

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız bölüm 4.8 advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OZEMPIC® 0,5 mg enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Semaglutid 1,34 mg/mL

1 mL çözelti 1,34 mg semaglutid* içerir. Bir kullanıma hazır kalem, 1,5 mL çözeltilde 2 mg semaglutid* içerir. Her bir doz 0,37 mL çözeltilde 0,5 mg semaglutid içerir.

*Rekombinant DNA teknolojisi ile *Saccharomyces cerevisiae* hücrelerinde üretilmiş insan glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analogudur.

Yardımcı maddeler:

Disodyum fosfat dihidrat 1,42 mg/mL
Sodyum hidroksit (pH ayarı için) y.m.

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Berrak ve renksiz veya renksize yakın, izotonik çözelti; pH = 7,4.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

OZEMPIC®, yeterli düzeyde kontrol altında tutulamayan Tip 2 diabetes mellitusu olan erişkinlerin tedavisinde diyet ve egzersize ek olarak aşağıdaki şekilde endikedir;

- İntolerans veya kontrendikasyonlar nedeniyle metformin kullanımının uygun bulunmadığı durumlarda monoterapi olarak
- Diyabet tedavisinde diğer tıbbi ürünlere ek olarak

OZEMPIC® Tip2 diabetes mellitus ve bilinen kardiyovasküler hastalığı bulunan yetişkinlerde majör kardiyovasküler olayların risk azaltılmasında endikedir.



Kombinasyonlar ile ilgili çalışma sonuçları, glisemik kontrol ve kardiyovasküler olaylar üzerine etkiler ve incelenen popülasyonlar için bölüm 4.4, 4.5 ve 5.1' bakınız.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Pozoloji

Başlangıç dozu haftada bir kez 0,25 mg semaglutid'dir. Doz, 4 hafta sonra haftada bir kez 0,5 mg'a çıkarılmalıdır. Haftada bir kez 0,5 mg'lık bir doz ile birlikte en az 4 hafta sonra, doz glisemik kontrolü daha fazla iyileştirmek için haftada bir kez 1 mg'a arttırılabilir.

Semaglutid 0,25 mg bir idame doz değildir. Haftalık 1 mg'dan daha yüksek dozlar önerilmemektedir.

OZEMPIC® mevcut metformin ve/veya tiazolidindion veya sodyum-glukoz ko-transporter 2 (SGLT2) inhibitör tedavisine eklendiğinde, metformin ve/veya tiazolidindion veya SGLT2 inhibitörü mevcut dozuna değişmeden devam edebilir.

OZEMPIC® mevcut sülfonilüre veya insülin tedavisine eklendiğinde, hipoglisemi riskini azaltmak için sülfonilüre veya insülin dozunda bir azalma düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

OZEMPIC® dozunu ayarlamak için hastanın kendi kendine kan glukozu takibine gerek yoktur. Özellikle OZEMPIC® tedavisi başlandığında ve insülin dozu azaltıldığında, sülfonilüre ve insülin dozunu ayarlamak için hastanın kendi kendine kan glukoz ölçümleri yapması gerekmektedir. İnsülin doz azaltımı için aşamalı bir yaklaşım tavsiye edilir.

Kaçırılan doz

Bir doz kaçırılırsa, mümkün olan en kısa sürede ve kaçırılan dozdan sonra 5 gün içinde uygulanmalıdır. 5 günden fazla süre geçerse, kaçırılan doz atlanmalı ve bir sonraki doz planlanan günde düzenli olarak uygulanmalıdır. Her durumda, hastalar daha sonra haftada bir kez düzenli dozlama programlarına devam edebilirler.

Uygulama şekli:

OZEMPIC®, günün herhangi bir saatinde yemek ile birlikte veya yemekten bağımsız olarak haftada bir kez uygulanır.

OZEMPIC® karın, uyluk veya üst kola subkütan olarak (deri altına) enjekte edilir. Enjeksiyon bölgesi doz ayarlaması olmadan değiştirilebilir. OZEMPIC® intravenöz (damar içine) veya intramüsküler (kas içine) olarak uygulanmamalıdır.

Haftalık uygulama günü, iki doz arasındaki süre en az 3 gün (> 72 saat) olduğu sürece gerekirse değiştirilebilir. Yeni doz günü seçildikten sonra haftada bir kez dozlamaya devam edilmelidir.

Uygulama ile ilgili daha fazla bilgi için bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:



Hafif, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekmemektedir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda semaglutidin kullanımı ile ilgili deneyim sınırlıdır. Son evre böbrek yetmezliği olan hastalarda OZEMPIC® kullanımı önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda semaglutid kullanımı ile ilgili deneyim sınırlıdır. Bu hastalar semaglutid ile tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki adolesanlarda ve çocuklarda OZEMPIC®'ingüvenlilik ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon (> 65 yaş):

Yaşa göre doz ayarlaması gerekmemektedir. 75 yaşın üzerindeki hastalarda terapötik deneyim sınırlıdır (Bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumlarında kontrendikedir.

Kendisinde veya aile öyküsünde medüler tiroid karsinomu olan hastalarda veya çoklu endokrin neoplazma sendromu tip 2 olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

OZEMPIC®, tip 1 diabetes mellitusu olan hastalarda veya diyabetik ketoasidozun tedavisinde kullanılmamalıdır.

OZEMPIC® insülinin yerine geçmez.

Bir GLP-1 reseptör agonisti ile tedaviye başlandığında, insülin kullanan hastalarda insülinin birden kesilmesi veya dozunun azaltılmasından sonra diyabetik ketoasidoz bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.2).

Konjestif kalp yetmezliği NYKD (New York Kalp Derneği) sınıf IV olan hastalarda deneyim bulunmamaktadır ve bu nedenle bu hastalara semaglutid önerilmemektedir.

Gastrointestinal etkiler

GLP-1 reseptörü agonistlerinin kullanımı, gastrointestinal advers reaksiyonlarla ilişkili olabilir. Mide bulantısı, kusma ve diyare böbreklerin işlevinde bir bozulmaya neden olabilen dehidratasyona yol açabileceği için bu durum böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaları tedavi ederken dikkate alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

Akut Pankreatit

GLP-1 reseptörü agonistlerinin kullanımıyla akut pankreatit gözlenmiştir. Hastalara akut pankreatitin karakteristik semptomları hakkında bilgi verilmelidir. Pankreatit şüphesi varsa,



semaglutid kesilmelidir; doğrulanırsa, semaglutid yeniden başlatılmamalıdır. Pankreatit öyküsü olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Hipoglisemi

Bir sülfonilüre veya insülin ile kombinasyon halinde semaglutid ile tedavi edilen hastalarda hipoglisemi riski artabilir. Semaglutid tedavisi başladığında sülfonilüre veya insülin dozunun düşürülmesiyle hipoglisemi riski azaltılabilir (Bkz. Bölüm 4.8).

Diyabetik retinopati

İnsülin ve semaglutid ile tedavi edilen diyabetik retinopatisi olan hastalarda, diyabetik retinopati komplikasyonlarının gelişme riskinin arttığı gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). İnsülin ile tedavi edilen diyabetik retinopatisi olan hastalarda semaglutid kullanırken dikkatli olunmalıdır.

Bu hastalar yakından izlenmeli ve klinik kılavuzlara uygun olarak tedavi edilmelidir. Glukoz kontrolünde hızlı iyileşme, diyabet retinopatisinin geçici olarak kötüleşmesi ile ilişkilendirilmiştir, ancak diğer mekanizmalar da göz ardı edilemez.

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

Takip edilebilirlik

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Semaglutid gastrik boşalmayı geciktirir ve birlikte uygulanan oral tıbbi ürünlerin absorpsiyon hızını etkileme potansiyeline sahiptir. Semaglutid, hızlı gastrointestinal absorpsiyon gerektiren oral tıbbi ürünler alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Parasetamol

Semaglutid, standart bir yemek testi sırasında parasetamol farmakokinetiği ile değerlendirildiği gibi gastrik boşalım hızını geciktirir. Eşzamanlı 1 mg semaglutid kullanımının ardından Parasetamol için $EAA_{0-60\text{dak}}$ ve C_{maks} değerleri sırasıyla % 27 ve % 23 oranında azalmıştır. Toplam parasetamol maruziyeti ($EAA_{0-5\text{sa}}$) etkilenmemiştir. Semaglutid ile birlikte uygulandığında parasetamolün dozunu ayarlanması gerekmemektedir.

Oral kontraseptifler

Semaglutid kombine oral kontraseptif bir tıbbi ürün (0,03 mg etinilestradiol/0,15 mg levonorgestrel) ile birlikte uygulandığında, etinilestradiol ve levonorgestrelin genel maruziyetini klinik olarak anlamlı derecede değiştirmediği için oral kontraseptiflerin etkisini azaltması beklenmez. Etinilestradiolün maruziyeti etkilenmemiştir; kararlı durumda levonorgestrel maruziyeti için %20'lik bir artış gözlenmiştir. Bileşiklerin herhangi birine yönelik C_{maks} etkilenmemiştir.

Atorvastatin

Semaglutid, tek doz (40 mg) atorvastatin uygulamasını takiben atorvastatinin genel maruziyetini değiştirmemiştir. Atorvastatinin C_{maks} 'ı % 38 oranında azalmıştır. Bu oran klinik olarak anlamlı bulunmamıştır.



Digoksin

Semaglutid, tek doz (0,5 mg) digoksin sonrasında digoksinin genel maruziyetini veya C_{maks} 'ını değiştirmemiştir.

Metformin

Semaglutid 3,5 gün boyunca günde iki kez 500 mg dozunu takiben metforminin genel maruziyetini veya C_{maks} 'ını değiştirmemiştir.

Varfarin

Semaglutid, tek doz (25 mg) varfarin sonrasında R- ve S-varfarinin genel maruziyetini veya C_{maks} 'ını değiştirmemiştir ve uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) ile olęldęu gibi varfarinin farmakodinamik etkileri klinik olarak anlamlı bir şekilde etkilenmemiştir. Bununla birlikte, varfarin veya diğer kumarin türevleri alan hastalarda semaglutid ile tedaviye başlarken INR'nin sık izlenmesi tavsiye edilir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

OZEMPIC® ile herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

ocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ocuk doğurma potansiyeline sahip kadınların semaglutid tedavisi sırasında kontrasepsiyon kullanmaları önerilir.

Gebelik dönemi

Hayvanlarda yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). OZEMPIC®'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadırdır. Bu nedenle, gebelik sırasında OZEMPIC® kullanılmamalıdır. Bir hasta gebe kalmak isterse veya gebelik oluşursa, OZEMPIC® kesilmelidir. OZEMPIC®, yarılanma ömrü uzun olduğundan dolayı planlanan bir gebelikten en az iki ay önce kesilmelidir (Bkz. Bölüm 5.2).

Laktasyon dönemi

Semaglutid emziren sıçanlarda süte geçmiştir. Anne style beslenen bir ocuk için risk göz ardı edilemeyeceği için OZEMPIC® emzirme sırasında kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsanlarda semaglutidin fertilite üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Semaglutid erkek sıçanlarda fertiliteyi etkilememiştir. Dişi sıçanlarda, maternal vücut ağırlığı kaybı ile ilişkili dozlarda östrus siklusunda bir artış ve ovulasyon sayısında küçük bir azalma gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Semaglutidin araç veya makine kullanımı üzerinde hiçbir etkisi yoktur veya ihmal edilebilir bir etkiye sahiptir. Semaglutid sülfonilüre veya insülin ile birlikte kullanıldığı zaman hastalara araç



veya makine kullanırken hipoglisemiden kaçınmaya yönelik önlemleri almaları tavsiye edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

8 adet Faz 3a çalışmasında, 4792 hasta semaglutide maruz kalmıştır. Klinik çalışmalarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar, bulantı (çok yaygın), diyare (çok yaygın) ve kusma (yaygın) dahil olmak üzere gastrointestinal bozukluklardı. Genel olarak, bu reaksiyonlar hafif veya orta şiddetli ve kısa sürelidir.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Tablo 1, tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda faz 3a çalışmalarının hepsinde belirlenen advers reaksiyonları listelemektedir (bölüm 5.1'de daha ayrıntılı olarak tarif edilmiştir). Advers reaksiyonların sıklıkları, kardiyovasküler sonuç çalışması hariç, bir faz 3a çalışmaları havuzuna dayanmaktadır (daha fazla ayrıntı için tablonun altındaki metne bakınız).

OZEMPIC® ile ilişkilendirilen advers reaksiyonlar aşağıda sistem organ sınıfına ve sıklığa göre listelenmiştir. Sıklık kategorileri şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık gruplandırmasında, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

Tablo 1 Kardiyovasküler sonuç çalışması dahil olmak üzere uzun dönem, kontrollü faz 3a çalışmalarından elde edilen advers reaksiyonlar

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Aşırı duyarlılık ^c	Anafilaktik reaksiyon	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	İnsülin veya sülfonilüre ile birlikte kullanıldığında hipoglisemi ^a	Diğer oral antidiyabetik ilaçlar (OAD) ile birlikte kullanıldığında hipoglisemi ^a İştah azalması			
Sinir sistemi hastalıkları		Baş dönmesi	Disguzi		
Göz hastalıkları		Diyabetik retinopati komplikasyonları ^b			
Kardiyak hastalıklar			Kalp atım hızında artış		



Gastrointestinal hastalıkları	Bulantı Diyare	Kusma Karın ağrısı Karın şişliği Kabızlık Hazımsızlık Gastrit Gastroözofageal Reflü hastalığı Geğirme Flatulans	Akut pankreatit Gecikmiş gastrik boşalma		
Deri ve deri altı doku hastalıkları					Anjiyoödem ^d
Hepatobiliyer hastalıklar		Kolelitiazis			
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Yorgunluk	Enjeksiyon yeri reaksiyonları		
Araştırmalar		Lipaz artışı Amilaz artışı Kilo kaybı			

^{a)} Şiddetli (başka bir kişinin yardımına ihtiyaç duyan) veya kan glukozu <3,1 mmol/L ile kombinasyon halinde semptomatik olarak tanımlanan hipoglisemi

^{b)} Diyabetik retinopati komplikasyonları şunların bir bileşimidir: retinal fotokoagülasyon, intravitreal ajanlarla tedavi, göz içi kanaması, diyabetle ilgili körlük (yaygın olmayan). Sıklık kardiyovasküler sonuç çalışmasına dayandırılmıştır.

^{c)} Döküntü ve ürtiker gibi aşırı duyarlılıkla ilgili advers olayları da kapsayan gruplandırılmış terim.

^{d)} Pazarlama sonrası raporlardan.

2 yıllık kardiyovasküler sonuçlar ve güvenlik çalışması

Kardiyovasküler yüksek riskli popülasyonda, advers reaksiyon profili diğer faz 3a çalışmalarında görülenler ile benzerdir (bölüm 5.1'de açıklanmıştır).

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Hipoglisemi

Semaglutid monoterapi olarak kullanıldığında şiddetli hipoglisemi atakları görülmemiştir. Semaglutid bir sülfonilüre (hastaların % 1,2'si, 0,03 olay/hasta yılı) veya insülin (hastaların % 1,5'i, 0,02 olay/hasta yılı) ile birlikte kullanıldığında öncelikle şiddetli hipoglisemi gözlenmiştir. Sülfonilürelerden başka oral antidiyabetiklerle kombinasyon halinde semaglutid ile birkaç epizod (hastaların % 0,1'i, 0,001 olay/hasta yılı) gözlenmiştir.

ADA sınıflandırmasına göre hipoglisemi, plasebo ile tedavi edilen hastaların % 2'sine (0,04 olay/hasta yılı) kıyasla SUSTAIN 9'da SGLT2 inhibitörüne 1 mg semaglutid eklendiğinde hastaların % 11,3'ünde (0,3 olay/hasta yılı) meydana gelmiştir. Hastaların sırasıyla % 0,7'sinde (0,01 olay/hasta yılı) ve % 0'ında şiddetli hipoglisemi bildirilmiştir.



Gastrointestinal advers reaksiyonlar

0,5 mg ve 1 mg semaglutid ile tedavi edildiğinde hastaların sırasıyla % 17 ve % 19,9'unda bulantı, % 12,2 ve % 13,3'ünde diyare, % 6,4 ve % 8,4'ünde kusma saptanmıştır. Çoğu olay hafif ila orta şiddetli ve kısa sürelidir. Olaylar, hastaların % 3,9 ve % 5'inde tedavi kesilmesine yol açmıştır. Olaylar en sık olarak tedavinin ilk aylarında bildirilmiştir. Düşük vücut ağırlığına sahip hastalar, semaglutid ile tedavi edildiğinde daha fazla gastrointestinal yan etkiler yaşayabilir.

SUSTAIN 9'da bir SGLT2 inhibitörü ile eşzamanlı kullanımda, plasebo ile tedavi edilen hastalar için olay olmamasına kıyasla 1 mg semaglutid ile tedavi edilen hastaların sırasıyla % 6,7 ve % 4'ünde kabızlık ve gastroözofageal reflü hastalığı meydana gelmiştir. Bu olayların yaygınlığı zamanla azalmamıştır.

Akut pankreatit

Faz 3a klinik çalışmalarda alınan karar ile doğrulanmış akut pankreatit sıklığı, sırasıyla semaglutid için % 0,3 ve karşılaştırıcı için % 0,2 idi. 2 yıllık kardiyovasküler sonuç çalışmasında, karar ile doğrulanmış akut pankreatit sıklığı semaglutid için % 0,5 ve plasebo için % 0,6 olmuştur (bkz. Bölüm 4.4).

Diyabetik retinopati komplikasyonları

2 yıllık bir klinik çalışma yüksek kardiyovasküler risk, uzun süreli diyabet ve kötü kontrollü kan glukozu ile birlikte tip 2 diyabeti olan 3297 hastayı araştırmıştır. Bu çalışmada, diyabetik retinopati komplikasyonları ile ilgili olduğu hükmüne varılan olgular, semaglutid ile tedavi edilen hastalarda (% 3) plaseboya kıyasla (% 1,8) daha fazla görülmüştür. Bu bilinen diyabetik retinopatisi olan insülin ile tedavi edilen hastalarda gözlenmiştir. Tedavi farkı erken dönemde ortaya çıkmıştır ve çalışma boyunca devam etmiştir. Diyabetik retinopati komplikasyonunun sistematik değerlendirmesi sadece kardiyovasküler sonuçlar çalışmasında yapılmıştır. Tip 2 diyabetli 4807 hastayı içeren 1 yıla kadar olan klinik çalışmalarda, diyabetik retinopati ile ilişkili advers etkiler, semaglutid (% 1,7) ve karşılaştırmacılarla (% 2) tedavi edilen hastalarda benzer oranlarda bildirilmiştir.

Advers olaya bağlı tedaviyi kesme

Advers olaylara bağlı tedavinin kesilme insidansı, 0,5 mg ve 1 mg semaglutid ile tedavi edilen hastalar için sırasıyla % 6,1 ve % 8,7, plasebo için ise % 1,5'dir. Tedavinin kesilmesine neden olan en sık advers olaylar gastrointestinal etkilerdir.

Enjeksiyon yeri reaksiyonları

Enjeksiyon yeri reaksiyonları (ör. enjeksiyon yeri döküntüsü, eritem) 0,5 mg ve 1 mg semaglutid alan hastaların sırasıyla % 0,6 ve % 0,5'i tarafından bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar genellikle hafif olmuştur.

İmmünojenisite

Proteinler veya peptitler içeren tıbbi ürünlerin potansiyel immünojenik özellikleri ile uyumlu olarak hastalar semaglutid tedavisinden sonra antikor geliştirebilirler. Başlangıçtan sonra herhangi bir zamanda anti-semaglutid antikorları için pozitif test edilen hastaların oranı düşük çıkmıştır (% 1-2) ve çalışma sonunda hiçbir hastada anti-semaglutid nötrleştirme antikorları veya endojen GLP-1 nötrleştirme etkisine sahip anti-semaglutid antikorları bulunmamıştır.

Kalp hızında artış



GLP-1 reseptörü agonistleri kullanımında kalp hızında artış gözlemlenmiştir. Faz 3a çalışmalarında, OZEMPIC® ile tedavi edilen hastalarda, kalp hızında bazal değere göre dakikada 72 ila 76 bpm arasında, 1 ila 6 atışlık ortalama artış gözlemlenmiştir. Kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda yapılan uzun süreli bir çalışmada, OZEMPIC® ile tedavi edilen hastaların % 16'sı, 2 yıl tedaviden sonra plasebodaki hastaların % 11'ine kıyasla > 10 bpm kalp hızında bir artış göstermiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda tek bir dozda 4 mg'a kadar ve haftada 4 mg'a kadar doz aşımı bildirilmiştir. En sık bildirilen advers reaksiyon bulantıdır. Tüm hastalar komplikasyon olmadan iyileşmiştir.

Semaglutid ile doz aşımı için spesifik bir antidot yoktur. Doz aşımı durumunda, hastanın klinik belirtilerine ve semptomlarına göre uygun destekleyici tedavi başlatılmalıdır. Semaglutidin yaklaşık 1 haftalık uzun yarılanma ömrü dikkate alındığında, bu semptomlar için uzun bir gözlem ve tedavi süresi gerekli olabilir (Bkz. Bölüm 5.2).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diyabette kullanılan ilaçlar, Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analogları

ATC kodu: A10BJ06

Etki mekanizması

Semaglutid, insan GLP-1'ine % 94 diziliş homolojisi olan bir GLP-1 analogudur. Semaglutid, bir GLP-1 reseptörü agonisti olarak doğal GLP-1 için bir hedef olan GLP-1 reseptörüne seçici bir şekilde bağlanıp aktive ederek etki eder.

GLP-1, glukoz ve iştah regülasyonunda ve kardiyovasküler sistemde birden fazla etkiye sahip olan fizyolojik bir hormondur. Glukoz ve iştah etkileri özellikle pankreas ve beyindeki GLP-1 reseptörleri aracılığı ile gerçekleştirilir.

Semaglutid, kan glukozu yüksek olduğunda insülin sekresyonunu uyararak ve glukagon sekresyonunu azaltarak glukoz bağımlı bir şekilde kan glukozunu azaltır. Kan glukozunu azaltma mekanizması, tokluk fazında erken gastrik boşalmada ufak bir gecikmeyi de kapsar. Hipoglisemi sırasında, semaglutid insülin sekresyonunu azaltır ve glukagon sekresyonunu bozmaz.

Semaglutid, genel bir iştah azalması yaparak enerji alımını düşürmesi yoluyla vücut ağırlığını ve vücut yağ kütlelerini azaltır. Ayrıca, semaglutid yağ oranı yüksek gıdaları tercih etmeyi azaltır.



GLP-1 reseptörleri kalp, damar sistemi, bağışıklık sistemi ve böbreklerde de bulunur. Semaglutidin klinik çalışmalarında, plazma lipidleri, sistolik kan basıncının düşürülmesi ve inflamasyonun azaltılması ile ilgili yararlı bir etkisi vardır. Hayvan çalışmalarında, semaglutid aortik plak progresyonunu önleyerek ve plaktaki inflamasyonu azaltarak ateroskleroz gelişimini zayıflatmıştır.

Farmakodinamik etkiler

Tüm farmakodinamik değerlendirmeler, haftada bir kez 1 mg semaglutid ile kararlı durumda 12 haftalık tedaviden sonra (doz eskalasyonu dahil) yapılmıştır.

Açlık ve tokluk glukozu

Semaglutid açlık ve tokluk glukoz konsantrasyonlarını azaltır. Tip 2 diyabetli hastalarda, 1 mg semaglutid ile tedavi, başlangıç değerinden mutlak değişim (mg/dl) açısından glukozda azalmalara yol açmıştır. Plaseboya (%) göre açlık glukozunda (1,6 mmol/L; % 22 azalma), 2 saat tokluk glukozunda (4,1 mmol/L; % 37 azalma), ortalama 24 saat glukoz konsantrasyonunda (1,7 mmol/L; % 22 azalma) ve 3 öğün sonrasındaki tokluk kan glukoz farklılıklarında plaseboya göre (0,6-1,1 mmol/L) azalmalara neden olmuştur. Semaglutid ilk dozdan sonra açlık glukozunu düşürmüştür.

Beta hücresi işlevi ve insülin sekresyonu

Semaglutid beta hücresi işlevini iyileştirir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, semaglutid tip 2 diyabetli hastalarda birinci ve ikinci faz insülin yanıtını sırasıyla 3 ve 2 kat artışla iyileştirmiş ve maksimum beta hücresi sekresyon kapasitesini artırmıştır. Ayrıca, semaglutid tedavisi plaseboya göre açlık insülin konsantrasyonlarını artırmıştır.

Glukagon sekresyonu

Semaglutid açlık ve tokluk glukagon konsantrasyonlarını düşürür. Tip 2 diyabetli hastalarda, semaglutid plasebo ile karşılaştırıldığında glukagonda şu şekilde oransal azalmalar ile sonuçlanmıştır: açlık glukagon (% 8-21), tokluk glukagon cevabı (% 14-15) ve ortalama 24 saat glukagon konsantrasyonu (% 12'dir).

Glukoza bağlı insülin ve glukagon sekresyonu

Semaglutid glukoza bağlı bir şekilde insülin sekresyonunu uyararak ve glukagon sekresyonunu azaltarak yüksek kan glukozu konsantrasyonlarını düşürmüştür. Tip 2 diyabetli hastalarda semaglutid ile insülin sekresyon oranı, sağlıklı bireylerinki ile karşılaştırılabilir düzeydedir.

Uyarılmış hipoglisemi sırasında semaglutid plaseboyla karşılaştırıldığında, glukagon artışına karşı düzenleyici yanıtları değiştirmemiş ve tip 2 diyabetli hastalarda C-peptidin azalmasına zarar vermemiştir.

Gastrik boşalma

Semaglutid, yemeklerden sonra erken gastrik boşalmada küçük bir gecikmeye neden olmuştur, böylece tokluk anında kan dolaşımındaki glukoz oranını düşürmüştür.

İştah, enerji alımı ve gıda seçimi

Semaglutid, plasebo ile karşılaştırıldığında 3 ardışık *arzu edildiği kadar (ad libitum)* öğünlerin enerji alımını % 18-35 oranında düşürmüştür. Bu durum, toklukta yemek yemenin daha iyi



kontrol edilmesi, daha az yemek arzusu ve yağ oranı yüksek gıdalara yönelik nispeten daha düşük bir tercihin yanı sıra açlık durumunda iştahın semaglutid bağlı bastırılması ile desteklenmiştir.

Açlık ve tokluk lipidler

Semaglutid plaseboya göre açlık trigliserid ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) kolesterol konsantrasyonlarının sırasıyla % 12 ve % 21 oranında düşürmüştür. Yağ oranı yüksek bir yemeğe karşı tokluk trigliserid ve VLDL kolesterol yanıtı >% 40 oranında azalmıştır.

Kardiyak elektrofizyoloji (QTc)

Semaglutidin kardiyak repolarizasyon üzerindeki etkisi, kapsamlı bir QTc çalışmasında ölçülmüştür. Semaglutid, supra-terapötik doz seviyelerinde (kararlı durumda 1,5 mg'a kadar) QTc aralıklarını uzatmamıştır.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Hem glisemik kontrolün iyileştirilmesi ve hem de kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin azalması tip 2 diyabetin tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır.

Haftada bir kez 0,5 mg ve 1 mg OZEMPIC®'in etkililik ve güvenliliği, tip 2 diabetes mellituslu 7215 hastanın katıldığı (4107 semaglutid ile tedavi edilmiştir) altı randomize kontrollü faz 3a çalışmasında değerlendirilmiştir. Beş çalışma (SUSTAIN 1-5) birincil amaç olarak glisemik etkililik değerlendirmesi yaparken, bir çalışma (SUSTAIN 6) birincil amaç olarak kardiyovasküler sonuca sahiptir.

OZEMPIC® 0,5 mg ve 1 mg'ın etkililiğini ve güvenliliğini haftada bir kez 0,75 mg ve 1,5 mg dulaglutid ile karşılaştırmak için 1201 hastayı içeren ilave bir faz 3b çalışması (SUSTAIN7) yapılmıştır. SGLT2 inhibitörü tedavisine ek olarak semaglutidin etkililiğini ve güvenliliğini araştırmak için bir faz 3b çalışması (SUSTAIN 9) yapılmıştır.

Semaglutid ile tedavi, plasebo ve etkili kontrol tedavisine (sitagliptin, insülin glarjin, eksenatid ER ve dulaglutid) kıyasla, HbA_{1c}'de ve vücut ağırlığında 2 yıla kadar sürekli, istatistiksel olarak üstün ve klinik olarak anlamlı azalmalar göstermiştir.

Semaglutidin etkililiği, başlangıçtaki yaş, cinsiyet, ırk, etnik köken, VKİ, vücut ağırlığı (kg), diyabet süresi ve böbrek fonksiyon bozukluğu düzeyinden etkilenmemiştir.

Sonuçlar, randomize edilen tüm hastalarda tedavi dönemini hedeflemektedir (tekrarlı ölçümler veya çoklu imputasyon için karma modellere dayalı analizler).

Ayrıca, metformin ve optimal dozda insulin glargine (U100) kullanan hastaların tedavisine eklenen insulin aspart veya semaglutidin etkililiğini karşılaştırmak için bir faz 3b çalışması (SUSTAIN 11) yürütülmüştür.

Detaylı açıklama aşağıda verilmektedir.

SUSTAIN 1 - Monoterapi

30 haftalık çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, diyet ve egzersizle yeterli kontrol edilemeyen 388 hasta, haftada bir kez OZEMPIC® 0,5 mg veya OZEMPIC® 1 mg veya plaseboya randomize edilmiştir.

Tablo 2 SUSTAIN 1: 30. Haftada Sonuçlar



	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1 mg	Plasebo
Tedavi Amaçlı (ITT) Popülasyon (N)	128	130	129
HbA_{1c} (%)			
Başlangıç (ortalama)	8,1	8,1	8
30.haftada başlangıç değerinden değişim	-1,5	-1,6	0
Plasebodan farkı [% 95 GA]	-1,4 [-1,7, -1,1] ^a	-1,5 [-1,8, -1,2] ^a	-
HbA_{1c} <% 7'ye ulaşan hastalar (%)	74	72	25
FPG (mmol/L)			
Başlangıç (ortalama)	9,7	9,9	9,7
30.haftada başlangıç değerinden değişim	-2,5	-2,3	-0,6
Vücut ağırlığı (kg)			
Başlangıç (ortalama)	89,8	96,9	89,1
30.haftada başlangıç değerinden değişim	-3,7	-4,5	-1
Plasebodan farkı [% 95 GA]	-2,7 [-3,9, -1,6] ^a	-3,6 [-4,7, -2,4] ^a	-

^a Üstünlük için p <0,0001 (2-tarafli)

SUSTAIN 2 - OZEMPIC® sitagliptin'e karşı 1-2 oral antidiyabetik ilaçlar ile kombinasyon:

(metformin ve/veya tiazolidindionlar)

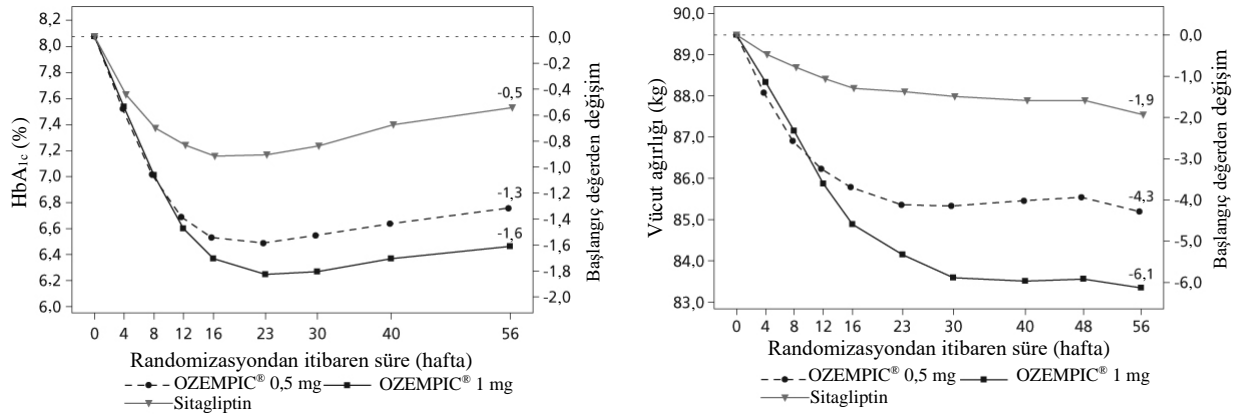
56 haftalık aktif-kontrollü çift-kör bir çalışmada, 1231 hasta haftada bir kez OZEMPIC® 0,5 mg, haftada bir kez OZEMPIC® 1 mg veya günde bir kez sitagliptin 100 mg'a randomize edilmiştir, hepsi metformin (% 94) ve/veya tiazolidindionlar (% 6) ile kombine edilmiştir.

Tablo 3 SUSTAIN 2: 56. Haftada Sonuçlar

	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1 mg	Sitagliptin 100 mg
Tedavi Amaçlı (ITT) Popülasyon (N)	409	409	407
HbA_{1c} (%)			
Başlangıç (ortalama)	8	8	8,2
56.haftada başlangıç değerinden değişim	-1,3	-1,6	-0,5
Sitagliptinden farkı [% 95 GA]	-0,8 [-0,9, -0,6] ^a	-1,1 [-1,2, -0,9] ^a	-
HbA_{1c} <% 7'ye ulaşan hastalar (%)	69	78	36
FPG (mmol/L)			
Başlangıç (ortalama)	9,3	9,3	9,6
56.haftada başlangıç değerinden değişim	-2,1	-2,6	-1,1
Vücut ağırlığı (kg)			
Başlangıç (ortalama)	89,9	89,2	89,3
56.haftada başlangıç değerinden değişim	-4,3	-6,1	-1,9
Sitagliptinden farkı [% 95 GA]	-2,3 [-3,1, -1,6] ^a	-4,2 [-4,9, -3,5] ^a	-

^a Üstünlük için p <0,0001 (2-tarafli)





Şekil 1: HbA_{1c} (%) ve vücut ağırlığında (kg) başlangıçtan 56.haftaya kadar ortalama değişim

SUSTAIN 7 – OZEMPIC® dulaglutid'e karşı metformin ile kombinasyon

40 haftalık açık etiketli bir çalışmada, metformin kullanan 1201 hasta 1: 1: 1 oranında sırasıyla OZEMPIC® 0,5 mg, dulaglutid 0,75 mg, OZEMPIC® 1 mg veya dulaglutid 1,5 mg ile haftada bir kez randomize edilmiştir.

Çalışmada, 0,5 mg OZEMPIC® ile 0,75 mg dulaglutid ve 1 mg OZEMPIC® ile 1,5 mg dulaglutid karşılaştırılmıştır.

Gastrointestinal bozukluklar en sık görülen advers olaylardır ve OZEMPIC® 0,5 mg (129 hasta [% 43]), OZEMPIC® 1 mg (133 hasta [% 44]) ve dulaglutid 1,5 mg (143 hasta [% 48]) benzer oranlar ortaya çıkmıştır ve dulaglutid 0,75 mg (100 hasta [% 33]) ile daha az hastada gastrointestinal bozukluk tespit edilmiştir.

40. haftada, OZEMPIC® (0,5 mg ve 1 mg) ve dulaglutid'in (0,75 mg ve 1,5 mg) nabız sayısındaki artış, sırasıyla 2,4, 4 ve 1,6, 2,1, atım / dakika olmuştur.

Tablo 4 SUSTAIN 7: 40. Haftada Sonuçlar

	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1 mg	Dulaglutid 0,75 mg	Dulaglutid 1,5 mg
Tedavi Amaçlı (ITT) Popülasyon (N)	301	300	299	299
HbA_{1c} (%)				
Başlangıç (ortalama)	8,3	8,2	8,2	8,2
40.haftada başlangıç değerinden değişim	-1,5	-1,8	-1,1	-1,4
Dulaglutidten farkı [% 95 GA]	-0,4 ^b [-0,6, -0,2] ^a	-0,4 ^c [-0,6, -0,3] ^a	-	-
HbA_{1c} <% 7'ye ulaşan hastalar (%)	68	79	52	67
FPG (mmol/L)				
Başlangıç (ortalama)	9,8	9,8	9,7	9,6
40.haftada başlangıç değerinden değişim	-2,2	-2,8	-1,9	-2,2
Vücut ağırlığı (kg)				

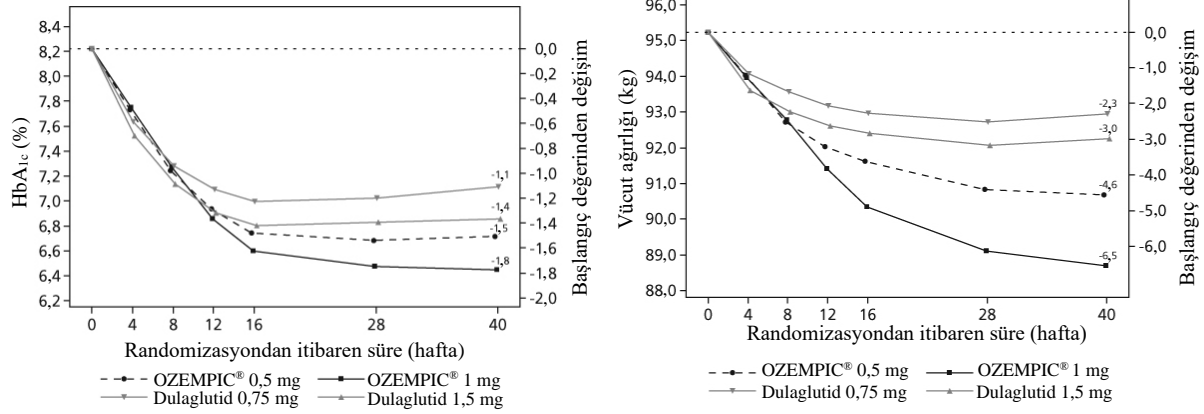


Başlangıç (ortalama)	96,4	95,5	95,6	93,4
40.haftada başlangıç değerinden değişim	-4,6	-6,5	-2,3	-3
Dulaglutidten farkı [% 95 GA]	-2,3 ^b [-3, -1,5] ^a	-3,6 ^c [-4,3, -2,8] ^a	-	-

^a Üstünlük için p <0,0001 (2-terafli)

^b OZEMPIC® 0,5 mg'a karşı, dulaglutid 0,75 mg

^c OZEMPIC® 1 mg'a karşı, dulaglutid 1,5 mg



Şekil 2: HbA_{1c} (%) ve vücut ağırlığında (kg) başlangıçtan 40.haftaya kadar ortalama değişim

SUSTAIN 3 - OZEMPIC® eksenatid ER'e karşı Metformin veya sülfonilürel metformin ile kombinasyon

56 haftalık açık etiketli bir çalışmada, tek başına metformin (% 49), sülfonilüre ile metformin (% 45) veya diğerlerini (% 6) kullanan 813 hasta, haftada bir kez 1 mg OZEMPIC® veya 2 mg eksenatid ER'ya randomize edilmiştir.

Tablo 5 SUSTAIN 3: 56. Haftada Sonuçlar

	Semaglutid 1 mg	Eksenatid ER 2 mg
Tedavi Amaçlı (ITT) Popülasyon (N)	404	405
HbA_{1c} (%)		
Başlangıç (ortalama)	8,4	8,3
56.haftada başlangıç değerinden değişim	-1,5	-0,9
Eksenatidten farkı [% 95 GA]	-0,6 [-0,8, -0,4] ^a	-
HbA_{1c} <% 7'ye ulaşan hastalar (%)	67	40
FPG (mmol/L)		
Başlangıç (ortalama)	10,6	10,4
56.haftada başlangıç değerinden değişim	-2,8	-2
Vücut ağırlığı (kg)		
Başlangıç (ortalama)	96,2	95,4
56.haftada başlangıç değerinden değişim	-5,6	-1,9
Eksenatidten farkı [% 95 GA]	-3,8 [-4,6, -3] ^a	-



^a Üstünlük için p <0,0001 (2-taraflı)

SUSTAIN 4 - OZEMPIC® insülin glarjin'e karşı 1–2 oral antidiyabetik ilaçlar ile kombinasyon: metformin veya metformin ve sülfonilüre

30 haftalık açık etiketli karşılaştırmalı bir çalışmada metformin (%48) veya metformin ve sülfonilüre (% 51) tedavi geçmişindeki 1089 hasta, haftada bir kez 0,5 mg OZEMPIC®, haftada bir kez 1 mg OZEMPIC® veya günde bir kez insülin glarjine randomize edilmiştir.

Tablo 6 SUSTAIN 4: 30. Haftada Sonuçlar

	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1 mg	İnsülin Glarjin
Tedavi Amaçlı (ITT) Popülasyon (N)	362	360	360
HbA_{1c} (%)			
Başlangıç (ortalama)	8,1	8,2	8,1
30.haftada başlangıç değerinden değişim	-1,2	-1,6	-0,8
İnsülin glarjininden farkı [% 95 GA]	-0,4 [-0,5, -0,2] ^a	-0,8 [-1, -0,7] ^a	-
HbA_{1c}<% 7 ulaşan hastalar (%)	57	73	38
FPG (mmol/L)			
Başlangıç (ortalama)	9,6	9,9	9,7
30.haftada başlangıç değerinden değişim	-2	-2,7	-2,1
Vücut ağırlığı (kg)			
Başlangıç (ortalama)	93,7	94	92,6
30.haftada başlangıç değerinden değişim	-3,5	-5,2	+1,2
İnsülin glarjininden farkı [% 95 GA]	-4,6 [-5,3, -4] ^a	-6,34 [-7, -5,7] ^a	-

^a Üstünlük için p <0,0001 (2-taraflı)

SUSTAIN 5 - OZEMPIC® plaseboya karşı bazal insülin ile kombinasyon

30 haftalık çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, metformin içeren veya içermeyen bazal insülin ile yeterince kontrol edilemeyen 397 hasta, haftada bir kez 0,5 mg OZEMPIC®, haftada bir kez 1 mg OZEMPIC® veya plaseboya randomize edilmiştir.

Tablo 7 SUSTAIN 5: 30. haftada sonuçlar

	Semaglutid 0,5 mg	Semaglutid 1 mg	Plasebo
Tedavi Amaçlı (ITT) Popülasyon (N)	132	131	133
HbA_{1c} (%)			
Başlangıç (ortalama)	8,4	8,3	8,4
30.haftada başlangıç değerinden değişim	-1,4	-1,8	-0,1
Plasebodan farkı [% 95 GA]	-1,4 [-1,6, -1,1] ^a	-1,8 [-2, -1,5] ^a	-
HbA_{1c}<% 7 ulaşan hastalar (%)	61	79	11
FPG (mmol/L)			
Başlangıç (ortalama)	8,9	8,5	8,6
30.haftada başlangıç değerinden değişim	-1,6	-2,4	-0,5
Vücut ağırlığı (kg)			
Başlangıç (ortalama)	92,7	92,5	89,9
30.haftada başlangıç değerinden	-3,7	-6,4	-1,4



değişim			
Plasebodan farkı [% 95 GA]	-2,3 [-3,3, -1,3] ^a	-5,1 [-6,1, -4] ^a	-

^a Üstünlük için p <0,0001 (2- taraflı)

SUSTAIN 9 - OZEMPIC® plaseboya karşı SGLT2 inhibitör ± metformin veya sülfonilüre kombinasyon

30 haftalık çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, metformin veya sülfonilüre içeren veya içermeyen SGLT2 inhibitörü ile yetersiz kontrol edilen 302 hasta, haftada bir 1 mg semaglutid veya plaseboya randomize edilmiştir.

Tablo 8 SUSTAIN 9: 30. haftada sonuçlar

	Semaglutid 1 mg	Plasebo
Tedavi Amaçlı (ITT) Popülasyon (N)	151	151
HbA_{1c} (%)		
Başlangıç (ortalama)	8	8,1
30.haftada başlangıç değerinden değişim	-1,5	-0,1
Plasebodan farkı [% 95 GA]	-1,4 [-1,6, -1,2] ^a	-
HbA_{1c}<%7 ulaşan hastalar (%)	78,7	18,7
FPG (mmol/L)		
Başlangıç (ortalama)	9,1	8,9
30.haftada başlangıç değerinden değişim	-2,2	0
Vücut ağırlığı (kg)		
Başlangıç (ortalama)	89,6	93,8
30.haftada başlangıç değerinden değişim	-4,7	-0,9
Plasebodan farkı [% 95 GA]	-3,8 [-4,7, -2,9] ^a	-

^a Üstünlük için p <0,0001 (2- taraflı), HbA_{1c} değeri ve vücut ağırlığının hiyerarşik testine dayalı olarak çokluğa göre ayarlanmıştır.

SUSTAIN 11 - insülin glarjin + metformine ek tedavi olarak insülin asparta karşı semaglutid 52 haftalık açık etiketli bir çalışmada, yetersiz kontrol edilen T2DM'li 1748 hasta insülin glarjin ve metformin ile 12 haftalık bir alıştırma periyodundan sonra; haftada bir kez semaglutid (0,5 mg veya 1,0 mg) veya günde üç kez insülin aspart alacak şekilde 1:1 oranında randomize edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen popülasyonda ortalama diyabet süresi 13,4 yıl ve %6,5-7,5 arasında bir hedef HbA_{1c} ile ortalama HbA_{1c} %8,6 olmuştur.

Semaglutid tedavisi 52. haftada HbA_{1c}'de azalma sağlamıştır (semaglutid için -%1,5'e karşılık insülin aspart için -%1,2).

Her iki tedavi kolunda da şiddetli hipoglisemik atak sayısı düşük olmuştur (semaglutid ile 4 atak, insülin aspart ile 7 atak).



Başlangıçtaki ortalama vücut ağırlığı semaglutid ile azalmış (-4,1 kg) ve insülin aspart ile artmıştır (+2,8 kg) ve 52. haftada tahmini tedavi farkı -6,99 kg (%95CI -7,41 ila -6,57) olmuştur.

Sülfonilüre monoterapisi ile kombinasyon

SUSTAIN 6 çalışmasında (Kardiyovasküler hastalık alt bölümüne bakınız) 123 hasta, başlangıçta sülfonilüre monoterapisi almaktadır. Başlangıçta HbA_{1c} değeri OZEMPIC® 0,5 mg, OZEMPIC® 1 mg, ve plasebo için sırasıyla % 8,2, % 8,4 ve % 8,4'dür. 30. haftada, HbA_{1c}'deki değişim, OZEMPIC® 0,5 mg, OZEMPIC® 1 mg ve plasebo için sırasıyla % -1,6, % -1,5 ve % 0,1 olmuştur.

Hazır karışım insülin ± 1–2 OAD'lar ile kombinasyon

SUSTAIN 6 çalışmasında (Kardiyovasküler hastalık alt bölümüne bakınız) 867 hasta, başlangıçta hazır karışım insülin tedavisindedir (OAD (lar) ile birlikte veya tek başına). Başlangıçta HbA_{1c}, OZEMPIC® 0,5 mg, OZEMPIC® 1 mg ve plasebo için sırasıyla % 8,8, % 8,9 ve % 8,9'dur. 30. haftada, HbA_{1c}'deki değişim, OZEMPIC® 0,5 mg, OZEMPIC® 1 mg ve plasebo için sırasıyla % -1,3, % -1,8 ve % 0,4 olmuştur.

Kardiyovasküler hastalık

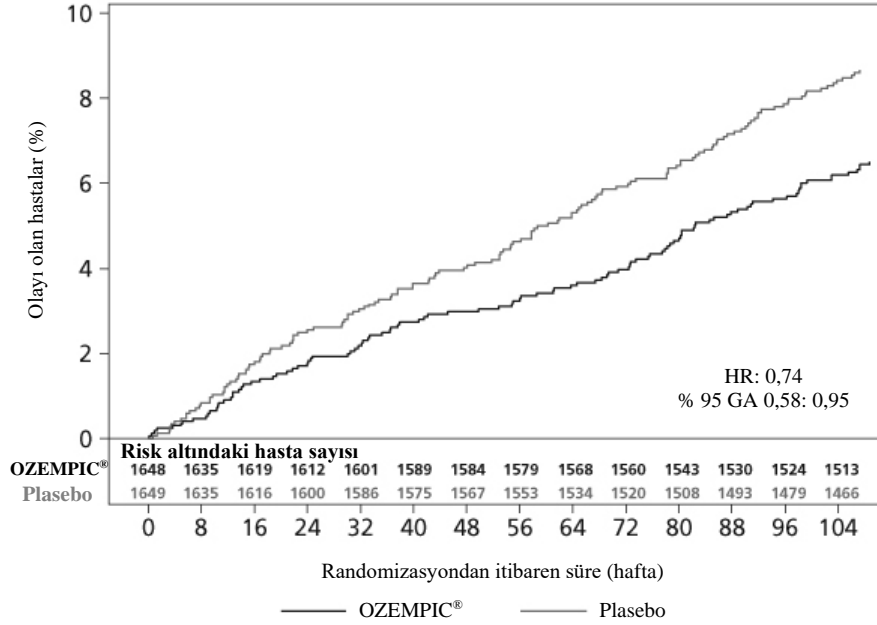
104 haftalık çift kör çalışmada (SUSTAIN 6), yüksek kardiyovasküler risk altında, tip 2 diabetes mellitus olan 3297 hasta, standart tedaviye ek olarak haftada bir kez 0,5 mg OZEMPIC® veya haftada bir kez 1 mg OZEMPIC® veya karşılık gelen plasebo dozlarına randomize edilmiştir ve 2 yıl boyunca takip edilmiştir. Toplamda hastaların % 98'si tedaviyi tamamlamıştır ve çalışma sonunda hastaların % 99,6'sının hayati durumu biliniyordu.

Çalışma popülasyonu; 1598 hasta (% 48,5) ≥65 yaş, 321 (% 9,7) ≥75 yaş ve 20 (% 0,6) ≥85 yaş olarak dağılmıştır. Normal veya hafif böbrek yetmezliği olan 2358 hasta, orta şiddette böbrek yetmezliği olan 832 hasta ve şiddetli veya son evre böbrek yetmezliği olan 107 hasta vardır. Hastaların % 61'i erkek, yaş ortalaması 65 yıl ve ortalama VKİ 33 kg/m²'dir. Ortalama diyabet süresi 13,9 yıldır.

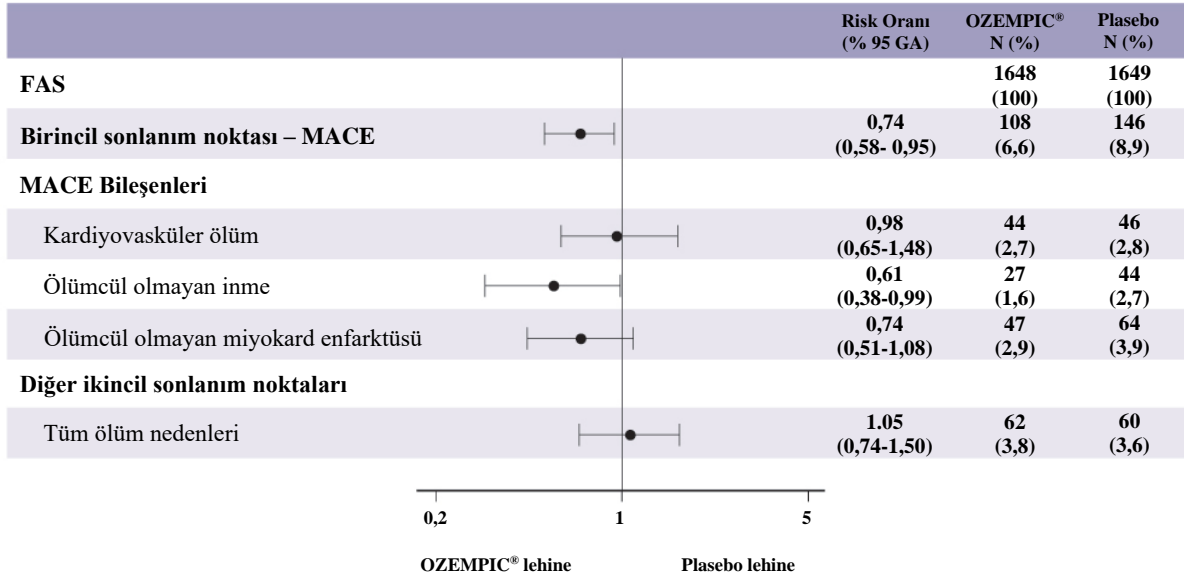
Birincil sonlanım noktası, randomizasyondan itibaren ilk majör kardiyovasküler advers olayın (MACE) meydana geldiği zamana dek geçen süredir: kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya ölümcül olmayan inme.

Birincil bileşen MACE sonlanım noktalarının toplam sayısı, semaglutid ile 108 (% 6,6) ve plasebo ile 146 (% 8,9) dahil olmak üzere 254 idi. Birincil ve ikincil kardiyovasküler sonlanım noktaları ile ilgili sonuçlar için şekil 4'e bakınız. Semaglutid tedavisi, kardiyovasküler nedenlerden kaynaklanan ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya ölümcül olmayan inme olan birincil bileşik sonucunda % 26 risk azaltımı ile sonuçlanmıştır. Toplam kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü ve ölümcül olmayan inme sayısı sırasıyla 90, 111 ve 71'dir, semaglutid ile ise sırasıyla 44 (% 2,7), 47 (% 2,9) ve 27 (% 1,6)'dir (şekil 4). Primer kompozit sonuçtaki risk azalması, esas olarak ölümcül olmayan inme (% 39) ve ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü (% 26) oranındaki azalmadan kaynaklanmıştır (Şekil 3).





Şekil 3: Bileşik sonuç: kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya ölümcül olmayan inmenin ilk oluşumuna kadar geçen sürenin Kaplan-Meier grafiği (SUSTAIN 6)



Şekil 4 Forest grafiği: Bileşik sonucun, bileşenlerinin ve tüm ölüm nedenlerinin ilk oluşumuna kadar geçen sürenin analizleri (SUSTAIN 6)

158 yeni veya kötüleşen nefropati vakası vardı. Nefropatiye (yeni ortaya çıkmış kalıcı makroalbuminüri, sürekli olarak iki katına çıkan serum kreatinin düzeyi, sürekli renal replasman tedavisine gereksinim ve renal hastalığa bağlı ölüm) kadar geçen süre için risk oranı [% 95 GA] 0,64 [0,46; 0,88]'dür. Bu risk azalması yeni ortaya çıkmış kalıcı makroalbuminüri bileşeninden kaynaklanmıştır.



Vücut ağırlığı

Bir yıllık tedaviden sonra, OZEMPIC® 0,5 mg (% 46 ve % 13) ve 1 mg (% 52 - 62 ve % 21 - 24) ile etkili karşılaştırıcılar sitagliptin (% 18 ve % 3) ve eksenatid ER (% 17 ve % 4) ile karşılaştırıldığında daha fazla hastada \geq % 5 ve \geq % 10'luk kilo kaybı elde edilmiştir.

Dulaglutide karşı 40 haftalık çalışmada, OZEMPIC® 1 mg (% 63 ve% 27'ye kadar) ile dulaglutid 1.5 mg (% 30 ve% 8) karşılaştırılmış, OZEMPIC® 0,5 mg (% 44 ve% 14) ile dulaglutid 0,75 mg (% 23 ve% 3) karşılaştırıldığında daha fazla hastada \geq 5 ve \geq 10 kilo kaybı gibi bir başarı sağlanmıştır.

SUSTAIN 6'da standart tedaviye ek olarak 0,5 mg ve 1 mg OZEMPIC® ile 0,5 mg ve 1 mg plaseboya kıyasla başlangıçtan itibaren 104. haftaya kadar vücut ağırlığında anlamlı ve sürekli bir azalma gözlenmiştir (sırasıyla -3,6 kg ve -4,9 kg'a karşı -0,7 kg ve -0,5 kg).

Kan basıncı

Oral antidiyabetik ilaçlar veya bazal insülin ile kombinasyon halinde OZEMPIC® 0,5 mg (3,5-5,1 mmHg) ve 1 mg (5,4-7,3 mmHg) kullanıldığında, ortalama sistolik kan basıncında anlamlı azalma gözlenmiştir. Diyastolik kan basıncı için semaglutid ve karşılaştırılan iki ürün arasında anlamlı fark yoktur.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Kurumu, tip 2 diyabette pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt kümesinde semaglutid ile çalışma sonuçlarını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir (Bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Doğal GLP-1 ile karşılaştırıldığında, semaglutid yaklaşık 1 haftalık uzun bir yarılanma ömrüne sahiptir, bu da semaglutidi haftada bir kez subkütanöz uygulama için uygun hale getirmektedir. Protraksiyonun (uzama) temel mekanizması albümine bağlanmasıdır, bu da renal klirensin azalması ve metabolik parçalanmadan korunma ile sonuçlanır. Dahası, semaglutid DPP-4 enzimi ile parçalanmaya karşı stabilize edilir.

Genel Özellikler

Emilim:

Maksimum konsantrasyona dozdan 1 ila 3 gün sonra ulaşılmıştır. Kararlı durum maruziyeti haftada bir kez 4-5 hafta uygulamadan sonra elde edilmiştir. Tip 2 diyabetli hastalarda 0,5 mg ve 1 mg semaglutidin subkütan uygulanmasını takiben ortalama kararlı durum konsantrasyonları, sırasıyla yaklaşık 16 nmol/L ve 30 nmol/L idi. Semaglutid maruziyeti, 0,5 mg ve 1 mg'lık dozlar için doz orantılı bir şekilde artmıştır. Benzer maruziyet, karın, uyluk veya üst kola subkütan semaglutidin uygulanmasıyla elde edilmiştir. Subkütanöz semaglutidin mutlak biyoyararlanımı % 89 idi.

Dağılım:

Tip 2 diyabetli hastalarda subkütan uygulamayı takiben semaglutidin ortalama dağılım hacmi yaklaşık 12,5 L'dir. Semaglutid plazma albüminine (>% 99) yoğun bir şekilde bağlanmıştır.

Biyotransformasyon:



Atılmadan önce semaglutid, peptid omurgasının proteolitik bölünmesi ve yağ asidi yan zincirinin ardışık beta-oksidasyonu yoluyla geniş ölçüde metabolize edilir. Nötral endopeptidaz enziminin (NEP) semaglutidin metabolizmasına dahil olması beklenir.

Eliminasyon:

Radyoaktif işaretli semaglutidin tek bir subkütan dozunun kullanıldığı bir çalışmada, semaglutid ilişkili materyalin başlıca atılım yollarının idrar ve dışkı ile olduğu bulunmuştur; semaglutid ilişkili materyalin yaklaşık 2/3'ü idrarla ve yaklaşık 1/3'ü dışkıyla atılmıştır. Dozun yaklaşık %3'ü, idrar yoluyla bozulmamış semaglutid olarak atılmıştır. Tip 2 diyabetli hastalarda semaglutidin klirensi yaklaşık 0,05 L/saat'dir. Yaklaşık 1 haftalık bir eliminasyon yarılanma ömrü ile, son dozdan yaklaşık 5 hafta boyunca dolaşımında semaglutid mevcut olacaktır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Semaglutid maruziyeti, 0,5 mg ve 1 mg'lık dozlar için doz orantılı bir şekilde artmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon (>65 yaş):

20–86 yaş arası hastaları içeren faz 3a çalışmalarından elde edilen verilere dayanarak yaşın semaglutidin farmakokinetiği üzerinde hiçbir etkisi yoktur.

Cinsiyet, ırk ve etnik köken:

Cinsiyet, ırk (Beyaz, Siyah veya Afrika-Amerikan, Asya) ve etnik köken (Hispanik veya Latin, Hispanik olmayan veya -Latino), semaglutidin farmakokinetiği üzerinde hiçbir etkiye sahip değildir.

Vücut ağırlığı:

Vücut ağırlığının semaglutidin maruziyeti üzerine bir etkisi vardır. Daha yüksek vücut ağırlığı, daha düşük maruziyet ile sonuçlanır; bireyler arasında vücut ağırlığında % 20'lik bir fark, maruziyette yaklaşık % 16'lık bir farkla sonuçlanacaktır. Semaglutid 0,5 mg ve 1 mg dozları, 40-198 kg vücut ağırlığı aralığında yeterli sistemik maruziyeti sağlar.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği, klinik olarak anlamlı bir şekilde semaglutidin farmakokinetiğini etkilememiştir. Bu, böbrek fonksiyonu normal olan bireylere kıyasla farklı derecelerde böbrek yetmezliği (hafif, orta, şiddetli veya diyaliz hastaları) olan hastalar için tek doz 0,5 mg semaglutid ile gösterilmiştir. Bu, aynı zamanda faz 3a çalışmalarından elde edilen veriler temelinde tip 2 diyabetli ve böbrek yetmezliği olan hastalar için de gösterilmiştir, ancak son evre böbrek hastalığı olan hastalarda deneyim sınırlı kalmıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin semaglutidin maruziyeti üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. Semaglutidin farmakokinetiği, tek doz 0,5 mg semaglutid ile yapılan bir çalışmada normal karaciğer fonksiyonuna sahip bireylere kıyasla farklı derecelerde karaciğer yetmezliği (hafif, orta, şiddetli) olan hastalarda değerlendirilmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Semaglutid pediyatrik hastalarda çalışılmamıştır.



İmmünojenisite

Semaglutid 1 mg ve 2,4 mg ile tedavi uygulandığında anti-semaglutid antikorlarının gelişimi nadiren meydana gelmiş (bkz. Bölüm 4.8) ve yanıtın semaglutidin farmakokinetiğini etkilemediği görülmüştür.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi veriler, konvansiyonel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi veya genotoksosite çalışmalarına dayalı olarak insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Kemirgenlerde gözlenen ölümcül olmayan tiroid C hücresi tümörleri, GLP-1 reseptörü agonistleri için bir sınıf etkisidir. Sıçanlar ve farelerde yapılan 2 yıllık karsinojenisite çalışmalarında semaglutid, klinik olarak anlamlı maruziyetlerde tiroid C-hücresi tümörlerine neden olmuştur. Başka tedavi ile ilişkili tümörler gözlenmemiştir. Kemirgen C-hücresi tümörlerine, kemirgenlerin özellikle hassas olduğu genotoksik olmayan, spesifik GLP-1 reseptörü aracılı bir mekanizma neden olmaktadır. İnsanlarla ilişkisi düşük kabul edilir, ancak tamamen dışlanamaz.

Sıçanlarda fertilitte çalışmalarında, semaglutid çiftleşme performansını veya erkek fertilitasını etkilememiştir. Dişi sıçanlarda, maternal vücut ağırlığı kaybı ile ilişkili dozlarda östrus siklusu uzunluğunda bir artış ve *corpora lutea* (ovulasyonlar)'da ufak bir azalma gözlenmiştir.

Sıçanlarda embriyo-fetal gelişim çalışmalarında semaglutid, klinik olarak anlamlı maruziyetlerin altında embriyotoksositeye neden olmuştur. Semaglutid, maternal vücut ağırlığında belirgin azalmalara ve embriyonik sağkalımda ve büyümede azalmaya neden olmuştur. Fetüslerde uzun kemikler, kaburgalar, omurga, kuyruk, kan damarları ve beyin ventrikülleri üzerindeki etkiler de dahil olmak üzere önemli iskelet ve viseral malformasyonlar gözlenmiştir. Mekanistik değerlendirmeler, embriyotoksitenin sıçan yolk (yumurta) kesesi boyunca embriyonun beslenmesinde GLP-1 reseptörünün aracılık ettiği bir bozukluğu içerdiğini göstermiştir. Yolk kesesi anatomisi ve işlevindeki tür farklılıklarından dolayı ve insan olmayan primatların yolk kesesinde GLP-1 reseptörü ekspresyonunun eksikliğinden dolayı, bu mekanizmanın insanlarla ilgisi olmadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, semaglutidin fetüse doğrudan etkisi göz ardı edilemez.

Tavşanlarda ve sinomolgus maymunlarında gelişimsel toksisite çalışmalarında gebelik kaybında artış ve klinik olarak anlamlı maruziyetlerde fetal anormallik insidansında hafif artış gözlenmiştir. Bulgular, % 16'ya varan belirgin maternal vücut ağırlığı kaybı ile çakışmıştır. Bu etkilerin, GLP-1'in doğrudan etkisi olarak annenin besin tüketiminde azalmayla ilgili olup olmadığı bilinmemektedir.

Sinomolgus maymunlarında postnatal büyüme ve gelişme değerlendirilmiştir. Bebekler doğumda biraz daha küçüktü, ancak laktasyon döneminde iyileşmiştir.

Juvenil sıçanlarda, semaglutid hem erkeklerde hem de kadınlarda cinsel olgunlaşmanın geçikmesine neden olmuştur. Bu gecikmelerin, her iki cinsin doğurganlık (fertilitte) ve üreme kapasitesi üzerinde ya da dişilerin gebeliği sürdürme yetenekleri üzerinde hiçbir etkisi yoktu.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER



6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Disodyum fosfat dihidrat
Propilen glikol
Fenol
Hidroklorik asit (pH ayarlaması için)
Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları yapılmamışsa, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

Kullanım sırasındaki raf ömrü: 6 hafta.

İlk kullanımdan sonra:

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında veya buzdolabında (2°-8°C) saklayınız. OZEMPIC®'i dondurmuyunuz . Kalem kullanılmadığında ışıktan korumak için kalem kapağını kapalı tutunuz.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2°-8°C) saklayınız. Dondurucu bölümden uzak tutunuz. OZEMPIC®'i dondurmuyunuz.

Tıbbi ürünün ilk açılmasından sonra saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

ışıktan korumak için kalem kapağını kapalı tutunuz.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir ucunda bir kauçuk piston (klorobütil) ile ve diğer ucunda bir lamine kauçuk levha (bromobütil/poliizopren) takılı alüminyum kapak ile kapatılmış 1,5 mL veya 3 mL cam kartuş (tip I cam). Kartuş, polipropilen, polioksimetilen, polikarbonat ve akrilonitril bütadiyen stirenden yapılmış, tek kullanımlık kullanıma hazır kalemin içine monte edilir.

Her bir kullanıma hazır kalem, 1,5 mL çözelti içerir ve 0,5 mg'lık 4 doz sağlar.

Ambalaj boyutları:

1 kullanıma hazır kalem ve 4 tek kullanımlık NovoFine® Plus iğne
3 kullanıma hazır kalem ve 12 tek kullanımlık NovoFine® Plus iğne

Tüm ambalaj boyutları pazarda olmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler



Her enjeksiyondan sonra hastaya enjeksiyon iğnesini atması ve enjeksiyon iğnesi takılı olmadan kalemi saklaması tavsiye edilmelidir. Böylece, iğnelerin tıkanması, kontaminasyon, enfeksiyon, çözeltinin sızması ve yanlış dozlama önlenir. Kalem sadece tek bir kişinin kullanımına yöneliktir.

OZEMPIC® , berrak ve renksiz veya neredeyse renksiz gözüküyorsa kullanılmamalıdır. OZEMPIC® donmuşsa kullanılmamalıdır.

OZEMPIC® 8 mm uzunluğa kadar olan 30G, 31G ve 32 G tek kullanımlık iğnelerle uygulanabilir.

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novo Nordisk Sağlık Ürünleri Tic. Ltd. Şti.
Nispetiye Cad. Akmerkez E3 Blok Kat 7
34335 Etiler - İstanbul Türkiye
Tel: 0 212 385 40 40
Faks: 0 212 282 21 20

8. RUHSAT NUMARASI

2022/273

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.05.2022
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

