

Ozempic

! M R (F)

Novo Nordisk

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 0,5 mg
(Klar och färglös eller nästan färglös lösning.)

Diabetesmedel, glukagonlik peptid-1-receptor (GLP-1) analoger

Aktiv substans:

Semaglutid

ATC-kod:

A10BJ06

Läkemedel från Novo Nordisk omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av
Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

Ozempic injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg och 2 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast för patienter med typ 2-diabetes som först provat metformin, sulfonureider eller insulin, eller där dessa inte är lämpliga.

Texten är baserad på produktresumé: 03/2024.

Indikationer

Ozempic är indicerat för behandling av vuxna med otillräckligt kontrollerad typ 2-diabetes mellitus som ett komplement till kost och motion

- som monoterapi när metformin anses olämpligt på grund av intolerans eller kontraindikationer
- som tillägg till andra läkemedel för behandling av diabetes.

För studieresultat vad gäller kombinationer, effekt på glykemisk kontroll och kardiovaskulära händelser, samt vilka populationer som studerats, se avsnitten Varningar och Försiktighet, Interaktioner och Farmakodynamik.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Dosering

Dosering

Startdosen är 0,25 mg semaglutid en gång i veckan. Efter 4 veckor ska dosen ökas till 0,5 mg en gång i veckan. Efter minst 4 veckor med en dos på 0,5 mg en gång i veckan, kan dosen ökas till 1 mg en gång i veckan för att ytterligare förbättra den glykemiska

kontrollen. Efter minst 4 veckor med en dos på 1 mg en gång i veckan, kan dosen ökas till 2 mg en gång i veckan för att ytterligare förbättra den glykemiska kontrollen.

Semaglutid 0,25 mg är inte en underhållsdos. Veckodoser över 2mg rekommenderas inte.

När Ozempic används som tillägg till befintlig metformin- och/eller tiazolidinedionbehandling eller till en natriumglukoskotransportör 2 (SGLT2)-hämmare, kan den aktuella dosen av metformin och/eller tiazolidinedion eller SGLT2-hämmaren behållas oförändrad.

När Ozempic används som tillägg till befintlig behandling med sulfonureid eller insulin, bör man överväga att minska dosen av sulfonureid eller insulin för att reducera risken för hypoglykemi (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

Egna kontroller av blodglukos krävs inte för att justera dosen av Ozempic. Egna kontroller av blodglukos är nödvändigt för att justera dosen av sulfonureid och insulin, särskilt när Ozempic initieras och insulin minskas. Ett stegvist tillvägagångssätt rekommenderas beträffande sänkning av insulindosen.

Missad dos

Om en dos missas ska den administreras så fort som möjligt och inom 5 dagar efter den missade dosen. Om det har gått mer än 5 dagar, ska den missade dosen hoppas över och nästa dos ska administreras nästa ordinarie schemalagda dag. I båda fallen kan patienterna återgå till sitt ordinarie schema med dosering en gång i veckan.

Ändring av doseringsdagen

Det går att byta dag för den veckovisa administreringen om det behövs, förutsatt att det går minst 3 dagar (>72 timmar) mellan två doser. När en ny doseringsdag valts kan den veckovisa doseringen fortsätta.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs på grund av ålder. Erfarenheten från behandling av patienter ≥ 75 år är begränsad (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lindrig, måttlig eller svår nedsättning av njurfunktionen. Erfarenheten från användning av semaglutid hos patienter med svår nedsättning av njurfunktionen är begränsad. Semaglutid rekommenderas inte till patienter med terminal njursjukdom (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion. Erfarenheten från användning av semaglutid hos patienter med svår nedsättning av leverfunktion är begränsad. När dessa patienter behandlas med semaglutid ska för siktighet vidtas (se avsnitt Farmakokinetik).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för semaglutid hos barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Subkutan användning

Ozempic ska injiceras subkutant i buken, låret eller överarmen. Injektionsstället kan ändras utan att dosen behöver justeras. Ozempic ska inte ges intravenöst eller intramuskulärt.

Ozempic ska administreras en gång i veckan vid valfri tidpunkt, med eller utan måltid.

Ytterligare information om administrering finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och batchnummer dokumenteras.

Allmänt

Semaglutid ska inte användas till patienter med typ 1-diabetes mellitus eller vid behandling av diabetesketoacidosis. Semaglutid är ingen ersättning för insulin. Diabetesketoacidosis har rapporterats hos insulinberoende patienter som hastigt avbrutit eller minskat dosen insulin när behandling med en GLP-1-receptoragonist inletts (se avsnitt Dosering).

Det finns ingen erfarenhet från patienter med kronisk hjärtinsufficiens NYHA-klass IV och semaglutid rekommenderas därför inte till dessa patienter.

Effekter på magtarmkanalen

Användning av GLP-1-receptoragonister kan vara förknippad med gastrointestinala biverkningar. Detta bör tas i beaktande vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion eftersom illamående, kräkningar och diarré kan orsaka dehydrering vilket i sin tur kan leda till en försämring av njurfunktionen (se avsnitt Biverkningar).

Akut pankreatit

Akut pankreatit har observerats vid användning av GLP-1-receptoragonister. Patienter bör informeras om de karakteristiska symtomen på akut pankreatit. Vid misstänkt pankreatit ska behandlingen med semaglutid upphöra. Om pankreatit fastställs, ska semaglutid inte sättas in igen. För patienter med tidigare pankreatit ska försiktighet vidtas.

Hypoglykemi

Patienter som behandlas med semaglutid i kombination med en sulfonureid eller insulin kan löpa ökad risk för hypoglykemi. Risken för hypoglykemi kan minskas genom att dosen sulfonureid eller insulin sänks när behandling med semaglutid sätts in (se avsnitt Biverkningar).

Diabetesretinopati

Hos patienter med diabetesretinopati som behandlas med insulin och semaglutid har en ökad risk för att utveckla komplikationer av diabetesretinopati observerats (se avsnitt Biverkningar).

Försiktighet ska vidtas när semaglutid används till patienter med diabetesretinopati som behandlas med insulin. Dessa patienter bör övervakas noga och behandlas enligt kliniska riktlinjer. En snabb

förbättring av glukoskontrollen har förknippats med en tillfällig försämring av diabetesretinopati, men andra mekanismer kan inte uteslutas.

Det finns ingen erfarenhet av semaglutid 2 mg hos patienter med typ 2-diabetes med okontrollerad eller potentiellt instabil diabetesretinopati. Semaglutid 2 mg rekommenderas därför inte till dessa patienter.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Semaglutid fördröjer magsäckens tömning och har potential att påverka absorptionshastigheten för perorala läkemedel som administreras samtidigt. Semaglutid ska användas med försiktighet hos patienter som får perorala läkemedel som kräver snabb gastrointestinal absorption.

Paracetamol

Semaglutid fördröjer magsäckens tömningshastighet enligt en bedömning av farmakokinetiken för paracetamol under ett standardiserat måltidstest. $AUC_{0-60 \text{ min}}$ och C_{max} för paracetamol minskade med 27 % respektive 23 % efter samtidig användning av semaglutid 1 mg. Den totala exponeringen för paracetamol ($AUC_{0-5 \text{ tim}}$) påverkades inte. Ingen kliniskt relevant effekt på magsäckens tömningshastighet observerades med semaglutid 2,4 mg efter 20 veckors administrering av semaglutid, troligen på grund av toleranseffekt. Ingen dosjustering av paracetamol är nödvändig vid administrering med semaglutid.

Perorala preventivmedel

Semaglutid förväntas inte minska effekten av perorala preventivmedel eftersom semaglutid inte ändrade den totala exponeringen för etinylestradiol eller levonorgestrel till en kliniskt relevant nivå när ett peroralt kombinationspreventivmedel (0,03 mg etinylestradiol/0,15 mg levonorgestrel) administrerades samtidigt som semaglutid. Exponering för etinylestradiol påverkades inte. En ökning på 20 % observerades för levonorgestrelexponering vid steady state. $C_{\max}$ påverkades inte för någon av substanserna.

Atorvastatin

Semaglutid ändrade inte den totala exponeringen för atorvastatin efter administrering av en engångsdos av atorvastatin (40 mg). Atorvastatin $C_{\max}$ minskade med 38 %. Detta bedömdes inte vara kliniskt relevant.

Digoxin

Semaglutid ändrade inte den totala exponeringen eller $C_{\max}$ för digoxin efter en engångsdos av digoxin (0,5 mg).

Metformin

Semaglutid ändrade inte den totala exponeringen eller $C_{\max}$ för metformin efter en dosering på 500 mg två gånger dagligen under 3,5 dagar.

Warfarin och andra kumarinderivat

Semaglutid ändrade inte den totala exponeringen eller $C_{\max}$ för R- och S-warfarin efter en engångsdos av warfarin (25 mg), och de

farmakodynamiska effekterna av warfarin uppmätta med Internationell Normaliserad Kvot (INR) påverkades inte på ett kliniskt relevant sätt. Fall av minskat INR har dock rapporterats vid samtidig användning av acenokumarol och semaglutid. Vid initiering av semaglutidbehandling till patienter som får warfarin eller andra kumarinderivat rekommenderas frekvent kontroll av INR-värdet.

Graviditet

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor rekommenderas att använda en preventivmetod när de behandlas med semaglutid.

Graviditet

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Det finns begränsad mängd data från användningen av semaglutid hos gravida kvinnor. Därför ska semaglutid inte användas under graviditet. Om en patient önskar bli gravid eller en graviditet inträffar, ska semaglutid sättas ut. Semaglutid ska sättas ut minst 2 månader före en planerad graviditet på grund av den långa halveringstiden.

Amning

Hos digivande råttor utsöndrades semaglutid i mjölken. Eftersom det inte går att utesluta en risk för ett ammande barn, ska semaglutid inte användas under amning.

Fertilitet

Effekten av semaglutid på fertiliteten hos människor är inte känd. Semaglutid påverkade inte fertiliteten hos hanråttor. Hos honråttor

observerades en förlängning av brunsten och en liten minskning av antalet ägglossningar vid doser som hade samband med viktnedgång hos modern.

Trafik

Semaglutid har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. När det används i kombination med en sulfonureid eller insulin bör patienter rekommenderas att vidta försiktighetsåtgärder för att undvika hypoglykemi när de framför fordon eller använder maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I 8 fas 3a-studier exponerades 4 792 patienter för semaglutid upp till 1 mg. De vanligast rapporterade biverkningarna i kliniska studier var gastrointestinala biverkningar, inkluderande illamående (mycket vanlig), diarré (mycket vanlig) och kräkningar (vanlig). I allmänhet var dessa reaktioner lindriga eller måttliga och kortvariga.

Biverkningslista i tabellform

Tabell 1 listar biverkningar som identifierats i alla fas 3-studier (inklusive långtidsstudien för kardiovaskulära utfall) och rapporter efter godkännande för försäljning hos patienter med typ 2-diabetes mellitus (beskrivs ytterligare i avsnitt Farmakodynamik).

Biverkningarnas frekvenser (med undantag för komplikationer av diabetesretinopati, se fotnot i tabell 1) baseras på en pool med fas 3a-studier, exklusive den kardiovaskulära utfallsstudien (mer information finns i texten nedanför tabellen).

Biverkningarna listas nedan efter organsystem och absolut frekvens. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens: (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Frekvens av biverkningar för semaglutid

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Överkänslighet ^c	Anafylaktisk reaktion	
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi ^a vid användning med insulin eller sulfonureid	Hypoglykemi ^a vid användning med andra perorala diabetesmedel Minskad aptit			
Centrala och perifer		Yrsel	Dysgeusi		

a nervsyste met					
Ögon		Komplikati oner av diabetesre tinopati ^b			
Hjärtat			Ökad hjärtfrekve ns		
Magtarmk analen	Illamåend e Diarré	Kräkningar Buksmärta Spänd buk Förstoppni ng Dyspepsi Gastrit Gastroesof ageal reflux Rapningar Flatulens	Akut pankr eatit Fördröjd magsäckst ömning		Tarmobstr uktion ^d
Lever och gallvägar		Kolelitis			
Hud och s ubkutan v ävnad					Angioöde m ^d
Allmänna symtom och/eller		Trötthet			

symtom vid administre ringsställe t			Reaktioner vid injektionss tället		
Undersökn ingar		Förhöjt lip as Förhöjt amylas Viktminsk ning			

- a) Hypoglykemi definieras som allvarlig (patienten behöver hjälp av en annan person) eller symtomatisk i kombination med blodglukos <3,1 mmol/l
- b) Komplikationer av diabetesretinopati är en kombination av: fotokoagulation av näthinna, behandling med intravitreal medel, glaskroppsblödning, diabetesrelaterad blindhet (mindre vanlig). Frekvens baserad på kardiovaskulär utfallsstudie.
- c) Grupperad term som också täcker biverkningar relaterade till överkänslighet så som utslag och urtikaria.
- d) Från rapporter efter marknadsintroduktion.

2-årig kardiovaskulär utfalls- och säkerhetsstudie

I en kardiovaskulär högriskpopulation liknade biverkningsprofilen den som observerades i andra fas 3a-studier (beskrivs i avsnitt Farmakodynamik).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hypoglykemi

Inga episoder med allvarlig hypoglykemi observerades när semaglutid användes som monoterapi. Allvarlig hypoglykemi observerades framför allt när semaglutid användes med en sulfonureid (1,2 % av studiedeltagarna, 0,03 fall/patientår) eller insulin (1,5 % av studiedeltagarna, 0,02 fall/patientår). Få episoder (0,1 % av studiedeltagarna, 0,001 fall/patientår) observerades med semaglutid i kombination med andra perorala diabetesmedel än sulfonureider.

Hypoglykemi enligt klassifikation från American Diabetes Association (ADA) förekom i 11,3 % (0,3 fall/patientår) av patienterna när semaglutid 1 mg användes med SGLT2-hämmare i SUSTAIN 9 jämfört med 2,0 % (0,04 fall/patientår) av placebobehandlade patienter. Allvarlig hypoglykemi rapporterades i 0,7 % (0,01 fall/patientår) respektive 0 % av patienterna.

I en 40 veckor lång fas 3b-studie hos patienter som fick semaglutid 1 mg och 2 mg inträffade merparten av de hypoglykemiska episoderna (45 av 49 episoder) när semaglutid användes i kombination med sulfonureid eller insulin. Totalt sett fanns ingen ökad risk för hypoglykemi med semaglutid 2 mg.

Gastrointestinala biverkningar

Bland de patienter som behandlades med 0,5 mg eller 1 mg semaglutid förekom illamående hos 17 % respektive 19,9 %, diarré hos 12,2 % respektive 13,3 % och kräkningar hos 6,4 % respektive 8,4 %. De flesta biverkningar var lindriga till måttliga och kortvariga. Biverkningarna ledde till att behandlingen avbröts hos 3,9 % respektive 5 % av patienterna. Biverkningarna rapporterades oftast under de första månaderna av behandlingen.

Patienter med låg kroppsvikt kan uppleva fler gastrointestinala biverkningar vid behandling med semaglutid.

I en 40 veckor lång fas 3b-studie hos patienter som fick semaglutid 1 mg och 2 mg förekom illamående i liknande andelar av patienter vid behandling med semaglutid 1 mg respektive 2 mg. Diarré och kräkningar förekom hos högre andel av patienterna vid behandling med semaglutid 2 mg, jämfört med semaglutid 1 mg. De gastrointestinala biverkningarna ledde till att behandlingen avbröts i ungefär lika stora andelar hos behandlingsgrupperna som fick semaglutid 1 mg respektive 2 mg.

Vid samtidig användning med en SGLT2-hämmare i SUSTAIN 9, förekom förstoppning och gastroesofageal refluxsjukdom i 6,7 % respektive 4 % av patienterna behandlade med semaglutid 1 mg jämfört med inga fall hos placebobehandlade patienter. Prevalensen av dessa fall minskade inte med tiden.

Akut pankreatit

Frekvensen av akut pankreatit, bekräftad genom adjudicering, som rapporterades i kliniska prövningar i fas 3a var 0,3% för semaglutid och 0,2% för jämförelseläkemedlet. I den 2-åriga kardiovaskulära utfallsstudien var frekvensen av akut pankreatit som bekräftats genom adjudicering 0,5% för semaglutid och 0,6% för placebo (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Komplikationer av diabetesretinopati

I en 2-årig klinisk studie undersöktes 3 297 patienter med typ 2-diabetes som hade hög kardiovaskulär risk, lång tid med diabetes och dåligt kontrollerad blodglukos. I studien förekom fall som bedöms vara komplikationer av diabetesretinopati hos fler

patienter som behandlades med semaglutid (3 %) jämfört med placebo (1,8 %). Detta observerades hos insulinbehandlade patienter med känd diabetesretinopati. Behandlingsskillnaden uppträdde tidigt och kvarstod under hela studien. Systematisk utvärdering av komplikation av diabetesretinopati utfördes endast i den kardiovaskulära utfallsstudien. I kliniska studier på upp till 1 år i 4 807 patienter med typ 2-diabetes rapporterades biverkningar relaterade till diabetesretinopati i liknande andel försökspersoner som behandlades med semaglutid (1,7 %) som med jämförelseläkemedel (2,0 %).

Avbruten behandling till följd av en biverkning

Incidensen av avbruten behandling på grund av biverkningar var 6,1 % respektive 8,7 % för patienter som behandlades med 0,5 mg eller 1 mg semaglutid, jämfört med 1,5 % för placebo. De vanligaste biverkningarna som ledde till avbruten behandling var gastrointestinala.

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället (t.ex. utslag vid injektionsstället, erytem) har rapporterats hos 0,6 % respektive 0,5 % av de patienter som fått 0,5 mg eller 1 mg semaglutid. Dessa reaktioner har i regel varit lindriga.

Immunogenicitet

I enlighet med de potentiellt immunogena egenskaperna hos läkemedel som innehåller proteiner eller peptider, kan patienter utveckla antikroppar efter behandling med semaglutid. Andelen patienter som testades positivt för antikroppar mot semaglutid någon gång efter studiestart var låg (1–3 %) och inga patienter hade neutraliserande antikroppar mot semaglutid eller antikroppar

mot semaglutid med endogent GLP-1-neutraliserande effekt i slutet av studien.

Ökad hjärtfrekvens

Ökad hjärtfrekvens har observerats med GLP-1-receptoragonister. I fas 3A-studierna observerades en genomsnittlig ökning med 1 till 6 slag per minut från 72 till 76 slag per minut vid studiestart hos försökspersonerna som behandlades med Ozempic. I en långtidsstudie med försökspersoner med kardiovaskulära riskfaktorer hade, efter 2 års behandling, 16% av försökspersonerna behandlade med Ozempic en ökad hjärtfrekvens på >10 slag per minut jämfört med 11% av försökspersonerna på placebo.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Överdoser om upp till 4 mg i en engångsdos, och upp till 4 mg på en vecka har rapporterats i kliniska studier. Den vanligast rapporterade biverkningen var illamående. Alla patienterna återhämtade sig utan komplikationer.

Det finns ingen särskild antidot vid överdosering med semaglutid. Vid överdosering ska lämplig understödjande behandling inledas baserat på patientens kliniska tecken och symtom. Med hänsyn till semaglutids långa halveringstid på cirka en vecka kan det vara nödvändigt att observera och behandla dessa symtom en längre tid.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Semaglutid är en GLP-1-analog med 94 % sekvenshomologi till human GLP-1. Semaglutid verkar som en GLP-1-receptoragonist som selektivt binder till och aktiverar GLP-1-receptorn, målet för kroppseget GLP-1.

GLP-1 är ett fysiologiskt hormon som påverkar regleringen av glukos och aptit, och det kardiovaskulära systemet, på flera sätt. Effekterna på glukos och aptit medieras särskilt via GLP-1-receptorer i bukspottkörteln och i hjärnan.

Semaglutid minskar blodglukos på ett glukosberoende sätt genom att stimulera insulinutsöndringen och sänka glukagonutsöndringen när blodglukosen är hög. I den blodglukossänkande mekanismen ingår även en mindre fördröjning av magsäckens tömning i den tidiga postprandiala fasen. Vid hypoglykemi minskar semaglutid insulinutsöndringen och hämmar inte glukagonutsöndringen.

Semaglutid ger minskad kroppsvikt och kroppsfettmassa genom sänkt energiintag, vilket inbegriper en minskad aptit överlag.

Dessutom minskar semaglutid suget efter livsmedel med högt fettinnehåll.

GLP-1-receptorer uttrycks också i hjärtat, blodkärlen, immunsystemet och njurarna.

I kliniska studier hade semaglutid en fördelaktig effekt på plasmalipider, sänkte det systoliska blodtrycket och minskade inflammation. I djurstudier minskade semaglutid utvecklingen av ateroskleros genom att förebygga progression av plack i aorta och minska inflammationen i placken.

Farmakodynamisk effekt

Alla farmakodynamiska utvärderingar utfördes efter 12 veckors behandling (inklusive doseskalering) vid steady state med 1 mg semaglutid en gång i veckan.

Fasteglukos och postprandiellt glukos

Semaglutid minskar koncentrationerna av fasteglukos och postprandiellt glukos. Hos patienter med typ 2-diabetes resulterade behandlingen med 1 mg semaglutid i minskning av glukosnivåerna i form av absolut förändring från studiestarten (mmol/l) och en relativ minskning jämfört med placebo (%) för fasteglukos (1,6 mmol/l; 22 % minskning), 2 timmars postprandiellt glukos (4,1 mmol/l; 37 % minskning), genomsnittlig glukoskoncentration under 24 timmar (1,7 mmol/l; 22 % minskning) och postprandiala glukosförändringar under 3 måltider (0,6–1,1 mmol/l) jämfört med placebo. Semaglutid sänkte fasteglukos efter första dosen.

Betacellfunktion och insulinutsöndring

Semaglutid förbättrar betacellfunktionen. Jämfört med placebo förbättrade semaglutid insulinsvaret i första och andra fasen med

en 3- respektive 2-faldig ökning, och ökade den maximala utsöndringsförmågan i betaceller hos patienter med typ 2-diabetes. Behandling med semaglutid ökade dessutom koncentrationerna av fasteinsulin jämfört med placebo.

Glukagonutsöndring

Semaglutid sänker koncentrationerna av faste- och postprandiellt glukagon. Hos patienter med typ 2-diabetes resulterade semaglutid i följande minskningar av glukagon jämfört med placebo: fasteglukagon (8–21 %), postprandiellt glukagonsvar (14–15 %) och genomsnittlig glukagonkoncentration under 24 timmar (12 %).

Glukosberoende insulin och glukagonutsöndring

Semaglutid sänkte höga blodglukoskoncentrationer genom att stimulera insulinutsöndringen och sänka glukagonutsöndringen på ett glukosberoende sätt. Hos semaglutidbehandlade patienter med typ 2-diabetes var utsöndringshastigheten för insulin jämförbar med den hos friska försökspersoner.

Vid inducerad hypoglykemi ändrade inte semaglutid, i jämförelse med placebo, de motreglerande svaren på ökat glukagon och hämmade inte minskningen av C-peptid hos patienter med typ 2-diabetes.

Magsäckstömning

Semaglutid orsakade en mindre fördröjning av tidig postprandial magsäckstömning. Därigenom sänks den hastighet med vilken glukos uppträder i blodet postprandiellt.

Aptit, energiintag och val av kost

Jämfört med placebo sänkte semaglutid energiintaget med 18–35 % vid 3 valfria måltider i följd. Detta understöddes av en semaglutidinducerad hämning av aptiten i fastetillstånd och postprandialt, bättre kontroll av födointaget, minskat matbegär och ett relativt lägre sug efter mat med högt fettinnehåll.

Fastelipider och postprandiala lipider

Jämfört med placebo sänkte semaglutid fastetriglyceriderna och VLDL-kolesterolkoncentrationerna med 12 % respektive 21 %. Postprandiellt triglycerid- och VLDL-kolesterol svar på en måltid med ett högt fettinnehåll minskades med >40 %.

Kardiell elektrofysiologi (QTc)

Semaglutids effekt på hjärtats repolarisering undersöktes i en ingående QTc-studie. Semaglutid förlängde inte QTc-intervallen vid dosnivåer upp till 1,5 mg vid steady state.

Klinisk effekt och säkerhet

Både förbättring av glykemisk kontroll och minskning av kardiovaskulär morbiditet och mortalitet är en integrerad del av behandlingen av typ 2-diabetes.

Effekt och säkerhet för semaglutid 0,5 mg och 1 mg en gång i veckan utvärderades i sex randomiserade kontrollerade fas 3a-studier som omfattade 7 215 patienter med typ 2-diabetes mellitus (4 107 behandlades med semaglutid). Fem prövningar (SUSTAIN 1-5) hade bedömning av glykemisk effekt som primärt mål, medan en prövning (SUSTAIN 6) hade kardiovaskulärt utfall som primärt mål.

Effekt och säkerhet för semaglutid 2 mg en gång i veckan utvärderades i en fas 3b-studie (SUSTAIN FORTE) som omfattade 961 patienter.

Dessutom utfördes en fas 3b studie (SUSTAIN 7) omfattande 1 201 patienter för att jämföra effekt och säkerhet för semaglutid 0,5 mg och 1 mg en gång i veckan med dulaglutid 0,75 mg och 1,5 mg en gång i veckan. En fas 3b studie (SUSTAIN 9) utfördes för att undersöka effekt och säkerhet av semaglutid som tillägg till behandling med SGLT2-hämmare.

Behandling med semaglutid visade på bestående, statistiskt överlägsna och kliniskt relevanta minskningar av HbA_{1c} och kroppsvikt i upp till 2 år jämfört med placebo och behandling med aktiv kontroll (sitagliptin, insulin glargin, exenatid ER och dulaglutid).

Effekten av semaglutid påverkades inte av ålder, kön, ras, etniskt ursprung, BMI vid studiestart, kroppsvikt (kg) vid studiestart, hur länge personen haft diabetes eller graden av nedsatt njurfunktion.

Resultaten avser behandlingsperioden hos alla randomiserade patienter (analyser baserade på blandade modeller för upprepade mätningar eller multipel imputering).

Vidare utfördes en fas 3b-studie (SUSTAIN 11) för att undersöka effekten av semaglutid jämfört med insulin aspart, båda som tillägg till metformin och optimerat insulin glargin (U100).

Detaljerad information presenteras nedan.

SUSTAIN 1 – Monoterapi

I en 30 veckor lång dubbelblind, placebokontrollerad prövning randomiserades 388 patienter som var otillräckligt kontrollerade med kost och motion till semaglutid 0,5 mg eller semaglutid 1 mg en gång i veckan eller placebo.

Tabell 2 SUSTAIN 1: Resultat i vecka 30

	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1 mg	Placebo
ITT-population (Intent-to-Treat) (N)	128	130	129
HbA_{1c} (% DCCT standard)			
Studiestart (medelvärde)	8,1	8,1	8,0
Förändring från studiestart i vecka 30	-1,5	-1,6	0
Skillnad från pla cebo [95 % CI]	-1,4 [-1,7, -1,1] ^a	-1,5 [-1,8, -1,2] ^a	-
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} <7 % DCCT standard			
	74	72	25
FPG (mmol/l)			
Studiestart (medelvärde)	9,7	9,9	9,7

Förändring från studiestart i vecka 30	-2,5	-2,3	-0,6
Kroppsvikt (kg)			
Studiestart (medelvärde)	89,8	96,9	89,1
Förändring från studiestart i vecka 30	-3,7	-4,5	-1,0
Skillnad från placebo [95 % CI]	-2,7 [-3,9, -1,6] ^a	-3,6 [-4,7, -2,4] ^a	-

^ap <0,0001 (2-sidig) för överlägsenhet

SUSTAIN 2 – Semaglutid jämfört med sitagliptin, båda i kombination med 1-2 perorala diabetesläkemedel (metformin och/eller tiazolidinedion)

I en 56 veckor lång aktivt kontrollerad, dubbelblind prövning randomiserades 1 231 patienter till semaglutid 0,5 mg en gång i veckan, semaglutid 1 mg en gång i veckan eller 100 mg sitagliptin en gång per dag, alla i kombination med metformin (94 %) och/eller tiazolidinedion (6 %).

Tabell 3 SUSTAIN 2: Resultat i vecka 56

	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1 mg	Sitagliptin 100 mg
ITT-population (Intent-to-Treat) (N)	409	409	407

HbA_{1c} (% DCCT standard)			
Studiestart (medelvärde)	8,0	8,0	8,2
Förändring från studiestart i vecka 56	-1,3	-1,6	-0,5
Skillnad från sitagliptin [95 % CI]	-0,8 [-0,9, -0,6] ^a	-1,1 [-1,2, -0,9] ^a	-
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} <7 % DCCT standard	69	78	36
FPG (mmol/l)			
Studiestart (medelvärde)	9,3	9,3	9,6
Förändring från studiestart i vecka 56	-2,1	-2,6	-1,1
Kroppsvikt (kg)			
Studiestart (medelvärde)	89,9	89,2	89,3
Förändring från studiestart i vecka 56	-4,3	-6,1	-1,9
Skillnad från sitagliptin [95 % CI]	-2,3 [-3,1, -1,6] ^a	-4,2 [-4,9, -3,5] ^a	-

^ap <0,0001 (2-sidig) för överlägsenhet

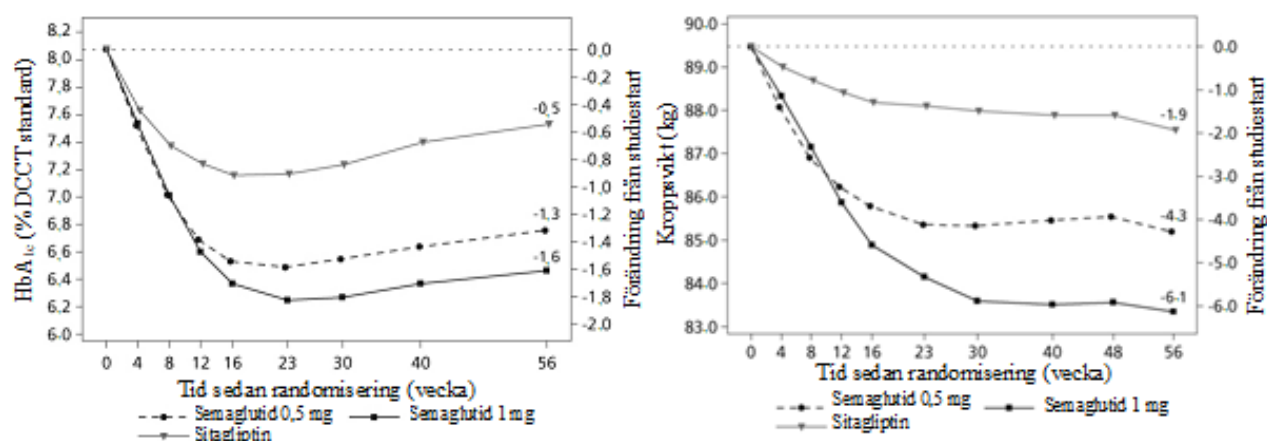


Bild 1 Genomsnittlig förändring av HbA_{1c} (% DCCT standard) och kroppsvikt (kg) från studiestart till vecka 56

SUSTAIN 7 – Semaglutid jämfört med dulaglutid, båda i kombination med metformin

I en 40 veckor lång öppen prövning randomiserades (1:1:1:1) 1 201 patienter som stod på metformin till antingen semaglutid 0,5 mg, dulaglutid 0,75 mg, semaglutid 1 mg eller dulaglutid 1,5 mg en gång i veckan. Studien jämförde semaglutid 0,5 mg med dulaglutid 0,75 mg och semaglutid 1 mg med dulaglutid 1,5 mg.

Gastrointestinala problem var de vanligaste biverkningarna, och inträffade hos liknande andel patienter som erhöll semaglutid 0,5 mg (129 patienter [43%]), semaglutid 1 mg (133 [44%]), och dulaglutid 1,5 mg (143 [48%]). Färre patienter fick gastrointestinala problem med dulaglutid 0,75 mg (100 [33%]). I vecka 40 var ökningen i puls för semaglutid (0,5 mg och 1 mg) och dulaglutid (0,75 mg och 1,5 mg) 2,4 och 4,0 respektive 1,6 och 2,1 slag/minut.

Tabell 4 SUSTAIN 7: Resultat i vecka 40

	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1 mg	Dulaglutid 0,75 mg	Dulaglutid 1,5 mg
ITT-population (Intent-to-Treat) (N)	301	300	299	299
HbA_{1c} (% DCCT standard)				
Studiestart (medelvärde)	8,3	8,2	8,2	8,2
Förändring från studiestart i vecka 40	-1,5	-1,8	-1,1	-1,4
Skillnad från dulaglutid [95 % CI]	-0,4 ^b [-0,6, -0,2] ^a	-0,4 ^c [-0,6, -0,3] ^a	-	-
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} <7 % DCCT standard	68	79	52	67
FPG (mmol/l)				
Studiestart (medelvärde)	9,8	9,8	9,7	9,6

Förändring från studiestart i vecka 40	-2,2	-2,8	-1,9	-2,2
Kroppsvikt (kg)				
Studiestart (medelvärde)	96,4	95,5	95,6	93,4
Förändring från studiestart i vecka 40	-4,6	-6,5	-2,3	-3,0
Skillnad från dulaglutid [95 % CI]	-2,3 ^b [-3,0, -1,5] ^a	-3,6 ^c [-4,3, -2,8] ^a	-	-

^ap <0,0001 (2-sidig) för överlägsenhet

^b semaglutid 0,5 mg jämfört med dulaglutid 0,75 mg

^c semaglutid 1 mg jämfört med dulaglutid 1,5 mg

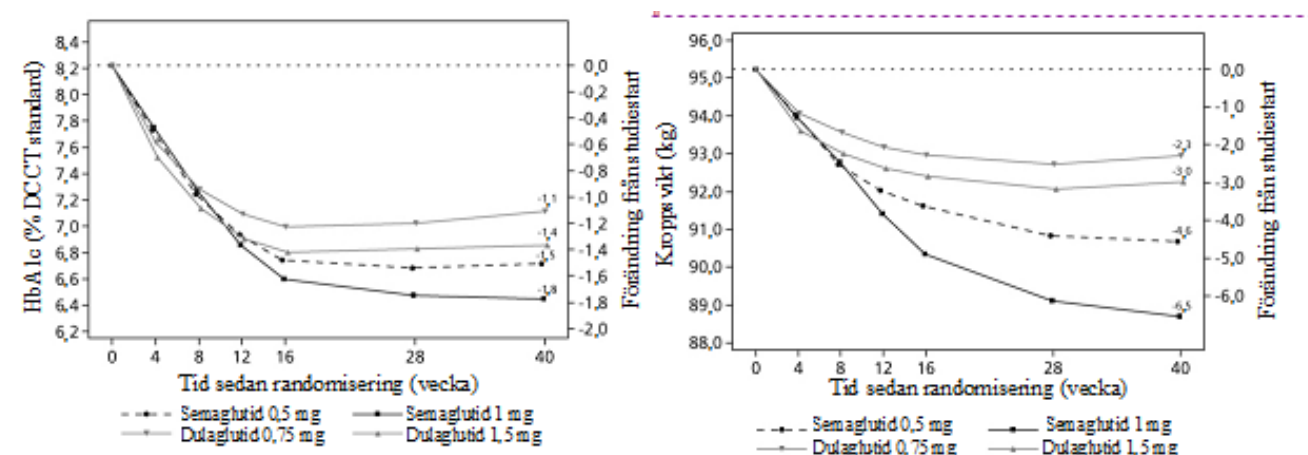


Bild 2 Genomsnittlig förändring i HbA_{1c} (% DCCT standard) och kroppsvikt (kg) från studiestart till vecka 40

SUSTAIN 3 – Semaglutid jämfört med exenatid ER, båda i kombination med metformin eller med metformin och sulfonureid

I en 56 veckor lång öppen prövning randomiserades 813 patienter som endast använde metformin (49 %), metformin med sulfonureid (45 %) eller övrigt (6 %) till semaglutid 1 mg eller exenatid ER 2 mg en gång i veckan.

Tabell 5 SUSTAIN 3: Resultat i vecka 56

	Semaglutid 1 mg	Exenatid ER 2 mg
ITT-population (Intent-to-Treat) (N)	404	405
HbA_{1c} (% DCCT standard)		
Studiestart (medelvärde)	8,4	8,3
Förändring från studiestart i vecka 56	-1,5	-0,9
Skillnad från exetanid [95 % CI]	-0,6 [-0,8, -0,4] ^a	-
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} <7 % DCCT standard	67	40
FPG (mmol/l)		
Studiestart (medelvärde)	10,6	10,4
Förändring från studiestart i vecka 56	-2,8	-2,0

Kroppsvikt (kg)		
Studiestart (medelvärde)	96,2	95,4
Förändring från studiestart i vecka 56	-5,6	-1,9
Skillnad från exetanid [95 % CI]	-3,8 [-4,6, -3,0] ^a	-

^ap <0,0001 (2-sidig) för överlägsenhet

SUSTAIN 4 – Semaglutid jämfört med insulin glargin, båda i kombination med 1–2 perorala diabetesläkemedel (metformin eller metformin och sulfonureid)

I en 30 veckor öppen jämförelseprövning randomiserades 1 089 patienter till semaglutid 0,5 mg en gång i veckan, semaglutid 1 mg en gång i veckan eller insulin glargin en gång per dag med metformin (48 %) eller metformin och sulfonureid (51 %) som bakgrundsmedicinering.

Tabell 6 SUSTAIN 4: Resultat i vecka 30

	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1 mg	insulin glargin
ITT-population (Intent-to-Treat) (N)	362	360	360
HbA_{1c} (% DCCT standard)			
Studiestart (medelvärde)	8,1	8,2	8,1
	-1,2	-1,6	-0,8

Förändring från studiestart i vecka 30			
Skillnad från glargininsulin [95 % CI]	-0,4 [-0,5, -0,2] ^a	-0,8 [-1,0, -0,7] ^a	-
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} <7 % DCCT standard	57	73	38
FPG (mmol/l)			
Studiestart (medelvärde)	9,6	9,9	9,7
Förändring från studiestart i vecka 30	-2,0	-2,7	-2,1
Kroppsvikt (kg)			
Studiestart (medelvärde)	93,7	94,0	92,6
Förändring från studiestart i vecka 30	-3,5	-5,2	+1,2
Skillnad från glargininsulin [95 % CI]	-4,6 [-5,3, -4,0] ^a	-6,34 [-7,0, -5,7] ^a	-

^ap <0,0001 (2-sidig) för överlägsenhet

SUSTAIN 5 – Semaglutid jämfört med placebo, båda i kombination med basinsulin

I en 30 veckor lång dubbelblind, placebokontrollerad prövning randomiserades 397 patienter som var otillräckligt kontrollerade på basinsulin med eller utan metformin till semaglutid 0,5 mg en gång i veckan, semaglutid 1 mg en gång i veckan eller placebo.

Tabell 7 SUSTAIN 5: Resultat i vecka 30

	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1 mg	Placebo
ITT-population (Intent-to-Treat) (N)	132	131	133
HbA_{1c} (% DCCT standard)			
Studiestart (medelvärde)	8,4	8,3	8,4
Förändring från studiestart i vecka 30	-1,4	-1,8	-0,1
Skillnad från pla cebo [95 % CI]	-1,4 [-1,6, -1,1] ^a	-1,8 [-2,0, -1,5] ^a	-
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} <7 % DCCT standard	61	79	11
FPG (mmol/l)			
Studiestart (medelvärde)	8,9	8,5	8,6
	-1,6	-2,4	-0,5

Förändring från studiestart i vecka 30			
Kroppsvikt (kg)			
Studiestart (medelvärde)	92,7	92,5	89,9
Förändring från studiestart i vecka 30	-3,7	-6,4	-1,4
Skillnad från placebo [95 % CI]	-2,3 [-3,3, -1,3] ^a	-5,1 [-6,1, -4,0] ^a	-

^ap <0,0001 (2-sidig) för överlägsenhet

SUSTAIN FORTE – Semaglutid 2 mg jämfört med semaglutid 1 mg

I en 40 veckor lång dubbelblind prövning randomiserades 961 patienter som var otillräckligt kontrollerade på metformin med eller utan sulfonureid till semaglutid 2 mg en gång i veckan eller semaglutid 1 mg en gång i veckan.

Behandling med semaglutid 2 mg resulterade en statistiskt överlägsen minskning av HbA_{1c} efter 40 veckors behandling jämfört med semaglutid 1 mg.

Tabell 8 SUSTAIN FORTE: Resultat i vecka 40

	Semaglutid 1 mg	Semaglutid 2 mg
ITT-population (Intent-to-Treat) (N)	481	480

HbA_{1c} (%)		
Studiestart (medelvärde)	8,8	8,9
Förändring från studiestart i vecka 40	-1,9	-2,2
Skillnad från semaglutid 1 mg [95 % CI]	-	-0,2 [-0,4, -0,1] ^a
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} <7 %	58	68
FPG (mmol/l)		
Studiestart (medelvärde)	10,9	10,7
Förändring från studiestart i vecka 40	-3,1	-3,4
Kroppsvikt (kg)		
Studiestart (medelvärde)	98,6	100,1
Förändring från studiestart i vecka 40	-6,0	-6,9
Skillnad från semaglutid 1 mg [95 % CI]		-0,9 [-1,7, -0,2] ^b

^ap<0,001 (2-sidig) för överlägsenhet

^bp<0,05 (2-sidig) för överlägsenhet

***SUSTAIN 9 – Semaglutid jämfört med placebo som tillägg till
SGLT2-hämmare ± metformin eller sulfonureid***

I en 30 veckor lång dubbelblind, placebokontrollerad prövning randomiserades 302 patienter som var otillräckligt kontrollerade med SGLT2-hämmare med eller utan metformin eller sulfonureid till semaglutid 1 mg en gång i veckan eller placebo.

Tabell 9 SUSTAIN 9: Resultat i vecka 30

	Semaglutid 1 mg	Placebo
ITT-population (Intent-to-Treat) (N)	151	151
HbA_{1c} (% DCCT standard)		
Studiestart (medelvärde)	8,0	8,1
Förändring från studiestart i vecka 30	-1,5	-0,1
Skillnad från placebo [95 % CI]	-1,4 [-1,6, -1,2] ^a	-
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c} <7 % DCCT standard	78,7	18,7
FPG (mmol/l)		
Studiestart (medelvärde)	9,1	8,9
Förändring från studiestart i vecka 30	-2,2	0,0
Kroppsvikt (kg)		
Studiestart (medelvärde)	89,6	93,8

Förändring från studiestart i vecka 30	-4,7	-0,9
Skillnad från placebo [95 % CI]	-3,8 [-4,7, -2,9] ^a	-

^ap < 0,0001 (2-sidig) för överlägsenhet, justerat för multiplicitet baserat på hierarkisk testning av HbA_{1c}-värdet och kroppsvikt

SUSTAIN 11 – Semaglutid jämfört med insulin aspart som tillägg till insulin glargin + metformin

I en 52 veckor lång öppen prövning randomiserades 1 748 försökspersoner med otillräckligt kontrollerad typ 2-diabetes efter en 12 veckor lång run-in period på insulin glargin och metformin i förhållandet 1:1 till semaglutid en gång i veckan (0,5 mg eller 1,0 mg) eller insulin aspart tre gånger dagligen. Den inkluderade populationen hade haft diabetes i genomsnitt 13,4 år och ett genomsnittligt HbA_{1c} på 8,6 %, med ett målvärde för HbA_{1c} på 6,5-7,5 %.

Behandling med semaglutid ledde till en minskning av HbA_{1c} vid vecka 52 (-1,5 % för semaglutid jämfört med -1,2 % för insulin aspart).

Antalet allvarliga hypoglykemiska episoder var lågt i båda behandlingsgrupperna (4 episoder med semaglutid jämfört med 7 episoder med insulin aspart).

Genomsnittlig kroppsvikt vid studiestart minskade med semaglutid (-4,1 kg) och ökade med insulin aspart (+2,8 kg), med en uppskattad behandlingsskillnad på -6,99 kg (95 % KI -7,41 till -6,57) vid vecka 52.

Kombination med sulfonureidmonoterapi

I SUSTAIN 6 (se underavsnitt "Kardiovaskulär sjukdom") stod 123 patienter på monoterapi med sulfonureid vid studiestart. Vid studiestart var HbA_{1c} 8,2 % DCCT standard, 8,4 % DCCT standard och 8,4 % DCCT standard för semaglutid 0,5 mg, semaglutid 1 mg respektive placebo. I vecka 30 var förändringen av HbA_{1c} -1,6 % DCCT standard, -1,5 % DCCT standard och 0,1 % DCCT standard för semaglutid 0,5 mg, semaglutid 1 mg respektive placebo.

Kombination med mixinsulin ± 1-2 perorala diabetesmedel

I SUSTAIN 6 (se underavsnitt "Kardiovaskulär sjukdom") stod 867 patienter på mixinsulin (med eller utan perorala diabetesmedel) vid studiestart. Vid studiestart var HbA_{1c} 8,8 % DCCT standard, 8,9 % DCCT standard och 8,9 % DCCT standard för semaglutid 0,5 mg, semaglutid 1 mg respektive placebo. I vecka 30 var förändringen av HbA_{1c} -1,3 % DCCT standard, -1,8 % DCCT standard och -0,4 % DCCT standard för semaglutid 0,5 mg, semaglutid 1 mg respektive placebo.

Kardiovaskulär sjukdom

I en 104 veckor lång dubbelblind prövning (SUSTAIN 6) randomiserades 3 297 patienter med typ 2-diabetes mellitus med hög kardiovaskulär risk till antingen semaglutid 0,5 mg en gång i veckan, semaglutid 1 mg en gång i veckan eller motsvarande placebo som tillägg till standardbehandling, och därefter följdes

patienterna i 2 år. Sammanlagt slutförde 98 % av patienterna studien och den vitala statusen var känd för 99,6 % av patienterna vid studiens slut.

Åldersfördelningen i studiepopulationen var: 1 598 patienter (48,5 %) ≥ 65 år, 321 (9,7 %) ≥ 75 år och 20 (0,6 %) ≥ 85 år. 2 358 patienter hade normal eller lindrigt nedsatt njurfunktion, 832 hade måttligt nedsatt njurfunktion och 107 hade svårt nedsatt njurfunktion eller terminal njursvikt. 61 % var män, genomsnittsåldern var 65 år och genomsnittligt BMI var 33 kg/m². Genomsnittlig tid med diabetes var 13,9 år.

Primärt utfallsmått var tid från randomisering till första större negativa kardiovaskulära händelse (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE): kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, eller icke-fatal stroke.

Det totala antalet primära händelser avseende MACE var 254, varav 108 (6,6 %) med semaglutid och 146 (8,9 %) med placebo. I bild 4 finns resultat för primära och sekundära kardiovaskulära utfallsmått. Behandling med semaglutid resulterade i 26 % riskreduktion vad gäller det primära sammansatta utfallet för dödsfall av kardiovaskulära orsaker, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke. Det totala antalet kardiovaskulära dödsfall, icke-fatala hjärtinfarkter och icke-fatala strokes var 90, 111 respektive 71, inklusive 44 (2,7 %), 47 (2,9 %) respektive 27 (1,6 %) med semaglutid (bild 4). Riskreduktionen för det primära sammansatta utfallet berodde huvudsakligen på minskad frekvens av icke-fatal stroke (39%) och icke-fatal hjärtinfarkt (26%) (bild 3).

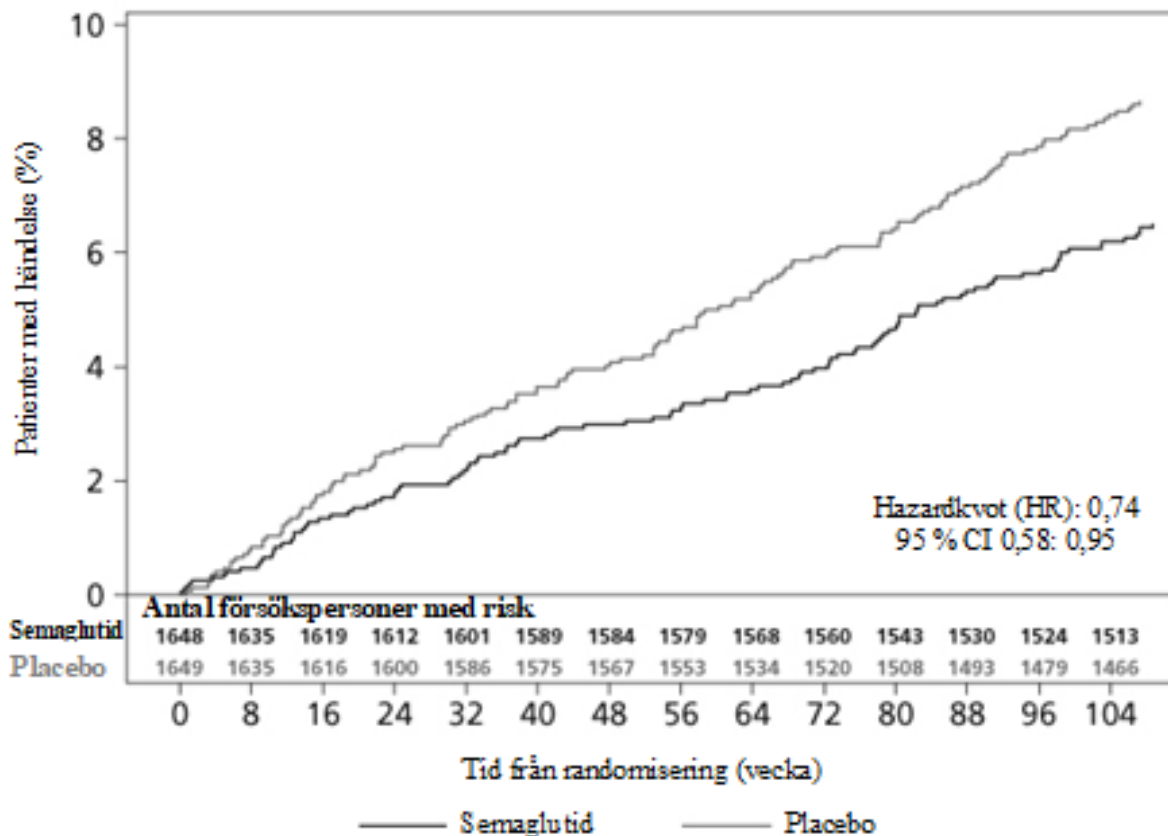


Bild 3 Kaplan Meier-kurva för tid till första händelse av det sammansatta utfallet: kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke (SUSTAIN 6)

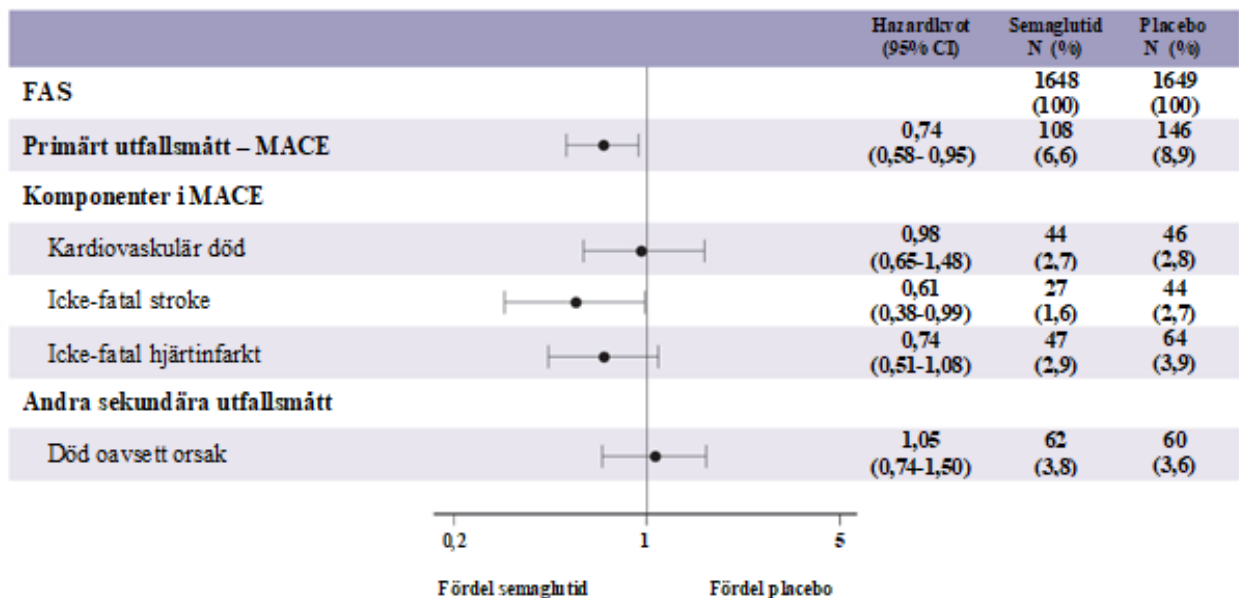


Bild 4 Forest-diagram: analys av tid till första händelse av det sammansatta utfallet, dess komponenter och död oavsett orsak (SUSTAIN 6)

Där var 158 händelser med ny eller försämrad nefropati. Hazardkvoten [95 % CI] för tid till nefropati (ny debut persisterande makroalbuminuri, persisterande dubblering av serumkreatinin, behov av kontinuerlig njurersättningsterapi och dödsfall på grund av njursjukdom) var 0,64 [0,46; 0,88] och berodde huvudsakligen på ny debut av persisterande makroalbuminuri.

Kroppsvikt

Efter ett års behandling uppnåddes en viktninskning på ≥ 5 % respektive ≥ 10 % för fler försökspersoner med semaglutid 0,5 mg (46 % och 13 %) och 1 mg (52 – 62 % och 21 – 24 %) jämfört med de aktiva jämförelseläkemedlen sitagliptin (18 % och 3 %) och exenatid ER (17 % och 4 %).

I 40-veckorsstudien jämfört med dulaglutid uppnåddes en viktninskning på ≥ 5 % respektive ≥ 10 % för fler försökspersoner med semaglutid 0,5 mg (44 % och 14 %) jämfört med dulaglutid 0,75 mg (23 % och 3 %) och semaglutid 1 mg (upp till 63 % och 27 %) jämfört med dulaglutid 1,5 mg (30 % och 8 %).

En signifikant och bestående viktninskning från studiestart till vecka 104 observerades med semaglutid 0,5 mg och 1 mg jämfört med placebo 0,5 mg och 1 mg som tillägg till standardbehandling (-3,6 kg och -4,9 kg jämfört med -0,7 kg och -0,5 kg) i SUSTAIN 6.

Blodtryck

Signifikanta minskningar av genomsnittligt systoliskt blodtryck observerades när semaglutid 0,5 mg (3,5-5,1 mmHg) och 1 mg (5,4-7,3 mmHg) användes i kombination med perorala diabetesmedel eller basinsulin. För diastoliskt blodtryck förekom inga signifikanta skillnader mellan semaglutid och

jämförelseläkemedlen. De observerade minskningarna i systoliskt blodtryck för semaglutid 2 mg och 1 mg i vecka 40 var 5,3 mmHg respektive 4.5 mmHg.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Ozempic för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för typ 2-diabetes (se avsnitt Dosering för information om pediatrik användning).

Farmakokinetik

Jämfört med kroppseget GLP-1 har semaglutid en förlängd halveringstid på cirka 1 vecka, vilket gör den lämplig för subkutan administrering en gång i veckan. Den huvudsakliga mekanismen bakom fördröjningen är bindning till albumin, vilket leder till minskad renal clearance och skydd mot metabolisk nedbrytning. Dessutom är semaglutid stabiliserat mot nedbrytning av DPP-4-enzymet.

Absorption

Maximal koncentration uppnåddes 1 till 3 dagar efter dosering. Steadystate-exponering uppnåddes efter 4-5 veckors administrering en gång i veckan. Hos patienter med typ 2-diabetes var de genomsnittliga steadystate-koncentrationerna efter subkutan administrering av 0,5 mg och 1 mg semaglutid cirka 16 nmol/l respektive 30 nmol/l. I prövningen som jämförde semaglutid 1 mg och 2 mg var de genomsnittliga steady-state-koncentrationerna 27 nmol/l respektive 54 nmol/l. Exponeringen för semaglutid ökade på ett dosproportionerligt sätt för doser på 0,5 mg, 1 mg och 2 mg. Liknande exponering uppnåddes med subkutan administrering av semaglutid i buken,

låret eller överarmen. Den absoluta biotillgängligheten för subkutan semaglutid var 89 %.

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen av semaglutid efter subkutan administrering hos patienter med typ 2-diabetes var cirka 12,5 liter. Semaglutid bands i stor utsträckning till plasmaalbumin (>99 %).

Biotransformation

Före utsöndringen metaboliseras semaglutid i stor utsträckning genom proteolytisk klyvning av peptidkedjan och sekventiell beta-oxidation av fettsyrens sidokedja. Enzymet neutralt endopeptidas (NEP) förväntas vara involverat i semaglutids metabolism.

Eliminering

I en prövning med en subkutan engångsdos radioaktivt märkt semaglutid fann man att de primära utsöndringsvägarna för semaglutidrelaterat material var via urin och feces. Cirka 2/3 av det semaglutidrelaterade materialet utsöndrades i urinen och cirka 1/3 i feces. Cirka 3 % av dosen utsöndrades som intakt semaglutid via urin. Hos patienter med typ 2-diabetes var clearance av semaglutid cirka 0,05 l/timme. Med en halveringstid vid eliminering på cirka 1 vecka kommer semaglutid att finnas kvar i blodet i cirka 5 veckor efter sista dosen.

Särskild population

Äldre

Ålder hade ingen effekt på farmakokinetiken för semaglutid baserat på data från fas 3a-studier där patienter i åldern 20-86 år ingick.

Kön, ras och etniskt ursprung

Kön, ras (vit, svart eller afro-amerikan, asiat) och etniskt ursprung (spansk eller latinamerikan, icke-spansk eller icke-latinamerikan) hade ingen effekt på farmakokinetiken för semaglutid.

Kroppsvikt

Kroppsvikt har en effekt på exponeringen för semaglutid. Högre kroppsvikt leder till lägre exponering. En 20 % skillnad i kroppsvikt mellan personer leder till cirka 16 % skillnad i exponering. Semaglutiddoser på 0,5 mg och 1 mg ger tillräcklig systemisk exponering i viktintervallet 40-198 kg.

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion påverkade inte farmakokinetiken för semaglutid på ett kliniskt relevant sätt. Detta visades med en engångsdos på 0,5 mg semaglutid till patienter med varierande grad av nedsatt njurfunktion (lindrig, måttlig, svår eller patienter i dialys) jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion. Det visades även hos försökspersoner med typ 2-diabetes och med nedsatt njurfunktion baserat på data från fas 3a-studier, även om det fanns begränsad erfarenhet av patienter med terminal njursjukdom.

Nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion hade ingen effekt på exponeringen för semaglutid. Farmakokinetiken för semaglutid utvärderades i

patienter med varierande grad av nedsatt leverfunktion (lindrig, måttlig, svår) jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion i en prövning med en engångsdos 0,5 mg semaglutid.

Pediatrisk population

Semaglutid har inte studerats hos pediatriska patienter.

Immunogenicitet

Utveckling av antikroppar mot semaglutid vid behandling med semaglutid 1 mg och 2,4 mg inträffade sällan (se avsnitt Biverkningar) och svaret verkade inte påverka farmakokinetiken för semaglutid.

Prekliniska uppgifter

Prekliniska data från gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet eller gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Icke-letala tumörer i sköldkörtelns C-celler som observerades hos gnagare är en klasseffekt för GLP-1-receptoragonister. Vid 2-års karcinogenicitetsstudier på råttor och mus orsakade semaglutid tumörer i sköldkörtelns C-celler vid kliniskt relevanta exponeringar. Inga andra behandlingsrelaterade tumörer observerades.

C-cellstumörer hos gnagare beror på en icke-gentoxisk, specifik GLP-1-receptormedierad mekanism som gnagare är särskilt känsliga för. Relevansen för människa anses vara låg, men kan inte helt uteslutas.

I fertilitetsstudier på råttor påverkade semaglutid inte parningsförmågan eller hanarnas fertilitet. Hos honråttor

observerades en ökning av brunstcykelns längd och en liten minskning av *corpora lutea* (ägglossningar) vid doser som hade samband med viktnedgång hos modern.

I embryofetala utvecklingsstudier på råttor orsakade semaglutid embryotoxicitet vid exponering lägre än kliniskt relevant exponering. Semaglutid orsakade tydligt minskad vikt för modern och minskad överlevnad och tillväxt för embryot. Hos foster observerades större skeletala och visceral missbildningar, inklusive effekter på rörben, revben, kotor, svans, blodkärl och hjärnventriklar. Mekanistiska utvärderingar indikerade att embryotoxiciteten involverade en GLP-1-receptormedierad försämring av näringstillförseln till embryot genom råttans gulsäck. På grund av skillnader mellan arter vad gäller gulsäckens anatomi och funktion och på grund av avsaknad av GLP-1-receptoruttryck i gulsäcken hos icke-mänskliga primater, anses det osannolikt att denna mekanism har någon relevans för människa. En direkt effekt av semaglutid på fostret kan dock inte uteslutas.

I toxikologiska studier avseende effekter på utveckling hos kanin och cynomolgusapa observerades en ökning av missfall och en något ökad frekvens av fostermissbildningar vid kliniskt relevanta exponeringar. Fyndet sammanföll med tydligt minskad vikt för modern på upp till 16 %. Det är okänt om dessa effekter är relaterade till minskat födointag hos modern som en direkt GLP-1-effekt.

Postnatal tillväxt och utveckling utvärderades hos cynomolgusapa. Ungar var något mindre vid födseln, men återhämtade sig under amningsperioden.

Hos juvenila råttor orsakade semaglutid fördröjd sexuell mognad hos både hanar och honor. Denna fördröjning hade ingen effekt på fertiliteten eller reproduktionsförmågan hos något av könen, eller på honornas förmåga att behålla graviditeten.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Ozempic 0,25 mg injektionsvätska, lösning

En ml lösning innehåller 1,34 mg semaglutid*. En förfylld injektionspenna innehåller 2 mg semaglutid* i 1,5 ml lösning. Varje dos innehåller 0,25 mg semaglutid i 0,19 ml lösning.

Ozempic 0,5 mg injektionsvätska, lösning

En ml lösning innehåller 1,34 mg semaglutid*. En förfylld injektionspenna innehåller 2 mg semaglutid* i 1,5 ml lösning. Varje dos innehåller 0,5 mg semaglutid i 0,37 ml lösning.

Ozempic 1 mg injektionsvätska, lösning

En ml lösning innehåller 1,34 mg semaglutid*. En förfylld injektionspenna innehåller 4 mg semaglutid* i 3 ml lösning. Varje dos innehåller 1 mg semaglutid i 0,74 ml lösning.

Ozempic 2 mg injektionsvätska, lösning

En ml lösning innehåller 2,68 mg semaglutid*. En förfylld injektionspenna innehåller 8 mg semaglutid* i 3 ml lösning. Varje dos innehåller 2 mg semaglutid i 0,74 ml lösning.

*Human glukagonliknande peptid-1 (GLP-1)-analog framställd i *Saccharomyces cerevisiae*-celler med rekombinant DNA-teknik.

Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumfosfatdihydrat

Propylenglykol
Fenol
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Miljöpåverkan

semaglutid

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljörisk-bedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön. Även om biomolekyler, såsom vacciner och hormoner, är undantagna bör de ändå betraktas som biologiskt aktiva.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Före påbörjad användning

Ozempic 0,25 mg, 0,5 mg och 1 mg

3 år.

Ozempic 2 mg

2 år.

Efter påbörjad användning

Hållbarhet under användning: 6 veckor.

Förvaras vid högst 30 °C eller i kylskåp (2 °C - 8 °C). Ozempic får ej frysas. Förvaras med pennhuven påsatt när injektionspennan inte används. Ljuskänsligt.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C). Förvaras inte nära kylelementet. Ozempic får ej frysas .

Förvaras med pennhuven påsatt. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Patienten ska instrueras att kassera injektionsnålen efter varje injektion och förvara injektionspennan utan fastsatt injektionsnål. Detta kan förhindra tilltänkta injektionsnålar, kontaminering, infektion, läckage av lösning och feldosering.

Injektionspennan är endast avsedd för personligt bruk.

Ozempic får endast användas om injektionsvätskan är klar och färglös eller nästan färglös.

Ozempic som varit fryst får ej användas.

Ozempic kan administreras med engångsnålar i storlek 30G, 31G och 32G upp till en längd av 8 mm.

Ej använt läkemedel och övrigt avfall ska kasseras enligt lokala föreskrifter.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 0,25 mg Klar och färglös eller nästan färglös lösning.

1 x 4 dos(er) förfylld injektionspenna, 1049:02, (F)

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 0,5 mg Klar och färglös eller nästan färglös lösning.

1 x 4 dos(er) förfylld injektionspenna, 1049:02, (F)

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 1 mg Klar och färglös eller nästan färglös lösning.

1 x 4 dos(er) förfylld injektionspenna, 1049:02, (F)

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 2 mg Klar och färglös isoton lösning med pH=7,4

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 0,25 mg

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 0,5 mg

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 1 mg