KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik 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

POVİZTRA® 1 mg enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Semaglutid 1,34 mg/mL

Her kullanıma hazır kalem, 3 mL çözelti içinde 4 mg semaglutid* içerir. 1 mL çözelti, 1,34 mg semaglutid* içerir. Bir kullanıma hazır kalem, 1 mg'lık 4 doz içerir.

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

Yardımcı maddeler:

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

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.
Berrak ve renksiz izotonik çözelti; pH=7,4.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

POVİZTRA®, başlangıç Vücut Kitle İndeksi (VKİ) aşağıdaki gibi olan yetişkinlerde, kilo kaybı ve kilonun idame edilmesi dahil olmak üzere vücut ağırlığı yönetiminde düşük kalorili diyet ve artırılmış fiziksel aktiviteye ek olarak endikedir;

- ≥30 kg/m^2 (obez), veya
- ≥27 kg/m^2 ila <30 kg/m^2 (aşırı kilolu), kilo ile ilişkili en az bir komorbidite varlığında, örneğin: disglisemi (prediyabet veya tip 2 diyabet) hipertansiyon, dislipidemi, obstrüktif uyku apnesi veya kardiyovasküler hastalık.

POVİZTRA®, başka bir semaglutid içeren ürün ve diğer GLP-1 reseptör agonisti ajanlarla birlikte kullanılmamalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

0,25 mg'lık bir dozla başlanarak, haftada bir kez semaglutid 2,4 mg'lık idame dozuna ulaşılır. Gastrointestinal semptomların ortaya çıkma olasılığını azaltmak için doz, 16 haftalık bir süre boyunca haftada bir kez 2,4 mg'lık idame dozuna yükseltilmelidir (bkz. Tablo 1). Önemli gastrointestinal semptomların ortaya çıkması durumunda, semptomlar düzelene kadar doz artışının ertelenmesi veya dozun bir önceki doza düşürülmesi düşünülmelidir.

Tablo 1 Doz artırım şeması

Doz artışı	**Haftalık doz**
1-4. hafta	0,25 mg
5-8. hafta	0,5 mg
9-12. hafta	1 mg
13-16. hafta	1,7 mg
İdame dozu	2,4 mg

2,4 mg'dan yüksek haftalık dozlar önerilmez.

Tip 2 diyabetli hastalar
Semaglutid, diğer GLP-1 reseptör agonist ürünleri ile birlikte kullanılmamalıdır.
Tip 2 diyabeti olan hastalarda semaglutide başlanırken, hipoglisemi riskini azaltmak için, eşzamanlı uygulanan insülin ya da insülin salgılatıcı ilaçların (sülfonilüreler gibi) dozunun azaltılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Atlanan doz
Bir dozun kaçırılması durumunda, unutulan doz mümkün olan en kısa sürede ve kaçırılan dozdan sonraki 5 gün içinde uygulanmalıdır. Aradan 5 günden fazla süre geçmişse kaçırılan doz atlanmalı ve bir sonraki doz düzenli olarak planlandığı günde uygulanmalıdır. Her iki durumda da, hastalar daha sonra haftada bir kez düzenli doz programlarına devam edebilirler. Daha fazla dozun kaçırılması durumunda, programa yeniden başlamak için başlangıç dozunun azaltılması düşünülmelidir.

Uygulama şekli:

Subkütan uygulama içindir.

POVİZTRA®, günün herhangi bir saatinde, yemekle birlikte veya yemekten bağımsız olarak haftada bir kez uygulanır.

POVİZTRA® karın, uyluk veya üst kola subkütan olarak (deri altına) enjekte edilir. Enjeksiyon bölgesi değiştirilebilir. POVİZTRA® 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 bir doz uygulama günü seçildikten sonra haftada bir doz uygulamasına devam edilmelidir.

POVİZTRA®'yı uygularken, kalem, sarı çubuğun hareketi durana kadar cilde sıkıca bastırılmalıdır. Enjeksiyon yaklaşık 5-10 saniye sürer.

Hastalara POVİZTRA®'yı uygulamadan önce kullanma talimatında yer alan kullanma kılavuzunu dikkatlice okumaları tavsiye edilmelidir.

Uygulama öncesi daha fazla bilgi için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Hafif veya orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda POVİZTRA® kullanımı ile ilgili deneyim sınırlıdır. POVİZTRA®'nın, son dönem böbrek hastalığı olan hastalar da dahil olmak üzere şiddetli böbrek yetmezliği (eGFR <30 mL/dak/1,73m^2) olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4, 4.8 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:
Hafif veya orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmez. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda POVİZTRA® kullanımı ile ilgili deneyim sınırlıdır.Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda POVİZTRA® kullanılması önerilmez ve hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Geriyatrik popülasyon (≥65 yaş):
Yaşa göre doz ayarlaması gerekmemektedir. 75 yaş ve üzeri hastalarda terapötik deneyim sınırlıdır ve bazı yaşlı bireylerin daha fazla duyarlılık göstermesi göz ardı edilemez.

Pediyatrik popülasyon:
18 yaş altındaki ergenlerde ve çocuklarda POVİZTRA®'nın güvenlilik ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin 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

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

Genel anestezi veya derin sedasyon ile ilişkili aspirasyon
Genel anestezi veya derin sedasyon uygulanan GLP-1 reseptör agonisti alan hastalarda pulmoner aspirasyon vakaları bildirilmiştir. Bu nedenle, gecikmiş mide boşalmasına bağlı olarak artan kalıntı mide içeriği riski (bkz. Bölüm 4.8), genel anestezi veya derin sedasyon uygulanmadan önce dikkate alınmalıdır.

Gastrointestinal etkiler ve dehidrasyon
GLP-1 reseptör agonistlerinin kullanımı, dehidrasyona neden olabilen gastrointestinal advers reaksiyonlarla ilişkili olabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaların tedavisinde bu durum göz önünde bulundurulmalıdır; çünkü bulantı, kusma ve ishal; dehidratasyona neden olabilir ve nadir durumlarda böbrek fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilir (bkz. Bölüm 4.8). Semaglutid ile tedavi edilen hastalara, gastrointestinal yan etkilere bağlı potansiyel dehidratasyon riskine ilişkin bilgi verilmeli ve sıvı kaybına karşı önlemler alması tavsiye edilmelidir.

Akut pankreatit
Akut pankreatit GLP-1 reseptör agonistlerinin kullanımıyla gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar akut pankreatitin karakteristik semptomları hakkında bilgilendirilmelidirler. Pankreatitten şüpheleniliyorsa, semaglutid tedavisi kesilmelidir; eğer akut pankreatit doğrulanırsa, semaglutide tekrar başlanmamalıdır. Pankreatit öyküsü olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Akut pankreatitin diğer belirti ve semptomlarının olmadığı durumda, pankreatik enzimlerdeki yükselmeler tek başına akut pankreatitin göstergesi değildir.

Non-arteritik anterior iskemik optik nöropati (NAION)
Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, semaglutid tedavisi sırasında non-arteritik anterior iskemik optik nöropati (NAION) riskinin arttığını göstermektedir. Tedavi başlangıcından sonra NAION'un ne zaman gelişebileceğine dair tanımlanmış bir zaman aralığı yoktur. Ani görme kaybı durumunda oftalmolojik muayene yapılmalı ve NAION doğrulanırsa semaglutid tedavisi kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Tip 2 diyabet hastalarında
Semaglutid tip 2 diyabet hastalarında insülin yerine kullanılmamalıdır.

Semaglutid, diğer GLP-1 reseptör agonistleri ile beraber kullanılmamalıdır. Diğer GLP-1 ürünleri ile birlikte kullanımı değerlendirilmemiştir ve doz aşımına bağlı advers reaksiyon riskinin artması muhtemeldir.

Tip 2 diyabet hastalarında hipoglisemi
İnsülin ve sülfonilürenin hipoglisemiye neden olduğu bilinmektedir. Bir sülfonilüre veya insülin ile kombinasyon halinde semaglutid ile tedavi edilen hastalarda hipoglisemi riskinde artış olabilir. GLP-1 reseptör agonistleri ile tedavi başlatılırken sülfonilüre veya insülin dozunun azaltılmasıyla hipoglisemi riski düşürülebilir.

Tip 2 diyabet hastalarında diyabetik retinopati
Semaglutid ile tedavi edilen diyabetik retinopati hastalarında, diyabetik retinopati komplikasyonları gelişme riskinde artış gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Glukoz kontrolündeki hızlı iyileşme, diyabetik retinopatinin geçici olarak kötüleşmesiyle ilişkilendirilmiştir, ancak diğer mekanizmalar göz ardı edilemez. Semaglutid kullanan diyabetik retinopati öyküsü olan hastalar yakından izlenmeli ve klinik kılavuzlara göre tedavi edilmelidir. Kontrolsüz veya

potansiyel olarak stabil olmayan diyabetik retinopatisi olan tip 2 diyabet hastalarında POVİZTRA® ile deneyim bulunmamaktadır. Bu hastalarda POVİZTRA® ile tedavi önerilmez.

Gastroparezili hastalar
Semaglutid ile tedavi edilen gastroparezi hastaları daha ciddi veya şiddetli gastrointestinal yan etkiler yaşayabilir. Semaglutid bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır ve gastroparezi şiddetliyse semaglutid önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.8).

Araştırılmayan popülasyonlar

POVİZTRA®'nın güvenliliği ve etkililiği aşağıdaki hastalarda araştırılmamıştır:
- Kilo kontrolü için diğer ürünlerle tedavi edilen hastalarda,
- Tip 1 diyabet hastalarında,
- Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.2),
- Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.2),
- New York Kalp Derneği (NYHA) sınıf IV olarak değerlendirilen konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda.

Bu hastalarda kullanılması önerilmez.

Aşağıdaki gruplardaki hastalarda POVİZTRA® ile sınırlı deneyim vardır:

- 75 yaş ve üzeri hastalarda (bkz. Bölüm 4.2),
- Hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.2),
- İnflamatuar bağırsak hastalığı olan hastalarda,

Bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Sodyum içeriği
Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol'den (23 mg) az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Semaglutid gastrik boşalmayı geciktirir ve eşzamanlı olarak uygulanan oral tıbbi ürünlerin absorbsiyonunu etkileme potansiyeline sahiptir. Muhtemelen tolerans etkisinden dolayı, semaglutid 2,4 mg ile gastrik boşalma hızı üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmemiştir. Semaglutid 7,2 mg'ın mide boşalma hızı üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Semaglutid, hızlı gastrointestinal absorpsiyon gerektiren oral tıbbi ürünler alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Parasetamol
Semaglutid, standart bir yemek testi sırasında parasetamol farmakokinetiği ile değerlendirildiği üzere gastrik boşalma hızını geciktirir. Eşzamanlı 1 mg semaglutid kullanımının ardından Parasetamol $EAA_{0\text{-}60dk}$ ve C_{maks} değerleri sırasıyla %27 ve %23 oranında azalmıştır. Toplam parasetamol maruziyeti ($EAA_{0\text{-}5saat}$) etkilenmemiştir. Semaglutid ile parasetamol üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmemiştir. Semaglutid ile birlikte uygulandığında parasetamol için doz ayarlaması gerekli değildir.

Oral kontraseptifler
Semaglutidin oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltması beklenmemektedir. 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 bir derecede değiştirmediğinden, semaglutidin oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltması beklenmemektedir. Etinilestradiol maruziyeti etkilenmemiş; 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} değeri %38 azalmıştır. Bunun klinik olarak anlamlı olmadığı değerlendirilmiştir.

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

Metformin
Semaglutid, 3,5 gün boyunca günde iki kez 500 mg'lık doz uygulamasını takiben metforminin genel maruziyetini veya C_{maks} değerini değiştirmemiştir.

Varfarin ve diğer kumarin türevleri
Semaglutid, tek doz (25 mg) varfarin uygulamasını takiben R- ve S-varfarinin genel maruziyetini veya C_{maks} değerini değiştirmemiş ve uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) ile ölçüldüğü gibi varfarinin farmakodinamik etkileri klinik olarak anlamlı bir şekilde etkilenmemiştir. Ancak asenokumarol ve semaglutidin eş zamanlı kullanımı sırasında INR'de azalma vakaları rapor edilmiştir. Varfarin veya diğer kumarin türevlerini kullanan hastalarda semaglutid tedavisine başlandığında INR'nin sık sık izlenmesi önerilir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

POVİZTRA® ile herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınların semaglutid tedavisi sırasında kontrasepsiyon kullanmaları önerilir (bkz. Bölüm 4.5).

Gebelik dönemi
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). POVİZTRA®'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Bu nedenle POVİZTRA® gebelik boyunca kullanılmamalıdır. Bir hasta gebe kalmak isterse veya gebelik oluşursa, POVİZTRA®

kesilmelidir. POVİZTRA®, uzun yarılanma ömrü nedeniyle planlı bir gebelikten en az 2 ay önce kesilmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

Laktasyon dönemi
Semaglutid emziren sıçanlarda süte geçmiştir. Anne sütüyle beslenen bir çocuk için risk göz ardı edilemez. POVİZTRA® emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite
Semaglutidin insanlarda fertilite üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Semaglutid, erkek sıçanlarda fertiliteyi etkilememiştir. Dişi sıçanlarda, maternal vücut ağırlığı kaybıyla ilişkili dozlarda östrus uzunluğunda bir artış ve ovulasyon sayısında küçük bir azalma gözlenmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Semaglutidin araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir. Bununla birlikte, ağırlıklı olarak doz yükseltme döneminde baş dönmesi yaşanabilir. Baş dönmesi meydana gelirse, araç veya makine kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Tip 2 diyabet hastaları
Semaglutid bir sülfonilüre veya insülin ile kombinasyon halinde kullanılırsa, hastalara araç ve makine kullanırken hipoglisemiden kaçınmak için önlem almaları tavsiye edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin özeti
4 adet faz 3a çalışmasında 2.650 hasta POVİZTRA®'ya maruz kalmıştır. Çalışmaların süresi 68 hafta olmuştur. En sık bildirilen advers reaksiyonlar bulantı, diyare, kabızlık ve kusma gibi gastrointestinal bozukluklar olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi
Tablo 2, klinik çalışmalarda tespit edilen advers reaksiyonları listelemektedir. Sıklıklar, birleştirilmiş faz 3a çalışmaları havuzuna dayanmaktadır.

POVİZTRA® ile ilişkilendirilmiş advers reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve sıklığa göre listelenmiştir. Sıklık kategorileri şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 2 Semaglutidin yan etkilerinin sıklığı

MedDRA sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek	Bilinmiyor
Bağışıklık sistemi hastalıkları				Anafilaktik reaksiyon		

Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Tip 2 diyabet hastalarında hipoglisemi[a]				
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı[b]	Baş dönmesi[b] Disguzi[b,c] Dizestezi[a,d]				
Göz hastalıkları		Tip 2 diyabet hastalarında diyabetik retinopati[a]			Non-arteritik anterior iskemik optik nöropati (NAION)	
Kardiyak hastalıklar			Hipotansiyon Ortostatik hipotansiyon Kalp hızında artış[a,c]			
Gastrointestinal hastalıklar	Kusma[a,b] Diyare[a,b] Kabızlık[a,b] Bulantı[a,b] Karın ağrısı[b,c]	Gastrit[b,c] Gastroözofageal reflü hastalığı[b] Hazımsızlık[b] Geğirme[b] Flatulans[b] Karında şişlik[b]	Akut pankreatit[a] Gecikmiş gastrik boşalma			Bağırsak obstrüksiyonu
Hepatobiliyer hastalıklar		Kolelitiazis[a]				
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Saç dökülmesi[a]		Anjiyoödem		
Genel hastalıklar ve uygulama bölgesi hastalıkları	Yorgunluk[b,c]	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları[c]				
Laboratuvar bulguları			Amilaz düzeyinde artış[c] Lipaz düzeyinde artış[c]			

a) aşağıdaki seçilmiş advers reaksiyonların tanımına bakınız
b) esas olarak doz yükseltme döneminde görülür
c) Gruplandırılmış tercih edilen terimler
d) Sıklık, 3a programına dayanmaktadır. 7,2 mg dozunda sıklığın arttığı gözlemlenmiştir. Daha fazla bilgi için lütfen aşağıdaki disestezi alt başlığına bakınız.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Aşağıdaki, aksi belirtilmedikçe, belirli advers reaksiyonlara ilişkin bilgiler Faz 3a çalışmalarından elde edilen verilere dayanmaktadır.

Gastrointestinal advers reaksiyonlar
Olaylar en sık doz yükseltme dönemi boyunca sırasında bildirilmiştir. 68 hafta boyunca, semaglutid ile tedavi edildiğinde, hastaların %43,9'unda bulantı (plasebo ile %16,1), %29,7'sinde diyare (plasebo ile %15,9) ve %24,5'inde kusma (plasebo ile %6,3) meydana gelmiştir. Olayların çoğu hafif ila orta şiddette ve kısa süreli olmuştur. Semaglutid ile tedavi edilen hastaların %24,2'sinde (plasebo ile %11,1) kabızlık meydana gelmiş ve hafif ila orta şiddette ve daha uzun süreli olmuştur. Semaglutid ile tedavi edilen hastalarda ortalama bulantı süresi 8 gün, kusma 2 gün, diyare 3 gün ve kabızlık 47 gün olmuştur.

Orta derecede böbrek yetmezliği (eGFR ≥30 mL/dk ila <60 /1,73m^2) olan hastalar, semaglutid ile tedavi edildiğinde daha fazla gastrointestinal etki yaşayabilir.

Gastrointestinal olaylar, hastaların %4,3'ünde tedavinin kalıcı olarak kesilmesine neden olmuştur.

Semaglutid ile tedavi edilen gastroparezi hastaları daha ciddi veya şiddetli gastrointestinal etkiler yaşayabilirler.

Akut pankreatit
Faz 3a klinik çalışmalarda bildirilen doğrulanmış akut pankreatit sıklığı, semaglutid için %0,2 ve plasebo için <%0,1 olmuştur. SELECT isimli kardiyovasküler sonuçlar klinik çalışmasında, doğrulanan akut pankreatit sıklığı semaglutid için %0,2 ve plasebo için %0,3'tür.

Akut safra kesesi taşı hastalığı/Kolelitiazis
Semaglutid ile tedavi edilen hastaların %1,6'sında kolelitiazis bildirilmiş ve %0,6'sında kolesistite yol açmıştır. Plasebo ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %1,1 ve %0,3'ünde kolelitiazis ve kolesistit bildirilmiştir.

Saç dökülmesi
Semaglutid ile tedavi edilen hastaların %2,5'inde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %1'inde saç dökülmesi bildirilmiştir. STEP UP çalışmalarında, semaglutid 7,2 mg ile tedavi edilen hastaların %5,3'ünde ve plasebo alan hastaların %1'inde saç dökülmesi bildirilmiştir. Olaylar esas olarak hafif şiddette olmuş ve hastaların çoğu tedaviye devam ederken iyileşmiştir. Daha fazla kilo kaybı olan hastalarda saç dökülmesi daha sık (≥%20) bildirilmiştir.

Kalp hızında artış
Faz 3a çalışmalarda, POVİZTRA® ile tedavi edilen hastalarda 72 bpm'lik bir başlangıç ortalamasında 3 atım/dakikalık (bpm) ortalama bir artış gözlenmiştir. Tedavi periyodu sırasında herhangi bir zaman noktasında başlangıçtan ≥10 bpm nabız artışı olan gönüllülerin oranı, plasebo grubunda %50,1'e karşılık semaglutid grubunda %67'dir.

İmmünojenisite
Proteinler veya peptitler içeren tıbbi ürünlerin potansiyel olarak immünojenik özellikleri ile tutarlı olarak, hastalarda semaglutid tedavisini takiben antikorlar gelişebilir. Başlangıç sonrası herhangi bir zamanda anti-semaglutid antikorları için testi pozitif olan hastaların oranı semaglutid 2,4 mg için %2,9-10,9 ve semaglutid 7,2 mg için %15,3 olmuştur. Hiçbir hastada anti-semaglutid nötralize edici antikorlar veya endojen GLP-1 nötralize edici etkiye sahip anti-semaglutid antikorları olmamıştır. Tedavi sırasında, yüksek semaglutid konsantrasyonları testlerin duyarlılığını düşürmüş olabilir, bu nedenle yanlış negatifler riski göz ardı edilemez.

Bununla birlikte, tedavi sırasında ve sonrasında antikorlar için pozitif test edilen gönüllülerde, antikorların varlığı geçicidir ve etkililik ve güvenlilik üzerinde belirgin bir etkisi yoktur.

Tip 2 diyabet hastalarında hipoglisemi
STEP 2 çalışmasında, plasebo ile tedavi edilen gönüllülerin %2,5'inde (0,03 olay/hasta yılı) klinik olarak anlamlı hipoglisemi gözlenirken bu oran Semaglutid ile tedavi edilen gönüllülerde %6,2 (0,1 olay/hasta yılı) olmuştur. Semaglutid ile hipoglisemi hem sülfonilüre ile birlikte kullanılarak hem de birlikte kullanılmadan görülmüştür. Bir atak (gönüllülerin %0,2'si, 0,002 olay/hasta yılı) sülfonilüre ile birlikte tedavi edilmeyen bir hastada şiddetli olarak rapor edilmiştir. Semaglutid bir sülfonilüre ile birlikte kullanıldığında hipoglisemi riski artmıştır.

STEP-HFpEF-DM klinik çalışmasında, semaglutid ve/veya plasebo gruplarının her ikisinde de, sülfonilüre ve/veya insülin ile birlikte kullanıldığında, %4,2 oranında klinik olarak anlamlı hipoglisemi gözlemlenmiştir (semaglutid ile hasta yılı başına 0,065 olay ve plasebo ile hasta yılı başına 0,098 olay).

Tip 2 diyabet hastalarında diyabetik retinopati
2 yıllık bir klinik çalışmada, yüksek kardiyovasküler riski, uzun süreli diyabeti ve kötü kontrol edilen kan şekeri olan tip 2 diyabetli 3.297 hastada plaseboya karşı 0,5 mg ve 1 mg semaglutid karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, semaglutid (%3) ile tedavi edilen hastalarda plaseboya (%1,8) kıyasla daha fazla sayıda diyabetik retinopati komplikasyonu vakası meydana gelmiştir. Bu diyabetik retinopatisi olduğu bilinen insülin ile tedavi edilen hastalarda gözlenmiştir.

Tedavi farkı erken ortaya çıkmıştır ve çalışma boyunca devam etmiştir. STEP 2'de, POVİZTRA® ile tedavi edilen hastaların %6,9'u, 1 mg semaglutid ile tedavi edilen hastaların %6,2'si ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %4,2'si tarafından retina bozuklukları bildirilmiştir. Olayların çoğu diyabetik retinopati (sırasıyla %4, %2,7 ve %2,7) ve proliferatif olmayan retinopati (sırasıyla %0,7, %0 ve %0) olarak rapor edilmiştir.

Dizestezi
Semaglutid 2,4 mg ile tedavi edilen hastaların %2,1'inde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %1,2'sinde parestezi, cilt ağrısı, hassas cilt, disestezi ve ciltte yanma hissi gibi değişen cilt hissinin klinik tablosuyla ilgili olaylar bildirilmiştir. Olaylar hafif ila orta şiddettedir ve çoğu hasta tedaviye devam ederken iyileşmiştir.

STEP-UP çalışmasında, semaglutid 7,2 mg ile tedavi edilen hastaların %21,6'sında ve plasebo alan hastaların %0,3'ünde disestezi ile ilgili olaylar bildirilmiştir. 7,2 mg grubundaki olayların çoğu hafif ila orta şiddettedir ve %85'i (434 olaydan 368'i) tedavi sırasında iyileşmiştir. Semaglutid 7,2 mg subkutan uygulama grubundaki olayların %28'i (434 olaydan 123'ü) çalışma dozunda yapılan değişikliklerden sonra iyileşmiştir.

Non-arteritik anterior iskemik optik nöropati (NAION)
Birkaç büyük epidemiyolojik çalışmadan elde edilen sonuçlar, tip 2 diyabetli yetişkinlerde semaglutide maruziyetinin, NAION geliştirme riskini yaklaşık iki kat artırdığını ve bunun da tedavi gören her 10.000 kişi-yılında yaklaşık bir ek vakaya denk geldiğini göstermektedir.

Diğer özel popülasyonlar
SELECT ve SUSTAIN 6 çalışmalarında, yerleşik kardiyovasküler hastalığı olan yetişkinlerde, yan etki profili, kilo yönetimi faz 3a çalışmalarında görülenle benzerdir.

HFpEF (Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği) klinik çalışmalarında, obeziteye bağlı ejeksiyon fraksiyonunu koruyan kalp yetmezliği (HFpEF) olan yetişkinlerde, yan etki profili, kilo yönetimi faz 3a çalışmalarında görülenle benzerdir.

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 (TÜFAM)'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

Semaglutid ile doz aşımı, dehidrasyona yol açabilecek gastrointestinal bozukluklarla ilişkili olabilir. Doz aşımı durumunda hasta klinik belirtiler açısından gözlenmeli ve uygun destekleyici tedaviye başlanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diyabette kullanılan ilaçlar, kan şekerini düşüren ilaçlar-insülin hariç, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analogları
ATC kodu: A10BJ06

Etki Mekanizması
Semaglutid, insan GLP-1'i ile %94 diziliş homolojisi gösteren bir GLP-1 analoğudur. 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, iştah ve kalori alımının fizyolojik bir düzenleyicisidir ve GLP-1 reseptörü, beynin iştah düzenlenmesiyle ilgili çeşitli bölgelerinde bulunur.

Hayvan çalışmaları, semaglutidin beyinde GLP-1 reseptörü aracılığıyla çalıştığını göstermektedir. Semaglutidin, hipotalamusta ve beyin sapında besin alımının homeostatik düzenlenmesinde rol oynayan beyin bölgeleri üzerinde doğrudan etkileri vardır. Semaglutid septum, talamus ve amigdala dahil olmak üzere beyin bölgelerindeki doğrudan ve dolaylı etkiler yoluyla hedonik ödül sistemini etkiler.

Klinik çalışmalar, semaglutidin enerji alımını azalttığını, tokluk, doygunluk hissini ve yeme kontrolünü arttırdığını, açlık hissini ve yemek yeme isteğinin sıklığını ve yoğunluğunu azalttığını göstermektedir. Semaglutid, yüksek yağlı yiyeceklere olan tercihi azaltır.

Semaglutid, kalori alımını, iştahı, ödülü ve yiyecek seçimini düzenlemek için yönetici bir fonksiyonla homeostatik ve hedonik katkıları düzenler.

Ayrıca, klinik çalışmalarda semaglutidin, kan şekeri yüksek olduğunda insülin sekresyonunu uyararak ve glukagon sekresyonunu azaltarak glukoz bağımlı bir şekilde kan glukozunu düşürdüğü gösterilmiştir. Kan glukozunu düşürme mekanizması ayrıca yemek sonrası erken

fazda gastrik boşalmada kısa bir gecikmeyi içermektedir. Hipoglisemi boyunca, semaglutid insülin sekresyonunu azaltır ve glukagon sekresyonunu bozmaz.

GLP-1 reseptörleri ayrıca kalpte, damar sisteminde, bağışıklık sisteminde ve böbreklerde eksprese edilir.

Semaglutid, klinik çalışmalarda; plazma lipidleri üzerine faydalı etkiye sahiptir, sistolik kan basıncını düşürmüştür ve inflamasyonu azaltmıştır. Ayrıca, hayvan çalışmaları, semaglutidin ateroskleroz gelişimini azalttığını ve kardiyovasküler sistemde bir anti-inflamatuar etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

Semaglutidin kardiyovasküler riski azaltmaya yönelik etki mekanizması, kısmen kilo verme etkileri ve yerleşik kardiyovasküler risk faktörleri (kan basıncında azalma, lipid profili ve glukoz metabolizmasında iyileşmeler ve yüksek hassasiyetli C-reaktif proteindeki (hsCRP) azalmaların gösterdiği gibi anti-enflamatuar etkiler) üzerindeki etkilerine bağlı olarak çok faktörlüdür. Kardiyovasküler risk azaltımının kesin mekanizması belirlenmemiştir.

Farmakodinamik etkiler

İştah, enerji alımı ve yiyecek seçimi
Semaglutid tokluk ve doygunluk hislerini artırarak iştahı azaltırken, açlığı ve ileriye dönük besin tüketimi beklentisini azaltır. Faz 1 çalışmalarında 20 haftalık doz uygulamasından sonra, serbest şekilde yenen yemek sırasında semaglutid kullananlarda enerji alımı plaseboya kıyasla %35 daha düşük olmuştur. Bu, yemek yeme kontrolünün artması, daha az yemek isteği ve yüksek yağlı yiyeceklerin nispi olarak daha az tercih edilmesi ile desteklenmiştir. Aşermeler STEP 5 çalışmasında bir Yeme Kontrol Anketi (CoEQ) ile ileri düzeyde değerlendirilmiştir. 104. haftada, hem aşermelerin kontrolü hem de iştah açıcı yiyeceklere karşı duyulan istek için tahmini tedavi farkı, semaglutidi önemli ölçüde desteklerken, tatlı yiyeceklere karşı duyulan istek için net bir etki görülmemiştir.

Açlık ve tokluk lipidleri
Semaglutid 1 mg, plaseboya kıyasla açlık trigliseridini ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) konsantrasyonlarını sırasıyla %12 ve %21 oranında düşürmüştür. Yüksek yağlı bir öğüne tokluk trigliseriti ve VLDL yanıtı >%40 oranında azalmıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik
Düşük kalori alımı ve artırılan fiziksel aktivite ile birlikte vücut ağırlığı yönetimi için semaglutidin etkililiği ve güvenliliği, dört çift kör, randomize, plasebo kontrollü faz 3a çalışmasında (STEP 1-4) değerlendirilmiştir. Çalışmalara toplam 4.684 hasta (2.652 hasta semaglutid ile tedaviye randomize edilmiştir) katılmıştır. Ayrıca, semaglutidin plaseboya kıyasla iki yıllık etkililiği ve güvenliliği, 304 hastayı (152 hastaya semaglutid ile tedavi uygulanmıştır) içeren çift kör randomize plasebo kontrollü bir faz 3b çalışmasında (STEP 5) değerlendirilmiştir.

Semaglutid 7,2 mg'ın etkililiği ve güvenliliği, 1.919 hastayı (1.312'si semaglutid 7,2 mg tedavisine randomize edilmiş) içeren iki 72 haftalık, çift kör, randomize, plasebo kontrollü, 3 kollu Faz 3b çalışmada (STEP UP ve STEP UP T2D) değerlendirilmiştir.

Semaglutid ile tedavi, obezitesi olan (VKİ ≥30 kg/m^2) veya aşırı kilolu (VKİ ≥27 kg/m^2 ila <30 kg/m^2) ve kilo ile ilişkili en az bir komorbiditesi olan hastalarda plaseboya kıyasla üstün, klinik olarak anlamlı ve sürdürülebilir kilo kaybı göstermiştir. Ayrıca, çalışmalar boyunca, plaseboya

kıyasla semaglutid ile hastaların daha yüksek bir kısmı ≥%5, ≥%10, ≥%15 ve ≥%20 kilo vermiştir. Vücut ağırlığındaki azalma, bulantı, kusma veya diyare gibi gastrointestinal semptomların varlığından bağımsız olarak meydana gelmiştir.

Semaglutid ile tedavi ayrıca bel çevresi, sistolik kan basıncı ve fiziksel işlevde plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler göstermiştir.

Yaş, cinsiyet, ırk, etnik köken, başlangıçtaki vücut ağırlığı, VKİ, tip 2 diyabet varlığı ve böbrek fonksiyonu seviyesinden bağımsız olarak etkililik gösterilmiştir. Etkililikteki farklılıklar tüm alt gruplarda mevcuttur. Kadınlarda ve tip 2 diyabeti olmayan hastaların yanı sıra başlangıç vücut ağırlığı daha yüksek olanlara göre daha düşük olan hastalarda nispeten daha fazla kilo kaybı gözlenmiştir.

STEP 1: Vücut ağırlığı yönetimi
68 haftalık bir çift kör çalışmada, obezitesi olan (VKİ ≥30 kg/m^2) veya aşırı kilolu (VKİ ≥27 kg/m^2 ila <30 kg/m^2) ve kilo ile ilişkili en az bir komorbiditesi olan 1.961 hasta semaglutid veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Çalışma boyunca tüm hastalar, düşük kalorili bir diyet ve artırılan fiziksel aktivite uygulamıştır.

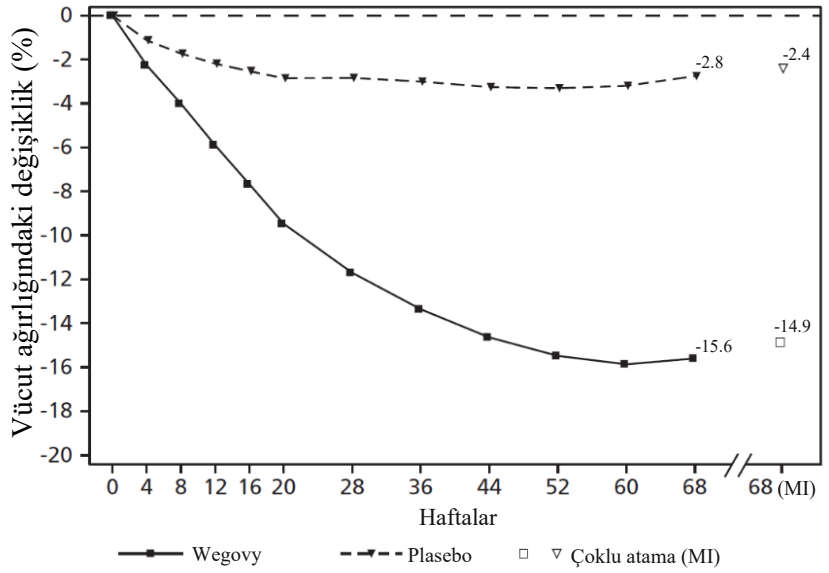
Kilo kaybı erken gerçekleşmiş ve çalışma boyunca devam etmiştir. Tedavinin sonunda (68. hafta), plaseboya kıyasla kilo kaybı daha fazla ve klinik olarak anlamlı olmuştur (bkz. Tablo 3 ve Şekil 1). Ayrıca, plaseboya kıyasla semaglutid ile daha yüksek oranda hasta ≥%5, ≥%10, ≥%15 ve ≥%20 kilo kaybına ulaşmıştır (bkz. Tablo 3). Başlangıçta prediyabeti olan hastalar arasında, tedavinin sonunda plaseboya kıyasla semaglutid ile (%84,1 ile %47,8) daha yüksek oranda hasta normo-glisemik duruma sahip olmuştur.

Tablo 3 STEP 1: 68. haftadaki sonuçlar

	Semaglutid 2,4 mg	**Plasebo**
Tam analiz seti (N)	1.306	655
Vücut ağırlığı		
Başlangıç (kg)	105,4	105,2
Başlangıca göre (%) değişim[1,2]	-14,9	-2,4
Plaseboya göre (%) fark[1] [%95 GA]	-12,4 [-13,4; -11,5]*	-
Başlangıca göre (kg) değişim	-15,3	-2,6
Plaseboya göre (kg) fark[1] [%95 GA]	-12,7 [-13,7; -11,7]	-
≥%5 kilo kaybına ulaşan hastalar (%)[3]	83,5*	31,1
≥%10 kilo kaybına ulaşan hastalar (%)[3]	66,1*	12
≥%15 kilo kaybına ulaşan hastalar (%)[3]	47,9*	4,8
≥%20 kilo kaybına ulaşan hastalar (%)[3]	30,2	1,7
Bel çevresi (cm)		
Başlangıç	114,6	114,8
Başlangıca göre değişim[1]	-13,5	-4,1
Plaseboya göre fark[1] [%95 GA]	-9,4 [-10,3; -8,5]*	-
Sistolik kan basıncı (mmHg)		
Başlangıç	126	127
Başlangıca göre değişim[1]	-6,2	-1,1
Plaseboya göre fark[1] [%95 GA]	-5,1 [-6,3; -3,9]*	-

* Üstünlük için p<0,0001 (ayarlanmamış 2-yönlü).

[1] Randomize edilen tedavinin kesilmesinden veya diğer obezite önleyici ilaçlara başlanmasından veya obezite cerrahisinden bağımsız olarak tüm verilere dayalı çoklu atama kullanılan bir ANCOVA modeli kullanılarak tahmin edilmiştir.
[2] Çalışma boyunca, randomize edildikleri tedavi, semaglutid 2,4 mg ve plaseboya randomize edilen hastaların sırasıyla %17,1 ve %22,4'ünde kalıcı olarak kesilmiştir. Randomize edilen tüm hastaların tedaviye devam ettiği ve ilave anti-obezite tedavileri almadığı varsayıldığında, tedavinin ilk kesilmesine kadar yapılan tüm gözlemler dahil olmak üzere Tekrarlanan Ölçümler için Karma Modele dayalı olarak randomizasyondan 68. haftaya kadar vücut ağırlığı için tahmini değişiklikler semaglutid 2,4 mg ve plasebo için sırasıyla -%16,9 ve -2,4 olmuştur.
[3] İlk analizdekiyle aynı atama prosedürüne dayalı ikili regresyon modelinden tahmin edilmiştir.



Planlı her viziti tamamlayan hastalar için gözlenen değerler ve çalışmayı bırakanlar için birden çok atama (MI) ile yapılan tahminler

Şekil 1 STEP 1: Başlangıçtan 68 haftaya vücut ağırlığındaki ortalama (%) değişim

68 haftalık çalışmanın ardından, ana çalışma süresini semaglutid veya plasebonun idame dozu ile tamamlayan 327 hastayı içeren 52 haftalık bir tedavi dışı uzatma yürütülmüştür. 68. haftadan 120. haftaya kadar olan tedavi dışı dönemde, her iki tedavi grubunda da ortalama kilo değeri artmıştır. Bununla birlikte, ana çalışma süresi boyunca semaglutid ile tedavi edilen hastalar için kilo değeri %5,6 ile plasebo grubu için %0,1'e kıyasla başlangıç seviyesinin altında kalmıştır.

STEP 2: Tip 2 diyabet hastalarında vücut ağırlığı yönetimi
68 haftalık, çift kör bir çalışmada, aşırı kilolu veya obezitesi olan (VKİ ≥27 kg/m^2) ve tip 2 diyabetli 1.210 hasta semaglutid 2,4 mg, haftada bir kez 1 mg semaglutid veya plaseboya randomize edilmiştir. Çalışmaya katılanlar, yeterince kontrol edilmeyen diyabeti (HbA_{1c} %7-10) olan ve tek başına diyet ve egzersiz veya 1-3 oral anti-diyabetik ilaç ile tedavi gören hastalar olmuştur. Çalışma boyunca, tüm hastalar, düşük kalorili diyet ve artırılmış fiziksel aktivite uygulamıştır.

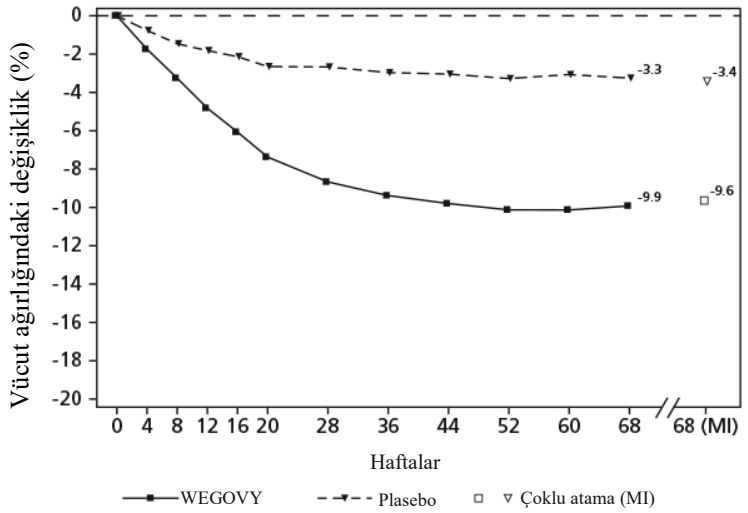
Plasebo ile karşılaştırıldığında semaglutid ile 68 haftalık tedavi, vücut ağırlığında ve HbA_{1c}'de üstün ve klinik olarak anlamlı azalma sağlamıştır (bkz. Tablo 4 ve Şekil 2).

Tablo 4 STEP 2: 68. haftadaki sonuçlar

	Semaglutid 2,4 mg	**Plasebo**
Tam analiz seti (N)	404	403
Vücut ağırlığı		
Başlangıç (kg)	99,9	100,5

Başlangıca göre (%) değişim[1,2]	-9,6	-3,4
Plaseboya göre (%) fark[1] [%95 GA]	-6,2 [-7,3; -5,2]*	-
Başlangıca göre kg) değişim	-9,7	-3,5
Plaseboya göre (kg) fark[1] [%95 GA]	-6,1 [-7,2; -5]	-
≥%5 kilo kaybına ulaşan hastalar (%)[3]	67,4*	30,2
≥%10 kilo kaybına ulaşan hastalar (%)[3]	44,5*	10,2
≥%15 kilo kaybına ulaşan hastalar (%)[3]	25*	4,3
Bel çevresi (cm)		
Başlangıç	114,5	115,5
Başlangıca göre değişim [1]	-9,4	-4,5
Plaseboya göre fark[1] [%95 GA]	-4,9 [-6; -3,8]*	-
Sistolik kan basıncı (mmHg)		
Başlangıç	130	130
Başlangıca göre değişim [1]	-3,9	-0,5
Plaseboya göre fark[1] [%95 GA]	-3,4 [-5,6; -1,3]**	-
HbA_{1c} (mmol/mol (%))		
Başlangıç	65,3 (8,1)	65,3 (8,1)
Başlangıca göre değişim [1]	-17,5 (-1,6)	-4,1 (-0,4)
Plaseboya göre fark[1] [%95 GA]	-13,5 [-15,5; -11,4] (-1,2 [-1,4; -1,1])*	- -

* Üstünlük için p<0,0001 (ayarlanmamış 2-yönlü); ** Üstünlük için p<0,05 (ayarlanmamış 2-yönlü)
[1] Randomize edilen tedavinin kesilmesinden veya diğer obezite önleyici ilaçlara başlanmasından veya obezite cerrahisinden bağımsız olarak tüm verilere dayalı çoklu atama kullanılan bir ANCOVA modeli kullanılarak tahmin edilmiştir.
[2] Çalışma boyunca, randomize edildikleri tedavi, semaglutid 2,4 mg ve plaseboya randomize edilen hastaların sırasıyla %11,6 ve %13,9'unda kalıcı olarak kesilmiştir. Randomize edilen tüm hastaların tedaviye devam ettiği ve ilave anti-obezite tedavileri almadığı varsayıldığında, tedavinin ilk kesilmesine kadar yapılan tüm gözlemler dahil olmak üzere Tekrarlanan Ölçümler için Karma Modele dayalı olarak randomizasyondan 68. haftaya kadar vücut ağırlığı için tahmini değişiklikler semaglutid 2,4 mg ve plasebo için sırasıyla -%10,6 ve -3,1 olmuştur.
[3] İlk analizdekiyle aynı atama prosedürüne dayalı ikili regresyon modelinden tahmin edilmiştir.



Planlı her viziti tamamlayan hastalar için gözlenen değerler ve çalışmayı bırakanlar için birden çok atama (MI) ile yapılan tahminler

Şekil 2 STEP 2: Başlangıçtan 68. haftaya vücut ağırlığında ortalama değişim

STEP 3: Yoğun davranış tedavisi ile vücut ağırlığı yönetimi

68 haftalık bir çift kör çalışmada, obezitesi olan (VKİ ≥30 kg/m^2) veya aşırı kilolu (VKİ ≥27 kg/m^2 ila <30 kg/m^2) ve kilo ile ilişkili en az bir komorbiditesi olan 611 hasta semaglutid veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Çalışma boyunca, tüm hastalar çok kısıtlı bir diyet, artırılmış fiziksel aktivite uygulamış ve davranış danışmanlığından oluşan yoğun davranış tedavisi (IBT) almıştır.

Plasebo ile karşılaştırıldığında semaglutid ve IBT ile 68 haftalık tedavi, vücut ağırlığında üstün ve klinik olarak anlamlı azalma sağlamıştır (bkz. Tablo 5).

Tablo 5 STEP 3: 68. haftadaki sonuçlar

	Semaglutid 2,4 mg	**Plasebo**
Tam analiz seti (N)	407	204
Vücut ağırlığı		
Başlangıç (kg)	106,9	103,7
Başlangıca göre (%) değişim[1,2]	-16	-5,7
Plaseboya göre (%) fark[1] [%95 GA]	-10,3 [-12; -8,6]*	-
Başlangıca göre (kg) değişim	-16,8	-6,2
Plaseboya göre (kg) fark[1] [%95 GA]	-10,6 [-12,5; -8,8]	-
≥%5 kilo kaybına ulaşan hastalar (%)[3]	84,8*	47,8
≥%10 kilo kaybına ulaşan hastalar (%)[3]	73*	27,1
≥%15 kilo kaybına ulaşan hastalar (%)[3]	53,5*	13,2
Bel çevresi (cm)		
Başlangıç	113,6	111,8
Başlangıca göre değişim [1]	-14,6	-6,3
Plaseboya göre fark[1] [%95 GA]	-8,3 [-10,1; -6,6]*	-
Sistolik kan basıncı (mmHg)		
Başlangıç	124	124
Başlangıca göre değişim [1]	-5,6	-1,6
Plaseboya göre fark[1] [%95 GA]	-3,9 [-6,4; -1,5]*	

* Üstünlük için p<0,0001 (ayarlanmamış 2-yönlü)

[1] Randomize edilen tedavinin kesilmesinden veya diğer obezite önleyici ilaçlara başlanmasından veya obezite cerrahisinden bağımsız olarak tüm verilere dayalı çoklu atama kullanılan bir ANCOVA modeli kullanılarak tahmin edilmiştir.

[2] Çalışma boyunca, randomize edildikleri tedavi, semaglutid 2,4 mg ve plaseboya randomize edilen hastaların sırasıyla %16,7 ve %18,6'sında kalıcı olarak kesilmiştir. Randomize edilen tüm hastaların tedaviye devam ettiği ve ilave anti-obezite tedavileri almadığı varsayıldığında, tedavinin ilk kesilmesine kadar yapılan tüm gözlemler dahil olmak üzere Tekrarlanan Ölçümler için Karma Modele dayalı olarak randomizasyondan 68. haftaya kadar vücut ağırlığı için tahmini değişiklikler semaglutid 2,4 mg ve plasebo için sırasıyla -%17,6 ve -%5 olmuştur.

[3] İlk analizdekiyle aynı atama prosedürüne dayalı ikili regresyon modelinden tahmin edilmiştir.

STEP 4: Sürdürülebilir vücut ağırlığı yönetimi

68 haftalık bir çift kör çalışmaya, obezitesi olan (VKİ ≥30 kg/m^2) veya aşırı kilolu (VKİ ≥27 kg/m^2 ila <30 kg/m^2) ve kilo ile ilişkili en az bir komorbiditesi olan 902 hasta katılmıştır. Çalışma boyunca, tüm hastalar düşük kalorili diyet ve artırılmış fiziksel aktivite uygulamıştır. 0. haftadan 20. haftaya kadar (alıştırma dönemi), tüm hastalara semaglutid verilmiştir. 20. haftada (başlangıç), 2,4 mg'lık devam dozuna ulaşan hastalar, tedaviye devam edecek veya plaseboya geçecek şekilde randomize edilmiştir. 0. haftada (alıştırma döneminin başlangıcı) hastaların ortalama vücut ağırlığı 107,2 kg ve ortalama VKİ 38,4 kg/m^2 olmuştur.

20. haftada (başlangıç) 2,4 mg'lık devam dozuna ulaşan ve semaglutid ile 48 hafta (20-68. hafta) boyunca bu tedaviye devam eden hastalar plaseboya geçen hastalara kıyasla kilo vermeye devam etmiş ve vücut ağırlığında diğer hastalara kıyasla üstün ve klinik olarak anlamlı bir azalma

göstermişlerdir. (bkz. Tablo 6 ve Şekil 3). Diğer taraftan, 20. haftada (başlangıç) plaseboya geçen hastalarda, vücut ağırlığı 20. haftadan 68. haftaya kadar istikrarlı bir şekilde artmıştır. Bununla birlikte, gözlenen ortalama vücut ağırlığı 68. haftada alıştırma döneminin (0. hafta) başlangıcından daha düşük olmuştur (bkz. Şekil 3). Semaglutid ile 0. haftadan (çalışma) 68. haftaya (tedavinin sonu) kadar tedavi edilen hastalarda vücut ağırlığında ortalama %17,4'lük bir değişiklik olmuş; bu hastaların %87,8'i ≥%5, %78'i ≥%10, %62,2'si ≥%15 ve %38,6'sı ≥%20 kilo kaybına ulaşmıştır.

Tablo 6 STEP 4: 20. haftadan 68.haftaya kadar elde edilen sonuçlar

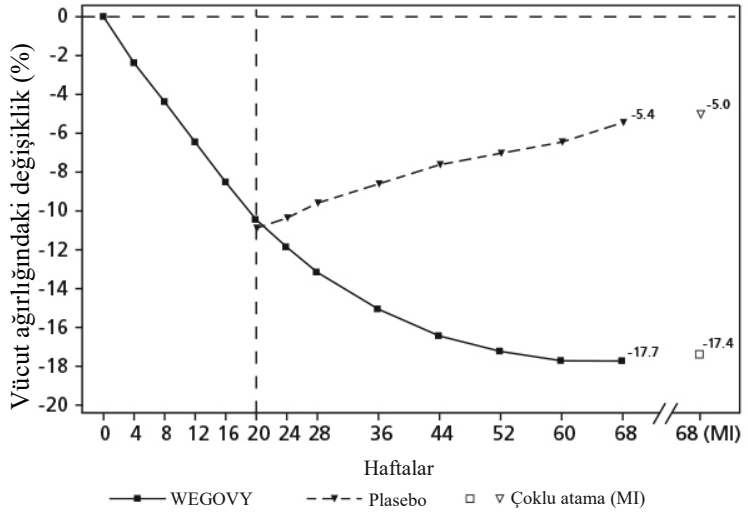
	Semaglutid 2,4 mg	**Plasebo**
Tam analiz seri (N)	535	268
Vücut ağırlığı		
Başlangıç[1] (kg)	96,5	95,4
Başlangıca göre (%) değişim[1,2,3]	-7,9	6,9
Plaseboya göre (%) fark[2] [%95 GA]	-14,8 [-16; -13,5]*	-
Başlangıca göre (kg) değişim	-7,1	6,1
Plaseboya göre (kg) fark[2] [%95 GA]	-13,2 [-14,3; -12]	-
Bel çevresi (cm)		
Başlangıç	105,5	104,7
Başlangıca göre değişim[1]	-6,4	3,3
Plaseboya göre fark[2] [%95 GA]	-9,7 [-10,9; -8,5]*	-
Sistolik kan basıncı (mmHg)		
Başlangıç[1]	121	121
Başlangıca göre değişim [1,2]	0,5	4,4
Plaseboya göre fark[1] [%95 GA]	-3,9 [-5,8; -2]*	

* Üstünlük için p<0,0001 (ayarlanmamış 2-yönlü)

[1]Başlangıç=20.hafta

[2]Randomize edilen tedavinin kesilmesinden veya diğer obezite önleyici ilaçlara başlanmasından veya obezite cerrahisinden bağımsız olarak tüm verilere dayalı çoklu atama kullanılan bir ANCOVA modeli kullanılarak tahmin edilmiştir.

[3] Çalışma boyunca, randomize edildikleri tedavi, semaglutid 2,4 mg ve plaseboya randomize edilen hastaların sırasıyla %5,8 ve %11,6'sında kalıcı olarak kesilmiştir. Randomize edilen tüm hastaların tedaviye devam ettiği ve ilave anti-obezite tedavileri almadığı varsayıldığında, tedavinin ilk kesilmesine kadar yapılan tüm gözlemler dahil olmak üzere Tekrarlanan Ölçümler için Karma Modele dayalı olarak randomizasyondan 68. haftaya kadar vücut ağırlığı için tahmini değişiklikler semaglutid 2,4 mg ve plasebo için sırasıyla -%8,8 ve %6,5 olmuştur.



Planlı her viziti tamamlayan hastalar için gözlenen değerler ve çalışmayı bırakanlar için birden çok atama (RD-MI) ile yapılan tahminler

Şekil 3 STEP 4: 0. haftadan 68. haftaya kadar vücut ağırlığındaki ortalama (%) değişim

STEP 5: 2 yıllık veri

104 haftalık çift kör bir çalışmada, obeziteli (VKİ ≥30 kg/m^2) veya fazla kilolu (VKİ ≥27 ila <30 kg/m^2) ve kiloya bağlı en az bir komorbiditesi olan 304 hasta semaglutid veya plaseboya randomize edilmiştir. Tüm hastalar, çalışma boyunca düşük kalorili bir diyet uygulamıştır ve fiziksel aktivitelerini arttırmıştır. Başlangıçta, hastaların ortalama VKİ değeri 38,5 kg/m^2, ortalama kiloları 106 kg'dır.

104 hafta boyunca semaglutid ile tedavi, plaseboya kıyasla kilo değerlerinde üstün ve klinik olarak anlamlı bir azalma ile sonuçlanmıştır. Ortalama kilo değeri, başlangıçtan 68. haftaya kadar semaglutid ile azalmıştır ve ardından bir platoya ulaşılmıştır. Plasebo ile ortalama kilo değeri daha az azalmıştır ve yaklaşık 20 haftalık tedaviden sonra bir platoya ulaşılmıştır (bkz. Tablo 7 ve Şekil 4). Semaglutid ile tedavi edilen hastalar, kilo değerlerinde ortalama -%15,2'lik bir değişiklik elde etmiş, bu hastaların %74,7'sinde kilo kaybı ≥%5'e, %59,2'sinde ≥%10'a ve %49,7'sinde ≥%15'e ulaşmıştır. Başlangıçta prediyabetli hastalar arasında, semaglutid ve plasebo ile tedavinin sonunda sırasıyla %80 ve %37'si normo - glisemik bir duruma ulaşmıştır.

Tablo 7 STEP 5: 104. haftada sonuçlar

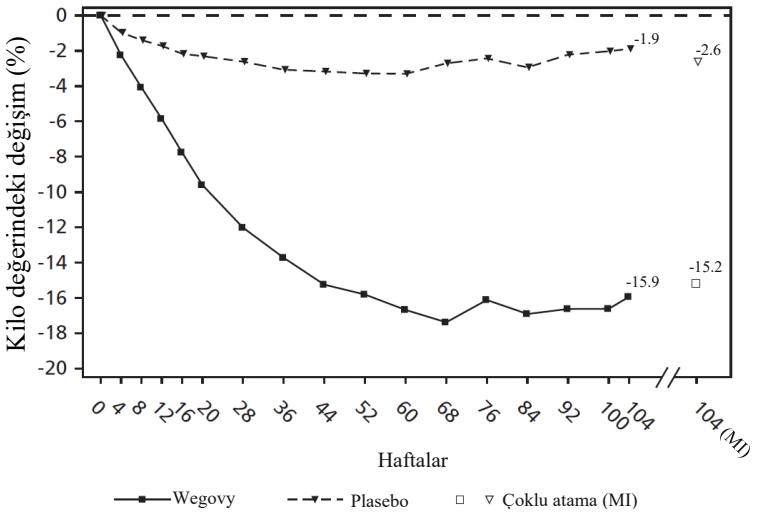
	Semaglutid 2,4 mg	**Plasebo**
Tam analiz seti (N)	152	152
Vücut ağırlığı		
Başlangıç (kg)	105,6	106,5
Başlangıçtan itibaren değişim (%) [1,2]	-15,2	-2,6
Plasebo'dan fark (%) [%95 GA] [1]	-12,6 [-15,3; -9,8]*	-
Başlangıçtan itibaren değişim (kg)	-16,1	-3,2
Plasebo'dan fark (kg) [%95 GA] [1]	-12,9 [-16,1; -9,8]	-
Kilo kaybı ≥%5 olan hastalar [3]	74,7*	37,3
Kilo kaybı ≥%10 olan hastalar [3]	59,2*	16,8
Kilo kaybı ≥%15 olan hastalar [3]	49,7*	9,2
Bel çevresi (cm)		
Başlangıç	115,8	115,7
Başlangıçtan itibaren değişiklik [1]	-14,4	5,2
Plasebo'dan farkı [%95 GA] [1]	-9,2 [-12,2; -6,2]*	-
Sistolik kan basıncı (mmHg)		
Başlangıç	126	125
Başlangıçtan itibaren değişiklik [1]	-5,7	-1,6
Plasebo'dan farkı [%95 GA] [1]	-4,2 [-7,3; -1]*	-

* üstünlük için p<0,0001 (düzeltilmemiş 2 taraflı).

[1] Randomize tedavinin kesilmesine veya diğer anti - obezite ilaçlarının veya bariatrik cerrahinin başlatılmasına bakılmaksızın tüm verilere dayanan çoklu atama kullanan bir ANCOVA modeli kullanılarak tahmin edilmiştir.

[2] Çalışma sırasında, randomize tedavi, sırasıyla semaglutid ve plaseboya randomize edilen hastaların %13,2'si ve %27'si tarafından kalıcı olarak kesildi. Tüm randomize hastaların tedaviye devam ettiği ve ek anti - obezite tedavileri almadığı varsayılarak, ilk kesime kadar tüm gözlemleri içeren Tekrarlanan Ölçümler için Karma Modele dayanan kilo için randomizasyondan 68. haftaya kadar tahmini değişiklikler semaglutid ve plasebo için sırasıyla -%16,7 ve -%0,6 idi.

[3] Birincil analizde olduğu gibi aynı atama prosedürüne dayanan ikili regresyon modelinden tahmin edilmiştir.



Planlı her viziti tamamlayan hastalar için gözlenen değerler ve çalışmayı bırakanlar için birden çok atama ile yapılan tahminler

Şekil 4 STEP 5: 0. haftadan 104. haftaya kadar kilo değerindeki ortalama değişim (%)

STEP 8: Semaglutid ile liraglutid karşılaştırması

68 haftalık, randomize, açık etiketli, ikili plasebo kontrollü bir çalışmada, obezitesi (VKİ ≥30 kg/m^2) olan veya fazla kilolu (VKİ ≥27 ila <30 kg/m^2) ve kiloya bağlı en az bir komorbiditesi olan 338 hasta, haftada bir kez semaglutid, günde bir kez liraglutid 3 mg veya plaseboya randomize edilmiştir. Haftada bir kez semaglutid ve 3 mg liraglutid açık etiketlidir, ancak her aktif tedavi grubu aynı dozaj sıklığında uygulanan plaseboya karşı çift kördür. Tüm hastalar, çalışma boyunca düşük kalorili bir diyet uygulamıştır ve fiziksel aktivitelerini arttırmıştır. Başlangıçta, hastaların ortalama VKİ değeri 37,5 kg/m^2, ortalama kilosu 104,5 kg'dır.

68 hafta boyunca haftada bir kez semaglutid ile tedavi, liraglutide kıyasla kilo değerinde üstün ve klinik olarak anlamlı bir azalma ile sonuçlanmıştır. Ortalama kilo değeri, semaglutid ile başlangıçtan 68. haftaya kadar azalmıştır. Liraglutid ile ortalama kilo değeri daha düşük bir azalma kaydetmiştir (bkz. Tablo 8). Semaglutid ile tedavi edilen hastaların %37,4'ü, liraglutid ile tedavi edilenlerin %7 oranındaki kilo değeri kaybına kıyasla,kilo değerinin ≥%20'sini kaybetmiştir. Tablo 8, doğrulayıcı sonlanım noktalarının ≥%10, ≥%15 ve ≥%20 kilo kaybı sonuçlarını göstermektedir.

Tablo 8 STEP 8: Semaglutid ile Liraglutid'i karşılaştıran 68 haftalık bir çalışmanın sonuçları

	Semaglutid 2,4 mg	**Liraglutid 3 mg**
Tam analiz seti (N)	126	127
Vücut ağırlığı		
Başlangıç (kg)	102,5	103,7
Başlangıçtan itibaren değişim (%) [1, 2]	-15,8	-6,4
Liraglutid'den farkı (%) [%95 GA] [1]	-9,4 [-12; -6,8]*	-
Başlangıçtan itibaren değişim (kg)	-15,3	-6,8
Liraglutid'den farkı (kg) [%95 GA] [1]	-8,5 [-11,2; -5,7]	-
Kilo kaybı >%10 olan hastalar (%) [3]	69,4*	27,2
Kilo kaybı >%15 olan hastalar (%) [3]	54*	13,4

Kilo kaybı >%20 olan hastalar (%) [3]	37,4*	7

* üstünlük için p<0,005 (düzeltilmemiş 2 taraflı).

[1] Randomize tedavinin kesilmesine veya diğer anti-obezite ilaçlarının veya bariatrik cerrahinin başlatılmasına bakılmaksızın tüm verilere dayanan çoklu atama kullanan bir ANCOVA modeli kullanılarak tahmin edilmiştir.

[2] Çalışma sırasında, randomize tedavi, sırasıyla semaglutid ve liraglutide randomize edilen hastaların %13,5'i ve %27,6'sı tarafından kalıcı olarak kesildi. Tüm randomize hastaların tedaviye devam ettiği ve ek anti-obezite tedavileri almadığı varsayılarak, ilk kesime kadar tüm gözlemleri içeren Tekrarlanan Ölçümler için Karma Modele dayanan kilo için randomizasyondan 68. haftaya kadar tahmini değişiklikler semaglutid ve liraglutid için sırasıyla -%16,7 ve -%6,7 idi.

[3] Birincil analizde olduğu gibi aynı atama prosedürüne dayanan ikili regresyon modelinden tahmin edilmiştir.

STEP 9: Diz osteoartriti olan hastalarda kilo yönetimi

68 haftalık çift kör bir çalışmada, obeziteli ve bir veya her iki dizinde orta şiddette diz osteoartriti (OA) olan 407 hasta, düşük kalorili diyet ve artırılmış fiziksel aktivite konusunda danışmanlığın yanı sıra semaglutid veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Diz OA ile ilişkili ağrı üzerindeki tedavi etkisi, Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit 3.1 İndeksi (WOMAC) ile değerlendirilmiştir. Bu indeks, kalça ve/veya diz OA'sı olan hastalarda tedaviyle ilişkili semptomlarda ve alt ekstremite işlevselliğinde meydana gelen değişiklikleri değerlendirmek üzere tasarlanmıştır. Başlangıçta hastaların ortalama VKİ'si 40,3 kg/m^2 ve ortalama vücut ağırlığı 108,6 kg idi. Tüm hastalara diz OA'sı klinik tanısı konulmuştur ve ortalama başlangıç WOMAC ağrı skoru 0-100 arasında 70,9'dur.

68 hafta semaglutid tedavisi, plaseboya kıyasla vücut ağırlığında üstün ve klinik olarak anlamlı bir azalma ile sonuçlanmıştır (bkz. Tablo 9).

Semaglutid tedavisi, plaseboya kıyasla diz OA ile ilişkili ağrıda klinik olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir (bkz. Tablo 9). Semaglutid ile diz OA ile ilişkili ağrıdaki iyileşmeler, ağrı kesici kullanımında herhangi bir artış olmaksızın elde edilmiştir.

Tablo 9 STEP 9: 68. hafta sonuçları

	Semaglutid 2,4 mg	**Plasebo**
Tam analiz seti (N)	271	136
Vücut ağırlığı		
Başlangıç (kg)	108,7	108,5
Başlangıca göre değişim (%)[1,2]	-13,7	-3,2
Plaseboya göre fark (%) [1] [%95 GA]	-10,5 [-12,3; -8,6]*	-
≥%5 kilo kaybı sağlayan hastalar (%)[3]	85,2*	33,6
WOMAC ağrı skoru[4]		
Başlangıç	72,8	67,2
Başlangıca göre değişim [1,2]	-41,7	-27,5
Plaseboya göre fark[1] [%95 GA]	-14,1 [-20; -8.3]*	-
Klinik olarak anlamlı iyileşme sağlayan hastalar (%)[3, 5]	59	35

* Üstünlük için p< 0,0001 (ayarlanmamış 2 taraflı).

[1] Randomize tedavinin kesilmesi veya diğer anti-obezite tedavilerinin veya diğer diz OA müdahalelerinin başlatılması ve ağrı kesici ilaç için arınma süresine uyulup uyulmamasından bağımsız olarak, tüm verilere dayalı çoklu hesaplama kullanan bir ANCOVA modeli kullanılarak tahmin edilmiştir (ikincisi yalnızca WOMAC ile ilgili son nokta için geçerlidir). Çalışma sırasında, randomize tedavi, semaglutid 2,4 mg ve plaseboya randomize edilen hastaların sırasıyla %12,5'i ve %21,3'ü tarafından kalıcı olarak kesilmiştir.

[2] Tüm randomize hastaların tedaviye devam ettiği, ek anti-obezite tedavileri veya ek diz OA müdahaleleri almadığı ve ağrı kesiciler için arınma süresine uyduğu (ikincisi yalnızca diz OA ile ilişkili ağrı için geçerlidir) ve ilk kesilmeye kadar tüm gözlemler dahil olmak üzere, Tekrarlanan Ölçümler için Karma Bir Model temelinde, vücut ağırlığında başlangıç seviyesinden 68. haftaya kadar tahmini değişiklikler sırasıyla -%14,5 ve -%2,3 (sırasıyla semaglutid 2,4 mg ve plasebo) ve WOMAC ağrı skoru için -43 ve -28,3 (sırasıyla semaglutid 2,4 mg ve plasebo) olmuştur.

[3] Birincil analiz için kullanılan aynı hesaplama prosedürüne dayalı lojistik regresyon modelinden tahmin edilmiştir.

[4] WOMAC skorları 0-100 arasında bir ölçekte sunulmuştur ve daha düşük skorlar daha az sakatlığı temsil etmektedir.

[5] WOMAC ağrı skorundaki ≤ -37,3'lük değişim, anlamlı iyileşme için bir eşik olarak kullanılmıştır. Eşik değeri, deneme verilerinden, çapa tabanlı yöntemler kullanılarak türetilmiştir.

Vücut bileşimi üzerindeki etki
STEP 1 çalışmasındaki bir alt çalışmada (N = 140), çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) kullanılarak vücut bileşimi ölçülmüştür. DEXA değerlendirmesinin sonuçları, 68 hafta sonra plaseboya kıyasla semaglutid ile tedaviye, vücut bileşiminde bir iyileşme sağlayan, yağsız vücut kütlesine göre yağ kütlesinde daha fazla azalmanın eşlik ettiğini göstermiştir. Ayrıca, toplam yağ kütlesindeki bu azalmaya viseral yağda bir azalma eşlik etmiştir. Bu sonuçlar, toplam kilo kaybının çoğunun, viseral yağ da dahil olmak üzere yağ dokusundaki azalmaya atfedilebileceğini göstermektedir.

STEP UP (N=55) alt çalışmasında, vücut kompozisyonu manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılarak ölçülmüştür. MR değerlendirmesinin sonuçları, 2,4 mg ve 7,2 mg dozlarında semaglutid enjeksiyonu ile yapılan tedavinin, yağ kütlesi/hacminde kas kütlesi/hacmine kıyasla daha büyük bir azalmaya yol açtığını ve 72 hafta sonra plaseboya göre vücut kompozisyonunda iyileşme sağladığını göstermiştir.

Fiziksel fonksiyonlardaki iyileşme
Semaglutid fiziksel fonksiyon skorlarında küçük iyileşmeler göstermiştir. Fiziksel fonksiyon, hem genel sağlıkla ilgili yaşam kalitesi anketi Kısa Form-36v2 Sağlık Anketi, Akut Versiyon (SF-36v2) hem de obeziteye özgü bir anket olan Vücut Ağırlığının Yaşam Kalitesi Üzerindeki Etkisi-Lite Klinik Çalışmalar Versiyonu (IWQOL-Lite-CT) kullanılarak değerlendirilmiştir.

STEP UP ve STEP UP T2D: Yüksek doz semaglutid ile kilo yönetimi
72 haftalık iki çift kör klinik çalışmada, 1407 obezite hastası (STEP UP) ve 514 obezite ve tip 2 diyabet hastası (STEP UP T2D) 5:1:1 (STEP UP) veya 3:1:1 (STEP UP T2D) oranlarında haftada bir kez semaglutide 7,2 mg, semaglutide 2,4 mg veya plaseboya randomize edilmiştir. Tüm hastalar, çalışmalar boyunca düşük kalorili diyet uygulamış ve fiziksel aktivite düzeylerini artırmıştır.

STEP UP'ta başlangıçta hastaların ortalama yaşı 47, ortalama VKİ'si 39,9 kg/m^2 ve ortalama vücut ağırlığı 113 kg'dır. Hastaların %26,3'ü erkek, %73,7'si kadın, %85,5'i beyaz, %8,6'sı siyah/Afrikalı Amerikalı, %4,5'i Asyalı ve %1,2'si diğer ırklardandır. Toplamda %4,5'i Hispanik veya Latin kökenlidir.

STEP UP T2D çalışmasının başlangıcında, hastaların ortalama yaşı 56, ortalama VKİ'si 38,6 kg/m^2 ve ortalama vücut ağırlığı 110,1 kg'dır. %48,2'si erkek, %51,8'i kadın, %83,6'sı beyaz, %8,6'sı siyah/Afrikalı Amerikalı, %6,3'ü Asyalı ve %1,6'sı diğer ırklardandır. Toplamda %5,7'si Hispanik veya Latin kökenlidir.

STEP UP ve STEP UP T2D çalışmalarında, tedavi sonunda (72. hafta), semaglutid 7,2 mg enjeksiyonu ile elde edilen kilo kaybı, plasebo ile karşılaştırıldığında daha üstün ve klinik olarak anlamlı bulunmuştur (bkz. Tablo 10 ve Şekil 5 ve 6). Ayrıca, plasebo ile karşılaştırıldığında, semaglutid 7,2 mg ile daha yüksek oranda hasta ≥%5, ≥%10, ≥%15 ve ≥%20 kilo kaybı elde etmiştir.

STEP UP çalışmasında, semaglutid 7,2 mg ile elde edilen kilo kaybı, semaglutid 2,4 mg'a kıyasla daha üstün olmuş ve ≥%20 ve ≥%25 kilo kaybına ulaşanların oranı, semaglutid 2,4 mg enjeksiyonuna kıyasla daha yüksek olmuştur (bkz. Tablo 10).

Tablo 10 STEP UP ve STEP UP T2D: 72. haftadaki sonuçlar

	STEP UP			STEP UP T2D	
	Semaglutid 7,2 mg enjeksiyonu	Semaglutid 2,4 mg enjeksiyonu	Plasebo	Semaglutid 7,2 mg enjeksiyonu	Plasebo
Tam Analiz Seti (N)	1005	201	201	307	102
Vücut ağırlığı / kompozisyonu					
Başlangıç (kg)	112,4	116,5	112,4	110,5	112,1
Başlangıca göre değişim (%)[1]	-18,7	-15,6	-3,9	-13,2	-3,9
Başlangıca göre değişim (%) Çalışma ürünü tahmin parametresi[2]	-20,7	-17,5	-2,4	-14,1	-3,6
Plaseboya göre fark (%)[1] [%95 GA]	-14,8 [-16,2; -13,4]*	-	-	-9,3 [-11; -7,7]*	-
2,4 mg'a göre fark (%) [%95 GA][1]	-3,1 [-4,7; -1,6]*	-	-	-	-
Başlangıca göre değişim (kg)	-20,9	-17,3	-4,6	-14,5	-4,3
Plaseboya göre fark (kg) [%95 GA][1]	-16,3 [-17,9; -14,8]	-	-	-10,2 [-12,1; -8,4]	-
≥%5 kilo kaybı elde eden hastalar (%)[3]	90,7	89,9	36,8	86,3	34,7
≥%10 kilo kaybı elde eden hastalar (%)[3]	82,4	75,1	20,5	62,9	11,6
≥%15 kilo kaybı elde eden hastalar (%)[3]	66,5	54,5	7,6	41,2	7,4
≥%20 kilo kaybı elde eden hastalar (%)[3,4]	47,7	33,3	2,9	21,3	2,1
≥%25 kilo kaybı elde	31,2	15,3	0	-	-

eden hastalar (%)[3,5]					
Bel çevresi (cm)					
Başlangıç	118,4	120,3	118,6	121,8	123,9
Başlangıca göre değişim[1]	-17,5	-14,6	-5,9	-12,3	-5,8
Placeboya göre fark [%95 GA][1]	-11,7 [-13; -10,4]*	-	-	-6,5 [-9; -4,1]*	-
HbA_{1c} (%)					
Başlangıç	5,7	5,6	5,7	8	8,2
Başlangıca göre değişim[1]	-0,3	-0,3	-0,02	-1,7	-0,2
Placeboya göre fark [%95 GA][1]	-0,3 [-0,4; -0,2]	-	-	-1,5 [-1,8; -1,2]*	-

* Üstünlük için p<0,0001 (ayarlanmamış 2 taraflı).

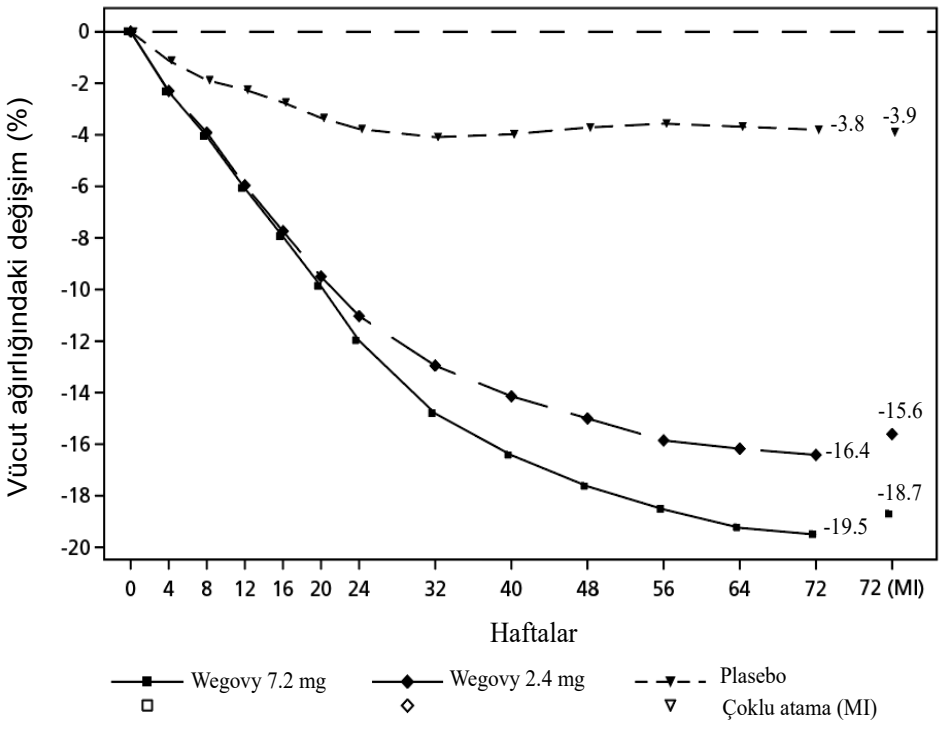
1 Tedavinin kesilmesi veya başka bir obezite karşıtı ilacın veya bariatrik cerrahinin başlatılmasına bakılmaksızın tüm veriler temel alınarak çoklu atama ile ANCOVA kullanılarak tahmin edilmiştir.

2 Tahmin edilen değişiklikler, tüm gözlemleri ilk tedavi kesilmesine kadar içeren Tekrarlanan Ölçümler için Karışık Model kullanılarak rastgele atamadan 72. haftaya kadardır;tüm rastgele atanan hastaların tedaviye devam ettiği ve başka bir obezite karşıtı ilaç veya bariatrik cerrahiye başlamadığı varsayılmıştır.

3 Gözlemlenen oranlar, tedavinin kesilmesi, doz azaltılması veya başka bir obezite karşıtı ilacın veya bariatrik cerrahinin başlatılmasına bakılmaksızın, çalışma içi döneme (rastgele atamadan son deneme ziyaretine kadar kesintisiz dönem) dayanmaktadır.

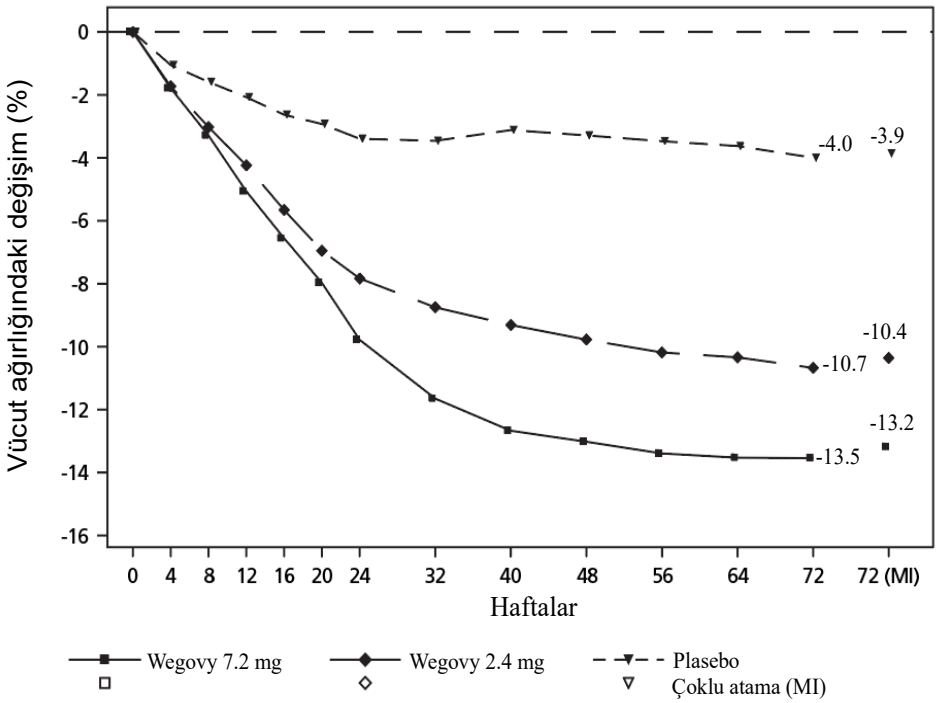
4 STEP UP çalışmasında semaglutid 7,2 mg, 2,4 mg ve plasebo gruplarına randomize edilen hastaların sırasıyla %50,9, %35,1 ve %2,9'unda (en az iki ardışık dozun atlanmasıyla tetiklenen tedavi dışı veriler hariç) tedavi sırasında vücut ağırlığında ≥%20 azalma gözlemlenmiştir.

5 STEP UP çalışmasında semaglutid 7,2 mg, 2,4 mg ve plasebo gruplarına randomize edilen hastaların sırasıyla %33,2, %16,7 ve %0'ında tedavi sırasında vücut ağırlığında ≥%25 azalma gözlemlenmiştir.



Planlanan her viziti tamamlayan hastalar için gözlemlenen değerler ve bırakma vakalarından çoklu imputasyonlarla (MI) elde edilen tahminler

Şekil 5 STEP UP: 0. haftadan 72. haftaya kadar vücut ağırlığındaki ortalama değişim (%)



Planlanan her viziti tamamlayan hastalar için gözlemlenen değerler ve bırakma vakalarından çoklu imputasyonlarla (MI) elde edilen tahminler

Şekil 6 STEP UP T2D: 0. haftadan 72. haftaya kadar vücut ağırlığındaki ortalama değişim (%)

Kardiyovasküler değerlendirme

SELECT: Aşırı kilolu veya obeziteli hastalarda kardiyovasküler sonuçlar çalışması

SELECT klinik çalışması, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, olay odaklı bir çalışma olup yerleşik kardiyovasküler hastalığı olan ve VKİ (vücut kitle indeksi) değeri ≥27 kg/m^2 olan 17.604 hasta ile yürütülmüştür. Hastalar standart tedaviye ek olarak semaglutid 2,4 mg (n=8803) veya plasebo koluna (n=8801) randomize edilmiştir. Çalışmadaki medyan süre 41,8 aydır. Yaşamsal bulgular çalışmadaki gönüllülerin %99,4'ünde mevcuttur.

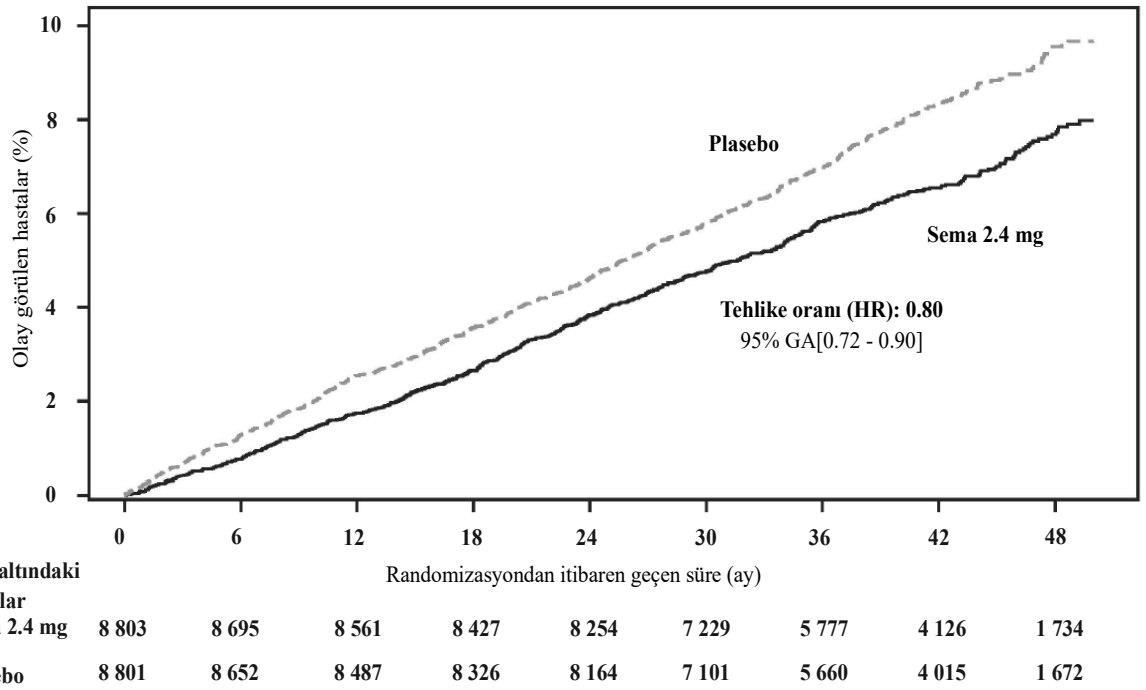
Çalışma popülasyonunun %27,7'si kadın ve %72,3'ü erkek hastalardan oluşmuş olup ortalama yaş 61,6 olmak üzere, yaşı 65 ve üstü olan hastalar (≥ 65) popülasyonun %38,2'sini (n=6.728) ve yaşı 75 ve üstü olan hastalar (≥75) popülasyonun %7,8'ini (n=1.366) oluşturmaktadır. Ortalama VKİ 33,3 kg/m^2 ve ortalama vücut ağırlığı 96,7 kg'dır. Tip 1 ve Tip 2 diyabet öyküsü olan hastalar hariç tutulmuştur.

Birincil sonlanım noktası, randomizasyondan kardiyovasküler ölüm (nedeni belirlenemeyen ölüm dahil), ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya ölümcül olmayan inmeden oluşan bir bileşik sonlanım noktası olarak tanımlanan majör advers kardiyovasküler olayların (MACE) ilk ortaya çıkışına kadar geçen süredir. Birincil sonlanım noktası olan ilk MACE'ye kadar geçen süre, SELECT çalışmasına dahil edilen 17.604 hastanın 1.270'inde meydana gelmiştir. Spesifik olarak, semaglutid ile tedavi edilen 8.803 hasta arasında 569 ilk MACE (%6,5) olarak

kaydedilirken, plasebo ile tedavi edilen 8.801 hasta arasında 701 ilk MACE (%8) olarak kaydedilmiştir. Semaglutid ile ilk MACE'nin toplam 63'ü (%11,1) ve plasebo ile 80'i (%11,4) belirlenemeyen ölüm nedenidir.

Semaglutid 2,4 mg'ın MACE açısından plaseboya karşı üstünlüğü, MACE'de %20'lik bir nispi risk azalmasına karşılık gelen 0,80 [0,72; 0,90][%95 GA] tehlike oranı ile doğrulanmıştır (bkz. Şekil 7). Her bir bileşenin MACE'nin azaltılmasına etkisi Şekil 8'de gösterilmektedir. Semaglutid 2,4 mg ile MACE'deki azalma yaş, cinsiyet, ırk, etnik köken, başlangıçtaki VKİ veya böbrek fonksiyon bozukluğu düzeyinden etkilenmemiştir.

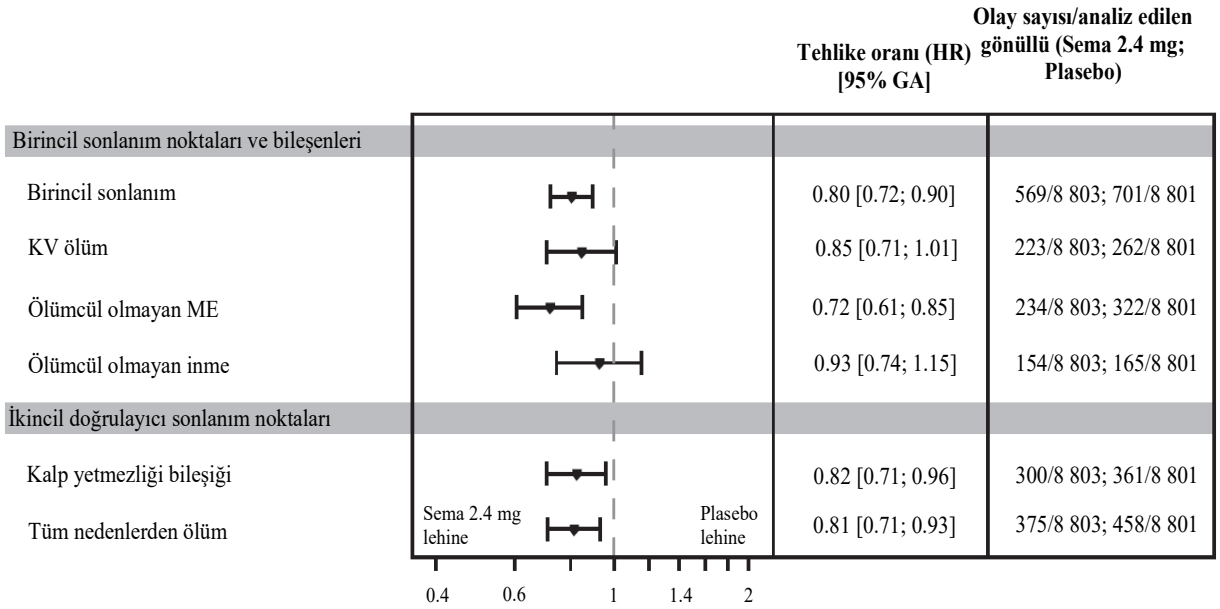
Kardiyovasküler ölüm (ilk doğrulayıcı ikincil sonlanım noktası) analizi 0,85 [0,71; 1,01][%95 GA] tehlike oranıyla sonuçlanmıştır.



Çalışma içi döneme ait veriler. Kümülatif insidans tahminleri, kardiyovasküler dışı ölümün Aalen-Johansen tahmin edici kullanılarak yarışan risk olarak modellendiği randomizasyondan ilk EAC tarafından doğrulanmış MACE'ye kadar geçen süreye dayanmaktadır. İlgili olayları olmayan gönüllüler, çalışma içi gözlem dönemlerinin sonunda sansürlenmiştir. Randomizasyondan ilk MACE'ye kadar geçen süre, kategorik sabit faktör olarak tedaviyi içeren Cox orantılı tehlikeler modeli kullanılarak analiz edilmiştir. Tehlike oranı ve güven aralığı, olabilirlik oranı sıralaması kullanılarak grup sıralı tasarımı için ayarlanmıştır. X ekseni, popülasyonun yaklaşık %10'unun hala çalışmada olduğu 50 ayda kesilmiştir.

HR: tehlike oranı, GA: Güven aralığı, Sema 2,4 mg: semaglutid 2,4 mg.
KV: kardiyovasküler, EAC: olay değerlendirme komitesi, MACE: majör advers kardiyovasküler olay.

Şekil 7: Randomizasyondan ilk MACE'ye kadar geçen süre Kümülatif insidans fonksiyonu grafiği



Çalışma içi döneme ait veriler. Randomizasyondan her bir sonlanım noktasına kadar geçen süre, kategorik sabit faktör olarak tedaviyi içeren Cox orantılı tehlikeler modeli kullanılarak analiz edilmiştir. İlgili olayları olmayan gönüllüler çalışma içi dönemlerinin sonunda sansürlenmiştir. Birincil sonlanım noktası için HR ve CI, olabilirlik oranı sıralaması kullanılarak grup sıralı tasarımına göre ayarlanmıştır. İkincil sonlanım noktaları çokluluk kontrolü altında değildir. KV ölüm hem kardiyovasküler ölümü hem de nedeni belirlenemeyen ölümü içermektedir.

HR: tehlike oranı, GA: Güven aralığı, Sema 2,4 mg: semaglutid 2,4 mg.
KV: kardiyovasküler, MI: miyokard enfarktüsü, Kalp yetmezliğinin toplamı (KY), kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış, kalp yetmezliği sebebiyle hastaneye acil müraacat veya kardiyovasküler ölümden oluşur.

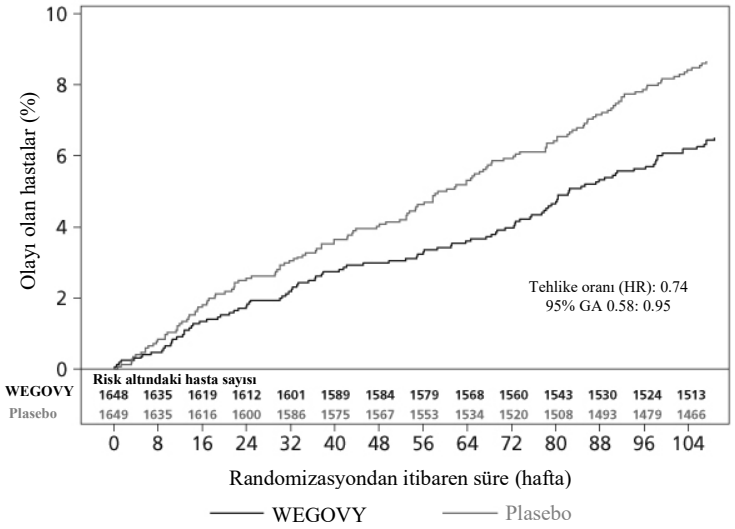
Şekil 8: Randomizasyondan ilk MACE'ye, MACE bileşenlerine ve ikincil doğrulayıcı sonlanım noktalarına kadar geçen süre için meta-analiz diyagramı

SUSTAIN 6: Tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler sonuçlar

SUSTAIN 6 çalışmasında, yeterli kontrol edilemeyen tip 2 diyabetli ve yüksek kardiyovasküler olay riski taşıyan 3.297 hasta standart tedaviye ek olarak haftada bir kez 0,5 mg veya 1 mg s.c. (subkutan) semaglutid veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Tedavi süresi 104 hafta olmuştur. Ortalama yaş 65 ve ortalama VKİ 33 kg/m^2 olmuştur.

Birincil sonlanım noktası, randomizasyondan kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya ölümcül olmayan inme gibi ilk majör advers kardiyovasküler olayın (MACE) ortaya çıkmasına kadar geçen süre olmuştur. Toplam MACE sayısı semaglutid ile 108 (%6,6) ve plasebo ile 146 (%8,9) olmak üzere toplam 254 olmuştur.

Plaseboya karşı semaglutid ile HR oranı 0,74, [0,58, 0,95] [%95 GA] olduğundan dolayı semaglutid 0,5 veya 1 mg ile tedavinin kardiyovasküler güvenliliği onaylanmıştır. Bu, kardiyovasküler ölümde hiçbir fark olmaksızın, ölümcül olmayan inme ve ölümcül olmayan miyokard enfarktüsün oranında bir azalmadan kaynaklanmıştır (bkz. Şekil 9)



Şekil 9: Kompozit sonucun ilk ortaya çıkışına kadar geçen zamanın Kaplan-Maier grafiği: Kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya ölümcül olmayan inme (SUSTAIN 6)

STEP-HFpEF ve STEP-HFpEF-DM: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olan ve olmayan tip 2 diyabetli hastalarda fonksiyonel sonuç çalışmaları

İki adet 52 haftalık çift kör klinik çalışmada, obeziteye bağlı kalp yetmezliği olan ve ejeksiyon fraksiyonu korunmuş (STEP-HFpEF) 529 hasta ve obeziteye bağlı HFpEF ve tip 2 diyabeti olan (STEP-HFpEF-DM) 616 hasta, standart bakım tedavisine ek olarak haftada bir kez 2,4 mg semaglutid veya plasebo ile tedavi edilmek üzere rastgele gruplara ayrılmıştır.

Başlangıçta, STEP HFpEF ve STEP HFpEF-DM çalışmalarında hastaların sırasıyla %66,2 ve %70,6'sı New York Kalp Birliği (NYHA) sınıf II, %33,6 ve %29,2'si NYHA sınıf III ve %0,2 ve %0,2'si NYHA sınıf IV olarak sınıflandırılmıştır. Her iki çalışmada da ortalama yaş 68 yıl, ortanca sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) sırasıyla %57 ve %56 ve ortalama VKİ sırasıyla 38,5 kg/m^2 ve 37,9 kg/m^2'dir. STEP-HFpEF çalışmasında kadın katılımcıların oranı %56,1 ve STEP HFpEF-DM çalışmasında kadın katılımcıların oranı %44,3'tür. Arasında yaklaşık %81'i diüretik, yaklaşık %81'i beta bloker, yaklaşık %34'ü anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü ve yaklaşık %45'i anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) olmak üzere hastaların büyük bir kısmı kardiyovasküler ilaçlar kullanmaktadır.

STEP HFpEF-DM çalışmasında hastalar ayrıca %32,8'i sodyum/glukoz kotransporter-2 inhibitörü (SGLT-2i) ve %20,8'i insülin ile tedavi edilmek üzere standart bakım kapsamındaki glukoz düşürücü ilaçlar da kullanmaktadır.

Semaglutid 2,4 mg'ın kalp yetmezliği semptomları üzerindeki tedavi etkisi, semptom (sıklık ve yük) ve fiziksel kısıtlama alanlarını içeren Kansas City Kardiyomiyopati Anketi'nin Klinik Özet Puanı (KCCQ-CSS) kullanılarak değerlendirilmiştir. Puan 0 ile 100 arasında değişmekte olup, daha yüksek puanlar daha iyi sağlık durumunu temsil etmektedir. Semaglutid 2,4 mg'ın 6 Dakikalık Yürüme Mesafesi (6MWD) üzerindeki tedavi etkisi, 6 Dakikalık Yürüme Testi (6MWT) ile değerlendirilmiştir. KCCQ-CSS ve 6MWD'nin başlangıç değerleri, yüksek semptomatik bir popülasyonu yansıtmaktadır.

Her iki çalışmada da semaglutid 2,4 mg ile tedavi, hem KCCQ-CSS hem de 6MWD üzerinde üstün bir etkiyle sonuçlanmıştır (Tablo 11). Hem kalp yetmezliği semptomlarında hem de fiziksel fonksiyonda faydalar görülmüştür.

Tablo 11 İki 52 haftalık randomize çalışmadan (STEP-HFpEF ve STEP-HFpEF-DM) elde edilen 6MWD, KCCQ-CSS ve vücut ağırlığı sonuçları

	STEP-HFpEF		**STEP-HFpEF-DM**	
-	**Semaglutid 2,4 mg**	**Plasebo**	**Semaglutid 2,4 mg**	**Plasebo**
Tam analiz seti (N)	263	266	310	306
KCCQ-CSS (skor)				
Başlangıç (ortalama)[1]	57,9	55,5	58,8	56,4
Başlangıca göre değişim[2]	16,6	8,7	13,7	6,4
Plaseboya göre fark[2] [%95 GA]	7,8 [4,8; 10,9]		7,3 [4,1; 10,4]	
Anlamlı değişiklik yaşayan hastaların yüzdesi (%) [3]	43,2	32,5	42,7	30,5
6MWD (metre)				
Başlangıç (mean)[1]	319,6	314,6	279,7	276,7
Başlangıca göre değişim[2]	21,5	1,2	12,7	-1,6
Plaseboya göre fark[2] [%95 GA]	20,3 [8,6; 32,1]		14,3 [3,7; 24,9]	
Anlamlı değişiklik gösteren hastaların yüzdesi (%) [4]	47,9	34,7	43,8	30,6
Vücut ağırlığı				
Başlangıç (kg)[1]	108,3	108,4	106,4	105,2
Başlangıca göre değişim[2] (%)	-13,3	-2,6	-9,8	-3,4
Plaseboya göre fark[2] [%95 GA]	-10,7 [-11,9; -9,4]		-6,4 [-7,6; -5,2]	

1 Gözlemlenen ortalama.
2 Çoklu atama yöntemi kullanılarak ANCOVA modeli ile tahmin edilmiştir; KCCQ ve 6MWD için ayrıca, randomize tedavinin kesilmesi veya diğer obezite karşıtı ilaçların veya bariatrik cerrahinin başlatılması dikkate alınmaksızın tüm verilere dayalı bileşik atama yöntemi kullanılmıştır.
3 STEP-HFpEF çalışması için 17,2 puan ve STEP-HFpEF-DM çalışması için 16,3 puanlık anlamlı hasta içi değişim eşiği (Hasta Genel Durum İzleniminde (PGI-S) 1 kategorilik iyileşmeye dayalı bir çapa tabanlı yöntem kullanılarak elde edilmiştir). Yüzdeler, ziyaret sırasında gözlemi olan deneklere dayanmaktadır.
4 STEP-HFpEF çalışması için 22,1 metre ve STEP-HFpEF-DM çalışması için 25,6 metrelik anlamlı hasta içi değişim eşiği (Hasta Genel Değişim İzleniminde (PGI-C) "orta derecede daha iyi"ye dayalı bir çapa tabanlı yöntem kullanılarak elde edilmiştir). Yüzde oranları, ziyaret sırasında gözlem yapılan deneklere dayanmaktadır.

Semaglutidin plaseboya göre sağladığı tedavi faydası, yaş, cinsiyet, VKİ, ırk, etnik köken, bölge, sistolik kan basıncı (SBP), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ve eşlik eden kalp yetmezliği tedavisi ile tanımlanan tüm alt popülasyonlarda tutarlıdır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Doğal GLP-1 ile karşılaştırıldığında, semaglutidin yaklaşık 1 haftalık uzun bir yarılanma ömrü vardır ve bu da onu haftada bir kez subkütan uygulamaya uygun hale getirmektedir. Protraksiyonun ana mekanizması, renal klirens azalma ve metabolik bozunmaya karşı koruma sağlayan albümin bağlanmasıdır. Ayrıca semaglutid, DPP-4 enzimi tarafından bozunmaya karşı stabilize edilmektedir.

Emilim:
Hastaların %90'ının 51 nmol/L ila 110 nmol/L ve 164 nmol/L ile 332 nmol/L arasında ortalama konsantrasyona sahip olduğu faz 3a çalışmalardan elde edilen verilere dayalı olarak, subkutan olarak uygulanan semaglutid devam dozunun ardından semaglutid ortalama kararlı durum konsantrasyonu, aşırı kilolu (VKİ ≥27 kg/m^2 ila <30 kg/m^2) veya obez (VKİ ≥30 kg/m^2) hastalarda 2,4 mg ve 7,2 mg semaglutid idame dozlarının s.c. uygulamasından sonra, sırasıyla yaklaşık 75 nmol/L ve 236 nmol/L olmuştur. Semaglutidin kararlı durum maruziyeti, haftada bir kez 0,25 mg'dan 7,2 mg'a kadar olan dozlarla orantılı olarak artmıştır. 72. haftaya kadar değerlendirildiğinde kararlı durum maruziyeti zamanla stabil kalmıştır. Subkutan semaglutid karın, uyluk veya üst kola uygulandığında benzer maruziyetler elde edilmiştir. Semaglutidin mutlak biyoyararlanımı %89 olmuştur.

Dağılım:
Aşırı kilolu veya obezitesi olan hastalarda s.c. uygulamayı takiben semaglutidin ortalama dağılım hacmi yaklaşık 12,4 L olmuştur. Semaglutid geniş ölçüde plazma albüminine bağlanmaktadır (>%99).

Metabolizma:
Nötr endopeptidaz (NEP) enzimi aktif metabolik enzimlerden birisi olarak tanımlanmıştır.

Biyotransformasyon:
Atılımdan önce semaglutid, peptit omurgasının proteolitik bölünmesi ve yağ asidi yan zincirinin ardışık beta oksidasyonu yoluyla geniş ölçüde metabolize olur.

Eliminasyon:
Semaglutid ile ilgili materyalin başlıca atılım yolları idrar ve feçestir. Emilen dozun yaklaşık %3'ü sağlam semaglutid olarak idrarla atılmıştır.

Aşırı kilolu (VKİ ≥27 kg/m^2 ila <30 kg/m^2) veya obezitesi olan (VKİ ≥30 kg/m^2) hastalarda semaglutidin klirensi yaklaşık 0,05 L/saat olmuştur. Yaklaşık 1 haftalık bir eliminasyon yarı ömrü ile semaglutid, 2,4 mg'lık son dozdan sonra yaklaşık 7 hafta boyunca dolaşımda kalır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Semaglutid maruziyeti, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg, 2,4 mg'lık dozlar için doz orantılı bir şekilde artmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon (≥65 yaş):

18-86 yaş arası hastaları kapsayan faz 3 çalışmalarından elde edilen verilere dayanarak yaşın semaglutidin farmakokinetiği üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır.

Cinsiyet, ırk ve etnik köken :
Faz 3a çalışmalarından elde edilen verilere dayanarak, cinsiyet, ırk (Beyaz, Siyah veya Afrika-Amerikan, Asya) ve etnik köken (Hispanik veya Latin, Hispanik olmayan ve Latin olmayan) semaglutidin farmakokinetiği üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır.

Vücut ağırlığı:
Vücut ağırlığı, semaglutide maruziyet üzerinde bir etkiye sahip olmuştur. Daha yüksek vücut ağırlığı, daha düşük maruziyet ile; bireyler arasındaki vücut ağırlığındaki %20'lik fark, maruziyette yaklaşık %18'lik bir farkla sonuçlanacak şekilde ilişkilendirilmiştir. Haftada bir 2,4 mg ve 7,2 mg olan semaglutid dozu, klinik çalışmalarda maruziyet yanıtı için değerlendirilen 54,4-251,2 kg vücut ağırlığı aralığında yeterli sistemik maruziyet sağlamıştır.

Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği, semaglutidin farmakokinetiğini klinik olarak anlamlı bir şekilde etkilememiştir. Bu, normal böbrek fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında, farklı derecelerde (hafif, orta, şiddetli veya diyaliz hastaları) böbrek yetmezliği olan hastalarda 0,5 mg'lık tek doz semaglutid ile gösterilmiştir. Bu ayrıca, faz 3a çalışmalarından elde edilen verilere dayalı olarak, aşırı kilolu (VKİ $\geq$27 kg/m^2 ila <30 kg/m^2) veya obezitesi olan (VKİ $\geq$ 30 kg/m^2) ve hafif ila orta derece böbrek yetmezliği olan hastalar için de gösterilmiştir.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliğinin semaglutide maruziyet üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. Semaglutidin farmakokinetiği, tek doz 0,5 mg semaglutid ile yapılan bir çalışmada, farklı derecelerde (hafif, orta, şiddetli) karaciğer yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmiş ve normal karaciğer fonksiyonuna sahip hastalarla karşılaştırılmıştır.

Prediyabet ve diyabet:
Prediyabet ve diyabetin, faz 3 çalışmalarından elde edilen verilere göre semaglutide maruz kalma üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır.

İmmünojenisite:
Semaglutid ile tedavi edildiğinde anti-semaglutid antikorlarının gelişimi sıklıkla meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8) ve yanıtın semaglutid farmakokinetiğini etkilediği görülmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, yinelenen doz toksisitesi veya genotoksisiteye ilişkin konvansiyonel çalışmalara dayanan klinik öncesi veriler, insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Kemirgenlerde gözlenen öldürücü olmayan tiroid C-hücresi tümörleri, GLP-1 reseptör agonistleri için bir sınıf etkisidir. Sıçanlarda ve farelerde yapılan 2 yıllık karsinojenisite çalışmalarında semaglutid, klinik olarak anlamlı maruziyetlerde tiroid C-hücre tümörlerine neden olmuştur. Tedaviye bağlı başka tümörler gözlenmemiştir. Kemirgen C-hücresi tümörlerine, kemirgenlerin özellikle duyarlı olduğu, genotoksik olmayan, spesifik GLP-1 reseptörü aracılı bir mekanizma neden olmaktadır. İnsanlarla ilişkisi düşük kabul edilir, ancak tamamen dışlanamaz.

Sıçanlarda yapılan fertilite çalışmalarında semaglutid, çiftleşme performansını veya erkek fertilitesini etkilememiştir. Dişi sıçanlarda, maternal vücut ağırlığı kaybıyla ilişkili dozlarda östrus siklusu uzunluğunda bir artış ve *korpus lutea*'da (ovulasyonlarda) küçük bir azalma gözlenmiştir.

Sıçanlarda yapılan embriyo-fetal gelişim çalışmalarında, semaglutid klinik olarak ilgili maruziyetlerin altında embriyotoksisiteye neden olmuştur. Semaglutid, maternal vücut ağırlığında belirgin azalmalara ve embriyonik sağkalım ve büyümede azalmalara neden olmuştur. Fetüslerde, uzun kemikler, kaburgalar, omurlar, kuyruk, kan damarları ve beyin karıncıkları üzerindeki etkiler de dahil olmak üzere majör iskelet ve viseral malformasyonlar gözlenmiştir. Mekanistik değerlendirmeler, embriyotoksisitenin, sıçan yolk (yumurta) kesesi boyunca embriyonun beslenmesinde GLP-1 reseptörünün aracılık ettiği bir bozunma içerdiğini göstermiştir. Yolk kesesi anatomisi ve işlevindeki tür farklılıklarından ve insan dışı primatların yolk kesesinde GLP-1 reseptörü ekspresyonu olmaması nedeniyle, bu mekanizmanın insanlarla ilgili olmasının olası olmadığı düşünülmektedir. Ancak, semaglutidin fetüs üzerindeki doğrudan etkisi göz ardı edilemez.

Tavşanlarda ve sinomolgus maymunlarında yapılan gelişimsel toksisite çalışmalarında, klinik olarak ilgili maruziyetlerde gebelik kaybında artış ve fetal anormalliklerin insidansında hafif artış gözlenmiştir. Bulgular, %16'ya varan belirgin maternal vücut ağırlığı kaybıyla tutarlılık göstermektedir. Bu etkilerin, GLP-1'in doğrudan etkisi olarak azalan maternal besin tüketimi ile ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir.

Sinomolgus maymunlarında postnatal büyüme ve gelişme değerlendirilmiştir. Yavrular doğumda biraz daha küçük olmuş ancak emzirme döneminde iyileşmişlerdir.

Juvenil sıçanlarda, semaglutid hem erkek hem de dişi hayvanlarda cinsel olgunlaşmanın gecikmesine neden olmuştur. Bu gecikmelerin her iki cinsiyetin doğurganlığı (fertilite) ve üreme kapasitesi üzerinde veya dişilerin gebeliği sürdürme yetenekleri üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır.

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 bulunmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Kullanımdan önce: 36 ay

İlk kullanımdan sonra: 6 hafta. 30°C'nin altında veya buzdolabında (2°C ila 8°C) saklayınız.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2°C ila 8°C) saklayınız. Dondurucu kısımdan uzak tutunuz.
POVİZTRA®'yı dondurmayınız ve donmuşsa kullanmayınız.

İlk kullanımdan sonra:
30°C'nin altında veya buzdolabında (2°C ila 8°C) saklayınız.
Kalemi ışıktan korumak için kullanılmadığı zaman kalem kapağını kapalı tutunuz.

Her enjeksiyondan sonra daima enjeksiyon iğnesini çıkarınız ve kalemi iğne takılı olmadan saklayınız.
Bu durum, tıkalı iğneleri, kontaminasyonu, enfeksiyonu, solüsyon sızıntısını ve yanlış dozlamayı önleyebilir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

3 mL cam kartuş (tip I cam), bir ucunda kauçuk piston (klorobütil) ve diğer ucunda lamine kauçuk levha (bromobutil/poliizopren) yerleştirilmiş alüminyum kapak ile kapatılmıştır. Kartuş, polipropilen, polioksimetilen, polikarbonat ve akrilonitril bütadien stirenden yapılmış tek kullanımlık önceden doldurulmuş bir kaleme monte edilmiştir.

Ambalaj boyutları:
1 kullanıma hazır kalem ve 4 tek kullanımlık NovoFine Plus iğne.

Tüm ambalaj boyutları pazarda olmayabilir.

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

Hastalara, her enjeksiyondan sonra enjeksiyon iğnesini yerel gerekliliklere uygun olarak imha etmeleri ve POVİZTRA® kalemini bir enjeksiyon iğnesi takılı olmadan saklamaları tavsiye edilmelidir. Bu, tıkalı iğneleri, kontaminasyonu, enfeksiyonu, solüsyon sızıntısını ve yanlış dozlamayı önleyebilir.

Kalem sadece tek bir kişinin kullanımı içindir.

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

POVİZTRA® berrak ve renksiz görünümde değilse kullanılmamalıdır.
Kalem eğer donmuş ise kullanılmamalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Nordyra İlaç Tic. Ltd. Şti.
Beşiktaş / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2026/430

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.11.2026
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-