

▼ 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® 3 mg Tabletten  
 Rybelsus® 7 mg Tabletten  
 Rybelsus® 14 mg Tabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Rybelsus® 3 mg Tabletten  
 Jede Tablette enthält 3 mg Semaglutid\*.

Rybelsus® 7 mg Tabletten  
 Jede Tablette enthält 7 mg Semaglutid\*.

Rybelsus® 14 mg Tabletten  
 Jede Tablette enthält 14 mg Semaglutid\*.

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung  
 Jede Tablette enthält 23 mg Natrium, unabhängig von der Stärke von Semaglutid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette

Rybelsus® 3 mg Tabletten  
 Weiße bis hellgelbe, ovale Tablette (7,5 mm x 13,5 mm), die mit „3“ auf der einen Seite und „novo“ auf der anderen Seite versehen ist.

Rybelsus® 7 mg Tabletten  
 Weiße bis hellgelbe, ovale Tablette (7,5 mm x 13,5 mm), die mit „7“ auf der einen Seite und „novo“ auf der anderen Seite versehen ist.

Rybelsus® 14 mg Tabletten  
 Weiße bis hellgelbe, ovale Tablette (7,5 mm x 13,5 mm), die mit „14“ 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 3 mg Semaglutid einmal täglich für einen Monat. Nach einem Monat sollte die Dosis auf eine Erhaltungsdosis von 7 mg einmal täglich erhöht werden. Nach mindestens einem Monat mit einer Dosis von 7 mg einmal täglich kann die Dosis auf eine Erhaltungsdosis von 14 mg einmal täglich erhöht werden, um die glykämische Kontrolle weiter zu verbessern.

Die tägliche maximale Einzeldosis von Semaglutid beträgt 14 mg. Die Einnahme von zwei 7 mg Tabletten zur Erzielung der Wirkung einer Dosis von 14 mg wurde nicht untersucht und wird daher nicht empfohlen.

Für Informationen zum Wechsel zwischen oralem und subkutanem (s. c.) 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 zu einem beliebigen Zeitpunkt 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 Vorsichtsmaßnahmen 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 s. c. 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 23 mg Natrium pro Tablette, entsprechend 1 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

**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 (AUC, *area under the curve*) 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 (F: 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 Retinopathie, 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 unten

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 s. c. Semaglutid wurden  $3.297$  Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit hohem kardiovaskulären 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 s. c. 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 s. c. 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 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 hatte am Ende der Studie neutralisierende Antikörper gegen Semaglutid oder Antikörper gegen Semaglutid mit

**Tabelle 1 Häufigkeit der Nebenwirkungen von oralem Semaglutid**

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

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

<sup>b)</sup> 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 s. c. Semaglutid, aber es kann nicht ausgeschlossen werden, dass das Risiko der diabetischen Retinopathie auch für Rybelsus® gilt.

<sup>c)</sup> Sammelbezeichnung auch für unerwünschte Ereignisse in Bezug auf Überempfindlichkeit, wie Hautausschlag und Urtikaria.

<sup>d)</sup> Aus Meldungen nach Markteinführung.

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<sub>0-1h</sub>) 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. 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<sub>1c</sub>-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 s. c. Injektion oder Placebo einmal täglich randomisiert, alle in Kombination mit Metformin oder mit Metformin und einem SGLT2-Inhibitor.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 7

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

	7 mg Semaglutid	14 mg Semaglutid	Placebo
Full analysis set (N)	175	175	178
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Ausgangswert	8,0	8,0	7,9
Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>1</sup>	-1,2	-1,4	-0,3
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> [95 % KI]	-0,9 [-1,1; -0,6]*	-1,1 [-1,3; -0,9]*	-
<b>Patienten (%), die einen HbA<sub>1c</sub>-Wert &lt; 7,0 % erreichten</b>	69 <sup>§</sup>	77 <sup>§</sup>	31
<b>Nüchternplasmaglucose (mmol/l)</b>			
Ausgangswert	9,0	8,8	8,9
Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>1</sup>	-1,5	-1,8	-0,2
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> [95 % KI]	-1,4 [-1,9; -0,8] <sup>§</sup>	-1,6 [-2,1; -1,2] <sup>§</sup>	-
<b>Körpergewicht (kg)</b>			
Ausgangswert	89,0	88,1	88,6
Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>1</sup>	-2,3	-3,7	-1,4
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> [95 % KI]	-0,9 [-1,9; 0,1]	-2,3 [-3,1; -1,5]*	-

<sup>1</sup> 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<sub>1c</sub>-Wert < 7,0 % erreichten“, gilt der p-Wert für das Odds Ratio.

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

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

<sup>1</sup> 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<sub>1c</sub>-Wert < 7,0 % erreichten“, gilt der p-Wert für das Odds Ratio.

*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 m<sup>2</sup>) 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 Thiazolidindionen. 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	14 mg Semaglutid	100 mg Sitagliptin
Full analysis set (N)	465	465	467
<b>Woche 26</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Ausgangswert	8,4	8,3	8,3
Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>1</sup>	-1,0	-1,3	-0,8
Unterschied gegenüber Sitagliptin <sup>1</sup> [95 % KI]	-0,3 [-0,4; -0,1]*	-0,5 [-0,6; -0,4]*	-
<b>Patienten (%), die einen HbA<sub>1c</sub>-Wert &lt; 7,0 % erreichten</b>	44 <sup>§</sup>	56 <sup>§</sup>	32
<b>Nüchternplasmaglucose (mmol/l)</b>			
Ausgangswert	9,4	9,3	9,5
Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>1</sup>	-1,2	-1,7	-0,9
Unterschied gegenüber Sitagliptin <sup>1</sup> [95 % KI]	-0,3 [-0,6; 0,0] <sup>§</sup>	-0,8 [-1,1; -0,5] <sup>§</sup>	-
<b>Körpergewicht (kg)</b>			
Ausgangswert	91,3	91,2	90,9
Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>1</sup>	-2,2	-3,1	-0,6
Unterschied gegenüber Sitagliptin <sup>1</sup> [95 % KI]	-1,6 [-2,0; -1,1]*	-2,5 [-3,0; -2,0]*	-
<b>Woche 78</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>1</sup>	-0,8	-1,1	-0,7
Unterschied gegenüber Sitagliptin <sup>1</sup> [95 % KI]	-0,1 [-0,3; -0,0]	-0,4 [-0,6; -0,3] <sup>§</sup>	-
<b>Patienten (%), die einen HbA<sub>1c</sub>-Wert &lt; 7,0 % erreichten</b>	39 <sup>§</sup>	45 <sup>§</sup>	29
<b>Körpergewicht (kg)</b>			
Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>1</sup>	-2,7	-3,2	-1,0
Unterschied gegenüber Sitagliptin <sup>1</sup> [95 % KI]	-1,7 [-2,3; -1,0] <sup>§</sup>	-2,1 [-2,8; -1,5] <sup>§</sup>	-

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

**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® 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): kardiovaskulä-

rer 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 Risikofaktoren. 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/m<sup>2</sup>. 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]<sub>95 % KI</sub>.

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 auf Seite 9 gezeigt.

**Körpergewicht**

Unter Semaglutid hatten 27–45 % der Patienten bei Behandlungsende einen Gewichtsverlust von ≥ 5 % und 6–16 % einen Gewichtsverlust von ≥ 10 % erreicht, verglichen mit 2–39 % 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).

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

**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 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 betragen 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 Natriumsalcaprozat die Resorption von Semaglutid ermöglicht. Die Absorption von Semaglutid findet überwiegend im Magen statt.

Die geschätzte Bioverfügbarkeit von Semaglutid nach oraler Gabe beträgt ungefähr 1 %. Die Variabilität bezüglich der Absorption zwischen den Probanden war hoch (der Variationskoeffizient betrug ungefähr 100 %). Die Schätzung der Variabilität bezüglich der Bioverfügbarkeit innerhalb der Probanden war nicht zuverlässig.

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

	14 mg Semaglutid	1,8 mg Liraglutid	Placebo
Full analysis set (N)	285	284	142
<b>Woche 26</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Ausgangswert	8,0	8,0	7,9
Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>1</sup>	-1,2	-1,1	-0,2
Unterschied gegenüber Liraglutid <sup>1</sup> [95 % KI]	-0,1 [-0,3; 0,0]	-	-
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> [95 % KI]	-1,1 [-1,2; -0,9]*	-	-
<b>Patienten (%), die einen HbA<sub>1c</sub>-Wert &lt; 7,0 % erreichten</b>	68 <sup>§,a</sup>	62	14
<b>Nüchternplasmaglucose (mmol/l)</b>			
Ausgangswert	9,3	9,3	9,2
Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>1</sup>	-2,0	-1,9	-0,4
Unterschied gegenüber Liraglutid <sup>1</sup> [95 % KI]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> [95 % KI]	-1,6 [-2,0; -1,3] <sup>§</sup>	-	-
<b>Körpergewicht (kg)</b>			
Ausgangswert	92,9	95,5	93,2
Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>1</sup>	-4,4	-3,1	-0,5
Unterschied gegenüber Liraglutid <sup>1</sup> [95 % KI]	-1,2 [-1,9; -0,6]*	-	-
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> [95 % KI]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-
<b>Woche 52</b>			
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>1</sup>	-1,2	-0,9	-0,2
Unterschied gegenüber Liraglutid <sup>1</sup> [95 % KI]	-0,3 [-0,5; -0,1] <sup>§</sup>	-	-
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> [95 % KI]	-1,0 [-1,2; -0,8] <sup>§</sup>	-	-
<b>Patienten (%), die einen HbA<sub>1c</sub>-Wert &lt; 7,0 % erreichten</b>	61 <sup>§,a</sup>	55	15
<b>Körpergewicht (kg)</b>			
Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>1</sup>	-4,3	-3,0	-1,0
Unterschied gegenüber Liraglutid <sup>1</sup> [95 % KI]	-1,3 [-2,1; -0,5] <sup>§</sup>	-	-
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> [95 % KI]	-3,3 [-4,3; -2,4] <sup>§</sup>	-	-

<sup>1</sup> 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<sub>1c</sub>-Wert < 7,0 % erreichten“, gilt der p-Wert für das Odds-Ratio. <sup>a</sup> gegenüber Placebo.

**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	Placebo
Full analysis set (N)	163	161
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Ausgangswert	8,0	7,9
Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>1</sup>	-1,0	-0,2
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> [95 % KI]	-0,8 [-1,0; -0,6] <sup>†</sup>	-
<b>Patienten (%), die einen HbA<sub>1c</sub>-Wert &lt; 7,0 % erreichten</b>	58 <sup>§</sup>	23
<b>Nüchternplasmaglucose (FPG (mmol/l))</b>		
Ausgangswert	9,1	9,1
Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>1</sup>	-1,5	-0,4
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> [95 % KI]	-1,2 [-1,7; -0,6] <sup>§</sup>	-
<b>Körpergewicht (kg)</b>		
Ausgangswert	91,3	90,4
Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>1</sup>	-3,4	-0,9
Unterschied gegenüber Placebo <sup>1</sup> [95 % KI]	-2,5 [-3,2; -1,8] <sup>†</sup>	-

<sup>1</sup> Unabhängig von Behandlungsabbruch oder Gabe von Notfallmedikation (Pattern-Mixture-Modell mit multipler Imputation). <sup>†</sup> p < 0,001 (unkorrigiert 2-seitig) für Überlegenheit, multiplizitätskontrolliert. § p < 0,05, nicht multiplizitätskontrolliert; für „Patienten, die einen HbA<sub>1c</sub>-Wert < 7,0 % erreichten“, gilt der p-Wert für das Odds Ratio.

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

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

<sup>1</sup> 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<sub>1c</sub>-Wert < 7,0% erreichten“, gilt der p-Wert für das Odds Ratio).

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

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

<sup>1</sup> Unabhängig von Behandlungsabbruch oder Gabe von Notfallmedikation (Pattern-Mixture-Modell mit multipler Imputation). \* p < 0,001 (unkorrigiert 2-seitig) für Überlegenheit, multiplizitätskontrolliert. <sup>§</sup> p < 0,05, nicht multiplizitätskontrolliert; für „Patienten, die einen HbA<sub>1c</sub>-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.

Die Absorption von Semaglutid nimmt ab, wenn es mit Nahrung oder größeren Mengen von Wasser eingenommen wird. Eine längere Nüchternzeit nach der Einnahme führt zu einer höheren Absorption.

Verteilung

Das geschätzte absolute Verteilungsvolumen beträgt bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ungefähr 8 l. Semaglutid ist stark an Plasmaproteine gebunden (> 99 %).

Biotransformation

Semaglutid wird durch proteolytische Spaltung des Peptid-Rückgrats und sequentielle beta-Oxidation der Fettsäure-Seitenkette verstoffwechselt. Es wird davon ausgegangen, dass an der Verstoffwechslung von Semaglutid das Enzym Neutrale Endopeptidase (NEP) beteiligt ist.

Elimination

Die primären Ausscheidungswege für Semaglutid-verwandte Stoffe sind Urin und Fäzes. Etwa 3% der absorbierten Dosis werden als intaktes Semaglutid über den Urin ausgeschieden.

Bei einer Eliminationshalbwertszeit von ungefähr 1 Woche wird Semaglutid noch ungefähr 5 Wochen nach der letzten Dosis in der Blutbahn vorhanden sein. Die Clearance von Semaglutid bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 beträgt ungefähr 0,04 l/h.

Wechsel zwischen oraler und subkutaner (s. c.) Verabreichung

Die Wirkung bei einem Wechsel zwischen oralem Semaglutid und s. c. Semaglutid lässt sich aufgrund der hohen pharmakokinetischen Variabilität von oralem Semaglutid schwer abschätzen. Die Exposition nach 14 mg Semaglutid einmal täglich ist vergleichbar zu 0,5 mg s. c. Semaglutid einmal wöchentlich. Eine orale, äquivalente Dosis zu 1,0 mg s. c. Semaglutid wurde nicht bestimmt.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten

Das Alter hatte gemäß der Daten aus klinischen Studien mit Patienten im Alter von bis zu 92 Jahren keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Semaglutid.

Geschlecht

Das Geschlecht hatte keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Semaglutid.

Ethnische Zugehörigkeit

Die ethnische Zugehörigkeit (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht-hispanisch oder -lateinamerikanisch) hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Semaglutid.

Körpergewicht

Das Körpergewicht wirkte sich auf die Semaglutid-Exposition aus. Ein höheres Körpergewicht war mit einer geringeren Exposition assoziiert. Semaglutid führte in einem Bereich von 40–188 kg Körpergewicht, der in den klinischen Studien untersucht wurde, zu einer adäquaten systemischen Exposition.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Einschränkung der Nierenfunktion beeinflusste die Pharmakokinetik von Sema-



nahme 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

Natriumalcaprozat  
Povidon K90  
Cellulose, mikrokristalline  
Magnesiumstearat

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

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

### 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 der 3 mg Tabletten: 10, 30, 60, 90 und 100 Tabletten.  
Packungsgrößen der 7 mg Tabletten: 10, 30, 60, 90 und 100 Tabletten.  
Packungsgrößen der 14 mg Tabletten: 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/1/20/1430/001  
EU/1/20/1430/002  
EU/1/20/1430/003  
EU/1/20/1430/004  
EU/1/20/1430/005  
EU/1/20/1430/006  
EU/1/20/1430/007

EU/1/20/1430/008  
EU/1/20/1430/009  
EU/1/20/1430/010  
EU/1/20/1430/011  
EU/1/20/1430/012  
EU/1/20/1430/013  
EU/1/20/1430/014  
EU/1/20/1430/015

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
03. April 2020

## 10. STAND DER INFORMATION

03/2024

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Rote Liste Service GmbH

[www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt

