▼ 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® 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® 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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Fertigpen, Einzeldosis

Wegovy® 0,25 mg Injektionslösung

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

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

Wegovy® 1 mg Injektionslösung

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

Wegovy® 1,7 mg Injektionslösung

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

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

Fertigpen, FlexTouch®

Wegovy® 0,25 mg FlexTouch® Injektionslösung

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

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.

Wegovy® 1 mg FlexTouch® Injektionslösung

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

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

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.

* 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 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.

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

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). Bei erheblichen gastrointestinalen Symptomen ist eine Verzögerung der Dosiseskalation oder eine Senkung auf die vorherige Dosis zu erwägen, bis sich die Symptome gebessert haben. Höhere wöchentliche Dosen als 2,4 mg werden nicht empfohlen.

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

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.

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

Höhere wöchentliche Dosen als 2,4 mg werden nicht empfohlen.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Wenn die Behandlung mit Semaglutid bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 begonnen wird, sollte eine Dosisreduktion von gleichzeitig angewendetem Insulin oder Insulinsekretagoga (wie Sulfonylharnstoffe) erwogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken, siehe Abschnitt 4.4.

Ausgelassene Dosis

Falls eine Dosis ausgelassen wird, 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 ≥ 75 Jahre sind die therapeutischen Erfahrungen begrenzt und eine höhere Empfindlichkeit einiger älterer Personen kann nicht ausgeschlossen werden.

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 (eGFR < 30 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
Für Jugendliche im Alter von 12 Jahren oder älter ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Semaglutid bei Kindern unter 12 Jahren sind noch nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Wegovy® soll einmal wöchentlich zu einem beliebigen Zeitpunkt zu oder unabhängig von den Mahlzeiten angewendet werden.

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

Der Tag der wöchentlichen Anwendung kann bei Bedarf gewechselt werden, solange die Zeit zwischen zwei 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.

Dehydrierung

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten kann mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden sein, die zu Flüssigkeitsverlust und in seltenen Fällen zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen können. Die Patienten 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.

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. Die Zugabe von Wegovy® bei Patienten, die mit Insulin behandelt werden, wurde nicht untersucht.

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 klinischen 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.

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 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 Wegovy® bei Patienten:
- im Alter von mindestens 75 Jahren oder mehr (siehe Abschnitt 4.2),
- mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2),
- mit entzündlicher Darmerkrankung,
- mit diabetischer Gastroparese.

Eine Anwendung bei diesen Patienten muss mit Vorsicht erfolgen.

Natriumgehalt

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Semaglutid verzögert die Magenentleerung 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. 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 wurde Semaglutid in die Muttermilch ausgeschieden. Ein Risiko für ein gestilltes Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Semaglutid 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

In vier Phase-3a-Studien wurden 2.650 erwachsene Patienten mit Wegovy® behandelt. Die Dauer der Studien betrug 68 Wochen. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Durchfall, Obstipation und Erbrechen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3 sind Nebenwirkungen bei Erwachsenen aufgeführt, die in klinischen Studien der Phase 3a und Meldungen nach der Markteinführung ermittelt wurden. Die Häufigkeiten basieren auf einem Pool der Phase-3a-Studien.

Die mit Wegovy® in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten 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).

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

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 (15,9 % unter Placebo) und bei 24,5 % Erbrechen (6,3 % unter Placebo) 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 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.

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.

Akute Gallensteinerkrankung/Cholelithiasis

Unter Behandlung mit Semaglutid wurde Cholelithiasis bei 1,6 % der Patienten gemeldet und sie führte bei 0,6 % der Patienten zu Cholezystitis. Cholelithiasis und Cholezystitis wurden bei 1,1 % beziehungsweise

Tabelle 3 Häufigkeit der Nebenwirkungen von Semaglutid

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	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]	Schwindel[b] Dysgeusie[b,c]			
Augenerkrankungen		Diabetische Retinopathie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2[a]			
Herzerkrankungen			Hypotonie Orthostatische Hypotonie Erhöhte Herzfrequenz[a,c]		
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[d]
Leber- und Gallenerkrankungen		Cholelithiasis[a]			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Haarausfall[a]		Angioödem	
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“ oben
b) hauptsächlich während der Dosiseskalation beobachtet
c) Gruppierte bevorzugte Bezeichnungen
d) Aus Meldungen nach Markteinführung

0,3 % der mit Placebo behandelten Patienten gemeldet.

Haarausfall

Haarausfall wurde bei 2,5 % der mit Semaglutid behandelten Patienten und bei 1,0 % der mit Placebo behandelten Patienten 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 gering (2,9 %), und kein Patient hatte am Ende der Studie 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.

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 Wegovy® 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.

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 Wegovy®. 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 Wegovy® und bei 0 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

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

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 sind 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.

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, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studien der Phase 3a (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 doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-3b-Studie (STEP 5) mit 304 Patienten (152 unter Behandlung mit Semaglutid) 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 auf Seite 6

Tabelle 4 STEP 1: Ergebnisse in Woche 68

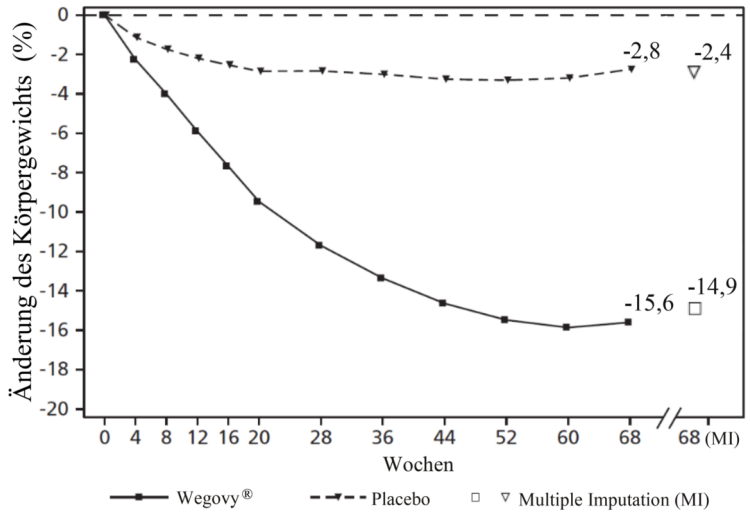
	Wegovy®	Placebo
Full Analysis Set (N)	1.306	655
Körpergewicht		
Ausgangswert (kg)	105,4	105,2
Änderung (%) gegenüber Ausgangswert[1,2]	–14,9	–2,4
Unterschied (%) gegenüber Placebo[1] [95 % KI]	–12,4 [–13,4; –11,5]*	–
Änderung (kg) gegenüber Ausgangswert	–15,3	–2,6
Unterschied (kg) gegenüber Placebo[1] [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 2,4 mg Semaglutid 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 2,4 mg Semaglutid 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 doppelblinden 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 auf Seite 7).

STEP 3: Gewichtsmanagement mit intensiver Verhaltenstherapie

In einer 68-wöchigen doppelblinden 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 8).

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 doppelblinde 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-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 auf Seite 8 und Abbildung 3 auf Seite 9

STEP 5: 2-Jahres-Daten

In einer 104-wöchigen doppelblinden 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 9 und Abbildung 4 auf Seite 10

STEP 8: Semaglutid gegenüber Liraglutid

In einer 68-wöchigen, randomisierten, unverblindeten, paarweise placebokontrollierten 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

Tabelle 5 STEP 2: Ergebnisse in Woche 68

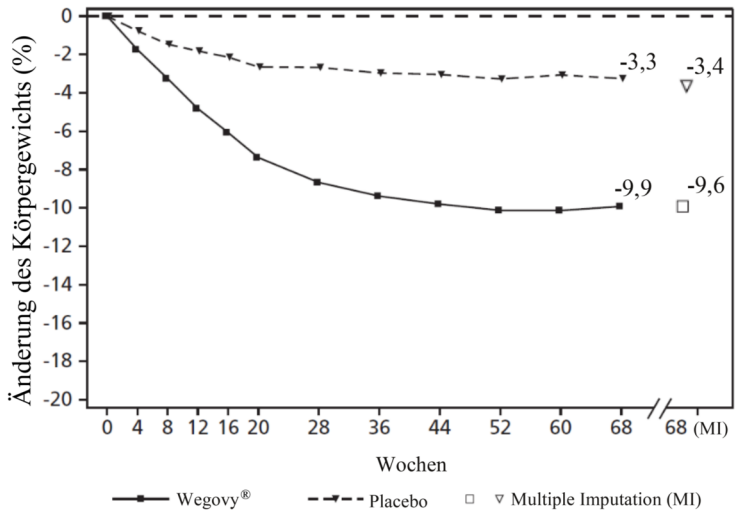
	Wegovy®	Placebo
Full Analysis Set (N)	404	403
Körpergewicht		
Ausgangswert (kg)	99,9	100,5
Änderung (%) gegenüber Ausgangswert[1,2]	–9,6	–3,4
Unterschied (%) gegenüber Placebo[1] [95 % KI]	–6,2 [–7,3; –5,2]*	–
Änderung (kg) gegenüber Ausgangswert	–9,7	–3,5
Unterschied (kg) gegenüber Placebo[1] [95 % 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 2,4 mg Semaglutid 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 2,4 mg Semaglutid 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

Tabelle 6 STEP 3: Ergebnisse in Woche 68

	Wegovy®	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 2,4 mg Semaglutid 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 2,4 mg Semaglutid 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

	Wegovy®	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 2,4 mg Semaglutid 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 –8,1 % für 2,4 mg Semaglutid und 6,5 % für Placebo, auf der Grundlage eines gemischten Modells für wiederholte Messungen, das alle Beobachtungen bis zum ersten Absetzen einschließt.

Liraglutid. Das durchschnittliche Körpergewicht 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 10

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.

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

Kardiovaskuläre Bewertung

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 Semaglutid s. c. 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 und nicht tödlicher Myokardinfarkte zurückzuführen ist, wobei es keinen Unterschied bei kardiovaskulären Todesfällen gibt (siehe Abbildung 5 auf Seite 11).

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).

STEP TEENS: Gewichtsregulierung bei jugendlichen Patienten

In einer 68-wöchigen, doppelblinden 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 10 und Abbildung 6). Darüber hinaus erreichte ein größerer Anteil von Patienten einen Gewichtsverlust von ≥ 5 %, 10 % und ≥ 15 % mit Semaglutid im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 10).

Siehe Tabelle 10 auf Seite 11 und Abbildung 6 auf Seite 12

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

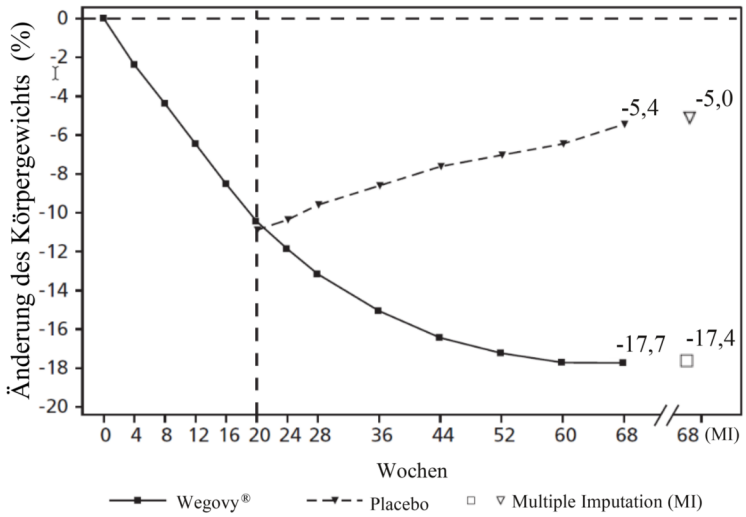
Verglichen mit nativem GLP-1 weist Semaglutid eine verlängerte Halbwertszeit von ungefähr 1 Woche auf, wodurch es sich für die einmal wöchentliche subkutane Anwendung eignet. Der Hauptmechanismus der Verzögerung ist die Albuminbindung, die eine verminderte renale Clearance und den Schutz vor metabolischem 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 Semaglutid-Erhaltungsdosis betrug etwa 75 nmol/l bei Patienten mit Übergewicht (BMI ≥ 27 kg/m² bis < 30 kg/m²) oder Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²), basierend auf Daten aus Phase-3a-Studien, in denen 90 % der Patienten durchschnittliche Konzentrationen zwischen 51 nmol/l und 110 nmol/l aufwiesen. Die Semaglutid-Exposition im Steady State stieg proportional mit Dosen von 0,25 mg bis zu 2,4 mg einmal wöchentlich an. Die Exposition im Steady State wurde über die Zeit bis Woche 68 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 %).



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

	Wegovy®	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 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 68 –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.

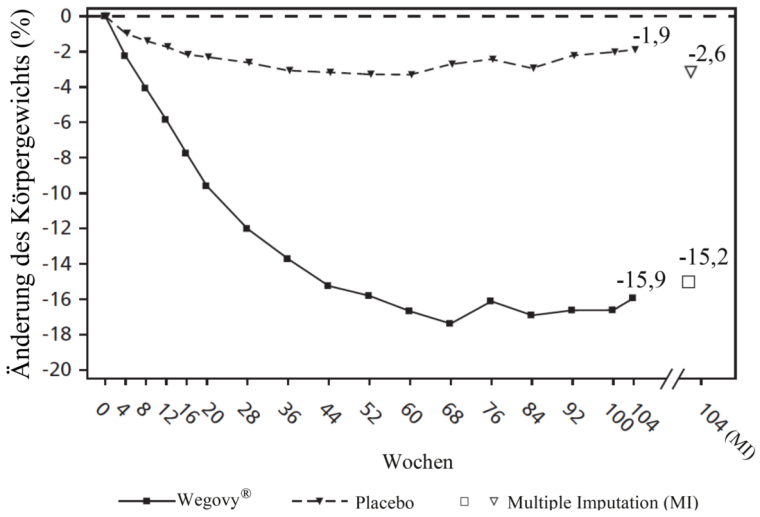
3 Geschätzt anhand eines binären Regressionsmodells auf der Grundlage desselben Imputationsverfahrens wie in der Primäranalyse.

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 resor-



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

	Wegovy®	**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 und 27,6 % der Patienten, die auf Liraglutid 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 –16,7 % für Semaglutid und –6,7 % für Liraglutid, 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.

bierten Dosis wurden als intaktes Semaglutid über den Urin ausgeschieden.
Die Semaglutid-Clearance betrug bei Patienten mit Übergewicht (BMI ≥ 27 kg/m² bis < 30 kg/m²) oder Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) 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.

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 Semaglutid sorgte für eine adäquate systemische Exposition über den Gewichtsbereich von 54,4 – 245,6 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/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 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.

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

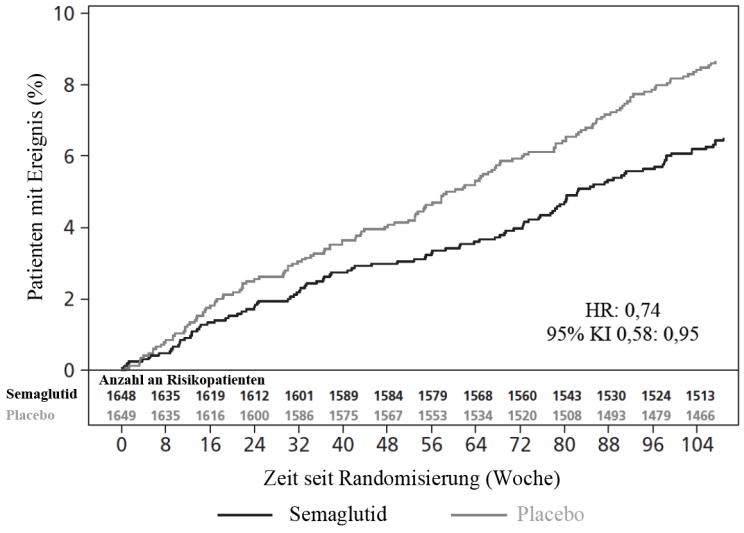


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve über die Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts: Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall (SUSTAIN 6)

Tabelle 10 STEP TEENS: Ergebnisse in Woche 68

	Wegovy®	**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]	-
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 2,4 mg Semaglutid und 10,4 % der Patienten, die auf Placebo randomisiert worden waren, dauerhaft abgebrochen. Unter der Annahme, dass alle randomisierten Patienten die Behandlung beibehielten

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 12

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 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 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

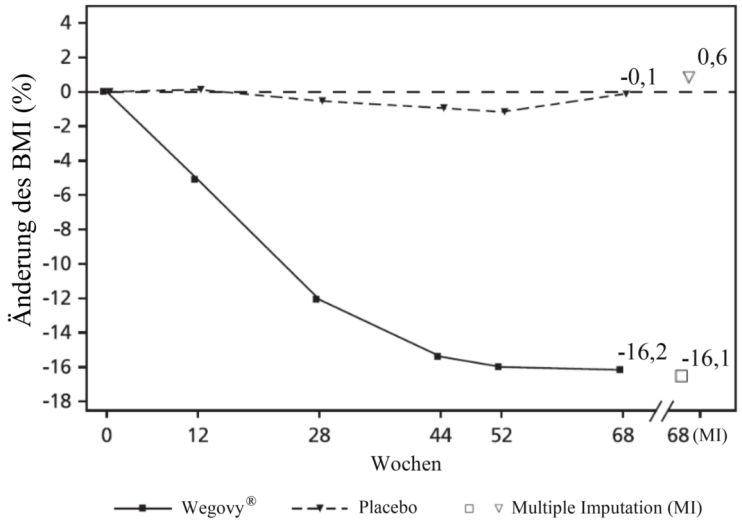
Fertigpen, Einzeldosis

Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.)
Natriumchlorid
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes)

Fortsetzung der Tabelle

und keine zusätzlichen Adipositastherapien erhielten, betrugen die geschätzten Änderungen des BMI von der Randomisierung bis Woche 68 –17,9 % für 2,4 mg 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 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 6 STEP TEENS: Mittlere Änderung des BMI (%) vom Ausgangswert bis Woche 68

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

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.

Fertigpen, FlexTouch®

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) lagern. 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.

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, 0,5 mg)

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® (1, 1,7 und 2,4 mg)

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.

Packungsgrößen

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

Packungsgröße: 4 Fertigpens.

Fertigpen, FlexTouch® (0,25, 0,5, 1 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.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Wegovy® darf nicht verwendet werden, wenn es nicht klar und farblos erscheint.
Ein einmal gefrorener Pen darf nicht mehr verwendet werden.

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.

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

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
06. Januar 2022

10. STAND DER INFORMATION

03/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt