 mg tabletit ovat valkoisia tai vaaleankeltaisia ja soikeita (7,5 mm x 13,5 mm). Niissä on toisella puolella merkintä ”3” ja toisella ”novo”.

Rybelsus 7 mg tabletit ovat valkoisia tai vaaleankeltaisia ja soikeita (7,5 mm x 13,5 mm). Niissä on toisella puolella merkintä ”7” ja toisella ”novo”.

Rybelsus 14 mg tabletit ovat valkoisia tai vaaleankeltaisia ja soikeita (7,5 mm x 13,5 mm). Niissä on toisella puolella merkintä ”14” ja toisella ”novo”.

Rybelsus 25 mg tabletit ovat valkoisia tai vaaleankeltaisia ja soikeita (6,8 mm x 12 mm). Niissä on toisella puolella merkintä ”25” ja toisella ”novo”.

Rybelsus 50 mg tabletit ovat valkoisia tai vaaleankeltaisia ja soikeita (6,8 mm x 12 mm). Niissä on toisella puolella merkintä ”50” ja toisella ”novo”.

3 mg:n, 7 mg:n, 14 mg:n, 25 mg:n ja 50 mg:n tabletit on pakattu Alu/Alu-läpipainolevyihin, ja pakkauskoot ovat 10, 30, 60, 90 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu/>