

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Wegovy® 1,5 mg Tabletten
Wegovy® 4 mg Tabletten
Wegovy® 9 mg Tabletten
Wegovy® 25 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wegovy® 1,5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 1,5 mg Semaglutid*.

Wegovy® 4 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 4 mg Semaglutid*.

Wegovy® 9 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 9 mg Semaglutid*.

Wegovy® 25 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 25 mg Semaglutid*.

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Wegovy® 25 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 23 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Wegovy® 1,5 mg Tabletten

Weiß bis hellgelb und rund (Durchmesser 6,5 mm), auf der einen Seite mit der Prägung „1.5“ und auf der anderen Seite mit der Prägung „novo“.

Wegovy® 4 mg Tabletten

Weiß bis hellgelb und rund (Durchmesser 6,5 mm), auf der einen Seite mit der Prägung „4“ und auf der anderen Seite mit der Prägung „novo“.

Wegovy® 9 mg Tabletten

Weiß bis hellgelb und rund (Durchmesser 6,5 mm), auf der einen Seite mit der Prägung „9“ und auf der anderen Seite mit der Prägung „novo“.

Wegovy® 25 mg Tabletten

Weiß bis hellgelb und oval (6,8 mm × 12 mm), auf der einen Seite mit der Prägung „25“ und auf der anderen Seite mit der Prägung „novo“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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:

• $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (Adipositas) oder

• $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ bis $< 30 \text{ kg/m}^2$ (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 untersuchten Populationen siehe Abschnitt 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Anfangsdosis für oral verabreichtes Semaglutid beträgt 1,5 mg einmal täglich. Nach vier Wochen unter dieser Dosis sind die Schritte zur Dosis Eskalation für einmal täglich oral verabreichtes Semaglutid 4 mg, 9 mg und 25 mg, wobei die Behandlung auf jeder Dosisstufe mindestens vier Wochen lang fortzusetzen ist. Die Dosis sollte bis auf 25 mg (Erhaltungsdosis) erhöht werden. Bei Bedarf kann die Dosis auf der vorherigen Dosisstufe beibehalten werden.

Die tägliche maximale Einzeldosis von oral verabreichtem Semaglutid beträgt 25 mg. Oral verabreichtes Semaglutid sollte immer als eine Tablette pro Tag eingenommen werden. Die Einnahme von mehr als einer Tablette pro Tag zur Erzielung der Wirkung einer höheren Dosis sollte nicht erfolgen.

Umstellung von subkutanem auf orales Semaglutid

Die Wirkung eines Wechsels zwischen subkutanem und oralem 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 subkutanem Semaglutid 2,4 mg einmal wöchentlich behandelt werden, können auf orales Semaglutid 25 mg einmal täglich umgestellt werden.

Die Patienten können mit oralem Semaglutid (Wegovy® Tablette) eine Woche nach ihrer letzten Dosis von subkutanem Semaglutid beginnen.

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 die ausgelassene Dosis übersprungen werden und die nächste Dosis sollte am nachfolgenden Tag eingenommen 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.

Patienten mit eingeschränkter 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 ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), einschließlich Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, empfohlen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur begrenzt Erfahrungen mit der Anwendung von Semaglutid bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion vor. Semaglutid wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung empfohlen und muss bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von oral verabreichtem Semaglutid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Wegovy® Tablette ist für die orale Anwendung bestimmt.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

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 potenzielle 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.

Nichtarterielle anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION)

Daten aus epidemiologischen Studien deuten auf ein erhöhtes Risiko für nichtarterielle 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.

Für eine optimale Wirksamkeit von Semaglutid wird die Einhaltung des Dosierungsschemas empfohlen. Falls die Wirkung der Behandlung mit Semaglutid geringer ausfällt als erwartet, sollte der behandelnde Arzt berücksichtigen, dass die Resorption von

Semaglutid sehr unterschiedlich ausfallen kann und unter Umständen nur geringfügig ist. Außerdem sollte er bedenken, dass die absolute Bioverfügbarkeit von Semaglutid gering ist.

Darüber hinaus werden bei Patienten mit Diabetes eine geringere Arzneimitteldosis und eine geringere Gewichtsabnahme erwartet als bei Patienten ohne Diabetes.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unzureichend auf oral verabreichtes Semaglutid ansprechen, sollte ein Wechsel zu subkutan verabreichtem Semaglutid in Betracht gezogen werden.

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 subkutan oder oral verabreichtem Semaglutid 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 schwerer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2),
- mit Herzinsuffizienz des New York Heart Association (NYHA)-Stadium IV.

Eine Anwendung wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit subkutan oder oral verabreichtem Semaglutid bei Patienten:

- im Alter von mindestens 85 Jahren oder mehr (siehe Abschnitt 4.2),
- mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2),
- mit entzündlicher Darmerkrankung,
- mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem HbA_{1c}-Wert < 8 % bei einer Dosierung von 25 mg oralem Semaglutid,
- mit Diabetes mellitus Typ 2 unter begleitender Insulintherapie bei einer Dosierung von 25 mg oralem Semaglutid.

Eine Anwendung bei diesen Patienten muss mit Vorsicht erfolgen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Natrium

Wegovy® 1,5 mg, 4 mg und 9 mg Tabletten enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Wegovy® 25 mg Tabletten enthalten 23 mg pro Tablette, entsprechend 1 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Wirkungen von Semaglutid auf andere Arzneimittel

Thyroxin

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

Warfarin und andere Cumarin-Derivate

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

Rosuvastatin

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

Digoxin, orale Kontrazeptiva, Metformin, Furosemid

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

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

Wirkungen anderer Arzneimittel auf SemaglutidOmeprazol

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

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

Kinder und Jugendliche

Studien zu Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitFrauen 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

Es wurden keine messbaren Konzentrationen von Semaglutid in der Muttermilch stillender Frauen gefunden. Natriumalcaprozat war in der Muttermilch vorhanden und einige seiner Metaboliten wurden in geringen Konzentrationen in die Muttermilch ausgeschieden. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Wegovy® darf nicht während der Stillzeit 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 Dosisescalation 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 NebenwirkungenZusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Störungen, darunter Übelkeit, Durchfall, Obstipation, Abdominalschmerzen, Dyspepsie und Erbrechen. Diese Nebenwirkungen traten vor allem in der Dosisescalationsphase auf

(siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).

Das Sicherheitsprofil von oralem Semaglutid entsprach dem Sicherheitsprofil von subkutanem Semaglutid.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 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 Phase-3a-Studien zu subkutan verabreichtem Semaglutid (STEP 1–4), in denen 2 650 erwachsene Patienten mit Wegovy® behandelt wurden. Die Studiendauer betrug 68 Wochen.

Die Nebenwirkungen in der Studie OASIS 4 (204 Erwachsene mit Adipositas oder Übergewicht und mindestens einer gewichtsbedingten Begleiterkrankung wurden 64 Wochen lang mit oralem Semaglutid behandelt) wiesen ähnliche Häufigkeiten auf wie in den subkutanen Phase-3a-Studien, mit Ausnahme von Dyspepsie, die eine höhere Häufigkeitskategorie aufwies. Ereignisse, die für die orale Verabreichung nicht relevant sind, wurden in der folgenden Übersicht weggelassen.

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

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen gelten für oral verabreichtes Semaglutid. Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die Häufigkeitsangaben zu den einzelnen Nebenwirkungen auf die Phase-3-Studie OASIS 4.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen wurden am häufigsten während der Dosisescalation berichtet. Während des 64-wöchigen Studienzeitraums

Tabelle 1 Nebenwirkungen

MedDRA Systemorgan-klasse	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,g}				

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung der Tabelle

MedDRA Systemorgan-klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Augenerkrankungen		Diabetische Retinopathie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ^a			Nichtarterielle 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} Dyspepsie ^{b,d} Übelkeit ^{a,b} Abdominalschmerzen ^{b,c}	Gastritis ^{b,c} Gastroösophageale Refluxkrankheit ^b Eruktion ^b Flatulenz ^b Abdominelles Spannungsgefühl ^b	Akute Pankreatitis ^a Verzögerte Magenentleerung			Darmverschluss ^{c,e,f}
Leber- und Gallenerkrankungen		Cholelithiasis ^a				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Haarausfall ^a		Angioödem		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erschöpfung ^{b,c}					
Untersuchungen			Erhöhte Amylase ^c Erhöhte Lipase ^c			

^{a)} siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten^{b)} hauptsächlich während der Dosisescalation beobachtet^{c)} gruppierte bevorzugte Bezeichnungen^{d)} die Häufigkeit basiert auf der Phase 3 Studie OASIS 4 und oralem Semaglutid^{e)} aus Berichten nach der Markteinführung^{f)} Sammelbegriff für die bevorzugten Bezeichnungen (PTs, *preferred terms*) Darmobstruktion, Ileus, Dünndarmobstruktion^{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

traten bei 46,6 % der Patienten unter oraler Semaglutid-Behandlung Übelkeit auf (18,6 % unter Placebo), bei 30,9 % Erbrechen (5,9 % unter Placebo), bei 18,1 % Dyspepsie (8,8 % unter Placebo), Durchfall bei 17,6 % (8,8 % unter Placebo) und Bauchschmerzen bei 16,7 % (7,8 % unter Placebo). Die meisten Ereignisse waren leicht bis mittelschwer und von kurzer Dauer. Verstopfung trat bei 20,1 % der mit Semaglutid behandelten Patienten auf (9,8 % unter Placebo) und war leicht bis mittelschwer sowie von längerer Dauer.

Bei Patienten mit Gastroparese in der Anamnese können unter der Behandlung mit Semaglutid schwerere oder schwerwiegendere gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten.

Bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR ≥ 30 bis < 60 ml/min/1,73 m²) können unter der Behandlung mit Semaglutid vermehrt gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten.

Die gastrointestinalen Ereignisse führten bei 3,4 % der mit oralem Semaglutid behandel-

ten Patienten zu einem dauerhaften Abbruch der Behandlung.

Akute Pankreatitis

Eine akute Pankreatitis wurde bei 0 % der mit oralem Semaglutid behandelten Patienten und bei 1,0 % der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet. Die Häufigkeit von bestätigten Fällen akuter Pankreatitis, die in den klinischen Phase 3a STEP Studien 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

Bei 2,5 % der mit oralem Semaglutid behandelten Patienten wurde eine Cholelithiasis gemeldet, die bei 0 % zu einer Cholezystitis führte. Bei den mit Placebo behandelten Patienten wurden Cholelithiasis und Cholezystitis bei 1 % bzw. 0 % gemeldet.

Haarausfall

Haarausfall wurde bei 6,4 % der mit oralem Semaglutid behandelten Patienten und bei 2,0 % der mit Placebo behandelten Patienten gemeldet. Alle Fälle waren leicht oder mittelschwer, und die Hälfte der Betroffenen hatte sich bis zum Ende der Studie wieder erholt. Haarausfall wurde häufiger bei Patienten mit einem stärkeren Gewichtsverlust (≥ 20 %) gemeldet.

Erhöhte Herzfrequenz

Bei den mit oralem Semaglutid behandelten Patienten wurde ein durchschnittlicher Anstieg um 2 Schläge pro Minute (bpm) gegenüber einem Ausgangswert von durchschnittlich 72 bpm gemeldet. Der Anteil der Probanden, bei denen zu irgendeinem Zeitpunkt während des Behandlungszeitraums ein Anstieg der Pulsfrequenz um ≥ 20 bpm gegenüber dem Ausgangswert festgestellt wurde, betrug 26,5 % in der Semaglutid-Gruppe gegenüber 20,8 % in der Placebo-Gruppe.

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 mit oral verabreichtem Semaglutid in einer Dosierung von 14 mg und 50 mg positiv war, war gering (0,5 % bzw. 0,3 % für Rybelsus® bzw. Wegovy® Tabletten), und bei keinem Patienten wurden neutralisierende Anti-Semaglutid-Antikörper oder Anti-Semaglutid-Antikörper mit neutralisierender Wirkung auf endogenes GLP-1 festgestellt. 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 Probanden, die positiv auf Anti-Semaglutid-Antikörper getestet wurden, hatte das Vorhandensein dieser Antikörper jedoch keine erkennbaren Auswirkungen 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 2,4 mg s. c. 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.

Diabetische Retinopathie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

In einer zweijährigen klinischen Studie wurden 0,5 mg und 1 mg subkutan 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 adjudierte 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 2,4 mg behandelten Patienten, von 6,2 % der mit 1 mg subkutanem 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

Ereignisse, die im Zusammenhang mit dem Krankheitsbild veränderter Hautempfindungen stehen, wie empfindlicher Haut, Hyperästhesie, Parästhesie, Hautbrennen und Allodynie, wurden bei 4,9 % der mit oralem Semaglutid behandelten Patienten berichtet. Es wurden keine Ereignisse für Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, berichtet. Die Ereignisse waren leicht bis mittelschwer, und die meisten Patienten erhielten sich während der fortgesetzten Behandlung.

Nichtarterielle anteriore ischämische Optikusatrophie (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.

Andere spezielle Populationen

In der SELECT-Studie bei Erwachsenen mit etablierter kardiovaskulärer Erkrankung war das Nebenwirkungsprofil vergleichbar mit dem, das in den Phase-3a-Studien zur Gewichtsregulierung mit subkutan verabreichtem Semaglutid beobachtet wurde.

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-Re-

zeptor 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.

Pharmakodynamische WirkungenAppetit, Energieaufnahme und Nahrungsmittelwahl

Semaglutid reduziert den Appetit, indem es das Sättigungsgefühl erhöht und gleichzeitig den Hunger und die künftige Nahrungsaufnahme verringert.

Nüchternlipide und postprandiale Lipide

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 senkte oral verabreichtes Semaglutid in einer Dosis äquivalent zu 9 mg im Vergleich zu Placebo die Nüchternkonzentrationen von Triglyceriden und VLDL (*very low density lipoprotein*) Cholesterin um 19 % [8; 28] bzw. 20 % [5; 33]. Die postprandiale Reaktion auf

eine fettreiche Mahlzeit hinsichtlich der Triglyceride und des VLDL-Cholesterins war um 24 % [9; 36] bzw. 21 % [7; 32] reduziert. ApoB48 war sowohl im nüchternen als auch im postprandialen Zustand um 25 % [2; 42] bzw. 30 % [15; 43] geringer.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit einer einmal täglichen oralen Gabe von 25 mg Semaglutid (Tablette) für das Gewichtsmanagement in Kombination mit einer reduzierten Kalorienzufuhr und erhöhter körperlicher Aktivität wurde in einer 64-wöchigen, doppelverblindeten, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-3b-Studie (OASIS 4) mit 307 Patienten untersucht (von denen 205 der Behandlung mit oral verabreichtem Semaglutid randomisiert wurden).

Die Behandlung mit oralem Semaglutid führte bei Patienten mit Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) oder Übergewicht (BMI ≥ 27 kg/m² bis < 30 kg/m²) und mindestens einer gewichtsbedingten Begleiterkrankung zu einem überlegenen, klinisch bedeutsamen und anhaltenden Gewichtsverlust im Vergleich zu Placebo. Darüber hinaus erreichte in allen Studien ein höherer Anteil der Patienten mit Semaglutid im Vergleich zu Placebo einen Gewichtsverlust von $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ und $\geq 20\%$. Die Verringerung des Körpergewichts trat unabhängig vom Vorliegen gastrointestinaler Symptome wie Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall auf.

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

Die Wirksamkeit von oralem Semaglutid wurde unabhängig von Alter, Geschlecht, ethnischer Herkunft, Ausgangskörpergewicht, BMI, Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 und Grad der Nierenfunktion nachgewiesen. Innerhalb aller Subgruppen gab es Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit. Bei Frauen und Patienten ohne Diabetes mellitus Typ 2 wurde ein vergleichsweise höherer Gewichtsverlust beobachtet. Dies traf auch auf Patienten mit einem niedrigeren Ausgangskörpergewicht im Vergleich zu Patienten mit entsprechend höherem Ausgangsgewicht zu.

Zusätzlich wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von subkutan verabreichtem Semaglutid zur Gewichtsregulierung in Kombination mit einer reduzierten Kalorienzufuhr und erhöhter körperlicher Aktivität in vier 68-wöchigen, doppelverblindeten, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-3a-Studien (STEP 1–4) untersucht. Insgesamt wurden 4 684 Patienten (2 652 randomisiert zur Behandlung mit subkutan verabreichtem Semaglutid) in diese Studien aufgenommen. Die Wirksamkeit und Sicherheit waren in OASIS 4 und STEP 1 unabhängig vom Verabreichungsweg vergleichbar.

OASIS 4: Gewichtsmanagement – Wegovy® 25 mg Tablette einmal täglich (Semaglutid 25 mg)

In einer 64-wöchigen Phase-3b-Studie wurden 307 erwachsene Patienten mit Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) oder Übergewicht (BMI ≥ 27 kg/m² bis < 30 kg/m²) und mindestens einer gewichtsbedingten Begleit-

erkrankung randomisiert und erhielten entweder einmal täglich oral verabreichtes Semaglutid oder ein Placebo. Alle Patienten erhielten für die gesamte Dauer der Studie eine kalorienreduzierte Diät mit erhöhter körperlicher Aktivität.

Der Gewichtsverlust setzte früh ein und hielt während der gesamten Studie an. Am Ende der Behandlung (Woche 64) war der Gewichtsverlust im Vergleich zu Placebo größer und klinisch bedeutsam (siehe Tabelle 2 und Abbildung 1).

Darüber hinaus erreichte ein höherer Anteil der Patienten unter oral verabreichtem Semaglutid im Vergleich zu Placebo eine Gewichtsabnahme von $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ und $\geq 20\%$ (siehe Tabelle 2). Unter den Patienten mit Prädiabetes zu Studienbeginn wies ein höherer Anteil der Patienten am Ende der Behandlung mit oral verabreichtem Semaglutid einen normoglykämischen Status auf als unter Placebo (71,1 % gegenüber 33,3 %).

Siehe Tabelle 2 und Abbildung 1 auf Seite 7

Während einige Patienten mit oralem Semaglutid 25 mg und subkutanem Semaglutid 2,4 mg nicht die gleiche Exposition erreicht haben, werden Daten aus den nachfolgenden Studien mit der subkutanen Formulie-

rung als informativ für die orale Formulierung angesehen.

STEP 1: Gewichtsmanagement

In einer 68-wöchigen Doppelblindstudie wurden 1 961 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. 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. Darüber hinaus erreichte ein höherer Anteil der Patienten mit Semaglutid einen Gewichtsverlust von $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ und $\geq 20\%$ als mit Placebo.

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

Tabelle 2 OASIS 4: Ergebnisse in Woche 64

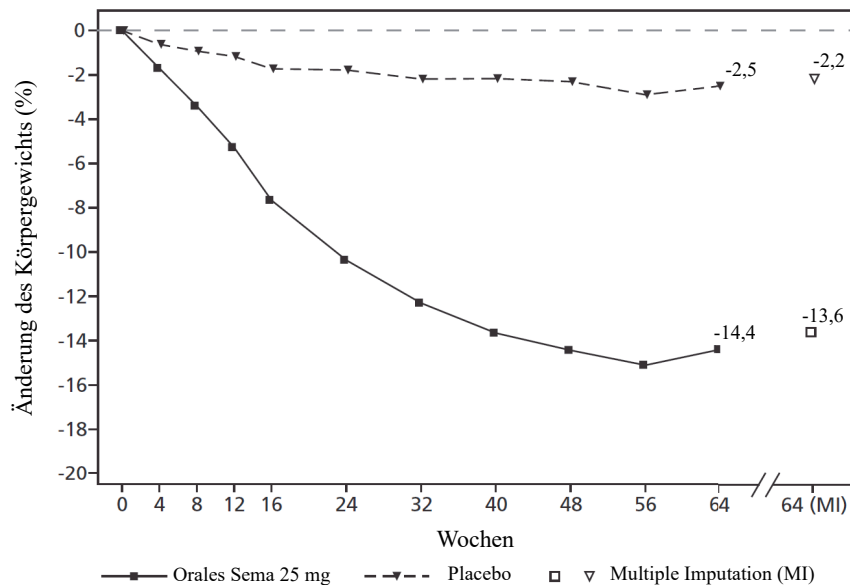
	Semaglutid 25 mg Tablette	Placebo
Full Analysis Set (N)	205	102
Körpergewicht		
Ausgangswert (kg)	106,4	104,8
Änderung (%) gegenüber Ausgangswert ^{1,2}	–13,6	–2,2
Unterschied (%) gegenüber Placebo ¹ [95 % KI]	–11,4 [–13,9; –9]*	
Änderung (kg) gegenüber Ausgangswert ¹	–14,2	–2,2
Unterschied (kg) gegenüber Placebo ¹ [95 % KI]	–12,0 [–14,6; –9,5]*	
Patienten (%) mit Gewichtsverlust $\geq 5\%$ ³	76,3*	30,5
Patienten (%) mit Gewichtsverlust $\geq 10\%$ ³	59,8*	14,1
Patienten (%) mit Gewichtsverlust $\geq 15\%$ ³	47,0*	5,4
Patienten (%) mit Gewichtsverlust $\geq 20\%$ ³	27,5*	3
Taillenumfang (cm)		
Ausgangswert	114	113,6
Änderung gegenüber Ausgangswert ¹	–12,2	–2,8
Unterschied gegenüber Placebo ¹ [95 % KI]	–9,5 [–12,4; –6,6]*	
Systolischer Blutdruck (mmHg)		
Ausgangswert	131	131
Änderung gegenüber Ausgangswert ¹	–6,8	–5,4
Unterschied gegenüber Placebo ¹ [95 % KI]	–1,4 [–4,6; 1,8]	

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

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

² Während der Studie wurde die randomisierte Behandlung bei 18 % der Patienten, die oralem Semaglutid 25 mg zugewiesen worden waren, und bei 25,5 % der Patienten, die Placebo erhalten hatten, dauerhaft abgebrochen. Unter der Annahme, dass alle randomisierten Patienten die Behandlung fortsetzten und keine zusätzlichen Therapien gegen Adipositas erhielten, betrugen die geschätzten Veränderungen des Körpergewichts von der Randomisierung bis Woche 64, basierend auf einem gemischten Modell für wiederholte Messungen unter Einbeziehung aller Beobachtungen bis zum ersten Abbruch, –16,6 % für 25 mg orales Semaglutid und –2,8 % für Placebo.

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 OASIS 4: Mittlere Veränderung des Körpergewichts (%) von Behandlungsbeginn bis Woche 68

(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.

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 subkutanem 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 einen Zeitraum von 68 Wochen führte zu einer überlegenen und klinisch bedeutsamen Reduktion des Körpergewichts im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo.

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 subkutan Semaglutid. In Woche 20 (Ausgangswert) wurden die Patienten, die die Erhaltungsdosis von 2,4 mg Semaglutid subkutan erreicht hatten,

randomisiert, um die Behandlung fortzusetzen oder zu Placebo zu wechseln.

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.

Verbesserung der physischen Gesundheit

Für oral verabreichtes Semaglutid zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung für die physische Gesundheit und im Vergleich zu Placebo erreichten mehr Patienten unter oraler Semaglutid-Gabe eine klinisch bedeutsame Verbesserung. Die physische Gesundheit wurde anhand des Adipositas-spezifischen Fragebogens *Impact of Weight on Quality of Life Lite Clinical Trials Version* (IWQOL-Lite-CT) bewertet.

Kardiovaskuläre Bewertung

SELECT: Kardiovaskuläre Endpunktstudie bei Patienten mit Übergewicht oder Adipositas

Es wurden noch keine kardiovaskulären Endpunktstudien mit 25 mg oralem Semaglutid bei Personen mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung und BMI ≥ 27 kg/m² durchgeführt.

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 subkutan Semaglutid 2,4 mg (n = 8 803) oder Placebo (n = 8 801) randomisiert. Die mediane Studienzeit betrug 41,8 Monate.

Die Studienpopulation bestand aus weiblichen und männlichen Patienten mit einem

Durchschnittsalter von 61,6 Jahren. 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.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Das pharmakokinetische Profil von oral verabreichtem Semaglutid wurde bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Übergewicht oder Adipositas mittels populationsbasierter PK-Modellierung charakterisiert. Nach oraler Verabreichung wurde die maximale Plasmakonzentration von Semaglutid eine Stunde nach der Einnahme der Dosis erreicht. Die Halbwertszeit von Semaglutid beträgt etwa 1 Woche, was darauf hindeutet, dass die Steady-State-Exposition nach 4–5 Wochen einmal täglicher Verabreichung erreicht wird. Die durchschnittliche vorhergesagte Konzentration betrug etwa 77 nmol/l, wobei 90 % der mit 25 mg Semaglutid behandelten Probanden eine durchschnittliche Konzentration zwischen 27 und 186 nmol/l aufwiesen.

Bei einer Dosierung von bis zu 25 mg einmal täglich stiegen die Konzentrationen im Steady-State annähernd proportional zur Dosis an. Die Gesamtvariabilität der AUC nach oraler Gabe von Semaglutid wurde nach einer Einzeldosis auf 166 % geschätzt, wobei sowohl die Variabilität innerhalb der einzelnen Probanden als auch zwischen den Probanden berücksichtigt wurde. Im Steady-State verringert sich die Variabilität der AUC aufgrund der täglichen Dosierung und der langen Halbwertszeit von Semaglutid. Dies führt zu einer Gesamtvariabilität von 68 % (33 % Variabilität innerhalb der einzelnen Probanden).

In vitro Daten zeigen, dass Natriumsalcaprozat die Resorption von Semaglutid ermöglicht. Die Resorption von Semaglutid findet überwiegend im Magen statt.

Die geschätzte absolute Bioverfügbarkeit von Semaglutid beträgt nach oraler Verabreichung etwa 1–2 %.

Die Resorption von oral verabreichtem Semaglutid ist verringert, wenn es zusammen mit Nahrung oder großen Mengen Wasser eingenommen wird. Unterschiedliche Dosierungspläne für Semaglutid wurden untersucht. Studien zeigen, dass eine längere Fastenperiode vor und nach der Einnahme zu einer höheren Resorption führt.

Verteilung

Das geschätzte absolute Verteilungsvolumen beträgt bei Patienten mit Übergewicht oder Adipositas ungefähr 8,9 l. Semaglutid ist stark an Plasmaproteine 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 Stoffwechsellenzyme identifiziert.

Elimination

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

Die absolute Semaglutid-Clearance betrug bei Patienten mit Übergewicht (BMI ≥ 27 kg/m² bis < 30 kg/m²) oder Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) etwa 0,04 l/h. Bei einer Eliminationshalbwertszeit von ungefähr 1 Woche wird Semaglutid noch ungefähr 7 Wochen nach der letzten Dosis von oalem Semaglutid (Tabletten) in der Blutbahn vorhanden sein.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten

Das Alter hatte gemäß der Daten aus den Phase-3-Studien mit Patienten im Alter von 18–92 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 % basierend auf Daten zu subkutanem Semaglutid. In klinischen Studien hat die subkutane und orale Verabreichung von Semaglutid zu klinisch wirksamen Expositionen im Körpergewichtsbereich von 54,4 bis 245,6 kg geführt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Einschränkung der Nierenfunktion beeinflusste die Pharmakokinetik von Semaglutid nicht in klinisch relevantem Maße. Dies wurde anhand einer einmal täglichen oralen Einnahme an 10 aufeinanderfolgenden Tagen bei Patienten mit verschiedenen stark eingeschränkter Nierenfunktion (leicht, mittel-schwer, 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/m² bis < 30 kg/m²) oder Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) und leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz nachgewiesen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine eingeschränkte Leberfunktion hatte keinen Einfluss auf die Semaglutid-Exposition. Die Pharmakokinetik von Semaglutid wurde bei Patienten mit verschiedenen stark eingeschränkter Leberfunktion (leicht, mittel-schwer, schwer) im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion untersucht. Dies geschah im Rahmen von Studien, in denen Semaglutid über 10 aufeinanderfolgende Tage einmal täglich oral verabreicht wurde.

Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts

Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts (chronische Gastritis und/oder gastroösophageale Refluxkrankheit) hatten keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von oral verabreichtem Semaglutid. Die Pharmakokinetik wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit oder ohne Erkrankung des oberen Gastrointestinaltrakts untersucht, denen 10 Tage lang einmal täglich oral verabreichtes Semaglutid appliziert wurde. Dies zeigte sich auch bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 und einer Erkrankung des oberen Gastrointestinaltrakts, basierend auf Daten aus Phase-3-Studien.

Immunogenität

Die Bildung von Antikörpern gegen Semaglutid trat bei der Behandlung mit Semaglutid selten auf (siehe Abschnitt 4.8), und die Reaktion schien die Pharmakokinetik von Semaglutid nicht zu beeinflussen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von oral verabreichtem Semaglutid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 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.

In Fertilitätsstudien an Ratten beeinträchtigte Semaglutid das Deckverhalten oder die Fertilität männlicher Ratten nicht. Bei weib-

lichen 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 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

Natriumalcaprozat
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/21/1608/013
EU/1/21/1608/014
EU/1/21/1608/015
EU/1/21/1608/016
EU/1/21/1608/017
EU/1/21/1608/018
EU/1/21/1608/019
EU/1/21/1608/020
EU/1/21/1608/021
EU/1/21/1608/022
EU/1/21/1608/023
EU/1/21/1608/024

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
06. Januar 2022

10. STAND DER INFORMATION

07/2026

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

