

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Wegovy 0,25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Wegovy 0,5 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Wegovy 1 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Wegovy 1,7 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Wegovy 2,4 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Wegovy 0,25 mg FlexTouch injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Wegovy 0,5 mg FlexTouch injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Wegovy 1 mg FlexTouch injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Wegovy 1,7 mg FlexTouch injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Wegovy 2,4 mg FlexTouch injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Förfylld injektionspenna, engångsdos

Wegovy 0,25 mg injektionsvätska, lösning

Varje förfylld injektionspenna för engångsdos innehåller 0,25 mg semaglutid* i 0,5 ml lösning. En ml lösning innehåller 0,5 mg semaglutid*.

Wegovy 0,5 mg injektionsvätska, lösning

Varje förfylld injektionspenna för engångsdos innehåller 0,5 mg semaglutid* i 0,5 ml lösning. En ml lösning innehåller 1 mg semaglutid*.

Wegovy 1 mg injektionsvätska, lösning

Varje förfylld injektionspenna för engångsdos innehåller 1 mg semaglutid* i 0,5 ml lösning. En ml lösning innehåller 2 mg semaglutid*.

Wegovy 1,7 mg injektionsvätska, lösning

Varje förfylld injektionspenna för engångsdos innehåller 1,7 mg semaglutid* i 0,75 ml lösning. En ml lösning innehåller 2,27 mg semaglutid*.

Wegovy 2,4 mg injektionsvätska, lösning

Varje förfylld injektionspenna för engångsdos innehåller 2,4 mg semaglutid* i 0,75 ml lösning. En ml lösning innehåller 3,2 mg semaglutid*.

Förfylld injektionspenna, FlexTouch

Wegovy 0,25 mg FlexTouch injektionsvätska, lösning

Varje förfylld injektionspenna innehåller 1 mg semaglutid* i 1,5 ml lösning. En ml lösning innehåller 0,68 mg semaglutid*. En förfylld injektionspenna innehåller 4 doser på 0,25 mg.

Wegovy 0,5 mg FlexTouch injektionsvätska, lösning

Varje förfylld injektionspenna innehåller 2 mg semaglutid* i 1,5 ml lösning. En ml lösning innehåller 1,34 mg semaglutid*. En förfylld injektionspenna innehåller 4 doser på 0,5 mg.

Wegovy 1 mg FlexTouch injektionsvätska, lösning

Varje förfylld injektionspenna innehåller 4 mg semaglutid* i 3 ml lösning. En ml lösning innehåller 1,34 mg semaglutid*. En förfylld injektionspenna innehåller 4 doser på 1 mg.

Wegovy 1,7 mg FlexTouch injektionsvätska, lösning

Varje förfylld injektionspenna innehåller 6,8 mg semaglutid* i 3 ml lösning. En ml lösning innehåller 2,27 mg semaglutid*. En förfylld injektionspenna innehåller 4 doser på 1,7 mg.

Wegovy 2,4 mg FlexTouch injektionsvätska, lösning

Varje förfylld injektionspenna innehåller 9,6 mg semaglutid* i 3 ml lösning. En ml lösning innehåller 3,2 mg semaglutid*. En förfylld injektionspenna innehåller 4 doser på 2,4 mg.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion)

Klar och färglös isoton lösning med pH=7,4.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Wegovy är indicerat som ett komplement till minskat kaloriintag och ökad fysisk aktivitet för viktkontroll, inklusive viktminskning och vikthållning, hos vuxna med ett initialt BMI (Body Mass Index) på

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesitas), eller
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ till $< 30 \text{ kg/m}^2$ (överbikt) vid förekomst av minst en viktrelaterad komorbiditet såsom dysglykemi (prediabetes eller diabetes mellitus typ 2), hypertoni, dyslipidemi, obstruktiv sömnapné eller kardiovaskulär sjukdom.

Ungdomar (≥ 12 år)

Wegovy är indicerat som ett komplement till minskat kaloriintag och ökad fysisk aktivitet för viktkontroll hos ungdomar från 12 års ålder med

- obesitas* och
- kroppsvikt över 60 kg.

Behandling med Wegovy hos ungdomar ska avbrytas och omvärderas om BMI inte har minskat med minst 5% efter 12 veckor med dosen 2,4 mg eller maximal tolererad dos.

*Obesitas (BMI ≥ 95 :e percentilen) enligt definition på köns- och åldersspecifika BMI-tillväxtdiagram (CDC.gov) (se tabell 1).

Tabell 1 BMI-brytpunkter för obesitas (≥ 95 :e percentilen) efter kön och ålder för pediatrika patienter från 12 år (CDC-kriterier)

Ålder (år)	BMI (kg/m ²) vid 95:e percentilen	
	Män	Kvinnor
12	24,2	25,2
12,5	24,7	25,7
13	25,1	26,3
13,5	25,6	26,8
14	26,0	27,2
14,5	26,4	27,7
15	26,8	28,1
15,5	27,2	28,5
16	27,5	28,9
16,5	27,9	29,3
17	28,2	29,6
17,5	28,6	30,0

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Startdosen är 0,25 mg. Underhållsdosen är 2,4 mg semaglutid en gång per vecka. För att minska sannolikheten för gastrointestinala symtom ska dosen trappas upp under en 16-veckorsperiod till en underhållsdos på 2,4 mg en gång i veckan (se tabell 2). Vid uttalade gastrointestinala symtom ska det övervägas att skjuta upp dosökning eller sänka dosen till föregående dos tills symtomen har förbättrats. Veckodoser över 2,4 mg rekommenderas inte.

Tabell 2 Dosupptrappningsschema

Dosupptrappning	Veckodos
Vecka 1-4	0,25 mg
Vecka 5-8	0,5 mg
Vecka 9-12	1 mg
Vecka 13-16	1,7 mg
Underhållsdos	2,4 mg

Ungdomar

För ungdomar från 12 år ska samma dosupptrappningsschema tillämpas som för vuxna (se tabell 2). Dosen ska ökas till 2,4 mg (underhållsdos) eller till dess att maximal tolererad dos har uppnåtts. Veckodoser högre än 2,4 mg rekommenderas inte.

Patienter med typ 2-diabetes

När behandling med semaglutid inleds hos patienter med typ 2-diabetes ska minskning av dosen av samtidigt administrerat insulin eller insulinsekretagoger (som sulfonureider) övervägas för att minska risken för hypoglykemi, se avsnitt 4.4.

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. Om fler doser missas ska en minskning av startdosen för återinsättning övervägas.

Särskilda populationer

Äldre (≥65 år)

Ingen dosjustering krävs på grund av ålder. Erfarenheten från behandling av patienter ≥75 år är begränsad. Större känslighet hos äldre individer kan inte uteslutas.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Erfarenheten från användning av semaglutid hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion är begränsad. Semaglutid rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (eGFR <30 ml/min/1,73 m²), inklusive patienter med terminal njursvikt (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Erfarenheten från användning av semaglutid hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion är begränsad. Semaglutid rekommenderas inte för användning hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion och ska användas med försiktighet hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Ingen dosjustering krävs för ungdomar från 12 års ålder. Säkerhet och effekt för semaglutid hos barn under 12 år har inte fastställts.

Administreringssätt

Subkutan användning.

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

Det ska injiceras subkutant i buken, låret eller överarmen. Injektionsstället kan ändras. Det ska inte ges intravenöst eller intramuskulärt.

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.

Vid administrering av Wegovy förfylld injektionspenna för engångsbruk ska injektionspennan tryckas hårt mot huden tills det gula fältet har slutat röra sig. Injektionen tar cirka 5–10 sekunder.

Patienterna ska uppmanas att noggrant läsa bruksanvisningen som finns i bipacksedeln innan de administrerar läkemedlet.

Ytterligare information före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

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

Uttorkning

Användning av GLP-1-receptoragonister kan vara förknippat med gastrointestinala biverkningar som kan orsaka uttorkning, vilket i sällsynta fall kan leda till försämrad njurfunktion. Patienter bör informeras om den eventuella risken för uttorkning i samband med gastrointestinala biverkningar och vidta åtgärder för att undvika vätskebrist.

Akut pankreatit

Akut pankreatit har observerats vid användning av GLP-1-receptoragonister (se avsnitt 4.8). 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 iakttas.

I avsaknad av andra tecken och symtom på akut pankreatit är förhöjningar av enbart pankreasenzymer inte prediktiva för akut pankreatit.

Patienter med typ 2-diabetes

Semaglutid ska inte användas som ersättning för insulin hos patienter med typ 2-diabetes.

Semaglutid ska inte användas tillsammans med andra GLP-1-receptoragonister. Detta har inte utvärderats och en ökad risk för biverkningar relaterade till överdosering bedöms som sannolik.

Hypoglykemi hos patienter med typ 2-diabetes

Insulin och sulfonureid är kända för att orsaka 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 en GLP-1-receptoragonist sätts in. Tillägg av Wegovy hos patienter som behandlas med insulin har inte utvärderats.

Diabetesretinopati hos patienter med typ 2-diabetes

Hos patienter med diabetesretinopati som behandlas med semaglutid har en ökad risk för att utveckla komplikationer av diabetesretinopati observerats (se avsnitt 4.8). En snabb förbättring av glukoskontrollen har förknippats med en tillfällig försämring av diabetesretinopati, men andra mekanismer kan inte uteslutas. Patienter med diabetesretinopati som använder semaglutid bör övervakas noga och behandlas enligt kliniska riktlinjer. Det finns ingen erfarenhet av Wegovy hos patienter med typ 2-diabetes med okontrollerad eller potentiellt instabil diabetesretinopati. Behandling med Wegovy rekommenderas inte hos dessa patienter.

Populationer som inte har studerats

Säkerhet och effekt för Wegovy har inte undersökts hos patienter:

- behandlade med andra läkemedel för viktkontroll,
- med typ 1-diabetes,
- med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2),
- med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2),
- med hjärtsvikt New York Heart Association (NYHA) klass IV

Användning hos dessa patienter rekommenderas inte.

Det finns begränsad erfarenhet av Wegovy hos patienter:

- 75 år eller äldre (se avsnitt 4.2),
- med lindrig eller måttlig nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2),
- med inflammatorisk tarmsjukdom,
- med diabetesgastropares.

Använd med försiktighet hos dessa patienter.

Natriuminnehåll

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Semaglutid fördröjer magtömningen och påverkar potentiellt absorptionen av samtidigt administrerade perorala läkemedel. Ingen kliniskt relevant effekt på frekvensen av magtömning observerades med semaglutid 2,4 mg, troligen på grund av en toleranseffekt. 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 paracetamol observerades med semaglutid. Ingen dosjustering av paracetamol är nödvändig vid administrering med semaglutid.

Perorala preventivmedel

Semaglutid förväntas inte minska effekten av perorala preventivmedel. Den totala exponeringen för etinylestradiol eller levonorgestrel ändrades inte 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 total exponering 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 hos patienter som får warfarin eller andra kumarinderivat rekommenderas frekvent kontroll av INR-värdet.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor rekommenderas att använda en preventivmetod när de behandlas med semaglutid (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). 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 (se avsnitt 5.2).

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.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Semaglutid har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel kan dock upplevas, huvudsakligen under dosupptrappingsperioden. Framförning av fordon eller användning av maskiner ska ske med försiktighet om yrsel uppstår.

Patienter med typ 2-diabetes

Om semaglutid 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 (se avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I fyra fas 3a-studier exponerades 2 650 vuxna patienter för Wegovy. Studiernas varaktighet var 68 veckor. De vanligaste rapporterade biverkningarna var gastrointestinala, inklusive illamående, diarré, förstoppning och kräkningar.

Biverkningslista i tabellform

Tabell 3 listar biverkningar som identifierats i kliniska fas 3a-studier hos vuxna och rapporter efter godkännande för försäljning. Frekvenserna baseras på en pool med fas 3a-studierna.

Biverkningar förknippade med Wegovy listas efter organsystem och frekvens. Frekvenskategorierna 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 ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3 Frekvens av biverkningar för semaglutid

MedDRA klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet				Anafylaktisk reaktion	
Metabolism och nutrition		Hypoglykemi hos patienter med typ 2-diabetes ^a			
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk ^b	Yrsel ^b Dysgeusi ^{b, c}			
Ögon		Diabetesretinopati hos patienter med typ 2-diabetes ^a			
Hjärtat			Lågt blodtryck Ortostatiskt lågt blodtryck Ökad hjärtfrekvens ^{a, c}		
Magtarmkanalen	Kräkningar ^{a, b} Diarré ^{a, b} Förstoppling ^{a, b} Illamående ^{a, b} Buksmärta ^{b, c}	Gastrit ^{b, c} Gastroesofageal refluxsjukdom ^b Dyspepsi ^b Rapningar ^b Flatulens Spänd buk ^b	Akut pankreatit ^a Fördröjd magsäckstömning ^g		Tarmobstruktion ^d
Lever och gallvägar		Kolelitis ^a			
Hud och subkutan vävnad		Hårfall ^a		Angioödem	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet ^{b, c}	Reaktioner vid injektionsstället ^c			
Undersökningar			Förhöjt amylas ^c Förhöjt lipas ^c		

^{a)} Se beskrivning av utvalda biverkningar nedan

- b) Huvudsakligen sett under dosupptrappingsperioden
- c) Grupperade föredragna termer
- d) Från rapporter efter marknadsintroduktion

Beskrivning av utvalda biverkningar

Gastrointestinala biverkningar

Under den 68 veckor långa studieperioden förekom illamående hos 43,9 % av patienterna vid behandling med semaglutid (16,1 % för placebo), diarré hos 29,7 % (15,9 % för placebo) och kräkningar hos 24,5 % (6,3 % för placebo). De flesta händelserna var lindriga till måttliga i svårighetsgrad och kortvariga. Förstoppning förekom hos 24,2 % av patienterna som behandlades med semaglutid (11,1 % för placebo) och var lindrig till måttlig i svårighetsgrad och av längre varaktighet. Hos patienter som behandlades med semaglutid var medianvaraktigheten för illamående 8 dagar, kräkningar 2 dagar, diarré 3 dagar och förstoppning 47 dagar.

Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kan uppleva fler gastrointestinala effekter vid behandling med semaglutid.

De gastrointestinala biverkningarna ledde till att behandlingen avbröts permanent hos 4,3 % av patienterna.

Akut pankreatit

Frekvensen av akut pankreatit, bekräftad genom adjudicering, som rapporterades i kliniska fas 3a-studier var 0,2 % för semaglutid respektive <0,1 % för placebo.

Akut gallstenssjukdom/kolelitis

Kolelitis rapporterades hos 1,6 % och ledde till kolecystit hos 0,6 % av patienterna som behandlades med semaglutid. Kolelitis och kolecystit rapporterades hos 1,1 % respektive 0,3 % av patienterna som behandlades med placebo.

Håravfall

Håravfall rapporterades hos 2,5 % av patienterna som behandlades med semaglutid och hos 1,0 % av patienterna som behandlades med placebo. Biverkningarna var huvudsakligen av lindrig svårighetsgrad och de flesta patienter återhämtade sig under fortsatt behandling. Håravfall rapporterades oftare hos patienter med en större viktnedgång ($\geq 20 \%$).

Ökad hjärtfrekvens

I fas 3a-studierna observerades en genomsnittlig ökning på 3 slag per minut från ett genomsnittligt värde vid baseline på 72 slag per minut hos patienter som behandlades med semaglutid. Andelen patienter med en ökad hjärtfrekvens från baseline på ≥ 10 slag per minut vid någon tidpunkt under behandlingsperioden var 67,0 % i semaglutidgruppen jämfört med 50,1 % i placebogrupper.

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 (2,9 %) och inga patienter hade neutraliserande antikroppar mot semaglutid eller antikroppar mot semaglutid med endogent GLP-1-neutraliserande effekt i slutet av studien. Under behandlingen kan höga koncentrationer av

semaglutid ha sänkt analysernas känslighet, varför risken för falskt negativa resultat inte kan uteslutas. Hos patienter som testade positivt för antikroppar under och efter behandling var förekomsten av antikroppar övergående utan någon uppenbar påverkan på effekten eller säkerheten.

Hypoglykemi hos patienter med typ 2-diabetes

I STEP 2-studien observerades kliniskt signifikant hypoglykemi hos 6,2 % (0,1 fall/patientår) av patienter som behandlades med semaglutid jämfört med 2,5 % (0,03 fall/patientår) av patienter som behandlades med placebo. Hypoglykemi med semaglutid observerades både vid och utan samtidig användning av sulfonureid. En episod (0,2 % av patienterna, 0,002 fall/patientår) rapporterades som allvarlig hos en patient som inte samtidigt behandlades med en sulfonureid. Risken för hypoglykemi ökade när semaglutid användes tillsammans med en sulfonureid.

Diabetesretinopati hos patienter med typ 2-diabetes

En 2-årig klinisk studie undersökte semaglutid 0,5 mg och 1 mg jämfört med placebo hos 3 297 patienter med typ 2-diabetes som hade hög kardiovaskulär risk, långvarig diabetes och dåligt kontrollerad blodglukos. I studien förekom fall som bedöms vara komplikationer av diabetesretinopati hos fler patienter som behandlades med semaglutid (3,0 %) jämfört med placebo (1,8 %). Detta observerades hos insulinbehandlade patienter med känd diabetesretinopati. Behandlingsskillnaden uppträdde tidigt och kvarstod under hela studien. I STEP 2 studien rapporterades retinal ögonsjukdom av 6,9 % av patienterna som behandlades med Wegovy, 6,2 % av patienterna som behandlades med semaglutid 1 mg och 4,2 % av patienterna som behandlades med placebo. Majoriteten av fallen rapporterades som diabetesretinopati (4,0 %, 2,7 % respektive 2,7 %) och icke-proliferativ retinopati (0,7 %, 0 % respektive 0 %).

Pediatrisk population

I en klinisk prövning utförd på ungdomar från 12 och upp till 18 år med obesitas eller övervikt med minst en viktrelaterad komorbiditet, behandlades 133 patienter med Wegovy. Studielängden var 68 veckor.

Sammantaget var frekvensen, typen och svårighetsgraden av biverkningar hos ungdomar jämförbar med den som observerades i den vuxna befolkningen. Kolelitiasis rapporterades hos 3,8 % av patienterna som behandlades med Wegovy och 0 % av patienterna som behandlades med placebo.

Inga effekter på tillväxt eller pubertetsutveckling sågs efter 68 veckors behandling.

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

4.9 Överdoser

Överdoser med semaglutid kan vara förknippat med gastrointestinala biverkningar som kan leda till uttorkning. Vid överdosering ska patienten observeras för kliniska tecken och lämplig stödbehandling inledas.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, glukagonlik peptid-1-receptor (GLP-1) analoger, ATC-kod: A10BJ06

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 en fysiologisk regulator av aptit och kaloriintag och GLP-1-receptorn finns i flera områden i hjärnan som är involverade i aptitreglering.

Djurstudier visar att semaglutid verkar i hjärnan genom GLP-1-receptorn. Semaglutid har direkta effekter på områden i hjärnan som är involverade i homeostatisk reglering av födointag i hypotalamus och hjärnstammen. Semaglutid kan påverka det hedoniska belöningssystemet genom direkta och indirekta effekter i hjärnområden, inklusive septum, talamus och amygdala.

Kliniska studier visar att semaglutid minskar energiintaget, ger ökad mättnadskänsla och kontroll över ätandet, minskar hungerkänslor samt frekvensen och intensiteten av begär. Dessutom minskar semaglutid suget efter livsmedel med högt fettinnehåll.

Semaglutid samordnar de homeostatiska och hedoniska bidragen med verkställande funktion för att reglera kaloriintag, aptit, belöning och matval.

Dessutom har semaglutid i kliniska studier visats minska 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.

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. Vidare har djurstudier visat att semaglutid dämpade utvecklingen av ateroskleros och hade en antiinflammatorisk effekt i det kardiovaskulära systemet.

Farmakodynamisk effekt

Aptit, energiintag och val av kost

Semaglutid minskar aptiten genom att öka mättnadskänslan, samtidigt som hungern och den potentiella matkonsumtionen minskar. I en fas 1 studie var energiintaget under en obegränsad måltid 35 % lägre med semaglutid jämfört med placebo efter 20 veckors dosering. Detta supporterades av förbättrad kontroll av ätandet, mindre matsug och en relativt lägre preferens för mat med hög fetthalt.

Matsuget bedömdes ytterligare av ett frågeformulär för kontroll av ätande (CoEQ) i STEP 5. Vid vecka 104 var den uppskattade behandlingsskillnaden både för kontroll av begär och sug efter salt mat signifikant gynnsam semaglutid, medan ingen tydlig effekt sågs för sug efter söt mat.

Fastelipider och postprandiella lipider

Jämfört med placebo sänkte semaglutid 1 mg fastetriglyceriderna och kolesterolkoncentrationerna av lipoproteiner med mycket låg densitet (VLDL) med 12 % respektive 21 %. Postprandiellt triglycerid- och VLDL-kolesterol svar på en måltid med ett högt fettinnehåll minskades med >40 %.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten av semaglutid för viktkontroll i kombination med minskat kaloriintag och ökad fysisk aktivitet utvärderades i fyra 68-veckors dubbelblinda randomiserade placebokontrollerade fas 3a-studier (STEP 1-4). Totalt 4 684 vuxna patienter (2 652 randomiserade till behandling med semaglutid) ingick i dessa studier. Vidare utvärderades den tvååriga effekten och säkerheten för semaglutid jämfört med placebo i en dubbelblind, randomiserad placebokontrollerad fas 3b-studie (STEP 5) inkluderande 304 patienter (152 i behandling med semaglutid).

Behandling med semaglutid visade överlägsen, kliniskt betydelsefull och ihållande viktminskning jämfört med placebo hos patienter med obesitas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), eller övervikt ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ till $<30 \text{ kg/m}^2$) och minst en viktrelaterad komorbiditet. Dessutom uppnådde en högre andel av patienterna i studierna ≥ 5 %, ≥ 10 %, ≥ 15 % och ≥ 20 % viktminskning med semaglutid jämfört med placebo. Minskningen av kroppsvikten inträffade oavsett förekomsten av gastrointestinala symtom såsom illamående, kräkningar eller diarré.

Behandling med semaglutid visade också statistiskt signifikanta förbättringar i midjemått, systoliskt blodtryck och fysisk funktion jämfört med placebo.

Effekten visades oavsett ålder, kön, ras, etnicitet, kroppsvikt vid baseline, BMI, förekomst av typ 2-diabetes och njurfunktionsnivå. Variationer i effekt förekom i samtliga undergrupper. En större relativ viktminskning observerades hos kvinnor och hos patienter utan typ 2-diabetes, samt hos patienter med en lägre jämfört med en högre kroppsvikt vid baseline.

STEP 1: Viktkontroll

I en 68-veckors dubbelblind studie blev 1 961 patienter med obesitas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), eller med övervikt ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ till $<30 \text{ kg/m}^2$) och minst en viktrelaterad komorbiditet randomiserade till semaglutid eller placebo. Alla patienter stod på en kalorireducerad kost och ökad fysisk aktivitet under hela studien.

Viktminskningen inträffade tidigt och fortsatte under hela studien. Vid slutet av behandlingen (vecka 68) var viktminskningen överlägsen och kliniskt betydelsefull jämfört med placebo (se tabell 4 och bild 1). Dessutom uppnådde en högre andel av patienterna ≥ 5 %, ≥ 10 %, ≥ 15 % och ≥ 20 % viktminskning med semaglutid jämfört med placebo (se tabell 4). Bland patienter med prediabetes vid baseline hade en högre andel av patienterna en normoglykemisk status vid slutet av behandlingen med semaglutid jämfört med placebo (84,1 % jämfört med 47,8 %).

Tabell 4 STEP 1: Resultat vid vecka 68

	Wegovy	Placebo
Fullständig analysuppsättning (N)	1 306	655
Kroppsvikt		
Baseline (kg)	105,4	105,2
Förändring (%) från baseline ^{1,2}	-14,9	-2,4
Skilnad (%) från placebo ¹ [95 % CI]	-12,4 [-13,4; -11,5]*	-

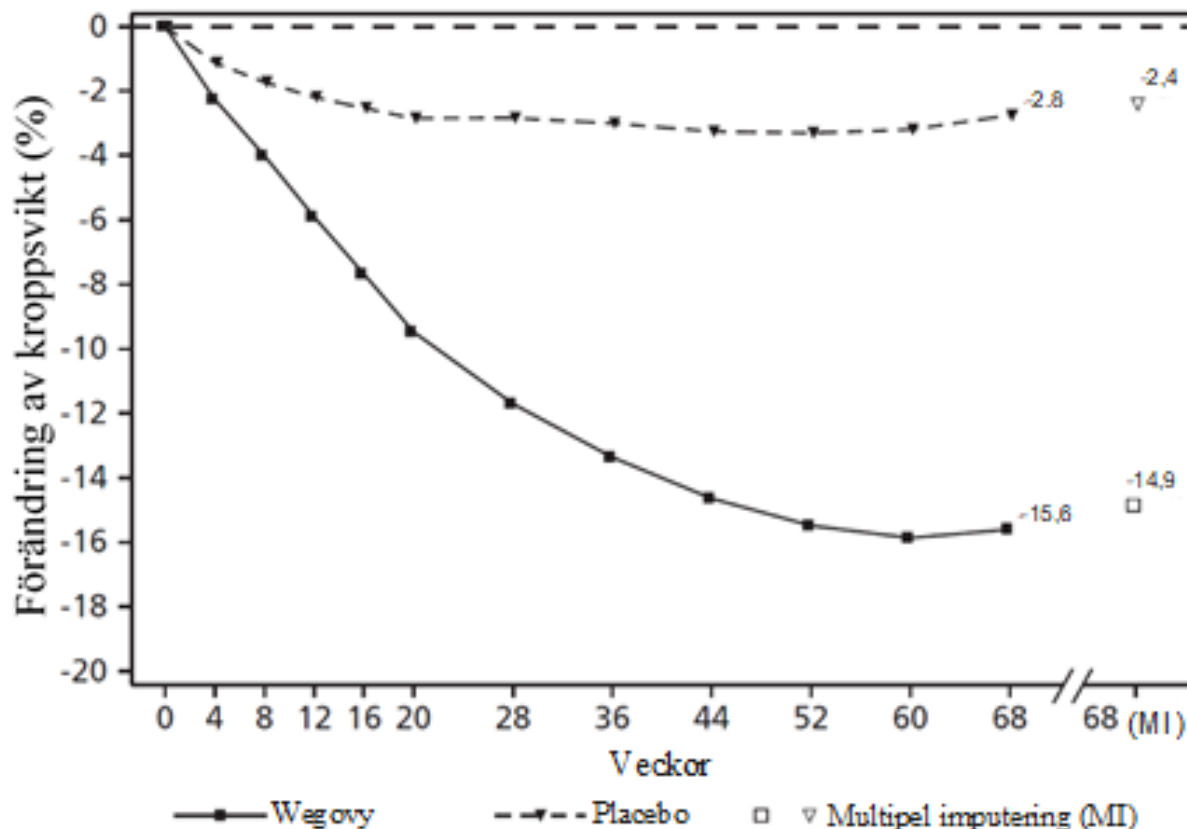
Förändring (kg) från baseline	-15,3	-2,6
Skillnad (kg) från placebo ¹ [95 % CI]	-12,7 [-13,7; -11,7]	-
Patienter (%) som uppnår viktninskning ≥ 5 % ³	83,5*	31,1
Patienter (%) som uppnår viktninskning ≥ 10 % ³	66,1*	12,0
Patienter (%) som uppnår viktninskning ≥ 15 % ³	47,9*	4,8
Midjemått (cm)		
Baseline	114,6	114,8
Förändring från baseline ¹	-13,5	-4,1
Skillnad från placebo ¹ [95 % CI]	-9,4 [-10,3; -8,5]*	-
Systoliskt blodtryck (mmHg)		
Baseline	126	127
Förändring från baseline ¹	-6,2	-1,1
Skillnad från placebo ¹ [95 % CI]	-5,1 [-6,3; -3,9]*	-

* $p < 0,0001$ (ojusterad 2-sidig) för överlägsenhet.

¹ Uppskattad med användning av en ANCOVA-modell med multipel imputering baserat på alla data oavsett avbrytande av randomiserad behandling eller initiering av andra obesitasläkemedel eller bariatrisk kirurgi.

² Under studien avbröts den randomiserade behandlingen permanent av 17,1 % och 22,4 % av patienterna som randomiserades till semaglutid 2,4 mg respektive placebo. Om man antar att alla randomiserade patienter stod kvar på behandling och inte fick ytterligare behandlingar mot obesitas, var de uppskattade förändringarna från randomisering till vecka 68 för kroppsvikt baserat på en blandad modell för upprepade mätningar, inklusive alla observationer fram till första avbrytandet, -16,9 % och -2,4 % för semaglutid 2,4 mg respektive placebo.

³ Beräknat utifrån binär regressionsmodell baserad på samma imputationsprocedur som vid primär analys.



Observerade värden för patienter som fullföljer varje schemalagt besök och uppskattningar med multipla imputeringar (MI) från hämtade avhopp.

Bild 1 STEP 1: Genomsnittlig förändring i kroppsvikt (%) från baseline till vecka 68

Efter 68-veckors studien genomfördes en 52-veckors förlängning utan behandling inkluderande 327 patienter som hade slutfört huvudstudien, med underhållsdosen av semaglutid eller placebo. Under förlängningen utan behandling från vecka 68 till vecka 120 ökade den genomsnittliga kroppsvikten i båda behandlingsgrupperna. För patienter som hade behandlats med semaglutid under huvudstudien förblev dock vikten 5,6 % under baseline jämfört med 0,1 % för placebogruppen.

STEP 2: Viktkontroll hos patienter med typ 2-diabetes

I en 68-veckors, dubbelblind studie blev 1 210 patienter med övervikt eller obesitas ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) och typ 2-diabetes randomiserade till antingen semaglutid 2,4 mg, semaglutid 1 mg en gång i veckan eller placebo. Patienter som ingick i studien hade otillräckligt kontrollerad diabetes ($\text{HbA1c} \geq 7,0 \%$) och behandlades med antingen enbart kost och motion eller 1-3 perorala antidiabetika. Alla patienter stod på en kalorireducerad kost och ökad fysisk aktivitet under hela studien.

Behandling med semaglutid i 68 veckor ledde till överlägsen och kliniskt betydelsefull minskning av kroppsvikt och HbA1c jämfört med placebo (se tabell 5 och bild 2).

Tabell 5 STEP 2: Resultat vid vecka 68

	Wegovy	Placebo
Fullständig analysuppsättning (N)	404	403
Kroppsvikt		
Baseline (kg)	99,9	100,5
Förändring (%) från baseline ^{1,2}	-9,6	-3,4

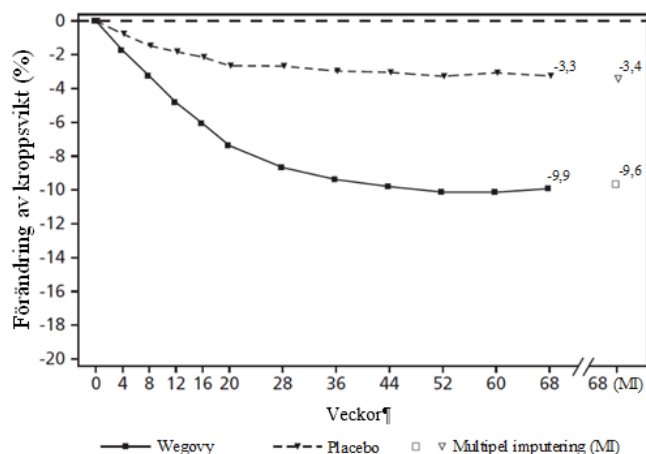
Skillnad (%) från placebo ¹ [95 % CI]	-6,2 [-7,3; -5,2]*	-
Förändring (kg) från baseline	-9,7	-3,5
Skillnad (kg) från placebo ¹ [95 % CI]	-6,1 [-7,2; -5,0]	-
Patienter (%) som uppnår viktninskning ≥ 5 % ³	67,4*	30,2*
Patienter (%) som uppnår viktninskning ≥ 10 % ³	44,5*	10,2
Patienter (%) som uppnår viktninskning ≥ 15 % ³	25,0*	4,3
Midjemått (cm)		
Baseline	114,5	115,5
Förändring från baseline ¹	-9,4	-4,5
Skillnad från placebo ¹ [95 % CI]	-4,9 [-6,0; -3,8]*	-
Systoliskt blodtryck (mmHg)		
Baseline	130	130
Förändring från baseline ¹	-3,9	-0,5
Skillnad från placebo ¹ [95 % CI]	-3,4 [-5,6; -1,3]**	-
HbA_{1c} (mmol/mol (%))		
Baseline	65,3 (8,1)	65,3 (8,1)
Förändring från baseline ¹	-17,5 (-1,6)	-4,1 (-0,4)
Skillnad från placebo ¹ [95 % CI]	-13,5 [-15,5; -11,4] (-1,2 [-1,4; -1,1])*	- -

* $p < 0,0001$ (ojusterad 2-sidig) för överlägsenhet; ** $p < 0,05$ (ojusterad 2-sidig) för överlägsenhet.

¹ Uppskattad med användning av en ANCOVA-modell med multipel imputering baserat på alla data oavsett avbrytande av randomiserad behandling eller initiering av andra obesitasläkemedel eller bariatrisk kirurgi.

² Under studien avbröts den randomiserade behandlingen permanent av 11,6 % och 13,9 % av patienterna som randomiserades till semaglutid 2,4 mg respektive placebo. Om man antar att alla randomiserade patienter stod kvar på behandling och inte fick ytterligare behandlingar mot obesitas, var de uppskattade förändringarna från randomisering till vecka 68 för kroppsvikt baserat på en blandad modell för upprepade mätningar, inklusive alla observationer fram till första avbrytandet, -10,6 % och -3,1 % för semaglutid 2,4 mg respektive placebo.

³ Beräknat utifrån binär regressionsmodell baserad på samma imputationsprocedur som vid primär analys.



Observerade värden för patienter som fullföljer varje schemalagt besök och uppskattningar med multipla imputeringar (MI) från hämtade avhopp.

Bild 2 STEP 2: Genomsnittlig förändring i kroppsvikt (%) från baseline till vecka 68

STEP 3: Viktkontroll med intensiv beteendeterapi

I en 68-veckors dubbelblind studie blev 611 patienter med obesitas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), eller med övervikt ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ till $< 30 \text{ kg/m}^2$) och minst en viktrelaterad komorbiditet randomiserade till semaglutid eller placebo. Under studien fick alla patienter intensiv beteendeterapi (IBT) bestående av en mycket restriktiv kost, ökad fysisk aktivitet och beteenderådgivning.

Behandling med semaglutid och IBT i 68 veckor ledde till överlägsen och kliniskt betydelsefull minskning av kroppsvikt jämfört med placebo (se tabell 6).

Tabell 6 STEP 3: Resultat vid vecka 68

	Wegovy	Placebo
Fullständig analysuppsättning (N)	407	204
Kroppsvikt		
Baseline (kg)	106,9	103,7
Förändring (%) från baseline ^{1,2}	-16,0	-5,7
Skillnad (%) från placebo ¹ [95 % CI]	-10,3 [-12,0; -8,6]*	-
Förändring (kg) från baseline	-16,8	-6,2
Skillnad (kg) från placebo ¹ [95 % CI]	-10,6 [-12,5; 8,8]	-
Patienter (%) som uppnår viktninskning $\geq 5 \%$ ³	84,8*	47,8
Patienter (%) som uppnår viktninskning $\geq 10 \%$ ³	73,0*	27,1
Patienter (%) som uppnår viktninskning $\geq 15 \%$ ³	53,5*	13,2
Midjemått (cm)		
Baseline	113,6	111,8
Förändring från baseline ¹	-14,6	-6,3

Skillnad från placebo ¹ [95 % CI]	-8,3 [-10,1; -6,6]*	-
Systoliskt blodtryck (mmHg)		
Baseline	124	124
Förändring från baseline ¹	-5,6	-1,6
Skillnad från placebo ¹ [95 % CI]	-3,9 [-6,4; -1,5]*	

* p<0,005 (ojusterad 2-sidig) för överlägsenhet.

¹ Uppskattad med användning av en ANCOVA-modell med multipel imputering baserat på alla data oavsett avbrytande av randomiserad behandling eller initiering av andra obesitasläkemedel eller bariatrisk kirurgi.

² Under studien avbröts den randomiserade behandlingen permanent av 16,7 % och 18,6 % av patienterna som randomiserades till semaglutid 2,4 mg respektive placebo. Om man antar att alla randomiserade patienter stod kvar på behandling och inte fick ytterligare behandlingar mot obesitas, var de uppskattade förändringarna från randomisering till vecka 68 för kroppsvikt baserat på en blandad modell för upprepade mätningar, inklusive alla observationer fram till första avbrytandet, -17,6 % och -5,0 % för semaglutid 2,4 mg respektive placebo.

³ Beräknat utifrån binär regressionsmodell baserat på samma imputationsprocedur som vid primär analys.

STEP 4: Bibehållen viktkontroll

I en 68-veckors dubbelblind studie blev 902 patienter med obesitas (BMI ≥ 30 kg/m²), eller med övervikt (BMI ≥ 27 kg/m² till <30 kg/m²) och minst en viktrelaterad komorbiditet inkluderade i studien. Alla patienter stod på en kalorireducerad kost och ökad fysisk aktivitet under hela studien. Från vecka 0 till vecka 20 (run-in) fick alla patienter semaglutid. Vid vecka 20 (baseline) randomiserades patienter som hade nått underhållsdosen på 2,4 mg till att fortsätta behandlingen eller byta till placebo. Vid vecka 0 (start av run-in period) hade patienterna en genomsnittlig kroppsvikt på 107,2 kg och ett genomsnittligt BMI på 38,4 kg/m².

Patienter som hade nått underhållsdosen på 2,4 mg vid vecka 20 (baseline) och fortsatt behandlingen med semaglutid i 48 veckor (vecka 20-68) fortsatte att gå ner i vikt och hade en överlägsen och kliniskt betydelsefull minskning av kroppsvikten jämfört med dem som bytte till placebo (se tabell 7 och bild 3). Kroppsvikten ökade stadigt från vecka 20 till vecka 68 hos patienter som bytte till placebo vid vecka 20 (baseline). Den observerade genomsnittliga kroppsvikten var dock lägre vid vecka 68 än vid början av run-in period (vecka 0) (se bild 3). Patienter som behandlades med semaglutid från vecka 0 (run-in) till vecka 68 (behandlingens slut) uppnådde en genomsnittlig förändring av kroppsvikten på -17,4 %, där en viktminskning på ≥ 5 % uppnåddes av 87,8 %, ≥ 10 % uppnåddes av 78,0 %, ≥ 15 % uppnåddes av 62,2 % och ≥ 20 % uppnåddes av 38,6 % av dessa patienter.

Tabell 7 STEP 4: Resultat från vecka 20 till vecka 68

	Wegovy	Placebo
Fullständig analysuppsättning (N)	535	268
Kroppsvikt		
Baseline ¹ (kg)	96,5	95,4
Förändring (%) från baseline ^{1,2,3}	-7,9	6,9
Skillnad (%) från placebo ² [95 % CI]	-14,8 [-16,0; -13,5]*	-
Förändring (kg) från baseline	-7,1	6,1
	-13,2 [-14,3; -12,0]	-

Skillnad (kg) från placebo ² [95 % CI]		
Midjemått (cm)		
Baseline	105,5	104,7
Förändring från baseline ¹	-6,4	3,3
Skillnad från placebo ² [95 % CI]	-9,7 [-10,9; -8,5]*	-
Systoliskt blodtryck (mmHg)		
Baseline ¹	121	121
Förändring från baseline ^{1,2}	0,5	4,4
Skillnad från placebo ² [95 % CI]	-3,9 [-5,8; -2,0]*	-

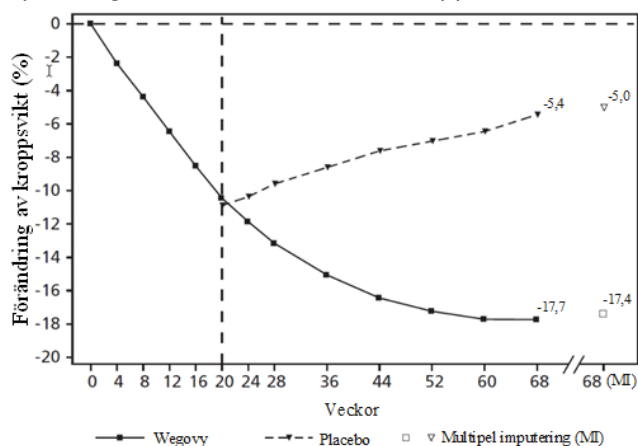
* p<0,0001 (ojusterad 2-sidig) för överlägsenhet.

¹ Baseline = vecka 20

² Uppskattad med användning av en ANCOVA-modell med multipel imputering baserat på alla data oavsett avbrytande av randomiserad behandling eller initiering av andra obesitasläkemedel eller bariatrisk kirurgi.

³ Under studien avbröts den randomiserade behandlingen permanent av 5,8 % och 11,6 % av patienterna som randomiserades till semaglutid 2,4 mg respektive placebo. Om man antar att alla randomiserade patienter stod kvar på behandling och inte fick ytterligare behandlingar mot obesitas, var de uppskattade förändringarna från randomisering till vecka 68 för kroppsvikt baserat på en blandad modell för upprepade mätningar, inklusive alla observationer fram till första avbrytandet, -8,1 % och 6,5 % för semaglutid 2,4 mg respektive placebo.

Observerade värden för patienter som fullföljer varje schemalagt besök och uppskattningar med multipla imputeringar (MI) från hämtade avhopp.



Observerade värden för patienter som fullföljer varje schemalagt besök och uppskattningar med multipla imputeringar (MI) från hämtade avhopp.

Bild 3 STEP 4: Genomsnittlig förändring i kroppsvikt (%) från vecka 0 till vecka 68

STEP 5: 2 års data

I en 104-veckors dubbelblind studie randomiserades 304 patienter med obesitas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) eller med övervikt ($\text{BMI} \geq 27$ till $<30 \text{ kg/m}^2$) och minst en viktrelaterad komorbiditet till semaglutid eller placebo. Alla patienter stod på en kalorireducerad kost och ökad fysisk aktivitet under hela studien. Vid baseline hade patienterna ett genomsnittligt BMI på $38,5 \text{ kg/m}^2$, och en genomsnittlig kroppsvikt på $106,0 \text{ kg}$.

Behandling med semaglutid i 104 veckor ledde till överlägsen och kliniskt betydelsefull minskning av kroppsvikt jämfört med placebo. Med semaglutid minskade genomsnittlig kroppsvikt från baseline till och med vecka 68 varefter en platå nåddes. Med placebo minskade genomsnittlig kroppsvikt mindre och en platå nåddes efter ungefär 20 veckors behandling (se tabell 8 och bild 4). Patienter behandlade med semaglutid uppnådde en genomsnittlig förändring i kroppsvikt på -15,2 %, med viktninskning på ≥ 5 % uppnådd av 74,7 %, ≥ 10 % uppnådd av 59,2 % och ≥ 15 % uppnådd av 49,7 % av patienterna. Bland patienter med prediabetes vid baseline uppnådde 80 % respektive 37 % normo-glykemisk status i slutet av behandling med semaglutid respektive placebo.

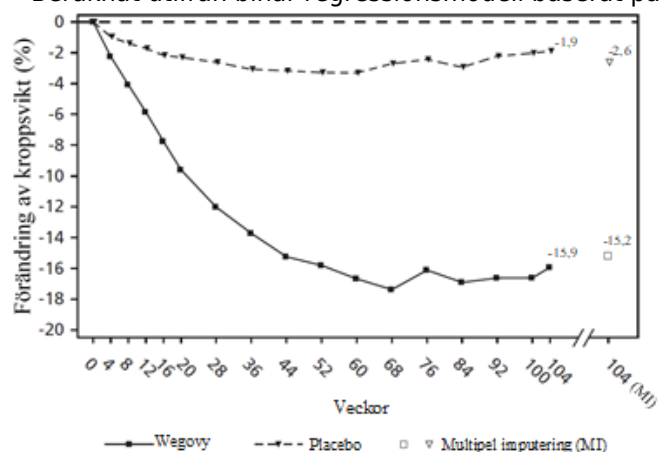
Tabell 8 STEP 5: Resultat vid vecka 104

	Wegovy	Placebo
Fullständig analysuppsättning (N)	152	152
Kroppsvikt		
Baseline (kg)	105,6	106,5
Förändring (%) från baseline ^{1,2}	-15,2	-2,6
Skillnad (%) från placebo ¹ [95 % CI]	-12,6 [-15,3; -9,8]*	-
Förändring (kg) från baseline	-16,1	-3,2
Skillnad (kg) från placebo ¹ [95% CI]	-12,9 [-16,1; -9,8]	-
Patienter (%) som uppnår viktninskning $\geq 5\%$ ³	74,7*	37,3
Patienter (%) som uppnår viktninskning $\geq 10\%$ ³	59,2*	16,8
Patienter (%) som uppnår viktninskning $\geq 15\%$ ³	49,7*	9,2
Midjemått (cm)		
Baseline	115,8	115,7
Förändring från baseline ¹	-14,4	5,2
Skillnad från placebo ¹ [95% CI]	-9,2 [-12,2; -6,2]*	-
Systoliskt blodtryck (mmHg)		
Baseline	126	125
Förändring från baseline ¹	-5,7	-1,6
Skillnad från placebo ¹ [95% CI]	-4,2 [-7,3; -1,0]*	-

* $p < 0,0001$ (ojusterad 2-sidig) för överlägsenhet.

¹ Uppskattad med användning av en ANCOVA modell med multipel imputering baserat på alla data oavsett avbrytande av randomiserad behandling eller initiering av andra obesitasläkemedel eller bariatrisk kirurgi. ² Under studien avbröts den randomiserade behandlingen permanent av 13,2 % och 27,0 % av patienterna som randomiserades till semaglutid respektive placebo. Om man antar att alla randomiserade patienter stod kvar på behandling och inte fick ytterligare behandlingar mot obesitas, var de uppskattade förändringarna från randomisering till vecka 68 för kroppsvikt baserat på en blandad modell för upprepade mätningar, inklusive alla observationer fram till första avbrytandet, -16,7 % och -0,6 % för semaglutid respektive placebo.

³ Beräknat utifrån binär regressionsmodell baserat på samma imputationsprocedur som vid primär analys.



Observerade värden för patienter som fullföljer varje schemalagt besök och uppskattningar med multipla imputeringar (MI) från hämtade avhopp.

Bild 4 STEP 5: Genomsnittlig förändring i kroppsvikt (%) från vecka 0 till vecka 104

STEP 8: Semaglutid jämfört med liraglutid

I en 68-veckors, randomiserad, öppen, parvis placebokontrollerad studie randomiserades 338 patienter med obesitas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) eller med övervikt ($\text{BMI} \geq 27$ till $< 30 \text{ kg/m}^2$) och åtminstone en viktrelaterad komorbiditet, till semaglutid en gång i veckan, liraglutid 3 mg en gång dagligen eller placebo. Semaglutid en gång i veckan och liraglutid 3 mg var öppna studier, men varje aktiv behandlingsgrupp dubbelblindades mot placebo som administrerades med samma dosintervall. Alla patienter stod på kalorireducerad kost och ökad fysisk aktivitet under hela studien. Patienterna hade en genomsnittlig BMI på $37,5 \text{ kg/m}^2$ och en genomsnittlig kroppsvikt på 104,5 kg.

Behandling med semaglutid en gång i veckan i 68 veckor resulterade i överlägsen och kliniskt betydelsefull minskning av kroppsvikt jämfört med liraglutid. Genomsnittlig kroppsvikt minskade från baseline fram till vecka 68 med semaglutid, med liraglutid minskade genomsnittlig kroppsvikt mindre (se tabell 9). Totalt 37,4 % av patienterna behandlade med semaglutid förlorade ≥ 20 % i vikt jämfört med 7,0 % behandlade med liraglutid. Tabell 9 visar resultaten av de bekräftande utfallsmåten ≥ 10 %, ≥ 15 % och ≥ 20 % viktninskning.

Tabell 9 STEP 8: Resultat från en 68-veckors studie jämförande semaglutid med liraglutid

	Wegovy	Liraglutid 3 mg
Fullständig analysuppsättning (N)	126	127
Kroppsvikt		
Baseline (kg)	102,5	103,7
Förändring (%) från baseline ^{1, 2}	-15,8	-6,4
Skillnad (%) från liraglutid ¹ [95% CI]	-9,4 [-12,0;-6,8]*	-
Förändring (kg) från baseline	-15,3	-6,8
Skillnad (kg) från liraglutid ¹ [95% CI]	-8,5 [-11,2;-5,7]	-
Patienter (%) som uppnår viktninskning ≥ 10 % ³	69,4*	27,2

Patienter (%) som uppnår viktninskning ≥ 15 % ³	54,0*	13,4
Patienter (%) som uppnår viktninskning ≥ 20 % ³	37,4*	7,0

* $p < 0,005$ (ojusterad 2-sidig) för överlägsenhet

¹ Uppskattad med användning av en ANCOVA modell med multipel imputering baserat på alla data oavsett avbrytande av randomiserad behandling eller initiering av andra obesitasläkemedel eller bariatrisk kirurgi.² Under studien avbröts den randomiserade behandlingen permanent av 13,5 % och 27,6 % av patienterna som randomiserades till semaglutid respektive liraglutid. Om man antar att alla randomiserade patienter stod kvar på behandling och inte fick ytterligare behandlingar mot obesitas, var de uppskattade förändringarna från randomisering till vecka 68 för kroppsvikt baserat på en blandad modell för upprepade mätningar, inklusive alla observationer fram till första avbrytande, -16,7 % och -6,7 % för semaglutid respektive liraglutid.

³ Beräknat utifrån binär regressionsmodell baserat på samma imputationsprocedur som vid primär analys.

Effekt på kroppssammansättning

I en delstudie i STEP 1 (N = 140) mättes kroppssammansättningen med hjälp av DEXA-undersökning (dual energy X-ray absorptiometry). Resultaten av DEXA-undersökningen visade att behandling med semaglutid åtföljdes av en större minskning av fettmassa än av muskelmassa, vilket ledde till en förbättrad kroppssammansättning jämfört med placebo efter 68 veckor. Denna minskning av total fettmassa åtföljdes dessutom av minskat bukfett. Dessa resultat tyder på att den största delen av den totala viktninskningen berodde på en minskning av fettvävnad, inklusive bukfett.

Förbättring av fysisk funktion

Semaglutid visade små förbättringar i fysiska funktionspoäng. Fysisk funktion bedömdes med hjälp av både det generiska hälsorelaterade frågeformuläret om livskvalitet, Short Form-36v2 Health Survey, Acute Version (SF-36) och det obesitasspecifika frågeformuläret om viktens påverkan på livskvaliteten, Impact of Weight on Quality of Life Lite Clinical Trials Version (IWQOL-Lite-CT).

Kardiovaskulär utvärdering

I SUSTAIN 6-studien blev 3 297 patienter med otillräckligt kontrollerad typ 2-diabetes och hög risk för kardiovaskulära händelser randomiserade till semaglutid subkutant 0,5 mg eller 1 mg en gång i veckan eller placebo som tillägg till standardvård. Behandlingstiden var 104 veckor. Genomsnittsåldern var 65 år och genomsnittligt BMI var 33 kg/m².

Det primära utfallsmåttet var tid från randomisering till första större negativa kardiovaskulära händelse (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE): kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, eller fatal stroke. Det totala antalet MACE var 254, varav 108 (6,6 %) med semaglutid och 146 (8,9 %) med placebo.

Den kardiovaskulära säkerheten vid behandling med semaglutid 0,5 mg eller 1 mg bekräftades eftersom riskkvoten (hazard ratio, HR) för semaglutid jämfört med placebo var 0,74, [0,58; 0,95] [95 % CI], orsakad av en minskad frekvens av icke-fatal stroke och icke-fatal hjärtinfarkt utan skillnad i kardiovaskulär död (se bild 5).

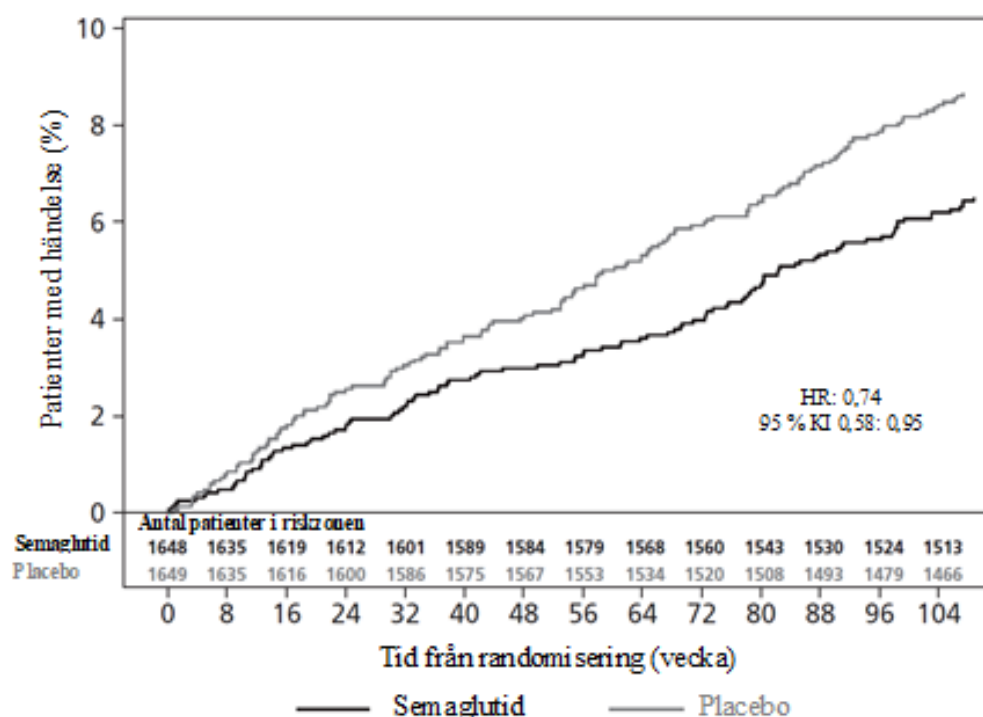


Bild 5: Kaplan-Meier-diagram över tid till första förekomst av de kombinerade händelserna: Kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke (SUSTAIN 6)

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Wegovy för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av viktkontroll (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

STEP TEENS: Viktkontroll hos ungdomar

I en 68-veckors dubbelblind studie blev 201 ungdomar i puberteten från 12 till <18 år, med obesitas eller övervikt och minst en viktrelaterad komorbiditet, randomiserade 2:1 till semaglutid eller placebo. Alla patienter stod på en kalorireducerad kost och ökad fysisk aktivitet under hela studien.

Vid slutet av behandlingen (vecka 68) var förbättringen av BMI överlägsen och kliniskt meningsfull med semaglutid jämfört med placebo (se tabell 10 och bild 6). Dessutom uppnådde en högre andel av patienterna $\geq 5\%$, 10% och $\geq 15\%$ viktnedgång med semaglutid jämfört med placebo (se tabell 10).

Tabell 10 STEP TEENS: Resultat vid vecka 68

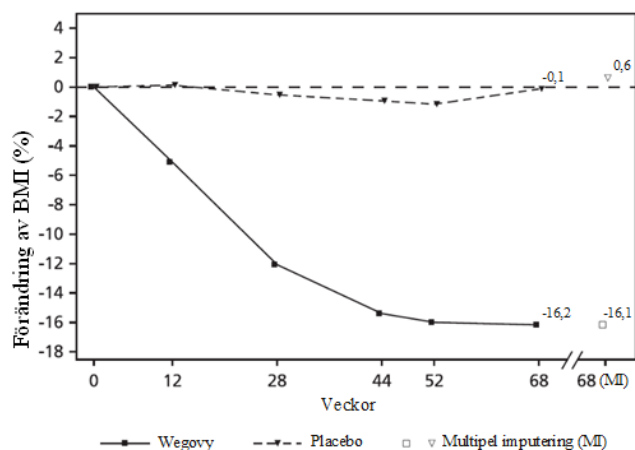
	Wegovy	Placebo
Fullständig analysuppsättning (N)	134	67
BMI		
Baseline (BMI)	37,7	35,7
Förändring (%) från baseline ^{1,2}	-16,1	0,6
Skillnad (%) från placebo ¹ [95% CI]	-16,7 [-20,3; -13,2]*	-
Baseline (BMI SDS)	3,4	3,1
Förändring från baseline i BMI SDS ¹	-1,1	-0,1
	-1,0 [-1,3; -0,8]	-

Skillnad från placebo ¹ [95% CI]		
Kroppsvikt		
Baseline (kg)	109,9	102,6
Förändring (%) från baseline ¹	-14,7	2,8
Skillnad (%) från placebo ¹ [95% CI]	-17,4 [-21,1; -13,8]	-
Förändring (kg) från baseline ¹	-15,3	2,4
Skillnad (kg) från placebo ¹ [95% CI]	-17,7 [-21,8; -13,7]	-
Patienter (%) som uppnår viktninskning $\geq 5\%$ ³	72,5*	17,7
Patients (%) som uppnår viktninskning $\geq 10\%$ ³	61,8	8,1
Patients (%) som uppnår viktninskning $\geq 15\%$ ³	53,4	4,8
Midjemått (cm)		
Baseline	111,9	107,3
Förändring från baseline ¹	-12,7	-0,6
Skillnad från placebo ¹ [95% CI]	-12,1 [-15,6; -8,7]	-
Systoliskt blodtryck (mmHg)		
Baseline	120	120
Förändring från baseline ¹	-2,7	-0,8
Skillnad från placebo ¹ [95% CI]	-1,9 [-5,0; 1,1]	-

* $p < 0,0001$ (ojusterad 2-sidig) för överlägsenhet.

¹ Uppskattad med användning av en ANCOVA modell med multipel imputering baserat på alla data oavsett avbrytande av randomiserad behandling eller initiering av andra obesitasläkemedel eller bariatrisk kirurgi. ² Under studien avbröts den randomiserade behandlingen permanent av 10,4 % och 10,4 % av patienterna som randomiserades till semaglutid 2,4 mg respektive placebo. Om man antar att alla randomiserade patienter stod kvar på behandling och inte fick ytterligare behandlingar mot obesitas, var de uppskattade förändringarna från randomisering till vecka 68 för BMI baserat på en blandad modell för upprepade mätningar, inklusive alla observationer fram till första avbrytandet, -17,9 % och 0,6 % för semaglutid 2,4 mg respektive placebo.

³ Beräknat utifrån logistisk regressionsmodell baserat på samma imputationsprocedur som vid primär analys.



Observerade värden för patienter som fullföljer varje schemalagt besök och uppskattningar med multipla imputeringar (MI) från hämtade avhopp.

Bild 6 STEP TEENS: Genomsnittlig förändring i BMI (%) från baseline till vecka 68

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Den genomsnittliga steady state-koncentrationen av semaglutid efter subkutan administrering av underhållsdosen av semaglutid var cirka 75 nmol/l hos patienter med övervikt ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ till $< 30 \text{ kg/m}^2$) eller obesitas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) baserat på data från fas 3a-studier, där 90 % av patienterna hade genomsnittliga koncentrationer mellan 51 nmol/l och 110 nmol/l. Steady state-exponeringen för semaglutid ökade proportionellt med doser från 0,25 mg upp till 2,4 mg en gång i veckan. Steady state-exponeringen var stabil över tid enligt bedömning fram till vecka 68. Liknande exponering uppnåddes med subkutan administrering av semaglutid i buken, låret eller överarmen. Den absoluta biotillgängligheten för semaglutid var 89 %.

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen av semaglutid efter subkutan administrering hos patienter med övervikt eller obesitas var cirka 12,4 liter. Semaglutid binds i stor utsträckning till plasmaalbumin ($> 99 \%$).

Metabolism/biotransformation

Före utsöndringen metaboliseras semaglutid i stor utsträckning genom proteolytisk klyvning av peptidkedjan och sekventiell beta-oxidation av fettsyrens sidokedja. Det enzymneutrala endopeptidaset (NEP) identifierades som ett av de aktiva metabola enzymerna.

Eliminering

Den primära utsöndringsvägen för semaglutid-relaterat material är via urin och avföring. Cirka 3 % av den absorberade dosen utsöndrades i urinen som intakt semaglutid.

Clearance av semaglutid hos patienter med övervikt ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ till $< 30 \text{ kg/m}^2$) eller obesitas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) var cirka 0,05 l/h. Med en halveringstid vid eliminering på cirka 1 vecka kommer semaglutid att finnas kvar i blodet i cirka 7 veckor efter den sista dosen på 2,4 mg.

Särskilda populationer

Äldre

Ålder hade ingen effekt på farmakokinetiken för semaglutid baserat på data från fas 3-studier där patienter i åldern 18-86 år ingick.

Kön, ras och etniskt ursprung

Kön, ras (vit, svart eller afroamerikan, asiat) och etniskt ursprung (spansk eller latinamerikan, icke-spansk eller icke-latinamerikan) hade ingen effekt på farmakokinetiken för semaglutid baserat på data från fas 3a-studier.

Kroppsvikt

Kroppsvikt hade en effekt på exponeringen för semaglutid. Högre kroppsvikt var förknippat med lägre exponering. En 20 % skillnad i kroppsvikt mellan personer leder till cirka 18 % skillnad i exponering. Dosen 2,4 mg semaglutid en gång i veckan gav adekvata systemiska exponeringar inom det kroppsviktsintervall på 54,4-245,6 kg som utvärderades med avseende på exponeringssvar i de kliniska studierna.

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 patienter med normal njurfunktion. Detta visades även för patienter med övervikt ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ till $<30 \text{ kg/m}^2$) eller obesitas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) och lindrig till måttlig nedsatt njurfunktion baserat på data från fas 3a-studier.

Nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion hade ingen effekt på exponeringen för semaglutid. Farmakokinetiken för semaglutid utvärderades hos patienter med varierande grad av nedsatt leverfunktion (lindrig, måttlig, svår) och jämfört med patienter med normal leverfunktion i en studie med en engångsdos 0,5 mg semaglutid.

Prediabetes och diabetes

Prediabetes och diabetes hade ingen klinisk relevant effekt på exponeringen för semaglutid baserat på data från fas 3-studier.

Immunogenicitet

Utveckling av antikroppar mot semaglutid vid behandling med semaglutid inträffade sällan (se avsnitt 4.8) och svaret verkade inte påverka farmakokinetiken för semaglutid.

Pediatrisk population

Farmakokinetiska egenskaper för semaglutid utvärderades i en klinisk studie för ungdomar med obesitas eller övervikt och minst en viktrelaterad komorbiditet i åldern 12 till <18 år (124 patienter, kroppsvikt 61,6-211,9 kg). Semaglutidexponeringen hos ungdomar var liknande den hos vuxna med obesitas eller övervikt.

Säkerhet och effekt för semaglutid hos barn under 12 år har inte studerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Ikke-letala tumörer i sköldkörtelns C-celler som observerades hos gnagare är en klasseffekt för GLP-1-receptoragonister. Vid 2-åriga 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 hjärnventrikler. 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. Fynden 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.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Förfyllt injektionspenna, engångsdos

Dinatriumfosfatdihydrat

Natriumklorid

Saltsyra (för pH-justering)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

Förfyllt injektionspenna, FlexTouch

Dinatriumfosfatdihydrat

Propylenglykol

Fenol

Saltsyra (för pH-justering)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Förfylld injektionspenna, engångsdos

2 år.

Wegovy kan förvaras utanför kylskåp i upp till 28 dagar vid en temperatur på högst 30 °C. Injektionspenna som förvarats utanför kylskåp i mer än 28 dagar ska kasseras.

Förfylld injektionspenna, FlexTouch

Före användning: 3 år.

Efter första användning: 6 veckor. Förvaras vid högst 30 °C eller i kylskåp (2 °C till 8 °C).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Förvaras inte nära kylelementet.

Får ej frysas.

Förfylld injektionspenna, engångsdos

Injektionspennan ska förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förfylld injektionspenna, FlexTouch

Förvaras med pennhuven påsatt när injektionspennan inte används. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld injektionspenna, engångsdos

1 ml spruta av glas (typ I-glas) med en fastsittande rostfri nål, styvt nålskydd (typ II/polyisopren) och en gummikolv (typ I/klorbutyl).

Förfylld injektionspenna, FlexTouch (0,25 , 0,5 mg)

1,5 ml glascylinderampull (typ I-glas) som är stängd i ena änden med en gummikolv (klorbutyl) och i den andra änden med ett aluminiumlock med ett infogat, laminerat gummilager (brombutyl/polyisopren). Cylinderampullen är monterad i en förfylld injektionspenna tillverkad av polypropylen, polyoximetylen, polykarbonat och akrylnitrilbutadienstyren, som kastas när den är tom.

Förfylld injektionspenna, FlexTouch (1, 1,7 och 2,4 mg)

3 ml glascylinderampull (typ I-glas) som är stängd i ena änden med en gummikolv (klorbutyl) och i den andra änden med ett aluminiumlock med ett infogat, laminerat gummilager (brombutyl/polyisopren). Cylinderampullen är monterad i en förfylld injektionspenna tillverkad av polypropylen, polyoximetylen, polykarbonat och akrylnitrilbutadienstyren, som kastas när den är tom.

Förpackningsstorlekar

Förfylld injektionspenna, engångsdos (0,25, 0,5, 1, 1,7 och 2,4 mg)

Förpackningsstorlek: 4 förfyllda injektionspennor.

Förfylld injektionspenna, FlexTouch (0,25, 0,5, 1 och 1,7 mg)

Förpackningsstorlek: 1 förfylld injektionspenna och 4 NovoFine Plus engångsnålar.

Förfylld injektionspenna, FlexTouch (2,4 mg)

Förpackningsstorlekar:

1 förfylld injektionspenna och 4 NovoFine Plus engångsnålar.

3 förfyllda injektionspennor och 12 NovoFine Plus engångsnålar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Wegovy får endast användas om den är klar och färglös.

Injektionspennan som varit frusen får inte användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förfylld injektionspenna, engångsdos

Injektionspennan är endast avsedd för en engångsdos.

Förfylld injektionspenna, FlexTouch

Injektionspennan är avsedd för flergångsbruk. Den innehåller 4 doser.

Patienterna ska instrueras att kassera injektionsnålen enligt gällande anvisningar efter varje injektion och förvara Wegovy injektionspennan utan fastsatt nål. Detta kan förhindra blockerade nålar, kontaminering, infektion, läckage av lösning och felaktig dosering.

Injektionspennan är avsedd att användas av endast en person.

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

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danmark

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1608/001

EU/1/21/1608/002

EU/1/21/1608/003

EU/1/21/1608/004

EU/1/21/1608/005

EU/1/21/1608/006

EU/1/21/1608/007

EU/1/21/1608/008

EU/1/21/1608/009

EU/1/21/1608/010

EU/1/21/1608/011

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 06 januari 2022

Förnyat godkännande: -

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

03/2024