

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ozempic 1,34 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml oplossing bevat 1,34 mg semaglutide*. Een voorgevulde pen bevat 2 mg semaglutide* in 1,5 ml oplossing.

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

Heldere en kleurloze of nagenoeg kleurloze, isotone oplossing; pH=7,4.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Semaglutide 0,25 mg is geen onderhoudsdosering. Doseringen hoger dan 1 mg per week worden niet aanbevolen.

Wanneer Ozempic wordt toegevoegd aan een bestaande behandeling met metformine en/of thiazolidinedion, kan de huidige dosis metformine en/of thiazolidinedion ongewijzigd worden voortgezet.

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

Zelfcontrole van bloedglucosewaarden is niet nodig om de dosering van Ozempic aan te passen. Bij het starten van de behandeling met Ozempic in combinatie met een sulfonylureumderivaat of een insuline, kan zelfcontrole van de bloedglucosewaarde echter nodig zijn om de dosis van het sulfonylureumderivaat of de insuline aan te passen om zo het risico op hypoglykemie te verlagen (zie rubriek 4.4).

Gemiste dosis

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

Specifieke patiëntgroepen

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd. Er is beperkte ervaring met de behandeling van patiënten ≥ 75 jaar (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met milde, matig ernstige of ernstige nierinsufficiëntie. Er is beperkt ervaring met het gebruik van semaglutide bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Semaglutide wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met nierfalen (*end-stage renal disease - ESRD*) (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

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

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

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

Zie rubriek 6.6 voor verdere informatie over de toediening.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Semaglutide mag niet worden gebruikt bij patiënten met diabetes mellitus type 1 of voor de behandeling van diabetische ketoacidose. Semaglutide is geen vervanger voor insuline.

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

Gastro-intestinale effecten

Gebruik van GLP-1-receptoragonisten is mogelijk geassocieerd met gastro-intestinale bijwerkingen. Dit moet worden overwogen bij de behandeling van patiënten met een verminderde nierfunctie, omdat misselijkheid, braken en diarree dehydratie kunnen veroorzaken waardoor de nierfunctie kan verslechteren (zie rubriek 4.8).

Acute pancreatitis

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

Hypoglykemie

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

Diabetische retinopathie

Bij patiënten met diabetische retinopathie die worden behandeld met insuline en semaglutide is een verhoogd risico op de ontwikkeling van complicaties van diabetische retinopathie waargenomen (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid is geboden als semaglutide wordt gebruikt bij patiënten met diabetische retinopathie die worden behandeld met insuline. Deze patiënten moeten nauwgezet worden gevolgd en behandeld volgens klinische richtlijnen. Snelle verbetering van de bloedglucoseregulatie is in verband gebracht met een tijdelijke verergering van diabetische retinopathie, maar andere mechanismen kunnen niet worden uitgesloten.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. is in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Semaglutide vertraagt de maaglediging en kan de absorptiesnelheid van tegelijkertijd oraal toegediende geneesmiddelen beïnvloeden. Semaglutide moet met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die orale geneesmiddelen krijgen waarvoor snelle gastro-intestinale absorptie nodig is.

Paracetamol

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

Orale anticonceptiva

Semaglutide zal naar verwachting de werking van orale anticonceptiva niet verminderen, aangezien semaglutide de totale blootstelling aan ethinylestradiol en levonorgestrel niet in een klinisch relevante

mate veranderde toen gelijktijdig met semaglutide een oraal contraceptivum (0,03 mg ethinylestradiol/0,15 mg levonorgestrel) werd toegediend. Blootstelling aan ethinylestradiol werd niet beïnvloed; bij steady state werd een stijging van 20% waargenomen voor blootstelling aan levonorgestrel. De C_{max} werd voor geen van de stoffen beïnvloed.

Atorvastatine

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

Digoxine

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

Metformine

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

Warfarine

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met semaglutide.

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Het effect van semaglutide op de vruchtbaarheid bij mensen is niet bekend. Semaglutide had geen effect op de vruchtbaarheid bij mannetjesratten. Bij vrouwtjesratten werden een toename van de oestruslengte en een kleine vermindering van het aantal ovulaties waargenomen bij doses die geassocieerd zijn met verlies van lichaamsgewicht van het moederdier (zie rubriek 5.3).

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Tabel met een lijst van de bijwerkingen

In tabel 1 staan de bijwerkingen die zijn gemeld tijdens alle fase 3a-studies bij patiënten met diabetes mellitus type 2 (verder beschreven in rubriek 5.1). De frequenties van de bijwerkingen zijn gebaseerd op een verzameling van de fase 3a-studies, met uitzondering van de cardiovasculaire uitkomstenstudie (zie tekst onder de tabel voor meer informatie).

De bijwerkingen zijn hieronder gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en absolute frequentie. Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1 Bijwerkingen uit gecontroleerde fase 3a-langetermijnstudies, met inbegrip van de cardiovasculaire uitkomstenstudie

MedDRA systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Immuunsysteem-aandoeningen				Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie ^a indien gebruikt met insuline of sulfonylureum-derivaat	Hypoglykemie ^a indien gebruikt met andere orale antidiabetica (OAD's) Verminderde eetlust		
Zenuwstelsel-aandoeningen		Duizeligheid	Dysgeusie	
Oogaandoeningen		Complicaties van diabetische retinopathie ^b		
Hart-aandoeningen			Verhoogde hartslag	
Maagdarmsel-selaandoeningen	Misselijkheid Diarree	Braken Buikpijn Abdominale distensie Obstipatie Dyspepsie Gastritis Gastro-oesofageale refluxziekte Oprisping Flatulentie		
Lever- en galaandoeningen		Cholelithiase		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid	Reacties op de injectieplaats	

Onderzoeken		Verhoogde lipase Verhoogde amylase Gewicht verlaagd		
--------------------	--	---	--	--

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

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

2 jaar durende cardiovasculaire uitkomsten- en veiligheidsstudie

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

Beschrijving van een geselecteerd aantal bijwerkingen

Hypoglykemie

Er werden geen episoden van ernstige hypoglykemie waargenomen bij semaglutide gebruikt als monotherapie. Ernstige hypoglykemie werd voornamelijk waargenomen als semaglutide werd gebruikt met een sulfonylureumderivaat (1,2% van de patiënten, 0,03 voorvallen/patiëntjaren) of insuline (1,5% van de patiënten, 0,02 voorvallen/patiëntjaren). Er werden weinig episoden van hypoglykemie (0,1% van patiënten, 0,001 voorvallen/patiëntjaar) waargenomen bij semaglutide in combinatie met orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen anders dan sulfonylureumderivaten.

Gastro-intestinale bijwerkingen

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

Patiënten met laag lichaamsgewicht ondervinden mogelijk meer gastro-intestinale bijwerkingen bij behandeling met semaglutide.

Complicaties van diabetische retinopathie

Een 2 jaar durende klinische studie onderzocht 3.297 patiënten met diabetes type 2, met een hoog cardiovasculair risico, lange duur van de diabetes en onvoldoende gecontroleerde bloedglucose. In deze studie kwamen meer beoordeelde gevallen van complicaties van diabetische retinopathie voor bij patiënten behandeld met semaglutide (3,0%) in vergelijking tot placebo (1,8%). Dit werd waargenomen bij met insuline behandelde patiënten die bekend waren met diabetische retinopathie. Het behandelverschil werd reeds in een vroeg stadium duidelijk en hield gedurende de studie aan. Systematische beoordeling van complicaties van diabetische retinopathie werd alleen uitgevoerd in de cardiovasculaire uitkomstenstudie.

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

Staken van behandeling vanwege een bijwerking

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

Reacties op de injectieplaats

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

Immunogeniciteit

In overeenstemming met de mogelijk immunogene eigenschappen van geneesmiddelen die eiwitten of peptiden bevatten, kunnen patiënten na behandeling met semaglutide antilichamen ontwikkelen. Het aandeel van patiënten dat positief testte op antilichamen tegen semaglutide op een willekeurig tijdstip na aanvang van de studie was laag (1–2%) en geen enkele patiënt had aan het einde van de studie neutraliserende antilichamen tegen semaglutide of antilichamen tegen semaglutide met endogeen GLP-1-neutraliserend effect.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

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

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

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

GLP-1-receptoren komen ook tot uitdrukking in het hart, vaatstelsel, immuunsysteem en in de nieren. Semaglutide had in klinische studies een gunstig effect op plasmalipiden, verlaagde de systolische bloeddruk en verminderde ontsteking. Uit onderzoek bij dieren bleek dat semaglutide de ontwikkeling

van atherosclerose vertraagt door progressie van aortaplaque te voorkomen en ontsteking in de plaque te verminderen.

Farmacodynamische effecten

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

Nuchtere en postprandiale glucose

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

Bètacelfunctie en insulinesecretie

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

Glucagonsecretie

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

Glucoseafhankelijke insuline- en glucagonsecretie

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

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

Maaglediging

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

Eetlust, energie-inname en voedselkeuze

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

Nuchtere en postprandiale lipiden

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

Hartelektrofysiologie (QTc)

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Zowel verbetering van glykemische controle als reductie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit zijn een integraal onderdeel van de behandeling van diabetes mellitus type 2.

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

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

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

SUSTAIN 1 - Monotherapie

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

Tabel 2 SUSTAIN 1: resultaten op week 30

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

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

SUSTAIN 2 – Combinatie met 1–2 orale antidiabetica: metformine en/of thiazolidinedionen

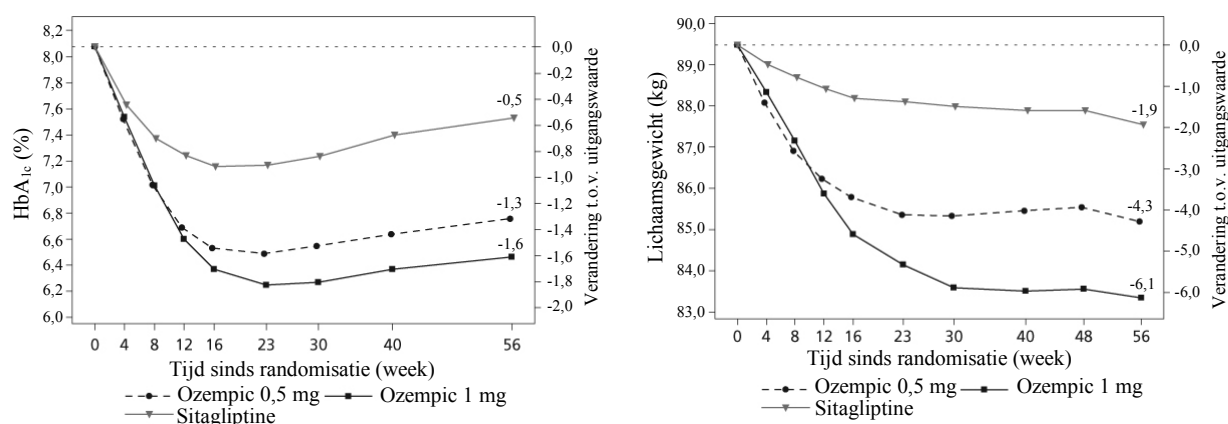
In een actief gecontroleerde, dubbelblinde studie van 56 weken werden 1.231 patiënten gerandomiseerd naar Ozempic 0,5 mg eenmaal per week, Ozempic 1 mg eenmaal per week of sitagliptine 100 mg eenmaal daags, allemaal in combinatie met metformine (94%) en/of thiazolidinedionen (6%).

Tabel 3 SUSTAIN 2: resultaten op week 56

	Semaglutide 0,5 mg	Semaglutide 1 mg	Sitagliptine 100 mg
'Intention to treat' (ITT)-populatie (n)	409	409	407
HbA_{1c} (%)			

Uitgangswaarde (gemiddeld)	8,0	8,0	8,2
Verandering t.o.v. uitgangswaarde op week 56	-1,3	-1,6	-0,5
Verschil t.o.v. sitagliptine [95%-BI]	-0,8 [-0,9, -0,6] ^a	-1,1 [-1,2, -0,9] ^a	-
Patiënten die een HbA_{1c} < 7% bereikten	69	78	36
Nuchtere plasmagluucose (FPG) (mmol/l)			
Uitgangswaarde (gemiddeld)	9,3	9,3	9,6
Verandering t.o.v. uitgangswaarde op week 56	-2,1	-2,6	-1,1
Lichaamsgewicht (kg)			
Uitgangswaarde (gemiddeld)	89,9	89,2	89,3
Verandering t.o.v. uitgangswaarde op week 56	-4,3	-6,1	-1,9
Verschil t.o.v. sitagliptine [95%-BI]	-2,3 [-3,1, -1,6] ^a	-4,2 [-4,9, -3,5] ^a	-

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



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

SUSTAIN 3 - Combinatie met metformine of metformine met sulfonyleureumderivaat

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

Tabel 4 SUSTAIN 3: resultaten op week 56

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

Verschil t.o.v. exenatide [95%-BI]	-3,8 [-4,6, -3,0] ^a	-
------------------------------------	--------------------------------	---

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

SUSTAIN 4 – Combinatie met 1–2 orale antidiabetica: metformine of metformine en sulfonylureumderivaat

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

Tabel 5 SUSTAIN 4: resultaten op week 30

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

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

SUSTAIN 5 - Combinatie met basale insuline

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

Tabel 6 SUSTAIN 5: resultaten op week 30

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

Verskil t.o.v. placebo [95%-BI]	-2,3 [-3,3, -1,3] ^a	-5,1 [-6,1, -4,0] ^a	-
---------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	---

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

Combinatie met sulfonylureumderivaten als monotherapie

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

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

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

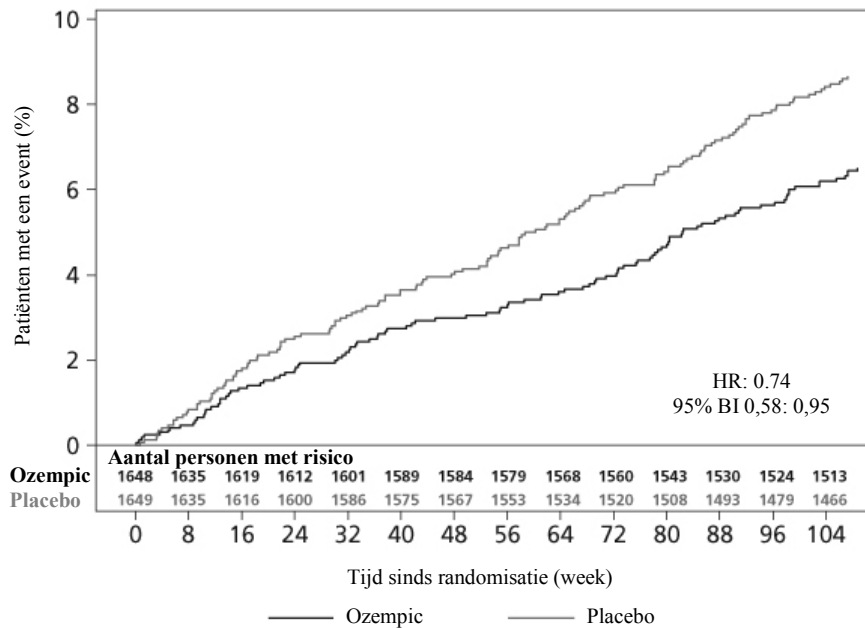
Cardiovasculaire ziekten

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

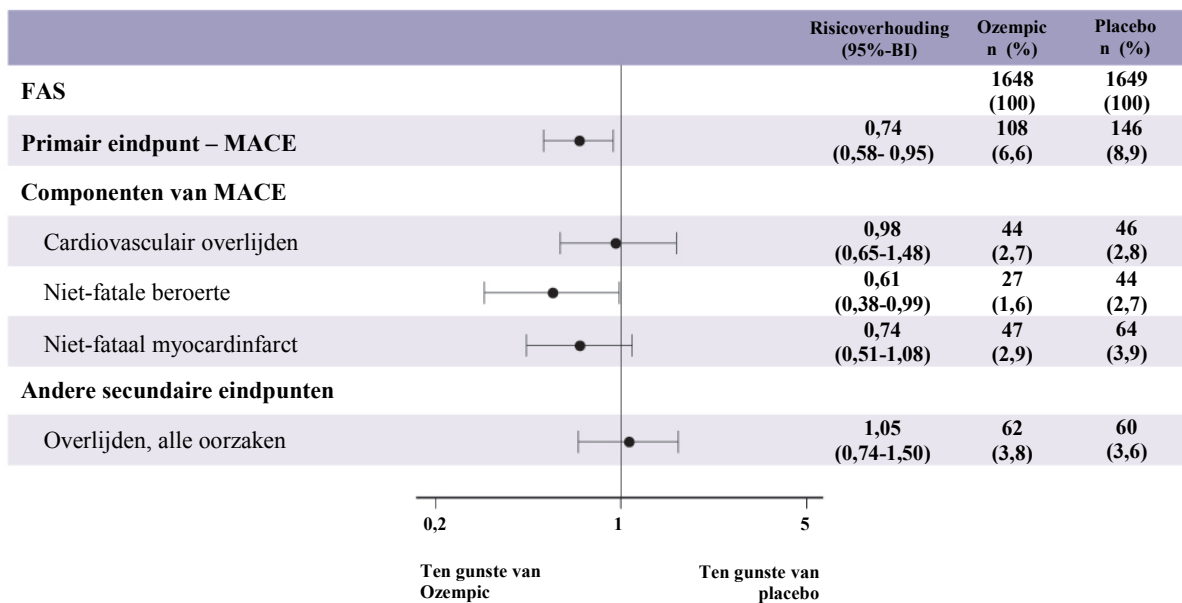
De studiepopulatie was als volgt naar leeftijd verdeeld: 1.598 patiënten (48,5%) ≥ 65 jaar, 321 (9,7%) ≥ 75 jaar en 20 (0,6%) ≥ 85 jaar. Van de studiepopulatie hadden 2.358 patiënten een normale nierfunctie of milde nierinsufficiëntie, 832 patiënten hadden matig ernstige nierinsufficiëntie en 107 patiënten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

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

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



Figuur 2 Kaplan-Meier-plot van tijd tot eerste optreden van de samengestelde uitkomst: cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte (SUSTAIN 6)



Figuur 3 Forestplot: analyses van de tijd tot eerste optreden van de samengestelde uitkomst, de componenten daarvan en alle oorzaken van overlijden (SUSTAIN 6)

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

Lichaamsgewicht

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

Er werd een significante en blijvende verlaging van het lichaamsgewicht ten opzichte van de uitgangswaarde waargenomen tot aan week 104 met Ozempic 0,5 mg en 1 mg versus placebo 0,5 mg

en 1 mg, in aanvulling op de standaardbehandeling (respectievelijk -3,6 kg en -4,9 kg versus -0,7 kg en -0,5 kg) in SUSTAIN 6.

Bloeddruk

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

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

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

Distributie

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

Metabolisme/Biotransformatie

Voorafgaand aan de uitscheiding wordt semaglutide in grote mate gemetaboliseerd door proteolytische splitsing van de peptide-hoofdketen en de daaropvolgende bèta-oxidatie van de vetzuur-zijketen. De enzymneutrale endopeptidase (NEP) is naar verwachting betrokken bij de metabolisering van semaglutide.

Eliminatie

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

Specifieke patiëntgroepen

Ouderen

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

Geslacht, ras en etniciteit

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

Lichaamsgewicht

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

Nierinsufficiëntie

Nierinsufficiëntie had geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van semaglutide. Dit werd aangetoond met een enkelvoudige dosis van 0,5 mg semaglutide voor patiënten met verschillende mate van nierinsufficiëntie (mild, matig ernstig, ernstig of patiënten die werden gedialyseerd) ten opzichte van personen met een normale nierfunctie. Dit werd ook aangetoond voor personen met diabetes type 2 en met nierinsufficiëntie op basis van gegevens uit fase 3a-onderzoeken, hoewel de ervaring bij patiënten met nierfalen (ESRD) beperkt was.

Leverinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten

Semaglutide is niet onderzocht bij pediatrische patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

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

Postnatale groei en ontwikkeling werden geëvalueerd bij cynomolgusapen. Pasgeboren dieren waren iets kleiner bij de bevalling, maar herstelden zich tijdens de zoogperiode.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.
Houdbaarheid na ingebruikname: 6 weken.

Na ingebruikname: bewaren beneden 30°C of bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C). Ozempic niet in de vriezer bewaren. Ozempic die bevroren is geweest, mag niet meer worden gebruikt. Bewaar de pen wanneer deze niet wordt gebruikt met de pendop erop ter bescherming tegen licht.

Verwijder na elke injectie altijd de injectienaald en bewaar de pen zonder een naald erop bevestigd. Zo worden verstopte naalden, besmetting, infectie, lekkage van de oplossing en onnauwkeurig doseren voorkomen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor ingebruikname: Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C). Uit de buurt houden van het koelelement. Ozempic niet in de vriezer bewaren. Ozempic die bevroren is geweest, mag niet meer worden gebruikt.

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

Houd de pendop op de pen ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Elke pen bevat 1,5 ml oplossing en levert doses van 0,25 mg, 0,5 mg en 1 mg.

Verpakkingsgrootte

1 gevulde pen en 6 NovoFine Plus-naalden voor eenmalig gebruik

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

De pen mag maar door één persoon worden gebruikt.

Ozempic mag niet gebruikt worden indien de oplossing niet helder en kleurloos, of nagenoeg kleurloos is.

Ozempic die bevroren is geweest, mag niet meer worden gebruikt.

Ozempic kan worden toegediend met naalden met een maximale lengte van 8 mm. De pen is ontworpen voor gebruik met NovoFine- of NovoTwist-naalden voor eenmalig gebruik. NovoFine Plus-naalden worden meegeleverd in de verpakking.

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

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

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

EU/1/17/1251/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Novo Nordisk A/S
Hallas Alle
DK-4400 Kalundborg
Denemarken

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ozempic 1,34 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
semaglutide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

1 ml bevat 1,34 mg semaglutide. Een voorgevulde pen bevat 2 mg semaglutide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dinatriumfosfaatdihydraat, propyleenglycol, fenol, zoutzuur/natriumhydroxide (voor pH-aanpassing),
water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

oplossing voor injectie

1 pen en 6 naalden voor eenmalig gebruik

De pen levert doses van 0,25 mg, 0,5 mg of 1 mg

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

eenmaal per week

Gebruik semaglutide eenmaal per week

Noteer de gekozen weekdag waarop u injecteert

Ik injecteerde mijn wekelijkse dosis op de onderstaande data

subcutaan gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG

De pen niet bewaren met de naald erop.

Alleen voor gebruik door één persoon.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Gooi de pen 6 weken na ingebruikname weg.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

Na ingebruikname van de pen, bewaren beneden 30°C. Niet in de vriezer bewaren.

Laat de pendop op de pen ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/17/1251/001

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Ozempic 1,34 mg/ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE PEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Ozempic 1,34 mg/ml injectie
semaglutide
subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

eenmaal per week

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1,5 ml

6. OVERIGE

Novo Nordisk A/S

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Ozempic 1,34 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
semaglutide

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ozempic en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ozempic en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De werkzame stof in Ozempic is semaglutide. Het helpt uw lichaam de bloedsuikerspiegel te verlagen, alleen als de bloedsuiker te hoog is, en het kan helpen een hartaandoening te voorkomen.

Ozempic wordt gebruikt:

- als op zichzelf staande behandeling, wanneer dieet en lichaamsbeweging alleen onvoldoende zijn om uw bloedsuiker te reguleren en wanneer u geen metformine mag gebruiken (een ander geneesmiddel voor diabetes) of
- met andere geneesmiddelen tegen diabetes, als die onvoldoende zijn om uw bloedsuikerspiegels te reguleren. Deze andere geneesmiddelen kunnen zijn: via de mond in te nemen (orale) antidiabetesmiddelen (zoals metformine, thiazolidinedionen, sulfonylureumderivaten) of insuline.

Het is belangrijk dat u doorgaat met uw dieet en lichaamsbeweging zoals u is verteld door uw arts, apotheker of verpleegkundige.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Dit middel is geen insuline en mag in de volgende gevallen niet worden gebruikt als:

- u diabetes type 1 heeft – een aandoening waarbij uw lichaam geen insuline aanmaakt

- u diabetische ketoacidose heeft ontwikkeld – een complicatie van diabetes met hoge bloedsuiker, moeite met ademen, verwarring, overmatige dorst, een zoet-ruikende adem of een zoete of metaalachtige smaak in de mond.

Effecten op het spijsverteringsstelsel

Tijdens de behandeling met dit geneesmiddel kunt u last krijgen van misselijkheid, braken of diarree. Deze bijwerkingen kunnen uitdroging (vochtverlies) veroorzaken. Het is belangrijk dat u veel drinkt om uitdroging te voorkomen. Dit is vooral belangrijk als u nierklachten heeft. Neem contact op met uw arts als u vragen heeft of als u bezorgd bent.

Ernstige en aanhoudende maagpijn die het gevolg kan zijn van acute pancreatitis

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u ernstige en aanhoudende pijn in de maagstreek heeft. Dit kan wijzen op acute pancreatitis (ontstoken alvleesklier).

Hypoglykemie

Als u dit middel samen met een sulfonylureumderivaat of insuline gebruikt, kan dit het risico op een lage bloedsuikerspiegel (hypoglykemie) vergroten. Zie rubriek 4 voor de waarschuwingsverschijnselen van een lage bloedsuikerspiegel. Uw arts kan u vragen uw bloedsuikerspiegel te controleren. Dit zal uw arts helpen te beslissen of de dosis van het sulfonylureumderivaat of de insuline aangepast moet worden om het risico op lage bloedsuiker te verlagen.

Diabetische oogaandoening (retinopathie)

Als u een oogaandoening heeft als gevolg van diabetes en u gebruikt insuline, kan dit geneesmiddel een verslechtering van uw gezichtsvermogen tot gevolg hebben, wat mogelijk behandeling vereist. Informeer uw arts als u een diabetische oogaandoening heeft of als u tijdens behandeling met dit geneesmiddel oogklachten ervaart.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar omdat de veiligheid en werkzaamheid in deze leeftijdsgroep nog niet zijn vastgesteld.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Ozempic nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor kruidengeneesmiddelen of andere geneesmiddelen die u zonder voorschrift heeft gekocht.

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige met name als u geneesmiddelen gebruikt die een van de volgende werkzame stoffen bevatten:

- Warfarine of andere vergelijkbare, via de mond in te nemen geneesmiddelen die bloedstolling tegengaan (orale anti-stollingsmiddelen). Frequente bloedonderzoeken om het stollingsvermogen van uw bloed te testen kunnen noodzakelijk zijn.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap aangezien het niet bekend is of het schadelijk is voor uw ongeboren kind. Daarom wordt aanbevolen anticonceptie te gebruiken tijdens het gebruik van dit geneesmiddel. Als u zwanger wilt worden, moet u het gebruik van dit geneesmiddel minstens twee maanden van tevoren stopzetten. Als u zwanger wordt tijdens het gebruik van dit geneesmiddel, neem dan direct contact op met uw arts, want uw behandeling moet worden veranderd.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u borstvoeding geeft aangezien het niet bekend is of het in de moedermelk terecht komt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u dit middel in combinatie met een sulfonyleureumderivaat of insuline gebruikt, kunt u lage bloedsuiker (hypoglykemie) krijgen waardoor uw concentratievermogen kan afnemen. Vermijd rijden of het gebruik van machines wanneer u verschijnselen van lage bloedsuiker krijgt. Zie rubriek 2 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?' voor informatie over een verhoogd risico op lage bloedsuiker en rubriek 4 voor de waarschuwingsverschijnselen van een lage bloedsuiker. Neem contact op met uw arts voor meer informatie.

Ozempic bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. is in wezen 'natriumvrij'.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Hoeveel van dit middel moet ik gebruiken?

- De startdosis is 0,25 mg eenmaal per week, gedurende vier weken.
- Na vier weken zal uw arts de dosis verhogen naar 0,5 mg eenmaal per week.
- Als uw bloedsuikerspiegel onvoldoende onder controle is met een dosis van 0,5 mg eenmaal per week, zou uw arts u kunnen adviseren de dosis verder te verhogen naar 1 mg eenmaal per week. Verander uw dosis niet tenzij uw arts u dat heeft verteld.

Hoe wordt dit middel toegediend?

Ozempic wordt toegediend als een onderhuidse injectie (subcutane injectie). Injecteer het niet in een ader of spier.

- De beste plaatsen om te injecteren zijn aan de voorzijde van uw dijen, de voorzijde van uw middel (buik) of uw bovenarm.
- Voordat u de pen voor de eerste keer gebruikt, laat uw arts of verpleegkundige u zien hoe u de pen moet gebruiken.

Gedetailleerde instructies voor het gebruik vindt u aan de ommezijde van deze bijsluiter.

Wanneer gebruikt u dit middel?

- Gebruik dit middel eenmaal per week, indien mogelijk elke week op dezelfde dag.
- U kunt uzelf op elk moment van de dag injecteren - onafhankelijk van de maaltijden.

Om u te helpen onthouden dat u dit middel slechts één keer per week injecteert, wordt het aanbevolen om de gekozen weekdag (bijvoorbeeld een woensdag) op de doos te noteren en telkens als u dit middel heeft geïnjecteerd de datum op de doos te schrijven.

Indien nodig kunt u de dag van uw wekelijkse injectie van dit middel veranderen, zolang het maar minstens 3 dagen na uw laatste injectie van dit middel is geweest. Na het selecteren van een nieuwe doseringsdag, moet de dosering eenmaal per week worden voortgezet.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts, als u meer Ozempic heeft gebruikt dan zou moeten. U kunt bijwerkingen krijgen, zoals misselijkheid.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een dosis vergeet te injecteren en:

- het 5 dagen of korter geleden is dat u Ozempic had moeten gebruiken, gebruik het dan zodra u zich dat herinnert. Vervolgens injecteert u uw volgende dosis zoals gewoonlijk op uw geplande dag.

- het langer dan 5 dagen geleden is dat u Ozempic had moeten gebruiken, slaat u de gemiste dosis over. Vervolgens injecteert u uw volgende dosis zoals gewoonlijk op uw geplande dag. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop het gebruik van dit middel niet zonder dit met uw arts te bespreken. Als u stopt met het gebruik, kan uw bloedsuikerspiegel hoger worden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- complicaties van diabetische oogaandoening (retinopathie) - informeer uw arts als u tijdens behandeling met dit geneesmiddel oogklachten krijgt, zoals veranderingen in gezichtsvermogen.

Zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers

- ernstige allergische reacties (anafylactische reacties). Schakel onmiddellijk medische hulp in en informeer uw arts zo snel mogelijk als u symptomen krijgt zoals ademhalingsproblemen, zwelling van gezicht en keel en een snelle hartslag.

Andere bijwerkingen

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- misselijkheid - dit verdwijnt meestal na enige tijd
- diarree - dit verdwijnt meestal na enige tijd

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- braken
- lage bloedsuiker (hypoglykemie) als dit geneesmiddel samen met een ander antidiabetesmiddel wordt gebruikt

De waarschuwingsverschijnselen van een lage bloedsuiker kunnen zich plotseling voordoen. Dit kunnen zijn: koud zweet, koele bleke huid, hoofdpijn, snelle hartslag, misselijkheid of erg hongerig zijn, veranderingen in het gezichtsvermogen, zich slaperig of zwak voelen, zich nerveus, angstig of verward voelen, moeite hebben met concentreren of trillen.

Uw arts zal u vertellen hoe u lage bloedsuiker moet behandelen en wat u moet doen als u deze waarschuwingsverschijnselen krijgt.

Lage bloedsuiker gebeurt waarschijnlijk eerder als u ook een sulfonyleureumderivaat of insuline gebruikt. Uw arts zal de dosis van deze geneesmiddelen mogelijk verlagen voordat u start met het gebruik van dit middel.

- spijsverteringsstoornis (indigestie)
- ontstoken maag (gastritis) – de verschijnselen zijn o.a. maagpijn, misselijkheid of braken
- reflux of brandend maagzuur – ook wel gastro-oesofageale refluxziekte (GORD) genoemd
- maagpijn
- opgeblazen gevoel in de maag
- obstipatie
- boeren
- galstenen

- duizeligheid
- vermoeidheid
- gewichtsverlies
- minder eetlust
- gasvorming (flatulentie)
- verhoging van alvleesklierenzymen (zoals lipase en amylase).

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- veranderde smaak van voedsel of dranken
- snelle polsslag
- reacties op de injectieplaats - zoals blauwe plekken, pijn, irritatie, jeuk en huiduitslag.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket van de pen en op het kartonnen doosje na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor ingebruikname:

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

Tijdens het gebruik:

- Als u de pen beneden 30°C of in de koelkast (2°C - 8°C) (niet in de buurt van het koelelement) bewaart, kunt u deze 6 weken bewaren. Ozempic niet in de vriezer bewaren. Ozempic die bevroren is geweest, mag niet meer worden gebruikt.
- Bewaar de pen wanneer u deze niet gebruikt met de pendop erop ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de oplossing niet helder en kleurloos of nagenoeg kleurloos is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is semaglutide. Eén ml oplossing voor injectie bevat 1,34 mg semaglutide. Een voorgevulde pen bevat 2 mg semaglutide.
- De andere stoffen in dit middel zijn dinatriumfosfaatdihydraat, propyleenglycol, fenol, water voor injecties, zoutzuur/natriumhydroxide (voor pH-aanpassing).

Hoe ziet Ozempic eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ozempic wordt geleverd als een heldere en kleurloze of nagenoeg kleurloze oplossing voor injectie in een voorgevulde pen. Elke pen bevat 1,5 ml oplossing, bestemd voor doses van 0,25 mg, 0,5 mg of 1 mg.

Ozempic 1,34 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen is verkrijgbaar in de volgende verpakkingsgrootte:

- 1 pen en 6 NovoFine Plus-naalden voor eenmalig gebruik

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

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

Instructies voor het gebruik van Ozempic 1,34 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Lees deze instructies aandachtig door voordat u uw Ozempic voorgevulde pen gebruikt.

Gebruik de pen niet zonder de juiste training van uw arts of verpleegkundige.

Begin met het controleren van uw pen om u ervan te verzekeren dat de pen Ozempic 1,34 mg/ml bevat. Bekijk vervolgens de onderstaande afbeeldingen om de verschillende onderdelen van uw pen en naald te leren kennen.

Als u blind of slechthziend bent en het dosisafleesvenster op de pen niet kunt lezen, gebruik deze pen dan niet zonder hulp.

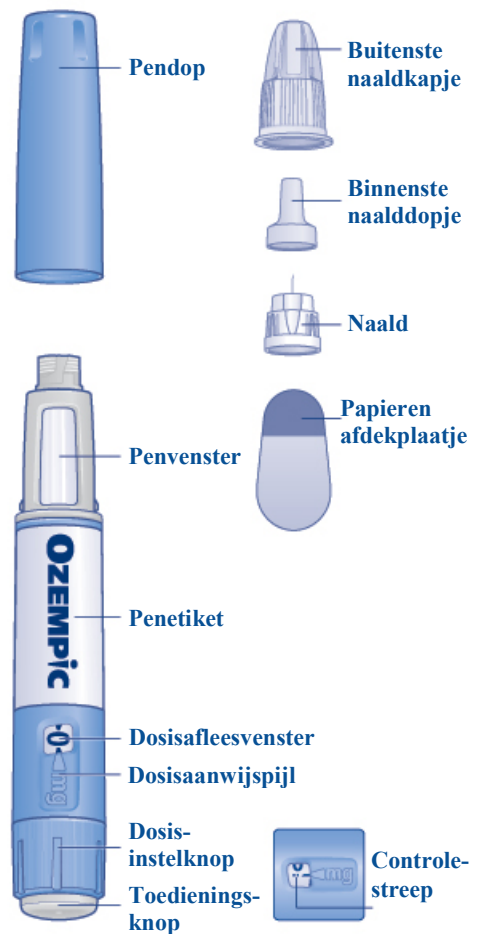
Vraag hulp van een persoon met een goed gezichtsvermogen en die geoefend is in het gebruik van de Ozempic voorgevulde pen.

Uw pen is een voorgevulde pen met draaibare dosisinstelknop.

De pen bevat 2 mg semaglutide en u kunt doses van 0,25 mg, 0,5 mg of 1,0 mg selecteren. Uw pen is ontworpen voor gebruik met NovoFine- of NovoTwist-naalden voor eenmalig gebruik met een maximale lengte van 8 mm.

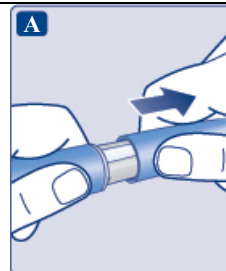
NovoFine Plus-naalden worden meegeleverd in de verpakking.

Ozempic voorgevulde pen en naald (voorbeeld)

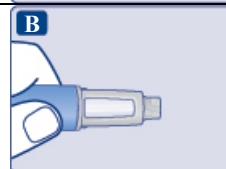


1. Uw pen van een nieuwe naald voorzien

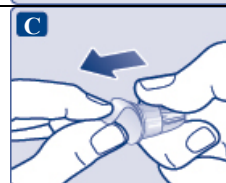
- **Controleer de naam en het gekleurde etiket** van uw pen om er zeker van te zijn dat deze Ozempic bevat. Dit is vooral belangrijk als u meer dan één soort injecteerbaar geneesmiddel gebruikt. Gebruik van een verkeerd geneesmiddel kan uw gezondheid ernstig schaden.
- **Haal de pendop van de pen.**

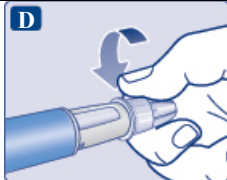
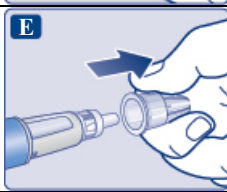
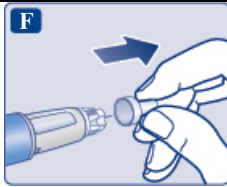






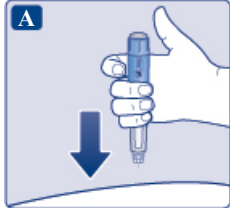
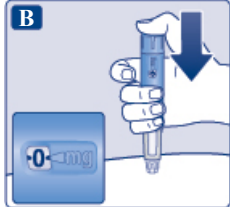

- **Controleer of de oplossing in de pen helder en kleurloos is.** Kijk door het penvenster. Als de oplossing er troebel of gekleurd uitziet, mag u de pen niet gebruiken.

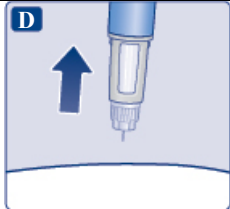
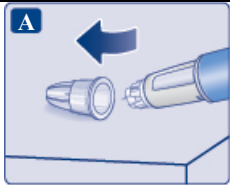
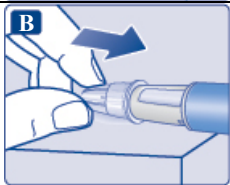
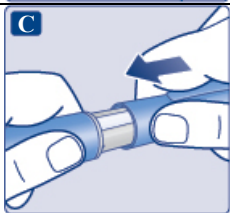


- **Neem een nieuwe naald** en verwijder het papieren afdekplaatje. Gebruik de naald niet als het papieren afdekplaatje kapot is omdat de steriliteit dan niet is gewaarborgd.



<ul style="list-style-type: none"> • Druk de naald recht op de pen. Draai deze vast. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Haal het buitenste naaldkapje eraf en bewaar deze voor later gebruik. U heeft deze na de injectie nodig om de naald veilig van de pen te halen. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Verwijder het binnenste naalddopje en gooi het weg. Als u het probeert terug te plaatsen, zou u uzelf per ongeluk aan de naald kunnen prikken. <p>Een druppel oplossing kan aan de naaldpunt verschijnen. Dit is normaal, maar u moet nog steeds de toevoer controleren als u een nieuwe pen voor het eerst gebruikt. Zie stap 2 'De toevoer controleren'.</p> <p>Bevestig pas een nieuwe naald op de pen als u klaar bent om de injectie toe te dienen.</p>	
<p>⚠ Gebruik voor elke injectie altijd een nieuwe naald. Dit verkleint de kans op verstopte naalden, besmetting, infectie en een onnauwkeurige dosering.</p>	
<p>⚠ Gebruik nooit een gebogen of beschadigde naald.</p>	
<p>2. De toevoer controleren</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Controleer vóór uw eerste injectie met elke nieuwe pen eerst de toevoer. Is uw pen al in gebruik, ga dan naar stap 3 'Instellen van uw dosis'. • Draai aan de dosisinstelknop totdat de controlestreep in het dosisafleesvenster staat (•• —). 	
<ul style="list-style-type: none"> • Houd de pen met de naald omhoog gericht. Druk de toedieningsknop in en houd deze ingedrukt totdat het dosisafleesvenster weer op 0 staat. Het cijfer 0 moet op één lijn staan met de dosisaanwijspijl. Er moet nu een druppel oplossing aan de naaldpunt verschijnen. 	
<p>Er kan een kleine druppel aan de naaldpunt achterblijven, maar deze wordt niet geïnjecteerd. Als er geen druppel verschijnt, herhaal dan stap 2 'De toevoer controleren' maximaal 6 keer. Als er nog steeds geen druppel verschijnt, vervangt u de naald en herhaalt u stap 2 'De toevoer controleren' nog eenmaal. Als er dan nog steeds geen druppel verschijnt, gooit u de pen weg en gebruikt u een nieuwe.</p>	
<p>⚠ Controleer altijd of er een druppel aan de naaldpunt verschijnt voordat u voor het eerst een nieuwe pen gebruikt. U weet dan zeker dat de oplossing doorstroomt. Als er geen druppel verschijnt, injecteert u geen geneesmiddel, zelfs niet als een ander getal in het dosisafleesvenster verschijnt. Dit kan wijzen op een verstopte of beschadigde naald. Als u de toevoer vóór elke eerste injectie met een nieuwe pen niet controleert, krijgt u mogelijk niet</p>	

de voorgeschreven dosis en kan de beoogde werking van Ozempic uitblijven.	
3. Instellen van uw dosis	
<ul style="list-style-type: none"> Draai aan de dosisinstelknop totdat het dosisafleesvenster de voorgeschreven dosis aangeeft (0,25 mg, 0,5 mg of 1,0 mg). Als u een verkeerde dosis instelt, kunt u de dosisinstelknop naar voren of achteren draaien om alsnog de juiste dosis in te stellen. 	
<p>De dosisinstelknop verandert de dosis. Alleen het dosisafleesvenster en de dosisaanwijspijl geven aan hoeveel mg u per dosis instelt.</p> <p>De dosisinstelknop maakt een ander klikgeluid wanneer deze naar voren, naar achteren of voorbij het aantal overgebleven mg wordt gedraaid. Tel niet het aantal klikken van de pen.</p>	
<p>⚠ Gebruik voordat u dit geneesmiddel injecteert altijd het dosisafleesvenster en de dosisaanwijspijl om te zien hoeveel mg u heeft ingesteld. Tel niet het aantal klikken van de pen. De ingestelde dosis in het dosisafleesvenster moet precies op één lijn staan met de dosisaanwijspijl om er zeker van te zijn dat u de correcte dosis krijgt.</p>	
Hoeveel oplossing is er over?	
<ul style="list-style-type: none"> Om te zien hoeveel oplossing er nog over is, gebruikt u het dosisafleesvenster: Draai aan de dosisinstelknop totdat het dosisafleesvenster stopt. Als 1,0 wordt weergegeven, is er nog ten minste 1,0 mg in de pen over. Als het dosisafleesvenster stopt voordat de aanwijspijl 1,0 mg aangeeft, is er onvoldoende oplossing over voor een volledige dosis van 1,0 mg. 	
<p>⚠ Als er onvoldoende oplossing in uw pen over is voor een volledige dosis, mag u de pen niet gebruiken. Gebruik een nieuwe Ozempic-pen.</p>	
4. Uw dosis injecteren	
<ul style="list-style-type: none"> Steek de naald in uw huid op de manier die uw arts of verpleegkundige u heeft laten zien. Zorg dat u het dosisafleesvenster kunt zien. Bedek het niet met uw vingers. Hierdoor kan de injectie worden onderbroken. 	
<ul style="list-style-type: none"> Druk de toedieningsknop in en houd deze ingedrukt totdat het dosisafleesvenster weer op 0 staat. Het cijfer 0 moet op één lijn staan met de aanwijspijl. U hoort of voelt nu mogelijk een klik. 	
<ul style="list-style-type: none"> Laat de naald in uw huid zitten nadat het dosisafleesvenster weer op 0 staat en tel langzaam tot 6. Zo bent u er zeker van dat u uw volledige dosis krijgt. Als de naald eerder uit de huid genomen wordt, kan u een straaltje oplossing uit de naaldpunt zien komen. In dat geval is niet de volledige dosis geïnjecteerd. 	

<ul style="list-style-type: none"> • Neem de naald uit uw huid. Als de injectieplaats gaat bloeden, drukt u er zachtjes op. Niet over het gebied wrijven. 	
<p>Na injecteren ziet u mogelijk een druppel oplossing aan de naaldpunt. Dit is normaal en heeft geen invloed op uw dosis.</p>	
<p>⚠ Blijf altijd naar het dosisafleesvenster kijken, zodat u weet hoeveel mg u injecteert. Houd de toedieningsknop ingedrukt totdat het dosisafleesvenster op 0 staat.</p> <p>Hoe herkent u een verstopte of beschadigde naald</p> <ul style="list-style-type: none"> – Als na herhaaldelijk indrukken van de toedieningsknop het dosisafleesvenster niet op 0 komt te staan, heeft u mogelijk een verstopte of beschadigde naald gebruikt. – In dat geval heeft u geen geneesmiddel toegediend gekregen, zelfs niet als het getal in het dosisafleesvenster is veranderd ten opzichte van de dosis die u oorspronkelijk had ingesteld. <p>Hoe te handelen bij een verstopte naald Vervang de naald zoals beschreven in stap 5 'Na uw injectie' en herhaal alle stappen vanaf stap 1 'Uw pen van een nieuwe naald voorzien'. Zorg ervoor dat u de volledige dosis instelt die u nodig heeft.</p> <p>Raak het dosisafleesvenster tijdens het injecteren niet aan. Hierdoor kan de injectie worden onderbroken.</p>	
<p>5. Na uw injectie</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Leg het buitenste naaldkapje op een vlakke ondergrond en leid de naaldpunt erin, zonder de naald of het kapje met uw vingers aan te raken. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Als de naald bedekt is, drukt u voorzichtig het buitenste naaldkapje volledig op de naald. • Draai de naald los en gooi het weg overeenkomstig de lokale richtlijnen. Vraag uw arts, verpleegkundige of apotheker hoe u gebruikte naalden moet weggooien. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Plaats de pendop terug op uw pen na elk gebruik ter bescherming van de oplossing tegen licht. 	
<p>Verwijder na iedere injectie altijd de naald en gooi deze weg voor injectiegemak en om een verstopte naald te voorkomen. Als de naald verstopt is, wordt er geen geneesmiddel geïnjecteerd. Als de pen leeg is, gooi deze dan zonder een naald erop weg, zoals voorgeschreven door uw arts, verpleegkundige, apotheker of plaatselijke overheden.</p>	
<p>⚠ Probeer nooit het binnenste naalddopje terug op de naald te plaatsen. U zou uzelf kunnen prikken aan de naald.</p>	
<p>⚠ Verwijder altijd onmiddellijk de naald van uw pen na iedere injectie. Dit verkleint de kans op verstopte naalden, besmetting, infectie, lekken van oplossing en een onnauwkeurige dosering.</p>	
<p>⚠ Andere belangrijke informatie</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Houd uw pen en naalden altijd buiten het zicht en bereik van anderen, vooral van kinderen. • Deel nooit uw pen of uw naalden met andere mensen. • Verzorgers moeten zeer voorzichtig zijn bij het omgaan met gebruikte naalden om prikaccidenten en kruisbesmetting te voorkomen. 	

Uw pen onderhouden

Behandel uw pen met de nodige zorg. Ruwe omgang of onjuist gebruik kan onnauwkeurige dosering veroorzaken. In dat geval kan de beoogde werking van dit geneesmiddel uitblijven.

- **Ozempic dat bevroren is geweest, mag u niet injecteren.** Doet u dat wel, dan kan de beoogde werking van dit geneesmiddel uitblijven.
- **Ozempic dat aan direct zonlicht is blootgesteld, mag u niet injecteren.** Doet u dat wel, dan kan de beoogde werking van dit geneesmiddel uitblijven.
- **Stel uw pen niet bloot aan stof, vuil of vocht.**
- **Uw pen niet wassen, onderdompelen of smeren.** Indien nodig kunt u hem met een mild schoonmaakmiddel op een bevochtigde doek reinigen.
- **Laat uw pen niet vallen** of tegen een hard oppervlak aanstoten. Als u de pen laat vallen of als u een probleem vermoedt, moet u een nieuwe naald plaatsen en de toevoer controleren voordat u injecteert.
- **Probeer uw pen niet opnieuw te vullen.** Als de pen eenmaal leeg is, moet deze worden weggegooid.
- **Probeer uw pen niet te repareren** of uit elkaar te halen.