

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Wegovy 0,25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Wegovy 0,5 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Wegovy 1 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Wegovy 1,7 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Wegovy 2,4 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Wegovy 0,25 mg FlexTouch oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Wegovy 0,5 mg FlexTouch oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Wegovy 1 mg FlexTouch oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Wegovy 1,7 mg FlexTouch oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Wegovy 2,4 mg FlexTouch oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Voorgevulde pen, één dosis

Wegovy 0,25 mg oplossing voor injectie

Elke met één dosis voorgevulde pen bevat 0,25 mg semaglutide* in 0,5 ml oplossing. Eén ml oplossing bevat 0,5 mg semaglutide*.

Wegovy 0,5 mg oplossing voor injectie

Elke met één dosis voorgevulde pen bevat 0,5 mg semaglutide* in 0,5 ml oplossing. Eén ml oplossing bevat 1 mg semaglutide*.

Wegovy 1 mg oplossing voor injectie

Elke met één dosis voorgevulde pen bevat 1 mg semaglutide* in 0,5 ml oplossing. Eén ml oplossing bevat 2 mg semaglutide*.

Wegovy 1,7 mg oplossing voor injectie

Elke met één dosis voorgevulde pen bevat 1,7 mg semaglutide* in 0,75 ml oplossing. Eén ml oplossing bevat 2,27 mg semaglutide*.

Wegovy 2,4 mg oplossing voor injectie

Elke met één dosis voorgevulde pen bevat 2,4 mg semaglutide* in 0,75 ml oplossing. Eén ml oplossing bevat 3,2 mg semaglutide*.

Voorgevulde pen, FlexTouch

Wegovy 0,25 mg FlexTouch oplossing voor injectie voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen bevat 1 mg semaglutide* in 1,5 ml oplossing. Eén ml oplossing bevat 0,68 mg semaglutide*. Een voorgevulde pen bevat 4 doses van 0,25 mg.

Wegovy 0,5 mg FlexTouch oplossing voor injectie voorgevulde pen

1,5 ml: Elke voorgevulde pen bevat 2 mg semaglutide* in 1,5 ml oplossing. Eén ml oplossing bevat 1,34 mg semaglutide*. Een voorgevulde pen bevat 4 doses van 0,5 mg.

3 ml: Elke voorgevulde pen bevat 2 mg semaglutide* in 3 ml oplossing. Eén ml oplossing bevat 0,68 mg semaglutide*. Een voorgevulde pen bevat 4 doses van 0,5 mg.

Wegovy 1 mg FlexTouch oplossing voor injectie voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen bevat 4 mg semaglutide* in 3 ml oplossing. Eén ml oplossing bevat 1,34 mg semaglutide*. Een voorgevulde pen bevat 4 doses van 1 mg.

Wegovy 1,7 mg FlexTouch oplossing voor injectie voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen bevat 6,8 mg semaglutide* in 3 ml oplossing. Eén ml oplossing bevat 2,27 mg semaglutide*. Een voorgevulde pen bevat 4 doses van 1,7 mg.

Wegovy 2,4 mg FlexTouch oplossing voor injectie voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen bevat 9,6 mg semaglutide* in 3 ml oplossing. Eén ml oplossing bevat 3,2 mg semaglutide*. Een voorgevulde pen bevat 4 doses van 2,4 mg.

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie)

Heldere en kleurloze isotone oplossing, pH = 7,4.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Wegovy is geïndiceerd als aanvulling op een caloriearm dieet en meer lichaamsbeweging ten behoeve van gewichtsbeheersing, waaronder gewichtsverlies en op gewicht blijven, bij volwassenen met een aanvankelijke *Body Mass Index* (BMI) van

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesitas), of
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ tot $< 30 \text{ kg/m}^2$ (overgewicht) die ten minste één gewichtsgelateerde comorbiditeit hebben, zoals dysglykemie (prediabetes of diabetes mellitus type 2), hypertensie, dyslipidemie, obstructieve slaapapneu of hart- en vaatziekte.

Voor onderzoeksresultaten met betrekking tot cardiovasculaire risicoreductie, aan obesitas gerelateerd hartfalen en de onderzochte populatie, zie rubriek 5.1.

Adolescenten (≥ 12 jaar)

Wegovy is geïndiceerd als aanvulling op een caloriearm dieet en meer lichaamsbeweging ten behoeve van gewichtsbeheersing bij adolescenten van 12 jaar en ouder met

- obesitas* en
- lichaamsgewicht boven 60 kg.

Behandeling met Wegovy moet worden gestaakt en heroverwogen als adolescente patiënten na 12 weken op de 2,4 mg of maximaal verdraagbare dosis niet ten minste 5% van hun BMI verlaagd hebben.

*Obesitas (BMI $\geq 95^{\text{e}}$ percentiel) zoals gedefinieerd in geslachts- en leeftijdsspecifieke BMI-groeigrafieken (CDC.gov) (zie tabel 1).

Tabel 1 BMI-grenswaarden voor obesitas ($\geq 95^{\circ}$ percentiel) naar geslacht en leeftijd voor pediatrische patiënten van 12 jaar en ouder (CDC criteria)

Leeftijd (jaren)	BMI (kg/m ²) bij 95 ^e percentiel	
	Mannen	Vrouwen
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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De onderhoudsdosis van semaglutide 2,4 mg eenmaal per week wordt bereikt door te beginnen met een dosis van 0,25 mg. Om de kans op gastro-intestinale symptomen te verkleinen, moet de dosis over een periode van 16 weken worden verhoogd naar een onderhoudsdosis van 2,4 mg éénmaal per week (zie tabel 2). Overweeg uitstel van dosisverhoging of overweeg verlaging naar de vorige dosis in geval van significante gastro-intestinale symptomen totdat de symptomen zijn verminderd. Doses hoger dan 2,4 mg per week worden niet aanbevolen.

Tabel 2 Schema voor dosisverhoging

Dosisverhoging	Wekelijkse dosis
Week 1–4	0,25 mg
Week 5–8	0,5 mg
Week 9–12	1 mg
Week 13–16	1,7 mg
Onderhoudsdosis	2,4 mg

Adolescenten

Voor adolescenten van 12 jaar en ouder dient hetzelfde schema voor dosisverhoging te worden toegepast als voor volwassenen (zie tabel 2). De dosis moet worden verhoogd tot 2,4 mg (onderhoudsdosis) of tot de maximaal verdraagbare dosis is bereikt. Doses hoger dan 2,4 mg per week worden niet aanbevolen.

Patiënten met diabetes type 2

Overweeg bij patiënten met diabetes type 2 bij het initiëren van behandeling met semaglutide een dosisverlaging van gelijktijdig gebruikte insuline of insuline-secretagogen (zoals sulfonylureumderivaten) om het risico op hypoglykemie te verlagen, zie rubriek 4.4.

Gemiste dosis

Als een dosis is gemist, dient deze zo snel mogelijk en binnen 5 dagen na de gemiste dosis alsnog te worden toegediend. Als er meer dan 5 dagen verstreken zijn, moet de gemiste dosis worden overgeslagen en moet de volgende dosis op de gebruikelijke geplande dag worden toegediend. In beide gevallen kunnen patiënten vervolgens hun gebruikelijke wekelijkse doseringsschema hervatten.

Als er meer doses gemist worden, moet het verlagen van de aanvangsdosis voor het herstarten worden overwogen.

Specifieke patiëntgroepen

Ouderen (≥ 65 jaar)

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd. De therapeutische ervaring bij patiënten ≥ 85 jaar is beperkt.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte of matig ernstige nierinsufficiëntie. Er is beperkte ervaring met het gebruik van semaglutide bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Semaglutide wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) waaronder patiënten met terminale nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.2).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte of matig ernstige leverinsufficiëntie. Er is beperkte ervaring met het gebruik van semaglutide bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Semaglutide wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met lichte of matig ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen dosisaanpassing nodig voor adolescenten van 12 jaar en ouder. De veiligheid en werkzaamheid van semaglutide bij kinderen onder de 12 jaar zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Subcutaan gebruik.

Wegovy moet eenmaal per week worden toegediend op een gewenst moment van de dag, onafhankelijk van de maaltijden.

Het wordt subcutaan geïnjecteerd in de buik, in de dij of in de bovenarm. De injectieplaats kan worden afgewisseld. Het mag niet intraveneus of intramusculair worden toegediend.

De dag van de wekelijkse toediening kan indien nodig worden gewijzigd zolang de tijd tussen twee doses ten minste 3 dagen (> 72 uur) bedraagt. Na selectie van een nieuwe toedieningsdag, moet de toediening eenmaal per week worden voortgezet.

Bij het toedienen van Wegovy met één dosis voorgevulde pen dient de pen stevig tegen de huid te worden gehouden totdat de gele balk tot stilstand is gekomen. De injectie duurt ongeveer 5–10 seconden.

Patiënten moeten worden geadviseerd de instructies voor het gebruik in de bijsluiter zorgvuldig door te lezen vóór toediening van het geneesmiddel.

Zie rubriek 6.6 voor verdere informatie vóór de toediening.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

Aspiratie in verband met algemene anesthesie of diepe sedatie

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

Dehydratie

Gebruik van GLP-1-receptoragonisten kan gepaard gaan met gastro-intestinale bijwerkingen die kunnen leiden tot dehydratie, wat in zeldzame gevallen kan leiden tot een verslechtering van de nierfunctie. Patiënten moeten geïnformeerd worden over het potentiële risico op dehydratie met betrekking tot gastro-intestinale bijwerkingen en moeten voorzorgsmaatregelen nemen om een vochttekort te voorkomen.

Acute pancreatitis

Acute pancreatitis is waargenomen bij het gebruik van GLP-1-receptoragonisten (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten geïnformeerd worden over de kenmerkende symptomen van acute pancreatitis. Bij verdenking op pancreatitis moet het gebruik van semaglutide worden gestaakt; als acute pancreatitis bevestigd is, mag niet opnieuw met semaglutide worden begonnen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis.

Bij afwezigheid van andere tekenen en symptomen van acute pancreatitis zijn verhogingen van pancreasenzymen op zichzelf niet voorspellend voor acute pancreatitis.

Patiënten met diabetes type 2

Semaglutide mag niet worden gebruikt als vervanging van insuline bij patiënten met diabetes type 2.

Semaglutide mag niet worden gebruikt in combinatie met andere GLP-1-receptoragonisten. Dat is niet geëvalueerd en een verhoogd risico op bijwerkingen gerelateerd aan overdosering wordt waarschijnlijk geacht.

Hypoglykemie bij patiënten met diabetes type 2

Insuline en sulfonylureumderivaten staan er om bekend hypoglykemie te veroorzaken. Patiënten die worden behandeld met semaglutide in combinatie met een sulfonylureumderivaat of insuline, hebben mogelijk een verhoogd risico op hypoglykemie. Het risico op hypoglykemie kan worden verlaagd door verlaging van de dosis sulfonylureumderivaat of insuline bij het starten van de behandeling met een GLP-1-receptoragonist.

Diabetische retinopathie bij patiënten met diabetes type 2

Bij patiënten met diabetische retinopathie die worden behandeld met semaglutide is een verhoogd risico op de ontwikkeling van complicaties van diabetische retinopathie waargenomen (zie rubriek 4.8). Snelle verbetering van de bloedglucoseregulatie is in verband gebracht met een tijdelijke verergering van diabetische retinopathie, maar andere mechanismen kunnen niet worden uitgesloten. Patiënten met diabetische retinopathie die semaglutide gebruiken, moeten nauwgezet worden gevolgd en behandeld volgens klinische richtlijnen. Er is geen ervaring met Wegovy bij patiënten met diabetes

type 2 met ongecontroleerde of mogelijk instabiele diabetische retinopathie. Bij deze patiënten wordt behandeling met Wegovy niet aanbevolen.

Niet onderzochte populaties

De veiligheid en werkzaamheid van Wegovy zijn niet onderzocht bij patiënten:

- behandeld met andere producten voor gewichtsbeheersing,
- met diabetes type 1,
- met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2),
- met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).
- met congestief hartfalen NYHA-klasse IV (New York Heart Association).

Gebruik bij deze patiënten wordt niet aanbevolen.

Er is beperkte ervaring met Wegovy bij patiënten:

- in de leeftijd van 85 jaar of ouder (zie rubriek 4.2),
- met lichte of matig ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2),
- met inflammatoire darmziekten (IBD, *Inflammatory Bowel Disease*),
- met diabetische gastroparese.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik bij deze patiënten.

Wegovy bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Semaglutide vertraagt de maaglediging en kan mogelijk de absorptie van gelijktijdig oraal toegediende geneesmiddelen beïnvloeden. Er werd geen klinisch relevant effect op de snelheid van maaglediging waargenomen met semaglutide 2,4 mg, waarschijnlijk als gevolg van een tolerantie-effect. Semaglutide moet met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die orale geneesmiddelen krijgen waarvoor snelle gastro-intestinale absorptie nodig is.

Paracetamol

Semaglutide vertraagt de snelheid van maaglediging zoals vastgesteld aan de hand van de farmacokinetiek van paracetamol tijdens een gestandaardiseerde maaltijdtest. De $AUC_{0-60 \text{ min}}$ en C_{max} van paracetamol daalden met respectievelijk 27% en 23% na gelijktijdig gebruik met semaglutide 1 mg. De totale blootstelling aan paracetamol ($AUC_{0-5 \text{ uur}}$) veranderde niet. Er werd geen klinisch relevant effect op paracetamol waargenomen met semaglutide. Er is geen dosisaanpassing voor paracetamol nodig wanneer het samen met semaglutide wordt toegediend.

Orale anticonceptiva

Semaglutide zal naar verwachting de werking van orale anticonceptiva niet verminderen. Het veranderde de totale blootstelling aan ethinylestradiol en levonorgestrel niet in een klinisch relevante mate, toen gelijktijdig met semaglutide een oraal contraceptivum (0,03 mg ethinylestradiol/0,15 mg levonorgestrel) werd toegediend. De blootstelling aan ethinylestradiol werd niet beïnvloed; bij steady state werd een stijging van 20% waargenomen voor blootstelling aan levonorgestrel. De C_{max} werd voor geen van de stoffen beïnvloed.

Atorvastatine

Semaglutide veranderde de totale blootstelling aan atorvastatine niet na toediening van een enkelvoudige dosis atorvastatine (40 mg). De C_{max} van atorvastatine daalde met 38%. Dit werd beoordeeld als niet klinisch relevant.

Digoxine

Semaglutide veranderde de totale blootstelling aan of de $C_{\max}$ van digoxine niet na een enkelvoudige dosis digoxine (0,5 mg).

Metformine

Semaglutide veranderde de totale blootstelling aan of de $C_{\max}$ van metformine niet na een dosering van 500 mg tweemaal daags gedurende 3,5 dagen.

Warfarine en andere coumarinederivaten

Semaglutide veranderde de totale blootstelling aan of de $C_{\max}$ van R- en S-warfarine niet na een enkele dosis warfarine (25 mg). De farmacodynamische effecten van warfarine zoals gemeten volgens de internationale genormaliseerde ratio (INR) werden niet op een klinisch relevante manier beïnvloed. Er zijn echter gevallen van verlaagde INR gemeld bij gelijktijdig gebruik van acenocoumarol en semaglutide. Bij het initiëren van de behandeling met semaglutide bij patiënten die warfarine of andere coumarinederivaten gebruiken, wordt frequente controle van de INR aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met semaglutide (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

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

Borstvoeding

Bij zogende ratten werd semaglutide uitgescheiden in de melk. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Semaglutide mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

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

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

Semaglutide heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid kan echter worden ervaren, vooral tijdens de periode van

dosisverhoging. Wanneer duizeligheid optreedt, moet voorzichtigheid worden betracht bij het besturen van een voertuig of bij het bedienen van machines.

Patiënten met diabetes type 2

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In vier fase 3a-studies werden 2.650 volwassen patiënten blootgesteld aan Wegovy. De duur van de studies was 68 weken. De meest gemelde bijwerkingen waren gastro-intestinale aandoeningen, zoals nausea, diarree, constipatie en braken.

Tabel met lijst van de bijwerkingen

In tabel 3 staan bijwerkingen die zijn gemeld tijdens klinische studies bij volwassenen en in postmarketingmeldingen. De frequenties zijn gebaseerd op een verzameling van de fase 3a-studies.

De bijwerkingen die worden geassocieerd met Wegovy zijn onderverdeeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3 Frequentie van bijwerkingen van semaglutide

MedDRA Systeem/orgaan- klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen				Anafylactische reactie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hypoglykemie bij patiënten met type 2 diabetes ^a			
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn ^b	Duizeligheid ^b Dysgeusie ^{b,c} Dysesthesie ^a			
Oogaandoeningen		Diabetische retinopathie bij patiënten met diabetes type 2 ^a			
Hartaandoeningen			Hypotensie Orthostatische hypotensie Verhoogde hartslag ^{a,c}		

MedDRA Systeem/orgaan- klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Maagdarmsstelsel- aandoeningen	Braken ^{a,b} Diarree ^{a,b} Obstipatie ^{a,b} Nausea ^{a,b} Buikpijn ^{b,c}	Gastritis ^{b,c} Gastro- oesofageale refluxziekte ^b Dyspepsie ^b Oprispings ^b Flatulentie ^b Abdominale distensie ^b	Acute pancreatitis ^a Vertraagde maaglediging		Ingewanden- obstructie
Lever- en galaandoeningen		Cholelithiasis ^a			
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Haaruitval ^a		Angio- oedeem	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Vermoeid- heid ^{b,c}	Reacties op de injectieplaats ^c			
Onderzoeken			Verhoogde amylase ^c Verhoogde lipase ^c		

^{a)} zie hieronder voor een beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

^{b)} hoofdzakelijk waargenomen in de periode van dosisverhoging

^{c)} gegroepeerde voorkeurstermen

Beschrijving van een geselecteerd aantal bijwerkingen

De onderstaande informatie over specifieke bijwerkingen heeft, tenzij anders aangegeven, betrekking op de fase 3a-studies

Gastro-intestinale bijwerkingen

Gedurende de studieduur van 68 weken kwam nausea voor bij 43,9% van patiënten die behandeld werden met semaglutide (16,1% bij placebo), diarree bij 29,7% (15,9% bij placebo) en braken bij 24,5% (6,3% bij placebo). De meeste bijwerkingen waren mild tot matig van aard en van korte duur. Constipatie kwam voor bij 24,2% van patiënten behandeld met semaglutide (11,1% bij placebo) en was mild tot matig in ernst en van langere duur. Bij patiënten die werden behandeld met semaglutide was de mediane duur van nausea 8 dagen, braken 2 dagen, diarree 3 dagen en constipatie 47 dagen.

Patiënten met matig ernstige nierinsufficiëntie (eGFR ≥ 30 tot < 60 ml/min/1,73 m²) ervaren mogelijk meer gastro-intestinale bijwerkingen bij de behandeling met semaglutide.

De gastro-intestinale voorvallen leidden bij 4,3% van de patiënten tot definitieve stopzetting van de behandeling.

Acute pancreatitis

De frequentie van na beoordeling bevestigde, acute pancreatitis gemeld in klinische fase 3a-studies was respectievelijk 0,2% voor semaglutide en $< 0,1\%$ voor placebo. In SELECT, het onderzoek naar cardiovasculaire uitkomsten, was de frequentie van na beoordeling bevestigde acute pancreatitis 0,2% voor semaglutide en 0,3% voor placebo.

Acute galsteenziekte/cholelithiasis

Cholelithiasis werd gemeld bij 1,6% en leidde tot cholecystitis bij 0,6% van patiënten behandeld met semaglutide. Cholelithiasis en cholecystitis werden gemeld bij respectievelijk 1,1% en 0,3% van de patiënten die placebo kregen.

Haaruitval

Haaruitval werd gemeld bij 2,5% van patiënten behandeld met semaglutide en bij 1,0% van de patiënten die placebo kregen. De voorvallen waren voornamelijk mild van aard en de meeste patiënten herstelden tijdens de voortgezette behandeling. Haaruitval werd vaker gemeld bij patiënten met een groter gewichtsverlies ($\geq 20\%$).

Verhoogde hartslag

In de fase 3a-studies werd een gemiddelde stijging van 3 slagen per minuut (bpm) ten opzichte van een uitgangswaarde van 72 bpm waargenomen bij patiënten behandeld met semaglutide. Het aandeel patiënten met een toename in hartslag ten opzichte van de uitgangswaarde van ≥ 10 bpm op elk moment gedurende de behandeling betrof 67,0% in de semaglutidegroep versus 50,1% in de placebogroep.

Immunogeniciteit

In overeenstemming met de mogelijk immunogene eigenschappen van geneesmiddelen die eiwitten of peptiden bevatten, kunnen patiënten na behandeling met semaglutide antilichamen ontwikkelen. Het aandeel van patiënten dat positief testte op antilichamen tegen semaglutide op een willekeurig tijdstip na aanvang van de studie was laag (2,9%) en geen van de patiënten had aan het einde van de studie neutraliserende antilichamen tegen semaglutide of antilichamen tegen semaglutide met endogeen GLP-1-neutraliserend effect. Het is mogelijk dat tijdens de behandeling hoge semaglutideconcentraties de gevoeligheid van de assays hebben verminderd; het risico van fout-negatieve uitslagen kan dus niet worden uitgesloten. Bij patiënten met een positieve testuitslag voor antilichamen tijdens en na de behandeling was de aanwezigheid van antilichamen echter van voorbijgaande aard en had deze geen waarneembaar effect op werkzaamheid en veiligheid.

Hypoglykemie bij patiënten met diabetes type 2

In STEP 2 werd klinisch significante hypoglykemie waargenomen bij 6,2% (0,1 voorvallen/patiëntjaar) van de patiënten behandeld met semaglutide, in vergelijking met 2,5% (0,03 voorvallen/patiëntjaar) bij patiënten behandeld met placebo. Hypoglykemie bij gebruik van semaglutide werd zowel met als zonder gelijktijdig gebruik van sulfonylureumderivaten waargenomen. Eén episode (0,2% van de patiënten, 0,002 voorvallen/patiëntjaar) werd gemeld als ernstig bij een patiënt die niet gelijktijdig werd behandeld met een sulfonylureumderivaat. Het risico op hypoglykemie werd verhoogd als semaglutide werd gebruikt met een sulfonylureumderivaat.

In STEP-HFpEF-DM werd klinisch significante hypoglykemie waargenomen bij 4,2% van de patiënten zowel in de semaglutide- als in de placebogroep bij gelijktijdig gebruik met sulfonylureumderivaten en/of insuline (0,065 voorvallen/patiëntjaar met semaglutide en 0,098 voorvallen/patiëntjaar met placebo).

Diabetische retinopathie bij patiënten met diabetes type 2

Een 2 jaar durende klinische studie onderzocht 3.297 patiënten met diabetes type 2, met een hoog cardiovasculair risico, lange duur van de diabetes en onvoldoende gecontroleerde bloedglucose. In deze studie kwamen meer beoordeelde gevallen van complicaties van diabetische retinopathie voor bij patiënten behandeld met semaglutide (3,0%) in vergelijking tot placebo (1,8%). Dit werd waargenomen bij met insuline behandelde patiënten die bekend waren met diabetische retinopathie. Het behandelverschil werd reeds in een vroeg stadium duidelijk en hield gedurende de studie aan. In STEP 2 werden retinale aandoeningen gemeld bij 6,9% van de patiënten behandeld met Wegovy, 6,2% van de patiënten behandeld met semaglutide 1 mg en 4,2% van de patiënten behandeld met placebo. De meeste voorvallen werden gemeld als diabetische retinopathie (respectievelijk 4,0%, 2,7% en 2,7%) en niet-proliferatieve retinopathie (respectievelijk 0,7%, 0% en 0%).

Dysesthesie

Voorvallen gerelateerd aan een klinisch beeld van veranderd huidgevoel zoals dysesthesie, paresthesie, hyperesthesie, branderig gevoel van de huid, allodynie en gevoelige huid werden gemeld bij 2,1% van de patiënten behandeld met Wegovy injectie en bij 1,2% van de patiënten behandeld met

placebo. De voorvallen waren mild tot matig van aard en de meeste patiënten herstelden terwijl ze de behandeling voortzetten.

Pediatrische patiënten

In een klinische studie uitgevoerd bij adolescenten van 12 tot 18 jaar, met obesitas of overgewicht met ten minste één gewichtsgelateerde comorbiditeit, werden 133 patiënten blootgesteld aan Wegovy. De studieduur was 68 weken.

Over het algemeen waren de frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij de adolescenten vergelijkbaar met die waargenomen bij de volwassen populatie. Cholelithiasis werd gemeld bij 3,8% van de patiënten behandeld met Wegovy en bij 0% van de patiënten behandeld met placebo.

Na 68 weken behandeling werden geen effecten op de groei of puberale ontwikkeling gevonden.

Andere speciale populaties

In de SELECT- en SUSTAIN 6-studies was het bijwerkingenprofiel bij volwassenen met vastgestelde cardiovasculaire ziekte, vergelijkbaar met dat bij fase 3a-studies voor gewichtsbeheersing.

In de HFpEF-studies, bij volwassenen met aan obesitas gerelateerd hartfalen met behouden ejectiefractie (HFpEF), was het bijwerkingenprofiel vergelijkbaar met dat bij fase 3a-studies voor gewichtsbeheersing.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Overdosering met semaglutide kan gepaard gaan met gastro-intestinale aandoeningen die kunnen leiden tot dehydratie. In geval van overdosering moet de patiënt worden geobserveerd op klinische verschijnselen en moet een geschikte ondersteunende behandeling worden gestart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

GLP-1 is een fysiologische regulator van eetlust en calorie-inname, en de GLP-1 receptor is aanwezig in verschillende gebieden van de hersenen die betrokken zijn bij eetlustregulatie.

Uit dieronderzoek blijkt dat semaglutide werkt in de hersenen via de GLP-1-receptor. Semaglutide heeft direct effect op gebieden in de hersenen die betrokken zijn bij de homeostatische regulering van de voedselopname in de hypothalamus en de hersenstam. Semaglutide kan van invloed zijn op het hedonische beloningssysteem door middel van directe en indirecte effecten op hersengebieden, waaronder het septum, de thalamus en de amygdala.

Semaglutide vermindert de energie-inname, verhoogt het verzadigingsgevoel, het 'vol voelen' en de zelfbeheersing bij eten, het vermindert hongergevoel, frequentie en intensiteit van verlangen naar voedsel, zoals is gebleken uit klinische studies. Bovendien vermindert semaglutide ook de voorkeur voor vetrijk voedsel.

Semaglutide stemt homeostatische en hedonische uitvoerende functies op elkaar af om de calorie-inname, eetlust, beloning en voedselkeuze te reguleren.

In klinische onderzoek verlaagt semaglutide bovendien de bloedglucose op een glucoseafhankelijke manier door stimulatie van de insulinesecretie en verlaging van glucagonsecretie als de bloedglucoseconcentratie hoog is. Het mechanisme achter de bloedglucoseverlaging omvat ook een lichte vertraging van de maaglediging in de vroege postprandiale fase. Tijdens hypoglykemie vermindert semaglutide de insulinesecretie terwijl de glucagonsecretie niet wordt belemmerd.

GLP-1-receptoren komen ook tot expressie in het hart, vaatstelsel, immuunsysteem en in de nieren. Semaglutide had in klinische studies een gunstig effect op plasmalipiden, verlaagde de systolische bloeddruk en verminderde ontsteking. Daarnaast heeft dieronderzoek aangetoond dat semaglutide de ontwikkeling van atherosclerose vertraagde en een ontstekingsremmende werking had in het cardiovasculair systeem.

Het werkingsmechanisme van semaglutide bij cardiovasculaire risicoreductie is waarschijnlijk multifactorieel, deels veroorzaakt door het effect van gewichtsverlies en het effect op bekende cardiovasculaire risicofactoren (verlaging van de bloeddruk, verbeteringen in het lipidenprofiel en glucosemetabolisme, en ontstekingsremmende effecten zoals aangetoond door verlaging van hsCRP (*high-sensitivity C-reactive protein*)). Het exacte mechanisme van de cardiovasculaire risicoreductie is niet vastgesteld.

Farmacodynamische effecten

Eetlust, energie-inname en voedselkeuze

Semaglutide vermindert de eetlust door het verhogen van het verzadigingsgevoel en het 'vol voelen', terwijl het ook honger en trek vermindert. In een fase 1-studie was de energie-inname tijdens een *ad libitum* maaltijd 35% lager met semaglutide vergeleken met placebo na 20 weken gebruik. Dit werd ondersteund door verbeterde zelfbeheersing bij het eten, minder verlangen naar voedsel en een relatief verminderde voorkeur voor vetrijk voedsel. Het verlangen naar voedsel werd verder beoordeeld in STEP 5 door middel van een Control of Eating Questionnaire (CoEQ). In week 104 was het geschatte behandelingsverschil zowel voor de beheersing van het verlangen als voor het verlangen naar hartig voedsel significant gunstig voor semaglutide, terwijl er geen duidelijk effect werd gezien voor het verlangen naar zoet voedsel.

Vasten en postprandiale lipiden

Vergeleken met placebo verlaagde semaglutide 1 mg de nuchtere concentraties van triglyceride en van *very-low-density* lipoproteïnen (VLDL) met respectievelijk 12% en 21%. De postprandiale respons van triglyceride en VLDL op een vetrijke maaltijd werd met > 40% verlaagd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van semaglutide voor gewichtsbeheersing in combinatie met een lagere calorie-inname en meer lichaamsbeweging zijn beoordeeld in vier 68 weken durende dubbelblind gerandomiseerde placebogecontroleerde fase 3a-studies (STEP 1-4). Een totaal van 4.684 volwassen patiënten (2.652 gerandomiseerd naar behandeling met semaglutide) nam deel aan deze studies. Daarnaast werden de werkzaamheid en veiligheid van semaglutide versus placebo na twee jaar geëvalueerd in een dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde fase 3b-studie (STEP 5) met 304 patiënten (waarvan 152 behandeld met semaglutide).

De behandeling met semaglutide liet een superieur, klinisch relevant en blijvend gewichtsverlies zien in vergelijking met placebo bij patiënten met obesitas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) of overgewicht ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ tot $< 30 \text{ kg/m}^2$) en ten minste één gewichtsgerelateerde comorbiditeit. Bovendien bereikte bij alle studies een groter aantal van de patiënten $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ en $\geq 20\%$ gewichtsverlies met semaglutide in vergelijking met placebo. De verlaging van het lichaamsgewicht trad op ongeacht de aanwezigheid van gastro-intestinale symptomen zoals nausea, braken of diarree.

De behandeling met semaglutide vertoonde ook statistisch significante verbeteringen in tailleomtrek, systolische bloeddruk en lichamelijk functioneren in vergelijking met placebo.

De werkzaamheid werd aangetoond ongeacht leeftijd, geslacht, ras, etniciteit, lichaamsgewicht bij aanvang, BMI, aanwezigheid van diabetes type 2 en niveau van nierfunctie. Binnen alle subgroepen bestonden variaties in de werkzaamheid. Een relatief groter gewichtsverlies werd waargenomen bij vrouwen en bij patiënten zonder diabetes type 2, evenals bij patiënten met een lager versus hoger lichaamsgewicht bij aanvang.

STEP 1: Gewichtsbeheersing

In een 68 weken durende dubbelblinde studie werden 1.961 patiënten met obesitas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) of met overgewicht ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ tot $< 30 \text{ kg/m}^2$) en ten minste één gewichtsgerelateerde comorbiditeit gerandomiseerd naar semaglutide of placebo. Alle patiënten volgden een caloriearm dieet en hadden meer lichaamsbeweging gedurende de studie.

Gewichtsverlies werd vroeg in de studie gezien en bleef aanhouden gedurende de studie. Aan het einde van de behandeling (week 68) was het gewichtsverlies superieur en klinisch relevant vergeleken met placebo (zie tabel 4 en afbeelding 1). Daarnaast bereikte een groter aantal van de patiënten $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ en $\geq 20\%$ gewichtsverlies met semaglutide vergeleken met placebo (zie tabel 4). Onder de patiënten met prediabetes bij aanvang had een groter aantal van de patiënten een normoglykemische status aan het einde van de behandeling met semaglutide vergeleken met placebo (84,1% vs. 47,8%).

Tabel 4 STEP 1: Resultaten in week 68

	Semaglutide 2,4 mg	Placebo
Volledige analyseset (N)	1.306	655
Lichaamsgewicht		
Uitgangswaarde (kg)	105,4	105,2
Verandering (%) t.o.v. uitgangswaarde ^{1,2}	-14,9	-2,4
Vershil (%) t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-12,4 [-13,4; -11,5]*	-
Verandering (kg) t.o.v. uitgangswaarde	-15,3	-2,6
Vershil (kg) t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-12,7 [-13,7; -11,7]	-
Patiënten (%) met gewichtsverlies $\geq 5\%$ ³	83,5*	31,1
Patiënten (%) met gewichtsverlies $\geq 10\%$ ³	66,1*	12,0
Patiënten (%) met gewichtsverlies $\geq 15\%$ ³	47,9*	4,8
Tailleomtrek (cm)		
Uitgangswaarde	114,6	114,8

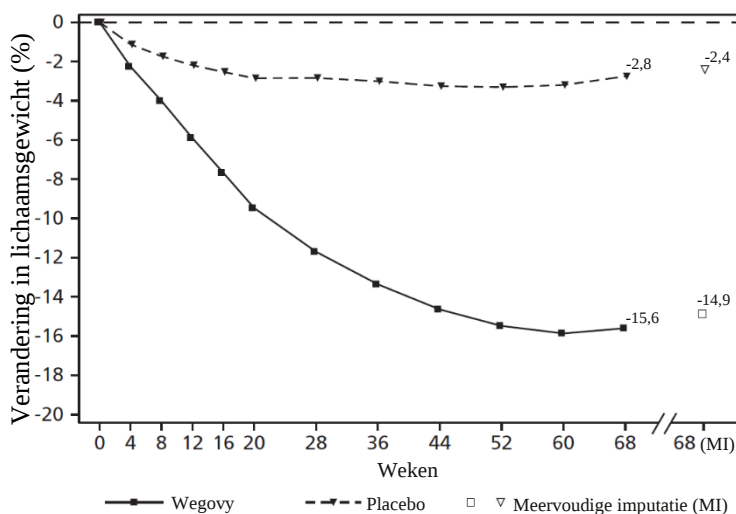
Verandering t.o.v. uitgangswaarde ¹	-13,5	-4,1
Verskil t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-9,4 [-10,3; -8,5]*	-
Systolische bloeddruk (mmHg)		
Uitgangswaarde	126	127
Verandering t.o.v. uitgangswaarde ¹	-6,2	-1,1
Verskil t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-5,1 [-6,3; -3,9]*	-

* $p < 0,0001$ (niet-gecorrigeerd 2-zijdig) voor superioriteit.

¹ Schatting gebaseerd op een ANCOVA-model met meervoudige imputatie op basis van alle gegevens, ongeacht het stopzetten van de gerandomiseerde behandeling of starten van andere anti-obesitas medicatie of bariatrische chirurgie.

² Tijdens het onderzoek werd de gerandomiseerde behandeling definitief stopgezet door 17,1% en 22,4% van de patiënten gerandomiseerd naar respectievelijk semaglutide 2,4 mg en placebo. Ervan uitgaande dat alle gerandomiseerde patiënten de behandeling bleven volgen en geen extra anti-obesitas behandelingen kregen, waren de geschatte wijzigingen van randomisatie tot week 68 voor lichaamsgewicht op basis van een 'Mixed model for Repeated Measures' inclusief alle observaties tot eerste stopzetting -16,9% en -2,4% voor respectievelijk semaglutide 2,4 mg en placebo.

³ Geschat met behulp van een binair regressiemodel op basis van dezelfde imputatieprocedure als in de primaire analyse.



Geobserveerde waarden voor patiënten die elk gepland bezoek voltooiden, en schattingen met meervoudige imputaties (MI) uit *retrieved drop-outs*

Afbeelding 1 STEP 1: Gemiddelde verandering in lichaamsgewicht (%) vanaf de uitgangswaarde tot week 68

Na de 68 weken durende studie werd een verlenging van 52 weken zonder behandeling uitgevoerd bij 327 patiënten die de hoofdstudieperiode hadden voltooid met de onderhoudsdosis van semaglutide of placebo. In de periode zonder behandeling van week 68 tot week 120 nam het gemiddelde lichaamsgewicht toe in beide behandelingsgroepen. Bij patiënten die waren behandeld met semaglutide gedurende de hoofdstudieperiode bleef het gewicht echter 5,6% onder de uitgangswaarde, vergeleken met 0,1% voor de placebogroep.

STEP 2: Gewichtsbeheersing bij patiënten met diabetes type 2

In een 68 weken durende, dubbelblinde studie werden 1.210 patiënten met overgewicht of obesitas ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) en diabetes type 2 gerandomiseerd naar ofwel semaglutide 2,4 mg, semaglutide 1 mg eenmaal per week of placebo. Patiënten die aan de studie meededen, hadden onvoldoende gecontroleerde diabetes (HbA_{1c} 7–10%) en werden behandeld met ofwel: dieet en lichaamsbeweging alleen of met 1–3 orale antidiabetica. Alle patiënten volgden een caloriebeperkt dieet en hadden meer lichaamsbeweging gedurende de studie.

Behandeling met semaglutide gedurende 68 weken resulteerde in superieure en klinisch relevante verlaging van het lichaamsgewicht en van HbA_{1c} vergeleken met placebo (zie tabel 5 en afbeelding 2).

Tabel 5 STEP 2: Resultaten in week 68

	Semaglutide 2,4 mg	Placebo
Volledige analyseset (N)	404	403

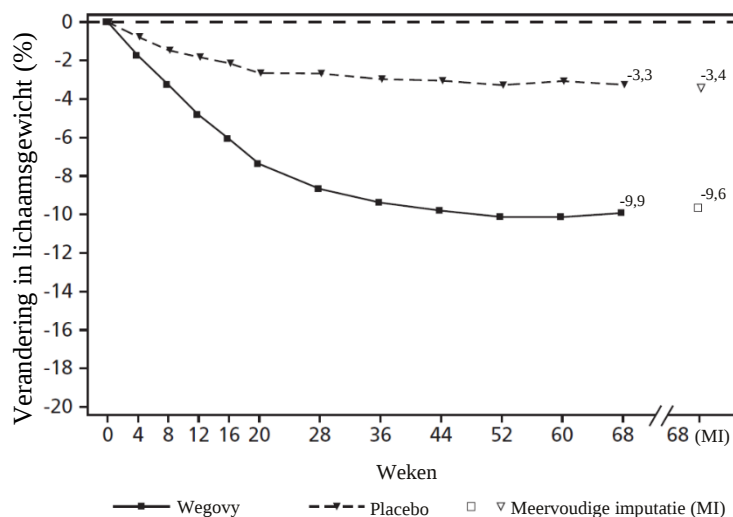
Lichaamsgewicht		
Uitgangswaarde (kg)	99,9	100,5
Verandering (%) t.o.v. uitgangswaarde ^{1,2}	-9,6	-3,4
Vershil (%) t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-6,2 [-7,3; -5,2]*	-
Verandering (kg) t.o.v. uitgangswaarde	-9,7	-3,5
Vershil (kg) t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-6,1 [-7,2; -5,0]	-
Patiënten (%) met gewichtsverlies $\geq 5\%$ ³	67,4*	30,2
Patiënten (%) met gewichtsverlies $\geq 10\%$ ³	44,5*	10,2
Patiënten (%) met gewichtsverlies $\geq 15\%$ ³	25,0*	4,3
Tailleomtrek (cm)		
Uitgangswaarde	114,5	115,5
Verandering t.o.v. uitgangswaarde ¹	-9,4	-4,5
Vershil t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-4,9 [-6,0; -3,8]*	-
Systolische bloeddruk (mmHg)		
Uitgangswaarde	130	130
Verandering t.o.v. uitgangswaarde ¹	-3,9	-0,5
Vershil t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-3,4 [-5,6; -1,3]**	-
HbA_{1c} (mmol/mol (%))		
Uitgangswaarde	65,3 (8,1)	65,3 (8,1)
Verandering t.o.v. uitgangswaarde ¹	-17,5 (-1,6)	-4,1 (-0,4)
Vershil t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-13,5 [-15,5; -11,4] (-1,2 [-1,4; -1,1])*	- -

* $p < 0,0001$ (niet-gecorrigeerd 2-zijdig) voor superioriteit; ** $p < 0,05$ (niet-gecorrigeerd 2-zijdig) voor superioriteit.

¹ Schatting gebaseerd op een ANCOVA-model met meervoudige imputatie op basis van alle gegevens, ongeacht het stopzetten van de gerandomiseerde behandeling of starten van andere anti-obesitas medicatie of bariatrische chirurgie.

² Tijdens het onderzoek werd de gerandomiseerde behandeling definitief stopgezet door 11,6% en 13,9% van de patiënten gerandomiseerd naar respectievelijk semaglutide 2,4 mg en placebo. Ervan uitgaande dat alle gerandomiseerde patiënten de behandeling bleven volgen en geen extra anti-obesitas behandelingen kregen, werden de geschatte wijzigingen van randomisatie tot week 68 voor lichaamsgewicht op basis van een 'Mixed model for Repeated Measures' met inbegrip van alle observaties tot eerste stopzetting -10,6% en -3,1% voor respectievelijk semaglutide 2,4 mg en placebo

³ Geschat met behulp van een binair regressiemodel op basis van dezelfde imputatieprocedure als in de primaire analyse.



Geobserveerde waarden voor patiënten die elk gepland bezoek voltooiden, en schattingen met meerdere imputaties (MI) uit *retrieved drop-outs*

Afbeelding 2 STEP 2: Gemiddelde verandering in lichaamsgewicht (%) t.o.v. baseline tot en met week 68

STEP 3: Gewichtsbeheersing met intensieve gedragstherapie

In een 68 weken durende dubbelblinde studie werden 611 patiënten met obesitas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) of met overgewicht ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ tot $< 30 \text{ kg/m}^2$) en ten minste één gewichtsgelateerde comorbiditeit gerandomiseerd naar semaglutide of placebo. Tijdens de studie kregen alle patiënten

intensieve gedragstherapie (IGT) bestaande uit een zeer restrictief dieet, meer lichaamsbeweging en gedragstherapie.

De behandeling met semaglutide en IGT gedurende 68 weken resulteerde in superieure en klinisch relevante verlaging van het lichaamsgewicht vergeleken met placebo (zie tabel 6).

Tabel 6 STEP 3: Resultaten in week 68

	Semaglutide 2,4 mg	Placebo
Volledige analyseset (N)	407	204
Lichaamsgewicht		
Uitgangswaarde (kg)	106,9	103,7
Verandering (%) t.o.v. uitgangswaarde ^{1,2}	-16,0	-5,7
Vershil (%) t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-10,3 [-12,0;-8,6]*	-
Verandering (kg) t.o.v. uitgangswaarde	-16,8	-6,2
Vershil (kg) t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-10,6 [-12,5;-8,8]	-
Patiënten (%) met gewichtsverlies $\geq 5\%$ ³	84,8*	47,8
Patiënten (%) met gewichtsverlies $\geq 10\%$ ³	73,0*	27,1
Patiënten (%) met gewichtsverlies $\geq 15\%$ ³	53,5*	13,2
Tailleomtrek (cm)		
Uitgangswaarde	113,6	111,8
Verandering t.o.v. uitgangswaarde ¹	-14,6	-6,3
Vershil t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-8,3 [-10,1; -6,6]*	-
Systolische bloeddruk (mmHg)		
Uitgangswaarde	124	124
Verandering t.o.v. uitgangswaarde ¹	-5,6	-1,6
Vershil t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-3,9 [-6,4; -1,5]*	-

* $p < 0,005$ (niet-gecorrigeerd 2-zijdig) voor superioriteit.

¹ Schatting gebaseerd op een ANCOVA-model met meervoudige imputatie op basis van alle gegevens, ongeacht het stopzetten van de gerandomiseerde behandeling of starten van andere anti-obesitas medicatie of bariatrische chirurgie.

² Tijdens het onderzoek werd de gerandomiseerde behandeling definitief stopgezet door 16,7% en 18,6% van de patiënten gerandomiseerd naar respectievelijk semaglutide 2,4 mg en placebo. Ervan uitgaande dat alle gerandomiseerde patiënten de behandeling bleven volgen en geen extra anti-obesitas behandelingen kregen, waren de geschatte wijzigingen van randomisatie tot week 68 voor lichaamsgewicht op basis van een 'Mixed model for Repeated Measures' met inbegrip van alle observaties tot eerste stopzetting -17,6% en -5,0% voor respectievelijk semaglutide 2,4 mg en placebo

³ Geschat met behulp van een binair regressiemodel op basis van dezelfde imputatieprocedure als in de primaire analyse.

STEP 4: Blijvende gewichtsbeheersing

In een 68 weken durende dubbelblinde studie werden 902 patiënten met obesitas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) of met overgewicht ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ tot $< 30 \text{ kg/m}^2$) en ten minste één gewichtsgerelateerde comorbiditeit geïnccludeerd. Alle patiënten volgden een caloriebeperkt dieet en hadden meer lichaamsbeweging gedurende de studie. Van week 0 tot week 20 (aanlooperperiode) kregen alle patiënten semaglutide. In week 20 (uitgangspunt) werden de patiënten die de onderhoudsdosis van 2,4 mg hadden bereikt, gerandomiseerd naar ofwel voortzetting van de behandeling of naar placebo. In week 0 (het begin van de aanlooperperiode) hadden patiënten een gemiddeld lichaamsgewicht van 107,2 kg en een gemiddelde BMI van $38,4 \text{ kg/m}^2$.

Patiënten die de onderhoudsdosis van 2,4 mg hadden bereikt in week 20 (uitgangspunt) en de behandeling met semaglutide mg gedurende 48 weken (week 20–68) voortzetten, bleven afvallen en hadden een superieure en klinisch relevante verlaging van het lichaamsgewicht vergeleken met patiënten die waren overgeschakeld naar placebo (zie tabel 7 en afbeelding 3). Het lichaamsgewicht steeg gestaag van week 20 tot week 68 bij patiënten die overstapten naar placebo in week 20 (uitgangspunt). Desalniettemin was het waargenomen gemiddelde lichaamsgewicht lager in week 68 dan aan het begin van de aanlooperperiode (week 0) (zie afbeelding 3). Patiënten die werden behandeld met semaglutide vanaf week 0 (aanlooperperiode) tot week 68 (einde van de behandeling) bereikten een gemiddelde verandering in lichaamsgewicht van -17,4%, met gewichtsverlies $\geq 5\%$ bereikt door 87,8%, $\geq 10\%$ bereikt door 78,0%, $\geq 15\%$ bereikt door 62,2% en $\geq 20\%$ bereikt door 38,6% van deze patiënten.

Tabel 7 STEP 4: Resultaten van week 20 tot week 68

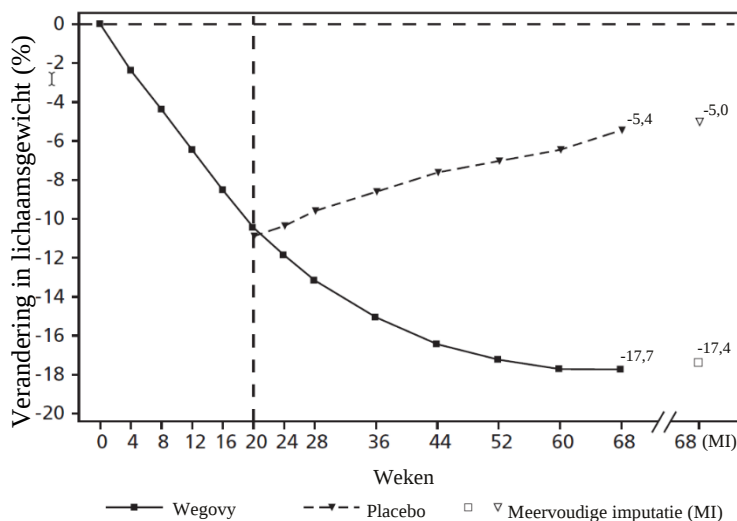
	Semaglutide 2,4 mg	Placebo
Volledige analyseset (N)	535	268
Lichaamsgewicht		
Uitgangswaarde ¹ (kg)	96,5	95,4
Verandering (%) t.o.v. uitgangswaarde ^{1,2,3}	-7,9	6,9
Vershil (%) t.o.v. placebo ² [95%-BI]	-14,8 [-16,0; -13,5]*	-
Verandering (kg) t.o.v. uitgangswaarde	-7,1	6,1
Vershil (kg) t.o.v. placebo ² [95%-BI]	-13,2 [-14,3; -12,0]	-
Tailleomtrek (cm)		
Uitgangswaarde	105,5	104,7
Verandering t.o.v. uitgangswaarde ¹	-6,4	3,3
Vershil t.o.v. placebo ² [95%-BI]	-9,7 [-10,9; -8,5]*	-
Systolische bloeddruk (mmHg)		
Uitgangswaarde ¹	121	121
Verandering t.o.v. uitgangswaarde ^{1,2}	0,5	4,4
Vershil t.o.v. placebo ² [95%-BI]	-3,9 [-5,8; -2,0]*	-

* p < 0,0001 (niet-gecorrigeerd 2-zijdig) voor superioriteit.

¹ Uitgangswaarde = week 20

² Schatting gebaseerd op een ANCOVA-model met meervoudige imputatie op basis van alle gegevens, ongeacht het stopzetten van de gerandomiseerde behandeling of starten van andere anti-obesitas medicatie of bariatrische chirurgie.

³ Tijdens het onderzoek werd de gerandomiseerde behandeling definitief stopgezet door 5,8% en 11,6% van de patiënten die waren gerandomiseerd naar respectievelijk semaglutide 2,4 mg en placebo. Ervan uitgaande dat alle gerandomiseerde patiënten de behandeling bleven volgen en geen extra anti-obesitas behandelingen kregen, waren de geschatte wijzigingen van randomisatie tot week 68 voor lichaamsgewicht op basis van 'Mixed model for Repeated Measures' met inbegrip van alle observaties tot eerste stopzetting -8,8% en 6,5% voor respectievelijk semaglutide 2,4 mg en placebo.



Geobserveerde waarden voor patiënten die elk gepland bezoek voltooiden, en schattingen met meerdere imputaties (MI) uit *retrieved drop-outs*

Afbeelding 3 STEP 4: Gemiddelde verandering in lichaamsgewicht (%) van week 0 tot week 68

STEP 5: 2-jaars data

In een 104 weken durende, dubbelblinde studie werden 304 patiënten met obesitas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) of met overgewicht ($\text{BMI} \geq 27$ tot $< 30 \text{ kg/m}^2$) en ten minste één gewichtsgelateerde comorbiditeit gerandomiseerd naar semaglutide of placebo. Alle patiënten volgden een caloriebeperkt dieet en hadden meer lichaamsbeweging gedurende de studie. Bij aanvang hadden de patiënten een gemiddelde BMI van $38,5 \text{ kg/m}^2$ en een gemiddeld lichaamsgewicht van $106,0 \text{ kg}$.

Behandeling met semaglutide gedurende 104 weken resulteerde in een superieure en klinisch betekenisvolle afname van het lichaamsgewicht in vergelijking met placebo. Het gemiddelde

lichaamsgewicht nam af vanaf baseline tot en met week 68 met semaglutide waarna een plateau werd bereikt. Met placebo nam het gemiddelde lichaamsgewicht minder af en werd na ongeveer 20 weken behandeling een plateau bereikt (zie tabel 8 en afbeelding 4). Patiënten die werden behandeld met semaglutide bereikten een gemiddelde verandering in lichaamsgewicht van -15,2%, waarbij een gewichtsverlies van $\geq 5\%$ werd bereikt bij 74,7%, $\geq 10\%$ werd bereikt bij 59,2% en $\geq 15\%$ werd bereikt bij 49,7% van deze patiënten. Van de patiënten met prediabetes bij aanvang bereikten 80% en 37% een normo-glykemische status aan het einde van de behandeling met respectievelijk semaglutide en placebo.

Tabel 8 STEP 5: Resultaten in week 104

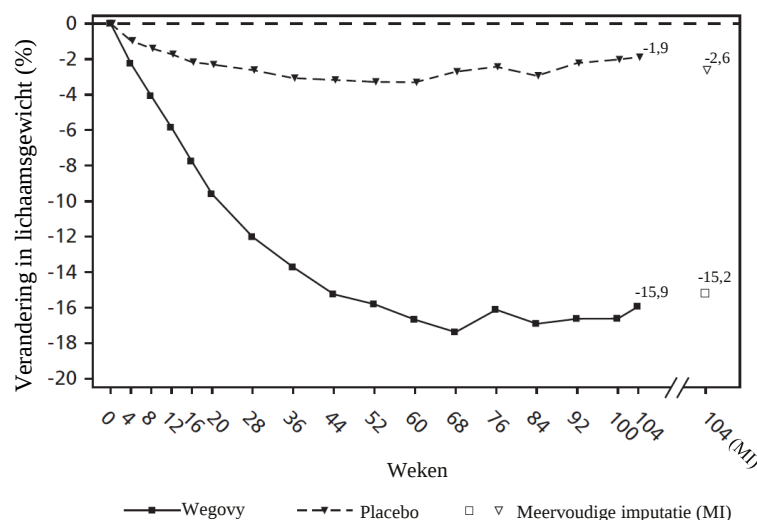
	Semaglutide 2,4 mg	Placebo
Volledige analyseset (N)	152	152
Lichaamsgewicht		
Uitgangswaarde (kg)	105,6	106,5
Verandering (%) t.o.v. uitgangswaarde ^{1,2}	-15,2	-2,6
Verschil (%) t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-12,6 [-15,3; -9,8]*	-
Verandering (kg) t.o.v. uitgangswaarde	-16,1	-3,2
Verschil (kg) t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-12,9 [-16,1; -9,8]	-
Patiënten (%) met gewichtsverlies $\geq 5\%$ ³	74,7*	37,3
Patiënten (%) met gewichtsverlies $\geq 10\%$ ³	59,2*	16,8
Patiënten (%) met gewichtsverlies $\geq 15\%$ ³	49,7*	9,2
Tailleomtrek (cm)		
Uitgangswaarde	115,8	115,7
Verandering t.o.v. uitgangswaarde ¹	-14,4	5,2
Verschil t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-9,2 [-12,2; -6,2]*	-
Systolische bloeddruk (mmHg)		
Uitgangswaarde	126	125
Verandering t.o.v. uitgangswaarde ¹	-5,7	-1,6
Verschil t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-4,2 [-7,3; -1,0]*	-

* $p < 0,0001$ (niet-gecorrigeerd 2-zijdig) voor superioriteit

¹ Schatting gebaseerd op een ANCOVA-model met meervoudige imputatie op basis van alle gegevens, ongeacht het stopzetten van de gerandomiseerde behandeling of starten van andere anti-obesitas medicatie of bariatrische chirurgie.

² Tijdens het onderzoek werd de gerandomiseerde behandeling definitief stopgezet door 13,2% en 27,0 % van de patiënten gerandomiseerd naar respectievelijk semaglutide en placebo. Ervan uitgaande dat alle gerandomiseerde patiënten de behandeling bleven volgen en geen extra anti-obesitas behandelingen kregen, waren de geschatte wijzigingen vanaf randomisatie tot week 104 voor lichaamsgewicht op basis van een 'Mixed model for Repeated Measures' met inbegrip van alle observaties tot eerste stopzetting -16,7% en -0,6% voor respectievelijk semaglutide en placebo.

³ Geschat met behulp van een binair regressiemodel op basis van dezelfde imputatieprocedure als in de primaire analyse.



Geobserveerde waarden voor patiënten die elk gepland bezoek voltooiden, en schattingen met meerdere imputaties (MI) uit *retrieved drop-outs*

Afbeelding 4 STEP 5: Gemiddelde verandering in lichaamsgewicht (%) van week 0 tot week 104

STEP 8: Semaglutide versus liraglutide

In een 68 weken durende, gerandomiseerde, open-label, paarsgewijs placebogecontroleerde studie, werden 338 patiënten met obesitas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) of met overgewicht ($\text{BMI} \geq 27$ tot $< 30 \text{ kg/m}^2$) en ten minste één gewichtsgelateerde comorbiditeit, gerandomiseerd naar semaglutide eenmaal per week, liraglutide 3 mg eenmaal per dag of placebo. Semaglutide eenmaal per week en liraglutide 3 mg waren open-label, maar elke actieve behandelingsgroep was dubbelblind ten opzichte van placebo die met dezelfde doseringsfrequentie werd toegediend. Alle patiënten volgden een caloriebeperkt dieet en hadden meer lichaamsbeweging gedurende de studie. Bij aanvang hadden de patiënten een gemiddelde BMI van $37,5 \text{ kg/m}^2$ en een gemiddeld lichaamsgewicht van 104,5 kg.

Behandeling met semaglutide eenmaal per week gedurende 68 weken resulteerde in superieure en klinisch relevante verlaging van het lichaamsgewicht vergeleken met liraglutide. Het gemiddelde lichaamsgewicht nam vanaf baseline tot en met week 68 af met semaglutide. Met liraglutide nam het gemiddelde lichaamsgewicht minder af (zie tabel 9). 37,4% van de met semaglutide behandelde patiënten bereikte $\geq 20\%$ gewichtsverlies, vergeleken met 7,0% behandeld met liraglutide. Tabel 9 toont de resultaten van de bevestigende eindpunten $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ en $\geq 20\%$ gewichtsverlies.

Tabel 9 STEP 8: Resultaten van een 68 weken durende studie van semaglutide vergeleken met liraglutide

	Semaglutide 2,4 mg	Liraglutide 3 mg
Volledige analyseset (N)	126	127
Lichaamsgewicht		
Uitgangswaarde (kg)	102,5	103,7
Verandering (%) t.o.v. uitgangswaarde ^{1,2}	-15,8	-6,4
Verschil (%) t.o.v. liraglutide [95%-BI]	-9,4 [-12,0;-6,8]*	-
Verandering (kg) t.o.v. uitgangswaarde	-15,3	-6,8
Verschil (kg) t.o.v. liraglutide [95%-BI]	-8,5 [-11,2;-5,7]	-
Patiënten (%) met gewichtsverlies $\geq 10\%$ ³	69,4*	27,2
Patiënten (%) met gewichtsverlies $\geq 15\%$ ³	54,0*	13,4
Patiënten (%) met gewichtsverlies $\geq 20\%$ ³	37,4*	7,0

* $p < 0,005$ (niet-gecorrigeerd 2-zijdig) voor superioriteit.

¹ Schatting gebaseerd op een ANCOVA-model met meervoudige imputatie op basis van alle gegevens, ongeacht het stopzetten van de gerandomiseerde behandeling of starten van andere anti-obesitas medicatie of bariatrische chirurgie.

² Tijdens het onderzoek werd de gerandomiseerde behandeling definitief stopgezet door 13,5% en 27,6% van de patiënten gerandomiseerd naar respectievelijk semaglutide 2,4 mg en liraglutide 3 mg. Ervan uitgaande dat alle gerandomiseerde patiënten de behandeling bleven volgen en geen extra anti-obesitas behandelingen kregen, waren de geschatte wijzigingen vanaf randomisatie tot week 68 voor lichaamsgewicht op basis van een 'Mixed model for Repeated Measures' inclusief alle observaties tot eerste stopzetting -16,7% en -6,7% voor respectievelijk semaglutide 2,4 mg en liraglutide 3 mg.

³ Geschat met behulp van een binair regressiemodel op basis van dezelfde imputatieprocedure als in de primaire analyse.

STEP 9: Gewichtsbeheersing bij patiënten met artrose in de knie

In een 68 weken durend dubbelblind onderzoek werden 407 patiënten met obesitas en matige artrose (OA) in de knie, in één of beide knieën, gerandomiseerd naar ofwel semaglutide of placebo, als aanvulling op begeleiding bij een caloriebeperkt dieet en verhoogde fysieke activiteit. Het behandelingseffect op pijn gerelateerd aan OA in de knie werd gemeten met de *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis 3.1 index* (WOMAC). Deze index is ontworpen om de verandering in symptomen en veranderingen in het functioneren van de onderste extremiteiten te evalueren bij behandeling van patiënten met OA in de heup en/of knie. Bij aanvang hadden patiënten een gemiddelde BMI van $40,3 \text{ kg/m}^2$ en een gemiddeld lichaamsgewicht van 108,6 kg. Alle patiënten

hadden een klinische diagnose van artrose in de knie met een gemiddelde uitgangswaarde van 70,9 (op een schaal van 0-100) op de WOMAC-pijnscore.

Behandeling met semaglutide gedurende 68 weken resulteerde in een superieure en klinisch significante afname van het lichaamsgewicht vergeleken met placebo (zie tabel 10).

Behandeling met semaglutide liet een klinisch relevante verbetering zien in pijn gerelateerd aan OA in de knie vergeleken met placebo (zie tabel 10). De verbetering in pijn gerelateerd aan OA in de knie met semaglutide werden behaald zonder toename in het gebruik van pijnmedicatie.

Tabel 10 STEP 9: Resultaten in week 68

	Semaglutide 2,4 mg	Placebo
Volledige analyseset (N)	271	136
Lichaamsgewicht		
Uitgangswaarde (kg)	108,7	108,5
Verandering (%) t.o.v. uitgangswaarde ^{1,2}	-13,7	-3,2
Verskil (%) t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-10,5 [-12,3; -8,6]*	-
Patiënten (%) met gewichtsverlies $\geq 5\%$ ³	85,2*	33,6
WOMAC-pijnscore⁴		
Uitgangswaarde	72,8	67,2
Verandering t.o.v. uitgangswaarde ^{1,2}	-41,7	-27,5
Verskil t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-14,1 [-20,0, -8,3]*	-
Patiënten (%) die een klinisch belangrijke verbetering behaalden ^{3, 5}	59,0	35,0

* $p < 0.0001$ (niet-gecorrigeerd 2-zijdig) voor superioriteit.

¹ Schatting gebaseerd op een ANCOVA-model met meervoudige imputatie op basis van alle gegevens, ongeacht het stopzetten van de gerandomiseerde behandeling of starten van andere anti-obesitas therapie of andere interventies voor OA in de knie en ongeacht compliance met de wash-out periode voor pijnmedicatie (dit laatste is alleen relevant voor WOMAC-gerelateerd eindpunt). Tijdens het onderzoek werd de gerandomiseerde behandeling definitief stopgezet door 12,5% en 21,3% van de patiënten gerandomiseerd naar respectievelijk semaglutide 2,4 mg en placebo.

² Gebaseerd op 'Mixed model for Repeated Measures' aannemende dat alle gerandomiseerde patiënten de behandeling bleven volgen en geen aanvullende anti-obesitas therapie of OA in de knie interventies ontvingen en compliant waren met de wash-out periode voor pijnmedicatie (dit laatste is alleen relevant voor pijn gerelateerd aan OA in de knie), inclusief alle observaties tot de eerste stopzetting waren de geschatte verandering t.o.v. uitgangswaarde tot week 68 voor lichaamsgewicht -14,5% en -2,3% (respectievelijk semaglutide 2,4 mg en placebo) en voor WOMAC-pijnscore: -43,0 en -28,3 (respectievelijk semaglutide 2,4 mg en placebo).

³ Geschat middels een *logistic regression model* gebaseerd op dezelfde imputatieprocedure voor de primaire analyse.

⁴ WOMAC-scores worden gepresenteerd op een schaal van 0-100, waarbij lagere scores een kleinere mate van beperking vertegenwoordigen.

⁵ De verandering in WOMAC-pijnscore van $\leq -37,3$ werd gebruikt als drempelwaarde voor relevante verbetering. De drempelwaarde is afgeleid van onderzoeksgegevens gebruikmakend van ankermethodes.

Effect op lichaamssamenstelling

In een substudie van STEP 1 (N = 140) werd de lichaamssamenstelling gemeten met behulp van DEXA (*dual-energy x-ray absorptiometry*). De resultaten van de DEXA-beoordeling toonden aan dat de behandeling met semaglutide gepaard ging met een grotere afname van vetmassa dan van vetvrije massa, wat leidde tot een verbetering van de lichaamssamenstelling vergeleken met placebo na 68 weken. Bovendien ging deze afname van de totale vetmassa gepaard met een vermindering in visceraal vet. Deze resultaten suggereren dat het merendeel van het totale gewichtsverlies was toe te kennen aan een vermindering in vetweefsel, waaronder visceraal vet.

Verbetering in lichamelijk functioneren

Semaglutide liet kleine verbeteringen zien in scores voor lichamelijk functioneren. Lichamelijk functioneren werd beoordeeld met behulp van de generieke gezondheidsgerelateerde kwaliteit-van-leven-vragenlijst *Short Form-36v2 Health Survey, Acute Versie (SF-36)* en de obesitas-specifieke vragenlijst *Impact of Weight on Quality of Life Lite Clinical Trials versie (IWQOL-Lite-CT)*.

Cardiovasculaire evaluatie

SELECT: cardiovasculaire uitkomstenstudie bij patiënten met overgewicht of obesitas

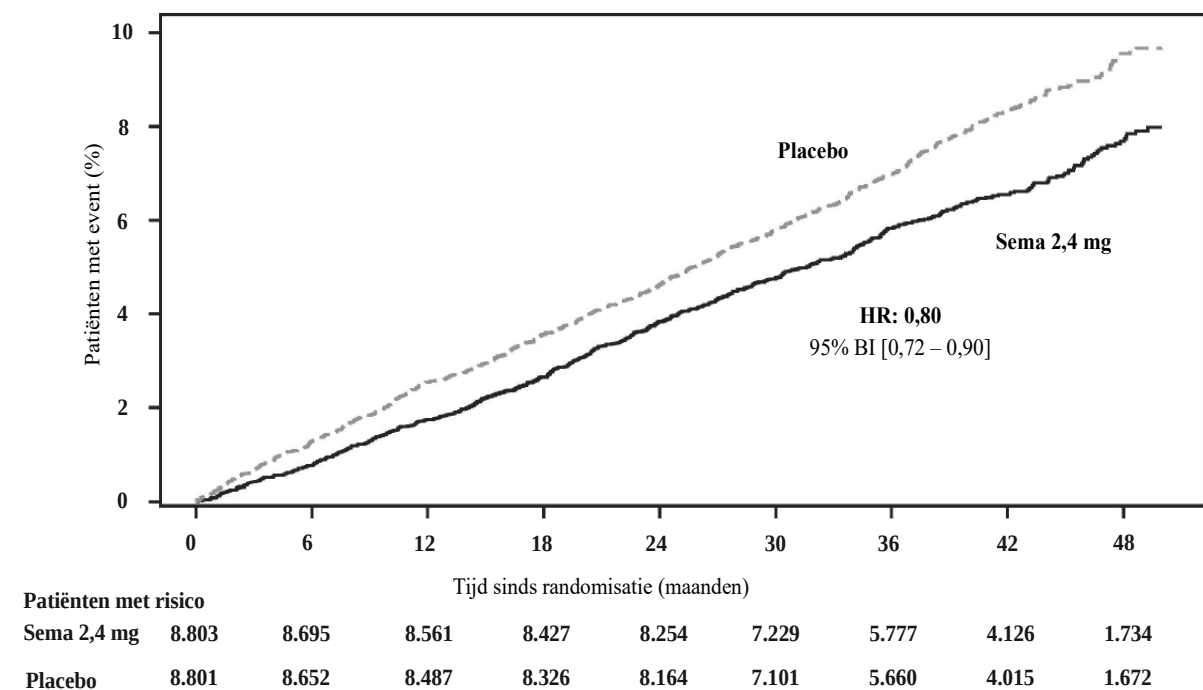
SELECT was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, *event-driven* studie met daarin 17.604 patiënten bij wie een cardiovasculaire ziekte was vastgesteld en met een BMI van

$\geq 27 \text{ kg/m}^2$. Patiënten werden gerandomiseerd naar semaglutide 2,4 mg ($n = 8.803$) of placebo ($n = 8.801$) in aanvulling op de standaardbehandeling. De mediane duur van de studie was 41,8 maanden. De vitale status was beschikbaar voor 99,4% van de personen in het onderzoek. De onderzoekspopulatie bestond uit 27,7% vrouwelijke en 72,3% mannelijke patiënten, met een gemiddelde leeftijd van 61,6 jaar, waaronder 38,2% patiënten ≥ 65 jaar ($n = 6.728$) en 7,8% patiënten ≥ 75 jaar ($n = 1.366$). De gemiddelde BMI was $33,3 \text{ kg/m}^2$ en het gemiddelde lichaamsgewicht was 96,7 kg. Patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes type 1 en type 2 werden uitgesloten.

Het primaire eindpunt was de tijd vanaf randomisatie tot het eerste optreden van ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen (MACE), gedefinieerd als een samengesteld eindpunt bestaande uit cardiovasculaire sterfte (inclusief onbekende doodsoorzaak), niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte. Het primaire eindpunt, de tijd tot eerste MACE, kwam voor bij 1.270 van de 17.604 patiënten die deelnamen aan de SELECT studie. Om precies te zijn werden de 569 eerste MACE (6,5%) geregistreerd onder de 8.803 patiënten die met semaglutide werden behandeld, vergeleken met de 701 eerste MACE (8,0%) onder de 8.801 patiënten die met placebo werden behandeld. In totaal waren 63 (11,1%) van de eerste MACE met semaglutide en 80 (11,4%) met placebo een onbekende doodsoorzaak.

Superioriteit van semaglutide 2,4 mg versus placebo voor MACE werd bevestigd met een hazard ratio van 0,80 [0,72; 0,90] [95%-BI], wat overeenkomt met een relatieve risicoreductie in MACE van 20% (zie afbeelding 5). Het effect op elke component van de reductie van MACE wordt weergegeven in afbeelding 6. De reductie van MACE met semaglutide 2,4 mg werd niet beïnvloed door leeftijd, geslacht, ras, etniciteit, BMI bij aanvang of mate van nierfunctiestoornis.

Analyse van de cardiovasculaire sterfte (het eerste bevestigende secundaire eindpunt) resulteerde in een hazard ratio van 0,85 [0,71; 1,01] [95%-BI].

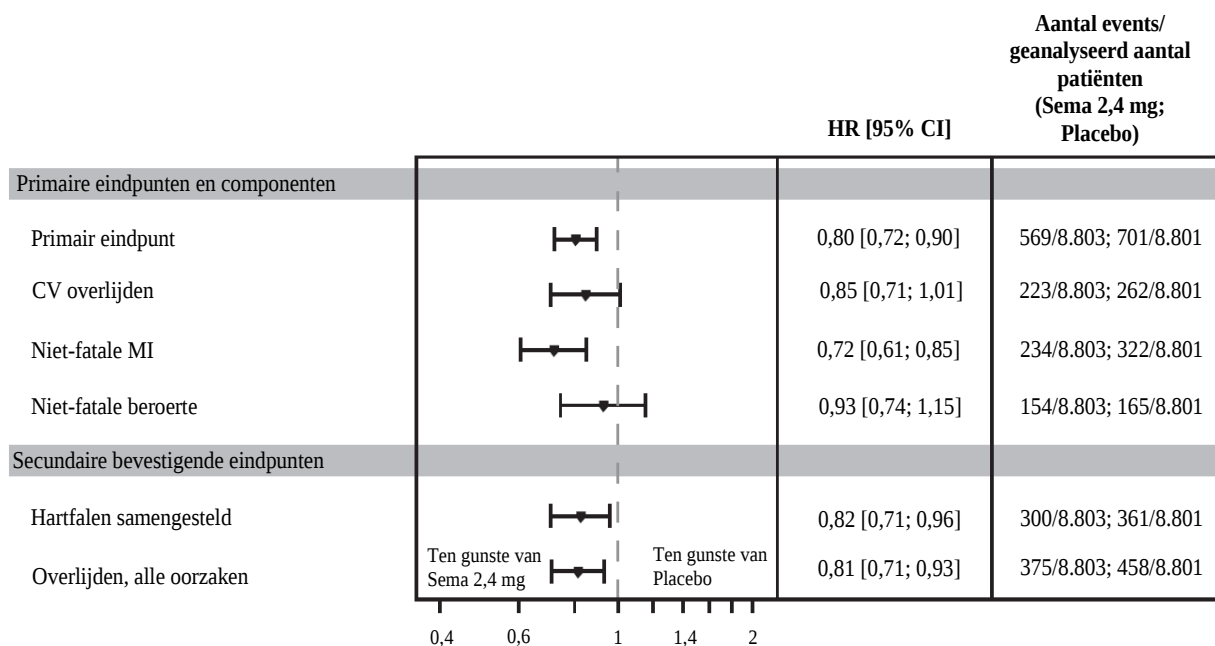


Gegevens uit de studieperiode. Schattingen van de cumulatieve incidentie zijn gebaseerd op de tijd vanaf randomisatie tot de eerste EAC-bevestigde MACE met niet-CV-sterfte gemodelleerd als concurrerend risico met behulp van de Aalen-Johansen-estimator. Personen zonder relevante voorvallen werden gecensureerd aan het einde van hun observatieperiode tijdens het onderzoek. De tijd vanaf randomisatie tot de eerste MACE werd geanalyseerd met behulp van een Cox proportioneel risicomodel met behandeling als categorische vaste factor. De hazard ratio en het betrouwbaarheidsinterval zijn aangepast voor het groepssequentieel ontwerp met behulp van de waarschijnlijkheidsratio-ordening. De x-as is afgekapt op 50 maanden toen nog ongeveer 10% van de populatie in de studie zat.

HR: hazard ratio, BI: betrouwbaarheidsinterval, Sema 2,4 mg: semaglutide 2,4 mg.

CV: cardiovasculair, EAC: onafhankelijke beoordelingscommissie, MACE: ernstig ongewenst cardiovasculair voorval.

Afbeelding 5: Tijd vanaf randomisatie tot de eerste MACE cumulatieve incidentie functieplot



Gegevens uit de studieperiode. De tijd vanaf randomisatie tot elk eindpunt werd geanalyseerd met behulp van een Cox proportioneel risicomodel met behandeling als categorische vaste factor. Personen zonder relevante voorvallen werden gecensureerd aan het einde van hun observatieperiode tijdens het onderzoek. Voor het primaire eindpunt werden de HR en BI aangepast voor het groepssequentiële ontwerp met behulp van de waarschijnlijkheidsratio-ordening. Secundaire eindpunten zijn niet getoetst voor multipliciteit. CV overlijden bevat zowel cardiovasculair overlijden als overlijden waarvan de doodsoorzaak onbekend is.

HR: hazard ratio, BI: betrouwbaarheidsinterval, Sema 2,4 mg: semaglutide 2,4 mg.

CV: cardiovasculair, MI: myocardinfarct. Hartfalen (HF) samengesteld eindpunt bestaande uit HF-ziekenhuisopname, urgent HF-bezoek of CV overlijden.

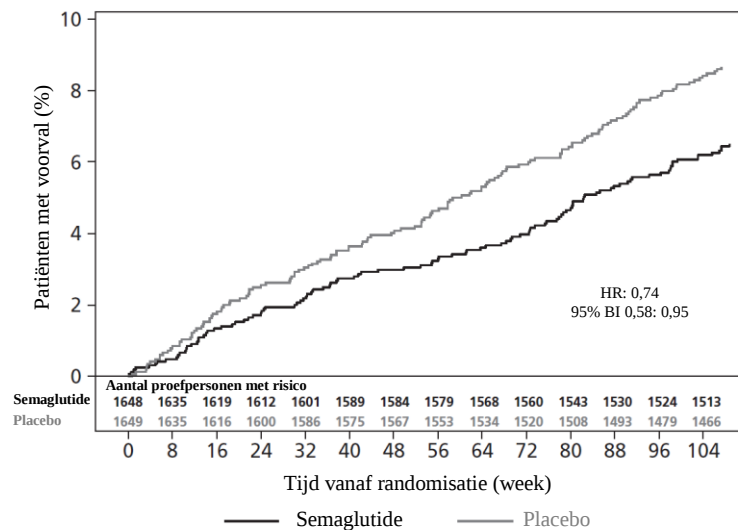
Afbeelding 6: Forestplot van de tijd vanaf randomisatie tot eerste MACE, MACE-componenten en secundaire bevestigende eindpunten

SUSTAIN 6: cardiovasculaire uitkomstenstudie bij patiënten met diabetes type 2

In de SUSTAIN 6 studie werden 3.297 patiënten met onvoldoende gecontroleerde diabetes type 2 en met een hoog cardiovasculair risico gerandomiseerd naar semaglutide s.c. 0,5 mg of 1 mg eenmaal per week of placebo in aanvulling op de standaardbehandeling. De behandelingsduur was 104 weken. De gemiddelde leeftijd was 65 jaar en de gemiddelde BMI was 33 kg/m².

Het primaire eindpunt was de tijd vanaf randomisatie tot het eerste optreden van een ernstig cardiovasculair voorval (*major adverse cardiovascular events* - MACE): cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte. Het totale aantal MACE was 254, waarvan 108 (6,6%) met semaglutide en 146 (8,9%) met placebo.

De cardiovasculaire veiligheid van de behandeling met semaglutide 0,5 of 1 mg werd bevestigd, aangezien de risicoverhouding (*hazard ratio* - HR) voor semaglutide versus placebo 0,74, [0,58, 0,95] [95%-BI] was, gedreven door reductie van niet-fatale beroerte en niet-fataal myocardinfarct zonder verschil in cardiovasculair overlijden (zie afbeelding 7).



Afbeelding 7: Kaplan-Meier-plot van tijd tot eerste optreden van de samengestelde uitkomst: cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte (SUSTAIN 6)

STEP-HFpEF en STEP-HFpEF-DM: studies naar functionele uitkomsten bij patiënten met hartfalen met behouden ejectiefractie met en zonder diabetes type 2

In twee 52-weken durende dubbelblinde klinische studies werden 529 patiënten met aan obesitas gerelateerd hartfalen met behouden ejectiefractie (STEP-HFpEF) en 616 patiënten met aan obesitas gerelateerd hartfalen met behouden ejectiefractie en diabetes type 2 (STEP-HFpEF-DM) gerandomiseerd naar behandeling met ofwel semaglutide 2,4 mg of placebo eenmaal per week als aanvulling op standaardbehandeling.

Bij de start was 66,2% en 70,6% van de patiënten geclassificeerd als *New York Heart Association* (NYHA)-klasse II, 33,6% en 29,2% was NYHA-klasse III en 0,2% en 0,2% was NYHA-klasse IV voor respectievelijk STEP-HFpEF en STEP-HFpEF-DM. De gemiddelde leeftijd was 68 jaar in beide studies, mediane linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) was 57,0% en 56,0%, en gemiddelde BMI was 38,5 kg/m² en 37,9 kg/m². In de STEP-HFpEF-studie was 56,1% van de deelnemers vrouw, en in de STEP-HFpEF-DM-studie was 44,3% van de deelnemers vrouw. Een groot deel van de patiënten werd behandeld met cardiovasculaire medicatie, te weten: ~81% met diuretica, ~81% met bètablokkers, ~34% met ‘angiotensine convertering enzyme’ (ACE)-remmers, ~45% met angiotensinereceptorblokkers (ARBs).

In de STEP-HFpEF-DM-studie kregen patiënten ook standaardbehandeling voor glucoseverlaging, waarvan 32,8% werd behandeld met een natrium-glucose-cotransporter-2-remmer (SGLT2-remmer) en 20,8% werd behandeld met insuline.

Het behandelingseffect van semaglutide 2,4 mg op symptomen van hartfalen werd beoordeeld middels de *Clinical Summary Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ-CSS), die domeinen over symptomen (frequentie en last) en fysieke beperkingen bevat. De score gaat van 0 tot 100, waarbij een hogere score staat voor een betere gezondheidsstatus. Het behandelingseffect van semaglutide 2,4 mg op de *6 Minute Walk Distance* (6MWD) werd beoordeeld middels de *6-Minute Walk Test* (6MWT). Uitgangswaarden van de KCCQ-CSS en 6MWD toonden een hoog symptomatische populatie.

In beide studies resulteerde behandeling met semaglutide 2,4 mg in een superieur effect op zowel KCCQ-CSS als op 6MWD (tabel 11). Voordelen werden gezien voor zowel symptomen van hartfalen als fysiek functioneren.

Tabel 11 Resultaten 6MWD, KCCQ-CSS en lichaamsgewicht uit de twee 52 weken durende gerandomiseerde studies (STEP-HFpEF en STEP-HFpEF-DM)

	STEP-HFpEF		STEP-HFpEF-DM	
-	Semaglutide 2,4 mg	Placebo	Semaglutide 2,4 mg	Placebo
Volledige analyse set (N)	263	266	310	306
KCCQ-CSS (score)				
Uitgangswaarde (gemiddeld) ¹	57,9	55,5	58,8	56,4
Verandering t.o.v. uitgangswaarde ²	16,6	8,7	13,7	6,4
Vershil t.o.v. placebo ² [95%-BI]	7,8 [4,8; 10,9]		7,3 [4,1; 10,4]	
Patiënten (%) die een belangrijke verandering ervaren ³	43,2	32,5	42,7	30,5
6MWD (meters)				
Uitgangswaarde (gemiddeld) ¹	319,6	314,6	279,7	276,7
Verandering t.o.v. uitgangswaarde ²	21,5	1,2	12,7	-1,6
Vershil t.o.v. placebo ² [95%-BI]	20,3 [8,6; 32,1]		14,3 [3,7; 24,9]	
Patiënten (%) die een belangrijke verandering ervaren ⁴	47,9	34,7	43,8	30,6
Lichaamsgewicht				
Uitgangswaarde (kg) ¹	108,3	108,4	106,4	105,2
Verandering (%) t.o.v. uitgangswaarde ²	-13,3	-2,6	-9,8	-3,4
Vershil t.o.v. placebo ² [95%-BI]	-10,7 [-11,9; -9,4]		-6,4 [-7,6; -5,2]	

¹ Geobserveerd gemiddelde

² Geschat met behulp van een ANCOVA-model met meerdere imputaties en voor KCCQ en 6MWD, ook een samengestelde imputatie op basis van alle gegevens, ongeacht het staken van de gerandomiseerde behandeling of het starten van andere anti-obesitasmedicatie of bariatrische chirurgie.

³ Belangrijk binnen de patiëntveranderingsdrempel van 17,2 punten voor de STEP-HFpEF-studie en 16,3 punten voor de STEP-HFpEF-DM-studie (afgeleid met behulp van een ankermethode op basis van een verbetering van 1 categorie in *Patient Global Impression of Status* (PGI-S)). Percentages zijn gebaseerd op patiënten met een observatie bij de visite.

⁴ Belangrijk binnen de patiëntveranderingsdrempel van 22,1 meter voor de STEP-HFpEF-studie en 25,6 meter voor de STEP-HFpEF-DM-studie (afgeleid met behulp van een ankermethode gebruikmakend van “moderately better” in *Patient Global Impression of Change* (PGI-C)). Percentages zijn gebaseerd op patiënten met een observatie bij de visite.

Het behandelvoordeel van semaglutide ten op zichte van placebo was consistent in alle subpopulaties gedefinieerd op basis van leeftijd, geslacht, BMI, ras, etniciteit, regio, systolische bloeddruk (SBP), LVEF en gelijktijdige hartfalen therapie.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Wegovy in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van gewichtsbeheersing (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

STEP TEENS: Gewichtsbeheersing bij adolescente patiënten

In een 68 weken durende, dubbelblinde studie werden 201 puberale adolescenten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar met obesitas of overgewicht en ten minste één gewichtsgelateerde comorbiditeit 2:1

gerandomiseerd naar semaglutide of placebo. Alle patiënten volgden een caloriebeperkt dieet en hadden meer lichaamsbeweging gedurende de studie.

Aan het einde van de behandeling (week 68) was de verbetering in BMI met semaglutide superieur en klinisch relevant vergeleken met placebo (zie tabel 12 en figuur 8). Bovendien bereikte een groter deel van de patiënten $\geq 5\%$, 10% en $\geq 15\%$ gewichtsverlies met semaglutide vergeleken met placebo (zie tabel 12).

Tabel 12 STEP TEENS: Resultaten in week 68

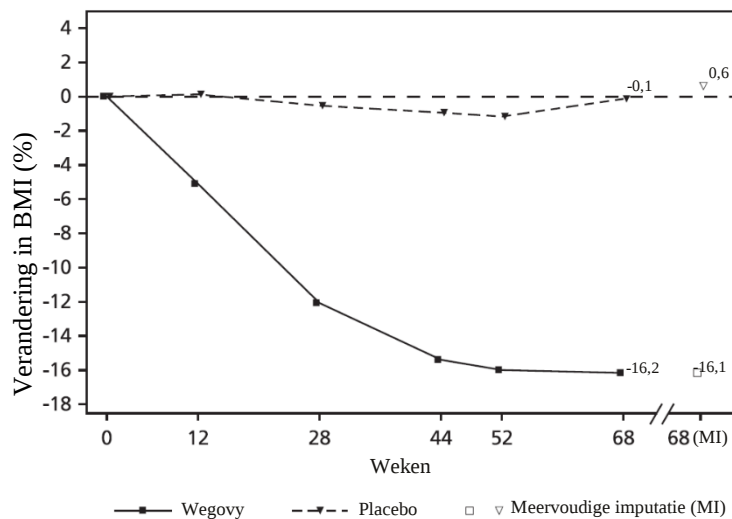
	Semaglutide 2,4 mg	Placebo
Volledige analyseset (N)	134	67
BMI		
Uitgangswaarde (BMI)	37,7	35,7
Verandering (%) t.o.v. uitgangswaarde ^{1,2}	-16,1	0,6
Verschil (%) t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-16,7 [-20,3; -13,2]*	-
Uitgangswaarde (BMI SDS)	3,4	3,1
Verandering t.o.v. uitgangswaarde in BMI SDS ¹	-1,1	-0,1
Verschil t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-1,0 [-1,3; -0,8]	-
Lichaamsgewicht		
Uitgangswaarde (kg)	109,9	102,6
Verandering (%) t.o.v. uitgangswaarde ¹	-14,7	2,8
Verschil (%) t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-17,4 [-21,1; -13,8]	-
Verandering (kg) t.o.v. uitgangswaarde ¹	-15,3	2,4
Verschil (kg) t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-17,7 [-21,8; -13,7]	-
Patiënten (%) met gewichtsverlies $\geq 5\%$ ³	72,5*	17,7
Patiënten (%) met gewichtsverlies $\geq 10\%$ ³	61,8	8,1
Patiënten (%) met gewichtsverlies $\geq 15\%$ ³	53,4	4,8
Tailleomtrek (cm)		
Uitgangswaarde	111,9	107,3
Verandering t.o.v. uitgangswaarde ¹	-12,7	-0,6
Verschil t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-12,1 [-15,6; -8,7]	-
Systolische bloeddruk (mmHg)		
Uitgangswaarde	120	120
Verandering t.o.v. uitgangswaarde ¹	-2,7	-0,8
Verschil t.o.v. placebo ¹ [95%-BI]	-1,9 [-5,0; 1,1]	-

* $p < 0,0001$ (niet-gecorrigeerd 2-zijdig) voor superioriteit.

¹ Schatting gebaseerd op een ANCOVA-model met meervoudige imputatie op basis van alle gegevens, ongeacht het stopzetten van de gerandomiseerde behandeling of starten van andere anti-obesitas medicatie of bariatrische chirurgie.

² Tijdens het onderzoek werd de gerandomiseerde behandeling definitief stopgezet door 10,4% en 10,4% van de patiënten gerandomiseerd naar respectievelijk semaglutide 2,4 mg en placebo. Ervan uitgaande dat alle gerandomiseerde patiënten de behandeling bleven volgen en geen extra anti-obesitas behandelingen kregen, waren de geschatte wijzigingen vanaf randomisatie tot week 68 voor BMI op basis van een 'Mixed model for Repeated Measures' met inbegrip van alle observaties tot eerste stopzetting -17,9% en 0,6% voor respectievelijk semaglutide 2,4 mg en placebo

³ Geschat met behulp van een binair regressiemodel op basis van dezelfde imputatieprocedure als in de primaire analyse.



Geobserveerde waarden voor patiënten die elk gepland bezoek voltooiden, en schattingen met meerdere imputaties (MI) uit *retrieved drop-outs*

Afbeelding 8 STEP TEENS: Gemiddelde verandering in BMI (%) van uitgangswaarde tot week 68

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

In vergelijking tot het van nature aanwezig GLP-1 heeft semaglutide een verlengde halfwaardetijd van ongeveer 1 week waardoor het geschikt is voor subcutane toediening eenmaal per week. Het belangrijkste mechanisme van verlengde werking is albuminebinding, wat resulteert in verlaagde renale klaring en bescherming tegen metabole afbraak. Bovendien is semaglutide gestabiliseerd tegen afbraak door het DPP-4-enzym.

Absorptie

De gemiddelde steady-state-concentratie van semaglutide volgend op s.c. toediening van de semaglutide onderhoudsdosis was ongeveer 75 nmol/l bij patiënten met overgewicht ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ tot $< 30 \text{ kg/m}^2$) of obesitas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) gebaseerd op gegevens van fase 3a-studies, waarbij 90% van de patiënten gemiddelde concentraties hadden tussen 51 nmol/l en 110 nmol/l. De steady-state-blootstelling van semaglutide nam proportioneel toe met doses van 0,25 mg tot 2,4 mg éénmaal per week. Steady-state-blootstelling was stabiel in de tijd zoals beoordeeld tot week 68. Vergelijkbare blootstelling werd bereikt met s.c. toediening van semaglutide in de buik, dij of bovenarm. De absolute biologische beschikbaarheid van semaglutide bedroeg 89%.

Distributie

Het gemiddelde verdelingsvolume van semaglutide na s.c. toediening bij patiënten met overgewicht of obesitas was ongeveer 12,4 l. Semaglutide werd in grote mate gebonden aan plasma-albumine (> 99%).

Metabolisme/biotransformatie

Voorafgaand aan de uitscheiding wordt semaglutide in grote mate gemetaboliseerd door proteolytische splitsing van de peptide-hoofdketen en de daaropvolgende bèta-oxidatie van de vetzuur-zijketen. Het enzymneutrale endopeptidase (NEP) is geïdentificeerd als één van de actieve metabole enzymen.

Eliminatie

De primaire excretieroutes van semaglutidemateriaal verlopen via urine en feces. Ongeveer 3% van de geabsorbeerde dosis werd in de urine als intacte semaglutide uitgescheiden.

De klaring van semaglutide bij patiënten met overgewicht ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ tot $< 30 \text{ kg/m}^2$) of obesitas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) was ongeveer 0,05 l/u. Met een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 1 week is semaglutide nog ongeveer 7 weken na de laatste dosis van 2,4 mg in de circulatie aanwezig.

Specifieke patiëntgroepen

Ouderen

Op basis van de gegevens van fase 3-studies bij patiënten van 18-86 jaar had leeftijd geen invloed op de farmacokinetiek van semaglutide.

Geslacht, ras en etniciteit

Geslacht, ras (wit, zwart of Afro-Amerikaans, Aziatisch) en etnische afkomst (hispanic of latino, niet-hispanic of -latino) hadden geen invloed op de farmacokinetiek van semaglutide op basis van gegevens uit fase 3a-studies.

Lichaamsgewicht

Lichaamsgewicht had invloed op de blootstelling aan semaglutide. Een hoger lichaamsgewicht ging gepaard met lagere blootstelling; een verschil van 20% in lichaamsgewicht tussen individuen zal resulteren in een verschil in blootstelling van ongeveer 18%. De 2,4 mg wekelijkse dosis semaglutide bood adequate systemische blootstelling voor een lichaamsgewichtsbereik van 54,4 kg tot 245,6 kg beoordeeld op blootstellingsrespons in de klinische studies.

Nierinsufficiëntie

Nierinsufficiëntie had geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van semaglutide. Dit werd aangetoond met een enkelvoudige dosis van 0,5 mg semaglutide voor patiënten met verschillende mate van nierinsufficiëntie (mild, matig ernstig, ernstig of patiënten die werden gedialyseerd) ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie. Dit werd ook aangetoond voor patiënten met overgewicht ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ tot $< 30 \text{ kg/m}^2$) of obesitas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) en mild tot matig ernstige nierinsufficiëntie op basis van gegevens uit fase 3a-studies.

Leverinsufficiëntie

Leverinsufficiëntie had geen invloed op de blootstelling aan semaglutide. De farmacokinetiek van semaglutide werd geëvalueerd bij patiënten met verschillende mate van leverinsufficiëntie (mild, matig ernstig, ernstig) en ten opzichte van patiënten met een normale leverfunctie in een studie met enkelvoudige dosis van 0,5 mg semaglutide.

Prediabetes en diabetes

Prediabetes en diabetes hadden geen enkel klinisch relevant effect op de blootstelling aan semaglutide gebaseerd op gegevens uit fase 3-studies.

Immunogeniciteit

Ontwikkeling van anti-semaglutide antilichamen kwam niet vaak voor (zie rubriek 4.8) bij de behandeling met semaglutide en de respons leek geen invloed te hebben op de farmacokinetiek van semaglutide.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetische eigenschappen voor semaglutide werden beoordeeld in een klinisch onderzoek voor adolescente patiënten met obesitas of overgewicht en ten minste één gewichtsgelateerde comorbiditeit in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar (124 patiënten, lichaamsgewicht 61,6-211,9 kg). De blootstelling aan semaglutide bij adolescenten was gelijk aan die van volwassenen met obesitas of overgewicht.

De veiligheid en werkzaamheid van semaglutide bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

In onderzoeken naar embryofoetale ontwikkeling bij ratten veroorzaakte semaglutide embryotoxiciteit beneden de klinisch relevante blootstelling. Semaglutide veroorzaakte sterke verlaging van lichaamsgewicht bij het moederdier en verlaging in overleving en groei van het embryo. Bij foetussen werden belangrijke skelet- en viscerale misvormingen waargenomen, met inbegrip van effecten op pijpbeenderen, ribben, wervels, staart, bloedvaten en hersenventrikels. Mechanistische evaluaties wezen uit dat de embryotoxiciteit gepaard ging met een GLP-1-receptorgemedieerde aantasting van de voedingsstoffenvoorziening aan het embryo via de vruchtzak van ratten. Als gevolg van verschillen in vruchtzakanatomie en -functie bij diersoorten, en als gevolg van het ontbreken van GLP-1-receptorexpressie in de vruchtzak van niet-menselijke primaten, wordt dit mechanisme niet van belang geacht voor de mens. Een direct effect van semaglutide op de foetus kan echter niet worden uitgesloten.

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

Postnatale groei en ontwikkeling werden geëvalueerd bij *cynomolgus*-apen. Pasgeboren dieren waren iets kleiner bij de bevalling maar herstelden zich tijdens de zoogperiode.

Bij jonge ratten veroorzaakt semaglutide vertraagde seksuele rijping bij zowel de mannetjes als de vrouwtjes. Deze vertragingen hadden geen invloed op de vruchtbaarheid en het voortplantingsvermogen van beide geslachten, noch op het vermogen van de vrouwtjes om de dracht tot een goed einde te brengen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Voorgevulde pen, één dosis

Dinatriumfosfaatdihydraat

Natriumchloride

Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

Water voor injecties

Voorgevulde pen, FlexTouch

Dinatriumfosfaatdihydraat
Propyleenglycol
Fenol
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Voorgevulde pen, één dosis

1 jaar.

Wegovy mag buiten de koelkast worden bewaard, gedurende maximaal 28 dagen bij een temperatuur beneden 30°C. Gooi de pen weg als deze langer dan 28 dagen uit de koelkast is geweest.

Voorgevulde pen, FlexTouch

Wegovy 0,25 mg FlexTouch oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Voor ingebruikname: 2 jaar.

Na ingebruikname: 6 weken. Bewaren beneden 30°C of bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C).

Wegovy 0,5 mg FlexTouch oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Wegovy 1 mg FlexTouch oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Wegovy 1,7 mg FlexTouch oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Wegovy 2,4 mg FlexTouch oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Voor ingebruikname: 3 jaar.

Na ingebruikname: 6 weken. Bewaren beneden 30°C of bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Uit de buurt houden van het koelelement.
Niet in de vriezer bewaren.

Voorgevulde pen, één dosis

Bewaar de pen in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voorgevulde pen, FlexTouch

Bewaar de pen, wanneer deze niet wordt gebruikt, met de pendop erop ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde pen, één dosis

1 ml glazen injectiespuit (type I-glas) met daarop bevestigde roestvrijstalen naald, harde naaldbeschermer (type II/polyisopreen) en een rubberen zuiger (type I/chlorobutyl).

Voorgevulde pen, FlexTouch (0,25 en 0,5 mg) 1,5 ml voorgevulde pen

Glaspatroon van 1,5 ml (type I-glas) aan het ene uiteinde afgesloten met een rubberen zuiger (chlorobutyl) en aan het andere uiteinde met een aluminium dop met daarin een gelamineerde rubberen laag (broombutyl/polyisopreen). De patroon is gemonteerd in een voorgevulde wegwerppen gemaakt van polypropyleen, polyoxymethyleen, polycarbonaat en acrylonitril-butadien-styreen.

Voorgevulde pen, FlexTouch (0,5, 1, 1,7 en 2,4 mg) 3 ml voorgevulde pen

Glaspatroon van 3 ml (type I-glas) aan het ene uiteinde afgesloten met een rubberen zuiger (chlorobutyl) en aan het andere uiteinde met een aluminium dop met daarin een gelamineerde rubberen laag (broombutyl/polyisopreen). De patroon is gemonteerd in een voorgevulde wegwerppen gemaakt van polypropyleen, polyoxymethyleen, polycarbonaat en acrylonitril-butadien-styreen.

Verpakkingsgrootten

Voorgevulde pen, één dosis (0,25, 0,5, 1, 1,7 en 2,4 mg)

Verpakkingsgrootte van 4 voorgevulde pennen.

Voorgevulde pen, FlexTouch (0,25, 0,5, 1 en 1,7 mg)

Verpakkingsgrootte van 1 voorgevulde pen en 4 NovoFine Plus-wegwerpnaalden.

Voorgevulde pen, FlexTouch (2,4 mg)

Verpakkingsgrootten:

1 voorgevulde pen en 4 NovoFine Plus-wegwerpnaalden.

3 voorgevulde pennen en 12 NovoFine Plus-wegwerpnaalden.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Wegovy mag niet worden gebruikt als de oplossing niet helder en kleurloos is.

De pen mag niet meer worden gebruikt als hij bevroren is geweest.

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

Voorgevulde pen, één dosis

De pen is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Voorgevulde pen, FlexTouch

De pen is voor meervoudig gebruik. Hij bevat 4 doses.

De patiënt moet worden aangeraden om na elke injectie de injectienaald overeenkomstig de lokale voorschriften weg te gooien en de Wegovy-pen zonder injectienaald erop te bewaren. Zo kunnen

verstopte naalden, besmetting, infectie, lekkage van de oplossing en onnauwkeurig dosering worden voorkomen.

De pen is alleen voor gebruik door één persoon.

Wegovy kan worden toegediend met 30G, 31G, en 32G wegwerpnaalden met een maximale lengte van 8 mm.

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

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1608/001
EU/1/21/1608/002
EU/1/21/1608/003
EU/1/21/1608/004
EU/1/21/1608/005
EU/1/21/1608/006
EU/1/21/1608/007
EU/1/21/1608/008
EU/1/21/1608/009
EU/1/21/1608/010
EU/1/21/1608/011
EU/1/21/1608/012

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06 januari 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2024

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