1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ozempic® 0,25 mg Injektionslösung im Fertigpen
Ozempic® 0,5 mg Injektionslösung im Fertigpen
Ozempic® 1 mg Injektionslösung im Fertigpen
Ozempic® 2 mg Injektionslösung im Fertigpen
Ozempic® 0,25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Ozempic® 0,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Ozempic® 1 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Fertigpen

Ozempic® 0,25 mg Injektionslösung

1 ml Lösung enthält 1,34 mg Semaglutid*. Ein Fertigpen enthält 2 mg Semaglutid* in 1,5 ml Lösung. Jede Dosis enthält 0,25 mg Semaglutid in 0,19 ml Lösung.

Ozempic® 0,5 mg Injektionslösung

1,5 ml: 1 ml Lösung enthält 1,34 mg Semaglutid*. Ein Fertigpen enthält 2 mg Semaglutid* in 1,5 ml Lösung. Jede Dosis enthält 0,5 mg Semaglutid in 0,37 ml Lösung.

3 ml: 1 ml Lösung enthält 0,68 mg Semaglutid*. Ein Fertigpen enthält 2 mg Semaglutid* in 3 ml Lösung. Jede Dosis enthält 0,5 mg Semaglutid in 0,74 ml Lösung.

3 ml: 1 ml Lösung enthält 1,34 mg Semaglutid*. Ein Fertigpen enthält 4 mg Semaglutid* in 3 ml Lösung. Jede Dosis enthält 0,5 mg Semaglutid in 0,37 ml Lösung.

Ozempic® 1 mg Injektionslösung

1 ml Lösung enthält 1,34 mg Semaglutid*. Ein Fertigpen enthält 4 mg Semaglutid* in 3 ml Lösung. Jede Dosis enthält 1 mg Semaglutid in 0,74 ml Lösung.

1 ml Lösung enthält 2,68 mg Semaglutid*. Ein Fertigpen enthält 8 mg Semaglutid* in 3 ml Lösung. Jede Dosis enthält 1 mg Semaglutid in 0,37 ml Lösung.

Ozempic® 2 mg Injektionslösung

1 ml Lösung enthält 2,68 mg Semaglutid*. Ein Fertigpen enthält 8 mg Semaglutid* in 3 ml Lösung. Jede Dosis enthält 2 mg Semaglutid in 0,74 ml Lösung.

Fertigspritze

Ozempic® 0,25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

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

Ozempic® 0,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

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

Ozempic® 1 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ozempic® wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet

- als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle, kardiovaskuläre Erkrankungen und renale Ereignisse, sowie untersuchte Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Anfangsdosis beträgt 0,25 mg Semaglutid einmal wöchentlich. Nach 4 Wochen sollte die Dosis auf 0,5 mg einmal wöchentlich erhöht werden. Nach mindestens 4 Wochen mit einer Dosis von 0,5 mg einmal wöchentlich kann die Dosis auf 1 mg einmal wöchentlich erhöht werden, um die Einstellung des Blutzuckerspiegels weiter zu verbessern. Nach mindestens 4 Wochen mit einer Dosis von 1 mg einmal wöchentlich kann die Dosis auf 2 mg einmal wöchentlich erhöht werden, um die Einstellung des Blutzuckerspiegels weiter zu verbessern.

0,25 mg Semaglutid ist keine Erhaltungsdosis. Höhere wöchentliche Dosen als 2 mg werden nicht empfohlen.

Wenn Ozempic® zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit Metformin und/oder Thiazolidindion oder einem Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (SGLT2) -Inhibitor gegeben wird, kann die bestehende Dosis von Metformin und/oder Thiazolidindion oder SGLT2-Inhibitor unverändert beibehalten werden.

Wenn Ozempic® zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit Sulfonylharnstoff oder Insulin gegeben wird, sollte eine Dosisreduktion von Sulfonylharnstoff oder Insulin erwogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Eine Blutzuckerselbstkontrolle durch den Patienten ist zur Anpassung der Dosis von Ozempic® nicht erforderlich. Eine Blutzuckerselbstkontrolle ist notwendig, um die Sulfonylharnstoff- und die Insulindosis anzupassen, vor allem wenn mit Ozempic® gestartet und Insulin reduziert wird. Ein schrittweises Vorgehen bei der Reduktion des Insulins wird empfohlen.

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, turnusgemäßen Tag verabreicht werden. In jedem Fall können Patienten anschließend ihr regelmäßiges einmal wöchentliches Dosierungsschema wiederaufnehmen.

Änderung des Verabreichungstags
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.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten
Eine Dosisanpassung aufgrund des Alters ist nicht erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Erfahrungen mit der Anwendung von Semaglutid bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sind begrenzt.

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Erfahrungen mit der Anwendung von Semaglutid bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion sind begrenzt. Bei der Behandlung dieser Patienten mit Semaglutid ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

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

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Ozempic® soll subkutan in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarm injiziert werden. Die Injektionsstelle kann ohne Dosisanpassung geändert werden. Ozempic® darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

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

Weitere Informationen zur 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.

Allgemein

Semaglutid darf nicht zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden. Semaglutid ist kein Ersatz für Insulin. Diabetische Ketoazidose wurde bei Insulin-pflichtigen Patienten berichtet, bei denen zu Beginn einer Behandlung mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten die Insulindosis schnell reduziert oder Insulin schnell abgesetzt wurde (siehe Abschnitt 4.2).

Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz des NYHA-Stadiums IV, daher wird die Anwendung von Semaglutid bei diesen Patienten nicht empfohlen.

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. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden. Wird eine Pankreatitis vermutet, ist Semaglutid abzusetzen; wird diese bestätigt, ist die Behandlung mit Semaglutid nicht wieder aufzunehmen. Bei Patienten, die bereits einmal an Pankreatitis erkrankt waren, ist entsprechende Vorsicht geboten.

Hypoglykämie

Patienten, die mit Semaglutid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin behandelt werden, können ein erhöhtes Risiko für eine Hypoglykämie haben. Das Risiko einer Hypoglykämie kann durch Reduktion der Sulfonylharnstoff- oder der Insulindosis bei Beginn der Behandlung mit Semaglutid gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Diabetische Retinopathie

Bei Patienten mit diabetischer Retinopathie, die mit Insulin und Semaglutid behandelt werden, wurde ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Komplikationen der diabetischen Retinopathie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Behandlung von Patienten mit diabetischer Retinopathie, die gleichzeitig Insulin erhalten, ist mit Semaglutid Vorsicht geboten. Diese Patienten sind engmaschig zu überwachen und gemäß klinischer Leitlinien zu behandeln. Eine rasche Verbesserung der Blutzuckerkontrolle ist mit einer vorübergehenden Verschlechterung der diabetischen Retinopathie assoziiert worden, jedoch können andere Mechanismen nicht ausgeschlossen werden.
Es gibt keine Erfahrungen mit 2 mg Semaglutid bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und nicht kontrollierter oder potenziell instabiler diabetischer Retinopathie, deswegen wird 2 mg Semaglutid bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Nichtarteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION)

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

Patienten mit 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).

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 beeinflusst möglicherweise die Resorptionsrate gleichzeitig oral angewendeter Arzneimittel. 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 gemäß der Pharmakokinetik von Paracetamol mit einem standardisierten Mahlzeitentest festgestellt wurde. Die $AUC_{0-60min}$ und C_{max} von Paracetamol waren nach der gleichzeitigen Gabe von 1 mg Semaglutid um 27 % bzw. 23 % vermindert. Die Gesamtexposition von Paracetamol (AUC_{0-5h}) blieb unverändert. Unter 2,4 mg Semaglutid wurde nach einer 20-wöchigen Anwendung von Semaglutid keine klinisch relevante Auswirkung auf die Geschwindigkeit der Magenentleerung beobachtet, was wahrscheinlich auf einen Toleranzeffekt zurückzuführen ist. 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, da Semaglutid die Gesamtexposition von Ethinylestradiol und Levonorgestrel nicht in klinisch relevantem Maße veränderte, wenn ein orales Kombinationsarzneimittel zur Kontrazeption (0,03 mg Ethinylestradiol/0,15 mg Levonorgestrel) gemeinsam mit Semaglutid angewendet wurde. Die Exposition von Ethinylestradiol wurde nicht beeinflusst; für die Exposition von Levonorgestrel im Steady State wurde ein Anstieg um 20 % beobachtet. Die C_{max} wurde für keinen der Wirkstoffe beeinflusst.

Atorvastatin

Nach Gabe einer Einzeldosis von 40 mg Atorvastatin veränderte Semaglutid die Gesamtexposition von 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

Nach einer Dosierung 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, 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter wird empfohlen, während der Behandlung mit Semaglutid eine Verhütungsmethode anzuwenden.

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Semaglutid bei Schwangeren vor. Daher darf Semaglutid während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Möchte eine Patientin schwanger werden oder tritt eine Schwangerschaft ein, muss Semaglutid abgesetzt werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit (siehe Abschnitt 5.2) muss Semaglutid mindestens 2 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden.

Stillzeit

Bei säugenden Ratten wurde Semaglutid in die Muttermilch ausgeschieden. Da ein Risiko für ein gestilltes Kind nicht ausgeschlossen werden kann, darf Semaglutid während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es ist nicht bekannt, ob Semaglutid eine Auswirkung auf die menschliche Fertilität hat. Semaglutid beeinträchtigte die Fertilität männlicher Ratten nicht. Bei weiblichen Ratten wurde bei Dosen, die mit einem mütterlichen Gewichtsverlust einhergingen, eine Verlängerung des Östrus und eine geringe Abnahme der Anzahl der Ovulationen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Semaglutid hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Anwendung in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin sollten Patienten angewiesen werden, Maßnahmen zur Hypoglykämievermeidung bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder während des Bedienens von Maschinen zu ergreifen (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In 8 Phase-3a-Studien wurden 4.792 Patienten mit bis zu 1 mg Semaglutid behandelt. Die am häufigsten bei klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Störungen, darunter Übelkeit (sehr häufig), Durchfall (sehr häufig) und Erbrechen (häufig). Im Allgemeinen waren diese Reaktionen leicht oder mittelschwer und von kurzer Dauer.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind Nebenwirkungen aufgeführt, die in allen Phase-3-Studien (einschließlich der kardiovaskulären Langzeit-Endpunktstudie) und Meldungen nach der Markteinführung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (nähere Beschreibung siehe Abschnitt 5.1) ermittelt wurden. Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen (außer Komplikationen bei diabetischer Retinopathie, siehe Fußnote in Tabelle 1) basieren auf einem Pool der Phase-3a-Studien mit Ausnahme der kardiovaskulären Endpunktstudie (siehe Text unter der Tabelle für weitere Details).

Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach Systemorganklassen und absoluter 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). Innerhalb der Häufigkeitsbereiche werden die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge bezüglich ihres Schweregrades angegeben.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 4

2-jährige Studie zu kardiovaskulären Endpunkten und kardiovaskulärer Sicherheit

In der Population mit hohem kardiovaskulären Risiko war das Nebenwirkungsprofil ähnlich wie das in den anderen Phase-3a-Studien beobachtete (Beschreibung siehe Abschnitt 5.1).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypoglykämie

Bei Anwendung von Semaglutid als Monotherapie wurden keine schweren Hypoglykämien beobachtet. Schwere Hypoglykämien wurden hauptsächlich beobachtet, wenn Semaglutid mit einem Sulfonylharnstoff (1,2 % der Patienten, 0,03 Ereignisse/Patientenjahr) oder Insulin (1,5 % der Patienten, 0,02 Ereignisse/Patientenjahr) angewendet wurde. Wenige Hypoglykämien (0,1 % der Patienten, 0,001 Ereignisse/Patientenjahr) wurden bei Anwendung von Semaglutid in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika als Sulfonylharnstoffen beobachtet.

Eine ADA (*American Diabetes Association*)-klassifizierte Hypoglykämie trat bei 11,3 % (0,3 Ereignisse/Patientenjahr) der Patienten auf, wenn dem SGLT2-Inhibitor in der SUSTAIN 9-Studie 1 mg Semaglutid hinzugefügt wurde, im Vergleich zu 2,0 % (0,04 Ereignisse/Patientenjahr) der mit Placebo behandelten Patienten. Schwere Hypoglykämien wurden bei 0,7 % (0,01 Ereignisse/Patientenjahr) bzw. 0 % der Patienten berichtet.

In einer 40-wöchigen Phase-3b-Studie trat die Mehrzahl der hypoglykämischen Episoden (45 von 49 Episoden) bei Patienten unter der Behandlung mit 1 mg oder 2 mg Semaglutid auf, wenn Semaglutid in Kombination mit Sulfonylharnstoff oder Insulin angewendet wurde. Insgesamt bestand bei 2 mg Semaglutid kein erhöhtes Risiko für eine Hypoglykämie.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Übelkeit trat bei 17 % bzw. 19,9 % der Patienten unter der Behandlung mit 0,5 mg bzw. 1 mg Semaglutid auf, Durchfall bei 12,2 % bzw. 13,3 % und Erbrechen bei 6,4 % bzw. 8,4 %. Die meisten Ereignisse waren leicht bis mittelschwer und von kurzer Dauer. Bei 3,9 % bzw. 5 % der Patienten führten die Ereignisse zum Abbruch der Behandlung. Am häufigsten wurden solche Ereignisse in den ersten Monaten der Behandlung berichtet.
Bei Patienten mit geringem Körpergewicht können unter der Behandlung mit Semaglutid häufiger gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten.

In einer 40-wöchigen Phase-3b-Studie bei Patienten, die 1 mg oder 2 mg Semaglutid erhielten, trat Übelkeit bei Patienten unter der Behandlung mit 1 mg bzw. 2 mg Semaglutid in ähnlichen Verhältnissen auf. Durchfall und Erbrechen traten bei einem höheren Anteil der Patienten unter Behandlung mit 2 mg Semaglutid im Vergleich zu 1 mg Semaglutid auf. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen führten in den Behandlungsgruppen mit 1 mg und 2 mg Semaglutid bei einem ähnlichen Anteil der Patienten zu einem Behandlungsabbruch.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit einem SGLT2-Inhibitor in SUSTAIN 9 traten Obstipation und gastroösophageale Refluxkrankheit bei 6,7 % bzw. 4 % der mit 1 mg Semaglutid behandelten Patienten auf. Im Vergleich dazu traten bei mit Placebo behandelten Patienten keine Ereignisse auf. Die Prävalenz dieser Ereignisse nahm im Laufe der Zeit nicht ab.

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

Akute Pankreatitis

Die Häufigkeit von bestätigten Fällen akuter Pankreatitis, die in klinischen Studien der Phase 3a gemeldet wurden, lag bei 0,3 % für Semaglutid beziehungsweise bei 0,2 % für das Vergleichspräparat. In der 2-jährigen Studie zu kardiovaskulären Endpunkten lag die Häufigkeit der bestätigten Pankreatitis Fälle bei 0,5 % für Semaglutid und 0,6 % für Placebo (siehe Abschnitt 4.4).

Komplikationen bei diabetischer Retinopathie

In einer 2-jährigen klinischen Studie wurden 3.297 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit hohem kardiovaskulären Risiko, langer Diabetesdauer und schlecht eingestelltem Blutzucker untersucht. In dieser Studie traten adjudizierte Ereignisse einer Komplikation bei diabetischer Retinopathie bei mehr Patienten unter der Behandlung mit Semaglutid (3 %) als unter Placebo (1,8 %) auf. Dies wurde bei mit Insulin behandelten Patienten mit bekannter diabetischer Retinopathie beobachtet.
Der Behandlungsunterschied trat früh auf und blieb während der Studie bestehen. Eine systematische Auswertung der Komplikationen bei diabetischer Retinopathie wurde nur in der kardiovaskulären Endpunktstudie durchgeführt. In klinischen Studien von bis zu 1 Jahr mit 4.807 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wurden unerwünschte Ereignisse in Bezug auf eine diabetische Retinopathie unter den Patienten, die mit Semaglutid (1,7 %) und Vergleichspräparaten (2,0 %) behandelt wurden, in ähnlichen Verhältnissen gemeldet.

Nichtarteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION)

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

Tabelle 1 Häufigkeit der Nebenwirkungen von Semaglutid

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit[c]	Anaphylaktische Reaktion		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie[a] bei gleichzeitiger Anwendung mit Insulin oder Sulfonylharnstoff	Hypoglykämie[a] bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen oralen Antidiabetika (OAD) Verminderter Appetit				
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel Kopfschmerzen	Dysgeusie			Dysästhesie[d]
Augenerkrankungen		Komplikationen bei diabetischer Retinopathie[b]			Nicht-arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION)	
Herzerkrankungen			Erhöhte Herzfrequenz			
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit Durchfall	Erbrechen Abdominalschmerz Abdominelles Spannungsgefühl Obstipation Dyspepsie Gastritis Gastroösophageale Refluxkrankheit Eruktation Flatulenz	Akute Pankreatitis Verzögerte Magenentleerung			Darmverschluss[d]
Leber- und Gallenerkrankungen		Cholelithiasis				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						Angioödem[d]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Erschöpfung	Reaktionen an der Injektionsstelle			
Untersuchungen		Erhöhte Lipase Erhöhte Amylase Gewicht erniedrigt				

a) Hypoglykämie ist definiert als schwer (Fremdhilfe erforderlich) oder symptomatisch in Verbindung mit einem Blutglucosewert < 3,1 mmol/l.
b) Komplikationen bei diabetischer Retinopathie setzen sich zusammen aus: Photokoagulation, Behandlung mit intravitrealen Mitteln, Glaskörperblutung, diabetesbedingte Blindheit (gelegentlich). Die Häufigkeit basiert auf der kardiovaskulären Endpunktstudie.
c) Sammelbezeichnung auch für unerwünschte Ereignisse in Bezug auf Überempfindlichkeit, wie Hautausschlag und Urtikaria.
d) Aus Meldungen nach Markteinführung.

Behandlungsabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses
Die Häufigkeit eines Behandlungsabbruchs aufgrund unerwünschter Ereignisse betrug bei mit 0,5 mg bzw. 1 mg Semaglutid behandelten Patienten 6,1 % bzw. 8,7 %, verglichen mit 1,5 % unter Placebo. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, waren gastrointestinaler Art.

Reaktionen an der Injektionsstelle
Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Ausschlag an der Injektionsstelle, Hautrötung) wurden von 0,6 % bzw. 0,5 % der Patienten unter der Behandlung mit 0,5 mg bzw. 1 mg Semaglutid gemeldet. Diese Reaktionen waren üblicherweise gering ausgeprägt.

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 (1 – 3 %) und kein Patient hatte am Ende der Studie neutralisierende Antikörper gegen Semaglutid oder Antikörper gegen Semaglutid mit endogener, GLP-1 neutralisierender Wirkung.

Erhöhung der Herzfrequenz
Eine erhöhte Herzfrequenz wurde bei GLP-1-Rezeptoragonisten beobachtet. Bei Patienten unter Ozempic® wurde in den Phase-3a-Studien eine durchschnittliche Zunahme von 1 bis 6 Schlägen pro Minute (bpm) von einem Ausgangswert von 72 bis 76 bpm beobachtet. In einer Langzeitstudie mit Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren hatten nach 2 Jahren Behandlung 16 % der mit Ozempic® behandelten Patienten eine erhöhte Herzfrequenz von > 10 bpm verglichen mit 11 % der Patienten unter Placebo.

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

In klinischen Studien wurden Überdosierungen von bis zu 4 mg in einer einzelnen Dosis und bis zu 4 mg in einer Woche berichtet. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Übelkeit. Alle Patienten erholten sich komplikationslos.

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel für eine Überdosierung mit Semaglutid. Im Fall einer Überdosierung ist eine angemessene unterstützende Behandlung entsprechend den klinischen Zeichen und Symptomen des Patienten einzuleiten. Möglicherweise ist angesichts der langen Halbwertszeit von Semaglutid von ca. einer Woche (siehe Abschnitt 5.2) ein verlängerter Beobachtungs- und Behandlungszeitraum für diese Symptome notwendig.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Glucagon-like-Peptid-1-(GLP-1)-Rezeptoragonisten, ATC-Code: A10BJ06

Wirkmechanismus

Semaglutid ist ein GLP-1-Analogon mit einer Sequenzhomologie von 94 % zum humanen GLP-1. Semaglutid wirkt als GLP-1-Rezeptoragonist, der selektiv an den GLP-1-Rezeptor, das Ziel für natives GLP-1, bindet und diesen aktiviert.

GLP-1 ist ein physiologisches Hormon, das mehrere Aufgaben bei der Glucose- und Appetitregulierung, im kardiovaskulären System und in den Nieren hat. Die glucose- und appetitregulierenden Wirkungen werden gezielt über GLP-1-Rezeptoren im Pankreas und im Gehirn vermittelt.

Semaglutid senkt den Blutzuckerspiegel glucoseabhängig durch Stimulation der Insulinsekretion und Senkung der Glucagonsekretion, wenn der Blutzuckerspiegel hoch ist. Der Mechanismus der Blutzuckersenkung geht auch mit einer leicht verlangsamten Entleerung des Magens in der frühen postprandialen Phase einher. Während einer Hypoglykämie verringert Semaglutid die Sekretion von Insulin, vermindert aber nicht die Glucagonsekretion.

Semaglutid reduziert das Körpergewicht und die Körperfettmasse durch eine geringere Energieaufnahme, indem der Appetit insgesamt verringert wird. Zusätzlich reduziert Semaglutid die Vorliebe für stark fetthaltige Nahrungsmittel.

GLP-1-Rezeptoren sind auch im Herz, Gefäßsystem, Immunsystem und in den Nieren exprimiert. Der Wirkmechanismus von Semaglutid ist wahrscheinlich multifaktoriell. Indirekte Wirkungen werden durch die positive Auswirkung von Semaglutid auf die Plasmalipide, den gesenkten systolischen Blutdruck und reduzierte Entzündungen in klinischen Studien angezeigt, aber es sind wahrscheinlich auch direkte Wirkungen involviert. In Tierstudien schwächte Semaglutid die Entwicklung von Atherosklerose durch Vorbeugung der Entwicklung aortischer Plaques und Reduzierung von Entzündungen in den Plaques ab.

Klinische Daten zeigten, dass Semaglutid bei Patienten mit einer Nierenerkrankung die Albuminurie senkte.

Pharmakodynamische Wirkungen

Alle pharmakodynamischen Untersuchungen wurden nach 12 Wochen Behandlung (einschließlich Dosiseskalation) im Steady State mit 1 mg Semaglutid einmal wöchentlich durchgeführt.

Nüchternblutzucker und postprandialer Blutzucker

Semaglutid senkt die Blutzuckerkonzentrationen im nüchternen und postprandialen Zustand. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wurde durch Behandlung mit 1 mg Semaglutid hinsichtlich der absoluten Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (mmol/l) und der relativen Senkung im Vergleich mit Placebo (%) eine Senkung der Glucosewerte im nüchternen Zustand (1,6 mmol/l; Senkung um 22 %), 2 Stunden postprandial (4,1 mmol/l; Senkung um 37 %), der mittleren 24-stündigen Glucosekonzentration (1,7 mmol/l; Senkung um 22 %) sowie den postprandialen Glucoseauslenkungen über 3 Mahlzeiten (0,6 – 1,1 mmol/l) im Vergleich mit Placebo erzielt. Semaglutid senkte den Nüchternblutzuckerwert nach der ersten Dosis.

Betazellfunktion und Insulinsekretion

Semaglutid verbessert die Betazellfunktion. Im Vergleich mit Placebo verbesserte Semaglutid die erste und zweite Phase der Insulinantwort um das 3-fache bzw. 2-fache und erhöhte die maximale sekretorische Kapazität der Betazellen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Zusätzlich erhöhte eine Behandlung mit Semaglutid die Nüchterninsulin-Konzentrationen im Vergleich mit Placebo.

Glucagonsekretion

Semaglutid senkt die Glucagonkonzentrationen im nüchternen und postprandialen Zustand. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 führte Semaglutid zu den folgenden relativen Senkungen von Glucagon gegenüber Placebo: Nüchternglucagon (8 – 21 %), postprandiale Glucagonreaktion (14 – 15 %) sowie mittlere Glukagonkonzentration über 24 Stunden (12 %).

Glucoseabhängige Sekretion von Insulin und Glucagon

Semaglutid senkte hohe Blutzuckerkonzentrationen durch glucoseabhängige Stimulation der Insulinsekretion und glucoseabhängige Senkung der Glucagonsekretion. Unter Semaglutid war die Insulinsekretionsrate bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 vergleichbar mit der von gesunden Probanden.

Während einer induzierten Hypoglykämie änderte Semaglutid im Vergleich mit Placebo die Gegenregulierung durch erhöhtes Glucagon nicht und beeinträchtigte das Absinken des C–Peptid-Spiegels bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nicht.

Magenentleerung

Semaglutid verursachte eine leichte Verzögerung der frühen postprandialen Magenentleerung und senkte dadurch die Geschwindigkeit, mit der Glucose postprandial in die Blutbahn gelangt.

Appetit, Energieaufnahme und Nahrungsmittelwahl

Semaglutid senkte im Vergleich mit Placebo die Energieaufnahme bei 3 aufeinanderfolgenden *ad libitum* Mahlzeiten um 18 – 35 %. Dies war die Folge einer von Semaglutid induzierten Unterdrückung des Appetits sowohl im nüchternen Zustand als auch postprandial, einer verbesserten Esskontrolle, weniger Heißhunger und einer relativ geringeren Präferenz für fettreiche Nahrungsmittel.

Nüchternlipide und postprandiale Lipide

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

Elektrophysiologie des Herzens (QTc)

Die Wirkung von Semaglutid auf die kardiale Repolarisation wurde in einer umfassenden QTc-Studie untersucht. Semaglutid verlängerte bei Dosisstufen bis zu 1,5 mg im Steady State das QTc-Intervall nicht.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle, Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität, Gewichtsverlust und Risikoreduktion des Fortschreitens einer chronischen Nierenerkrankung sind integrale Bestandteile der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von 0,5 mg und 1 mg Semaglutid einmal wöchentlich wurden in sechs randomisierten, kontrollierten Phase-3a-Studien beurteilt, in die 7.215 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (4.107 mit Semaglutid behandelt) eingeschlossen wurden. In fünf Studien (SUSTAIN 1 – 5) war die Beurteilung der glykämischen Wirksamkeit das primäre Ziel wohingegen eine Studie (SUSTAIN 6) die kardiovaskulären Endpunkte als primäres Ziel hatte.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von 2 mg Semaglutid einmal wöchentlich wurden in einer Phase-3b-Studie (SUSTAIN FORTE) mit 961 Patienten beurteilt.

In einer Phase-3b-Studie (SUSTAIN OPTIMIZE) mit 573 Patienten wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von einmal wöchentlich subkutan verabreichtem Semaglutid 2 mg als Zusatz zu einer dosisreduzierten Therapie mit Insulin glargin im Vergleich zu einer alleinigen, dosisangepassten Therapie mit Insulin glargin untersucht.

Zusätzlich wurde eine 1.201 Patienten umfassende Phase-3b-Studie (SUSTAIN 7) durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von 0,5 mg und 1 mg Semaglutid einmal wöchentlich mit 0,75 mg bzw. 1,5 mg Dulaglutid einmal wöchentlich zu vergleichen. Eine Phase-3b-Studie

(SUSTAIN 9) wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Semaglutid als Zusatz zur Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren zu untersuchen.

Die Behandlung mit Semaglutid ergab im Vergleich mit Placebo und aktiver Kontrollbehandlung (Sitagliptin, Insulin glargin, Exenatid ER und Dulaglutid) eine anhaltende, statistisch überlegene und klinisch bedeutsame Senkung des HbA_{1c}-Wertes und des Körpergewichts für bis zu 2 Jahre.

Die Wirksamkeit von Semaglutid wurde nicht durch Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, BMI Ausgangswert, Körpergewicht (kg) Ausgangswert, Dauer des Diabetes und Grad der Nierenfunktionsstörung beeinflusst.

Die Ergebnisse beziehen sich auf den Behandlungszeitraum bei allen randomisierten Patienten (die Analysen basieren auf gemischten Modellen für wiederholte Messungen oder multiple Imputation).

Zusätzlich wurde eine Phase-3b-Studie (SUSTAIN 11) durchgeführt, um die Wirkung von Semaglutid gegenüber Insulin aspart zu untersuchen, beide als Zusatz zu Metformin und optimiertem Insulin glargin (U100).

Eine Phase-3b-Nieren-Endpunktstudie (FLOW) mit 3 533 Patienten wurde durchgeführt, um die Wirkung von 1 mg Semaglutid einmal wöchentlich auf das Fortschreiten einer Nierenfunktionsstörung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und chronischer Nierenerkrankung im Vergleich zu Placebo zu untersuchen.

Eine Phase-3b-Studie zur funktionellen Kapazität (STRIDE) mit 792 Patienten wurde durchgeführt, um die Auswirkungen von 1 mg Semaglutid einmal wöchentlich im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und peripherer arterieller Verschlusskrankheit zu untersuchen.

Detaillierte Informationen sind weiter unten aufgeführt.

SUSTAIN 1 – Monotherapie
In einer 30-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden 388 Patienten, deren Blutzuckereinstellung durch Diät und körperliche Aktivität unzureichend war, auf 0,5 mg Semaglutid oder 1 mg Semaglutid einmal wöchentlich oder Placebo randomisiert.

Siehe Tabelle 2

SUSTAIN 2 – Semaglutid gegenüber Sitagliptin, beide in Kombination mit 1–2 oralen Antidiabetika (Metformin und/oder Thiazolidindione)
In einer 56-wöchigen, aktiv kontrollierten, doppelblinden Studie wurden 1 231 Patienten auf 0,5 mg Semaglutid einmal wöchentlich, 1 mg Semaglutid einmal wöchentlich oder 100 mg Sitagliptin einmal täglich randomisiert, alle in Kombination mit Metformin (94 %) und/oder Thiazolidindionen (6 %).

Siehe Tabelle 3 und Abbildung 1 auf Seite 7

Tabelle 2 SUSTAIN 1: Ergebnisse in Woche 30

	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1 mg	Placebo
Intent-to-Treat (ITT)-Population (N)	128	130	129
HbA_{1c} (%)			
Ausgangswert (mittlerer)	8,1	8,1	8,0
Änderung gegenüber Ausgangswert in Woche 30	−1,5	−1,6	0
Unterschied gegenüber Placebo [95 % KI]	−1,4 [−1,7, −1,1][a]	−1,5 [−1,8, −1,2][a]	–
Patienten (%), die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreichten	74	72	25
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)			
Ausgangswert (mittlerer)	9,7	9,9	9,7
Änderung gegenüber Ausgangswert in Woche 30	−2,5	−2,3	−0,6
Körpergewicht (kg)			
Ausgangswert (mittlerer)	89,8	96,9	89,1
Änderung gegenüber Ausgangswert in Woche 30	−3,7	−4,5	−1,0
Unterschied gegenüber Placebo [95 % KI]	−2,7 [−3,9, −1,6][a]	−3,6 [−4,7, −2,4][a]	–

[a] p < 0,0001 (2-seitig) für Überlegenheit

Tabelle 3 SUSTAIN 2: Ergebnisse in Woche 56

	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1 mg	Sitagliptin 100 mg
Intent-to-Treat (ITT)-Population (N)	409	409	407
HbA_{1c} (%)			
Ausgangswert (mittlerer)	8,0	8,0	8,2
Änderung gegenüber Ausgangswert in Woche 56	−1,3	−1,6	−0,5
Unterschied gegenüber Sitagliptin [95 % KI]	−0,8 [−0,9, −0,6][a]	−1,1 [−1,2, −0,9][a]	–
Patienten (%), die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreichten	69	78	36
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)			
Ausgangswert (mittlerer)	9,3	9,3	9,6
Änderung gegenüber Ausgangswert in Woche 56	−2,1	−2,6	−1,1
Körpergewicht (kg)			
Ausgangswert (mittlerer)	89,9	89,2	89,3
Änderung gegenüber Ausgangswert in Woche 56	−4,3	−6,1	−1,9
Unterschied gegenüber Sitagliptin [95 % KI]	−2,3 [−3,1, −1,6][a]	−4,2 [−4,9, −3,5][a]	–

[a] p < 0,0001 (2-seitig) für Überlegenheit

SUSTAIN 7 – Semaglutid gegenüber Dulaglutid, beide in Kombination mit Metformin
In einer 40-wöchigen, unverblindeten Studie wurden 1 201 Patienten unter Metformin 1 : 1 : 1 : 1 auf einmal wöchentlich 0,5 mg Semaglutid, 0,75 mg Dulaglutid, 1 mg Semaglutid bzw. 1,5 mg Dulaglutid randomisiert.
Die Studie verglich 0,5 mg Semaglutid mit 0,75 mg Dulaglutid und 1 mg Semaglutid mit 1,5 mg Dulaglutid.

Gastrointestinale Erkrankungen waren die häufigsten Nebenwirkungen und traten in einem ähnlich hohen Anteil an Patienten unter 0,5 mg Semaglutid (129 Patienten [43 %]), 1 mg Semaglutid (133 [44 %]) und 1,5 mg Dulaglutid (143 [48 %]) auf. Unter 0,75 mg Dulaglutid (100 [33 %]) hatten weniger Patienten gastrointestinale Erkrankungen.
In Woche 40 war der Anstieg der Pulsfrequenz für Semaglutid (0,5 mg und 1 mg) und Dulaglutid (0,75 mg und 1,5 mg) 2,4, 4,0 bzw. 1,6, 2,1 Schläge/Min.

Siehe Tabelle 4 und Abbildung 2 auf Seite 7

SUSTAIN 3 – Semaglutid gegenüber Exenatid ER, beide in Kombination mit Metformin oder Metformin mit Sulfonylharnstoff
In einer 56-wöchigen, unverblindeten Studie wurden 813 Patienten unter Metformin allein (49 %), Metformin mit Sulfonylharnstoff (45 %) oder anderen (6 %) auf 1 mg Semaglutid oder 2 mg Exenatid ER einmal wöchentlich randomisiert.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 8

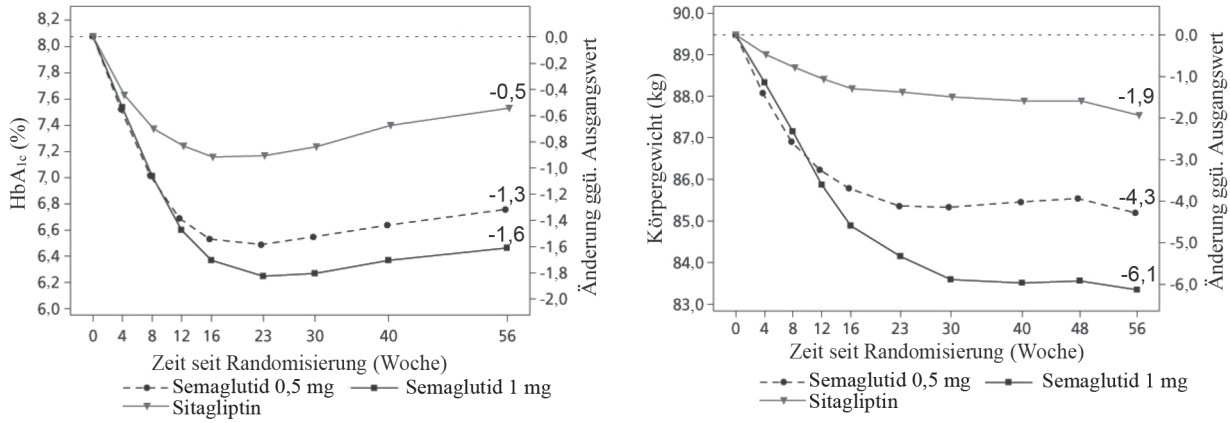


Abbildung 1 Mittlere Veränderung des HbA_{1c}-Wertes (%) und des Körpergewichts (kg) zwischen Behandlungsbeginn und Woche 56

Tabelle 4 SUSTAIN 7: Ergebnisse in Woche 40

	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1 mg	Dulaglutid 0,75 mg	Dulaglutid 1,5 mg
Intent-to-Treat (ITT)-Population (N)	301	300	299	299
HbA_{1c} (%)				
Ausgangswert (mittlerer)	8,3	8,2	8,2	8,2
Änderung gegenüber Ausgangswert in Woche 40	−1,5	−1,8	−1,1	−1,4
Unterschied gegenüber Dulaglutid [95 % KI]	−0,4[b] [−0,6, −0,2][a]	−0,4[c] [−0,6, −0,3][a]	–	–
Patienten (%), die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreichten	68	79	52	67
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)				
Ausgangswert (mittlerer)	9,8	9,8	9,7	9,6
Änderung gegenüber Ausgangswert in Woche 40	−2,2	−2,8	−1,9	−2,2
Körpergewicht (kg)				
Ausgangswert (mittlerer)	96,4	95,5	95,6	93,4
Änderung gegenüber Ausgangswert in Woche 40	−4,6	−6,5	−2,3	−3,0
Unterschied gegenüber Dulaglutid [95 % KI]	−2,3[b] [−3,0, −1,5][a]	−3,6[c] [−4,3, −2,8][a]	–	–

[a] p < 0,0001 (2-seitig) für Überlegenheit
[b] 0,5 mg Semaglutid gegenüber 0,75 mg Dulaglutid
[c] 1 mg Semaglutid gegenüber 1,5 mg Dulaglutid

SUSTAIN 4 – Semaglutid gegenüber Insulin glargin, beide in Kombination mit 1–2 oralen Antidiabetika (Metformin oder Metformin und Sulfonylharnstoff)
In einer 30-wöchigen, unverblindeten Vergleichsstudie wurden 1 089 Patienten auf 0,5 mg Semaglutid einmal wöchentlich, 1 mg Semaglutid einmal wöchentlich oder Insulin glargin einmal täglich bei einer Hintergrundbehandlung mit Metformin (48 %) oder Metformin und Sulfonylharnstoff (51 %) randomisiert.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 8

SUSTAIN 5 – Semaglutid gegenüber Placebo, beide in Kombination mit Basalinsulin
In einer 30-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden 397 Patienten, deren Blutzuckereinstellung durch Basalinsulin mit oder ohne Metformin unzureichend war, auf 0,5 mg Semaglutid einmal wöchentlich, 1 mg Semaglutid einmal wöchentlich oder Placebo randomisiert.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 9

SUSTAIN FORTE – 2 mg Semaglutid gegenüber 1 mg Semaglutid
In einer 40-wöchigen, doppelblinden Studie wurden 961 Patienten, deren Blutzuckereinstellung durch Metformin mit oder ohne Sulfonylharnstoff unzureichend war, auf 2 mg Semaglutid einmal wöchentlich oder 1 mg Semaglutid einmal wöchentlich randomisiert.

Die Behandlung mit 2 mg Semaglutid führte nach 40 Wochen Behandlung im Vergleich mit 1 mg Semaglutid zu einer statistisch überlegenen Senkung des HbA_{1c}-Werts.

Siehe Tabelle 8 auf Seite 9

SUSTAIN OPTIMIZE – Semaglutid 2 mg als Zusatz zu dosisreduziertem Insulin glargin im Vergleich zu dosisangepasstem Insulin glargin
In einer 40-wöchigen, unverblindeten Vergleichsstudie wurden 573 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Übergewicht oder Adipositas (BMI ≥ 25 kg/m²) und einer Basalinsulindosis ≤ 40 E/Tag randomisiert,

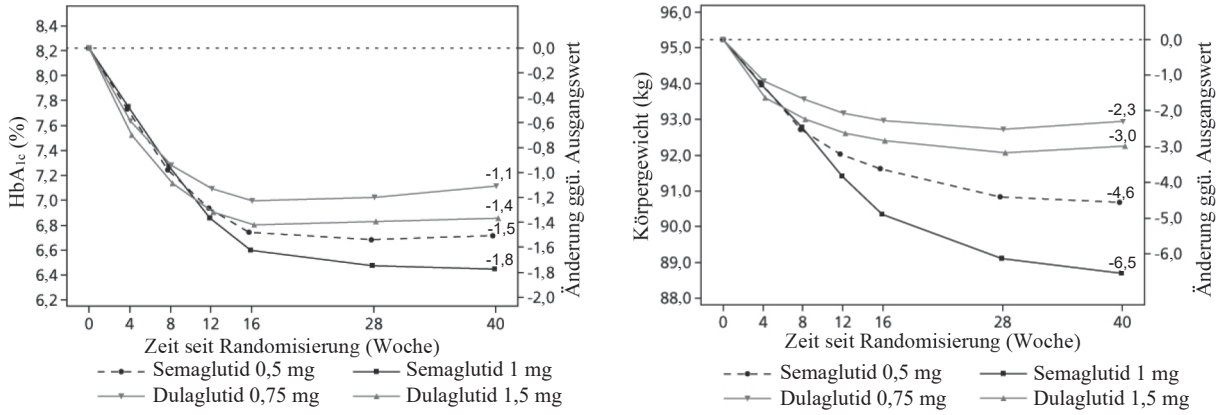


Abbildung 2 Mittlere Veränderung des HbA_{1c}-Wertes (%) und des Körpergewichts (kg) zwischen Behandlungsbeginn und Woche 40

Tabelle 5 SUSTAIN 3: Ergebnisse in Woche 56

	Semaglutid 1 mg	Exenatid ER 2 mg
Intent-to-Treat (ITT)-Population (N)	404	405
HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert (mittlerer)	8,4	8,3
Änderung gegenüber Ausgangswert in Woche 56	−1,5	−0,9
Unterschied gegenüber Exenatid [95 % KI]	−0,6 [−0,8, −0,4][a]	–
Patienten (%), die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreichten	67	40
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)		
Ausgangswert (mittlerer)	10,6	10,4
Änderung gegenüber Ausgangswert in Woche 56	−2,8	−2,0
Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert (mittlerer)	96,2	95,4
Änderung gegenüber Ausgangswert in Woche 56	−5,6	−1,9
Unterschied gegenüber Exenatid [95 % KI]	−3,8 [−4,6, −3,0][a]	–

[a] p < 0,0001 (2-seitig) für Überlegenheit

Tabelle 6 SUSTAIN 4: Ergebnisse in Woche 30

	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1 mg	Insulin glargin
Intent-to-Treat (ITT)-Population (N)	362	360	360
HbA_{1c} (%)			
Ausgangswert (mittlerer)	8,1	8,2	8,1
Änderung gegenüber Ausgangswert in Woche 30	−1,2	−1,6	−0,8
Unterschied gegenüber Insulin glargin [95 % KI]	−0,4 [−0,5, −0,2][a]	−0,8 [−1,0, −0,7][a]	–
Patienten (%), die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreichten	57	73	38
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)			
Ausgangswert (mittlerer)	9,6	9,9	9,7
Änderung gegenüber Ausgangswert in Woche 30	−2,0	−2,7	−2,1
Körpergewicht (kg)			
Ausgangswert (mittlerer)	93,7	94,0	92,6
Änderung gegenüber Ausgangswert in Woche 30	−3,5	−5,2	+1,2
Unterschied gegenüber Insulin glargin [95 % KI]	−4,6 [−5,3, −4,0][a]	−6,34 [−7,0, −5,7][a]	–

[a] p < 0,0001 (2-seitig) für Überlegenheit

um entweder einmal wöchentlich subkutan verabreichtes Semaglutid 2 mg als Zusatz zu einer dosisreduzierten Therapie mit Insulin glargin oder eine alleinige, dosisangepasste Therapie mit Insulin glargin zu erhalten. Die Dosis von Insulin glargin wurde zu Beginn der Therapie mit Semaglutid und bei jedem weiteren Eskalationsschritt um 10 E reduziert, wobei die Titration über die gesamte Studiendauer hinweg fortgesetzt wurde.

Die Behandlung mit 2 mg Semaglutid als Zusatz zu dosisreduziertem Insulin glargin führte nach 40 Behandlungswochen im Vergleich zu einer alleinigen, dosisangepassten Therapie mit Insulin glargin zu einer statistisch überlegenen Senkung des HbA_{1c}-Werts, des Körpergewichts und der täglichen Basalinsulindosis.

Siehe Tabelle 9 auf Seite 10

SUSTAIN 9 – Semaglutid gegenüber Placebo als Zusatz zu SGLT2-Inhibitor ± Metformin oder Sulfonylharnstoff

In einer 30-wöchigen placebokontrollierten Doppelblindstudie wurden 302 Patienten, deren Blutzuckereinstellung mit einem SGLT2-Inhibitor mit oder ohne Metformin oder Sulfonylharnstoff unzureichend kontrolliert war, auf einmal wöchentlich 1 mg Semaglutid oder Placebo randomisiert.

Siehe Tabelle 10 auf Seite 10

SUSTAIN 11 – Semaglutid gegenüber Insulin aspart als Zusatz zu Insulin glargin + Metformin

In einer 52-wöchigen unverblindeten Studie wurden 1 748 Patienten, deren Diabetes mellitus Typ 2 nach einer 12-wöchigen Run-in Phase unter Insulin glargin und Metformin unzureichend kontrolliert war, 1:1 auf Semaglutid einmal wöchentlich (0,5 mg oder 1,0 mg) oder Insulin aspart dreimal täglich randomisiert. In der eingeschlossenen Population betrug die durchschnittliche Dauer des Diabetes 13,4 Jahre und der mittlere HbA_{1c}-Wert 8,6 %, mit einem HbA_{1c}-Zielwert von 6,5–7,5 %.

Die Behandlung mit Semaglutid führte zu einer Senkung des HbA_{1c}-Werts in Woche 52 (–1,5 % für Semaglutid gegenüber –1,2 % für Insulin aspart).

Die Anzahl schwerer hypoglykämischer Episoden war in beiden Behandlungsgruppen niedrig (4 Episoden unter Semaglutid gegenüber 7 Episoden unter Insulin aspart).

Das mittlere Körpergewicht zu Studienbeginn sank bis Woche 52 unter Semaglutid (–4,1 kg) und stieg unter Insulin aspart an (+ 2,8 kg), und der geschätzte Behandlungsunterschied betrug –6,99 kg (95 % KI –7,41 bis 6,57).

Kombination mit Sulfonylharnstoff-Monotherapie

In SUSTAIN 6 (siehe Unterabschnitt „Kardiovaskuläre Erkrankungen“) waren 123 Patienten bei Behandlungsbeginn unter einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie. Der HbA_{1c}-Ausgangswert betrug für 0,5 mg Semaglutid, 1 mg Semaglutid bzw. Placebo 8,2 %, 8,4 % bzw. 8,4 %. In Woche 30 betrug die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes für 0,5 mg Semaglutid, 1 mg Semaglutid bzw. Placebo –1,6 %, –1,5 % bzw. 0,1 %.

Kombination mit Mischinsulin ± 1–2 OAD

In SUSTAIN 6 (siehe Unterabschnitt „Kardiovaskuläre Erkrankungen“) waren 867 Patienten bei Behandlungsbeginn unter einer Therapie mit Mischinsulin (mit oder ohne OAD). Der HbA_{1c}-Ausgangswert betrug für 0,5 mg Semaglutid, 1 mg Semaglutid bzw. Placebo 8,8 %, 8,9 % bzw. 8,9 %. In Woche 30 betrug die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes für 0,5 mg Semaglutid, 1 mg Semaglutid bzw. Placebo –1,3 %, –1,8 % bzw. –0,4 %.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

In einer 104-wöchigen, doppelblinden Studie (SUSTAIN 6) wurden 3 297 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulären Risiko auf 0,5 mg Semaglutid einmal wöchentlich, 1 mg Semaglutid einmal wöchentlich oder entsprechendes Placebo zusätzlich zu einer Standardtherapie randomisiert und hiernach für 2 Jahre beobachtet. Insgesamt 98 % der Patienten nahmen bis zum Studienende teil, und der Vitalstatus von 99,6 % der Patienten war bei Studienende bekannt.

Die Studienpopulation hatte folgende Altersverteilung: 1.598 Patienten (48,5 %) ≥ 65 Jahre, 321 (9,7 %) ≥ 75 Jahre und 20 (0,6 %) ≥ 85 Jahre. 2.358 Patienten hatten eine normale oder leichte Nierenfunktionsstörung, 832 eine mittelschwere und 107 eine schwere Nierenfunktionsstö-

Tabelle 7 SUSTAIN 5: Ergebnisse in Woche 30

	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1 mg	Placebo
Intent-to-Treat (ITT)-Population (N)	132	131	133
HbA_{1c} (%)			
Ausgangswert (mittlerer)	8,4	8,3	8,4
Änderung gegenüber Ausgangswert in Woche 30	−1,4	−1,8	−0,1
Unterschied gegenüber Placebo [95 % KI]	−1,4 [−1,6, −1,1][a]	−1,8 [−2,0, −1,5][a]	–
Patienten (%), die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreichten	61	79	11
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)			
Ausgangswert (mittlerer)	8,9	8,5	8,6
Änderung gegenüber Ausgangswert in Woche 30	−1,6	−2,4	−0,5
Körpergewicht (kg)			
Ausgangswert (mittlerer)	92,7	92,5	89,9
Änderung gegenüber Ausgangswert in Woche 30	−3,7	−6,4	−1,4
Unterschied gegenüber Placebo [95 % KI]	−2,3 [−3,3, −1,3][a]	−5,1 [−6,1, −4,0][a]	–

[a] p < 0,0001 (2-seitig) für Überlegenheit

Tabelle 8 SUSTAIN FORTE: Ergebnisse in Woche 40

	Semaglutid 1 mg	Semaglutid 2 mg
Intent-to-Treat (ITT)-Population (N)	481	480
HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert (mittlerer)	8,8	8,9
Änderung gegenüber Ausgangswert in Woche 40	−1,9	−2,2
Unterschied gegenüber 1 mg Semaglutid [95 % KI]	–	−0,2 [−0,4, −0,1][a]
Patienten (%), die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreichten	58	68
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)		
Ausgangswert (mittlerer)	10,9	10,7
Änderung gegenüber Ausgangswert in Woche 40	−3,1	−3,4
Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert (mittlerer)	98,6	100,1
Änderung gegenüber Ausgangswert in Woche 40	−6,0	−6,9
Unterschied gegenüber 1 mg Semaglutid [95 % KI]		−0,9 [−1,7, −0,2][b]

[a] p < 0,001 (2-seitig) für Überlegenheit
[b] p < 0,05 (2-seitig) für Überlegenheit

rung oder terminale Niereninsuffizienz. 61 % waren Männer, das mittlere Alter betrug 65 Jahre und der mittlere BMI lag bei 33 kg/m². Die durchschnittliche Dauer des Diabetes betrug 13,9 Jahre.

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 primären MACE-Endpunkte betrug 254, darunter 108 (6,6 %) unter Semaglutid und 146 (8,9 %) unter Placebo. Siehe Abbildung 4 für die Ergebnisse zu den primären und sekundären kardiovaskulären Endpunkten. Die Behandlung mit Semaglutid resultierte in einer Senkung des Risikos für einen primären kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall um 26 %. Die Gesamtzahl der kardiovaskulären Todesfälle, nicht-tödlichen Myokardinfarkte und nicht-tödlichen Schlaganfälle betrug 90, 111 bzw. 71, davon 44 (2,7 %), 47 (2,9 %) bzw. 27 (1,6 %) unter Semaglutid (Abbildung 4). Die Risikosenkung beim primären kombinierten Endpunkt ergab sich hauptsächlich aus Verringerungen in der Anzahl nicht tödlicher Schlaganfälle (39 %) und nicht-tödlicher Myokardinfarkte (26 %) (Abbildung 3).

Siehe Abbildungen 3 und 4 auf Seite 11

Es gab 158 Ereignisse neuer oder sich verschlechternder Nephropathie. Die Hazard Ratio [95 % KI] für die Zeit bis zur Nephropathie (neues Auftreten einer anhaltenden Makroalbuminurie, anhaltende Verdopplung des Serumkreatininwertes, Notwendigkeit einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie und Tod aufgrund von Niereninsuffizienz) betrug 0,64 [0,46; 0,88] mit neu auftretender, anhaltender Makroalbuminurie als Hauptfaktor.

In einer 52-wöchigen doppelblinden Studie (STRIDE, NCT04560998) wurden 792 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) mit Claudicatio intermittens Fontaine Stadium IIa randomisiert und erhielten entweder einmal wöchentlich 1 mg Semaglutid oder Placebo zusätzlich zur Standardbehandlung. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der maximalen Gehstrecke bei einem Laufbandtest mit konstanter Belastung vom Ausgangswert bis Woche 52. Die konfirmatorischen sekundären Endpunkte waren die Änderung der Punktzahl des *Vascular Quality of Life Questionnaire-6* (VascuQoL-6) vom Ausgangswert bis Woche 52 und die Veränderung der schmerzfreien Gehstrecke vom Ausgangswert bis Woche 52. VascuQoL-6 ist ein Fragebogen, der die Bereiche Schmerz, soziale und emotionale Auswirkungen und Aktivitätseinschränkungen umfasst. Die Punktzahl reicht von 6 bis 24, wobei höhere Werte auf einen besseren Gesundheitszustand hinweisen. Das Durchschnittsalter der Studienpopulation betrug 67 Jahre und 75,4 % der Patienten waren männlich. Der mittlere BMI betrug 29,6 kg/m² und die durchschnittliche Dauer des Diabetes 13,3 Jahre.

In STRIDE führte die Behandlung mit 1 mg Semaglutid einmal wöchentlich zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Ergebnisse der funktionellen Kapazität (maximale Gehstrecke, schmerzfreie Gehstrecke) und der von den Patienten berichteten Symptome und Auswirkungen der Claudicatio intermittens (VascuQoL-6-Gesamtpunktzahl) in Woche 52 im Vergleich zu Placebo. Die relative Verbesserung um 13 % entspricht einer medianen Änderung der maximalen Gehstrecke von 26 Metern auf einem Laufband mit konstanter Belastung [12 – 41] 95 % KI (Tabelle 11).

Siehe Tabelle 11 auf Seite 12

Nierenergebnisse

In einer doppelblinden Nierenendpunkt-Studie (FLOW) wurden 3 533 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und chronischer Nierenerkrankung mit einer eGFR von 50 – 75 ml/min/1,73 m² und eines UACR von > 300 und < 5 000 mg/g oder einer eGFR von 25 – < 50 ml/min/1,73 m² und eines UACR von > 100 und < 5 000 mg/g randomisiert und erhielten zusätzlich zur Standardtherapie entweder 1 mg Semaglutid einmal wöchentlich oder ein entsprechendes Placebo.

Tabelle 9 SUSTAIN OPTIMIZE: Ergebnisse in Woche 40

	Semaglutid 2 mg als Zusatz zu dosisreduziertem Insulin glargin	Insulin glargin (dosisangepasst)
Intent-to-Treat (ITT)-Population (N)	288	285
HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert (mittlerer)	7,9	7,9
Änderung gegenüber Ausgangswert in Woche 40	−1,4	−0,6
Unterschied gegenüber Insulin glargin [95 % KI]	−0,74 [−0,90, −0,59][a]	–
Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert (mittlerer)	93	95
Änderung gegenüber Ausgangswert in Woche 40	−8	0,5
Unterschied gegenüber Insulin glargin [95 % KI]	−8,5 [−9,52, −7,39][a]	–
Tägliche Insulindosis (E)		
Ausgangswert (mittlerer)	26	26,5
Relative Änderung gegenüber Ausgangswert in Woche 40 (%)	−17,8	104,1
Unterschied gegenüber Insulin glargin [95 % KI]	−121,9 [−143,1, −100,6][a]	–
Patienten (%), die eine Insulindosis von 0 E in Woche 40 erreichten	12,91	0,1
Patienten (%), die eine Insulindosisreduktion von mindestens 50 % gegenüber Ausgangswert in Woche 40 erreichten	35,62	0,71

[a] $p < 0,0001$ (2-seitig) für Überlegenheit

Tabelle 10 SUSTAIN 9: Ergebnisse in Woche 30

	Semaglutid 1 mg	Placebo
Intent-to-Treat (ITT)-Population (N)	151	151
HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert (mittlerer)	8,0	8,1
Änderung gegenüber Ausgangswert in Woche 30	−1,5	−0,1
Unterschied gegenüber Placebo [95 % KI]	−1,4 [−1,6, −1,2][a]	–
Patienten (%), die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreichten	78,7	18,7
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)		
Ausgangswert (mittlerer)	9,1	8,9
Änderung gegenüber Ausgangswert in Woche 30	−2,2	0,0
Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert (mittlerer)	89,6	93,8
Änderung gegenüber Ausgangswert in Woche 30	−4,7	−0,9
Unterschied gegenüber Placebo [95 % KI]	−3,8 [−4,7, −2,9][a]	–

[a] $p < 0,0001$ (2-seitig) für Überlegenheit, angepasst hinsichtlich der Multiplizität basierend auf hierarchischen Tests des HbA_{1c}-Wertes und des Körpergewichts

Die Studie wurde nach der geplanten Interimsanalyse basierend auf der Empfehlung des unabhängigen Data Monitoring Committee aus Wirksamkeitsgründen vorzeitig gestoppt. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 40,9 Monate.
Das mittlere Alter der Population betrug 66,6 Jahre und 69,7 % waren männlich. Der mittlere BMI bei Behandlungsbeginn betrug 32,0 kg/m². Die mittlere Diabetesdauer zu Studienbeginn betrug 17,4 Jahre und der mittlere HbA_{1c}-Ausgangswert 7,8 % (61,5 mmol/mol). Die mittlere eGFR zu Studienbeginn betrug 47 ml/min/1,73 m² und der mediane UACR 568 mg/g. Zu Studienbeginn wurden etwa 95 % der Patienten mit Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitoren und 16 % mit SGLT2-Inhibitoren behandelt.

Semaglutid war Placebo, zusätzlich zur Standardbehandlung, in der Prävention des primären kombinierten Endpunkts bestehend aus einer anhaltenden ≥ 50%igen Reduktion der eGFR, dem Beginn einer anhaltenden eGFR < 15 ml/min/1,73 m², der Einleitung einer chronischen Nierenersatztherapie, Nierentod oder kardiovaskulärem Tod mit einer Hazard Ratio von 0,76 $[0,66; 0,88]_{95\,\%\,KI}$ überlegen, was einer relativen Risikoreduktion des Fortschreitens einer Nierenerkrankung um 24 % entspricht (siehe Abbildung 5). Die individuellen Komponenten des primären Kompositums trugen zum Behandlungseffekt bei, allerdings gab es wenige Nierentodesfälle (siehe Abbildung 6).
Semaglutid zeigte eine Überlegenheit gegenüber Placebo, zusätzlich zur Standardbehandlung, bei der Reduktion der jährlichen Änderungsrate der eGFR mit einer geschätzten Behandlungsdifferenz von 1,16 (ml/min/1,73 m²/Jahr) $[0,86; 1,47]_{95\,\%\,KI}$. Die Behandlung mit Semaglutid verbesserte das Gesamtüberleben mit einer signifikanten Verringerung der Gesamtmortalität (siehe Abbildung 6).

Siehe Abbildung 5 auf Seite 12 und Abbildung 6 auf Seite 13

Körpergewicht
Nach einjähriger Behandlung wurde ein Gewichtsverlust von ≥ 5 % bzw. ≥ 10 % für mehr Patienten unter 0,5 mg (46 % bzw. 13 %) und 1 mg (52–62 % bzw. 21–24 %) Semaglutid erzielt als unter den aktiven Vergleichspräparaten Sitagliptin (18 % bzw. 3 %) und Exenatid ER (17 % bzw. 4 %).

In der 40-wöchigen Studie gegenüber Dulaglutid wurde ein Gewichtsverlust von ≥ 5 % und ≥ 10 % für mehr Patienten unter 0,5 mg Semaglutid (44 % und 14 %) verglichen mit 0,75 mg Dulaglutid (23 % und 3 %) und unter 1 mg Semaglutid (bis zu 63 % und 27 %) verglichen mit 1,5 mg Dulaglutid (30 % und 8 %) erreicht.

Eine signifikante und anhaltende Reduktion des Körpergewichts zwischen Behandlungsbeginn und Woche 104 wurde für 0,5 mg bzw. 1 mg Semaglutid gegenüber 0,5 mg bzw. 1 mg Placebo, als Ergänzung zu einer Standardtherapie, in SUSTAIN 6 beobachtet (−3,6 kg bzw. −4,9 kg vs. −0,7 kg bzw. −0,5 kg).

In der Nierenendpunkt-Studie FLOW führte die Behandlung mit 1 mg Semaglutid in Woche 104 im Vergleich zu Placebo zu einer anhaltenden Verringerung des Körpergewichts, zusätzlich zur Standardbehandlung (−5,6 kg für Semaglutid und −1,4 kg für Placebo).

Blutdruck
Signifikante Senkungen des mittleren systolischen Blutdrucks wurden beobachtet, wenn 0,5 mg (3,5–5,1 mmHg) und 1 mg (5,4–7,3 mmHg) Semaglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika oder Basalinsulin angewendet wurde. Beim diastolischen Blutdruck gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Semaglutid und den Vergleichspräparaten. Die beobachteten Senkungen des systolischen Blut-

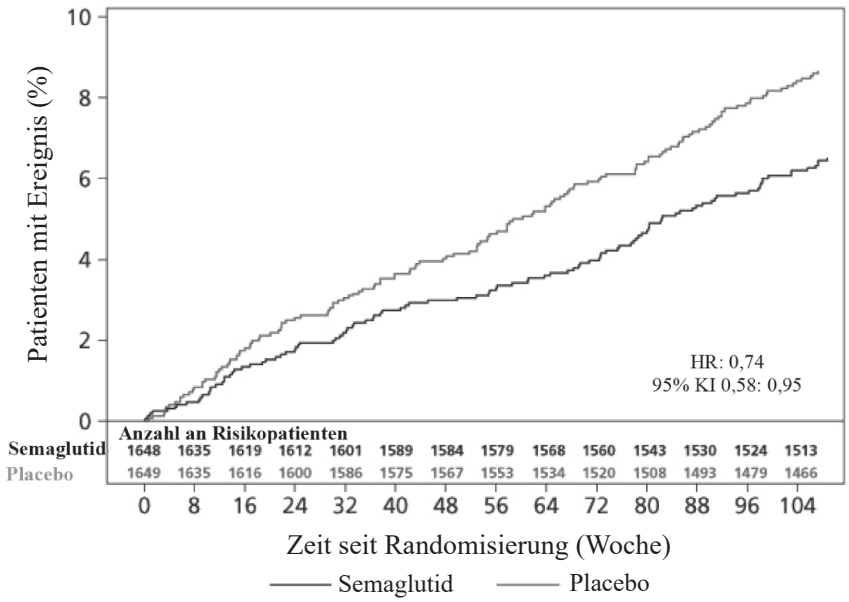


Abbildung 3 Kaplan-Meier-Kurve über die Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts: Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall (SUSTAIN 6)

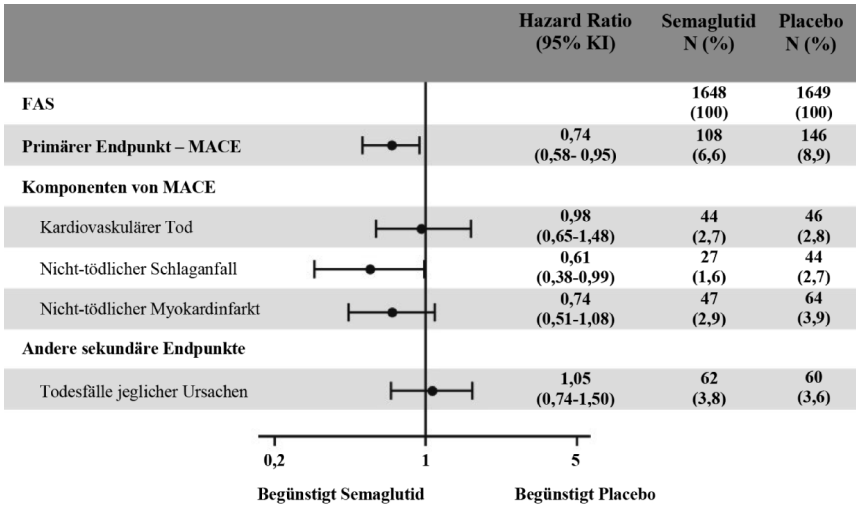


Abbildung 4 Forest plot: Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunkts, seinen Komponenten und Todesfälle jeglicher Ursachen (SUSTAIN 6)

drucks für 2 mg bzw. 1 mg Semaglutid in Woche 40 betrugen 5,3 mmHg bzw. 4,5 mmHg.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ozempic® eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Diabetes mellitus Typ 2 gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

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 Maximalkonzentration wurde 1 bis 3 Tage nach Verabreichung erreicht. Der Steady State war nach 4 – 5 Wochen mit einmal wöchentlicher Verabreichung erreicht. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 betrugen die mittleren Steady State Konzentrationen nach subkutaner Verabreichung von 0,5 mg und 1 mg Semaglutid ungefähr 16 nmol/l bzw. 30 nmol/l. In der Studie, in der 1 mg Semaglutid mit 2 mg Semaglutid verglichen wurde, betrugen die mittleren Steady State Konzentrationen 27 nmol/l bzw. 54 nmol/l. Die Semaglutid-Exposition stieg für die Dosen von 0,5 mg, 1 mg und 2 mg dosisproportional an. Mit einer subkutanen Verabreichung von Semaglutid in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarm wurde eine ähnliche Exposition erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von subkutan verabreichtem Semaglutid betrug 89 %.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen von Semaglutid nach subkutaner Verabreichung an Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 betrug ungefähr 12,5 l. Semaglutid war stark an Plasmaalbumin gebunden (> 99 %).

Biotransformation

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

Elimination

Eine Studie mit einer einzelnen subkutanen Dosis radioaktiv markierten Semaglutids ergab, dass die primären Ausscheidungswege für Semaglutid-verwandte Materialien über Urin und Fäzes verlaufen; dabei wurden ungefähr 2/3 über den Urin und 1/3 über die Fäzes ausgeschieden. Etwa 3 % der Dosis wurden als intaktes Semaglutid über den Urin ausgeschieden. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 lag die Clearance von Semaglutid bei ungefähr 0,05 l/h. Bei einer Eliminationshalbwertszeit von ungefähr 1 Woche wird Semaglutid noch ungefähr 5 Wochen nach der letzten Dosis in der Blutbahn vorhanden sein.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten

Das Alter hatte gemäß der Daten aus den Phase-3a-Studien mit Patienten im Alter von 20 – 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.

Körpergewicht

Das Körpergewicht wirkt sich auf die Semaglutid-Exposition aus. Bei einem höheren Körpergewicht ist die Exposition geringer. Ein Unterschied von 20 % beim Körpergewicht zwischen Einzelpersonen führt zu einem Expositionsunterschied von ungefähr 16 %. Semaglutid-Dosen von 0,5 mg und 1 mg führen in einem Bereich von 40 – 198 kg Körpergewicht zu einer adäquaten systemischen Exposition.

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.

Tabelle 11: Ergebnisse der funktionellen Kapazität und VascuQoL-6-Gesamtpunktzahl aus STRIDE

Intention-to-treat[a]	**Ozempic® N = 396**	**Placebo N = 396**
Maximale Gehstrecke (Meter)		
Woche 52		
Mittlerer Ausgangswert[b]	184,50	185,75
Verhältnis zum mittleren Ausgangswert	1,21	1,08
Behandlungsverhältnis (HL-Schätzung) [95 % KI][c]	1,13 [1,056; 1,211]*	
Patienten (%) mit bedeutsamen Veränderungen innerhalb der Patientengruppe[d]	49,1	35,1
Schmerzfreie Gehstrecke (Meter), Woche 52		
Mittlerer Ausgangswert[b]	119,00	109,00
Verhältnis zum mittleren Ausgangswert	1,21	1,10
Behandlungsverhältnis (HL-Schätzung) [95 % KI][c]	1,11 [1,033; 1,197]*	
VascuQoL-6-Gesamtpunktzahl, Woche 52		
Mittlerer Ausgangswert	15,0	15,0
Änderung gegenüber mittlerem Ausgangswert	2,0	1,0
Behandlungsunterschied (HL-Schätzung) [95 % KI][c]	1,00 [0,478; 1,518]*	

HL = Hodges-Lehmann-Schätzung zur Positionsverschiebung (Median aller gepaarten Unterschiede zwischen Semaglutid und Placebo); KI = Konfidenzintervall, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit.

[a] Die *Intention-to-treat*-Population umfasst alle randomisierten Patienten. Fehlende Daten in Woche 52 aufgrund von Tod oder körperlicher Unfähigkeit, eine Laufband-Beurteilung durchzuführen, wurden unter Verwendung einer kombinierten Strategie verarbeitet. Fehlende Daten zu Besuchen nach Studienbeginn aus anderen Gründen wurden durch multiple Imputation innerhalb der Gruppen, die durch die randomisierte Behandlung und den Abschlussstatus in Woche 52 definiert waren, imputiert.

[b] Ausgangswert wurde definiert als der Durchschnitt der Gehstreckenmessungen, die beim Besuch zu Studienbeginn (Woche 0) durchgeführt wurden.

[c] 95 % KIs wurden mit der Hodges-Lehmann-Methode geschätzt.

* $p < 0,05$ (2-seitig) für die Überlegenheit von Semaglutid gegenüber Placebo, erhalten aus dem Wilcoxon-Rangsummen-Test, angepasst an die Multiplizität.

[d] Die bedeutsame Veränderung innerhalb der Patientengruppe für die maximale Gehstrecke in Woche 52 ist definiert als eine Verbesserung von mindestens 1,2 (20 %) im Vergleich zur Gehstrecke zu Studienbeginn. Diese Schätzungen wurden aus der ankerbasierten Analyse gewonnen, die auf einer Verbesserung um 1 Kategorie auf der PGI-S (*Patient Global Impression of Severity*)-Skala basiert. Der binäre Endpunkt wurde unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells mit randomisierter Behandlung als festem Faktor analysiert.

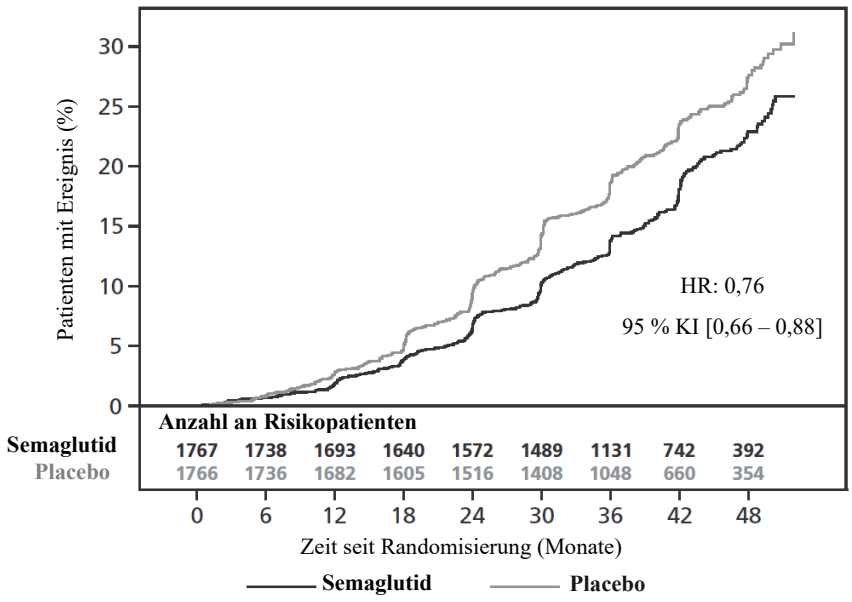


Abbildung 5 Kumulative Inzidenzfunktion der Zeit bis zum ersten Auftreten des primären kombinierten Endpunkts: Beginn einer anhaltenen Reduktion der eGFR um ≥ 50 %, Beginn einer anhaltenden eGFR < 15 ml/min/1,73 m², Einleitung einer chronischen Nierenersatztherapie, Nierentod oder kardiovaskulärer Tod (FLOW)

Dies zeigte sich auch anhand der Daten von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und eingeschränkter Nierenfunktion aus Phase-3a-Studien, allerdings war dort die Erfahrung mit Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz begrenzt.

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.

Kinder und Jugendliche
Semaglutid wurde nicht bei pädiatrischen Patienten untersucht.

Immunogenität
Die Bildung von Antikörpern gegen Semaglutid trat unter Behandlung mit 1 mg bzw. 2,4 mg Semaglutid selten auf (siehe Abschnitt 4.8) und die Reaktion schien keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Semaglutid zu haben.

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, nichtletale C-Zelltumoren der Schilddrüse sind ein Klasseneffekt von GLP-1-Rezeptoragonisten. In 2-jährigen 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 nichtgenotoxischen, 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 mütterlichen Gewichtsverlust einhergingen, eine Verlängerung des Östrus und eine geringe Abnahme der Anzahl der *Corpora lutea* (Ovulationen) beobachtet.

Bei embryofetalen Entwicklungsstudien an Ratten verursachte Semaglutid Embryotoxizität bei Expositionen, die unter den klinisch relevanten Werten lagen. Semaglutid verursachte deutliche Reduktionen des mütterlichen 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 Beeinträchti-

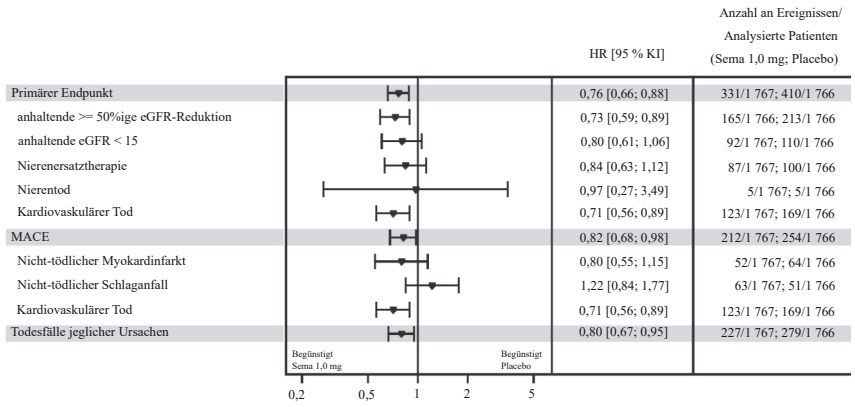


Abbildung 6 Forest Plot: Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten des primären kombinierten Endpunkts und seinen Komponenten, dem ersten Auftreten von MACE und seinen Komponenten sowie Todesfälle jeglicher Ursachen (FLOW)

gung 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 nichtmenschlicher 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 mit Kaninchen und Javaneraffen wurden bei klinisch relevanten Expositionen vermehrt Aborte und eine leicht erhöhte Inzidenz fötaler Anomalien beobachtet. Die Ergebnisse fallen mit deutlichem mütterlichen Gewichtsverlust von bis zu 16 % zusammen. Ob diese Effekte mit der verminderten mütterlichen 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 jugendlichen männlichen und weiblichen Ratten verursachte Semaglutid eine verzögerte Geschlechtsreife. Diese Verzögerungen hatten keine Auswirkungen auf die Fertilität und reproduktive Kapazität beider Geschlechter oder auf die Fähigkeit der Weibchen eine Schwangerschaft aufrechtzuerhalten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Fertigpen

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

Fertigspritze

Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.)
Natriumchlorid
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

Vor der ersten Anwendung

3 Jahre

Nach Anbruch

Haltbarkeit nach der ersten Anwendung

Ozempic® 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg und 2 mg (4-Dosen-Pens)
6 Wochen

Ozempic® 0,5 mg und 1 mg (8-Dosen-Pens)
8 Wochen

Nicht über 30 °C lagern, oder im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) lagern. Ozempic® nicht einfrieren. Die Penkappe aufgesetzt lassen, wenn der Pen nicht verwendet wird, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Fertigspritze
2 Jahre

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Fertigpen

Die Penkappe aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Fertigspritze

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigpen

1,5 ml oder 3 ml Patrone aus Glas (Glasart I), die an einem Ende mit einem Gummikolben (Chlorbutyl) und am anderen Ende mit einer Kappe aus Aluminium mit einem eingesetzten, laminierten Gummiplättchen (Brombutyl/Polyisopren) verschlossen ist. Die Patrone ist in einen Einweg-Fertigpen aus Polypropylen, Polyoxymethylen, Polycarbonat und Acrylnitril-Butadien-Styrol eingesetzt.

Fertigspritze

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

Packungsgrößen

Fertigpen

Ozempic® 0,25 mg Injektionslösung
Jeder Fertigpen enthält 1,5 ml Lösung und kann 4 Dosen von 0,25 mg abgeben.
1 Fertigpen und 4 NovoFine® Plus Einweg-Nadeln

Ozempic® 0,5 mg Injektionslösung
1,5 ml: Jeder Fertigpen enthält 1,5 ml Lösung und kann 4 Dosen von 0,5 mg abgeben.
1 Fertigpen und 4 NovoFine® Plus Einweg-Nadeln
3 Fertigpens und 12 NovoFine® Plus Einweg-Nadeln

3 ml: Jeder Fertigpen enthält 3 ml Lösung und kann 4 Dosen von 0,5 mg abgeben.
1 Fertigpen und 4 NovoFine® Plus Einweg-Nadeln
3 Fertigpens und 12 NovoFine® Plus Einweg-Nadeln

3 ml: Jeder Fertigpen enthält 3 ml Lösung und kann 8 Dosen von 0,5 mg abgeben.
1 Fertigpen und 8 NovoFine® Plus Einweg-Nadeln

Ozempic® 1 mg Injektionslösung
Jeder Fertigpen enthält 3 ml Lösung und kann 4 Dosen von 1 mg abgeben.
1 Fertigpen und 4 NovoFine® Plus Einweg-Nadeln
3 Fertigpens und 12 NovoFine® Plus Einweg-Nadeln

Jeder Fertigpen enthält 3 ml Lösung und kann 8 Dosen von 1 mg abgeben.
1 Fertigpen und 8 NovoFine® Plus Einweg-Nadeln

Ozempic® 2 mg Injektionslösung
Jeder Fertigpen enthält 3 ml Lösung und kann 4 Dosen von 2 mg abgeben.
1 Fertigpen und 4 NovoFine® Plus Einweg-Nadeln
3 Fertigpens und 12 NovoFine® Plus Einweg-Nadeln

Fertigspritze

Ozempic® 0,25 mg Injektionslösung
Jede Fertigspritze enthält 0,5 ml Lösung und kann 1 Dose von 0,25 mg abgeben.
4 Fertigspritzen

Ozempic® 0,5 mg Injektionslösung
Jede Fertigspritze enthält 0,5 ml Lösung und kann 1 Dose von 0,5 mg abgeben.
4 Fertigspritzen

Ozempic® 1 mg Injektionslösung
Jede Fertigspritze enthält 0,5 ml Lösung und kann 1 Dose von 1 mg abgeben.
4 Fertigspritzen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Ozempic® darf nicht verwendet werden, wenn es nicht klar und farblos oder nahezu farblos aussieht.

Einmal gefrorenes Ozempic® darf nicht mehr verwendet werden.

Jegliches nicht verwendetes Arzneimittel sowie anderes Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Fertigpen

Der Patient ist anzuweisen, die Injektionsnadel nach jeder Injektion zu entsorgen und den 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.

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

Fertigspritze

Die Spritze ist nur für eine Einzeldosis bestimmt.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/17/1251/002
EU/1/17/1251/003
EU/1/17/1251/004
EU/1/17/1251/005
EU/1/17/1251/006
EU/1/17/1251/010
EU/1/17/1251/011
EU/1/17/1251/012
EU/1/17/1251/013
EU/1/17/1251/014
EU/1/17/1251/015
EU/1/17/1251/016
EU/1/17/1251/017
EU/1/17/1251/018

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
08. Februar 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. September 2022

10. STAND DER INFORMATION

06/2026

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