1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rybelsus 3 mg tabletten
Rybelsus 7 mg tabletten
Rybelsus 14 mg tabletten
Rybelsus 25 mg tabletten
Rybelsus 50 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Rybelsus 3 mg tabletten

Elke tablet bevat 3 mg semaglutide*.

Rybelsus 7 mg tabletten

Elke tablet bevat 7 mg semaglutide*.

Rybelsus 14 mg tabletten

Elke tablet bevat 14 mg semaglutide*.

Rybelsus 25 mg tabletten

Elke tablet bevat 25 mg semaglutide*.

Rybelsus 50 mg tabletten

Elke tablet bevat 50 mg semaglutide*.

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

Hulpstof met bekend effect

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Rybelsus 3 mg tabletten

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

Rybelsus 7 mg tabletten

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

Rybelsus 14 mg tabletten

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

Rybelsus 25 mg tabletten

Witte tot lichtgele, ovale tablet (6,8 mm x 12 mm), met de inscriptie ‘25’ aan de ene zijde en ‘novo’ aan de andere zijde.

Rybelsus 50 mg tabletten

Witte tot lichtgele, ovale tablet (6,8 mm x 12 mm), met de inscriptie ‘50’ aan de ene zijde en ‘novo’ aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

- als monotherapie wanneer metformine ongeschikt wordt
- in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De startdosis semaglutide is 3 mg eenmaal daags gedurende één maand. Na één maand moet de dosis worden verhoogd naar een onderhoudsdosis van 7 mg eenmaal daags. Na ten minste één maand met de huidige dosis kan, indien nodig, worden verhoogd naar de volgende hogere dosis. De aanbevolen eenmaaldaagse onderhoudsdoses zijn 7 mg, 14 mg, 25 mg en 50 mg.

De maximale aanbevolen eenmaaldaagse dosis semaglutide is 50 mg. Rybelsus moet altijd gebruikt worden als één tablet per dag. Er moet niet meer dan één tablet per dag worden ingenomen om het effect van een hogere dosis te bereiken.

Wisselen van subcutaan naar oraal semaglutide
Het effect van wisselen tussen oraal en subcutaan semaglutide kan niet gemakkelijk worden voorspeld omdat oraal semaglutide een grotere farmacokinetische variabiliteit in absorptie vertoont vergeleken met subcutaan semaglutide.

Patiënten die worden behandeld met subcutaan semaglutide 0,5 mg eenmaal per week kunnen worden overgezet op oraal semaglutide 7 mg of 14 mg eenmaal daags.
Patiënten die worden behandeld met subcutaan semaglutide 1 mg eenmaal per week kunnen worden overgezet op oraal semaglutide 14 mg of 25 mg eenmaal daags.
Patiënten die worden behandeld met subcutaan semaglutide 2 mg eenmaal per week kunnen worden overgezet op oraal semaglutide 25 mg of 50 mg eenmaal daags.
Patiënten kunnen een week na hun laatste dosis subcutane semaglutide met oraal semaglutide (Rybelsus) starten.

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

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

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

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

Ouderen
Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd.

Nierinsufficiëntie
Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met milde, matig ernstige of ernstige nierinsufficiëntie. Er is beperkte ervaring met het gebruik van semaglutide bij patiënten met terminaal nierfalen (*end-stage renal disease*). Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van deze patiënten met orale semaglutide (zie rubriek 5.2).

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

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Rybelsus is een tablet voor eenmaal daags oraal gebruik.

– Dit geneesmiddel moet op een lege maag worden ingenomen, aanbevolen wordt na een nuchtere periode van minstens 8 uur (zie rubriek 5.2).
– Het moet in zijn geheel worden doorgeslikt met een slok water (maximaal een half glas water, overeenkomend met 120 ml). Tabletten mogen niet worden gebroken, geplet of gekauwd, aangezien niet bekend is of dit de absorptie van semaglutide beïnvloedt.
– Patiënten moeten na inname minstens 30 minuten wachten voordat ze iets eten, drinken of andere orale geneesmiddelen gebruiken. Minder dan 30 minuten wachten vermindert de absorptie van semaglutide (zie rubriek 4.5 en 5.2).

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

Algemeen

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

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

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

Aspiratie in verband met algemene anesthesie of diepe sedatie

Er zijn gevallen van pulmonale aspiratie gemeld bij patiënten die GLP-1-receptoragonisten toegediend kregen tijdens algehele anesthesie of diepe sedatie. Daarom moet rekening worden gehouden met het verhoogde risico op residuale maaginhoud als gevolg van vertraagde maaglediging (zie rubriek 4.8) alvorens over te gaan tot procedures met algemene anesthesie of diepe sedatie.

Gastro-intestinale effecten en dehydratie

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

Acute pancreatitis

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

Hypoglykemie

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

Diabetische retinopathie

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

Er is geen ervaring met oraal semaglutide 25 mg en 50 mg bij patiënten met diabetes type 2 met diabetische retinopathie die niet onder controle of mogelijk instabiel is.

Niet-arteritische anterieure ischemische opticusneuropathie (NAION)

Gegevens uit epidemiologische studies laten een verhoogd risico zien op niet-arteritische anterieure ischemische opticusneuropathie (NAION) tijdens de behandeling met semaglutide. Er is geen tijdsinterval vastgesteld voor wanneer NAION zich kan ontwikkelen na aanvang van de behandeling. Bij plotseling verlies van het gezichtsvermogen moet een oftalmologisch onderzoek worden uitgevoerd en moet de behandeling met semaglutide worden gestaakt indien NAION wordt bevestigd (zie rubriek 4.8).

Patiënten met gastroparese

Patiënten met gastroparese die worden behandeld met semaglutide kunnen ernstigere of hevigere gastro-intestinale bijwerkingen ervaren. Semaglutide moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten en semaglutide wordt niet aanbevolen bij ernstige gastroparese (zie rubriek 4.8).

Respons op behandeling

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

Rybelsus bevat natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Effecten van semaglutide op andere geneesmiddelen

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

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

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

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

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

Effecten van andere geneesmiddelen op semaglutide

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Zwangerschap

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

Borstvoeding

Er werden geen meetbare concentraties semaglutide gevonden in de moedermelk van vrouwen die borstvoeding gaven. Natriumsalcaprozaat was aanwezig in de moedermelk en sommige van de metabolieten ervan werden in lage concentraties in de moedermelk uitgescheiden. Rybelsus mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven, aangezien een risico voor met moedermelk gevoede kinderen niet kan worden uitgesloten.

Vruchtbaarheid

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

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Tabel met een lijst van bijwerkingen

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

De bijwerkingen zijn hieronder gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en absolute frequentie. Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1 Frequenties van bijwerkingen van oraal semaglutide

MedDRA systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen			Hyper-sensitiviteit[c]	Anafylacti-sche reactie		
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Hypo-glykemie indien gebruikt met insuline of sulfonyl-ureum-derivaat[a]	Hypo-glykemie indien gebruikt met andere orale antidiabetica[a] Verminderde eetlust				
Zenuwstelsel-aandoeningen		Duizeligheid Dysesthesie[e] Hoofdpijn	Dysgeusie			
Oog-aandoeningen		Complicaties van diabetische retinopathie[b]			Niet-arteritische anterieure ischemische opticus-neuropathie (NAION)	
Hart-aandoeningen			Verhoogde hartslag			
Maag-darmstelsel-aandoeningen	Misselijk-heid Diarree	Braken Buikpijn Abdominale distensie Obstipatie Dyspepsie Gastritis Gastro-oesofageale refluxziekte Flatulentie	Oprisping Vertraagde maaglediging	Acute pancreatitis		Ingewan-den-obstructie[d,f]
Lever- en galaandoeningen			Cholelithiase			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		Vermoeid-heid				
Onderzoeken		Verhoogde lipase Verhoogde amylase	Gewicht verlaagd			

a) Hypoglykemie gedefinieerd als bloedglucose < 3,0 mmol/l of < 54 mg/dl.
b) Complicaties van diabetische retinopathie zijn een combinatie van retinale fotocoagulatie, behandeling met intravitreale middelen, glasvochtbloeding en diabetes-gerelateerde blindheid (soms). De frequentie is gebaseerd op de cardiovasculaire uitkomstenstudie met subcutaan semaglutide, maar het kan niet worden uitgesloten dat het geconstateerde risico op complicaties van diabetische retinopathie ook voor Rybelsus geldt.
c) Groepsterm voor bijwerkingen gerelateerd aan hypersensitiviteit, zoals rash en urticaria.
d) Uit meldingen na het in de handel brengen.
e) De frequentie is gebaseerd op de PIONEER PLUS-studieresultaten voor 25 mg en 50 mg. Raadpleeg de alinea dysesthesie hieronder voor meer informatie. Er waren geen afwijkingen in dysesthesie-bijwerkingen bij Rybelsus 3 mg, 7 mg en 14 mg (bio-equivalent aan respectievelijk 1,5 mg, 4 mg en 9 mg) in fase-3a-onderzoeken. Er zijn echter wel bijwerkingen gemeld na het in de handel brengen.
f) Groepsterm voor voorkeurstermen (*Preferred Terms, PT's)* 'ingewandenobstructie', 'ileus', 'dunnedarmobstructie'.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

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

In PIONEER PLUS trad bij behandeling met semaglutide 25 mg en 50 mg respectievelijk misselijkheid op bij 27% en 27%, diarree bij 13% en 14%, en braken bij 17% en 18% van de patiënten. De bijwerkingen leidden bij respectievelijk 6% en 8% van de patiënten tot staken van de behandeling.

De meeste bijwerkingen waren mild tot matig van aard en van korte duur. De bijwerkingen werden het vaakst gemeld tijdens dosisescalatie in de eerste maanden van de behandeling.

Patiënten met gastroparese die worden behandeld met semaglutide kunnen ernstigere of hevigere gastro-intestinale bijwerkingen ervaren.

Door een onafhankelijke commissie bevestigde acute pancreatitis werd gemeld in fase 3a studies met semaglutide (< 0,1%) en comparator (0,2%). In de cardiovasculaire uitkomsten-studie PIONEER 6 was de frequentie van door een onafhankelijke commissie bevestigde acute pancreatitis 0,1% voor semaglutide en 0,2% voor placebo (zie rubriek 4.4).). In cardiovasculaire uitkomsten-fase 3b-studie SOUL was de frequentie van door een onafhankelijke commissie bevestigde acute pancreatitis 0,4% voor semaglutide en 0,4% voor placebo.

Complicaties van diabetische retinopathie
Een 2 jaar durende klinische studie met subcutaan semaglutide onderzocht 3.297 patiënten met diabetes type 2, met een hoog cardiovasculair risico, lange duur van de diabetes en onvoldoende gecontroleerde bloedglucose. In deze studie kwamen gevallen van door een onafhankelijke commissie bevestigde complicaties van diabetische retinopathie vaker voor bij patiënten behandeld met subcutaan semaglutide (3,0%) in vergelijking met placebo (1,8%). Dit werd waargenomen bij met insuline behandelde patiënten met bekende diabetische retinopathie. Het behandelverschil werd reeds in een vroeg stadium duidelijk en hield gedurende de studie aan. Systematische beoordeling van complicaties van diabetische retinopathie werd alleen uitgevoerd in de cardiovasculaire uitkomstenstudie met subcutaan semaglutide. In klinische studies met Rybelsus met een duur tot maximaal 18 maanden waarbij 6.352 patiënten met diabetes type 2 betrokken waren, werden bijwerkingen met betrekking tot diabetische retinopathie gemeld bij ongeveer een even groot deel van de patiënten behandeld met semaglutide (4,2%) als met comparators (3,8%).

Niet-arteritische anterieure ischemische opticusneuropathie (NAION)
Resultaten uit verschillende grote epidemiologische studies geven aan dat blootstelling aan semaglutide bij volwassenen met diabetes type 2 geassocieerd wordt met een ongeveer tweevoudige toename van het relatieve risico op het ontwikkelen van NAION, wat overeenkomt met ongeveer 1 bijkomend geval per 10.000 patiëntjaren behandeling.

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

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

Dysesthesie
Bijwerkingen gerelateerd aan een klinisch beeld van een veranderd huidgevoel zoals paresthesie, huidpijn, gevoelige huid, dysesthesie en een branderig gevoel van de huid werden gemeld bij respectievelijk 2,1% en 5,2% van de patiënten behandeld met oraal semaglutide 25 mg en 50 mg. De bijwerkingen waren mild tot matig van aard en de meeste patiënten herstelden terwijl ze de behandeling voortzetten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

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

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

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

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

Het werkingsmechanisme van semaglutide bij cardiovasculaire risicoreductie is waarschijnlijk multifactorieel, deels veroorzaakt door de reductie van HbA_{1c} en het effect op bekende cardio-renale-metabole risicofactoren, waaronder verlaging van de bloeddruk en het lichaamsgewicht, verbeteringen in het lipidenprofiel en van de nierfunctie, en ontstekingsremmende effecten zoals aangetoond door verlaging van hsCRP (*high-sensitivity C-reactive protein)*. Het exacte mechanisme van de vermindering van het cardiovasculaire risico is niet vastgesteld.

Farmacodynamische effecten

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

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

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

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van Rybelsus zijn geëvalueerd in acht internationale, gerandomiseerde, gecontroleerde fase 3a-studies. Er zijn fase 3a-studies uitgevoerd met tabletten van 3 mg, 7 mg en 14 mg semaglutide, die bio-equivalent zijn aan respectievelijk 1,5 mg, 4 mg en 9 mg. In zeven studies was de primaire doelstelling het bepalen van de glykemische werkzaamheid; in één studie was de primaire doelstelling het bepalen van de cardiovasculaire uitkomsten.

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

De werkzaamheid en veiligheid van semaglutide 25 mg en 50 mg eenmaal daags werden geëvalueerd in een fase 3a-studie (PIONEER PLUS) bij 1.606 gerandomiseerde patiënten.

Een cardiovasculaire uitkomsten-fase 3b-studie (SOUL), met daarin 9.650 patiënten, werd uitgevoerd om aan te tonen dat orale semaglutide het risico verlaagt op een ernstige cardiovasculaire event (*major cardiovascular event*; MACE), in vergelijking met een placebo, als aanvulling op de standaardbehandeling bij patiënten met diabetes type 2 bij wie een cardiovasculaire ziekte en/of chronische nierziekte was vastgesteld.

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

PIONEER 1 – Monotherapie
In een 26 weken durende, dubbelblinde studie werden 703 patiënten met diabetes type 2 met onvoldoende glykemische controle door middel van dieet en lichaamsbeweging, gerandomiseerd naar semaglutide 3 mg, semaglutide 7 mg, semaglutide 14 mg of placebo eenmaal daags.

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

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

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

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

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

	Semaglutide 14 mg	Empagliflozine 25 mg
Volledige analyseset (n)	411	410
Week 26		
HbA_{1c} (%)		
Uitgangswaarde	8,1	8,1
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde[1]	-1,3	-0,9
Verschil t.o.v. empagliflozine[1] [95%-BI]	-0,4 [-0,6; -0,3]*	-
Patiënten (%) die een HbA_{1c} < 7,0% bereikten	67§	40
Nuchtere plasmaglucose (FPG) (mmol/l)		
Uitgangswaarde	9,5	9,7
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde[1]	-2,0	-2,0
Verschil t.o.v. empagliflozine[1] [95%-BI]	0,0 [-0,2; 0,3]	-
Lichaamsgewicht (kg)		
Uitgangswaarde	91,9	91,3
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde[1]	-3,8	-3,7
Verschil t.o.v. empagliflozine[1] [95%-BI]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
Week 52		
HbA_{1c} (%)		
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde[1]	-1,3	-0,9
Verschil t.o.v. empagliflozine[1] [95%-BI]	-0,4 [-0,5; -0,3]§	-
Patiënten (%) die een HbA_{1c} < 7,0% bereikten	66§	43
Lichaamsgewicht (kg)		
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde[1]	-3,8	-3,6
Verschil t.o.v. empagliflozine[1] [95%-BI]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

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

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

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

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

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

PIONEER 4 – Semaglutide vergeleken met liraglutide en placebo, allemaal in combinatie met metformine of metformine met een SGLT2-remmer
In een dubbelblinde, double-dummy studie van 52 weken werden 711 patiënten met diabetes type 2 gerandomiseerd naar semaglutide 14 mg, liraglutide 1,8 mg subcutane injectie of placebo eenmaal daags, allemaal in combinatie met alleen metformine of metformine en een SGLT2-remmer.

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

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

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

PIONEER 5 – Semaglutide vergeleken met placebo, beide in combinatie met alleen basale insuline, metformine en basale insuline of metformine en/of sulfonylureumderivaat bij patiënten met matige nierinsufficiëntie
In een 26 weken durende, dubbelblinde studie werden 324 patiënten met diabetes type 2 en matige nierinsufficiëntie (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m^2) gerandomiseerd naar semaglutide 14 mg of placebo eenmaal daags. Het onderzoeksgeneesmiddel werd toegevoegd aan het stabiele

diabetesbehandelschema dat de patiënt vóór de studie volgde.

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

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

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

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

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

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

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

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

PIONEER 8 – Semaglutide vergeleken met placebo, beide in combinatie met insuline met of zonder metformine
731 patiënten met diabetes type 2, die onvoldoende gereguleerd werden met insuline (basaal, basaal/bolus of mixinsuline) met of zonder metformine, werden in een 52 weken durende, dubbelblinde studie gerandomiseerd naar semaglutide 3 mg, semaglutide 7 mg, semaglutide 14 mg of placebo eenmaal daags.

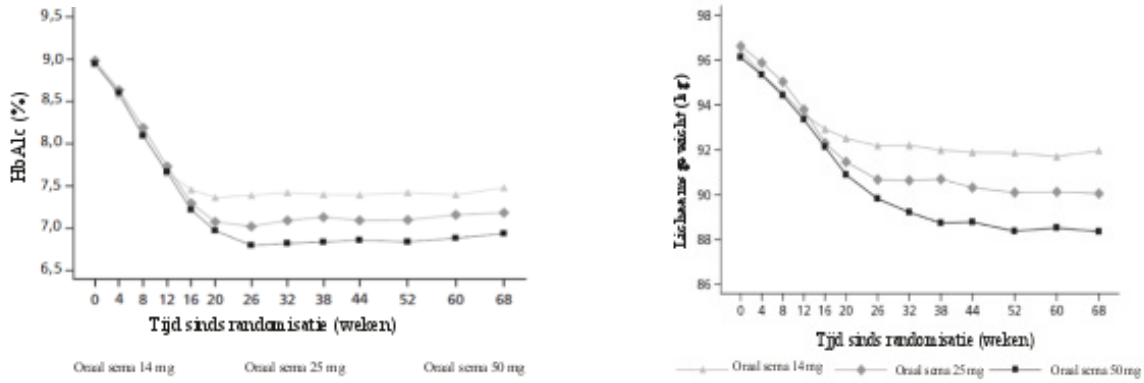
Tabel 8 Resultaten van een 52 weken durende studie waarin semaglutide werd vergeleken met placebo in combinatie met insuline (PIONEER 8)

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

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

PIONEER PLUS – Werkzaamheid en veiligheid van semaglutide 25 mg en 50 mg vergeleken met semaglutide 14 mg eenmaal daags bij patiënten met diabetes type 2
In een 68-weken durende dubbelblinde klinische studie werden 1.606 patiënten met diabetes type 2 op stabiele doses van 1-3 orale geneesmiddelen tegen diabetes (metformine, sulfonylureumderivaten, SGLT2-remmers of DPP-4-remmers*) gerandomiseerd naar het krijgen van onderhoudsdoses van semaglutide 14 mg, semaglutide 25 mg of semaglutide 50 mg eenmaal daags.
*DPP-4-remmers werden gestaakt bij randomisatie.

Behandeling met semaglutide 25 mg en 50 mg eenmaal daags was superieur in het verlagen van HbA_{1c} en lichaamsgewicht in vergelijking met semaglutide 14 mg (zie tabel 9). Week 68-gegevens onderschrijven een aanhoudend effect van oraal semaglutide 14 mg, 25 mg en 50 mg op HbA_{1c} en lichaamsgewicht (zie afbeelding 1).



Afbeelding 1 Gemiddeld HbA_{1c} en gemiddeld lichaamsgewicht (kg) vanaf uitgangswaarde tot en met week 68

Tabel 9 Resultaten van een 52 weken durende studie van semaglutide 25 mg en 50 mg vergeleken met semaglutide 14 mg (PIONEER PLUS)

	Semaglutide 14 mg[2] (Bio-equivalent aan 9 mg)	**Semaglutide 25 mg**	**Semaglutide 50 mg**
Volledige analyseset (n)	536	535	535
Week 52			
HbA_{1c} (%)			
Uitgangswaarde	8,9	9,0	8,9
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde[1]	-1,5	-1,8	-2,0
Verschil t.o.v. Rybelsus 14 mg [1] [95%-BI]		-0,27 [-0,42; -0,12]*	-0,53 [-0,68: -0,38]*
Patiënten (%) die een HbA_{1c} < 7,0% bereikten	39,0§	50,5§	63,0§
Patiënten (%) die een HbA_{1c} < 6,5% bereikten	25,8§	39,6§	51,2§
Nuchtere plasmaglucose (FPG) (mmol/l)			
Uitgangswaarde	10,8	11,0	10,8
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde[1]	-2,3	-2,8	-3,2
Verschil t.o.v. Rybelsus 14 mg[1] [95%-BI]		-0,46 [-0,79; -0,13]§	-0,82 [-1,15; -0,49]§
Lichaamsgewicht (kg)			
Uitgangswaarde	96,4	96,6	96,1
Wijziging t.o.v. uitgangswaarde[1]	-4,4	-6,7	-8,0
Verschil t.o.v. Rybelsus 14 mg[1] [95%-BI]		-2,32 [-3,11: -1,53]*	-3,63 [-4,42; -2,84]*

[1] Ongeacht of de behandeling werd gestaakt of met rescuemedicatie werd gestart (pattern mixture-model met multipele imputatie). * $p < 0,001$ (ongecorrigeerd 2-zijdig) voor superioriteit, gecorrigeerd voor multipliciteit. § $p < 0,05$, niet gecorrigeerd voor multipliciteit); voor 'Patiënten die een HbA_{1c} < 7,0% bereikten' is de p-waarde voor de odds ratio. [2] Bio-equivalentie is bevestigd tussen 9 mg en 14 mg doses, zie rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen.

Cardiovasculaire uitkomsten

SOUL: cardiovasculaire uitkomsten-studie bij patiënten met diabetes type 2

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde, *event-driven* studie werden 9.650 patiënten van 50 jaar of ouder met diabetes type 2 en hoog vasculair

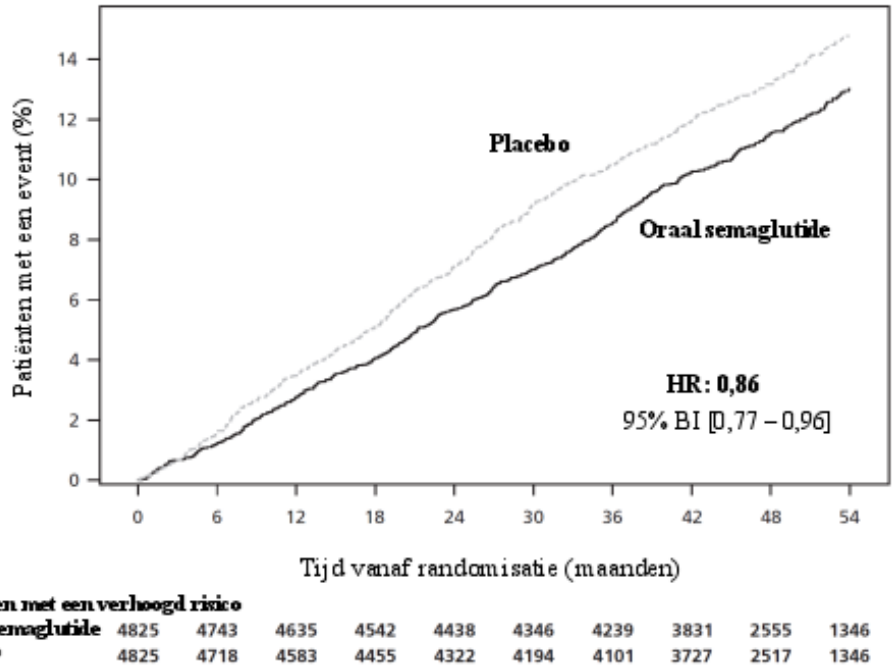
risico, gedefinieerd als het hebben van vastgestelde cardiovasculaire ziekte en/of chronische nierziekte, gerandomiseerd naar semaglutide 14 mg (bio-equivalent aan semaglutide 9 mg) eenmaal per dag of placebo eenmaal per dag toegevoegd aan de standaardbehandeling.

In totaal hadden 5.468 patiënten (56,7%) vastgestelde cardiovasculaire ziekte zonder chronische nierziekte, 1.241 (12,9%) hadden alleen chronische nierziekte en 2.620 (27,2%) hadden zowel cardiovasculaire ziekte als nierziekte. De gemiddelde leeftijd bij aanvang was 66,1 jaar, en 71,1% van de patiënten was man. De gemiddelde duur van diabetes was 15,4 jaar, de gemiddelde HbA_{1c} was 8,0%, de gemiddelde BMI was 31,1 kg/m², en de gemiddelde eGFR was 73,8 ml/min/1,73 m². De medische voorgeschiedenis omvatte beroerte (15,4%), myocardinfarct (40,0%) en perifeer arterieel vaatlijden (15,7%). Bij aanvang werd 26,9% van de patiënten behandeld met natrium-glucose-cotransporter 2-(SGLT2) remmers.

Het primaire eindpunt was de tijd vanaf randomisatie tot het eerste optreden van een ernstig cardiovasculair event (*major cardiovascular event*; MACE): cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte. Het primaire eindpunt, de tijd tot eerste MACE, deed zich voor bij 1.247 van de 9.650 geïncludeerde patiënten. Van de 4.825 patiënten behandeld met semaglutide werden 579 eerste MACE (12,0%) geregistreerd, vergeleken met 668 eerste MACE (13,8%) onder de 4.825 patiënten behandeld met placebo.

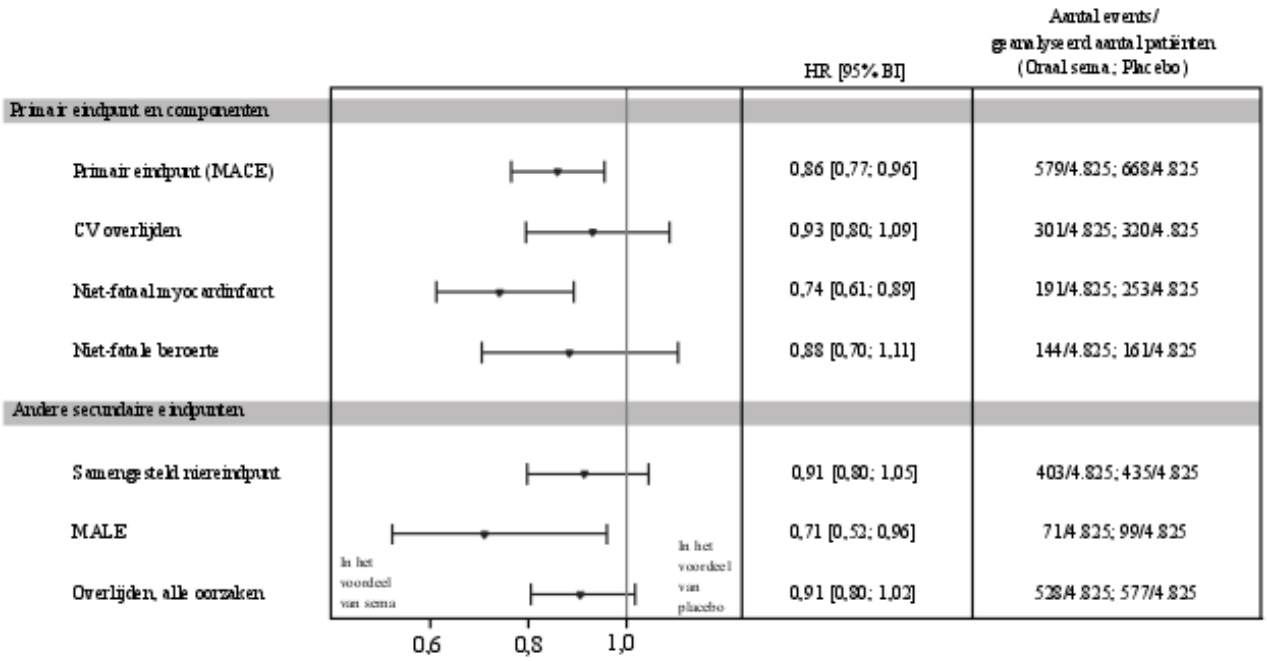
Superioriteit van semaglutide versus placebo voor MACE werd bevestigd met een hazardratio van 0,86 [0,77; 0,96] [95%-BI], wat overeenkomt met een relatieve risicoreductie in MACE van 14% (zie Afbeelding 2). De reductie van MACE met semaglutide was consistent tussen subgroepen van leeftijd, geslacht, ras, etniciteit, BMI bij aanvang of het niveau van nierfunctie-insufficiëntie.

Analyse van het eerste samengestelde nier-event (het eerste bevestigende secundaire eindpunt) resulteerde in een hazardratio van 0,91 [0,80; 1,05] [95%-BI].



Gegevens uit de studieperiode. Schattingen van de cumulatieve incidentie zijn gebaseerd op de tijd vanaf randomisatie tot de eerste EAC-bevestigde MACE met niet-CV-sterfte gemodelleerd als concurrerend risico met behulp van de Aalen-Johansen-*estimator*. Personen zonder relevante voorvallen werden gecensureerd aan het einde van hun observatieperiode tijdens het onderzoek. De tijd vanaf randomisatie tot de eerste MACE werd geanalyseerd met behulp van een Cox proportioneel risicomodel met behandeling als categorische vaste factor. De hazardratio en het betrouwbaarheidsinterval zijn aangepast voor het groepssequentiële ontwerp met behulp van de waarschijnlijkheidsratio-ordening.
CV: cardiovasculair, EAC: onafhankelijke beoordelingscommissie (*event adjudication committee*), MACE: ernstig cardiovasculair event.

Afbeelding 2: Tijd vanaf randomisatie tot de eerste MACE cumulatieve incidentie functieplot



Gegevens uit de studieperiode en gebaseerd op een volledige analyseset. De tijd vanaf randomisatie tot de eerste MACE werd geanalyseerd met behulp van een Cox proportioneel risicomodel met behandeling als categorische vaste factor. Personen zonder relevante voorvallen werden gecensureerd aan het einde van hun observatieperiode tijdens het onderzoek. De hazardratio en het betrouwbaarheidsinterval zijn aangepast voor het groepssequentiële ontwerp met behulp van de waarschijnlijkheidsratio-ordening. CV overlijden bevat zowel cardiovasculair overlijden als overlijden waarvan de doodsoorzaak onbekend is.
HR: hazardratio, BI: betrouwbaarheidsinterval, CV: cardiovasculair, MI: myocardinfarct.
Samengesteld niereindpunt: eindpunt bestaande uit cardiovasculair overlijden, overlijden door nierfalen, aanvang van aanhoudende ≥ 50% reductie van de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (CKD-EPI) vergeleken met de uitgangswaarde, aanvang van aanhoudende eGFR (CKD-EPI) < 15 ml/min/1,73 m^2 of aanvang van chronische niervervangende therapie (dialyse of niertransplantatie).
MALE: ernstig ledematen-event; samengesteld eindpunt bestaande uit ziekenhuisopname door acute of chronische ledemaatischemie.

Afbeelding 3: Behandelingseffect voor het primaire eindpunt, de componenten ervan en andere secundaire eindpunten (SOUL)

PIONEER 6: Cardiovasculaire uitkomstenstudie bij patiënten met diabetes mellitus type 2
In een dubbelblinde studie (PIONEER 6) werden 3.183 patiënten van 50 jaar of ouder met diabetes mellitus type 2 en hoog cardiovasculair risico gerandomiseerd naar semaglutide 14 mg eenmaal daags of placebo, beide als aanvulling op de standaardbehandeling. De mediane observatieperiode was 16 maanden. PIONEER 6 was een pre-approval CVOT dat was ontworpen om de CV-veiligheid vast te stellen.

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

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

Lichaamsgewicht

Aan het einde van de behandeling had 27-65,7% van de patiënten met semaglutide een gewichtsverlies van ≥ 5% bereikt en 6-34,7% een gewichtsverlies van ≥ 10%, vergeleken met respectievelijk 12-39% en 2-8% met de actieve comparators.

In de cardiovasculaire uitkomstenstudie SOUL werd een afname van het lichaamsgewicht van baseline tot en met week 104 waargenomen bij semaglutide versus placebo, naast de standaardbehandeling (4,22 kg versus -1,27 kg).

Bloeddruk

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

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er bestaan twee formuleringen van de semaglutide tabletten:

- 1,5 mg, 4 mg en 9 mg (ronde tabletten)

- 3 mg, 7 mg en 14 mg (ovale tabletten)

Vergelijkbare werkzaamheid en veiligheid kunnen worden verwacht voor beide formuleringen. Bio-equivalente doses van de twee formuleringen worden weergegeven in de tabel hieronder.

Tabel 10 Twee orale formuleringen met gelijk effect

Dosis	**Eén ronde tablet**		**Eén ovale tablet**
Startdosis	1,5 mg	Effect gelijk aan	3 mg
Onderhoudsdoses	4 mg	Effect gelijk aan	7 mg
	9 mg	Effect gelijk aan	14 mg

Absorptie

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

De farmacokinetiek van semaglutide is uitvoerig beschreven bij gezonde personen en patiënten met diabetes type 2. De maximale plasmaconcentratie van oraal semaglutide werd ongeveer 1 uur na toediening bereikt. Steady-state blootstelling werd bereikt na 4-5 weken bij eenmaal daagse toediening. Bij patiënten met diabetes type 2 waren de gemiddelde concentraties bij steady state ongeveer zoals hieronder vermeld:
7 mg: de gemiddelde concentratie was 7 nmol/l, waarbij 90% van de personen die werden behandeld met semaglutide 7 mg een gemiddelde concentratie had tussen 2 en 22 nmol/l.
14 mg: de gemiddelde concentratie was 15 nmol/l, waarbij 90% van de personen die werden behandeld met semaglutide 14 mg een gemiddelde concentratie had tussen 4 en 45 nmol/l.
25 mg: de gemiddelde concentratie was 47 nmol/l, waarbij 90% van de personen die werden behandeld met semaglutide 25 mg een gemiddelde concentratie had tussen 11 en 142 nmol/l.
50 mg: de gemiddelde concentratie was 92 nmol/l, waarbij 90% van de personen die werden behandeld met semaglutide 50 mg een gemiddelde concentratie had tussen 23 en 279 nmol/l.

De systemische blootstelling aan semaglutide nam dosisproportioneel toe binnen formuleringen (d.w.z. tussen 7 mg en 14 mg, en tussen 25 mg en 50 mg), met een hogere biologische beschikbaarheid voor de sterktes 25 en 50 mg.

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

De geschatte biologische beschikbaarheid van semaglutide bedraagt na orale toediening ongeveer 1% voor de sterktes 3 mg, 7 mg en 14 mg en maximaal 2% voor de sterktes 25 mg en 50 mg. De variabiliteit van de absorptie tussen personen was hoog (de coëfficiënt van de variatie was ongeveer 100%). De schatting van de variabiliteit in biologische beschikbaarheid binnen een persoon was niet betrouwbaar.

De absorptie van semaglutide wordt verminderd bij gelijktijdige inname met voedsel of grote hoeveelheden water. Er zijn verschillende doseerschema's voor semaglutide onderzocht. Studies tonen aan dat een langere nuchtere periode pre- en postdosis resulteert in hogere absorptie (zie rubriek 4.2).

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

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

Specifieke patiëntgroepen

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

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

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

Lichaamsgewicht
Lichaamsgewicht had invloed op de blootstelling aan semaglutide. Een hoger lichaamsgewicht ging gepaard met een lagere blootstelling. Semaglutide bood adequate systemische blootstelling voor het lichaamsgewichtbereik van 40-212 kg dat werd geëvalueerd in de klinische studies.

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

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

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

Pediatrische patiënten

Semaglutide is niet onderzocht bij pediatrische patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

3 mg, 7 mg en 14 mg:
Natriumsalcaprozaat
Povidon K90
Cellulose, microkristallijn
Magnesiumstearaat

25 mg en 50 mg:
Natriumsalcaprozaat
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 mg: 2 jaar.
7 mg: 30 maanden.
14 mg: 30 maanden.
25 mg: 3 jaar.
50 mg: 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen (alu/alu).
Verpakkingsgrootten van: 10, 30, 60, 90 en 100 tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

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

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

EU/1/20/1430/001
EU/1/20/1430/002
EU/1/20/1430/003
EU/1/20/1430/004
EU/1/20/1430/005
EU/1/20/1430/006
EU/1/20/1430/007
EU/1/20/1430/008
EU/1/20/1430/009
EU/1/20/1430/010
EU/1/20/1430/011
EU/1/20/1430/012
EU/1/20/1430/013
EU/1/20/1430/014
EU/1/20/1430/015
EU/1/20/1430/031
EU/1/20/1430/032
EU/1/20/1430/033
EU/1/20/1430/034
EU/1/20/1430/035
EU/1/20/1430/036
EU/1/20/1430/037
EU/1/20/1430/038
EU/1/20/1430/039
EU/1/20/1430/040

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03 april 2020
Datum van laatste verlenging: 22 november 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2026

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