1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Wegovy® 0,25 mg Injektionslösung im Fertigpen
Wegovy® 0,5 mg Injektionslösung im Fertigpen
Wegovy® 1 mg Injektionslösung im Fertigpen
Wegovy® 1,7 mg Injektionslösung im Fertigpen
Wegovy® 2,4 mg Injektionslösung im Fertigpen
Wegovy® 7,2 mg Injektionslösung im Fertigpen
Wegovy® 0,25 mg FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen
Wegovy® 0,5 mg FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen
Wegovy® 1 mg FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen
Wegovy® 1,7 mg FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen
Wegovy® 2,4 mg FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen
Wegovy® 0,25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Wegovy® 0,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Wegovy® 1 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Wegovy® 1,7 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Wegovy® 2,4 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Fertigpen, Einzeldosis

Wegovy® 0,25 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Einzeldosis-Fertigpen enthält 0,25 mg Semaglutid* in 0,5 ml Lösung. 1 ml Lösung enthält 0,5 mg Semaglutid*.

Wegovy® 0,5 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Einzeldosis-Fertigpen enthält 0,5 mg Semaglutid* in 0,5 ml Lösung. 1 ml Lösung enthält 1 mg Semaglutid*.

Wegovy® 1 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Einzeldosis-Fertigpen enthält 1 mg Semaglutid* in 0,5 ml Lösung. 1 ml Lösung enthält 2 mg Semaglutid*.

Wegovy® 1,7 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Einzeldosis-Fertigpen enthält 1,7 mg Semaglutid* in 0,75 ml Lösung. 1 ml Lösung enthält 2,27 mg Semaglutid*.

Wegovy® 2,4 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Einzeldosis-Fertigpen enthält 2,4 mg Semaglutid* in 0,75 ml Lösung. 1 ml Lösung enthält 3,2 mg Semaglutid*.

Wegovy® 7,2 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Einzeldosis-Fertigpen enthält 7,2 mg Semaglutid* in 0,75 ml Lösung. 1 ml Lösung enthält 9,6 mg Semaglutid*.

Fertigpen, FlexTouch®

Wegovy® 0,25 mg FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 1 mg Semaglutid* in 1,5 ml Lösung. 1 ml Lösung enthält 0,68 mg Semaglutid*. Ein Fertigpen enthält 4 Dosen zu 0,25 mg.

Wegovy® 0,5 mg FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen

1,5 ml: Jeder Fertigpen enthält 2 mg Semaglutid* in 1,5 ml Lösung. 1 ml Lösung enthält 1,34 mg Semaglutid*. Ein Fertigpen enthält 4 Dosen zu 0,5 mg.

3 ml: Jeder Fertigpen enthält 2 mg Semaglutid* in 3 ml Lösung. 1 ml Lösung enthält 0,68 mg Semaglutid*. Ein Fertigpen enthält 4 Dosen zu 0,5 mg.

Wegovy® 1 mg FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 4 mg Semaglutid* in 3 ml Lösung. 1 ml Lösung enthält 1,34 mg Semaglutid*. Ein Fertigpen enthält 4 Dosen zu 1 mg.

Wegovy® 1,7 mg FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 6,8 mg Semaglutid* in 3 ml Lösung. 1 ml Lösung enthält 2,27 mg Semaglutid*. Ein Fertigpen enthält 4 Dosen zu 1,7 mg.

Wegovy® 2,4 mg FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 9,6 mg Semaglutid* in 3 ml Lösung. 1 ml Lösung enthält 3,2 mg Semaglutid*. Ein Fertigpen enthält 4 Dosen zu 2,4 mg.

Fertigspritze

Wegovy® 0,25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 0,25 mg Semaglutid* in 0,5 ml Lösung. 1 ml Lösung enthält 0,5 mg Semaglutid*.

Wegovy® 0,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 0,5 mg Semaglutid* in 0,5 ml Lösung. 1 ml Lösung enthält 1 mg Semaglutid*.

Wegovy® 1 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 1 mg Semaglutid* in 0,5 ml Lösung. 1 ml Lösung enthält 2 mg Semaglutid*.

Wegovy® 1,7 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 1,7 mg Semaglutid* in 0,75 ml Lösung. 1 ml Lösung enthält 2,27 mg Semaglutid*.

Wegovy® 2,4 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 2,4 mg Semaglutid* in 0,75 ml Lösung. 1 ml Lösung enthält 3,2 mg Semaglutid*.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)
Klare und farblose oder nahezu farblose isotonische Lösung; pH = 7,4.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Wegovy® wird als Ergänzung zu einer kalorienreduzierten Ernährung und verstärkter körperlicher Aktivität zur Gewichtsregulierung, einschließlich Gewichtsabnahme und Gewichtserhaltung, bei erwachsenen Patienten angewendet mit einem Ausgangs-Body-Mass-Index (BMI) von:

- ≥ 30 kg/m² (Adipositas) oder
- ≥ 27 kg/m² bis < 30 kg/m² (Übergewicht), bei denen mindestens eine gewichtsbedingte Begleiterkrankung, wie z. B. Fehlregulation der glykämischen Kontrolle (Prädiabetes oder Diabetes mellitus Typ 2), Hypertonie, Dyslipidämie, obstruktive Schlafapnoe oder Herz-Kreislauf-Erkrankung vorliegt.

Für Studienergebnisse hinsichtlich der kardiovaskulären Risikoreduktion, adipositasbedingte Herzinsuffizienz sowie untersuchte Populationen siehe Abschnitt 5.1.

Jugendliche (≥ 12 Jahre)

Wegovy® wird als Ergänzung zu einer kalorienreduzierten Ernährung und verstärkter körperlicher Aktivität zur Gewichtsregulierung bei Jugendlichen im Alter von 12 Jahren oder älter angewendet bei:

- Adipositas* und
- Körpergewicht über 60 kg.

Die Behandlung mit Wegovy® sollte abgebrochen und neu bewertet werden, wenn die jugendlichen Patienten ihren BMI nach 12 Wochen mit 2,4 mg oder der maximal vertragenen Dosis nicht um mindestens 5 % gesenkt haben.

* Adipositas (BMI-Perzentile ≥ 95) gemäß den geschlechts- und altersspezifischen BMI-Wachstumstabellen (CDC.gov) (siehe Tabelle 1).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 2

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die Erhaltungsdosis von 2,4 mg Semaglutid einmal wöchentlich wird ausgehend von einer Anfangsdosis von 0,25 mg erreicht. Um die Wahrscheinlichkeit von gastrointestinalen Symptomen zu verringern, sollte die Dosis über einen Zeitraum von 16 Wochen auf eine Erhaltungsdosis von 2,4 mg einmal wöchentlich erhöht werden (siehe Tabelle 2).

Falls notwendig, kann nach mindestens 4 Wochen mit einer Dosis von 2,4 mg die Dosis bei Erwachsenen mit einem BMI ≥ 30 kg/m² zu Beginn der Behandlung auf 7,2 mg einmal wöchentlich erhöht werden. Wenn bei einer Dosis von 7,2 mg keine weitere klinische Verbesserung des Körpergewichts beobachtet wird, sollte die Dosis auf 2,4 mg einmal wöchentlich reduziert werden.
Bei erheblichen gastrointestinalen Symptomen kann eine Verzögerung der Dosiseskalation oder eine Senkung auf die vorherige Dosis erwogen werden, bis sich die Symptome gebessert haben.

Tabelle 1 BMI-Cut-off-Punkte für Adipositas (BMI-Perzentile ≥ 95) nach Geschlecht und Alter für pädiatrische Patienten im Alter von 12 Jahren und älter (CDC-Kriterien)

Alter (Jahre)	BMI-Perzentile (kg/m²) bei 95	
	Männlich	Weiblich
12	24,2	25,2
12,5	24,7	25,7
13	25,1	26,3
13,5	25,6	26,8
14	26,0	27,2
14,5	26,4	27,7
15	26,8	28,1
15,5	27,2	28,5
16	27,5	28,9
16,5	27,9	29,3
17	28,2	29,6
17,5	28,6	30,0

Tabelle 2 Dosiseskalationsschema

Dosiseskalation	Wöchentliche Dosis
Woche 1 – 4	0,25 mg
Woche 5 – 8	0,5 mg
Woche 9 – 12	1 mg
Woche 13 – 16	1,7 mg
Erhaltungsdosis	2,4 mg
Erhaltungsdosis	7,2 mg

Umstellung von oralem auf subkutanes Semaglutid

Die Wirkung eines Wechsels zwischen oralem und subkutanem Semaglutid kann nur schwer vorausgesagt werden, da orales Semaglutid im Vergleich zu subkutanem Semaglutid eine höhere pharmakokinetische Variabilität in der Resorption aufweist.

Patienten, die mit oralem Semaglutid 25 mg einmal täglich behandelt werden, können auf subkutanes Semaglutid 2,4 mg einmal wöchentlich umgestellt werden. Die Patienten können mit subkutanem Semaglutid einen Tag nach ihrer letzten Dosis von oralem Semaglutid (Wegovy® Tablette) beginnen.

Jugendliche

Für Jugendliche im Alter von 12 Jahren oder älter ist das gleiche Dosiseskalationsschema wie für Erwachsene anzuwenden (siehe Tabelle 2). Die Dosis sollte bis auf 2,4 mg (Erhaltungsdosis) oder bis zum Erreichen der maximal vertragenen Dosis erhöht werden. Höhere wöchentliche Dosen als 2,4 mg werden nicht empfohlen.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Das Risiko einer Hypoglykämie kann durch eine Verringerung der Dosis von Sulfonylharnstoff oder Insulin zu Beginn der Behandlung mit Semaglutid gesenkt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Ausgelassene Dosis

Falls eine Dosis ausgelassen wurde, sollte sie so bald wie möglich und innerhalb von 5 Tagen nach dem ursprünglichen Dosistermin verabreicht werden. Wenn mehr als 5 Tage vergangen sind, sollte die ausgelassene Dosis übersprungen werden und die nächste Dosis sollte am regulären, geplanten Tag verabreicht werden. In jedem Fall können Patienten anschließend ihr regelmäßiges, einmal wöchentliches Dosierungsschema wiederaufnehmen. Werden mehrere Dosen ausgelassen, sollte eine Verringerung der Anfangsdosis für die Wiederaufnahme der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre alt)
Eine Dosisanpassung aufgrund des Alters ist nicht erforderlich. Bei Patienten ≥ 85 Jahre sind die therapeutischen Erfahrungen begrenzt.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur begrenzt Erfahrungen mit der Anwendung von Semaglutid bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion vor. Semaglutid wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), einschließlich Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, empfohlen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A) oder mittelschwerer (Child-Pugh B) Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur begrenzt Erfahrungen mit der Anwendung von Semaglutid bei Patienten mit schwerer (Child-Pugh C) Einschränkung der Leberfunktion vor. Semaglutid muss bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4. und 5.2).

Kinder und Jugendliche
Für Jugendliche im Alter von 12 Jahren oder älter ist keine Dosisanpassung erforderlich. Dosierungen über 2,4 mg werden nicht empfohlen.
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Semaglutid bei Kindern unter 12 Jahren sind noch nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Wegovy® als Injektionslösung wird einmal wöchentlich zu einem beliebigen Zeitpunkt zu oder unabhängig von den Mahlzeiten angewendet.

Es wird subkutan in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarm injiziert. Die Injektionsstelle kann gewechselt werden. Es darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Die 7,2 mg Dosis kann entweder als eine Injektion von 7,2 mg oder, je nach Injektionsgerät, als drei Injektionen von jeweils 2,4 mg verabreicht werden. Die drei Injektionen von jeweils 2,4 mg können an derselben Körperregion verabreicht werden, sollten jedoch mindestens 5 cm voneinander entfernt sein.

Der Tag der wöchentlichen Anwendung kann bei Bedarf gewechselt werden, solange die Zeit zwischen den Dosen mindestens 3 Tage (> 72 Stunden) beträgt. Nach der Auswahl eines neuen Verabreichungstages ist die einmal wöchentliche Dosierung fortzusetzen.

Bei der Verabreichung von Wegovy® mit einem Fertigpen zum Einmalgebrauch wird der Pen fest gegen die Haut gedrückt, bis der gelbe Balken zum Stillstand gekommen ist. Die Injektion dauert etwa 5 – 10 Sekunden.

Die Patienten sollten angewiesen werden, vor der Anwendung des Arzneimittels sorgfältig die in der Packungsbeilage enthaltene Bedienungsanleitung zu lesen.

Für weitere Informationen vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

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.

Aspiration in Verbindung mit Vollnarkose oder tiefer Sedierung

Bei Patienten, die GLP-1-Rezeptor-Agonisten erhielten und sich einer Vollnarkose oder einer tiefen Sedierung unterzogen, wurden Fälle von Aspirationspneumonie berichtet. Daher sollte das erhöhte Risiko von verbliebenen Resten von Mageninhalt aufgrund einer verzögerten Magenentleerung (siehe Abschnitt 4.8) bedacht werden vor der Durchführung von Eingriffen mit Vollnarkose oder tiefer Sedierung.

Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt und Dehydrierung

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten kann mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden sein. Dies sollte bei der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion berücksichtigt werden, da Übelkeit, Erbrechen und Durchfall zu Dehydrierung führen können, die in seltenen Fällen zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen kann (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die mit Semaglutid behandelt werden, müssen auf das poten-

zielle Risiko einer Dehydrierung im Zusammenhang mit gastrointestinalen Nebenwirkungen hingewiesen werden und Vorkehrungen gegen Flüssigkeitsverlust treffen.

Akute Pankreatitis

Akute Pankreatitis wurde unter der Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). 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.
Wenn keine anderen Anzeichen und Symptome einer akuten Pankreatitis vorliegen, sind erhöhte Pankreasenzymwerte allein nicht aussagekräftig für eine akute Pankreatitis.

Nichtarteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION)

Daten aus epidemiologischen Studien deuten auf ein erhöhtes Risiko für nichtarteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION) während der Behandlung mit Semaglutid hin. Es gibt kein bestimmtes Zeitintervall, in dem sich eine NAION nach Beginn der Behandlung entwickeln kann. Bei plötzlichem Verlust des Sehvermögens sollte eine augenärztliche Untersuchung erfolgen, falls eine NAION bestätigt wird, sollte die Behandlung mit Semaglutid abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Semaglutid darf nicht als Ersatz für Insulin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 verwendet werden.

Semaglutid darf nicht in Kombination mit einem anderen GLP-1-Rezeptoragonisten angewendet werden. Dies wurde nicht untersucht und ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Überdosierung wird als wahrscheinlich erachtet.

Hypoglykämie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Es ist bekannt, dass Insulin und Sulfonylharnstoff Hypoglykämien hervorrufen. Patienten, die mit Semaglutid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin behandelt werden, können ein erhöhtes Risiko für eine Hypoglykämie haben. Das Risiko einer Hypoglykämie kann durch Reduktion der Sulfonylharnstoff- oder der Insulindosis bei Beginn der Behandlung mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten gesenkt werden.

Diabetische Retinopathie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Bei Patienten mit diabetischer Retinopathie, die mit Semaglutid behandelt werden, wurde ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Komplikationen der diabetischen Retinopathie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine rasche Verbesserung der Blutzuckerkontrolle war mit einer vorübergehenden Verschlechterung der diabetischen Retinopathie assoziiert, jedoch können andere Mechanismen nicht ausgeschlossen werden. Patienten mit diabetischer Retinopathie, die Semaglutid erhalten, sind engmaschig zu überwachen und gemäß klinischer Leitlinien zu behandeln. Es liegen keine Erfahrungen mit Wegovy® bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unkontrollierter oder potenziell instabiler diabetischer Retinopathie vor. Die Behandlung mit Wegovy® wird für diese Patienten nicht empfohlen.

Patienten mit Gastroparese

Bei Patienten, die mit Semaglutid behandelt werden und an Gastroparese leiden, kann es zu schwereren oder schwerwiegenderen gastrointestinalen Nebenwirkungen kommen. Semaglutid sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden und Semaglutid wird nicht empfohlen, wenn die Gastroparese schwerwiegend ist (siehe Abschnitt 4.8).

Nicht untersuchte Populationen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Wegovy® wurden nicht untersucht bei Patienten:
- die mit anderen Produkten für das Gewichtsmanagement behandelt werden,
- mit Diabetes mellitus Typ 1,
- mit schwerer Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2),
- mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion und metabolischer Dysfunktion-assoziierter Steatohepatitis (MASH),
- mit Herzinsuffizienz des New York Heart Association (NYHA)-Stadium IV.

Eine Anwendung wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit Wegovy® bei Patienten:
- im Alter von mindestens 85 Jahren oder mehr (siehe Abschnitt 4.2),
- mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2),
- mit entzündlicher Darmerkrankung.

Eine Anwendung bei diesen Patienten muss mit Vorsicht erfolgen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Semaglutid verzögert die Magenentleerung und kann möglicherweise die Resorption von gleichzeitig oral verabreichten Arzneimitteln beeinflussen. Bei 2,4 mg Semaglutid wurde keine klinisch relevante Wirkung auf die Geschwindigkeit der Magenentleerung beobachtet, was wahrscheinlich auf einen Toleranzeffekt zurückzuführen ist. Die Wirkung von Semaglutid 7,2 mg auf die Magenentleerungsgeschwindigkeit wurde nicht untersucht. Semaglutid sollte bei Patienten unter oralen Arzneimitteln, die eine rasche gastrointestinale Resorption erfordern, mit Vorsicht angewendet werden.

Paracetamol

Semaglutid verzögert die Geschwindigkeit der Magenentleerung, was anhand der Pharmakokinetik von Paracetamol mit einem standardisierten Mahlzeitentest festgestellt wurde. Die $AUC_{0-60\ min}$ und C_{max} von Paracetamol waren nach der gleichzeitigen Gabe von 1 mg Semaglutid um 27 % bzw. 23 % vermindert. Die Gesamtexposition gegenüber Paracetamol ($AUC_{0-5\ h}$) blieb unverändert. Bei Semaglutid wurde keine klinisch relevante Wirkung auf Paracetamol beobachtet. Es ist keine Dosisanpassung von Paracetamol erforderlich, wenn es gemeinsam mit Semaglutid angewendet wird.

Orale Kontrazeptiva

Eine verminderte Wirkung oraler Kontrazeptiva durch Semaglutid wird nicht erwartet. Semaglutid veränderte die Gesamtexposition gegenüber Ethinylestradiol und Levonorgestrel nicht in klinisch relevantem Maß, wenn ein orales Kombinationsarzneimittel zur Kontrazeption (0,03 mg Ethinylestradiol/0,15 mg Levonorgestrel) gemeinsam mit Semaglutid angewendet wurde. Die Exposition gegenüber Ethinylestradiol wurde nicht beeinflusst; bei der Exposition gegenüber Levonorgestrel im Steady State wurde ein Anstieg um 20 % beobachtet. Die C_{max} wurde bei keinem der Wirkstoffe beeinflusst.

Atorvastatin

Nach Gabe einer Einzeldosis von 40 mg Atorvastatin veränderte Semaglutid die Gesamtexposition gegenüber Atorvastatin nicht. Die C_{max} von Atorvastatin war um 38 % verringert. Dies wurde als nicht klinisch relevant eingestuft.

Digoxin

Nach Gabe einer Einzeldosis von 0,5 mg Digoxin veränderte Semaglutid die Gesamtexposition oder die C_{max} von Digoxin nicht.

Metformin

Bei Gabe von 500 mg Metformin zweimal täglich über 3,5 Tage veränderte Semaglutid die Gesamtexposition oder die C_{max} von Metformin nicht.

Warfarin und andere Cumarin-Derivate

Nach Gabe einer Einzeldosis von 25 mg Warfarin veränderte Semaglutid die Gesamtexposition oder die C_{max} von R- und S-Warfarin nicht, und die pharmakodynamischen Wirkungen von Warfarin wurden, gemessen am INR-Wert (*International Normalised Ratio*), 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.

Kinder und Jugendliche

Studien zu Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter wird empfohlen, während der Behandlung mit Semaglutid eine Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen nur begrenzte Daten aus der 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 ist Semaglutid in die Muttermilch übergegangen. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Wegovy® darf 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.

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 im Zeitraum der Dosiseskalation auftreten. Das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen sollten mit Vorsicht ausgeübt werden, wenn Schwindel auftritt.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Wird Semaglutid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin angewendet, sollten die Patienten angewiesen werden, Maßnahmen zur Hypoglykämievermeidung bei der Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen zu ergreifen (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Durchfall, Obstipation, Abdominalschmerzen und Erbrechen. Diese Nebenwirkungen traten vor allem in der Dosiseskalationsphase auf (siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3 sind Nebenwirkungen bei Erwachsenen aufgeführt, die in klinischen Studien und Meldungen nach der Markteinführung ermittelt wurden. Die Häufigkeiten basieren, sofern nicht anders angegeben, auf einem Pool der vier Phase-3a-Studien (STEP 1 – 4), in denen 2 650 erwachsene Patienten mit Wegovy® behandelt wurden. Die Studiendauer betrug 68 Wochen.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Im Verlauf des 68-wöchigen Studienzeitraums traten unter der Behandlung mit Semaglutid bei 43,9 % der Patienten Übelkeit (16,1 % unter Placebo), bei 29,7 % Durchfall

Tabelle 3 Nebenwirkungen

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische Reaktion		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hypoglykämie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2[a]				
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen[b]	Schwindelgefühl[b] Dysgeusie[b,c] Dysästhesie[a, c, f, g]				
Augenerkrankungen		Diabetische Retinopathie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2[a]			Nichtarteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION)	
Herzerkrankungen			Erhöhte Herzfrequenz[a,c]			
Gefäßerkrankungen			Hypotonie Orthostatische Hypotonie			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen[a,b] Durchfall[a,b] Obstipation[a,b] Übelkeit[a,b] Abdominalschmerzen[b,c]	Gastritis[b,c] Gastroösophageale Refluxkrankheit[b] Dyspepsie[b] Eruktation[b] Flatulenz[b] Abdominelles Spannungsgefühl[b]	Akute Pankreatitis[a] Verzögerte Magenentleerung			Darmverschluss[c,d,e]
Leber- und Gallenerkrankungen		Cholelithiasis[a]				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Haarausfall[a]		Angioödem		

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erschöpfung[b,c]	Reaktionen an der Injektionsstelle[c]				
Untersuchungen			Erhöhte Amylase[c] Erhöhte Lipase[c]			

a) Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten
b) hauptsächlich während der Dosiseskalation beobachtet
c) Gruppierte bevorzugte Bezeichnungen
d) aus Berichten nach der Markteinführung
e) Sammelbegriff für die bevorzugten Bezeichnungen (PTs, *preferred terms*) Darmobstruktion, Ileus, Dünndarmobstruktion
f) Die Häufigkeit basiert auf dem 3a-Programm. Bei einer Dosis von 7,2 mg wurde eine erhöhte Häufigkeit beobachtet. Weitere Informationen finden Sie unter der Überschrift „Dysästhesie“ weiter unten
g) Sammelbegriff für die bevorzugten Bezeichnungen (PTs, *preferred terms*) Dysästhesie, Hyperästhesie, Parästhesie, Brennendes Gefühl der Haut, Hautschmerzen, Empfindliche Haut, Hautbeschwerden, Sensibilisierung der Haut, Allodynie und Hyperpathie

(15,9 % unter Placebo), bei 24,5 % Erbrechen (6,3 % unter Placebo) und bei 19,7 % (10 % unter Placebo) Abdominalschmerzen auf. Die meisten Ereignisse waren leicht bis mittelschwer und von kurzer Dauer. Obstipation trat bei 24,2 % der mit Semaglutid behandelten Patienten auf (11,1 % bei Placebo) und war leicht bis mittelschwer und von längerer Dauer. Bei Patienten, die mit Semaglutid behandelt wurden, betrug die mittlere Dauer der Übelkeit 8 Tage, des Erbrechens 2 Tage, des Durchfalls 3 Tage und der Obstipation 47 Tage.

Bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR ≥ 30 bis < 60 ml/min/1,73 m^2) können unter der Behandlung mit Semaglutid mehr gastrointestinale Beschwerden auftreten.

Die gastrointestinalen Ereignisse führten bei 4,3 % der Patienten zu einem dauerhaften Absetzen der Behandlung.

Bei Patienten mit Gastroparese können schwerere oder schwerwiegendere gastrointestinale Auswirkungen auftreten, wenn sie mit Semaglutid behandelt werden.

Akute Pankreatitis

Die Häufigkeit von bestätigten Fällen akuter Pankreatitis, die in klinischen Studien der Phase 3a gemeldet wurden, lag bei 0,2 % für Semaglutid beziehungsweise bei < 0,1 % für Placebo. In SELECT, der kardiovaskulären Endpunktstudie, betrug die Häufigkeit für unabhängig bestätigte akute Pankreatitis 0,2 % für Semaglutid und 0,3 % für Placebo.

Akute Gallensteinerkrankung/Cholelithiasis

Unter Behandlung mit Semaglutid wurde Cholelithiasis in klinischen Studien der Phase 3a bei 1,6 % der Patienten gemeldet und sie führte bei 0,6 % der Patienten zu Cholezystitis. Cholelithiasis und Cholezystitis wurden bei 1,1 % beziehungsweise 0,3 % der mit Placebo behandelten Patienten gemeldet.

Haarausfall

In klinischen Studien der Phase 3a wurde Haarausfall bei 2,5 % der mit Semaglutid behandelten Patienten und bei 1,0 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. In den STEP UP-Studien wurde bei 5,3 % der mit 7,2 mg Semaglutid behandelten Patienten und bei 1,0 % der Patienten unter Placebo über Haarausfall berichtet. Die Ereignisse waren überwiegend von geringem Schweregrad und bildeten sich bei den meisten Patienten bei fortgesetzter Behandlung zurück. Haarausfall wurde häufiger bei Patienten mit einer größeren Gewichtsabnahme (≥ 20 %) gemeldet.

Erhöhte Herzfrequenz

In den Phase-3a-Studien wurde bei Patienten, die mit Semaglutid behandelt wurden, ein mittlerer Anstieg von 3 Schlägen pro Minute (bpm) gegenüber einem Ausgangswert von 72 bpm beobachtet. Der Anteil der Teilnehmer mit einem Anstieg des Pulses um ≥ 10 bpm gegenüber dem Ausgangswert zu einem beliebigen Zeitpunkt während des Behandlungszeitraums betrug 67,0 % in der Semaglutid-Gruppe gegenüber 50,1 % in der Placebogruppe.

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 2,9 – 10,9 % für Semaglutid 2,4 mg und 15,3 % für Semaglutid 7,2 mg. Kein Patient hatte neutralisierende Antikörper gegen Semaglutid oder Antikörper gegen Semaglutid mit endogener, GLP-1 neutralisierender Wirkung. Während der Behandlung könnte eine hohe Konzentration von Semaglutid möglicherweise die Sensitivität der Tests verringert haben, daher kann das Risiko falsch negativer Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Bei Teilnehmern, deren Test auf Antikörper während und nach der Behandlung positiv ausfiel, war das Vorhandensein von Antikörpern allerdings vorübergehend und hatte keinen erkennbaren Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit.

Hypoglykämie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

In der STEP 2-Studie wurde bei 6,2 % (0,1 Ereignisse/Patientenjahr) der mit Semaglutid behandelten Teilnehmer eine klinisch signifikante Hypoglykämie beobachtet gegenüber 2,5 % (0,03 Ereignisse/Patientenjahr) der mit Placebo behandelten Teilnehmer. Bei der Behandlung mit Semaglutid wurde eine Hypoglykämie sowohl mit als auch ohne gleichzeitige Anwendung von Sulfonylharnstoff beobachtet. Eine Episode (0,2 % der Patienten, 0,002 Ereignisse/Patientenjahr) wurde bei einem Teilnehmer, der nicht gleichzeitig mit einem Sulfonylharnstoff behandelt wurde, als schwerwiegend gemeldet. Das Risiko einer Hypoglykämie war erhöht, wenn Semaglutid zusammen mit einem Sulfonylharnstoff angewendet wurde.

In der STEP-HFpEF-DM-Studie wurde eine klinisch signifikante Hypoglykämie bei 4,2 % der Teilnehmer sowohl in der Semaglutid- als auch in der Placebogruppe beobachtet, wenn gleichzeitig Sulfonylharnstoff und/oder Insulin angewendet wurde (0,065 Ereignisse/Patientenjahr mit Semaglutid und 0,098 Ereignisse/Patientenjahr mit Placebo).

Diabetische Retinopathie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

In einer 2-jährigen klinischen Studie wurden 0,5 mg und 1 mg Semaglutid bei 3 297 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit hohem kardiovaskulären Risiko, langer Diabetesdauer und schlecht eingestelltem Blutzucker im Vergleich zu Placebo untersucht. In dieser Studie traten adjudizierte Ereignisse einer Komplikation bei diabetischer Retinopathie bei mehr Patienten unter der Behandlung mit 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. In der Studie STEP 2 wurden Netzhauterkrankungen von 6,9 % der mit Semaglutid behandelten Patienten, von 6,2 % der mit 1 mg Semaglutid behandelten Patienten und von 4,2 % der Patienten berichtet, die Placebo erhielten. Die Mehrheit der Ereignisse wurde als diabetische Retinopathie (4,0 %, 2,7 % bzw. 2,7 %) und als nicht-proliferative Retinopathie (0,7 %, 0 % bzw. 0 %) gemeldet.

Dysästhesie

In klinischen Studien der Phase 3a wurden Ereignisse im Zusammenhang mit einem Krankheitsbild einer veränderten Hautempfindung wie Parästhesie, Hautschmerzen, empfindliche Haut, Dysästhesie und bren-

nendes Hautgefühl bei 2,1 % der mit Semaglutid 2,4 mg behandelten Patienten und 1,2 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Die Ereignisse waren leicht bis mittelschwer, und die meisten Patienten erholten sich während der fortgesetzten Behandlung.

In der STEP UP-Studie wurden dysästhetische Ereignisse von 21,6 % der mit 7,2 mg Semaglutid behandelten Patienten und von 0,3 % der Patienten unter Placebo berichtet. Die meisten Ereignisse in der 7,2-mg-Gruppe waren leicht bis mittelschwer und 85 % (368 von 434 Ereignissen) erholten sich während der Behandlung. 28 % (123 von insgesamt 434 Ereignissen) in der Gruppe mit 7,2 mg Semaglutid subkutan erholten sich nach einer Dosisänderung des Studienprodukts.

Nichtarteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION)

Die Ergebnisse mehrerer großer epidemiologischer Studien deuten darauf hin, dass die Exposition gegenüber Semaglutid bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem etwa zweifachen Anstieg des relativen Risikos für die Entwicklung einer NAION verbunden ist, was etwa einem zusätzlichen Fall pro 10 000 Behandlungsjahre entspricht.

Kinder und Jugendliche

In einer klinischen Studie mit Jugendlichen von 12 Jahren bis unter 18 Jahren mit Adipositas oder Übergewicht mit mindestens einer gewichtsbedingten Begleiterkrankung erhielten 133 Patienten Semaglutid. Die Dauer der Studie betrug 68 Wochen.

Insgesamt waren Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Jugendlichen vergleichbar mit denen, die bei der erwachsenen Bevölkerung beobachtetet wurden. Cholelithiasis wurde bei 3,8 % der mit Semaglutid und bei 0 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Es wurden keine Auswirkungen auf das Wachstum oder die pubertäre Entwicklung nach 68 Behandlungswochen festgestellt.

Andere spezielle Populationen

In den Studien SELECT und SUSTAIN 6 war das Nebenwirkungsprofil bei Erwachsenen mit etablierter kardiovaskulärer Erkrankung ähnlich wie das in den Phase-3a-Studien zur Gewichtsregulierung beobachtete.

In den HFpEF-Studien war das Nebenwirkungsprofil bei Erwachsenen mit adipositasbedingter Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) ähnlich wie das in den Phase-3a-Studien zur Gewichtsregulierung beobachtete.

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

Eine Überdosierung mit Semaglutid kann mit gastrointestinalen Beschwerden verbunden sein, die zu Dehydrierung führen könnten. Im Fall einer Überdosierung ist eine angemessene unterstützende Behandlung entsprechend den klinischen Symptomen des Patienten einzuleiten.

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 physiologischer Regulator des Appetits und der Kalorienaufnahme und der GLP-1-Rezeptor sitzt in verschiedenen an der Appetitregulierung beteiligten Bereichen des Gehirns.

Tierexperimentelle Studien zeigen, dass Semaglutid im Gehirn über den GLP-1-Rezeptor wirkt. Semaglutid wirkt im Gehirn direkt auf Bereiche im Hypothalamus und im Hirnstamm, die an der homöostatischen Steuerung der Nahrungsaufnahme beteiligt sind. Semaglutid kann das Belohnungssystem durch direkte und indirekte Wirkungen in Hirnregionen wie Septum, Thalamus und Amygdala beeinflussen.

Klinische Studien zeigen, dass Semaglutid die Energieaufnahme reduziert, das Sättigungsgefühl, das Völlegefühl und die Kontrolle über das Essverhalten erhöht und Hungergefühle sowie die Häufigkeit und Intensität von Heißhungerattacken verringert. Zusätzlich reduziert Semaglutid die Vorliebe für stark fetthaltige Nahrungsmittel.

Semaglutid stimmt die Einflüsse des homöostatischen und des Belohnungssystems zur Regulierung der Kalorienaufnahme, des Appetits, der Belohnung und der Nahrungsmittelwahl ab.

In klinischen Studien zeigt sich außerdem, dass Semaglutid den Blutzuckerspiegel glukoseabhängig durch Stimulation der Insulinsekretion und Senkung der Glucagonsekretion reduziert, 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.

GLP-1-Rezeptoren werden auch im Herz, im Gefäßsystem, Immunsystem und in den Nieren exprimiert. Semaglutid zeigte in klinischen Studien eine positive Auswirkung auf die Plasmalipide, senkte den systolischen Blutdruck und reduzierte Entzündungen. Darüber hinaus haben Tierstudien gezeigt, dass Semaglutid die Entwicklung von Atherosklerose abmildert und eine entzündungshemmende Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System hat.

Der Wirkmechanismus von Semaglutid zur kardiovaskulären Risikoreduktion ist wahrscheinlich multifaktoriell und zum Teil auf Gewichtsverlustwirkungen und Wirkungen auf bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren (Senkung des Blutdrucks, Verbesserung des Lipidprofils und Glukosestoffwechsels, und entzündungshemmende Wirkungen, wie durch Senkungen des *high-sensitivity C-reactive protein* (hsCRP) nachgewiesen) zurückzuführen. Der genaue Mechanismus der kardiovaskulären Risikoreduktion ist noch nicht vollständig geklärt.

Der leberspezifische Wirkmechanismus ist multifaktoriell und wird vermutlich durch eine Verbesserung von Stoffwechselfaktoren, einschließlich Gewichtsverlust, verbessertem Glucose- und Lipidstoffwechsel sowie reduzierter Entzündung, vermittelt. Semaglutid wirkt sich auf die genetischen Signalwege sowohl der Entzündung als auch der Fibrose aus und führt dadurch zu einer günstigen Veränderung des proteomischen Musters einer Person mit MASH. Darüber hinaus senkt Semaglutid die Fettablagerung in der Leber.

Pharmakodynamische Wirkungen

Appetit, Energieaufnahme und Nahrungsmittelwahl

Semaglutid reduziert den Appetit, indem es das Sättigungsgefühl erhöht und gleichzeitig den Hunger und die künftige Nahrungsaufnahme verringert. In einer Phase-1-Studie war die Energieaufnahme bei einer *ad libitum* Mahlzeit unter Semaglutid im Vergleich zu Placebo nach einer 20-wöchigen Verabreichung um 35 % geringer. Dies wurde durch ein besser kontrolliertes Essverhalten, weniger Heißhungerattacken und eine relativ geringere Vorliebe für fettreiche Lebensmittel unterstützt. Heißhungerattacken wurden in der STEP 5-Studie mit einem Fragebogen zur Kontrolle des Essverhaltens (*Control of Eating Questionnaire, CoEQ*) bewertet. In Woche 104 fiel die geschätzte Behandlungsdifferenz sowohl bei der Kontrolle von Heißhungerattacken als auch beim Heißhunger auf herzhafte Nahrungsmittel signifikant zugunsten von Semaglutid aus, während beim Heißhunger auf süße Nahrungsmittel kein eindeutiger Effekt zu erkennen war.

Nüchternlipide und postprandiale Lipide

1 mg Semaglutid senkte im Vergleich mit Placebo die Konzentrationen der Triglyceride und VLDL (*very low density lipoprotein*) um 12 % bzw. 21 % im Nüchternzustand. Die postprandiale Triglycerid- und VLDL-Antwort auf eine fettreiche Mahlzeit war um > 40 % verringert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Semaglutid zur Gewichtskontrolle in Kombination mit einer reduzierten Kalorienaufnahme und erhöhter körperlicher Aktivität wurden in vier 68-wöchigen, doppelverblindeten, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-3a-Studien (STEP 1 – 4) untersucht. Insgesamt 4 684 erwachsene Patienten (2 652 randomisiert auf eine Behandlung mit Semaglutid) wurden in diese Studien eingeschlossen.

Darüber hinaus wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Semaglutid im Vergleich zu Placebo über zwei Jahre in einer doppelverblindeten, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-3b-Studie (STEP 5) mit 304 Patienten (152 unter Behandlung mit Semaglutid) untersucht.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Semaglutid 7,2 mg wurde in zwei 72-wöchigen, doppelverblindeten, randomisierten, Placebo-kontrollierten 3-armigen Phase-3b-Studien (STEP UP und STEP UP T2D) mit 1 919 Patienten (1 312 randomisiert zur Behandlung mit Semaglutid 7,2 mg) untersucht.

Unter Behandlung mit Semaglutid zeigte sich eine überlegene, klinisch bedeutsame und anhaltende Gewichtsabnahme im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m^2) oder Übergewicht (BMI ≥ 27 kg/m^2 bis < 30 kg/m^2) und mindestens einer gewichtsbedingten Begleiterkrankung. Darüber hinaus erreichte in allen Studien ein höherer Anteil der Patienten mit Semaglutid einen Gewichtsverlust von ≥ 5 %, ≥ 10 %, ≥ 15 % und ≥ 20 % als mit Placebo. Die Verringerung des Körpergewichts trat unabhängig vom Vorliegen gastrointestinaler Symptome wie Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall ein.

Die Behandlung mit Semaglutid zeigte auch statistisch signifikante Verbesserungen des Taillenumfangs, des systolischen Blutdrucks und der physischen Gesundheit gegenüber Placebo.

Die Wirksamkeit wurde unabhängig von Alter, Geschlecht, ethnischer Herkunft, Ausgangskörpergewicht, BMI, Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 und Grad der Nierenfunktion nachgewiesen. Innerhalb aller Untergruppen gab es Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit. Bei Frauen und Patienten ohne Diabetes mellitus Typ 2 wurde ein verhältnismäßig höherer Gewichtsverlust beobachtet; dies war auch der Fall bei Patienten mit einem niedrigeren Ausgangskörpergewicht gegenüber Patienten mit einem höheren Ausgangskörpergewicht.

STEP 1: Gewichtsmanagement

In einer 68-wöchigen Doppelblindstudie wurden 1 961 Patienten mit Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m^2) oder Übergewicht (BMI ≥ 27 kg/m^2 bis < 30 kg/m^2) und mindestens einer gewichtsbedingten Begleiterkrankung auf Semaglutid oder Placebo randomisiert. Alle Patienten erhielten für die gesamte Dauer der Studie eine kalorienreduzierte Diät mit erhöhter körperlicher Aktivität.

Der Gewichtsverlust trat früh ein und hielt während der gesamten Studie an. Am Ende der Behandlung (Woche 68) war die Gewichtsabnahme überlegen und klinisch signifikant im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 4 und Abbildung 1). Darüber hinaus erreichte ein höherer Anteil der Patienten mit Semaglutid einen Gewichtsverlust von ≥ 5 %, ≥ 10 %, ≥ 15 % und ≥ 20 % als mit Placebo (siehe Tabelle 4). Ein höherer Anteil der Patienten mit Prädiabetes zu Behandlungsbeginn hatte am Ende der Behandlung mit Semaglutid einen normoglykämischen Status im Vergleich zu Placebo (84,1 % gegenüber 47,8 %).

Siehe Tabelle 4 und Abbildung 1

Tabelle 4 STEP 1: Ergebnisse in Woche 68

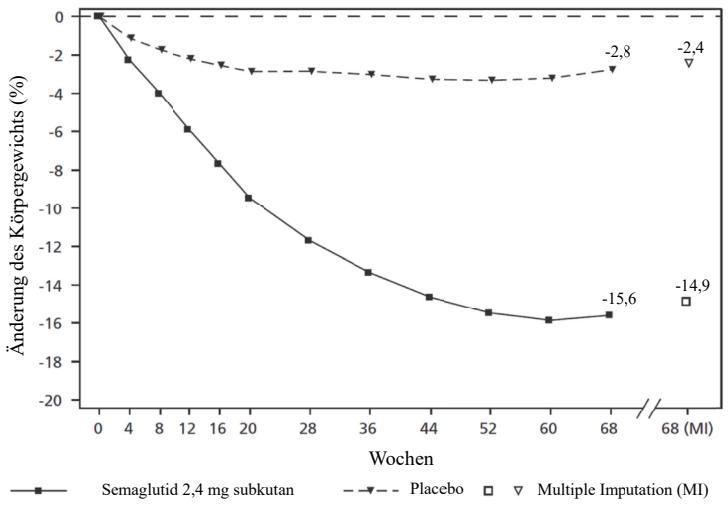
	Semaglutid 2,4 mg	Placebo
Full Analysis Set (N)	1 306	655
Körpergewicht		
Ausgangswert (kg)	105,4	105,2
Änderung (%) gegenüber Ausgangswert[1,2]	–14,9	–2,4
Unterschied (%) gegenüber Placebo[1] [95 % KI]	–12,4 [–13,4; –11,5]*	–
Änderung (kg) gegenüber Ausgangswert	–15,3	–2,6
Unterschied (kg) gegenüber Placebo[1] [95 % KI]	–12,7 [–13,7; –11,7]	–
Patienten (%) mit Gewichtsverlust ≥ 5 %[3]	83,5*	31,1
Patienten (%) mit Gewichtsverlust ≥ 10 %[3]	66,1*	12,0
Patienten (%) mit Gewichtsverlust ≥ 15 %[3]	47,9*	4,8
Taillenumfang (cm)		
Ausgangswert	114,6	114,8
Änderung gegenüber Ausgangswert[1]	–13,5	–4,1
Unterschied gegenüber Placebo[1] [95 % KI]	–9,4 [–10,3; –8,5]*	–
Systolischer Blutdruck (mmHg)		
Ausgangswert	126	127
Änderung gegenüber Ausgangswert[1]	–6,2	–1,1
Unterschied gegenüber Placebo[1] [95 % KI]	–5,1 [–6,3; –3,9]*	–

* p < 0,0001 (unbereinigt 2–seitig) für Überlegenheit.

1 Geschätzt anhand eines ANCOVA–Modells mit multipler Imputation auf Grundlage aller Daten, unabhängig vom Abbruch der randomisierten Behandlung, Einleitung einer anderen medikamentösen Adipositastherapie oder bariatrischer Chirurgie.

2 Während der Studie wurde die randomisierte Behandlung von 17,1 % der Patienten, die auf Semaglutid 2,4 mg und 22,4 % der Patienten, die auf Placebo randomisiert worden waren, dauerhaft abgebrochen. Unter der Annahme, dass alle randomisierten Patienten die Behandlung beibehielten und keine zusätzlichen Adipositastherapien erhielten, betrugen die geschätzten Änderungen des Körpergewichts von der Randomisierung bis Woche 68 –16,9 % für Semaglutid 2,4 mg und –2,4 % für Placebo, auf der Grundlage eines gemischten Modells für wiederholte Messungen, das alle Beobachtungen bis zum ersten Absetzen einschließt.

3 Geschätzt anhand eines binären Regressionsmodells auf der Grundlage desselben Imputationsverfahrens wie in der Primäranalyse.



Beobachtete Werte für Patienten, die jeden Kontrolltermin wahrgenommen haben und Schätzungen mit multiplen Imputationen (MI) für erfasste Studienabbrecher

Abbildung 1 STEP 1: Mittlere Veränderung des Körpergewichts (%) von Behandlungsbeginn bis Woche 68

Im Anschluss an die 68-wöchige Studie wurde eine 52-wöchige Verlängerung ohne Behandlung durchgeführt, welche 327 Patienten einschloss, die den Hauptstudienzeitraum mit der Erhaltungsdosis von Semaglutid oder Placebo abgeschlossen hatten. In der behandlungsfreien Zeit von Woche 68 bis Woche 120 nahm das durchschnittliche Körpergewicht in beiden Behandlungsgruppen zu. Bei den Patienten, die während des Hauptstudienzeitraums mit Semaglutid behandelt worden waren, blieb das Gewicht jedoch um 5,6 % unter dem Ausgangswert, verglichen mit 0,1 % in der Placebogruppe.

STEP 2: Gewichtsmanagement bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

In einer 68-wöchigen doppelverblindeten Studie wurden 1 210 Patienten mit Übergewicht oder Adipositas (BMI ≥ 27 kg/m²) und Diabetes mellitus Typ 2 auf entweder 2,4 mg Semaglutid, 1 mg Semaglutid einmal wöchentlich oder Placebo randomisiert. Die in die Studie aufgenommenen Patienten hatten einen unzureichend eingestellten Diabetes (HbA_{1c} 7 – 10 %) und wurden entweder mit Diät und Bewegung allein oder mit 1 – 3 oralen Antidiabetika behandelt. Alle Patienten erhielten für die Dauer der Studie eine kalorienreduzierte Diät mit erhöhter körperlicher Aktivität.

Die Behandlung mit Semaglutid für 68 Wochen führte zu einer überlegenen und klinisch bedeutsamen Reduktion des Körpergewichts und des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 5 und Abbildung 2).

STEP 3: Gewichtsmanagement mit intensiver Verhaltenstherapie

In einer 68-wöchigen doppelverblindeten Studie wurden 611 Patienten mit Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) oder Übergewicht (BMI ≥ 27 kg/m² bis < 30 kg/m²) und mindestens einer gewichtsbedingten Begleiterkrankung auf Semaglutid oder Placebo randomisiert. Während der Studie erhielten alle Patienten eine intensive Verhaltenstherapie (IVT) bestehend aus einer sehr strengen Diät, vermehrter körperlicher Aktivität und verhaltensbezogener Beratung.

Die Behandlung mit Semaglutid und IVT über 68 Wochen führte zu einer überlegenen und klinisch relevanten Reduktion des Körpergewichts im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 6 auf Seite 9).

STEP 4: Nachhaltiges Gewichtsmanagement

902 Patienten mit Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) oder Übergewicht (BMI ≥ 27 kg/m² bis < 30 kg/m²) und mindestens einer gewichtsbedingten Begleiterkrankung wurden in die 68-wöchige doppelverblindete Studie aufgenommen. Alle Patienten erhielten für die Dauer der Studie eine kalorienreduzierte Diät mit erhöhter körperlicher Aktivität. Von Woche 0 bis Woche 20 (Run-in-Phase) erhielten alle Patienten Semaglutid. In Woche 20 (Ausgangswert) wurden die Patienten, die die Erhaltungsdosis von 2,4 mg erreicht hatten, randomisiert, um die Behandlung fortzusetzen oder zu Placebo zu wechseln. In Woche 0 (Beginn der Run-in-Phase) hatten die Patienten ein durchschnittliches Körpergewicht von 107,2 kg und einen durchschnittlichen BMI von 38,4 kg/m².

Patienten, die in Woche 20 (Ausgangswert) die Erhaltungsdosis von 2,4 mg erreicht hatten und die Behandlung mit Semaglutid über 48 Wochen (Woche 20 – 68) fortsetzten, verloren weiter an Gewicht und erzielten im Vergleich zu den Patienten, die auf Placebo umgestellt wurden, eine überlegene und klinisch bedeutsame Verringerung des Körpergewichts (siehe Tabelle 7 und Abbildung 3). Bei den Patienten, die in Woche 20 (Ausgangswert) auf Placebo umgestellt wurden, stieg das Körpergewicht von Woche 20 bis Woche 68 stetig an. Dennoch war das beobachtete mittlere Körpergewicht in Woche 68 niedriger als zu Beginn der Run-in-

Tabelle 5 STEP 2: Ergebnisse in Woche 68

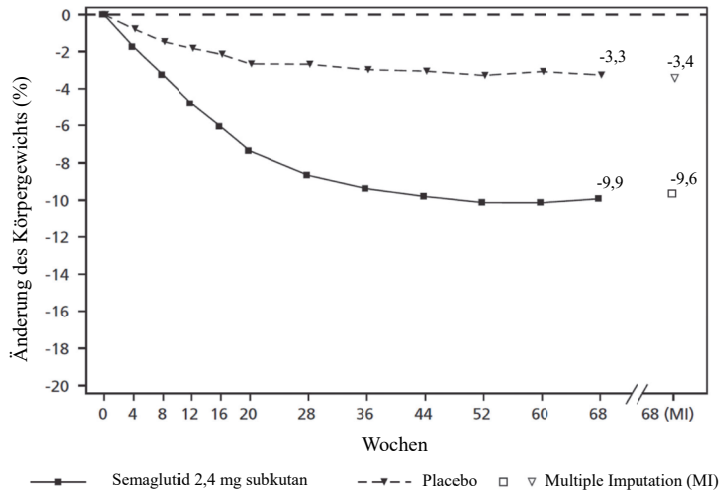
	Semaglutid 2,4 mg	Placebo
Full Analysis Set (N)	404	403
Körpergewicht		
Ausgangswert (kg)	99,9	100,5
Änderung (%) gegenüber Ausgangswert[1,2]	–9,6	–3,4
Unterschied (%) gegenüber Placebo[1] [95 % KI]	–6,2 [–7,3; –5,2]*	–
Änderung (kg) gegenüber Ausgangswert	–9,7	–3,5
Unterschied (kg) gegenüber Placebo[1] [95 % KI]	–6,1 [–7,2; –5,0]	–
Patienten (%) mit Gewichtsverlust ≥ 5 %[3]	67,4*	30,2
Patienten (%) mit Gewichtsverlust ≥ 10 %[3]	44,5*	10,2
Patienten (%) mit Gewichtsverlust ≥ 15 %[3]	25,0*	4,3
Taillenumfang (cm)		
Ausgangswert	114,5	115,5
Änderung gegenüber Ausgangswert[1]	–9,4	–4,5
Unterschied gegenüber Placebo[1] [95 % KI]	–4,9 [–6,0; –3,8]*	–
Systolischer Blutdruck (mmHg)		
Ausgangswert	130	130
Änderung gegenüber Ausgangswert[1]	–3,9	–0,5
Unterschied gegenüber Placebo[1] [95 % KI]	–3,4 [–5,6; –1,3]**	–
HbA_{1c} (mmol/mol (%))		
Ausgangswert	65,3 (8,1)	65,3 (8,1)
Änderung gegenüber Ausgangswert[1]	–17,5 (–1,6)	–4,1 (–0,4)
Unterschied gegenüber Placebo[1] [95 % KI]	–13,5 [–15,5; –11,4] (–1,2 [–1,4; –1,1])*	– –

* p < 0,0001 (nicht bereinigt, 2-seitig) für Überlegenheit; **p < 0,05 (nicht bereinigt, 2-seitig) für Überlegenheit.

1 Geschätzt anhand eines ANCOVA-Modells mit multipler Imputation auf Grundlage aller Daten, unabhängig vom Abbruch der randomisierten Behandlung, Einleitung einer anderen medikamentösen Adipositastherapie oder bariatrischer Chirurgie.

2 Während der Studie wurde die randomisierte Behandlung von 11,6 % der Patienten, die auf Semaglutid 2,4 mg und 13,9 % der Patienten, die auf Placebo randomisiert worden waren, dauerhaft abgebrochen. Unter der Annahme, dass alle randomisierten Patienten die Behandlung beibehielten und keine zusätzlichen Adipositastherapien erhielten, betrugen die geschätzten Änderungen des Körpergewichts von der Randomisierung bis Woche 68 –10,6 % für Semaglutid 2,4 mg und –3,1 % für Placebo, auf der Grundlage eines gemischten Modells für wiederholte Messungen, das alle Beobachtungen bis zum ersten Absetzen einschließt.

3 Geschätzt anhand eines binären Regressionsmodells auf der Grundlage desselben Imputationsverfahrens wie in der Primäranalyse.



Beobachtete Werte für Patienten, die jeden Kontrolltermin wahrgenommen haben und Schätzungen mit multiplen Imputationen (MI) für erfasste Studienabbrecher

Abbildung 2 STEP 2: Mittlere Änderung des Körpergewichts (%) von Behandlungsbeginn bis Woche 68

Phase (Woche 0) (siehe Abbildung 3). Bei den Patienten, die von Woche 0 (Run-in-Phase) bis Woche 68 (Ende der Behandlung) mit Semaglutid behandelt wurden, wurde eine mittlere Änderung des Körpergewichts von −17,4 % erreicht, wobei 87,8 % dieser Patienten einen Gewichtsverlust von ≥ 5 %, 78,0 % ≥ 10 %, 62,2 % ≥ 15 % und 38,6 % ≥ 20 % erzielten.

Siehe Tabelle 7 und Abbildung 3 auf Seite 10

STEP 5: 2-Jahres-Daten

In einer 104-wöchigen doppelverblindeten Studie wurden 304 Patienten mit Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) oder mit Übergewicht (BMI ≥ 27 bis < 30 kg/m²) und mindestens einer gewichtsbedingten Begleiterkrankung auf Semaglutid oder Placebo randomisiert. Alle Patienten erhielten für die Dauer der Studie eine kalorienreduzierte Diät mit erhöhter körperlicher Aktivität. Bei Studienbeginn hatten die Patienten einen durchschnittlichen BMI von 38,5 kg/m² und ein durchschnittliches Körpergewicht von 106,0 kg.

Die Behandlung mit Semaglutid über 104 Wochen führte zu einer überlegenen und klinisch relevanten Reduktion des Körpergewichts im Vergleich zu Placebo. Das durchschnittliche Körpergewicht nahm unter Semaglutid ab Studienbeginn bis zur Woche 68 ab, danach wurde ein Plateau erreicht. Unter Placebo nahm das durchschnittliche Körpergewicht weniger stark ab, und nach etwa 20 Behandlungswochen wurde ein Plateau erreicht (siehe Tabelle 8 und Abbildung 4). Die mit Semaglutid behandelten Patienten erreichten eine mittlere Änderung des Körpergewichts von −15,2 %, wobei der Gewichtsverlust bei 74,7 % der Patienten ≥ 5 %, bei 59,2 % ≥ 10 % und bei 49,7 % ≥ 15 % betrug. Von den Patienten mit Prädiabetes zu Behandlungsbeginn erreichten 80 % einen normoglykämischen Status am Ende der Behandlung mit Semaglutid und 37 % mit Placebo.

Siehe Tabelle 8 auf Seite 10 und Abbildung 4 auf Seite 11

STEP 8: Semaglutid gegenüber Liraglutid

In einer 68-wöchigen, randomisierten, unverblindeten, paarweise Placebo-kontrollierten Studie wurden 338 Patienten mit Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) oder mit Übergewicht (BMI ≥ 27 bis < 30 kg/m²) und mindestens einer gewichtsbedingten Begleiterkrankung auf Semaglutid einmal wöchentlich, Liraglutid 3 mg einmal täglich oder Placebo randomisiert. Semaglutid einmal wöchentlich und Liraglutid 3 mg waren unverblindet, aber jede aktive Behandlungsgruppe war doppelt verblindet gegenüber Placebo, das mit der gleichen Dosierungsfrequenz verabreicht wurde. Alle Patienten erhielten für die Dauer der Studie eine kalorienreduzierte Diät mit erhöhter körperlicher Aktivität. Bei Studienbeginn hatten die Patienten einen durchschnittlichen BMI von 37,5 kg/m² und ein durchschnittliches Körpergewicht von 104,5 kg.

Die Behandlung mit Semaglutid einmal wöchentlich über 68 Wochen führte zu einer überlegenen und klinisch relevanten Reduktion des Körpergewichts im Vergleich zu Liraglutid. Das durchschnittliche Körperge-

Tabelle 6 STEP 3: Ergebnisse in Woche 68

	Semaglutid 2,4 mg	Placebo
Full Analysis Set (N)	407	204
Körpergewicht		
Ausgangswert (kg)	106,9	103,7
Änderung (%) gegenüber Ausgangswert[1,2]	−16,0	−5,7
Unterschied (%) gegenüber Placebo[1] [95 % KI]	−10,3 [−12,0; −8,6]*	–
Änderung (kg) gegenüber Ausgangswert	−16,8	−6,2
Unterschied (kg) gegenüber Placebo[1] [95 % KI]	−10,6 [−12,5; −8,8]	–
Patienten (%) mit Gewichtsverlust ≥ 5 %[3]	84,8*	47,8
Patienten (%) mit Gewichtsverlust ≥ 10 %[3]	73,0*	27,1
Patienten (%) mit Gewichtsverlust ≥ 15 %[3]	53,5*	13,2
Taillenumfang (cm)		
Ausgangswert	113,6	111,8
Änderung gegenüber Ausgangswert[1]	−14,6	−6,3
Unterschied gegenüber Placebo[1] [95 % KI]	−8,3 [−10,1; −6,6]*	–
Systolischer Blutdruck (mmHg)		
Ausgangswert	124	124
Änderung gegenüber Ausgangswert[1]	−5,6	−1,6
Unterschied gegenüber Placebo[1] [95 % KI]	−3,9 [−6,4; −1,5]*	–

* p < 0,005 (unbereinigt 2-seitig) für Überlegenheit.

1 Geschätzt anhand eines ANCOVA-Modells mit multipler Imputation auf Grundlage aller Daten, unabhängig vom Abbruch der randomisierten Behandlung, Einleitung einer anderen medikamentösen Adipositastherapie oder bariatrischer Chirurgie.

2 Während der Studie wurde die randomisierte Behandlung von 16,7 % der Patienten, die auf Semaglutid 2,4 mg und 18,6 % der Patienten, die auf Placebo randomisiert worden waren, dauerhaft abgebrochen. Unter der Annahme, dass alle randomisierten Patienten die Behandlung beibehielten und keine zusätzlichen Adipositastherapien erhielten, betrugen die geschätzten Änderungen des Körpergewichts von der Randomisierung bis Woche 68 −17,6 % für Semaglutid 2,4 mg und −5,0 % für Placebo, auf der Grundlage eines gemischten Modells für wiederholte Messungen, das alle Beobachtungen bis zum ersten Absetzen einschließt.

3 Geschätzt anhand eines binären Regressionsmodells auf der Grundlage desselben Imputationsverfahrens wie in der Primäranalyse.

Tabelle 7 STEP 4: Die Ergebnisse von Woche 20 bis Woche 68

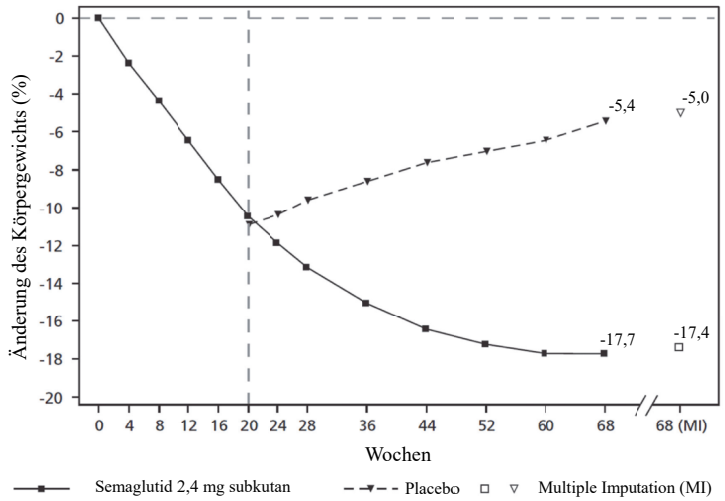
	Semaglutid 2,4 mg	Placebo
Full Analysis Set (N)	535	268
Körpergewicht		
Ausgangswert[1] (kg)	96,5	95,4
Änderung (%) gegenüber Ausgangswert[1,2,3]	−7,9	6,9
Unterschied (%) gegenüber Placebo[2] [95 % KI]	−14,8 [−16,0; −13,5]*	–
Änderung (kg) gegenüber Ausgangswert	−7,1	6,1
Unterschied (kg) gegenüber Placebo[2] [95 % KI]	−13,2 [−14,3; −12,0]	–
Taillenumfang (cm)		
Ausgangswert	105,5	104,7
Änderung gegenüber Ausgangswert[1]	−6,4	3,3
Unterschied gegenüber Placebo[2] [95 % KI]	−9,7 [−10,9; −8,5]*	–
Systolischer Blutdruck (mmHg)		
Ausgangswert[1]	121	121
Änderung gegenüber Ausgangswert[1,2]	0,5	4,4
Unterschied gegenüber Placebo[2] [95 % KI]	−3,9 [−5,8; −2,0]*	–

* p < 0,0001 (unbereinigt 2-seitig) für Überlegenheit.

1 Ausgangswert = Woche 20

2 Geschätzt anhand eines ANCOVA-Modells mit multipler Imputation auf Grundlage aller Daten, unabhängig vom Abbruch der randomisierten Behandlung, Einleitung einer anderen medikamentösen Adipositastherapie oder bariatrischer Chirurgie.

3 Während der Studie wurde die randomisierte Behandlung von 5,8 % der Patienten, die auf Semaglutid 2,4 mg und 11,6 % der Patienten, die auf Placebo randomisiert worden waren, dauerhaft abgebrochen. Unter der Annahme, dass alle randomisierten Patienten die Behandlung beibehielten und keine zusätzlichen Adipositastherapien erhielten, betrugen die geschätzten Änderungen des Körpergewichts von der Randomisierung bis Woche 68 −8,8 % für Semaglutid 2,4 mg und 6,5 % für Placebo, auf der Grundlage eines gemischten Modells für wiederholte Messungen, das alle Beobachtungen bis zum ersten Absetzen einschließt.



Beobachtete Werte für Patienten, die jeden Kontrolltermin wahrgenommen haben und Schätzungen mit multiplen Imputationen (MI) für erfasste Studienabbrecher

Abbildung 3 STEP 4: Mittlere Änderung des Körpergewichts (%) von Woche 0 bis Woche 68

Tabelle 8 STEP 5: Ergebnisse in Woche 104

	Semaglutid 2,4 mg	Placebo
Full analysis set (N)	152	152
Körpergewicht		
Ausgangswert (kg)	105,6	106,5
Änderung (%) gegenüber dem Ausgangswert[1, 2]	–15,2	–2,6
Unterschied (%) zu Placebo[1] [95 % KI]	–12,6 [–15,3; –9,8]*	-
Änderung (kg) gegenüber dem Ausgangswert	–16,1	–3,2
Unterschied (kg) zu Placebo[1] [95 % KI]	–12,9 [–16,1; –9,8]	-
Patienten (%) mit Gewichtsverlust ≥ 5 %[3]	74,7*	37,3
Patienten (%) mit Gewichtsverlust ≥ 10 %[3]	59,2*	16,8
Patienten (%) mit Gewichtsverlust ≥ 15 %[3]	49,7*	9,2
Taillenumfang (cm)		
Ausgangswert	115,8	115,7
Änderung gegenüber dem Ausgangswert[1]	–14,4	–5,2
Unterschied zu Placebo[1] [95 % KI]	–9,2 [–12,2; –6,2]*	-
Systolischer Blutdruck (mmHg)		
Ausgangswert	126	125
Änderung gegenüber dem Ausgangswert[1]	–5,7	–1,6
Unterschied zu Placebo[1] [95 % KI]	–4,2 [–7,3; –1,0]*	-

* p < 0,0001 (unbereinigt 2-seitig) für Überlegenheit.

1 Geschätzt anhand eines ANCOVA-Modells mit multipler Imputation auf Grundlage aller Daten, unabhängig vom Abbruch der randomisierten Behandlung, Einleitung einer anderen medikamentösen Adipositastherapie oder bariatrischer Chirurgie.

2 Während der Studie wurde die randomisierte Behandlung von 13,2 % der Patienten, die auf Semaglutid 2,4 mg und 27,0 % der Patienten, die auf Placebo randomisiert worden waren, dauerhaft abgebrochen. Unter der Annahme, dass alle randomisierten Patienten die Behandlung beibehielten und keine zusätzlichen Adipositastherapien erhielten, betrugen die geschätzten Änderungen des Körpergewichts von der Randomisierung bis Woche 104 –16,7 % für Semaglutid und –0,6 % für Placebo, auf der Grundlage eines gemischten Modells für wiederholte Messungen, das alle Beobachtungen bis zum ersten Absetzen einschließt.

3 Geschätzt anhand eines binären Regressionsmodells auf der Grundlage desselben Imputationsverfahrens wie in der Primäranalyse.

wicht nahm unter Semaglutid ab Studienbeginn bis zur Woche 68 ab. Mit Liraglutid war die Reduktion des mittleren Körpergewichts geringer (siehe Tabelle 9). 37,4 % der mit Semaglutid behandelten Patienten verloren ≥ 20 %, verglichen mit 7,0 % unter Liraglutid. Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse für die konfirmatorischen Endpunkte ≥ 10 %, ≥ 15 % und ≥ 20 % Gewichtsverlust.

Siehe Tabelle 9 auf Seite 11

STEP 9: Gewichtsregulierung bei Patienten mit Kniearthrose

In einer 68-wöchigen doppelverblindeten Studie wurden 407 Patienten mit Adipositas und mittelschwerer Kniearthrose (*osteoarthritis*, OA) eines oder beider Knie entweder auf Semaglutid oder Placebo randomisiert, als Ergänzung zu einer Beratung über eine kalorienreduzierte Diät und erhöhter körperlicher Aktivität. Der Behandlungseffekt auf Knie-OA bedingte Schmerzen wurde durch den Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis 3.1 Index (WOMAC) bewertet. Dieser Index dient der Bewertung von Veränderungen der Symptome und der Funktion der unteren Extremitäten im Zusammenhang mit der Behandlung von Patienten, die an OA der Hüfte und/oder des Knies leiden. Zu Studienbeginn hatten die Patienten einen durchschnittlichen BMI von 40,3 kg/m^2 und ein durchschnittliches Körpergewicht von 108,6 kg. Alle Patienten hatten die klinische Diagnose einer Knie-OA mit einem durchschnittlichen WOMAC Pain Score von 70,9 als Ausgangswert (auf einer Skala von 0–100).

Die Behandlung mit Semaglutid für 68 Wochen führte zu einer überlegenen und klinisch signifikanten Reduktion des Körpergewichts im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 10). Die Behandlung mit Semaglutid zeigte eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Knie-OA bedingten Schmerzen im Vergleich zum Placebo (siehe Tabelle 10). Die Verbesserungen der Knie-OA bedingten Schmerzen mit Semaglutid wurden erreicht, ohne dass der Einsatz von Schmerzmitteln zunahm.

Siehe Tabelle 10 auf Seite 12

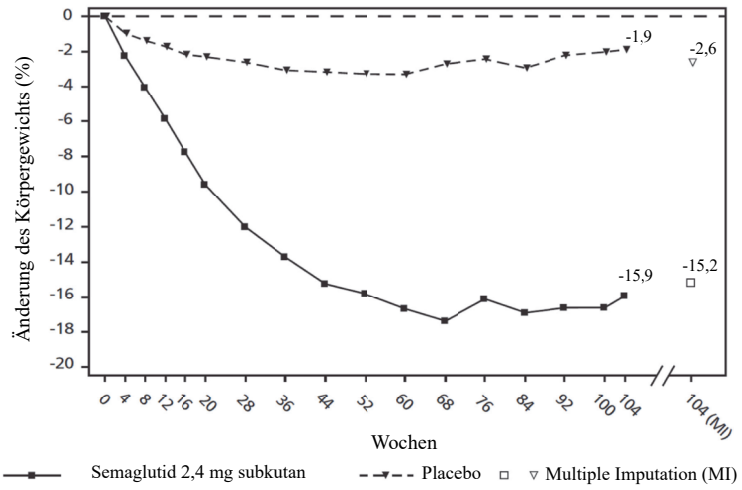
Wirkung auf die Körperzusammensetzung

In einer Substudie von STEP 1 (N = 140) wurde die Körperzusammensetzung mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA) ermittelt. Die Ergebnisse der DEXA-Messung zeigten, dass die Behandlung mit Semaglutid mit einer stärkeren Verringerung der Fettmasse als der fettfreien Körpermasse einherging, was zu einer Verbesserung der Körperzusammensetzung im Vergleich zu Placebo nach 68 Wochen führte. Außerdem war diese Verringerung der Gesamtfettmasse mit einer Verringerung der viszeralen Fettmasse verbunden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der größte Teil des Gesamtgewichtsverlustes auf eine Verringerung des Fettgewebes, einschließlich der viszeralen Fettmasse, zurückzuführen ist.

In einer Teilstudie im Rahmen von STEP UP (N = 55) wurde die Körperzusammensetzung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) gemessen. Die Ergebnisse der MRT-Untersuchung zeigten, dass die Behandlung mit Semaglutid-Injektionen in Dosierungen von 2,4 mg und 7,2 mg mit einer stärkeren Verringerung der Fettmasse/-volumen als der mageren Körpermasse/-volumen einherging, was nach 72 Wochen zu einer Verbesserung der Körperzusammensetzung im Vergleich zu Placebo führte.

Verbesserung der physischen Gesundheit

Semaglutid zeigte eine leichte Verbesserung in den Werten für die physische Gesundheit. Die physische Gesundheit wurde sowohl mit dem generischen Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität *Short Form-36v2 Health Survey, Acute Version* (SF-36), als auch mit dem Adipositas-spezifischen Fragebogen *Impact of Weight on*



Beobachtete Werte für Patienten, die jeden Kontrolltermin wahrgenommen haben und Schätzungen mit multiplen Imputationen (MI) für erfasste Studienabbrecher

Abbildung 4 STEP 5: Mittlere Änderung des Körpergewichts (%) von Woche 0 bis Woche 104

Tabelle 9 STEP 8: Ergebnisse einer 68-wöchigen Studie zum Vergleich von Semaglutid und Liraglutid

	Semaglutid 2,4 mg	**Liraglutid 3 mg**
Full analysis set (N)	126	127
Körpergewicht		
Ausgangswert (kg)	102,5	103,7
Änderung (%) gegenüber dem Ausgangswert[1, 2]	–15,8	–6,4
Unterschied (%) zu Liraglutid[1] [95 % KI]	–9,4 [–12,0; –6,8]*	-
Änderung (kg) gegenüber dem Ausgangswert	–15,3	–6,8
Unterschied (kg) zu Liraglutid[1] [95 % KI]	–8,5 [–11,2; –5,7]	-
Patienten (%) mit Gewichtsverlust ≥ 10 %[3]	69,4*	27,2
Patienten (%) mit Gewichtsverlust ≥ 15 %[3]	54,0*	13,4
Patienten (%) mit Gewichtsverlust ≥ 20 %[3]	37,4*	7,0

* $p < 0,005$ (unbereinigt 2-seitig) für Überlegenheit.

1 Geschätzt anhand eines ANCOVA-Modells mit multipler Imputation auf Grundlage aller Daten, unabhängig vom Abbruch der randomisierten Behandlung, Einleitung einer anderen medikamentösen Adipositastherapie oder bariatrischer Chirurgie.

2 Während der Studie wurde die randomisierte Behandlung von 13,5 % der Patienten, die auf Semaglutid 2,4 mg und 27,6 % der Patienten, die auf Liraglutid 3 mg randomisiert worden waren, dauerhaft abgebrochen. Unter der Annahme, dass alle randomisierten Patienten die Behandlung beibehielten und keine zusätzlichen Adipositastherapien erhielten, betrugen die geschätzten Änderungen des Körpergewichts von der Randomisierung bis Woche 68 –17,1 % für Semaglutid 2,4 mg und –6,9 % für Liraglutid 3 mg, auf der Grundlage eines gemischten Modells für wiederholte Messungen, das alle Beobachtungen bis zum ersten Absetzen einschließt.

3 Geschätzt anhand eines binären Regressionsmodells auf der Grundlage desselben Imputationsverfahrens wie in der Primäranalyse.

Quality of Life Lite Clinical Trials Version (IWQOL-Lite-CT) bewertet.

STEP UP und STEP UP T2D: Gewichtsmanagement mit höherer Semaglutid-Dosis

In zwei 72-wöchigen doppelverblindeten klinischen Studien wurden 1 407 Patienten mit Adipositas (STEP UP) und 512 Patienten mit Adipositas und Typ 2 Diabetes (STEP UP T2D) im Verhältnis 5:1:1 (STEP UP) bzw. 3:1:1 (STEP UP T2D) auf Semaglutid 7,2 mg, Semaglutid 2,4 mg oder Placebo einmal wöchentlich randomisiert. Alle Patienten erhielten während der gesamten Studiendauer eine kalorienreduzierte Diät und erhöhten ihre körperliche Aktivität.

Zu Beginn der STEP UP-Studie hatten die Patienten ein Durchschnittsalter von 47 Jahren, einen durchschnittlichen BMI von 39,9 kg/m² und ein durchschnittliches Körpergewicht von 113 kg. 26,3 % waren männlich, 73,7 % weiblich, 85,5 % kaukasisch/weiß, 8,6 % schwarz/afroamerikanisch, 4,5 % asiatisch und 1,2 % anderer Herkunft. Insgesamt waren 4,5 % hispanischer oder lateinamerikanischer Herkunft.

Zu Beginn der STEP UP T2D-Studie hatten die Patienten ein Durchschnittsalter von 56 Jahren, einen durchschnittlichen BMI von 38,6 kg/m² und ein durchschnittliches Körpergewicht von 110,1 kg. Es waren 48,2 % Männer, 51,8 % Frauen, 83,6 % Kaukasier/Weiße, 8,6 % Schwarze/Afroamerikaner, 6,3 % Asiaten und 1,6 % andere. Insgesamt waren 5,7 % hispanischer oder lateinamerikanischer Herkunft.

In den beiden Studien STEP UP und STEP UP T2D war am Ende der Behandlung (Woche 72) die Gewichtsabnahme mit Semaglutid 7,2 mg Injektion im Vergleich zu Placebo überlegen und klinisch bedeutsam (siehe Tabelle 11 und Abbildung 5 und 6). Darüber hinaus erreichte ein höherer Anteil der Patienten mit Semaglutid 7,2 mg im Vergleich zu Placebo einen Gewichtsverlust von ≥ 5 %, ≥ 10 %, ≥ 15 % und ≥ 20 %.

In der STEP UP-Studie war die Gewichtsabnahme unter der Behandlung mit Semaglutid 7,2 mg Injektion im Vergleich zur Semaglutid 2,4 mg Injektion überlegen, und ein höherer Anteil der Patienten erreichte eine Gewichtsabnahme von ≥ 20 % und ≥ 25 % im Vergleich zur Semaglutid 2,4 mg Injektion (siehe Tabelle 11).

Siehe Tabelle 11 auf Seite 12, Abbildung 5 auf Seite 13 und Abbildung 6 auf Seite 14

Kardiovaskuläre Bewertung

SELECT: Kardiovaskuläre Endpunktstudie bei Patienten mit Übergewicht oder Adipositas

SELECT war eine randomisierte, doppelverblindete, Placebo-kontrollierte, ereignisgesteuerte Studie, an der 17 604 Patienten mit etablierter kardiovaskulärer Erkrankung und BMI ≥ 27 kg/m² teilnahmen. Die Patienten wurden zusätzlich zur Standardbehandlung entweder auf Semaglutid 2,4 mg (n = 8 803) oder Placebo (n = 8 801) randomisiert. Die mediane Studienzeit betrug 41,8 Monate. Der Vitalstatus war für 99,4 % der Patienten in der Studie verfügbar.

Die Studienpopulation bestand zu 27,7 % aus weiblichen und 72,3 % aus männlichen Patienten mit einem Durchschnittsalter von 61,6 Jahren, davon waren 38,2 % der Patienten ≥ 65 Jahre (n = 6 728) und 7,8 % der Patienten ≥ 75 Jahre (n = 1 366) alt. Der mittlere BMI betrug 33,3 kg/m² und das mittlere Körpergewicht 96,7 kg. Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 in der Vorgeschichte wurden ausgeschlossen.

Der primäre Endpunkt war die Zeit seit Randomisierung bis zum ersten Auftreten schwerer unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (MACE), definiert als ein kombinierter Endpunkt bestehend aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich ungeklärter Todesursache), nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall. Der primäre Endpunkt, die Zeit bis zum ersten MACE, trat bei 1 270 der 17 604 in die SELECT-Studie eingeschlossenen Patienten auf. Konkret wurden 569 erste MACE (6,5 %) bei den 8 803 Patienten registriert, die mit Semaglutid behandelt wurden, verglichen mit 701 ersten MACE (8,0 %) bei den 8 801 Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Insgesamt waren 63 (11,1 %) der ersten MACE mit Semaglutid und 80 (11,4 %) mit Placebo ungeklärte Todesursachen.

Die Überlegenheit von Semaglutid 2,4 mg gegenüber Placebo für MACE wurde mit einer Hazard Ratio von 0,80 [0,72; 0,90] [95 % KI] bestätigt, was einer relativen Risikoreduktion von MACE von 20 % entspricht (siehe Abbildung 7). Die Auswirkung der einzelnen Komponenten auf die Reduktion von MACE ist in Abbildung 8 dargestellt. Die

Tabelle 10 STEP 9: Ergebnisse in Woche 68

	Semaglutid 2,4 mg	**Placebo**
Full Analysis Set (N)	271	136
Körpergewicht		
Ausgangswert (kg)	108,7	108,5
Änderung (%) gegenüber Ausgangswert[1,2]	–13,7	–3,2
Unterschied (%) gegenüber Placebo[1] [95 % KI]	–10,5 [–12,3; –8,6]*	–
Patienten (%) mit Gewichtsverlust ≥ 5 %[3]	85,2*	33,6
WOMAC Pain Score[4]		
Ausgangswert	72,8	67,2
Änderung gegenüber Ausgangswert[1,2]	–41,7	–27,5
Unterschied gegenüber Placebo[1] [95 % KI]	–14,1 [–20,0; –8,3]*	–
Patienten (%) mit klinisch bedeutsamer Verbesserung [3, 5]	59,0	35,0

* p < 0,0001 (nicht bereinigt, 2-seitig) für Überlegenheit.

1 Geschätzt anhand eines ANCOVA-Modells mit multipler Imputation auf Grundlage aller Daten, unabhängig vom Abbruch der randomisierten Behandlung, Einleitung anderer Adipositastherapien oder anderer Knie-OA Interventionen und unabhängig von der Einhaltung der Wash-out-Phase für Schmerzmittel (letzteres ist nur für WOMAC bezogene Endpunkte relevant). Während der Studie wurde die randomisierte Behandlung von 12,5 % der Patienten, die auf Semaglutid 2,4 mg und 21,3 % der Patienten, die auf Placebo randomisiert worden waren, dauerhaft abgebrochen.

2 Unter der Annahme, dass alle randomisierten Patienten die Behandlung beibehielten und keine zusätzlichen Adipositastherapien oder zusätzliche Knie-OA Interventionen erhielten und die Wash-out-Phase für Schmerzmittel eingehalten haben (letzteres ist nur für Knie-OA bedingte Schmerzen relevant), betrugen die geschätzten Änderungen auf Grundlage eines gemischten Modells für wiederholte Messungen, das alle Beobachtungen bis zum ersten Absetzen einschließt, vom Ausgangswert bis Woche 68 für das Körpergewicht –14,5 % bzw. –2,3 % (Semaglutid 2,4 mg bzw. Placebo) und für den WOMAC Pain Score –43,0 bzw. –28,3 (Semaglutid 2,4 mg bzw. Placebo).

3 Geschätzt anhand eines logistischen Regressionsmodells auf der Grundlage desselben Imputationsverfahrens wie in der Primäranalyse.

4 Die WOMAC Scores werden auf einer Skala von 0 bis 100 dargestellt, wobei niedrigere Werte eine geringere Beeinträchtigung darstellen.

5 Die Änderung des WOMAC Pain Score von ≤ –37,3 wurde als Schwellenwert für eine bedeutsame Verbesserung verwendet. Der Schwellenwert wurde aus Studiendaten mit ankerbasierten Methoden abgeleitet.

Reduktion von MACE mit Semaglutid 2,4 mg wurde nicht durch Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, BMI zu Studienbeginn oder Grad der Einschränkung der Nierenfunktion beeinflusst.

Die Analyse des kardiovaskulären Todes (der erste konfirmatorische sekundäre Endpunkt) ergab eine Hazard Ratio von 0,85 [0,71; 1,01] [95 % KI].

Siehe Abbildung 7 auf Seite 14 und Abbildung 8 auf Seite 15

SUSTAIN 6: Kardiovaskuläre Endpunktstudie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2
In der SUSTAIN 6-Studie wurden 3 297 Patienten mit unzureichend eingestelltem Diabetes mellitus Typ 2 und einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse randomisiert und erhielten zusätzlich zur Standardbehandlung 0,5 mg oder 1 mg subkutanes Semaglutid einmal wöchentlich bzw. Placebo. Die Behandlungsdauer betrug 104 Wochen. Das mittlere Alter betrug 65 Jahre, und der mittlere BMI lag bei 33 kg/m^2.

Der primäre Endpunkt war die Zeit seit der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses (MACE): kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall. Die Gesamtzahl der MACE betrug 254, darunter 108 (6,6 %) unter Semaglutid und 146 (8,9 %) unter Placebo.

Die kardiovaskuläre Sicherheit der Behandlung mit 0,5 oder 1 mg Semaglutid wurde bestätigt, denn die Hazard Ratio (HR) für Semaglutid gegenüber Placebo betrug 0,74, [0,58; 0,95] [95 % KI], die auf eine Verringerung der Rate nicht tödlicher Schlaganfälle

Tabelle 11 STEP UP und STEP UP T2D: Ergebnisse nach 72 Wochen

	STEP UP			STEP UP T2D	
	Semaglutid 7,2 mg Injektion	Semaglutid 2,4 mg Injektion	Placebo	Semaglutid 7,2 mg Injektion	Placebo
Full analysis set (N)	1005	201	201	307	102
Körpergewicht / Körperzusammensetzung					
Ausgangswert (kg)	112,4	116,5	112,4	110,5	112,1
Änderungen (%) gegenüber Ausgangswert[1]	–18,7	–15,6	–3,9	–13,2	–3,9
Änderung (%) gegenüber dem Ausgangswert des Studienprodukt-Schätzwertes[2]	–20,7	–17,5	–2,4	–14,1	–3,6
Unterschied (%) gegenüber Placebo[1] [95 % KI]	–14,8 [–16,2; –13,4]*	-	-	–9,3 [–11,0; –7,7]*	-
Unterschied (%) gegenüber 2,4 mg [95 % KI][1]	–3,1 [–4,7; –1,6]*	-	-	-	-
Änderung (kg) gegenüber Ausgangswert	–20,9	–17,3	–4,6	–14,5	–4,3
Unterschied (kg) gegenüber Placebo [95 % KI][1]	–16,3 [–17,9; –14,8]	-	-	–10,2 [–12,1; –8,4]	-
Patienten (%), mit Gewichtsverlust ≥ 5 %[3]	90,7	89,9	36,8	86,3	34,7
Patienten (%), mit Gewichtsverlust ≥ 10 %[3]	82,4	75,1	20,5	62,9	11,6
Patienten (%), mit Gewichtsverlust ≥ 15 %[3]	66,5	54,5	7,6	41,2	7,4
Patienten (%), mit Gewichtsverlust ≥ 20 %[3,4]	47,7	33,3	2,9	21,3	2,1
Patienten (%), mit Gewichtsverlust ≥ 25 % [3,5]	31,2	15,3	0	-	-
Taillenumfang (cm)					
Ausgangswert	118,4	120,3	118,6	121,8	123,9
Änderung gegenüber dem Ausgangswert[1]	–17,5	–14,6	–5,9	–12,3	–5,8
Unterschied gegenüber Placebo[1] [95 % KI]	–11,7 [–13,0; –10,4]*	-	-	–6,5 [–9,0; –4,1]*	-

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 13

Fortsetzung der Tabelle

	STEP UP			STEP UP T2D	
	Semaglutid 7,2 mg Injektion	Semaglutid 2,4 mg Injektion	Placebo	Semaglutid 7,2 mg Injektion	Placebo
HbA_{1c} (%)					
Ausgangswert	5,7	5,6	5,7	8,0	8,2
Änderung gegenüber dem Ausgangswert[1]	–0,3	–0,3	–0,02	–1,7	–0,2
Unterschied gegenüber Placebo[1] [95 % KI]	–0,3 [–0,4; –0,2]	-	-	–1,5 [–1,8; –1,2]*	-

* p < 0,0001 (nicht bereinigt, 2-seitig) für Überlegenheit.

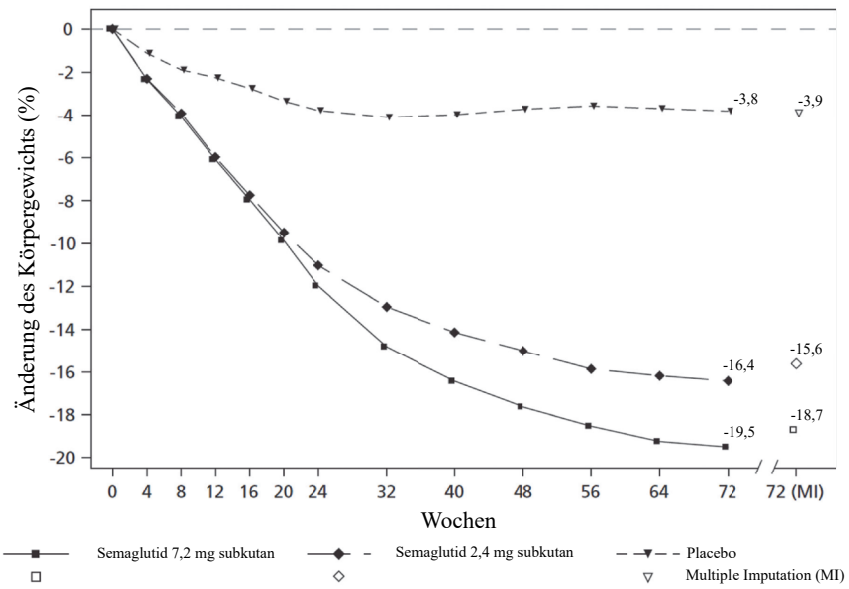
1 Geschätzt anhand eines ANCOVA-Modells mit multipler Imputation auf der Grundlage aller Daten, unabhängig vom Abbruch der Behandlung, der Einleitung anderer Arzneimittel gegen Adipositas oder einer bariatrischen Operation.

2 Die geschätzten Veränderungen beziehen sich auf den Zeitraum von der Randomisierung bis Woche 72 unter Verwendung eines gemischten Modells für wiederholte Messungen, das alle Beobachtungen bis zum ersten Behandlungsabbruch umfasst, unter der Annahme, dass alle randomisierten Patienten die Behandlung fortsetzten und keine anderen Arzneimittel gegen Adipositas oder eine bariatrische Operation einleiteten.

3 Beobachtete Anteile basierend auf dem Studienzeitraum (ununterbrochener Zeitraum von der Randomisierung bis zum letzten Studienbesuch), unabhängig von Abbruch, Dosisreduktion oder Initiierung anderer Arzneimittel gegen Adipositas oder bariatrischen Operation.

4 Beobachtete Anteile unter Behandlung (ohne Daten außerhalb der Behandlung aufgrund von mindestens zwei aufeinanderfolgenden versäumten Dosen), die eine Gewichtsreduktion von ≥ 20 % bei 50,9 %, 35,1 % bzw. 2,9 % der Patienten erreichten, die in der STEP UP-Studie randomisiert 7,2 mg Semaglutid, 2,4 mg Semaglutid bzw. Placebo erhielten.

5 Beobachtete Anteile unter Behandlung, die eine Gewichtsreduktion von ≥ 25 % erreichten, bei 33,2 %, 16,7 % und 0 % der Patienten, die in der STEP UP-Studie randomisiert Semaglutid 7,2 mg, 2,4 mg bzw. Placebo erhielten.



Beobachtete Werte für Patienten, die alle geplanten Termine wahrgenommen haben und Schätzungen mit multipler Imputation (MI) aus den Daten der Studienabbrecher

Abbildung 5 STEP UP: Mittlere Änderung des Körpergewichts (%) von Woche 0 bis Woche 72

und nicht tödlicher Myokardinfarkte zurückzuführen ist, wobei es keinen Unterschied bei kardiovaskulären Todesfällen gibt (siehe Abbildung 9 auf Seite 15).

STEP-HFpEF und STEP-HFpEF-DM: Funktionelle Endpunktstudien bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion ohne und mit Diabetes mellitus Typ 2
In zwei 52-wöchigen doppelverblindeten klinischen Studien wurden 529 Patienten mit adipositasbedingter Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (STEP-HFpEF) und 616 Patienten mit adipositasbedingter HFpEF und Diabetes mellitus Typ 2 (STEP-HFpEF-DM) randomisiert und erhielten zusätzlich zur Standardbehandlung einmal wöchentlich entweder 2,4 mg Semaglutid oder Placebo.

Zu Studienbeginn wurden 66,2 % bzw. 70,6 % der Patienten als New York Heart Association (NYHA) Klasse II, 33,6 % bzw. 29,2 % als NYHA-Klasse III und 0,2 % bzw. 0,2 % als NYHA-Klasse IV bei STEP-HFpEF bzw. STEP HFpEF-DM klassifiziert. Das Durchschnittsalter betrug in beiden Studien 68 Jahre, die mediane linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) betrug 57,0 % bzw. 56,0 % und der mittlere BMI 38,5 kg/m^2 bzw. 37,9 kg/m^2. Die STEP-HFpEF-Studie umfasste 56,1 % Frauen, während 44,3 % Frauen in der STEP-HFpEF-DM-Studie waren. Ein hoher Anteil der Patienten nahm kardiovaskuläre Arzneimittel ein, darunter ~ 81 % Diuretika, ~ 81 % Betablocker, ~ 34 % Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer und ~ 45 % Angiotensin-Rezeptorblocker (ARBs).

Bei der STEP-HFpEF-DM-Studie erhielten die Patienten auch eine Standardbehandlung glukosesenkender Arzneimittel, von denen 32,8 % mit einem Natrium-Glucose-Cotransporter-2-Inhibitor (SGLT-2i) und 20,8 % mit Insulin behandelt wurden.

Die Behandlungswirkung von Semaglutid 2,4 mg auf die Symptome der Herzinsuffizienz wurde anhand des Clinical Summary Score des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-CSS) bewertet, der die Bereiche Symptomatik (Häufigkeit und Belastung) und körperliche Einschränkung umfasst. Die Punktzahl reicht von 0 bis 100, wobei höhere Werte für einen besseren Gesundheitszustand stehen. Die Behandlungswirkung von Semaglutid 2,4 mg auf die 6-Minuten-Gehstrecke (*6-Minute Walk Distance*, 6MWD) wurde durch den 6-Minuten-Gehtest (6-*Minute Walk Test*, 6MWT) bewertet. Die Ausgangswerte von KCCQ-CSS und 6MWD spiegeln eine stark symptomatische Population wider.

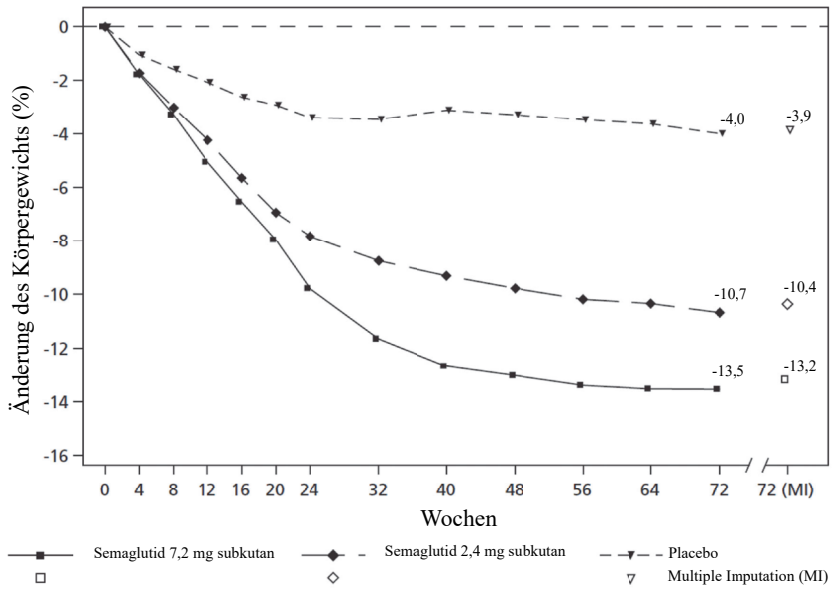
In beiden Studien führte die Behandlung mit Semaglutid 2,4 mg zu einer überlegenen Wirkung sowohl auf KCCQ-CSS als auch auf 6MWD (Tabelle 12). Vorteile wurden sowohl bei den Symptomen der Herzinsuffizienz als auch bei der körperlichen Funktion gesehen.

Siehe Tabelle 12 auf Seite 16

Der Behandlungsvorteil von Semaglutid gegenüber Placebo war in allen Subpopulationen konsistent, die durch Alter, Geschlecht, BMI, ethnische Zugehörigkeit, Region, Systolischer Blutdruck (SBP), LVEF und begleitende Herzinsuffizienztherapie definiert waren.

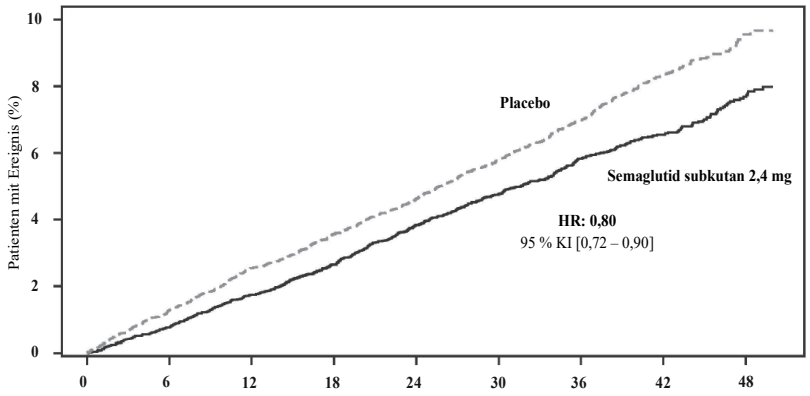
Kinder und Jugendliche

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



Beobachtete Werte für Patienten, die alle geplanten Termine wahrgenommen haben und Schätzungen mit multipler Imputation (MI) aus den Daten der Studienabbrecher

Abbildung 6 STEP UP T2D: Mittlere Änderung des Körpergewichts (%) von Woche 0 bis Woche 72



Risikopatienten									
Sema 2,4 mg	8 803	8 695	8 561	8 427	8 254	7 229	5 777	4 126	1 734
Placebo	8 801	8 652	8 487	8 326	8 164	7 101	5 660	4 015	1 672

Daten aus dem Studienzeitraum. Die kumulativen Inzidenzschätzungen basieren auf der Zeit seit Randomisierung bis zum ersten EAC-bestätigten MACE, wobei Nicht-CV-Todesfälle als konkurrierendes Risiko unter Verwendung des Aalen-Johansen Estimator modelliert wurden. Patienten ohne Ereignisse von Interesse wurden am Ende ihres Studienbeobachtungszeitraums zensiert. Die Zeit seit Randomisierung bis zum ersten MACE wurde unter Verwendung eines Cox Proportional Hazard Modells mit Behandlung als kategorialem Fixfaktor analysiert. Die Hazard Ratio und das Konfidenzintervall werden für das sequenzielle Gruppendesign unter Verwendung von Likelihood Ratio Ordering angepasst. Die x-Achse ist nach 50 Monaten abgeschnitten, wobei etwa 10 % der Population noch an der Studie teilnahm.
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, Sema 2,4 mg: Semaglutid 2,4 mg.
CV: kardiovaskulär (*cardiovascular*), EAC: Event Adjudication Committee, MACE: major adverse cardiovascular event.

Abbildung 7: Zeit von Randomisierung bis zum ersten MACE Kumulative Inzidenzfunktions-Kurve

STEP TEENS: Gewichtsregulierung bei jugendlichen Patienten

In einer 68-wöchigen, doppelverblindeten Studie wurden 201 Jugendliche während der Pubertät im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit Adipositas oder Übergewicht und mit mindestens einer gewichtsbedingten Begleiterkrankung 2:1 auf Semaglutid oder Placebo randomisiert. Alle Patienten erhielten für die Dauer der Studie eine kalorienreduzierte Diät mit erhöhter körperlicher Aktivität.

Am Ende der Behandlung (Woche 68) war die Verbesserung des BMI mit Semaglutid überlegen und klinisch bedeutsam im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 13 und Abbildung 10). Darüber hinaus erreichte ein größerer Anteil von Patienten einen Gewichtsverlust von ≥ 5 %, ≥ 10 % und ≥ 15 % mit Semaglutid im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 13).

Siehe Tabelle 13 auf Seite 16 und Abbildung 10 auf Seite 17

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verglichen mit nativem GLP-1 weist Semaglutid eine verlängerte Halbwertszeit von ungefähr 1 Woche auf, wodurch es sich für die einmal wöchentliche subkutane Anwendung eignet. Der Hauptmechanismus der Verzögerung ist die Albuminbindung, die eine verminderte renale Clearance und den Schutz vor metabolischem Abbau zur Folge hat. Darüber hinaus ist Semaglutid gegen den Abbau durch das Enzym DPP-4 stabilisiert.

Resorption

Die durchschnittliche Semaglutid-Konzentration im Steady State nach subkutaner Verabreichung der 2,4 mg und 7,2 mg Semaglutid-Erhaltungsdosen betrug etwa 75 nmol/l bzw. 236 nmol/l bei Patienten mit Übergewicht (BMI ≥ 27 kg/m^2 bis < 30 kg/m^2) oder Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m^2), basierend auf Daten aus Phase-3a-Studien, in denen 90 % der Patienten durchschnittliche Konzentrationen zwischen 51 nmol/l und 110 nmol/l bzw. zwischen 164 nmol/l und 332 nmol/l aufwiesen. Die Semaglutid-Exposition im Steady State stieg proportional mit Dosen von 0,25 mg bis zu 7,2 mg einmal wöchentlich an. Die Exposition im Steady State wurde über die Zeit bis Woche 72 gemessen und war stabil. Mit einer subkutanen Verabreichung von Semaglutid in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarm wurde eine ähnliche Exposition erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Semaglutid betrug 89 %.

Verteilung

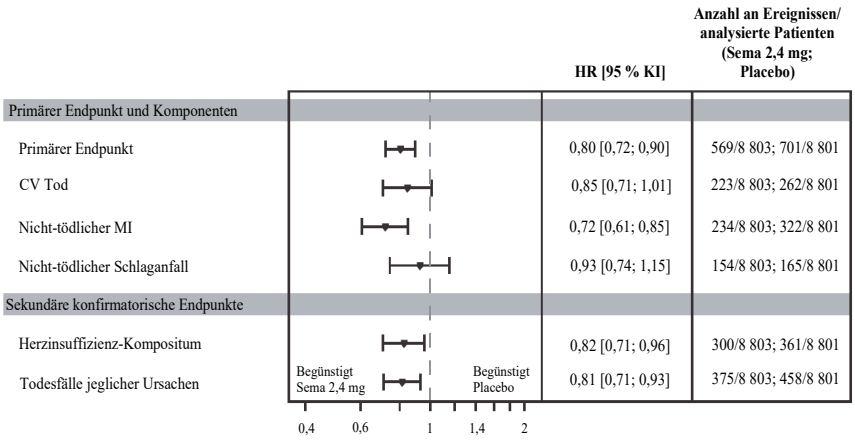
Das mittlere Verteilungsvolumen von Semaglutid nach subkutaner Verabreichung an Patienten mit Übergewicht oder Adipositas betrug ungefähr 12,4 l. Semaglutid ist stark an Plasmaalbumin gebunden (> 99 %).

Stoffwechsel/Biotransformation

Vor der Ausscheidung wird Semaglutid durch proteolytische Spaltung des Peptid-Backbones und sequentielle beta-Oxidation der Fettsäure-Seitenkette weitgehend verstoffwechselt. Das Enzym Neutrale Endopeptidase (NEP) wurde als eines der aktiven Stoffwechselenzyme identifiziert.

Elimination

Die primären Ausscheidungswege für Semaglutid-verwandte Materialien verlaufen über Urin und Fäzes. Etwa 3 % der resorbierten Dosis wurden als intaktes Semaglutid über den Urin ausgeschieden.
Die Semaglutid-Clearance betrug bei Patienten mit Übergewicht (BMI ≥ 27 kg/m^2 bis < 30 kg/m^2) oder Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m^2) etwa 0,05 l/h. Bei einer Eliminationshalbwertszeit von ungefähr 1 Woche wird Semaglutid noch ungefähr 7 Wochen nach der letzten 2,4-mg-Dosis in der Blutbahn vorhanden sein.



Daten aus dem Studienzeitraum. Die Zeit seit Randomisierung bis zu jedem Endpunkt wurde unter Verwendung eines Cox Proportional Hazard Modells mit Behandlung als kategorialem Fixfaktor analysiert. Patienten ohne Ereignisse von Interesse wurden am Ende ihres Studienzeitraums zensiert. Für den primären Endpunkt wurden HR und KI für das sequenzielle Gruppendesign unter Verwendung von Likelihood Ratio Ordering angepasst. Sekundäre Endpunkte unterliegen nicht der Multiplizitätskontrolle. CV Tod umfasst sowohl den kardiovaskulären Tod als auch ungeklärte Todesursache.
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, Sema 2,4 mg: Semaglutid 2,4 mg.
CV: kardiovaskulär (*cardiovascular*), MI: Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz (HI)-Kompositum bestehend aus HI Hospitalisierung, dringender HI Visite oder CV Tod.

Abbildung 8: Forest plot der Zeit von Randomisierung bis zum ersten MACE, MACE Komponenten und sekundäre konfirmatorische Endpunkte

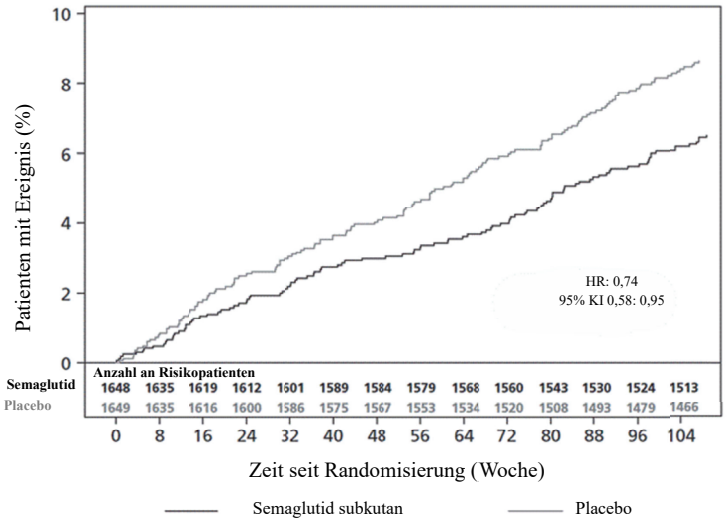


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve über die Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts: Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall (SUSTAIN 6)

Spezielle Populationen

Ältere Patienten

Das Alter hatte gemäß der Daten aus den Phase-3-Studien mit Patienten im Alter von 18 – 86 Jahren keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Semaglutid.

Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit

Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit (weiß, schwarz, afroamerikanisch, asiatisch, hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht-hispanisch oder -lateinamerikanisch) hatten keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Semaglutid gemäß der Daten aus Phase-3a-Studien.

Körpergewicht

Das Körpergewicht wirkte sich auf die Semaglutid-Exposition aus. Ein höheres Körpergewicht war mit einer geringeren Exposition verbunden. Ein Unterschied von 20 % zwischen dem Gewicht der Personen führt zu einem Expositionsunterschied von ungefähr 18 %. Die wöchentliche Dosis von 2,4 mg und 7,2 mg Semaglutid sorgte für eine adäquate systemische Exposition über den Gewichtsbereich von 54,4 – 251,2 kg, der in den klinischen Studien auf das Ansprechen auf die Exposition untersucht wurde.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Einschränkung der Nierenfunktion beeinflusste die Pharmakokinetik von Semaglutid nicht in klinisch relevantem Maße. Dies wurde anhand einer einzelnen Dosis von 0,5 mg Semaglutid bei Patienten mit verschieden stark eingeschränkter Nierenfunktion (leicht, mittelschwer, schwer oder Dialysepatienten) im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion nachgewiesen. Anhand der Daten aus Phase-3a-Studien wurde dies auch für Patienten mit Übergewicht (BMI ≥ 27 kg/m^2 bis < 30 kg/m^2) oder Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m^2) und leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz nachgewiesen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine eingeschränkte Leberfunktion hatte keinen Einfluss auf die Semaglutid-Exposition. Die Pharmakokinetik von Semaglutid wurde in einer Studie mit einer einzelnen Dosis von 0,5 mg Semaglutid bei Patienten mit verschieden stark eingeschränkter Leberfunktion (leicht, mittelschwer, schwer) im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion untersucht.

MASH Leberfibrose

Das Stadium der Leberfibrose (F1 bis F4c) hatte gemäß den Daten aus den Phase-2- und Phase-3-Studien keine Auswirkung auf die Semaglutid-Exposition.

Prädiabetes und Diabetes

Prädiabetes und Diabetes hatten auf der Basis von Daten aus Phase-3-Studien keinen klinisch relevanten Effekt auf die Semaglutid-Exposition.

Immunogenität

Zur Entwicklung von Anti-Semaglutid-Antikörpern kam es unter der Behandlung mit Semaglutid nur selten (siehe Abschnitt 4.8), und die Reaktion schien die Pharmakokinetik von Semaglutid nicht zu beeinflussen.

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Eigenschaften für Semaglutid wurden in einer klinischen Studie bei jugendlichen Patienten mit Adipositas oder Übergewicht und mindestens einer gewichtsbedingten Begleiterkrankung im Alter von 12 bis < 18 Jahren (124 Patienten, Körpergewicht 61,6 – 211,9 kg) bewertet. Die Semaglutid-Exposition bei Jugendlichen war ähnlich der bei Erwachsenen mit Adipositas oder Übergewicht.
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Semaglutid bei Kindern unter 12 Jahren wurden nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Tabelle 12 Ergebnisse von 6MWD, KCCQ-CSS und Körpergewicht aus den beiden 52-wöchigen randomisierten Studien (STEP-HFpEF und STEP-HFpEF-DM)

	STEP-HFpEF		STEP-HFpEF-DM	
	Semaglutid 2,4 mg	**Placebo**	**Semaglutid 2,4 mg**	**Placebo**
Full analysis set (N)	263	266	310	306
KCCQ-CSS (Punktzahl)				
Ausgangswert (Mittelwert)[1]	57,9	55,5	58,8	56,4
Änderung gegenüber dem Ausgangswert[2]	16,6	8,7	13,7	6,4
Unterschied zu Placebo[2] [95 % KI]	7,8 [4,8; 10.9]		7,3 [4,1; 10,4]	
Patienten (%), bei denen eine bedeutsame Änderung eingetreten ist[3]	43,2	32,5	42,7	30,5
6MWD (Meter)				
Ausgangswert (Mittelwert)[1]	319,6	314,6	279,7	276,7
Änderung gegenüber dem Ausgangswert[2]	21,5	1,2	12,7	–1,6
Unterschied zu Placebo[2] [95 % KI]	20,3 [8,6; 32,1]		14,3 [3,7; 24,9]	
Patienten (%), bei denen eine bedeutsame Änderung eingetreten ist[4]	47,9	34,7	43,8	30,6
Körpergewicht				
Ausgangswert (kg)[1]	108,3	108,4	106,4	105,2
Änderung (%) gegenüber dem Ausgangswert[2]	–13,3	–2,6	–9,8	–3,4
Unterschied (%) zu Placebo[2] [95 % KI]	–10,7 [–11,9; –9,4]		–6,4 [–7,6; –5,2]	

[1] Beobachteter Mittelwert.

[2] Geschätzt anhand eines ANCOVA-Modells mit multipler Imputation, sowie für KCCQ und 6MWD auch mit zusammengesetzter Imputation auf Grundlage aller Daten, unabhängig vom Abbruch der randomisierten Behandlung, Einleitung einer anderen medikamentösen Adipositastherapie oder bariatrischer Chirurgie.

[3] Bedeutsam innerhalb der Änderungsschwelle bei Patienten von 17,2 Punkten für die STEP-HFpEF-Studie und 16,3 Punkten für die STEP-HFpEF-DM-Studie (abgeleitet unter Verwendung einer ankerbasierten Methode, die auf einer Verbesserung des Patient Global Impression of Status (PGI-S) um 1 Kategorie basiert). Die Prozentsätze basieren auf Patienten mit einer Erfassung bei der Visite.

[4] Bedeutsam innerhalb der Änderungsschwelle bei Patienten von 22,1 Metern für die STEP-HFpEF-Studie und 25,6 Metern für die STEP-HFpEF-DM-Studie (abgeleitet mit einer ankerbasierten Methode unter Verwendung von "moderat besser" in Patient Global Impression of Change (PGI-C)). Die Prozentsätze basieren auf Patienten mit einer Erfassung bei der Visite.

Tabelle 13 STEP TEENS: Ergebnisse in Woche 68

	Semaglutid 2,4 mg	**Placebo**
Full analysis set (N)	134	67
BMI		
Ausgangswert (BMI)	37,7	35,7
Änderung (%) gegenüber Ausgangswert[1,2]	–16,1	0,6
Unterschied (%) zu Placebo[1] [95 % KI]	–16,7 [–20,3; –13,2]*	-
Ausgangswert (BMI-SDS)	3,4	3,1
Änderung des BMI-SDS[1] gegenüber Ausgangswert	–1,1	–0,1
Unterschied zu Placebo[1] [95 % KI]	–1,0 [–1,3; –0,8]	-
Körpergewicht		
Ausgangswert (kg)	109,9	102,6
Änderung (%) gegenüber Ausgangswert[1]	–14,7	2,8
Unterschied (%) zu Placebo[1] [95 % KI]	–17,4 [–21,1; –13,8]	-
Änderung (kg) gegenüber Ausgangswert[1]	–15,3	2,4
Unterschied (kg) zu Placebo[1] [95 % KI]	–17,7 [–21,8; –13,7]	-
Patienten (%) mit Gewichtsverlust ≥ 5 %[3]	72,5*	17,7
Patienten (%) mit Gewichtsverlust ≥ 10 %[3]	61,8	8,1
Patienten (%) mit Gewichtsverlust ≥ 15 %[3]	53,4	4,8
Taillenumfang (cm)		
Ausgangswert	111,9	107,3
Änderung gegenüber Ausgangswert[1]	–12,7	–0,6
Unterschied zu Placebo[1] [95 % KI]	–12,1 [–15,6; –8,7]	-

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 17

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

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

In Entwicklungstoxizitätsstudien an Kaninchen und Javaneraffen wurden bei klinisch

Fortsetzung der Tabelle

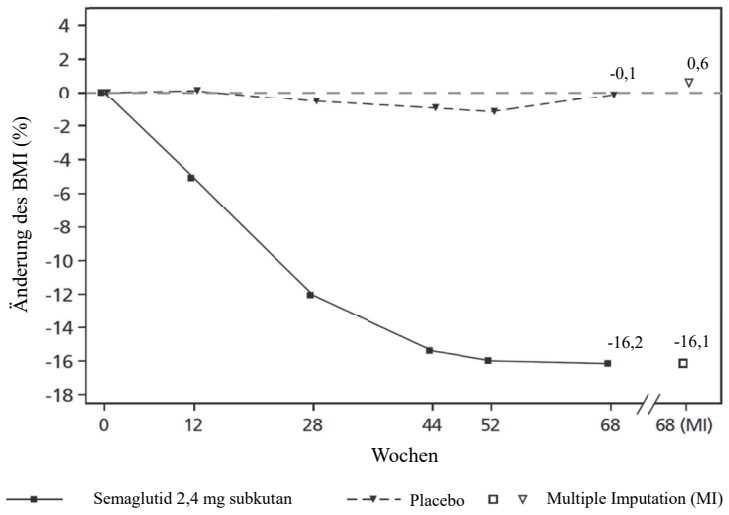
	Semaglutid 2,4 mg	Placebo
Systolischer Blutdruck (mmHg)		
Ausgangswert	120	120
Änderung gegenüber Ausgangswert[1]	–2,7	–0,8
Unterschied zu Placebo[1] [95 % KI]	–1,9 [–5,0; 1,1]	-

* p < 0,0001 (unbereinigt 2-seitig) für Überlegenheit.

[1] Geschätzt anhand eines ANCOVA-Modells mit multipler Imputation auf Grundlage aller Daten, unabhängig vom Abbruch der randomisierten Behandlung, Einleitung einer anderen medikamentösen Adipositastherapie oder bariatrischer Chirurgie.

[2] Während der Studie wurde die randomisierte Behandlung von 10,4 % der Patienten, die auf Semaglutid 2,4 mg und 10,4 % der Patienten, die auf Placebo randomisiert worden waren, dauerhaft abgebrochen. Unter der Annahme, dass alle randomisierten Patienten die Behandlung beibehielten und keine zusätzlichen Adipositastherapien erhielten, betrugen die geschätzten Änderungen des BMI von der Randomisierung bis Woche 68 –17,9 % für Semaglutid 2,4 mg und –0,6 % für Placebo, auf der Grundlage eines gemischten Modells für wiederholte Messungen, das alle Beobachtungen bis zum ersten Absetzen einschließt.

[3] Geschätzt anhand eines logistischen Regressionsmodells auf der Grundlage desselben Imputationsverfahrens wie in der Primäranalyse.



Beobachtete Werte für Patienten, die jeden Kontrolltermin wahrgenommen haben und Schätzungen mit multiplen Imputationen (MI) für erfasste Studienabbrecher

Abbildung 10 STEP TEENS: Mittlere Änderung des BMI (%) vom Ausgangswert bis Woche 68

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

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

Bei juvenilen 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

Fertigspritze und Fertigpen, Einzeldosis

Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.)
Natriumchlorid
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes)
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes)
Wasser für Injektionszwecke

Fertigpen, FlexTouch®

Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.)
Propylenglycol
Phenol
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes)
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Fertigpen, Einzeldosis

Wegovy® 0,25 mg Injektionslösung
Wegovy® 0,5 mg Injektionslösung
Wegovy® 1 mg Injektionslösung
Wegovy® 1,7 mg Injektionslösung
Wegovy® 2,4 mg Injektionslösung

2 Jahre.

Wegovy® kann ungekühlt bis zu 28 Tage bei einer Temperatur von nicht mehr als 30 °C gelagert werden. Entsorgen Sie den Pen, wenn er länger als 28 Tage ungekühlt gelagert wurde.

Wegovy® 7,2 mg Injektionslösung

3 Jahre.

Wegovy® kann ungekühlt bis zu 28 Tage bei einer Temperatur von nicht mehr als 30 °C gelagert werden. Entsorgen Sie den Pen, wenn er länger als 28 Tage ungekühlt gelagert wurde.

Fertigpen, FlexTouch®

Wegovy® kann bei einer Temperatur unter 30 °C bis zu 48 Stunden lang an den Patienten abgegeben werden.

Vor der ersten Anwendung: 3 Jahre
Nach Anbruch: 6 Wochen. Nicht über 30 °C lagern, oder im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Fertigspritze

2 Jahre.

Wegovy® kann ungekühlt bis zu 28 Tage bei einer Temperatur von nicht mehr als 30 °C gelagert werden. Entsorgen Sie die Spritze, wenn sie länger als 28 Tage ungekühlt gelagert wurde.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Vom Kühlelement fernhalten.
Wegovy® nicht einfrieren.

Fertigpen, Einzeldosis

Pen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Fertigpen, FlexTouch®

Die Penkappe aufgesetzt lassen, wenn der Pen nicht in Gebrauch ist, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Fertigspritze

Spritze in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigpen, Einzeldosis

1 ml Glasspritze (Glasart I) mit aufgesetzter Edelstahlnadel, starrem Nadelschutz (RNS – *rigid needle shield*) (Typ II/Polyisopren) und einem Gummikolben (Typ I/Chlorbutyl).

Fertigpen, FlexTouch® (0,25 mg, 0,5 mg) 1,5 ml Fertigpen

1,5 ml Patrone aus Glas (Glasart I), die an einem Ende mit einem Gummikolben (Chlorbutyl) und am anderen Ende mit einer Kappe aus Aluminium mit einem eingesetzten, laminierten Gummiplättchen (Brombutyl/Polyisopren) verschlossen ist. Die Patrone ist in einen Einweg-Fertigpen aus Polypropylen, Polyoxymethylen, Polycarbonat und Acrylnitril-Butadien-Styrol eingesetzt.

Fertigpen, FlexTouch® (0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg und 2,4 mg) 3 ml Fertigpen

3 ml Patrone aus Glas (Glasart I), die an einem Ende mit einem Gummikolben (Chlorbutyl) und am anderen Ende mit einer Kappe aus Aluminium mit einem eingesetzten, laminierten Gummiplättchen (Brombutyl/Polyisopren) verschlossen ist. Die Patrone ist in einen Einweg-Fertigpen aus Polypropylen, Polyoxymethylen, Polycarbonat und Acrylnitril-Butadien-Styrol eingesetzt.

Fertigspritze

1 ml Glasspritze (Glasart I) mit aufgesetzter Edelstahlnadel, starrem Nadelschutz (RNS – *rigid needle shield*) (Typ II/Polyisopren) und einem Gummikolben (Typ I/Chlorbutyl). Die Fertigspritze ist mit einer Kolbenstange aus Polypropylen und einem Fingergriff aus Polypropylen ausgestattet.

Packungsgrößen

Fertigpen, Einzeldosis (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg, 2,4 mg und 7,2 mg)

Packungsgröße: 4 Fertigpens.

Fertigpen, FlexTouch® (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg und 1,7 mg)

Packungsgröße: 1 Fertigpen und 4 NovoFine® Plus Einweg-Nadeln.

Fertigpen, FlexTouch® (2,4 mg)

Packungsgrößen:
1 Fertigpen und 4 NovoFine® Plus Einweg-Nadeln.
3 Fertigpens und 12 NovoFine® Plus Einweg-Nadeln.

Fertigspritze (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg und 2,4 mg)

Packungsgröße: 4 Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Wegovy® Injektionslösung darf nicht verwendet werden, wenn es nicht klar und farblos oder nahezu farblos erscheint.

Wegovy® darf nicht mehr verwendet werden, wenn es eingefroren wurde.

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

Fertigpen, Einzeldosis

Der Pen ist nur für eine Einzeldosis bestimmt.

Fertigpen, FlexTouch®

Der Pen ist zum Mehrfachgebrauch bestimmt. Er enthält 4 Dosen. Nachdem die 4 Dosen injiziert wurden, kann trotz korrekter Verabreichung noch Lösung im Pen verbleiben. Jegliche verbleibende Lösung reicht nicht für eine Dosis aus und der Pen sollte entsorgt werden.

Der Patient ist anzuweisen, die Injektionsnadel nach jeder Injektion entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen und den Wegovy® Pen ohne aufgesetzte Injektionsnadel aufzubewahren. Dies kann dazu beitragen, verstopfte Nadeln, Verunreinigungen, Infektionen, das Auslaufen von Lösung und ungenaue Dosierungen zu vermeiden.

Der Pen darf nur von einer Person verwendet werden.

Wegovy® kann mit 30 G, 31 G und 32 G Einweg-Nadeln mit einer Länge von bis zu 8 mm verwendet werden.

Fertigspritze

Die Spritze ist nur für eine Einzeldosis bestimmt.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/21/1608/001
EU/1/21/1608/002
EU/1/21/1608/003
EU/1/21/1608/004
EU/1/21/1608/005
EU/1/21/1608/006
EU/1/21/1608/007
EU/1/21/1608/008
EU/1/21/1608/009
EU/1/21/1608/010
EU/1/21/1608/011
EU/1/21/1608/012
EU/1/21/1608/025
EU/1/21/1608/026
EU/1/21/1608/027
EU/1/21/1608/028
EU/1/21/1608/029
EU/1/21/1608/030

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
06. Januar 2022
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. September 2026

10. STAND DER INFORMATION

09/2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt