

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rybelsus® 1,5 mg Tabletten
Rybelsus® 4 mg Tabletten
Rybelsus® 9 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Rybelsus® 1,5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 1,5 mg Semaglutid*.

Rybelsus® 4 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 4 mg Semaglutid*.

Rybelsus® 9 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 9 mg Semaglutid*.

* Analogon zu humanem Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), gentechnisch hergestellt durch rekombinante DNS-Technologie in *Saccharomyces cerevisiae*.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Rybelsus® 1,5 mg Tabletten

Weiß bis hellgelbe, runde Tablette (6,5 mm Durchmesser), die mit „1,5“ auf der einen Seite und „novo“ auf der anderen Seite versehen ist.

Rybelsus® 4 mg Tabletten

Weiß bis hellgelbe, runde Tablette (6,5 mm Durchmesser), die mit „4“ auf der einen Seite und „novo“ auf der anderen Seite versehen ist.

Rybelsus® 9 mg Tabletten

Weiß bis hellgelbe, runde Tablette (6,5 mm Durchmesser), die mit „9“ auf der einen Seite und „novo“ auf der anderen Seite versehen ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rybelsus® wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet

- als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist
- in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchte Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Anfangsdosis beträgt 1,5 mg Semaglutid einmal täglich für einen Monat. Nach einem Monat sollte die Dosis auf eine Erhaltungsdosis von 4 mg einmal täglich erhöht werden. Nach mindestens einem Monat mit einer Dosis von 4 mg einmal täglich kann die Dosis auf eine Erhaltungsdosis von 9 mg einmal täglich erhöht werden, um die glykämische Kontrolle weiter zu verbessern.

Die empfohlenen einmal täglichen Erhaltungsdosen sind 4 mg oder 9 mg.

Die tägliche maximale Einzeldosis von Semaglutid beträgt 9 mg. Rybelsus® sollte immer als eine Tablette pro Tag eingenommen werden. Die Einnahme von mehr als einer Tablette pro Tag zur Erzielung der Wirkung einer höheren Dosis sollte nicht erfolgen.

Für Informationen zum Wechsel zwischen oralem und subkutanem Semaglutid, siehe Abschnitt 5.2.

Wenn Semaglutid in Kombination mit Metformin und/oder einem Natrium-Glucose-Cotransporter-2-Inhibitor (SGLT2i) oder Thiazolidindion gegeben wird, kann die bestehende Dosis von Metformin und/oder SGLT2i oder Thiazolidindion beibehalten werden.

Wenn Semaglutid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin angewendet wird, kann eine Dosisreduktion von Sulfonylharnstoff oder Insulin erwogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Eine Blutzuckerselbstkontrolle durch den Patienten zur Anpassung der Dosis von Semaglutid ist nicht erforderlich. Eine Selbstkontrolle des Blutzuckers durch den Patienten ist erforderlich, um die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins anzupassen. Dies gilt insbesondere bei Beginn der Behandlung mit Semaglutid und bei einer Reduktion der Insulindosis. Es wird empfohlen, die Insulindosis schrittweise zu senken.

Ausgelassene Dosis

Falls eine Dosis ausgelassen wird, sollte die ausgelassene Dosis übersprungen werden und die nächste Dosis sollte am nachfolgenden Tag eingenommen werden.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung aufgrund des Alters ist nicht erforderlich. Bei Patienten ≥ 75 Jahre sind die therapeutischen Erfahrungen begrenzt (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Erfahrungen mit der Anwendung von Semaglutid bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion sind begrenzt. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wird Semaglutid nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Erfahrungen mit der Anwendung

von Semaglutid bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion sind begrenzt. Bei der Behandlung dieser Patienten mit Semaglutid ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rybelsus® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Rybelsus® ist eine Tablette für die einmal tägliche orale Anwendung.

- Dieses Arzneimittel sollte auf nüchternen Magen nach einer empfohlenen Nüchternzeit von mindestens 8 Stunden (siehe Abschnitt 5.2) eingenommen werden.
- Es sollte unzerkaut mit einem Schluck Wasser (bis zu einem halben Glas Wasser entsprechend 120 ml) eingenommen werden. Die Tabletten dürfen nicht zerteilt, zerdrückt oder gekaut werden, weil nicht bekannt ist, ob dies die Absorption von Semaglutid beeinflusst.
- Patienten sollten vor dem Essen, Trinken oder der Einnahme anderer oraler Arzneimittel mindestens 30 Minuten warten. Wird kürzer als 30 Minuten gewartet, verringert dies die Absorption von Semaglutid (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Allgemeines

Semaglutid darf nicht bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden. Es liegen Berichte über diabetische Ketoazidose bei insulinabhängigen Patienten nach raschem Absetzen oder einer schnellen Dosisreduktion von Insulin vor, wenn die Behandlung mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten begonnen wird (siehe Abschnitt 4.2).

Es gibt keine therapeutischen Erfahrungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz des New York Heart Association (NYHA)-Stadium IV, daher wird die Anwendung von Semaglutid bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Es gibt keine therapeutischen Erfahrungen mit Semaglutid bei Patienten nach bariatrischer Chirurgie.

Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt und Dehydrierung

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten kann mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden sein, die eine Dehydrierung verursachen können, was in seltenen Fällen zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.8) führen

kann. Patienten, die mit Semaglutid behandelt werden, sollten auf das potenzielle Dehydrierungs-Risiko im Zusammenhang mit gastrointestinalen Nebenwirkungen hingewiesen werden und Vorkehrungen gegen Flüssigkeitsverluste treffen.

Akute Pankreatitis

Akute Pankreatitis wurde unter der Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten beobachtet. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden. Wird eine Pankreatitis vermutet, ist Semaglutid abzusetzen; wird diese bestätigt, ist die Behandlung mit Semaglutid nicht wieder aufzunehmen. Bei Patienten, die bereits einmal an Pankreatitis erkrankt waren, ist entsprechende Vorsicht geboten.

Hypoglykämie

Patienten, die mit Semaglutid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin behandelt werden, können ein erhöhtes Risiko für eine Hypoglykämie haben (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko einer Hypoglykämie kann durch Reduktion der Sulfonylharnstoff- oder der Insulindosis bei Beginn der Behandlung mit Semaglutid gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Diabetische Retinopathie

Bei Patienten mit diabetischer Retinopathie, die mit Insulin und subkutanem Semaglutid behandelt werden, wurde ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Komplikationen der diabetischen Retinopathie beobachtet, ein Risiko, das für oral verabreichtes Semaglutid nicht ausgeschlossen werden kann (siehe Daten in Abschnitt 4.8). Bei der Anwendung von Semaglutid bei Patienten mit diabetischer Retinopathie ist Vorsicht geboten. Diese Patienten sind engmaschig zu überwachen und gemäß klinischer Leitlinien zu behandeln. Eine rasche Verbesserung der Blutzuckerkontrolle ist mit einer vorübergehenden Verschlechterung der diabetischen Retinopathie assoziiert worden, jedoch können andere Mechanismen nicht ausgeschlossen werden. Eine langfristige glykämische Kontrolle vermindert das Risiko einer diabetischen Retinopathie.

Behandlungseffekt

Für die optimale Wirkung von Semaglutid wird die Einhaltung des Dosierungsschemas empfohlen. Wenn der Behandlungseffekt mit Semaglutid geringer ist als erwartet, sollte sich der behandelnde Arzt darüber bewusst sein, dass die Absorption von Semaglutid äußerst variabel und möglicherweise minimal ist (2–4 % der Patienten werden keinerlei Exposition aufweisen) und, dass die absolute Bioverfügbarkeit von Semaglutid gering ist.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Semaglutid verzögert die Magenentleerung, wodurch die Resorption anderer oraler Arzneimittel beeinflusst werden kann.

Wirkungen von Semaglutid auf andere Arzneimittel

Thyroxin

Die Gesamtexposition (*Area Under the Curve* (AUC)) von Thyroxin (angepasst an endogene Konzentrationen) stieg nach Gabe einer Einzeldosis von Levothyroxin um 33 % an. Die Maximalexposition (C_{max}) blieb unverändert. Bei gleichzeitiger Behandlung von Patienten mit Semaglutid und Levothyroxin sollte eine Überwachung der Schilddrüsenparameter erwogen werden.

Warfarin und andere Cumarin-Derivate

Nach Gabe einer Einzeldosis Warfarin veränderte Semaglutid die AUC oder die C_{max} von R- und S-Warfarin nicht und die pharmakodynamischen Wirkungen von Warfarin gemessen an der *International Normalised Ratio* (INR), wurden nicht in klinisch relevantem Maße beeinflusst. Dennoch wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Acenocoumarol und Semaglutid Fälle von INR-Senkungen berichtet. Bei Patienten, die mit Warfarin oder anderen Cumarin-Derivaten behandelt werden, wird zu Beginn der Behandlung mit Semaglutid eine häufige Überwachung der INR empfohlen.

Rosuvastatin

Die AUC von Rosuvastatin stieg bei gleichzeitiger Anwendung mit Semaglutid um 41 % [90 % KI: 24; 60] an. Aufgrund des breiten therapeutischen Bereichs von Rosuvastatin wird das Ausmaß der Expositionsveränderungen nicht als klinisch relevant erachtet.

Digoxin, orale Kontrazeptiva, Metformin, Furosemid

Es wurde keine klinisch relevante Veränderung der AUC oder C_{max} von Digoxin, oralen Kontrazeptiva (welche Ethinylestradiol und Levonorgestrel enthalten), Metformin oder Furosemid bei gleichzeitiger Anwendung mit Semaglutid beobachtet.

Interaktionen mit Arzneimitteln mit sehr geringer Bioverfügbarkeit (1 %) wurden nicht untersucht.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Semaglutid

Omeprazol

Es wurde keine klinisch relevante Veränderung der AUC oder C_{max} von Semaglutid bei gleichzeitiger Einnahme mit Omeprazol beobachtet.

In einer Studie zur Pharmakokinetik von Semaglutid bei gleichzeitiger Anwendung mit fünf anderen Tabletten nahm die AUC von Semaglutid um 34 % und die C_{max} um 32 % ab. Dies legt nahe, dass das Vorhandensein mehrerer Tabletten im Magen die Resorption von Semaglutid beeinflusst, wenn es zusammen zur gleichen Zeit angewendet wird. Nach Verabreichung von Semaglutid sollten Patienten 30 Minuten warten, bevor sie andere orale Arzneimittel anwenden (siehe Abschnitt 4.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter wird empfohlen, während der Behandlung mit Semaglutid eine Verhütungsmethode anzuwenden.

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Semaglutid bei Schwangeren vor. Daher darf Semaglutid während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Möchte eine Patientin schwanger werden oder tritt eine Schwangerschaft ein, muss Semaglutid abgesetzt werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit (siehe Abschnitt 5.2) muss Semaglutid mindestens 2 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden.

Stillzeit

Bei säugenden Ratten wurden Semaglutid, Natriumalcaprozat und/oder seine Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden. Da ein Risiko für ein gestilltes Kind nicht ausgeschlossen werden kann, darf Rybelsus® während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es ist nicht bekannt, ob Semaglutid eine Auswirkung auf die menschliche Fertilität hat. Semaglutid beeinträchtigte die Fertilität männlicher Ratten nicht. Bei weiblichen Ratten wurde bei Dosen, die mit einem mütterlichen Gewichtsverlust einhergingen, eine Verlängerung des Östrus und eine geringe Abnahme der Anzahl der Ovulationen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Semaglutid hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Schwindel kann jedoch vor allem während der Dosisescalation auftreten. Das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen sollten mit Vorsicht ausgeübt werden, wenn Schwindel auftritt.

Bei Anwendung in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin sollten Patienten angewiesen werden, Maßnahmen zur Hypoglykämievermeidung bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder während des Bedienens von Maschinen zu ergreifen (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In 10 Phase-3a-Studien wurden 5 707 Patienten mit Semaglutid allein oder in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln behandelt. Die Behandlungsdauer reichte von 26 Wochen bis 78 Wochen. Die am häufigsten bei klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Störungen, darunter Übelkeit (sehr häufig), Durchfall (sehr häufig) und Erbrechen (häufig).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind Nebenwirkungen aufgeführt, die in Phase-3-Studien (nähere Beschreibung siehe Abschnitt 5.1) und Meldungen nach der Markteinführung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ermittelt wurden. Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen (außer Komplikationen bei diabetischer Retinopa-

thie, siehe Fußnote in Tabelle 1) basieren auf einem Pool der Phase-3a-Studien mit Ausnahme der kardiovaskulären Endpunktstudie.

Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig: ($\geq 1/10$); häufig: ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich: ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); selten: ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); sehr selten: ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der Häufigkeitsbereiche werden die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge bezüglich ihres Schweregrads angegeben.

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypoglykämie

Schwere Hypoglykämien wurden hauptsächlich beobachtet, wenn Semaglutid mit einem Sulfonylharnstoff ($< 0,1\%$ der Patienten, $< 0,001$ Ereignisse/Patientenjahr) oder Insulin ($1,1\%$ der Patienten, $0,013$ Ereignisse/Patientenjahr) angewendet wurde. Wenige Hypoglykämien ($0,1\%$ der Patienten,

$0,001$ Ereignisse/Patientenjahr) wurden bei Anwendung von Semaglutid in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika als Sulfonylharnstoffen beobachtet.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Übelkeit trat bei 15% , Durchfall bei 10% und Erbrechen bei 7% der Patienten unter der Behandlung mit Semaglutid auf. Die meisten Ereignisse waren leicht bis mittelschwer und von kurzer Dauer. Bei 4% der Patienten führten die Ereignisse zum Abbruch der Behandlung. Am häufigsten wurden solche Ereignisse in den ersten Monaten der Behandlung berichtet.

Unabhängig bestätigte akute Pankreatitis wurde in Phase-3a-Studien bei Semaglutid ($< 0,1\%$) und Vergleichspräparat ($0,2\%$) berichtet. In der kardiovaskulären Endpunktstudie betrug die Häufigkeit für unabhängig bestätigte akute Pankreatitis $0,1\%$ für Semaglutid und $0,2\%$ für Placebo (siehe Abschnitt 4.4).

Komplikationen bei diabetischer Retinopathie

In einer 2-jährigen klinischen Studie mit subkutanem Semaglutid wurden $3\ 297$ Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit hohem kar-

diovaskulären Risiko, langer Diabetesdauer und schlecht eingestelltem Blutzucker untersucht. In dieser Studie traten adjudizierte Ereignisse einer Komplikation bei diabetischer Retinopathie bei mehr Patienten unter der Behandlung mit subkutanem Semaglutid ($3,0\%$) als unter Placebo ($1,8\%$) auf. Dies wurde bei mit Insulin behandelten Patienten mit bekannter diabetischer Retinopathie beobachtet. Der Behandlungsunterschied trat früh auf und blieb während der Studie bestehen. Eine systematische Auswertung der Komplikationen bei diabetischer Retinopathie wurde nur in der kardiovaskulären Endpunktstudie mit subkutanem Semaglutid durchgeführt. In klinischen Studien mit Rybelsus® von bis zu 18 Monaten Dauer mit $6\ 352$ Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wurden unerwünschte Ereignisse in Bezug auf eine diabetische Retinopathie unter den Patienten, die mit Semaglutid ($4,2\%$) und Vergleichspräparaten ($3,8\%$) behandelt wurden, in ähnlichen Verhältnissen gemeldet.

Immunogenität

Entsprechend den potenziell immunogenen Eigenschaften von protein- oder peptidhaltigen Arzneimitteln können Patienten durch

Tabelle 1 Häufigkeit der Nebenwirkungen von oralem Semaglutid

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit ^c	Anaphylaktische Reaktion	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie bei gleichzeitiger Anwendung mit Insulin oder Sulfonylharnstoff ^a	Hypoglykämie bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen oralen antidiabetischen Produkten ^a Verminderter Appetit			
Augenerkrankungen		Komplikationen bei diabetischer Retinopathie ^b			
Herzkrankungen			Erhöhte Herzfrequenz		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Durchfall	Erbrechen Abdominalschmerz Abdominelles Spannungsgefühl Obstipation Dyspepsie Gastritis Gastroösophageale Refluxkrankheit Flatulenz	Eruktation Verzögerte Magenentleerung	Akute Pankreatitis	Darmverschluss ^d
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholelithiasis		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Erschöpfung			
Untersuchungen		Erhöhte Lipase Erhöhte Amylase	Gewicht erniedrigt		
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel	Dysgeusie		

^{a)} Hypoglykämie ist definiert als Blutglucosewert $< 3,0$ mmol/l oder < 54 mg/dl.

^{b)} Komplikationen bei diabetischer Retinopathie setzen sich zusammen aus Photokoagulation der Netzhaut, Behandlung mit intravitrealen Mitteln, Glaskörperblutung und diabetesbedingte Blindheit (gelegentlich). Die Häufigkeit basiert auf der kardiovaskulären Endpunktstudie mit subkutanem Semaglutid, aber es kann nicht ausgeschlossen werden, dass das Risiko der diabetischen Retinopathie auch für Rybelsus® gilt.

^{c)} Sammelbezeichnung auch für unerwünschte Ereignisse in Bezug auf Überempfindlichkeit, wie Hautausschlag und Urtikaria.

^{d)} Aus Meldungen nach Markteinführung.

die Behandlung mit Semaglutid Antikörper bilden. Der Anteil der Patienten, deren Test auf gegen Semaglutid gerichtete Antikörper zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn positiv war, war gering (0,5 %) und kein Patient am Ende der Studie neutralisierende Antikörper gegen Semaglutid oder Antikörper gegen Semaglutid mit neutralisierender Wirkung auf endogenes GLP-1.

Erhöhung der Herzfrequenz

Eine erhöhte Herzfrequenz wurde unter GLP-1-Rezeptoragonisten beobachtet. In den Phase-3a-Studien wurden mittlere Veränderungen von 0 bis 4 Schlägen pro Minute (bpm) gegenüber den Ausgangswerten von 69 bis 76 bei Patienten beobachtet, die mit Rybelsus® behandelt wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Auswirkungen einer Überdosierung mit Semaglutid können laut Erfahrungen aus klinischen Studien mit gastrointestinalen Beschwerden in Zusammenhang stehen. Im Fall einer Überdosierung ist eine angemessene unterstützende Behandlung entsprechend den klinischen Zeichen und Symptomen des Patienten einzuleiten. Möglicherweise ist angesichts der langen Halbwertszeit von Semaglutid von ca. 1 Woche (siehe Abschnitt 5.2) ein verlängerter Beobachtungs- und Behandlungszeitraum für diese Symptome notwendig. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel für eine Überdosierung mit Semaglutid.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Glucagon-like-Peptid-1-(GLP-1)-Rezeptoragonisten, ATC-Code: A10BJ06

Wirkmechanismus

Semaglutid ist ein GLP-1-Analogon mit einer Sequenzhomologie von 94 % zum humanen GLP-1. Semaglutid wirkt als GLP-1-Rezeptoragonist, der selektiv an den GLP-1-Rezeptor, das Ziel für natives GLP-1, bindet und diesen aktiviert.

GLP-1 ist ein physiologisches Hormon, das mehrere Aufgaben bei der Glucose- und Appetitregulierung sowie im kardiovaskulären System hat. Die glucose- und appetitregulierenden Wirkungen werden gezielt über GLP-1-Rezeptoren im Pankreas und im Gehirn vermittelt.

Semaglutid senkt den Blutzuckerspiegel glucoseabhängig durch Stimulation der Insulinsekretion und Senkung der Glucagonsekretion, wenn der Blutzuckerspiegel hoch

ist. Der Mechanismus der Blutzuckersenkung geht auch mit einer leicht verlangsamten Entleerung des Magens in der frühen postprandialen Phase einher. Während einer Hypoglykämie verringert Semaglutid die Sekretion von Insulin, vermindert aber nicht die Glucagonsekretion. Der Mechanismus von Semaglutid ist unabhängig von der Art der Anwendung.

Semaglutid reduziert das Körpergewicht und die Körperfettmasse durch eine geringere Energieaufnahme, indem der Appetit insgesamt verringert wird. Zusätzlich reduziert Semaglutid die Vorliebe für stark fetthaltige Nahrungsmittel.

GLP-1-Rezeptoren sind im Herz, Gefäßsystem, Immunsystem und in den Nieren exprimiert. Semaglutid zeigt in klinischen Studien eine positive Auswirkung auf die Plasmalipide, senkt den systolischen Blutdruck und reduziert Entzündungen. In Tierstudien schwächt Semaglutid die Entwicklung von Atherosklerose durch Vorbeugung der Entwicklung aortischer Plaques und Reduzierung von Entzündungen in den Plaques ab.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die im Folgenden beschriebenen pharmakodynamischen Untersuchungen wurden nach 12 Wochen Behandlung mit oral verabreichtem Semaglutid durchgeführt.

Nüchternblutzucker und postprandialer Blutzucker

Semaglutid senkt die Blutzuckerkonzentrationen im nüchternen und postprandialen Zustand. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 führte die Behandlung mit Semaglutid im Vergleich mit Placebo zu einer relativen Senkung des Nüchternblutzuckers von 22 % [13; 30] und des postprandialen Blutzuckers von 29 % [19; 37].

Glucagonsekretion

Semaglutid senkt die postprandialen Glucagonkonzentrationen. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 führte Semaglutid zu den folgenden relativen Senkungen von Glucagon gegenüber Placebo: postprandiale Glucagonreaktion um 29 % [15; 41].

Magenentleerung

Semaglutid verursacht eine leichte Verzögerung der frühen postprandialen Magenentleerung mit einer geringeren Paracetamol-Exposition (AUC_{0-1h}) 31 % [13; 46] in der ersten Stunde nach der Mahlzeit und senkt dadurch die Geschwindigkeit, mit der Glucose postprandial in die Blutbahn gelangt.

Nüchternlipide und postprandiale Lipide

Semaglutid senkte im Vergleich mit Placebo die Konzentrationen der Triglyceride und des VLDL-(very low density lipoprotein)-Cholesterins um 19 % [8; 28] bzw. 20 % [5; 33] im Nüchternzustand. Die postprandiale Triglycerid- und VLDL-Cholesterin-Antwort auf eine fettreiche Mahlzeit war um 24 % [9; 36] bzw. 21 % [7; 32] verringert. ApoB48 war sowohl im nüchternen als auch im postprandialen Zustand um 25 % [2; 42] bzw. 30 % [15; 43] verringert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Rybelsus® wurden in acht globalen, randomisierten, kontrollierten Phase-3a-Studien untersucht. Die Phase-3a-Studien wurden

mit Tabletten durchgeführt, die 3 mg, 7 mg und 14 mg Semaglutid enthielten, welche bioäquivalent zu 1,5 mg, 4 mg bzw. 9 mg Semaglutid sind. In sieben Studien war die Beurteilung der glykämischen Wirksamkeit das primäre Ziel; in einer Studie war die Beurteilung kardiovaskulärer Endpunkte das primäre Ziel.

In die Studien wurden 8 842 randomisierte Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen (5 169 mit Semaglutid behandelt), darunter waren 1 165 Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 61 Jahre (Bereich 18 bis 92 Jahre), mit 40 % im Alter von ≥ 65 Jahren und 8 % im Alter von ≥ 75 Jahren. Die Wirksamkeit von Semaglutid wurde mit Placebo oder aktiver Kontrollbehandlung (Sitagliptin, Empagliflozin und Liraglutid) verglichen.

Die Wirksamkeit von Semaglutid wurde nicht durch das Alter bei Behandlungsbeginn, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Körpergewicht, BMI, Dauer des Diabetes, Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts und Grad der Nierenfunktion beeinflusst.

PIONEER 1 – Monotherapie

In einer 26-wöchigen, doppelblinden Studie wurden 703 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckereinstellung durch Diät und körperliche Aktivität unzureichend war, auf 3 mg Semaglutid, 7 mg Semaglutid, 14 mg Semaglutid oder Placebo einmal täglich randomisiert.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 5

PIONEER 2 – Semaglutid gegenüber Empagliflozin, beides in Kombination mit Metformin

In einer 52-wöchigen, unverblindeten Studie wurden 822 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auf 14 mg Semaglutid einmal täglich oder 25 mg Empagliflozin einmal täglich randomisiert, beides in Kombination mit Metformin.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 5

PIONEER 3 – Semaglutid gegenüber Sitagliptin, beides in Kombination mit Metformin oder Metformin mit Sulfonylharnstoff

In einer 78-wöchigen, doppelblinden Double-Dummy-Studie wurden 1 864 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auf 3 mg Semaglutid, 7 mg Semaglutid, 14 mg Semaglutid oder 100 mg Sitagliptin einmal täglich randomisiert, alle in Kombination mit Metformin allein oder mit Metformin und Sulfonylharnstoff. Die Senkungen des HbA_{1c}-Werts und Körpergewichts wurden über die gesamte Studiendauer von 78 Wochen aufrechterhalten.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 6

PIONEER 4 – Semaglutid gegenüber Liraglutid und Placebo, alle in Kombination mit Metformin oder Metformin mit einem SGLT2-Inhibitor

In einer 52-wöchigen, doppelblinden Double-Dummy-Studie wurden 711 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auf 14 mg Semaglutid, 1,8 mg Liraglutid subkutane Injektion oder Placebo einmal täglich randomisiert, alle in Kombination mit Metformin oder mit Metformin und einem SGLT2-Inhibitor.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 6

Tabelle 2 Ergebnisse einer 26-wöchigen Monotherapiestudie zum Vergleich von Semaglutid mit Placebo (PIONEER 1)

	7 mg Semaglutid² (Bioäquivalent zu 4 mg)	14 mg Semaglutid² (Bioäquivalent zu 9 mg)	Placebo
Full analysis set (N)	175	175	178
HbA_{1c} (%)			
Ausgangswert	8,0	8,0	7,9
Änderung gegenüber Ausgangswert ¹	-1,2	-1,4	-0,3
Unterschied gegenüber Placebo ¹ [95 % KI]	-0,9 [-1,1; -0,6]*	-1,1 [-1,3; -0,9]*	-
Patienten (%), die einen HbA_{1c}-Wert < 7,0 % erreichten	69 [§]	77 [§]	31
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)			
Ausgangswert	9,0	8,8	8,9
Änderung gegenüber Ausgangswert ¹	-1,5	-1,8	-0,2
Unterschied gegenüber Placebo ¹ [95 % KI]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,1; -1,2] [§]	-
Körpergewicht (kg)			
Ausgangswert	89,0	88,1	88,6
Änderung gegenüber Ausgangswert ¹	-2,3	-3,7	-1,4
Unterschied gegenüber Placebo ¹ [95 % KI]	-0,9 [-1,9; 0,1]	-2,3 [-3,1; -1,5]*	-

¹ Unabhängig von Behandlungsabbruch oder Gabe von Notfallmedikation (Pattern-Mixture-Modell mit multipler Imputation). * p < 0,001 (unkorrigiert 2-seitig) für Überlegenheit, multiplizitätskontrolliert. [§] p < 0,05, nicht multiplizitätskontrolliert; für „Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7,0 % erreichten“, gilt der p-Wert für das Odds Ratio. ² Die Bioäquivalenz zwischen den Dosen 4 mg und 7 mg, sowie zwischen den Dosen 9 mg und 14 mg, wurde bestätigt, siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften.

Tabelle 3 Ergebnisse einer 52-wöchigen Studie zum Vergleich von Semaglutid mit Empagliflozin (PIONEER 2)

	14 mg Semaglutid² (Bioäquivalent zu 9 mg)	25 mg Empagliflozin
Full analysis set (N)	411	410
Woche 26		
HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert	8,1	8,1
Änderung gegenüber Ausgangswert ¹	-1,3	-0,9
Unterschied gegenüber Empagliflozin ¹ [95 % KI]	-0,4 [-0,6; -0,3]*	-
Patienten (%), die einen HbA_{1c}-Wert < 7,0 % erreichten	67 [§]	40
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)		
Ausgangswert	9,5	9,7
Änderung gegenüber Ausgangswert ¹	-2,0	-2,0
Unterschied gegenüber Empagliflozin ¹ [95 % KI]	0,0 [-0,2; 0,3]	-
Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert	91,9	91,3
Änderung gegenüber Ausgangswert ¹	-3,8	-3,7
Unterschied gegenüber Empagliflozin ¹ [95 % KI]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
Woche 52		
HbA_{1c} (%)		
Änderung gegenüber Ausgangswert ¹	-1,3	-0,9
Unterschied gegenüber Empagliflozin ¹ [95 % KI]	-0,4 [-0,5; -0,3] [§]	-
Patienten (%), die einen HbA_{1c}-Wert < 7,0 % erreichten	66 [§]	43
Körpergewicht (kg)		
Änderung gegenüber Ausgangswert ¹	-3,8	-3,6
Unterschied gegenüber Empagliflozin ¹ [95 % KI]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

¹ Unabhängig von Behandlungsabbruch oder Gabe von Notfallmedikation (Pattern-Mixture-Modell mit multipler Imputation). * p < 0,001 (unkorrigiert 2-seitig) für Überlegenheit, multiplizitätskontrolliert. [§] p < 0,05, nicht multiplizitätskontrolliert; für „Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7,0 % erreichten“, gilt der p-Wert für das Odds Ratio. ² Die Bioäquivalenz zwischen den Dosen 9 mg und 14 mg wurde bestätigt, siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften.

PIONEER 5 – Semaglutid gegenüber Placebo, beides in Kombination mit Basalinsulin allein, Metformin und Basalinsulin oder Metformin und/oder Sulfonylharnstoff bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion

In einer 26-wöchigen, doppelblinden Studie wurden 324 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) auf 14 mg Semaglutid oder Placebo einmal täglich randomisiert. Das Prüfpräparat wurde zusätzlich zum stabilen antidiabetischen Behandlungsschema des Patienten angewendet.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 7

PIONEER 7 – Semaglutid gegenüber Sitagliptin, beides in Kombination mit Metformin, SGLT2-Inhibitoren, Sulfonylharnstoff oder Thiazolidindione. Studie mit flexibler Dosisanpassung

In einer 52-wöchigen, unverblindeten Studie wurden 504 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auf Semaglutid (flexible Dosisanpassung von 3 mg, 7 mg oder 14 mg einmal täglich) oder 100 mg Sitagliptin einmal täglich, alle in Kombination mit 1–2 oralen, blutzuckersenkenden Arzneimitteln (Metformin, SGLT2-Inhibitoren, Sulfonylharnstoff oder Thiazolidindione) randomisiert. Die Dosis von Semaglutid wurde alle 8 Wochen basierend auf der glykämischen Antwort und Verträglichkeit des Patienten angepasst. Die Sitagliptin-Dosis war auf 100 mg festgelegt. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Semaglutid wurden in Woche 52 beurteilt.

In Woche 52 betrug der Anteil der Patienten, die mit 3 mg, 7 mg bzw. 14 mg Semaglutid behandelt wurden, ungefähr 10 %, 30 % bzw. 60 %.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 8

Tabelle 4 Ergebnisse einer 78-wöchigen Studie zum Vergleich von Semaglutid mit Sitagliptin (PIONEER 3)

	7 mg Semaglutid ² (Bioäquivalent zu 4 mg)	14 mg Semaglutid ² (Bioäquivalent zu 9 mg)	100 mg Sitagliptin
Full analysis set (N)	465	465	467
Woche 26			
HbA_{1c} (%)			
Ausgangswert	8,4	8,3	8,3
Änderung gegenüber Ausgangswert ¹	-1,0	-1,3	-0,8
Unterschied gegenüber Sitagliptin ¹ [95 % KI]	-0,3 [-0,4; -0,1]*	-0,5 [-0,6; -0,4]*	-
Patienten (%), die einen HbA_{1c}-Wert < 7,0% erreichten	44 [§]	56 [§]	32
Nüchternplasmaglucoese (mmol/l)			
Ausgangswert	9,4	9,3	9,5
Änderung gegenüber Ausgangswert ¹	-1,2	-1,7	-0,9
Unterschied gegenüber Sitagliptin ¹ [95 % KI]	-0,3 [-0,6; 0,0] [§]	-0,8 [-1,1; -0,5] [§]	-
Körpergewicht (kg)			
Ausgangswert	91,3	91,2	90,9
Änderung gegenüber Ausgangswert ¹	-2,2	-3,1	-0,6
Unterschied gegenüber Sitagliptin ¹ [95 % KI]	-1,6 [-2,0; -1,1]*	-2,5 [-3,0; -2,0]*	-
Woche 78			
HbA_{1c} (%)			
Änderung gegenüber Ausgangswert ¹	-0,8	-1,1	-0,7
Unterschied gegenüber Sitagliptin ¹ [95 % KI]	-0,1 [-0,3; -0,0]	-0,4 [-0,6; -0,3] [§]	-
Patienten (%), die einen HbA_{1c}-Wert < 7,0% erreichten	39 [§]	45 [§]	29
Körpergewicht (kg)			
Änderung gegenüber Ausgangswert ¹	-2,7	-3,2	-1,0
Unterschied gegenüber Sitagliptin ¹ [95 % KI]	-1,7 [-2,3; -1,0] [§]	-2,1 [-2,8; -1,5] [§]	-

¹ Unabhängig von Behandlungsabbruch oder Gabe von Notfallmedikation (Pattern-Mixture-Modell mit multipler Imputation). * p < 0,001 (unkorrigiert 2-seitig) für Überlegenheit, multiplizitätskontrolliert. [§] p < 0,05, nicht multiplizitätskontrolliert; für „Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7,0% erreichten“, gilt der p-Wert für das Odds Ratio. ² Die Bioäquivalenz zwischen den Dosen 4 mg und 7 mg, sowie zwischen den Dosen 9 mg und 14 mg, wurde bestätigt, siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften.

Tabelle 5 Ergebnisse einer 52-wöchigen Studie zum Vergleich von Semaglutid mit Liraglutid und Placebo (PIONEER 4)

	14 mg Semaglutid ² (Bioäquivalent zu 9 mg)	1,8 mg Liraglutid	Placebo
Full analysis set (N)	285	284	142
Woche 26			
HbA_{1c} (%)			
Ausgangswert	8,0	8,0	7,9
Änderung gegenüber Ausgangswert ¹	-1,2	-1,1	-0,2
Unterschied gegenüber Liraglutid ¹ [95 % KI]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-	-
Unterschied gegenüber Placebo ¹ [95 % KI]	-1,1 [-1,2; -0,9]*	-	-
Patienten (%), die einen HbA_{1c}-Wert < 7,0% erreichten	68 ^{§,a}	62	14
Nüchternplasmaglucoese (mmol/l)			
Ausgangswert	9,3	9,3	9,2
Änderung gegenüber Ausgangswert ¹	-2,0	-1,9	-0,4
Unterschied gegenüber Liraglutid ¹ [95 % KI]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Unterschied gegenüber Placebo ¹ [95 % KI]	-1,6 [-2,0; -1,3] [§]	-	-
Körpergewicht (kg)			
Ausgangswert	92,9	95,5	93,2
Änderung gegenüber Ausgangswert ¹	-4,4	-3,1	-0,5
Unterschied gegenüber Liraglutid ¹ [95 % KI]	-1,2 [-1,9; -0,6]*	-	-
Unterschied gegenüber Placebo ¹ [95 % KI]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung der Tabelle

	14 mg Semaglutid ² (Bioäquivalent zu 9 mg)	1,8 mg Liraglutid	Placebo
Woche 52			
HbA_{1c} (%)			
Änderung gegenüber Ausgangswert ¹	-1,2	-0,9	-0,2
Unterschied gegenüber Liraglutid ¹ [95 % KI]	-0,3 [-0,5; -0,1] [§]	-	-
Unterschied gegenüber Placebo ¹ [95 % KI]	-1,0 [-1,2; -0,8] [§]	-	-
Patienten (%), die einen HbA_{1c}-Wert < 7,0 % erreichten	61 ^{§,a}	55	15
Körpergewicht (kg)			
Änderung gegenüber Ausgangswert ¹	-4,3	-3,0	-1,0
Unterschied gegenüber Liraglutid ¹ [95 % KI]	-1,3 [-2,1; -0,5] [§]	-	-
Unterschied gegenüber Placebo ¹ [95 % KI]	-3,3 [-4,3; -2,4] [§]	-	-

¹ Unabhängig von Behandlungsabbruch oder Gabe von Notfallmedikation (Pattern-Mixture-Modell mit multipler Imputation). * p < 0,001 (unkorrigiert 2-seitig) für Überlegenheit, multiplizitätskontrolliert. [§] p < 0,05, nicht multiplizitätskontrolliert; für „Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7,0 % erreichten“, gilt der p-Wert für das *Odds-Ratio*. ^a gegenüber Placebo. ² Die Bioäquivalenz zwischen den Dosen 9 mg und 14 mg wurde bestätigt, siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften.

Tabelle 6 Ergebnisse einer 26-wöchigen Studie zum Vergleich von Semaglutid mit Placebo bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (PIONEER 5)

	14 mg Semaglutid ² (Bioäquivalent zu 9 mg)	Placebo
Full analysis set (N)	163	161
HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert	8,0	7,9
Änderung gegenüber Ausgangswert ¹	-1,0	-0,2
Unterschied gegenüber Placebo ¹ [95 % KI]	-0,8 [-1,0; -0,6] [†]	-
Patienten (%), die einen HbA_{1c}-Wert < 7,0 % erreichten	58 [§]	23
Nüchternplasmaglucose (FPG (mmol/l))		
Ausgangswert	9,1	9,1
Änderung gegenüber Ausgangswert ¹	-1,5	-0,4
Unterschied gegenüber Placebo ¹ [95 % KI]	-1,2 [-1,7; -0,6] [§]	-
Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert	91,3	90,4
Änderung gegenüber Ausgangswert ¹	-3,4	-0,9
Unterschied gegenüber Placebo ¹ [95 % KI]	-2,5 [-3,2; -1,8] [†]	-

¹ Unabhängig von Behandlungsabbruch oder Gabe von Notfallmedikation (Pattern-Mixture-Modell mit multipler Imputation). * p < 0,001 (unkorrigiert 2-seitig) für Überlegenheit, multiplizitätskontrolliert. [§] p < 0,05, nicht multiplizitätskontrolliert; für „Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7,0 % erreichten“, gilt der p-Wert für das *Odds Ratio*. ² Die Bioäquivalenz zwischen den Dosen 9 mg und 14 mg wurde bestätigt, siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften.

PIONEER 8 – Semaglutid gegenüber Placebo, beide in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin

In einer 52-wöchigen, doppelblinden Studie wurden 731 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker unzureichend mittels Insulin (Basal, Basal/Bolus oder Mischpräparat) mit oder ohne Metformin eingestellt war, auf Semaglutid 3 mg, Semaglutid 7 mg, Semaglutid 14 mg oder Placebo einmal täglich randomisiert.

Siehe Tabelle 8 auf Seite 8

Kardiovaskuläre Bewertung

In einer doppelblinden Studie (PIONEER 6) wurden 3 183 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulären Risiko

auf 14 mg Rybelsus® (bioäquivalent zu Rybelsus® 9 mg) einmal täglich oder Placebo zusätzlich zu einer Standardtherapie randomisiert. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 16 Monate.

Der primäre Endpunkt war die Zeit seit der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses (MACE): kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall.

Folgende Patienten waren für die Aufnahme in die Studie geeignet: 50 Jahre alt oder älter mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung und/oder chronischer Nierenerkrankung oder 60 Jahre alt oder älter nur mit ausschließlich kardiovaskulären Risikofak-

toren. Insgesamt hatten 1 797 Patienten (56,5 %) eine bestehende kardiovaskuläre Erkrankung ohne chronische Nierenerkrankung, 354 (11,1 %) hatten nur eine chronische Nierenerkrankung und 544 (17,1 %) hatten sowohl eine Nieren- als auch kardiovaskuläre Erkrankung. Bei 488 Patienten (15,3 %) lagen nur kardiovaskuläre Risikofaktoren vor. Das mittlere Alter zu Behandlungsbeginn lag bei 66 Jahren und 68 % der Patienten waren Männer. Die mittlere Dauer des Diabetes betrug 14,9 Jahre und der mittlere BMI lag bei 32,3 kg/m². In der medizinischen Vorgeschichte fanden sich Schlaganfall (11,7 %) und Myokardinfarkt (36,1 %).

Die Gesamtzahl der ersten MACE betrug 137: 61 (3,8 %) unter Semaglutid und 76 (4,8 %) unter Placebo. Die Analyse der Zeit bis zum ersten MACE ergab ein HR von 0,79 [0,57; 1,11]^{95 % KI}.

Siehe Abbildung 1 auf Seite 9

Der Behandlungseffekt für den primären kombinierten Endpunkt und seine Komponenten in der PIONEER 6 Studie wird in Abbildung 2 gezeigt.

Siehe Abbildung 2 auf Seite 9

Körpergewicht

Unter Semaglutid hatten 27–45 % der Patienten bei Behandlungsende einen Gewichtsverlust von ≥ 5 % und 6–16 % einen Gewichtsverlust von ≥ 10 % erreicht, verglichen mit 12–39 % bzw. 2–8 % unter den aktiven Vergleichspräparaten.

Blutdruck

Die Behandlung mit Semaglutid hat den systolischen Blutdruck um 2–7 mmHg gesenkt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rybelsus® eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Diabetes mellitus Typ 2 gewährt (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Tabelle 7 Ergebnisse einer 52-wöchigen Studie mit flexibler Dosisanpassung zum Vergleich von Semaglutid mit Sitagliptin (PIONEER 7)

	Semaglutid Flexible Dosis ²	100 mg Sitagliptin
Full analysis set (N)	253	251
HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert	8,3	8,3
Patienten (%), die einen HbA _{1c} -Wert < 7,0 % erreichten ¹	58*	25
Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert	88,9	88,4
Änderung gegenüber Ausgangswert ¹	-2,6	-0,7
Unterschied gegenüber Sitagliptin ¹ [95 % KI]	-1,9 [-2,6; -1,2]*	-

¹ Unabhängig von Behandlungsabbruch (16,6 % der Patienten mit Semaglutid mit flexibler Dosis und 9,2 % mit Sitagliptin, von denen 8,7 % bzw. 4,0 % auf unerwünschten Ereignissen beruhten) oder Gabe von Notfallmedikation (Pattern-Mixture-Modell mit multipler Imputation). * p < 0,001 (unkorrigiert 2-seitig) für Überlegenheit, multiplizitätskontrolliert (für „Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7,0 % erreichten“, gilt der p-Wert für das Odds Ratio). ² Die Bioäquivalenz zwischen den Dosen 1,5 mg und 3 mg, 4 mg und 7 mg, sowie zwischen 9 mg und 14 mg wurde bestätigt, siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es gibt zwei Formulierungen der Tabletten von Semaglutid:

- 1,5 mg, 4 mg und 9 mg (runde Tabletten)
- 3 mg, 7 mg und 14 mg (ovale Tabletten)

Für beide Formulierungen kann eine ähnliche Wirksamkeit und Sicherheit erwartet werden. Bioäquivalente Dosen der beiden Formulierungen sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt.

Siehe Tabelle 9 auf Seite 9

Absorption

Oral verabreichtes Semaglutid hat eine geringe absolute Bioverfügbarkeit und eine variable Absorption. Die tägliche Einnahme entsprechend der empfohlenen Dosierung in Kombination mit der langen Halbwertszeit reduziert die Fluktuation der Exposition von Tag zu Tag.

Die Pharmakokinetik von Semaglutid wurde umfassend bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 beschrieben. Die maximale Plasmakonzentration von Semaglutid trat ungefähr 1 Stunde nach der oralen Verabreichung auf. Der Steady State war nach 4–5 Wochen mit einmal täglicher Verabreichung erreicht. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 betrugen die durchschnittlichen Steady State Konzentrationen unter 7 mg und 14 mg Semaglutid ungefähr 6,7 nmol/l bzw. 14,6 nmol/l; wobei 90 % der mit 7 mg Semaglutid behandelten Patienten eine durchschnittliche Konzentration zwischen 1,7 und 22,7 nmol/l und 90 % der mit 14 mg Semaglutid behandelten Patienten eine durchschnittliche Konzentration zwischen 3,7 und 41,3 nmol/l hatten. Die systemische Semaglutid-Exposition stieg dosisproportional an.

In vitro Daten zeigen, dass Natriumsalcalprozat die Resorption von Semaglutid er-

Tabelle 8 Ergebnisse einer 52-wöchigen Studie zum Vergleich von Semaglutid mit Placebo in Kombination mit Insulin (PIONEER 8)

	7 mg Semaglutid ² (Bioäquivalent zu 4 mg)	14 mg Semaglutid ² (Bioäquivalent zu 9 mg)	Placebo
Full analysis set (N)	182	181	184
Woche 26 (Insulindosis durfte Ausgangswert nicht überschreiten)			
HbA_{1c} (%)			
Ausgangswert	8,2	8,2	8,2
Änderung gegenüber Ausgangswert ¹	-0,9	-1,3	-0,1
Unterschied gegenüber Placebo ¹ [95 % KI]	-0,9 [-1,1; -0,7]*	-1,2 [-1,4; -1,0]*	-
Patienten (%), die einen HbA_{1c}-Wert < 7,0 % erreichten	43 [§]	58 [§]	7
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)			
Ausgangswert	8,5	8,3	8,3
Änderung gegenüber Ausgangswert ¹	-1,1	-1,3	0,3
Unterschied gegenüber Placebo ¹ [95 % KI]	-1,4 [-1,9; -0,8] [§]	-1,6 [-2,2; -1,1] [§]	-
Körpergewicht (kg)			
Ausgangswert	87,1	84,6	86,0
Änderung gegenüber Ausgangswert ¹	-2,4	-3,7	-0,4
Unterschied gegenüber Placebo ¹ [95 % KI]	-2,0 [-3,0; -1,0]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-
Woche 52 (Insulindosis nicht beschränkt)⁺			
HbA_{1c} (%)			
Änderung gegenüber Ausgangswert ¹	-0,8	-1,2	-0,2
Unterschied gegenüber Placebo ¹ [95 % KI]	-0,6 [-0,8; -0,4] [§]	-0,9 [-1,1; -0,7] [§]	-
Patienten (%), die einen HbA_{1c}-Wert < 7,0 % erreichten	40 [§]	54 [§]	9
Körpergewicht (kg)			
Änderung gegenüber Ausgangswert ¹	-2,0	-3,7	0,5
Unterschied gegenüber Placebo ¹ [95 % KI]	-2,5 [-3,6; -1,4] [§]	-4,3 [-5,3; -3,2] [§]	-

¹ Unabhängig von Behandlungsabbruch oder Gabe von Notfallmedikation (Pattern-Mixture-Modell mit multipler Imputation). * p < 0,001 (unkorrigiert 2-seitig) für Überlegenheit, multiplizitätskontrolliert. [§] p < 0,05, nicht multiplizitätskontrolliert; für „Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert < 7,0 % erreichten“, gilt der p-Wert für das Odds-Ratio.

⁺ Die tägliche Insulin-Gesamtdosis war in Woche 52 unter Semaglutid statistisch signifikant geringer als unter Placebo. ² Die Bioäquivalenz zwischen den Dosen 4 mg und 7 mg, sowie zwischen den Dosen 9 mg und 14 mg, wurde bestätigt, siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften.

chung von Semaglutid an 10 aufeinanderfolgenden Tagen bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion sowie dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, im Vergleich zu Teilnehmern mit normaler Nierenfunktion untersucht. Dies zeigte sich auch anhand der Daten von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und eingeschränkter Nierenfunktion aus Phase-3a-Studien.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine eingeschränkte Leberfunktion beeinflusste die Pharmakokinetik von Semaglutid nicht in klinisch relevantem Maße. Die Pharmakokinetik von Semaglutid wurde in einer Studie mit einmal täglicher Verabreichung von Semaglutid an 10 aufeinanderfolgenden Tagen bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion im Vergleich zu Teilnehmern mit normaler Leberfunktion untersucht.

Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts

Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts (chronische Gastritis und/oder gastroösophageale Refluxkrankheit) beeinflussen die Pharmakokinetik von Semaglutid nicht in klinisch relevantem Maße. Die Pharmakokinetik wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit oder ohne Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts anhand einer einmal täglichen Verabreichung von Semaglutid an 10 aufeinanderfolgenden Tagen untersucht. Dies zeigte sich auch anhand der Daten von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts aus Phase-3a-Studien.

Kinder und Jugendliche

Semaglutid wurde nicht bei pädiatrischen Patienten untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe oder Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Nagetieren beobachtete, nichtletale C-Zelltumoren der Schilddrüse sind ein Klasseneffekt von GLP-1-Rezeptoragonisten. In 2-jährigen Karzinogenitätsstudien bei Ratten und Mäusen verursachte Semaglutid bei klinisch relevanten Expositionen C-Zelltumoren der Schilddrüse. Im Zusammenhang mit der Behandlung wurden keine anderen Tumoren beobachtet. Die C-Zelltumoren bei Nagetieren werden durch einen nichtgenotoxischen, spezifisch durch den GLP-1-Rezeptor vermittelten Mechanismus verursacht, für den Nager besonders empfänglich sind. Die Relevanz für den Menschen wird als gering eingestuft, kann jedoch nicht komplett ausgeschlossen werden.

In Fertilitätsstudien an Ratten beeinträchtigte Semaglutid das Deckverhalten oder die Fertilität männlicher Ratten nicht. Bei weiblichen Ratten wurde bei Dosen, die mit einem mütterlichen Gewichtsverlust einhergingen, eine Verlängerung des Östrus und eine geringe Abnahme der Anzahl der *Corpora lutea* (Ovulationen) beobachtet.

Bei embryofetalen Entwicklungsstudien an Ratten verursachte Semaglutid Embryotoxi-

zität bei Expositionen, die unter den klinisch relevanten Werten lagen. Semaglutid verursachte deutliche Reduktionen des mütterlichen Körpergewichts und Verminderungen des Überlebens und Wachstums von Embryonen. Bei Föten wurden schwere skelettale und viszerale Missbildungen beobachtet, darunter Auswirkungen auf Röhrenknochen, Rippen, Wirbel, Schwanz, Blutgefäße und Hirnventrikel. Untersuchungen hinsichtlich des Mechanismus deuten darauf hin, dass an der Embryotoxizität eine durch den GLP-1-Rezeptor vermittelte Beeinträchtigung der Nährstoffversorgung des Embryos über den Dottersack der Ratte beteiligt ist. Aufgrund der anatomischen und funktionellen Unterschiede des Dottersacks zwischen den Spezies und aufgrund der fehlenden Expression des GLP-1-Rezeptors im Dottersack nichtmenschlicher Primaten gilt es als unwahrscheinlich, dass dieser Mechanismus für den Menschen relevant ist. Jedoch kann eine direkte Auswirkung von Semaglutid auf den Fötus nicht ausgeschlossen werden.

In Entwicklungstoxizitätsstudien mit Kaninchen und Javaneraffen wurden bei klinisch relevanten Expositionen vermehrt Aborte und eine leicht erhöhte Inzidenz fötaler Anomalien beobachtet. Die Ergebnisse fallen mit deutlichem mütterlichen Gewichtsverlust von bis zu 16 % zusammen. Ob diese Effekte mit der verminderten mütterlichen Futteraufnahme als direkte Wirkung von GLP-1 zusammenhängen, ist unbekannt.

Das postnatale Wachstum und die postnatale Entwicklung wurden an Javaneraffen beurteilt. Die Neugeborenen waren bei der Geburt geringfügig kleiner, holten aber während der Stillzeit auf.

Bei jugendlichen männlichen und weiblichen Ratten verursachte Semaglutid eine verzögerte Geschlechtsreife. Diese Verzögerungen hatten keine Auswirkungen auf die Fertilität und reproduktive Kapazität beider Geschlechter oder auf die Fähigkeit der Weibchen, eine Schwangerschaft aufrechtzuerhalten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumalcalprozat
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Original-Blisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu/Alu-Blisterpackungen.
Packungsgrößen von: 10, 30, 60, 90 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

- 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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
03. April 2020

10. STAND DER INFORMATION

08/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

