

Ozempic

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ozempic 0,25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Ozempic 0,5 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Ozempic 1 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Ozempic 2 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ozempic 0,25 mg oplossing voor injectie

Eén ml oplossing bevat 1,34 mg semaglutide*. Een voorgevulde pen bevat 2 mg semaglutide* in 1,5 ml oplossing. Elke dosis bevat 0,25 mg semaglutide in 0,19 ml oplossing.

Ozempic 0,5 mg oplossing voor injectie

1,5 ml: Eén ml oplossing bevat 1,34 mg semaglutide*. Een voorgevulde pen bevat 2 mg semaglutide* in 1,5 ml oplossing. Elke dosis bevat 0,5 mg semaglutide in 0,37 ml oplossing.

3 ml: Eén ml oplossing bevat 0,68 mg semaglutide*. Een voorgevulde pen bevat 2 mg semaglutide* in 3 ml oplossing. Elke dosis bevat 0,5 mg semaglutide in 0,74 ml oplossing.

3 ml: Eén ml oplossing bevat 1,34 mg semaglutide*. Een voorgevulde pen bevat 4 mg semaglutide* in 3 ml oplossing. Elke dosis bevat 0,5 mg semaglutide in 0,37 ml oplossing.

Ozempic 1 mg oplossing voor injectie

Eén ml oplossing bevat 1,34 mg semaglutide*. Een voorgevulde pen bevat 4 mg semaglutide* in 3 ml oplossing. Elke dosis bevat 1 mg semaglutide in 0,74 ml oplossing.

Eén ml oplossing bevat 2,68 mg semaglutide*. Een voorgevulde pen bevat 8 mg semaglutide* in 3 ml oplossing. Elke dosis bevat 1 mg semaglutide in 0,37 ml oplossing.

Ozempic 2 mg oplossing voor injectie

Eén ml oplossing bevat 2,68 mg semaglutide*. Een voorgevulde pen bevat 8 mg semaglutide* in 3 ml oplossing. Elke dosis bevat 2 mg semaglutide in 0,74 ml oplossing.

* Humaan glucagon-achtig peptide-1 (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 of nagenoeg kleurloze, isotone oplossing; pH=7,4.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ozempic is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met onvoldoende gereguleerde diabetes mellitus type 2 als toevoeging aan dieet en lichaamsbeweging

- als monotherapie wanneer metformine ongeschikt wordt geacht als gevolg van intolerantie of contra-indicaties
- in aanvulling op andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes

Voor onderzoeksresultaten met betrekking tot combinaties, werkzaamheid op glykemische controle, cardiovasculaire ziekte en renale events en de onderzochte populaties, zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De startdosis is 0,25 mg semaglutide eenmaal per week. Na 4 weken moet de dosering worden verhoogd naar 0,5 mg eenmaal per week. Na ten minste 4 weken met een dosering van 0,5 mg eenmaal per week, kan de dosering worden verhoogd naar 1 mg eenmaal per week om de glykemische controle verder te verbeteren. Na ten minste 4 weken met een dosering van 1 mg eenmaal per week, kan de dosering worden verhoogd naar 2 mg eenmaal per week om de glykemische controle verder te verbeteren.

Semaglutide 0,25 mg is geen onderhoudsdosering. Doseringen hoger dan 2 mg per week worden niet aanbevolen.

Wanneer Ozempic wordt toegevoegd aan een bestaande behandeling met metformine en/of thiazolidinedion of aan een natrium-glucose-cotransporter 2-remmer (*sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor*, SGLT2-remmer), kan de huidige dosis metformine en/of thiazolidinedion of SGLT2-remmer ongewijzigd worden voortgezet.

Wanneer Ozempic wordt toegevoegd aan een bestaande behandeling met sulfonyleureumderivaat of insuline, moet een verlaging van de dosis sulfonyleureumderivaat of insuline worden overwogen om het risico op hypoglykemie te verlagen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Zelfcontrole van bloedglucosewaarden is niet nodig om de dosering van Ozempic aan te passen. Zelfcontrole van de bloedglucosewaarden is noodzakelijk om de dosis sulfonyleureumderivaat en insuline aan te passen, in het bijzonder wanneer Ozempic wordt gestart en insuline wordt verlaagd. Een stapsgewijze aanpak wordt aanbevolen bij het afbouwen van insuline.

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.

De doseringsdag wijzigen

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 doseringsdag moet de dosering eenmaal per week worden voortgezet.

Specifieke patiëntgroepen

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd.

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met milde, matig ernstige of ernstige nierinsufficiëntie. Er is beperkt ervaring met het gebruik van semaglutide bij patiënten met nierfalen (*end-stage renal disease*).

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met leverinsufficiëntie. Er is beperkte ervaring met het gebruik van semaglutide bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van deze patiënten met semaglutide (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van semaglutide bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Subcutaan gebruik.

Ozempic wordt subcutaan geïnjecteerd in de buik, in de dij of in de bovenarm. De injectieplaats kan zonder aanpassing van de dosis worden gewijzigd. Ozempic mag niet intraveneus of intramusculair worden toegediend.

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

Zie rubriek 6.6 voor verdere informatie over 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.

Algemeen

Semaglutide mag niet worden gebruikt voor de behandeling van diabetische ketoacidose. Semaglutide is geen vervanger voor insuline. Wanneer behandeling met een GLP-1-receptoragonist werd gestart, is diabetische ketoacidose gemeld bij insuline-afhankelijke patiënten waarbij de dosis insuline snel werd verlaagd of stopgezet (zie rubriek 4.2).

Er is geen ervaring bij patiënten met congestief hartfalen NYHA-klasse IV en semaglutide wordt daarom niet aanbevolen bij deze patiënten.

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.

Gastro-intestinale effecten en dehydratie

Gebruik van GLP-1-receptoragonisten is mogelijk geassocieerd met gastro-intestinale bijwerkingen. Dit moet worden overwogen bij de behandeling van patiënten met een verminderde nierfunctie, omdat misselijkheid, braken en diarree dehydratie kunnen veroorzaken, wat in zeldzame gevallen kan leiden tot een verslechtering van de nierfunctie (zie rubriek 4.8). Patiënten die worden behandeld met semaglutide moeten worden geadviseerd over het mogelijk risico van dehydratie in relatie tot gastro-intestinale bijwerkingen en ze moeten voorzorgsmaatregelen nemen om uitdroging te voorkomen.

Acute pancreatitis

Acute pancreatitis is waargenomen bij het gebruik van GLP-1-receptoragonisten. 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.

Hypoglykemie

Patiënten die worden behandeld met semaglutide in combinatie met een sulfonyleureumderivaat of insuline, hebben mogelijk een verhoogd risico op hypoglykemie. Het risico op hypoglykemie kan worden verlaagd door verlaging van de dosis sulfonyleureumderivaat of insuline bij het starten van de behandeling met semaglutide (zie rubriek 4.8).

Diabetische retinopathie

Bij patiënten met diabetische retinopathie die worden behandeld met insuline en semaglutide is een verhoogd risico op de ontwikkeling van complicaties van diabetische retinopathie waargenomen (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid is geboden als semaglutide wordt gebruikt bij patiënten met diabetische retinopathie die worden behandeld met insuline. Deze patiënten moeten nauwgezet worden gevolgd en behandeld volgens klinische richtlijnen. Snelle verbetering van de bloedglucoseregulatie is in verband gebracht met een tijdelijke verergering van diabetische retinopathie, maar andere mechanismen kunnen niet worden uitgesloten. Er is geen ervaring met semaglutide 2 mg bij patiënten met diabetes type 2 met diabetische retinopathie die niet onder controle of niet stabiel is. Semaglutide 2 mg wordt daarom niet aanbevolen bij deze patiënten.

Niet-arteritische anterieure ischemische opticusneuropathie (NAION)

Gegevens uit epidemiologische studies laten een verhoogd risico zien op niet-arteritische anterieure ischemische opticusneuropathie (NAION) tijdens de behandeling met semaglutide. Er is geen tijdsinterval vastgesteld voor wanneer NAION zich kan ontwikkelen na aanvang van de behandeling. Bij plotseling verlies van het gezichtsvermogen moet een oftalmologisch onderzoek worden uitgevoerd en moet de behandeling met semaglutide worden gestaakt indien NAION wordt bevestigd (zie rubriek 4.8).

Patiënten met gastroparese

Patiënten met gastroparese die worden behandeld met semaglutide kunnen ernstigere of heviger gastro-intestinale bijwerkingen ervaren. Semaglutide moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten en semaglutide wordt niet aanbevolen bij ernstige gastroparese (zie rubriek 4.8).

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 de absorptiesnelheid van tegelijkertijd oraal toegediende geneesmiddelen beïnvloeden. 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 door 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 de snelheid van maaglediging waargenomen met semaglutide 2,4 mg na 20 weken toediening van semaglutide, waarschijnlijk vanwege een tolerantie-effect. 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, aangezien semaglutide de totale blootstelling aan ethinylestradiol en levonorgestrel niet in een klinisch relevante mate veranderde toen gelijktijdig met semaglutide een oraal contraceptivum (0,03 mg ethinylestradiol/0,15 mg levonorgestrel) werd toegediend. 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 met 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 instellen van de behandeling met semaglutide bij patiënten die warfarine of andere coumarinederivaten gebruiken, wordt frequente controle van de INR aanbevolen.

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.

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. Semaglutide mag niet worden gebruikt tijdens de periode dat borstvoeding wordt gegeven, aangezien een risico voor pasgeborenen/zuigelingen niet kan worden uitgesloten.

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 geassocieerd zijn met verlies van lichaamsgewicht van het moederdier (zie rubriek 5.3).

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

Semaglutide heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen. Indien het wordt gebruikt in combinatie met een sulfonyleureumderivaat of insuline, moeten patiënten worden geadviseerd voorzorgsmaatregelen te nemen om hypoglykemie te voorkomen tijdens het besturen van voertuigen en het gebruik van machines (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In 8 fase 3a-studies werden 4.792 patiënten blootgesteld aan maximaal 1 mg semaglutide. De meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens klinisch onderzoek waren aandoeningen van het maag-darmstelsel, waaronder misselijkheid (zeer vaak), diarree (zeer vaak) en braken (vaak). In het algemeen waren deze bijwerkingen mild tot matig van aard en van korte duur.

Tabel met een lijst van de bijwerkingen

In tabel 1 staan de bijwerkingen die zijn gemeld tijdens alle fase 3-studies (met inbegrip van de langetermijnstudie naar cardiovasculaire uitkomsten) en postmarketing rapporten met betrekking tot patiënten met diabetes mellitus type 2 (verder beschreven in rubriek 5.1). De frequenties van de bijwerkingen (behalve complicaties inzake diabetische retinopathie, zie voetnoot in tabel 1) zijn gebaseerd op een verzameling van de fase 3a-studies, met uitzondering van de cardiovasculaire uitkomstenstudie (zie tekst onder de tabel voor meer informatie).

De bijwerkingen zijn hieronder gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en absolute frequentie. 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. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1 Frequentie van bijwerkingen van semaglutide

MedDRA systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Immuunsysteem- aandoeningen			Hyper- sensitiviteit ^c	Anafylac-tische reactie		
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	Hypo- glykemie ^a indien gebruikt met insuline of sulfonyl- ureumderivaat	Hypo-glykemie ^a indien gebruikt met andere orale antidiabetica (OAD) Verminderde eetlust				
Zenuwstelsel- aandoeningen		Duizeligheid Hoofdpijn	Dysgeusie			Dysesthesie ^d
Oogaandoeningen		Complicaties van diabetische retinopathie ^b			Niet-arteritische anteriorische ischemische opticusneuropathie (NAION)	
Hartaandoeningen			Verhoogde hartslag			
Maagdarmsel- selaandoeningen	Misselijk-heid Diarree	Braken Buikpijn Abdominale distensie Obstipatie Dyspepsie Gastritis Gastro- oesofageale refluxziekte Oprisping Flatulentie	Acute pancreatitis Vertraagde maaglediging			Ingewanden- obstructie ^d
Lever- en galaandoeningen		Cholelithiase				
Huid- en onderhuid- aandoeningen						Angio-oedeem ^d
Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornissen		Vermoeid-heid	Reacties op de injectieplaats			
Onderzoeken		Verhoogde lipase Verhoogde amylase Gewicht verlaagd				

a) Hypoglykemie gedefinieerd als ernstig (episode waarbij de patiënt hulp van derden nodig had) of symptomatisch in combinatie met een bloedglucose < 3,1 mmol/l.

b) Complicaties van diabetische retinopathie zijn een combinatie van: retinale fotocoagulatie, behandeling met intravitreale middelen, glasvochtbloeding, diabetes-gerelateerde blindheid (soms). Frequentie op basis van cardiovasculaire uitkomstenstudie.

c) Groepsterm voor bijwerkingen gerelateerd aan hypersensitiviteit, zoals rash en urticaria.

d) Uit postmarketing meldingen.

2 jaar durende cardiovasculaire uitkomsten- en veiligheidsstudie

In de populatie met hoog risico op cardiovasculaire events was het bijwerkingenprofiel vergelijkbaar met dat van de andere fase 3a-studies (beschreven in rubriek 5.1).

Beschrijving van een geselecteerd aantal bijwerkingen

Hypoglykemie

Er werden geen episodische ernstige hypoglykemie waargenomen bij semaglutide gebruikt als monotherapie. Ernstige hypoglykemie werd voornamelijk waargenomen als semaglutide werd gebruikt met een sulfonylureumderivaat (1,2% van de patiënten, 0,03 voorvallen/patiëntjaar) of

insuline (1,5% van de patiënten, 0,02 voorvallen/patiëntjaar). Er werden weinig episoden (0,1% van patiënten, 0,001 voorvallen/patiëntjaar) waargenomen bij semaglutide in combinatie met orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen anders dan sulfonylureumderivaten.

Hypoglykemie, geclassificeerd door de ADA (*American Diabetes Association*), trad op bij 11,3% (0,3 voorvallen/patiëntjaar) van de patiënten wanneer semaglutide 1 mg werd toegevoegd aan de SGLT2-remmer in SUSTAIN 9 vergeleken met 2,0% (0,04 voorvallen/patiëntjaar) van de met placebo behandelde patiënten. Ernstige hypoglykemie werd gemeld bij respectievelijk 0,7% (0,01 voorvallen/patiëntjaar) en 0% van de patiënten.

In een 40-weeken durende fase 3b-studie bij patiënten die semaglutide 1 mg en 2 mg kregen, trad het merendeel van de hypoglykemie-episoden (45 van de 49 episoden) op wanneer semaglutide werd gebruikt in combinatie met een sulfonylureumderivaat of insuline. In het algemeen was er geen verhoogd risico op hypoglykemie met semaglutide 2 mg.

Gastro-intestinale bijwerkingen

Van de patiënten behandeld met 0,5 mg en 1 mg trad misselijkheid op bij respectievelijk 17% en 19,9%, diarree bij 12,2% en 13,3% en braken bij 6,4% en 8,4% van de patiënten. De meeste bijwerkingen waren mild tot matig van aard en van korte duur. De bijwerkingen leidden bij 3,9% en 5% van de patiënten tot staken van de behandeling. De bijwerkingen werden het vaakst gemeld tijdens de eerste maanden van behandeling. Patiënten met laag lichaamsgewicht ondervinden mogelijk meer gastro-intestinale bijwerkingen bij behandeling met semaglutide.

In een 40-weeken durende fase 3b-studie bij patiënten die semaglutide 1 mg en 2 mg kregen, trad misselijkheid op in dezelfde verhouding bij patiënten die werden behandeld met respectievelijk semaglutide 1 mg en 2 mg. Diarree en braken trad op bij een groter deel van de patiënten die werden behandeld met semaglutide 2 mg vergeleken met semaglutide 1 mg. De gastro-intestinale bijwerkingen leidden tot stopzetting van de behandeling in dezelfde verhouding bij de behandelde groepen met semaglutide 1 mg en 2 mg.

In SUSTAIN 9 kwamen, bij gelijktijdig gebruik met een SGLT2-remmer, constipatie en gastro-oesofageale refluxziekte voor bij respectievelijk 6,7% en 4% van de patiënten die werden behandeld met semaglutide 1 mg, vergeleken met geen voorvallen bij de met placebo behandelde patiënten. De prevalentie van deze gebeurtenissen nam in de loop van de tijd niet af.

Patiënten met gastroparese die worden behandeld met semaglutide kunnen ernstigere of heviger gastro-intestinale bijwerkingen ervaren.

Acute pancreatitis

De frequentie van, door beoordeling bevestigde, acute pancreatitis gemeld in fase 3a klinische studies was respectievelijk 0,3% voor semaglutide en 0,2% voor het vergelijkende middel. In de 2 jaar durende cardiovasculaire uitkomstenstudie was de frequentie van, door beoordeling bevestigde, acute pancreatitis 0,5% voor semaglutide en 0,6% voor placebo (zie rubriek 4.4).

Complicaties van diabetische retinopathie

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%) 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. Systematische beoordeling van complicaties van diabetische retinopathie werd alleen uitgevoerd in de cardiovasculaire uitkomstenstudie.

In klinische studies tot maximaal 1 jaar waarbij 4.807 patiënten met diabetes type 2 betrokken waren, werden bijwerkingen met betrekking tot diabetische retinopathie gemeld bij ongeveer evenveel patiënten behandeld met semaglutide (1,7%) als met vergelijkende middelen (2,0%).

Niet-arteritische anterieure ischemische opticusneuropathie (NAION)

Resultaten uit verschillende grote epidemiologische studies geven aan dat blootstelling aan semaglutide bij volwassenen met diabetes type 2 geassocieerd wordt met een ongeveer tweevoudige toename van het relatieve risico op het ontwikkelen van NAION, wat overeenkomt met ongeveer 1 bijkomend geval per 10.000 patiëntjaren behandeling.

Staken van behandeling vanwege een bijwerking

De incidentie van het staken van de behandeling vanwege bijwerkingen was 6,1% en 8,7% voor patiënten behandeld met respectievelijk semaglutide 0,5 mg en 1 mg, versus 1,5% voor placebo. De meest frequente bijwerkingen die leidden tot het staken van de behandeling waren gastro-intestinaal van aard.

Reacties op de injectieplaats

Reacties op de injectieplaats (zoals injectieplaatsrash, erytheem) werden gemeld door 0,6% en 0,5% van de patiënten die respectievelijk semaglutide 0,5 mg en 1 mg kregen. Deze reacties waren doorgaans mild van aard.

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 (1–3%) en geen enkele patiënt had aan het einde van de studie neutraliserende antilichamen tegen semaglutide of antilichamen tegen semaglutide met endogeen GLP-1-neutraliserend effect.

Hartslagverhoging

Verhoogde hartslag is waargenomen bij GLP-1-receptoragonisten. In de fase 3a-studies zijn gemiddelde toenames van 1 tot 6 slagen per minuut (bpm) ten opzichte van een uitgangswaarde van 72 tot 76 bpm waargenomen bij patiënten behandeld met Ozempic. In een langetermijnstudie bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren had 16% van de met Ozempic behandelde patiënten een toename in hartslag van >10 bpm vergeleken met 11% van de patiënten die placebo kregen toegediend na 2 jaar behandeling.

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

In klinische studies zijn overdoseringen gemeld van maximaal 4 mg per enkele dosis en maximaal 4 mg in een week. De vaakst gemelde bijwerking was misselijkheid. Alle patiënten herstelden zonder complicaties.

Er is geen specifiek antidotum voor overdosering met semaglutide. In geval van een overdosis moet een geschikte ondersteunende behandeling worden gestart op geleide van de klinische klachten en symptomen van de patiënt. Een verlengde periode van observatie en behandeling van deze symptomen kan noodzakelijk zijn, rekening houdend met de lange halfwaardetijd van semaglutide van ongeveer 1 week (zie rubriek 5.2).

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 fysiologisch hormoon met meervoudige werking in de glucose- en eetlustregulatie, in het cardiovasculaire systeem en in de nieren. De effecten op glucose en eetlust worden specifiek gemedieerd via GLP-1-receptoren in de pancreas en de hersenen.

Semaglutide verlaagt de bloedglucose op een glucoseafhankelijke manier door stimulatie van de insulinesecretie en verlaging van glucagonsecretie als de bloedglucoseconcentratie hoog is. Het mechanisme achter de bloedglucoseconcentratieverlaging 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.

Semaglutide vermindert het lichaamsgewicht en de lichaamsvetmassa door verlaagde energie-inname, gepaard gaand met verminderde eetlust. Bovendien vermindert semaglutide ook de voorkeur voor vetrijk voedsel.

GLP-1-receptoren komen ook tot uitdrukking in het hart, vaatstelsel, immuunsysteem en in de nieren. Het werkingsmechanisme van semaglutide is waarschijnlijk multifactorieel. Indirecte effecten blijken uit een gunstig effect van semaglutide op plasmalipiden, verlaagde systolische bloeddruk en verminderde ontsteking in klinische studies, maar waarschijnlijk zijn er ook directe effecten bij betrokken. Uit onderzoek bij dieren bleek dat semaglutide de ontwikkeling van atherosclerose vertraagt door progressie van aortaplaque te voorkomen en ontsteking in de plaque te verminderen.

Klinische gegevens hebben aangetoond dat semaglutide albuminurie verlaagde bij patiënten met een nieraandoening.

Farmacodynamische effecten

Alle farmacodynamische evaluaties werden uitgevoerd na 12 weken behandeling (inclusief dosistitratie) bij steady state met semaglutide 1 mg eenmaal per week.

Nuchtere en postprandiale glucose

Semaglutide verlaagt nuchtere en postprandiale bloedglucoseconcentraties. In termen van absolute verandering t.o.v. de uitgangswaarde (mmol/l) en relatieve verlaging in vergelijking tot placebo (%), resulteerde behandeling van patiënten met diabetes type 2 met semaglutide 1 mg in het volgende: nuchtere glucoseconcentratie (1,6 mmol/l; 22% verlaging), glucoseconcentratie 2 uur postprandiaal (4,1 mmol/l; 37% verlaging), gemiddelde 24-uurs glucoseconcentratie (1,7 mmol/l; 22% verlaging) en postprandiale glucosepieken over 3 maaltijden (0,6-1,1 mmol/l) in vergelijking tot placebo. Semaglutide verlaagde de nuchtere glucoseconcentratie na de eerste dosis.

Bètacelfunctie en insulinesecretie

Semaglutide verbetert de bètacelfunctie. In vergelijking tot placebo verbeterde semaglutide de eerste- en tweedefase-insulinerespons met respectievelijk een 3- en 2-voudige toename, en verhoogde de maximale bètacelsecretiecapaciteit bij patiënten met diabetes type 2. Bovendien verhoogde de behandeling met semaglutide de nuchtere insulineconcentraties vergeleken met placebo.

Glucagonsecretie

Semaglutide verlaagt de nuchtere en postprandiale glucagonconcentraties. Bij patiënten met diabetes type 2 resulteerde semaglutide in de volgende relatieve reducties van glucagon in vergelijking tot placebo: nuchtere glucagon (8–21%), postprandiale glucagonrespons (14–15%) en gemiddelde 24-uurs glucagonconcentratie (12%).

Glucoseafhankelijke insuline- en glucagonsecretie

Semaglutide verlaagde hoge bloedglucoseconcentraties door stimulatie van de insulinesecretie en verlaging van glucagonsecretie op een glucoseafhankelijke manier. Met semaglutide was de snelheid van insulinesecretie bij patiënten met diabetes type 2 vergelijkbaar met die bij gezonde personen.

Tijdens geïnduceerde hypoglykemie veranderde semaglutide in vergelijking tot placebo de tegenregulatierepons van verhoogde glucagon niet en belemmerde het niet de verlaging van C-peptide bij patiënten met diabetes type 2.

Maaglediging

Semaglutide zorgde voor een kleine vertraging van vroege postprandiale maaglediging, waardoor de snelheid waarmee glucose postprandiaal in de bloedsomloop verschijnt, wordt verminderd.

Eetlust, energie-inname en voedselkeuze

Semaglutide verlaagde in vergelijking tot placebo de energie-inname van 3 opeenvolgende *ad libitum* maaltijden met 18-35%. Dit werd ondersteund door een semaglutide-geïnduceerde eetlustonderdrukking in nuchtere staat evenals postprandiaal, verbeterde zelfbeheersing bij het eten, minder verlangen naar voedsel en een relatief lagere voorkeur voor vetrijk voedsel.

Nuchtere en postprandiale lipiden

In vergelijking tot placebo verlaagde semaglutide de nuchtere triglyceride en 'very low density'-lipoproteïne (VLDL)-cholesterolconcentraties met respectievelijk 12% en 21%. De postprandiale triglyceride- en VLDL-cholesterolrespons op een vetrijke maaltijd was verlaagd met > 40%.

Hartelektrofysiologie (QTc)

Het effect van semaglutide op cardiale repolarisatie werd getest in een grondige QTc-studie. Semaglutide verlengde de QTc-intervallen niet bij dosisniveaus tot 1,5 mg bij steady state.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Verbetering van glykemische controle, reductie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, gewichtsverlies en reductie van het risico op progressie van chronische nieraandoeningen zijn een integraal onderdeel van de behandeling van diabetes mellitus type 2.

De werkzaamheid en veiligheid van semaglutide 0,5 mg en 1 mg eenmaal per week werden geëvalueerd in zes gerandomiseerde, gecontroleerde fase 3a-studies bij 7.215 patiënten met diabetes mellitus type 2 (4.107 behandeld met semaglutide). Vijf studies (SUSTAIN 1–5) hadden als primaire doelstelling het bepalen van de glykemische werkzaamheid, terwijl van één studie (SUSTAIN 6) de primaire doelstelling cardiovasculaire uitkomst was.

De werkzaamheid en veiligheid van semaglutide 2 mg eenmaal per week werden geëvalueerd in een fase 3b-studie (SUSTAIN FORTE) bij 961 patiënten.

Daarnaast werd een fase 3b-studie (SUSTAIN 7) bij 1.201 patiënten uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid te vergelijken van semaglutide 0,5 mg en 1 mg eenmaal per week met respectievelijk dulaglutide 0,75 mg en 1,5 mg eenmaal per week. Een fase 3b-studie (SUSTAIN 9) werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van semaglutide te onderzoeken als aanvulling op behandeling met SGLT2-remmers.

Behandeling met semaglutide liet een blijvende, statistisch superieure en klinisch belangrijke afname zien van HbA_{1c} en lichaamsgewicht gedurende 2 jaar ten opzichte van placebo en actieve controlebehandeling (sitagliptine, insuline glargine, exenatide (verlengde afgifte) en dulaglutide).

De werkzaamheid van semaglutide werd niet beïnvloed door leeftijd, geslacht, ras, etniciteit, BMI en lichaamsgewicht (kg) bij de start van de behandeling, duur van de diabetes en mate van nierinsufficiëntie.

De resultaten zijn gericht op de behandelingsperiode bij alle gerandomiseerde patiënten (analyses gebaseerd op *mixed models for repeated measurements* of meervoudige imputatie).

Daarnaast werd een fase-3b-studie (SUSTAIN 11) uitgevoerd om het effect van semaglutide versus insuline aspart te onderzoeken, beiden als aanvulling op metformine en geoptimaliseerde insuline glargine (100 eenheden/ml).

Er werd een fase-3b nieruitkomstenstudie (FLOW) uitgevoerd met 3.533 patiënten om het effect van semaglutide 1 mg eenmaal per week versus placebo op de progressie van nierinsufficiëntie in patiënten met diabetes type 2 en chronische nieraandoeningen te onderzoeken.

Er werd een fase 3b-functionele-capaciteitsstudie (STRIDE) uitgevoerd met 792 patiënten om het effect van semaglutide 1 mg eenmaal per week versus placebo bij patiënten met diabetes type 2 en perifeer arterieel vaatlijden te onderzoeken.

Hieronder vindt u gedetailleerde informatie.

SUSTAIN 1 – Monotherapie

In een 30-weken durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werden 388 patiënten met onvoldoende glykemische controle door middel van dieet en lichaamsbeweging, gerandomiseerd naar semaglutide 0,5 mg of semaglutide 1 mg eenmaal per week of naar placebo.

Tabel 2 SUSTAIN 1: resultaten op week 30

	Semaglutide 0,5 mg	Semaglutide 1 mg	Placebo
'Intention to treat' (ITT)-populatie (n)	128	130	129
HbA_{1c} (%)			
Uitgangswaarde (gemiddeld)	8,1	8,1	8,0
Verandering t.o.v. uitgangswaarde op week 30	-1,5	-1,6	0
Vershil t.o.v. placebo [95%-BI]	-1,4 [-1,7, -1,1] ^a	-1,5 [-1,8, -1,2] ^a	-
Patiënten die een HbA_{1c} < 7% bereikten	74	72	25
Nuchtere plasmaglucoze (FPG) (mmol/l)			
Uitgangswaarde (gemiddeld)	9,7	9,9	9,7
Verandering t.o.v. uitgangswaarde op week 30	-2,5	-2,3	-0,6
Lichaamsgewicht (kg)			
Uitgangswaarde (gemiddeld)	89,8	96,9	89,1
Verandering t.o.v. uitgangswaarde op week 30	-3,7	-4,5	-1,0
Vershil t.o.v. placebo [95%-BI]	-2,7 [-3,9, -1,6] ^a	-3,6 [-4,7, -2,4] ^a	-

^ap < 0,0001 (2-zijdig) voor superioriteit

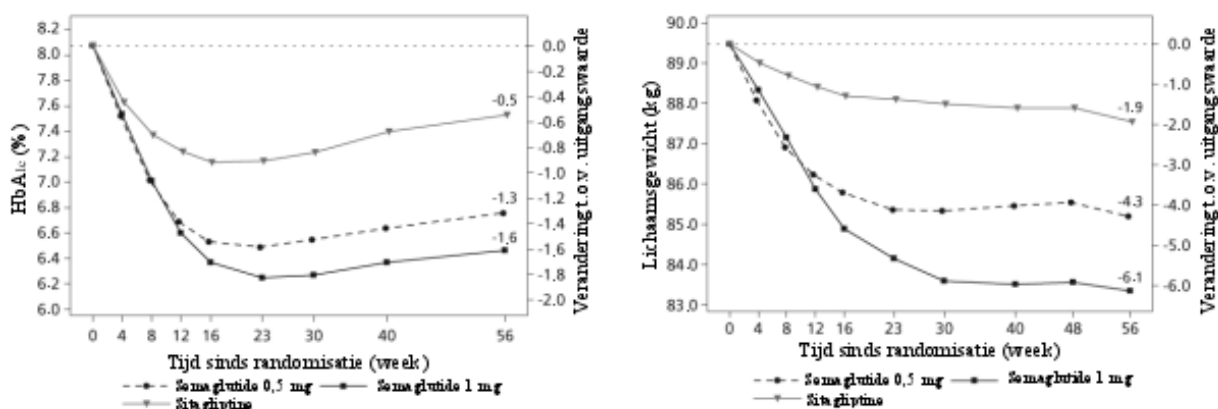
SUSTAIN 2 – semaglutide versus sitagliptine, beide in combinatie met 1–2 orale antidiabetica (metformine en/of thiazolidinedionen)

In een actief gecontroleerde, dubbelblinde studie van 56 weken werden 1.231 patiënten gerandomiseerd naar *semaglutide* 0,5 mg eenmaal per week, *semaglutide* 1 mg eenmaal per week of *sitagliptine* 100 mg eenmaal daags, allemaal in combinatie met metformine (94%) en/of thiazolidinedionen (6%).

Tabel 3 SUSTAIN 2: resultaten op week 56

	Semaglutide 0,5 mg	Semaglutide 1 mg	Sitagliptine 100 mg
'Intention to treat' (ITT)-populatie (n)	409	409	407
HbA_{1c} (%)			
Uitgangswaarde (gemiddeld)	8,0	8,0	8,2
Verandering t.o.v. uitgangswaarde op week 56	-1,3	-1,6	-0,5
Vershil t.o.v. sitagliptine [95%-BI]	-0,8 [-0,9, -0,6] ^a	-1,1 [-1,2, -0,9] ^a	-
Patiënten die een HbA_{1c} < 7% bereikten	69	78	36
Nuchtere plasmagluucose (FPG) (mmol/l)			
Uitgangswaarde (gemiddeld)	9,3	9,3	9,6
Verandering t.o.v. uitgangswaarde op week 56	-2,1	-2,6	-1,1
Lichaamsgewicht (kg)			
Uitgangswaarde (gemiddeld)	89,9	89,2	89,3
Verandering t.o.v. uitgangswaarde op week 56	-4,3	-6,1	-1,9
Vershil t.o.v. sitagliptine [95%-BI]	-2,3 [-3,1, -1,6] ^a	-4,2 [-4,9, -3,5] ^a	-

^ap < 0,0001 (2-zijdig) voor superioriteit



Figuur 1 Gemiddelde verandering in HbA_{1c} (%) en lichaamsgewicht (kg) t.o.v. uitgangswaarde tot en met week 56

SUSTAIN 7 – semaglutide versus dulaglutide, beide in combinatie met metformine

In een 40-weeken durende open-labelstudie werden 1.201 patiënten op metformine 1:1:1 gerandomiseerd naar respectievelijk eenmaal per week semaglutide 0,5 mg, dulaglutide 0,75 mg, semaglutide 1 mg of dulaglutide 1,5 mg. De studie vergeleek 0,5 mg semaglutide met 0,75 mg dulaglutide en 1 mg semaglutide met 1,5 mg dulaglutide.

De meest frequente bijwerkingen waren gastro-intestinale aandoeningen. Deze traden op in dezelfde mate bij patiënten die semaglutide 0,5 mg (129 patiënten [43%]), semaglutide 1 mg (133 [44%]), en dulaglutide 1,5 mg (143 [48%]) kregen; minder patiënten hadden gastro-intestinale aandoeningen bij dulaglutide 0,75 mg (100 [33%]).

In week 40 was de toename in hartslag voor semaglutide (0,5 mg en 1 mg) en dulaglutide (0,75 mg en 1,5 mg) respectievelijk 2,4, 4,0, en 1,6, 2,1, slagen/ minuut.

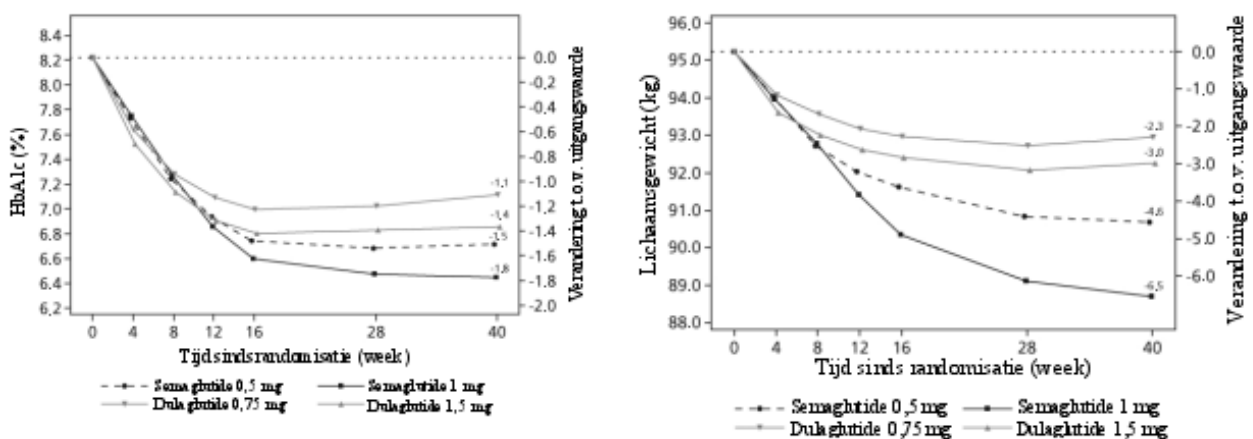
Tabel 4 SUSTAIN 7: resultaten op week 40

	Semaglutide 0,5 mg	Semaglutide 1 mg	Dulaglutide 0,75 mg	Dulaglutide 1,5 mg
'Intention to treat' (ITT)-populatie (n)	301	300	299	299
HbA_{1c} (%)				
Uitgangswaarde (gemiddeld)	8,3	8,2	8,2	8,2
Verandering t.o.v. uitgangswaarde op week 40	-1,5	-1,8	-1,1	-1,4
Vershil t.o.v. dulaglutide [95%-BI]	-0,4 ^b [-0,6, -0,2] ^a	-0,4 ^c [-0,6, -0,3] ^a	-	-
Patiënten (%) die een HbA_{1c} <7% bereikten	68	79	52	67
Nuchtere plasmagluucose (FPG) (mmol/l)				
Uitgangswaarde (gemiddeld)	9,8	9,8	9,7	9,6
Verandering t.o.v. uitgangswaarde op week 40	-2,2	-2,8	-1,9	-2,2
Lichaamsgewicht (kg)				
Uitgangswaarde (gemiddeld)	96,4	95,5	95,6	93,4
Verandering t.o.v. uitgangswaarde op week 40	-4,6	-6,5	-2,3	-3,0
Vershil t.o.v. dulaglutide [95%-BI]	-2,3 ^b [-3,0, -1,5] ^a	-3,6 ^c [-4,3, -2,8] ^a	-	-

^ap < 0,0001 (2-zijdig) voor superioriteit

^b semaglutide 0,5 mg versus dulaglutide 0,75 mg

^c semaglutide 1 mg versus dulaglutide 1,5 mg



Figuur 2 Gemiddelde verandering in HbA_{1c} (%) en lichaamsgewicht (kg) t.o.v. uitgangswaarde tot en met week 40

SUSTAIN 3 – semaglutide versus exenatide (verlengde afgifte), beide in combinatie met metformine of metformine met sulfonyleureumderivaat

In een open-labelstudie van 56 weken werden 813 patiënten die alleen metformine (49%), metformine met sulfonyleureumderivaat (45%) of overig (6%) gebruikten, gerandomiseerd naar semaglutide 1 mg of exenatide (verlengde afgifte) 2 mg eenmaal per week.

Tabel 5 SUSTAIN 3: resultaten op week 56

	Semaglutide 1 mg	Exenatide (verlengde afgifte) 2 mg
'Intention to treat' (ITT)-populatie (n)	404	405
HbA_{1c} (%)		
Uitgangswaarde (gemiddeld)	8,4	8,3
Verandering t.o.v. uitgangswaarde op week 56	-1,5	-0,9
Verskil t.o.v. exenatide [95%-BI]	-0,6 [-0,8, -0,4] ^a	-
Patiënten die een HbA_{1c} < 7% bereikten	67	40
Nuchtere plasmagluucose (FPG) (mmol/l)		
Uitgangswaarde (gemiddeld)	10,6	10,4
Verandering t.o.v. uitgangswaarde op week 56	-2,8	-2,0
Lichaamsgewicht (kg)		
Uitgangswaarde (gemiddeld)	96,2	95,4
Verandering t.o.v. uitgangswaarde op week 56	-5,6	-1,9
Verskil t.o.v. exenatide [95%-BI]	-3,8 [-4,6, -3,0] ^a	-

^ap < 0,0001 (2-zijdig) voor superioriteit

SUSTAIN 4 – semaglutide versus insuline glargine, beide in combinatie met 1–2 orale antidiabetica geneesmiddelen (metformine of metformine en sulfonylureumderivaat).

In een 30-weken durende vergelijkende open-labelstudie werden 1.089 patiënten gerandomiseerd naar semaglutide 0,5 mg eenmaal per week, semaglutide 1 mg eenmaal per week of insuline glargine eenmaal daags tegen een achtergrond van metformine (48%) of metformine en sulfonylureumderivaat (51%).

Tabel 6 SUSTAIN 4: resultaten op week 30

	Semaglutide 0,5 mg	Semaglutide 1 mg	Insuline glargine
'Intention to treat' (ITT)-populatie (n)	362	360	360
HbA_{1c} (%)			
Uitgangswaarde (gemiddeld)	8,1	8,2	8,1
Verandering t.o.v. uitgangswaarde op week 30	-1,2	-1,6	-0,8
Vershil t.o.v. insuline glargine [95%-BI]	-0,4 [-0,5, -0,2] ^a	-0,8 [-1,0, -0,7] ^a	-
Patiënten die een HbA_{1c} < 7% bereikten	57	73	38
Nuchtere plasmaglucoze (FPG) (mmol/l)			
Uitgangswaarde (gemiddeld)	9,6	9,9	9,7
Verandering t.o.v. uitgangswaarde op week 30	-2,0	-2,7	-2,1
Lichaamsgewicht (kg)			
Uitgangswaarde (gemiddeld)	93,7	94,0	92,6
Verandering t.o.v. uitgangswaarde op week 30	-3,5	-5,2	+1,2
Vershil t.o.v. insuline glargine [95%-BI]	-4,6 [-5,3, -4,0] ^a	-6,34 [-7,0, -5,7] ^a	-

^ap < 0,0001 (2-zijdig) voor superioriteit

SUSTAIN 5 – semaglutide versus placebo, beide in combinatie met basale insuline

In een 30-weken durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werden 397 patiënten met onvoldoende glykemische controle door middel van basale insuline met of zonder metformine, gerandomiseerd naar semaglutide 0,5 mg eenmaal per week, semaglutide 1 mg eenmaal per week of naar placebo.

Tabel 7 SUSTAIN 5: resultaten op week 30

	Semaglutide 0,5 mg	Semaglutide 1 mg	Placebo
'Intention to treat' (ITT)-populatie (n)	132	131	133
HbA_{1c} (%)			
Uitgangswaarde (gemiddeld)	8,4	8,3	8,4
Verandering t.o.v. uitgangswaarde op week 30	-1,4	-1,8	-0,1
Vershil t.o.v. placebo [95%-BI]	-1,4 [-1,6, -1,1] ^a	-1,8 [-2,0, -1,5] ^a	-
Patiënten die een HbA_{1c} < 7% bereikten	61	79	11
Nuchtere plasmagluucose (FPG) (mmol/l)			
Uitgangswaarde (gemiddeld)	8,9	8,5	8,6
Verandering t.o.v. uitgangswaarde op week 30	-1,6	-2,4	-0,5
Lichaamsgewicht (kg)			
Uitgangswaarde (gemiddeld)	92,7	92,5	89,9
Verandering t.o.v. uitgangswaarde op week 30	-3,7	-6,4	-1,4
Vershil t.o.v. placebo [95%-BI]	-2,3 [-3,3, -1,3] ^a	-5,1 [-6,1, -4,0] ^a	-

^ap < 0,0001 (2-zijdig) voor superioriteit

SUSTAIN FORTE – semaglutide 2 mg versus semaglutide 1 mg

In een 40-weeken durende, dubbelblinde studie werden 961 patiënten met onvoldoende glykemische controle door middel van metformine met of zonder sulfonyleureumderivaat, gerandomiseerd naar semaglutide 2 mg eenmaal per week of semaglutide 1 mg eenmaal per week.

Behandeling met semaglutide 2 mg resulteerde in een statistisch superieure verlaging van HbA_{1c} na 40 weken behandeling vergeleken met semaglutide 1 mg.

Tabel 8 SUSTAIN FORTE: resultaten in week 40

	Semaglutide 1 mg	Semaglutide 2 mg
'Intention to treat' (ITT)-populatie (n)	481	480
HbA1c (%)		
Uitgangswaarde (gemiddeld)	8,8	8,9
Verandering t.o.v. uitgangswaarde in week 40	-1,9	-2,2
Vershil t.o.v. semaglutide 1 mg [95%-BI]	-	-0,2 [-0,4, -0,1] ^a
Patiënten (%) die een HbA_{1c} < 7% bereikten	58	68
Nuchtere plasmagluucose (FPG) (mmol/l)		
Uitgangswaarde (gemiddeld)	10,9	10,7
Verandering t.o.v. uitgangswaarde in week 40	-3,1	-3,4
Lichaamsgewicht (kg)		
Uitgangswaarde (gemiddeld)	98,6	100,1
Verandering t.o.v. uitgangswaarde in week 40	-6,0	-6,9
Vershil t.o.v. semaglutide 1 mg [95%-BI]		-0,9 [-1,7, -0,2] ^b

^a $p < 0,001$ (2-zijdig) voor superioriteit

^b $p < 0,05$ (2-zijdig) voor superioriteit

SUSTAIN 9 – semaglutide versus placebo als aanvulling op SGLT2-remmer ± metformine of SU

In een 30-weken durende dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werden 302 patiënten die onvoldoende onder controle waren met SGLT2-remmer met of zonder metformine of sulfonyleureumderivaat, gerandomiseerd naar semaglutide 1 mg eenmaal per week of placebo.

Tabel 9 SUSTAIN 9: resultaten op week 30

	Semaglutide 1 mg	Placebo
'Intention to treat' (ITT)-populatie (n)	151	151
HbA1c (%)		
Uitgangswaarde (gemiddeld)	8,0	8,1
Verandering t.o.v. uitgangswaarde op week 30	-1,5	-0,1
Vershil t.o.v. placebo [95% BI]	-1,4 [-1,6, -1,2] ^a	-
Patiënten (%) die een HbA_{1c} < 7% bereikten	78,7	18,7
Nuchtere plasmaglucoze (FPG) (mmol/l)		
Uitgangswaarde (gemiddeld)	9,1	8,9
Verandering t.o.v. uitgangswaarde op week 30	-2,2	0,0
Lichaamsgewicht (kg)		
Uitgangswaarde (gemiddeld)	89,6	93,8
Verandering t.o.v. uitgangswaarde op week 30	-4,7	-0,9
Vershil t.o.v. placebo [95%-BI]	-3,8 [-4,7, -2,9] ^a	-

^ap < 0,0001 (2-zijdig) voor superioriteit, aangepast met betrekking tot multipliciteit op basis van hiërarchische testen van de HbA_{1c}-waarde en lichaamsgewicht

SUSTAIN 11 - semaglutide versus insuline aspart als aanvulling op insuline glargine + metformine

In een 52-weeken durende open-labelstudie werden 1.748 patiënten met onvoldoende geregleerde diabetes type 2 na een aanloopperiode van 12 weken behandeling met insuline glargine en metformine in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar of semaglutide eenmaal per week (0,5 mg of 1,0 mg) of insuline aspart driemaal daags. De geïncludeerde populatie had een gemiddelde diabetesduur van 13,4 jaar en een gemiddelde HbA_{1c} van 8,6%, met een target-HbA_{1c} van 6,5-7,5%.

Behandeling met semaglutide resulteerde in daling van HbA_{1c} in week 52 (-1,5% voor semaglutide versus -1,2% voor insuline aspart).

Het aantal ernstige hypoglykemie-episoden in beide behandelarmen was laag (4 episoden met semaglutide versus 7 episoden met insuline aspart).

Het gemiddeld lichaamsgewicht bij aanvang van de studie werd lager met semaglutide (-4,1 kg) en hoger met insuline aspart (+2,8 kg). Het geschat behandelverschil was -6,99 kg (95% BI -7,41 tot -6,57) in week 52.

Combinatie met sulfonyleureumderivaten als monotherapie

In SUSTAIN 6 (zie subsectie "Cardiovasculaire ziekten") werden 123 patiënten bij aanvang van de studie behandeld met sulfonyleureum derivaat als monotherapie. Het HbA_{1c} bij aanvang van de studie was 8,2%, 8,4% en 8,4% voor respectievelijk semaglutide 0,5 mg, semaglutide 1 mg en placebo. Op week 30 was de verandering in het HbA_{1c} -1,6%, -1,5% en 0,1% voor respectievelijk semaglutide 0,5 mg, semaglutide 1 mg en placebo.

Combinatie met mix-insuline ± 1-2 OAD's

In SUSTAIN 6 (zie subsectie "Cardiovasculaire ziekten") werden 867 patiënten bij aanvang van de studie behandeld met mix-insuline (met of zonder OAD's). Het HbA_{1c} bij aanvang van de studie was 8,8%, 8,9% en 8,9% voor respectievelijk semaglutide 0,5 mg, semaglutide 1 mg en placebo. Op week 30 was de verandering in het HbA_{1c} -1,3%, -1,8% en -0,4% voor respectievelijk semaglutide 0,5 mg, semaglutide 1 mg en placebo.

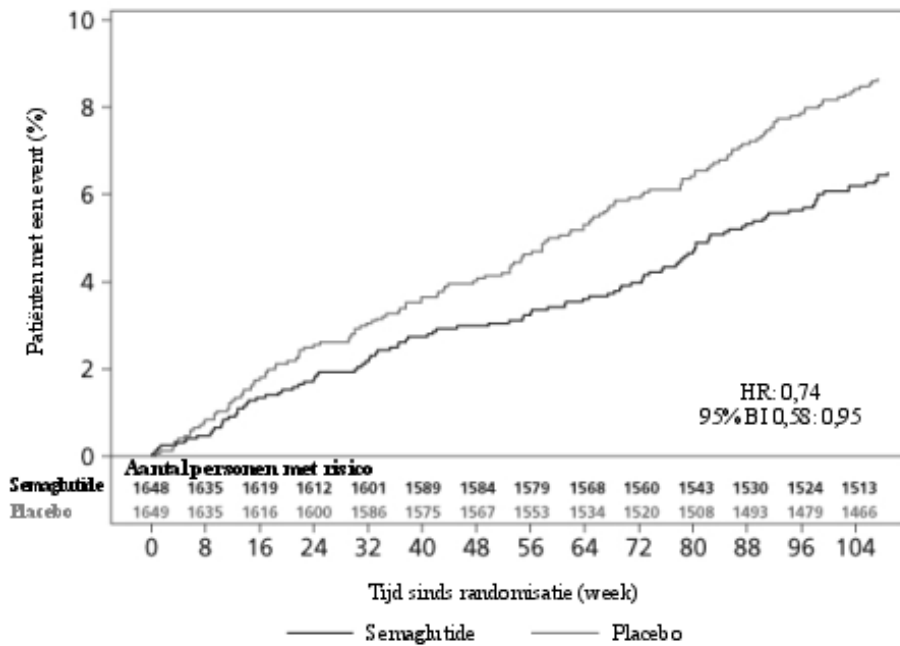
Cardiovasculaire ziekten

In een 104-weeken durende, dubbelblinde studie (SUSTAIN 6) werden 3.297 patiënten met diabetes mellitus type 2 en hoog cardiovasculair risico gerandomiseerd naar ofwel semaglutide 0,5 mg eenmaal per week, semaglutide 1 mg eenmaal per week of naar placebo als aanvulling op de standaardbehandeling en vervolgens gedurende 2 jaar gevolgd. In totaal heeft 98% van de patiënten de studie voltooid en was aan het eind van de studie de vitale status van 99,6% van de patiënten bekend.

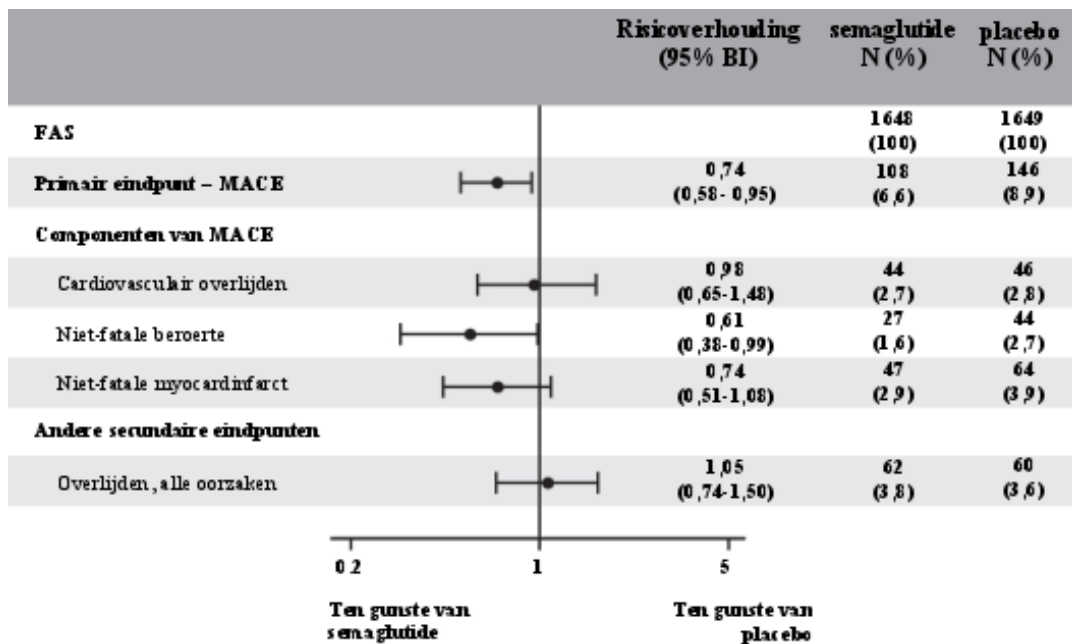
De studiepopulatie was als volgt naar leeftijd verdeeld: 1.598 patiënten (48,5%) ≥ 65 jaar, 321 (9,7%) ≥ 75 jaar en 20 (0,6%) ≥ 85 jaar. Van de studiepopulatie hadden 2.358 patiënten een normale nierfunctie of milde nierinsufficiëntie, 832 patiënten hadden matig ernstige nierinsufficiëntie en 107 patiënten hadden ernstige nierinsufficiëntie of nierfalen (ESRD). Van de patiënten was 61% man, de gemiddelde leeftijd was 65 jaar en de gemiddelde BMI was 33 kg/m². De gemiddelde duur van diabetes was 13,9 jaar.

Het primaire eindpunt was de tijd vanaf randomisatie tot het eerste optreden van een ernstig cardiovasculair event (*major adverse cardiovascular events* - MACE): cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte.

Het totale aantal eindpunten van de primaire component MACE was 254, waarvan 108 (6,6%) met semaglutide en 146 (8,9%) met placebo. Zie figuur 4 voor de resultaten van primaire en secundaire cardiovasculaire eindpunten. Behandeling met semaglutide resulteerde in een risicoreductie van 26% in de primaire samengestelde uitkomst van cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte. Het totale aantal cardiovasculaire sterfgevallen, niet-fatale myocardinfarcten en niet-fatale beroerten was respectievelijk 90, 111 en 71, waarvan respectievelijk 44 (2,7%), 47 (2,9%) en 27 (1,6%) met semaglutide (figuur 4). De risicoreductie van de primaire samengestelde uitkomst was voornamelijk het gevolg van reducties van het aantal niet-fatale beroerten (39%) en van het aantal niet-fatale myocardinfarcten (26%) (figuur 3).



Figuur 3 Kaplan-Meier-plot van tijd tot eerste optreden van de samengestelde uitkomst: cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte (SUSTAIN 6)



Figuur 4 Forestplot: analyses van de tijd tot eerste optreden van de samengestelde uitkomst, de componenten daarvan en alle oorzaken van overlijden (SUSTAIN 6)

Er waren 158 events van nieuwe of verergerende nefropathie. De risicoverhouding [95%-BI] voor tijd tot nefropathie (ontstaan van persistente macroalbuminurie, persistente verdubbeling van serumcreatinine, noodzaak tot chronische nierfunctievervangende therapie en overlijden door nierziekte) was 0,64 [0,46; 0,88], voornamelijk gedreven door het ontstaan van persistente macroalbuminurie.

In een 52-weeken durende, dubbelblinde studie (STRIDE, NCT04560998) werden 792 patiënten met diabetes mellitus type 2 en PAD (*peripheral artery disease* – perifeer arterieel vaatlijden) met claudicatio intermittens Fontaine stadium Ila gerandomiseerd naar ofwel semaglutide 1 mg eenmaal per week of naar placebo als aanvulling op de standaardbehandeling. Het primaire eindpunt was verandering van uitgangswaarde tot week 52 in maximale loopafstand tijdens een test op een loopband met constante belasting. De bevestigende secundaire eindpunten waren verandering in VasculoL-6 (*Vascular Quality of Life Questionnaire-6*)-score van uitgangswaarde tot week 52 en verandering in pijnvrije loopafstand van uitgangswaarde tot week 52. VasculoL-6 is een vragenlijst die de aspecten pijn, sociale en emotionele impact, en activiteitsbeperkingen omvat. De scores variëren van 6 tot 24, waarbij hogere scores wijzen op een betere gezondheidstoestand. De gemiddelde leeftijd van de studiepopulatie was 67 jaar, en 75,4% van de patiënten was man. De gemiddelde BMI was 29,6 kg/m² en de gemiddelde diabetesduur was 13,3 jaar.

In de STRIDE-studie resulteerde behandeling met semaglutide 1 mg eenmaal per week in een statistisch significante verbetering van de functionele capaciteitsuitkomsten (maximale loopafstand, pijnvrije loopafstand) en statistisch significante verbetering in door de patiënt gemelde symptomen en

impact van claudicatio intermittens (VasculoQoL-6-totaalscore) in week 52 vergeleken met placebo. De relatieve verbetering van 13% vertegenwoordigt een mediane verandering in maximale loopafstand van 26 meter op een loopband met constante belasting [12 – 41] 95%-BI (tabel 10).

Tabel 10: Functionele capaciteitsuitkomst en VasculoQoL-6 totaal score uit STRIDE

'Intention to treat' (ITT) ^a	Ozempic N = 396	Placebo N = 396
Maximale loopafstand (meters)		
Week 52		
Uitgangswaarde ^b gemiddeld	184,50	185,75
Verhouding t.o.v. gemiddelde uitgangswaarde	1,21	1,08
Behandelingsratio (HL-schatting) [95%-BI] ^c	1,13 [1.056, 1.211]*	
Patiënten (%) met betekenisvolle 'within patient'-verandering ^d	49,1	35,1
Pijnvrije loopafstand (meters), week 52		
Uitgangswaarde ^b gemiddeld	119,00	109,00
Verhouding t.o.v. gemiddelde uitgangswaarde	1,21	1,10
Behandelingsratio (HL-schatting) [95%-BI] ^c	1,11 [1.033, 1.197]*	
VasculoQoL-6 totaal score, week 52		
Uitgangswaarde gemiddeld	15,0	15,0
Verandering t.o.v. gemiddelde uitgangswaarde	2,0	1,0
Behandelingsverschil (HL-schatting) [95%-BI] ^c	1,00 [0.478, 1.518]*	

HL = Hodges-Lehmann-schatting van locatieverschuiwing (mediaan van alle gepaarde verschillen tussen semaglutide en placebo); BI = betrouwbaarheidsinterval; PAD = *Peripheral Artery Disease* – perifere arterieel vaatlijden.

^a De 'intention to treat' (ITT)-populatie omvat alle gerandomiseerde patiënten. Ontbrekende gegevens in week 52 als gevolg van overlijden of lichamelijk onvermogen om loopbandbeoordelingen uit te voeren, werden afgehandeld met gebruik van samengestelde strategie. Om andere redenen ontbrekende gegevens bij post-uitgangswaardebezoeken werden geïmputeerd met behulp van meervoudige imputatie binnen groepen gedefinieerd door gerandomiseerde behandeling en voltooiingsstatus in week 52.

^b Uitgangswaarde was gedefinieerd als het gemiddelde van de loopafstand verricht tijdens het uitgangswaarde-bezoek (week 0).

^c 95%-BI's werden geschat met de Hodges-Lehmann methode.

* $p < 0,05$ (tweezijdig) voor superioriteit van semaglutide versus placebo verkregen uit de Wilcoxon-rangsomtest, aangepast voor multiplicititeit.

^d De betekenisvolle 'within patient'-verandering voor de maximale loopafstand in week 52 wordt gedefinieerd als een verbetering van ten minste 1,2 (20%) ten opzichte van de uitgangswaarde loopafstand. Deze schattingen zijn verkregen uit de anker-gebaseerde analyse, gebaseerd op 1-categorie-verbetering in de PGI-S (*Patient Global Impression of Severity*)-schaal. Het binaire eindpunt werd geanalyseerd met behulp van een logistisch regressiemodel met gerandomiseerde behandeling als een vaste factor.

Nieruitkomsten

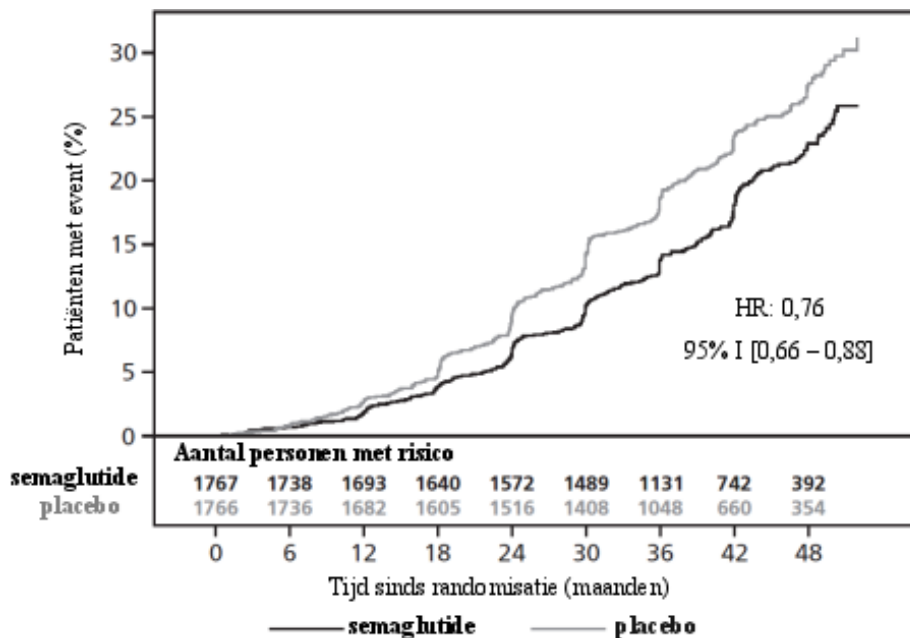
In een dubbelblinde nieruitkomstenstudie (FLOW) werden 3.533 patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronische nieraandoeningen met een eGRF van 50-75 ml/min/1,73 m² en UACR van > 300 en < 5000 mg/g, of een eGRF van 25-<50 ml/min/1,73 m² en UACR van > 100 en < 5000 mg/g gerandomiseerd naar ofwel semaglutide 1 mg eenmaal per week of gelijkend placebo in aanvulling op standaardbehandeling.

De studie werd voortijdig gestopt vanwege werkzaamheid na een geplande interim-analyse gebaseerd op een advies van de onafhankelijke commissie voor gegevensmonitoring. De mediane follow-upduur was 40,9 maanden.

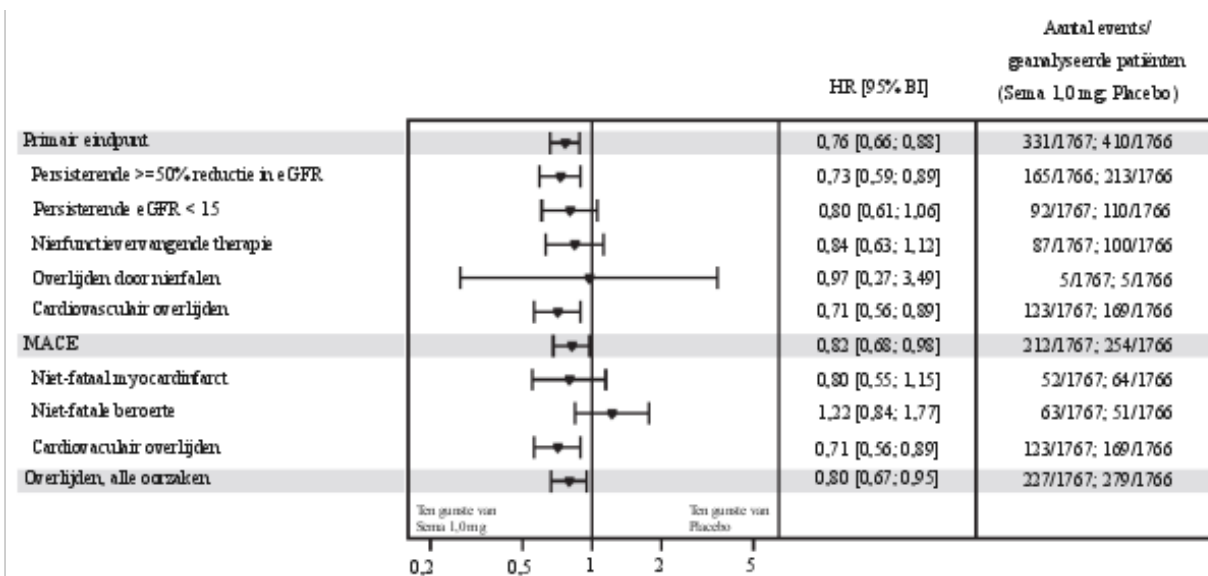
De gemiddelde leeftijd van de populatie was 66,6 jaar en 69,7% was man. De gemiddelde BMI bij de start van de studie was 32,0 kg/m². De gemiddelde duur van diabetes bij de start van de studie was 17,4 jaar en het gemiddelde HbA_{1c} was 7,8% (61,5 mmol/mol). Het gemiddelde eGRF bij de start van de studie was 47 ml/min/1,73 m² en de mediane AUCR was 568 mg/g. Bij de start van de studie werd ongeveer 95% van de patiënten behandeld met renine-angiotensine-aldosteron-systeemremmers en 16% met SGLT2-remmers.

Semaglutide was superieur ten opzichte van placebo, als toevoeging aan standaardbehandeling, in het eerste voorkomen van de samengestelde uitkomst: persisterende $\geq 50\%$ reductie van eGRF, begin van persisterende eGRF < 15 ml/min/1,73 m², start van chronische nierfunctievervangende therapie, overlijden door nierfalen of cardiovasculair overlijden met een hazard ratio van 0,76 [0,66; 0,88] 95% BI, corresponderend met een relatieve risicoreductie van 24% in de progressie van nierziekte (zie figuur 5). De afzonderlijke componenten van de primaire samengestelde uitkomst droegen bij aan het behandelingseffect, maar er waren weinig overlijdens door nierfalen (zie figuur 6).

Semaglutide toonde superioriteit ten opzichte van placebo, als toevoeging aan de standaardbehandeling, in het reduceren van de jaarlijkse veranderingssnelheid in eGRF met een geschat behandelverschil van 1,16 (ml/min/1,73 m²/jaar) [0,86; 1,47]_{95%} BI. De behandeling met semaglutide verbeterde de algehele overleving met een significante reductie in mortaliteit door alle oorzaken (*all cause mortality*) (zie figuur 6).



Figuur 5 Cumulatieve incidentie functie van tijd tot eerste optreden van de samengestelde uitkomst: begin van persistente reductie van eGFR $\geq 50\%$, begin van persistente eGFR < 15 ml/min/1,73 m², start van chronische nierfunctie vervangende therapie, overlijden door nierfalen of cardiovasculair overlijden (FLOW)



Figuur 6 Forestplot: analyse van de tijd tot eerste optreden van de samengestelde uitkomst en de componenten daarvan, eerste optreden van MACE en de componenten daarvan en alle oorzaken van overlijden (FLOW)

Lichaamsgewicht

Na één jaar van behandelen, werd bij meer patiënten op semaglutide 0,5 mg (46% en 13%) en 1 mg (52 – 62% en 21 – 24%) een gewichtsverlies van respectievelijk $\geq 5\%$ en $\geq 10\%$ bereikt dan bij patiënten op de actieve vergelijkende middelen sitagliptine (18% en 3%) en exenatide (verlengde afgifte) (17% en 4%).

In de 40 weken durende studie versus dulaglutide bereikte meer patiënten een gewichtsverlies van $\geq 5\%$ en $\geq 10\%$ met semaglutide 0,5 mg (44% en 14%) vergeleken met dulaglutide 0,75 mg (23% en 3%) en met semaglutide 1 mg (tot 63% en 27%) vergeleken met dulaglutide 1,5 mg (30% en 8%).

Er werd een significante en blijvende verlaging van het lichaamsgewicht ten opzichte van de uitgangswaarde waargenomen tot aan week 104 met semaglutide 0,5 mg en 1 mg versus placebo 0,5 mg en 1 mg, in aanvulling op de standaardbehandeling (respectievelijk -3,6 kg en -4,9 kg versus -0,7 kg en -0,5 kg) in SUSTAIN 6.

In de nieruitkomstenstudie FLOW resulteerde behandeling met semaglutide 1 mg in een blijvende reductie van het lichaamsgewicht na 104 weken versus placebo, als toevoeging aan de standaardbehandeling (-5,6 kg voor semaglutide en -1,4 kg voor placebo).

Bloeddruk

Significante dalingen in gemiddelde systolische bloeddruk werden waargenomen als semaglutide 0,5 mg (3,5-5,1 mmHg) en 1 mg (5,4-7,3 mmHg) werden gebruikt in combinatie met orale antidiabetica of basale insuline. Met betrekking tot de diastolische bloeddruk waren er geen significante verschillen tussen semaglutide en vergelijkende middelen. De waargenomen dalingen in systolische bloeddruk bij semaglutide 2 mg en 1 mg in week 40 waren respectievelijk 5,3 mmHg en 4,5 mmHg.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Ozempic in een of meerdere subgroepen van pediatriese patiënten met diabetes type 2 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriese gebruik).

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

Maximale concentratie werd 1 tot 3 dagen na toediening bereikt. Blootstelling bij steady state werd 4–5 weken na wekelijkse toediening bereikt. Bij patiënten met diabetes type 2 waren de gemiddelde concentraties bij steady state na subcutane toediening van 0,5 mg en 1 mg semaglutide respectievelijk ongeveer 16 nmol/l en 30 nmol/l. In de studie waarin semaglutide 1 mg en 2 mg werden vergeleken, waren de gemiddelde concentraties bij steady state respectievelijk 27 nmol/l en 54 nmol/l. De blootstelling aan semaglutide nam dosisproportioneel toe voor doses van 0,5 mg, 1 mg en 2 mg. Vergelijkbare blootstelling werd bereikt met subcutane toediening van semaglutide in de buik, de dij of de bovenarm. De absolute biologische beschikbaarheid van semaglutide na subcutane toediening bedroeg 89%.

Distributie

Het gemiddelde verdelingsvolume van semaglutide na subcutane toediening bij patiënten met diabetes type 2 was ongeveer 12,5 l. Semaglutide werd in grote mate gebonden aan plasma-albumine (> 99%).

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. De enzymneutrale endopeptidase (NEP) is naar verwachting betrokken bij de metabolisering van semaglutide.

Eliminatie

Uit een onderzoek met een enkelvoudige subcutane dosis van radioactief gemerkte semaglutide bleek dat de primaire eliminatieroutes van semaglutidemateriaal via urine en feces liepen; ongeveer 2/3 van het semaglutidemateriaal werd uitgescheiden in urine en ongeveer 1/3 in feces. Ongeveer 3% van de dosis werd via de urine als intacte semaglutide uitgescheiden. Bij patiënten met diabetes type 2 was de klaring van semaglutide ongeveer 0,05 l/u. Met een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 1 week, is semaglutide nog ongeveer 5 weken na de laatste dosis in de circulatie aanwezig.

Specifieke patiëntgroepen

Ouderen

Op basis van de gegevens van fase 3a-onderzoeken bij patiënten van 20–86 jaar, had leeftijd geen invloed op de farmacokinetiek van semaglutide.

Geslacht, ras en etniciteit

Geslacht, ras (blank, zwart of Afro-Amerikaans, Aziatisch) en etnische afkomst (hispanic of latino, niet-hispanic of -latino) hadden geen invloed op de farmacokinetiek van semaglutide.

Lichaamsgewicht

Lichaamsgewicht heeft invloed op de blootstelling aan semaglutide. Een hoger lichaamsgewicht resulteert in lagere blootstelling; een verschil van 20% in lichaamsgewicht tussen personen resulteert in een verschil in blootstelling van ongeveer 16%. Semaglutidedoses van 0,5 mg en 1 mg bieden adequate systemische blootstelling voor een lichaamsgewichtbereik van 40 kg tot 198 kg.

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 personen met een normale nierfunctie. Dit werd ook aangetoond voor personen met diabetes type 2 en met nierinsufficiëntie op basis van gegevens uit fase 3a-onderzoeken, hoewel de ervaring bij patiënten met nierfalen (ESRD) beperkt was.

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) ten opzichte van personen met een normale leverfunctie in een onderzoek met enkelvoudige dosis van 0,5 mg semaglutide.

Pediatrische patiënten

Semaglutide is niet onderzocht bij pediatriese patiënten.

Immunogeniciteit

De ontwikkeling van antilichamen tegen semaglutide bij behandeling met semaglutide 1 mg en 2,4 mg deed zich af en toe voor (zie rubriek 4.8) en deze antilichaamrespons leek geen invloed te hebben op de farmacokinetiek van semaglutide.

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 embryo-foetale 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 lange botten, ribben, wervels, staart, bloedvaten en hersenkamers. 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

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

Voor ingebruikname

Ozempic 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg en 2 mg
3 jaar

Na ingebruikname

Houdbaarheid na ingebruikname

Ozempic 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg en 2 mg (4 doses pennen)
6 weken

Ozempic 0,5 mg en 1 mg (8 doses pennen)
8 weken

Bewaren beneden 30°C of bewaren in de koelkast (2°C–8°C). Ozempic niet in de vriezer bewaren. Bewaar de pen wanneer deze niet wordt gebruikt met de pendop erop ter bescherming tegen licht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

Houd de pendop op de pen ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glaspatroon van 1,5 ml of 3 ml (type I-glas) aan het ene uiteinde gesloten met een rubberen zuiger (chlorobutyl) en aan het andere uiteinde met een aluminium dop met gelamineerde rubberen laag (broombutyl/polyisopreen). Het patroon is gemonteerd in een voorgevulde wegwerpen gemaakt van polypropyleen, polyoxymethyleen, polycarbonaat en acrylonitril-butadien-styreen.

Verpakkingsgrootten

Ozempic 0,25 mg oplossing voor injectie

Elke voorgevulde pen bevat 1,5 ml oplossing en levert 4 doses van 0,25 mg.
1 voorgevulde pen en 4 NovoFine Plus-naalden voor eenmalig gebruik

Ozempic 0,5 mg oplossing voor injectie

1,5 ml: Elke voorgevulde pen bevat 1,5 ml oplossing en levert 4 doses van 0,5 mg.
1 voorgevulde pen en 4 NovoFine Plus-naalden voor eenmalig gebruik
3 voorgevulde pennen en 12 NovoFine Plus-naalden voor eenmalig gebruik

3 ml: Elke voorgevulde pen bevat 3 ml oplossing en levert 4 doses van 0,5 mg.
1 voorgevulde pen en 4 NovoFine Plus-naalden voor eenmalig gebruik
3 voorgevulde pennen en 12 NovoFine Plus-naalden voor eenmalig gebruik

3 ml: Elke voorgevulde pen bevat 3 ml oplossing en levert 8 doses van 0,5 mg.
1 voorgevulde pen en 8 NovoFine Plus-naalden voor eenmalig gebruik

Ozempic 1 mg oplossing voor injectie

Elke voorgevulde pen bevat 3 ml oplossing en levert 4 doses van 1 mg.
1 voorgevulde pen en 4 NovoFine Plus-naalden voor eenmalig gebruik
3 voorgevulde pennen en 12 NovoFine Plus-naalden voor eenmalig gebruik

Elke voorgevulde pen bevat 3 ml oplossing en levert 8 doses van 1 mg.
1 voorgevulde pen en 8 NovoFine Plus-naalden voor eenmalig gebruik

Ozempic 2 mg oplossing voor injectie

Elke voorgevulde pen bevat 3 ml oplossing en levert 4 doses van 2 mg.
1 voorgevulde pen en 4 NovoFine Plus-naalden voor eenmalig gebruik
3 voorgevulde pennen en 12 NovoFine Plus-naalden voor eenmalig gebruik

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De patiënt moet aangeraden worden om na elke injectie de naald weg te gooien en de pen zonder injectienaald erop te bewaren. Zo worden verstopte naalden, besmetting, infectie, lekkage van de oplossing en onnauwkeurig doseren voorkomen.

De pen mag maar door één persoon worden gebruikt.
Ozempic mag niet gebruikt worden indien de oplossing niet helder en kleurloos, of nagenoeg kleurloos is.
Ozempic die bevroren is geweest, mag niet meer worden gebruikt.

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

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

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

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08 februari 2018
Datum van laatste verlenging: 21 september 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2026

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