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. Bkz. Bölüm 4.8 advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RYBELSUS® 7 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Semaglutid 7 mg

Her tablet 7 mg semaglutid* içerir.

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

Yardımcı maddeler:
Her tablet 23 mg sodyum içerir.

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz ila açık sarı renkte, bir yüzeyinde "7" ve diğer yüzeyinde "novo" yazan oval şekilli tablet (7,5 mm x 13,5 mm).

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

RYBELSUS®, yeterli düzeyde kontrol altında tutulamayan Tip 2 diabetes mellitusu olan erişkinlerin tedavisinde glisemik kontrolünü iyileştirmek için 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

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Pozoloji
Başlangıç bir ay boyunca günde bir kez 3 mg semaglutid'dir. Doz, bir ay sonra günde bir kez 7 mg idame dozuna çıkarılmalıdır. Günde bir kez 7 mg dozla en az bir ay sonra, doz glisemik kontrolü daha fazla iyileştirmek için günde bir kez 14 mg idame dozuna arttırılabilir.

Önerilen maksimum günlük tek semaglutid dozu 14 mg'dır. 14 mg'lık bir dozun etkisini elde etmek için iki adet 7 mg'lık tablet alınması araştırılmamıştır ve bu nedenle tavsiye edilmemektedir.

Oral ve subkutan (s.c.) semaglutid arasında geçiş yapılmasına ilişkin bilgi için bkz. Bölüm 5.2.

RYBELSUS®, metformin ve/veya bir sodyum-glukoz ko-transporter-2 inhibitörü (SGLT2i) veya tiazolidindion ile kombinasyon halinde kullanıldığında, mevcut metformin ve/veya SGLT2i veya tiazolidindion dozuna devam edilebilir.

RYBELSUS® bir sülfonilüre veya insülin ile kombinasyon halinde kullanıldığında, hipoglisemi riskini azaltmak için sülfonilüre veya insülin dozunda bir azaltım yapılması düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

RYBELSUS® dozunu ayarlamak için hastanın kendi kendine kan glukozu takibine gerek yoktur. Özellikle RYBELSUS® tedavisi başlandığında ve insülin dozu azaltıldığında, sülfonilüre ve insülin dozunu ayarlamak için hastanın kendi kendine kan glukoz ölçümleri yapması gerekmektedir. İnsülinin azaltılması için aşamalı bir yaklaşım önerilmektedir.

Kaçırılan doz
Bir dozun alınması unutulursa, unutulan doz atlanmalı ve bir sonraki doz ertesi gün alınmalıdır.

Uygulama şekli:

RYBELSUS®, günde bir kez ağızdan kullanılan bir tablettir.

- RYBELSUS®, günün herhangi bir saatinde aç karnına alınmalıdır.
- RYBELSUS®, bir yudum suyla (120 ml'ye eşdeğer yarım bardak su) bütün olarak yutulmalıdır. Semaglutidin emilimini etkileyip etkilemediği bilinmediği için tabletler bölünmemeli, ezilmemeli veya çiğnenmemelidir.
- RYBELSUS® aldıktan sonra hastalar yemek yemeden veya bir şey içmeden veya ağızdan alınan diğer ilaçları almadan önce en az 30 dakika beklemelidir. 30 dakikadan az beklenmesi semaglutidin emilimini azaltır (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2).

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 RYBELSUS® 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 RYBELSUS® ile tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon*:*
18 yaşın altındaki ergenlerde ve çocuklarda RYBELSUS®'un güvenlilik ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşa göre doz ayarlamasına gerekli değildir. 75 yaş ve üzeri 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

Genel
RYBELSUS®, diyabetik ketoasidozun tedavisinde kullanılmamalıdır.

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

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

Bariatrik cerrahisi uygulanan hastalarda semaglutide ilişkin terapötik deneyim yoktur.

Genel anestezi veya derin sedasyonla birlikte 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 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, gastrointestinal advers reaksiyonlarla ilişkili olabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaların tedavisinde bu durum dikkate alınmalıdır, çünkü bulantı, kusma ve ishal; nadir durumlarda böbrek fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilen dehidratasyona neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8).
.

Semaglutid ile tedavi edilen hastalara, gastrointestinal yan etkilerle ilişkili potansiyel dehidrasyon riski hakkında bilgi verilmeli ve sıvı azalmasını önlemek için önlemler almaları bildirilmelidir.

Akut pankreatit
GLP-1 reseptör agonistlerinin kullanılmasıyla akut pankreatit gözlenmiştir. Hastalar, akut pankreatitin karakteristik semptomları hakkında bilgilendirilmelidir. Pankreatit şüphesi varsa, semaglutid kesilmelidir; doğrulanırsa semaglutide yeniden başlanmamalıdır.

Hipoglisemi
Bir sülfonilüre veya insülin ile kombinasyon halinde semaglutid ile tedavi edilen hastalarda hipoglisemi riski artabilir (bkz. Bölüm 4.8). Semaglutid tedavisi başladığında sülfonilüre veya insülin dozunun düşürülmesiyle hipoglisemi riski azaltılabilir (bkz. Bölüm 4.2).

Diyabetik retinopati
İnsülin ve s.c. semaglutid ile tedavi edilen diyabetik retinopatisi olan hastalarda, diyabetik retinopati komplikasyonlarının gelişme riskinin arttığı gözlenmiştir; bu, oral yoldan uygulanan semaglutid için de göz ardı edilemeyecek bir risktir (bkz. Bölüm 4.8'deki veriler). Diyabetik retinopatili hastalarda semaglutid kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

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

Uzun süreli glisemik kontrol, diyabetik retinopati riskini azaltır.

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).

Gastroparezi hastaları
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).

Tedavi yanıtı
Semaglutidin optimal etkisi için doz rejimine uyulması önerilmektedir. Semaglutid ile tedavi yanıtı beklenenden düşükse, tedaviyi uygulayan hekim, semaglutidin emiliminin oldukça değişken olduğunun ve minimum düzeyde olabileceğinin (hastaların % 2-4'ünün maruz kalmayacağının) ve semaglutidin mutlak biyoyararlanımının düşük olduğunun farkında olmalıdır.

Sodyum içeriği
Bu tıbbi ürün, tablet başına 23 mg sodyum içerir ve bu da bir yetişkin için Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen günlük maksimum 2 g olan sodyum alımının %1'ine eşdeğerdir.

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 etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Semaglutid, diğer oral tıbbi ürünlerin emilimini etkileyebilecek şekilde mide boşalmasını geciktirir.

Semaglutidin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri

Tiroksin
Toplam tiroksin maruziyeti (AUC) (endojen seviyeler için ayarlanmış), tek bir levotiroksin dozunun uygulanması takiben % 33 artmıştır. Maksimum maruziyet (C_{maks}) değişmemiştir. Hastalar levotiroksin ile aynı zamanda semaglutid ile tedavi edilirken tiroid parametrelerinin izlenmesi düşünülmelidir.

Varfarin ve diğer kumarin türevleri
Semaglutid, tek doz varfarin sonrasında R- ve S-varfarinin genel maruziyetini veya C_{maks}'ını değiştirmemiştir ve uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) ile ölçüldüğü 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. 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.

Rosuvastatin
Semaglutid ile birlikte uygulandığında rosuvastatinin AUC değeri % 41 [% 90 GA: 24; 60] artmıştır. Rosuvastatinin geniş terapötik indeksine dayalı olarak, maruziyetteki değişikliklerin boyutunun klinik olarak anlamlı olmadığı kabul edilmiştir.

Digoksin, oral kontraseptifler, metformin, furosemid
Semaglutid ile eşzamanlı uygulandığında digoksin, oral kontraseptifler (etinilestradiol ve levonorgestrel içeren), metformin veya furosemidin AUC veya C_{maks} değerlerinde klinik olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

Biyoyararlanımı çok düşük (F:% 1) ilaçlarla etkileşimler değerlendirilmemiştir.

Diğer tıbbi ürünlerin semaglutid üzerindeki etkileri

Omeprazol
Omeprazol ile birlikte alındığında semaglutidin AUC veya C_{maks} değerlerinde klinik olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

Diğer beş tablet ile birlikte uygulanan semaglutidin farmakokinetiğini araştıran bir çalışmada, semaglutidin AUC değeri % 34 ve C_{maks} değerleri % 32 azalmıştır. Bu da aynı zamanda birlikte uygulandığında midede birden fazla tabletin varlığının, semaglutidin emilimini etkilediğini göstermektedir. Semaglutid uygulandıktan sonra, hastalar diğer oral tıbbi ürünleri almadan önce 30 dakika beklemelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:
RYBELSUS® ile herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi C'dir.

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

Gebelik dönemi
RYBELSUS®'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Bu nedenle, gebelik sırasında RYBELSUS® kullanılmamalıdır. Bir hasta gebe kalmak isterse veya gebelik oluşursa, RYBELSUS® kesilmelidir. RYBELSUS®, yarılanma ömrü uzun olduğu için planlanan bir gebelikten en az iki ay önce kesilmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

Laktasyon dönemi
Emziren kadınların anne sütünde ölçülebilir semaglutid konsantrasyonu bulunmamıştır. Salkaprozat sodyum anne sütünde mevcuttu ve bazı metabolitleri düşük konsantrasyonlarda anne sütüne geçmiştir.Anne sütüyle beslenen bir çocuk için risk göz ardı edilemeyeceği için RYBELSUS® 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 ovülasyon 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. Ancak baş dönmesi esas olarak doz artırımı sırasında yaşanabilir. Baş dönmesi meydana gelirse araç veya makine kullanımı dikkatli yapılmalıdır. 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

10 adet faz 3a çalışmada 5707 hasta, tek başına veya diğer glikoz düşürücü tıbbi ürünlerle kombinasyon halinde semaglutide maruz kalmıştır. Tedavi süresi 26 hafta ile 78 hafta arasında

değişmiştir. Klinik çalışmalarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar bulantı (çok yaygın), diyare (çok yaygın) ve kusma (yaygın) dahil olmak üzere gastrointestinal bozukluklar olmuştur.

Advers olayların tablolanmış listesi
Tablo 1, tüm faz 3a çalışmalarında (Bölüm 5.1'de daha ayrıntılı olarak açıklanmıştır) ve pazarlama sonrası raporlamalarda tip 2 diabetes mellituslu hastalarda tespit edilen advers reaksiyonları listelemektedir (Bölüm 5.1'de daha ayrıntılı olarak açıklanmıştır). Advers reaksiyonların sıklıkları (diyabetik retinopati komplikasyonları hariç, Tablo 1'deki dipnota bakınız), kardiyovasküler sonuçlar çalışması hariç olmak üzere birleştirilen faz 3a çalışmalarının verilerine dayanmaktadır.

Reaksiyonlar aşağıda sistem organ sınıfına ve mutlak sıklığa göre listelenmiştir. Sıklıklar 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) ve çok seyrek: (<1/10.000). Her bir sıklık gruplamasında, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

Tablo 1 Kontrollü Faz 3a çalışmalardan elde edilen advers reaksiyonlar

MedRA sistem organ sınıfı	**Çok yaygın**	**Yaygın**	**Yaygın olmayan**	**Seyrek**	**Çok seyrek**	**Bilinmiyor**
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Aşırı duyarlılık[c]	Anafilaktik reaksiyon		
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	İnsülin veya sülfonilüre ile birlikte kullanıldığında hipoglisemi[a]	Diğer anti-diyabetik ilaçlar ile birlikte kullanıldığında hipoglisemi[a] İştah azalması				
Sinir sistemi hastalıkları		Baş dönmesi Dizestezi[e] Baş ağrısı	Disguzi			
Göz hastalıkları		Diyabetik retinopati komplikasyonları[b]			Arteritik olmayan ön iskemik optik nöropati (NAION)	
Kardiyak hastalıklar			Kalp hızında artış			
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı Diyare	Kusma Karın ağrısı Karında şişlik Kabızlık Hazımsızlık Gastrit	Geğirme Gecikmiş gastrik boşalma	Akut pankreatit		Bağırsak obstrüksiyonu[d,f]

		Gastroözofageal reflü hastalığı Flatulans				
Hepatobiliyer hastalıklar			Kolelitiazis			
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi durumları		Yorgunluk				
Araştırmalar		Lipaz artışı Amilaz artışı	Kilo kaybı			

[a)] Kan şekeri <3 mmol/L veya <54 mg/dL olarak tanımlanan hipoglisemi
[b)] Diyabetik retinopati komplikasyonları, retina fotokoagülasyonu, intravitreal ajanlarla tedavi, vitröz kanama ve diyabetle ilişkili körlüğün (yaygın olmayan) bir bileşimidir. Sıklık, s.c. semaglutid ile yapılan kardiyovasküler çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır, ancak tespit edilen diyabetik retinopati komplikasyonları riskinin RYBELSUS® için de geçerli olduğu göz ardı edilemez.
[c)] Döküntü ve kaşıntı gibi aşırı duyarlılık (hipersensivite) ile ilişkili advers olayları da kapsayan ortak terimdir.
[d)] Pazarlama sonrası raporlardan elde edilmiştir.
[e)] Faz 3a çalışmalarında RYBELSUS® 3 mg, 7 mg ve 14 mg ile disestezi olaylarında dengesizlik gözlenmemiştir, ancak pazarlama sonrası deneyimde olaylar bildirilmiştir.
[f)] 'Bağırsak tıkanıklığı', 'ileus' ve 'ince bağırsak tıkanıklığı' tercih edilen terimlerini kapsayan ortak terimdir.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Hipoglisemi
Şiddetli hipoglisemi ağırlıklı olarak semaglutid bir sülfonilüre (deneklerin % 0,1'i; <0,001 olay/hasta yılı) veya insülin (deneklerin % 1,1'i; <0,013 olay/hasta yılı) ile birlikte kullanıldığında gözlenmiştir. Sülfonilüre dışındaki oral antidiyabetiklerle kombinasyon halinde semaglutid ile birkaç atak (deneklerin % 0,1'i; <0,001 olay/hasta yılı) gözlenmiştir.

Gastrointestinal advers reaksiyonlar
Semaglutid ile tedavi edildiklerinde hastaların % 15'inde bulantı, % 10'unda diyare ve % 7'sinde kusma meydana gelmiştir. Olayların çoğu hafif ve orta şiddette ve kısa süreli olmuştur. Olaylar, deneklerin % 4'ünde tedavinin kesilmesine neden olmuştur. Olaylar en sık tedavinin ilk aylarında bildirilmiştir.

Gastroparezisi olan hastalar semaglutid ile tedavi edildiklerinde daha ciddi veya şiddetli gastrointestinal etkiler yaşayabilirler.

Faz 3a çalışmalarında, semaglutid (<% 0,1) ve karşılaştırıcı (% 0,2) alan hastalarda değerlendirme ile doğrulanan akut pankreatit bildirilmiştir. Kardiyovasküler sonuçlar çalışmasında (PIONEER 6), değerlendirme ile doğrulanan akut pankreatit sıklığı semaglutid için % 0,1 ve plasebo için % 0,2 olmuştur (bkz. Bölüm 4.4.) Faz 3b kardiyovasküler sonuçlar

çalışmasında (SOUL), adjudikasyon ile doğrulanan akut pankreatit sıklığı semaglutid için %0,4 ve plasebo için %0,4 olarak bulunmuştur.

Diyabetik retinopati komplikasyonları
S.c. semaglutid ile yapılan 2 yıllık bir klinik çalışma, yüksek kardiyovasküler risk taşıyan, uzun süredir diyabetli ve kan şekeri kötü kontrol edilen tip 2 diyabetli 3297 hastayı incelemiştir. Bu çalışmada, plasebo (% 1,8) ile karşılaştırıldığında s.c. semaglutid ile tedavi edilen daha fazla hastada (% 3) diyabetik retinopati komplikasyonu meydana gelmiştir. Bu, insülin ile tedavi edilen, diyabetik retinopatisi olduğu bilinen hastalarda gözlenmiştir. Tedavi farkı erken ortaya çıkmış ve çalışma boyunca devam etmiştir. Diyabetik retinopati komplikasyonunun sistematik değerlendirmesi, yalnızca s.c. semaglutid ile yapılan kardiyovasküler sonuçlar çalışmasında gerçekleştirilmiştir. Tip 2 diyabetli 6352 hastayı içeren, 18 aya kadar süren RYBELSUS® ile yapılan klinik çalışmalarda, semaglutid (% 4,2) ve karşılaştırıcılar (% 3,8) ile tedavi edilen deneklerde diyabetik retinopati ile ilgili advers olaylar benzer oranlarda bildirilmiştir.

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 10.000 kişi-yıllık tedavi başına yaklaşık bir ek vakaya karşılık geldiğini göstermektedir.

İmmünojenisite
Proteinler veya peptitler içeren tıbbi ürünlerin potansiyel immünojenik özellikleriyle tutarlı olarak, hastalar semaglutid ile tedaviyi takiben antikorlar geliştirebilir. Başlangıçtan sonra herhangi bir zaman noktasında anti-semaglutid antikorları için testi pozitif olan deneklerin oranı düşük olmuş (% 0,5) ve çalışmanın sonunda hiçbir denek, endojen GLP-1 üzerinde nötralize edici etkiye sahip anti-semaglutid antikorları bulunmamıştır.

Kalp hızında artış
GLP-1 reseptör agonistleri ile kalp hızında artış gözlenmiştir. Faz 3a çalışmalarda, RYBELSUS® ile tedavi edilen hastalarda başlangıçta 69 ila 76 arasında olan kalp hızında ortalama 0 ila 4 atım/dakikada (bpm) arasında değişiklikler gözlenmiştir.

Disestezi
Parestezi, cilt ağrısı, hassas cilt, disestezi ve yanma hissi gibi değişmiş cilt duyusu ile ilişkili klinik tabloya bağlı olaylar, oral semaglutid 25 mg ve 50 mg ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %2,1'inde ve %5,2'sinde bildirilmiştir. Olaylar hafif ila orta şiddetteydi ve hastaların çoğu tedaviye devam ederken iyileşmiştir.

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; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalardaki semaglutid ile doz aşımı etkileri gastrointestinal bozukluklarla ilişkili olabilir. Doz aşımı durumunda, hastanın klinik belirti ve bulgularına göre uygun destekleyici tedaviye başlanmalıdır. Semaglutidin yaklaşık 1 haftalık uzun yarılanma ömrü dikkate alınarak

semptomların uzun süreli gözlemlenmesi ve tedavisi gerekli olabilir (bkz. Bölüm 5.2). Semaglutidin doz aşımına karşı spesifik bir antidot yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diyabette kullanılan ilaçlar, İnsülin haricindeki kan şekerini düşüren ilaçlar, Glukagon-benzeri peptit-1 (GLP-1) analogları
ATC kodu: A10BJ06

Etki mekanizması:
Semaglutid, insan GLP-1'ine % 94 diziliş homolojisi olan 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, glikoz ve iştah regülasyonunda ve kardiyovasküler sistemde birden fazla etkiye sahip olan fizyolojik bir hormondur. Glikoz düşürücü ve iştah üzerine etkileri özellikle pankreas ve beyindeki GLP-1 reseptörleri aracılığı ile gerçekleştirilir.

Semaglutid, kan glikozu yüksek olduğunda insülin sekresyonunu uyararak ve glukagon sekresyonunu azaltarak glikoz bağımlı bir şekilde kan glikozunu azaltır. Kan glikozunu azaltma mekanizması, tokluk fazında erken gastrik boşalmada ufak bir gecikmeyi de kapsar. Hipoglisemi sırasında, semaglutid insülin sekresyonunu azaltır ve glukagon sekresyonunu bozmaz. Semaglutidin mekanizması, uygulama yolundan bağımsızdır.

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

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

Semaglutidin kardiyovasküler risk azaltımındaki etki mekanizması büyük oranda çok faktörlüdür ve kısmen HbA1c'deki azalma ve kan basıncı ve vücut ağırlığındaki azalma, lipid profili ve böbrek fonksiyonundaki iyileşmeler ve hsCRP'deki azalmalarla gösterilen anti-inflamatuar etkiler gibi bilinen kardiyo-böbrek-metabolik risk faktörleri üzerindeki etkilerle yönlendirilir. Kardiyovasküler risk azaltımının kesin mekanizması henüz belirlenmemiştir.

Farmakodinamik etkiler:
Oral yoldan uygulanan semaglutid ile 12 haftalık tedaviden sonra aşağıda açıklanan farmakodinamik değerlendirmeler gerçekleştirilmiştir.

Açlık ve tokluk glikozu
Semaglutid, açlık ve tokluk glikoz konsantrasyonlarını azaltır. Tip 2 diyabetli hastalarda, semaglutid ile tedavi, plaseboya kıyasla açlık glikoz konsantrasyonunda % 22'lik [13; 30] ve tokluk glikoz konsantrasyonunda % 29'luk [19; 37] düşüş sağlamıştır.

Glukagon sekresyonu
Semaglutid, tokluk glukagon konsantrasyonlarını düşürür. Tip 2 diyabetli hastalarda, semaglutid plasebo ile karşılaştırıldığında glukagonda şu şekilde oransal azalmalar ile sonuçlanmıştır: Yemek sonrası % 29'luk glukagon yanıtı [15; 41].

Mide boşalması
Semaglutid yemek sonrası erken mide boşalmasında küçük bir gecikmeye neden olur ve yemekten sonraki ilk saat içinde parasetamol maruziyeti ($AUC_{0-1\ saat}$) % 31 [13; 46] azalır, böylece yemek sonrası glikozun dolaşıma girme hızı yavaşlar.

Açlık ve yemek sonrası lipitler
Plasebo ile karşılaştırıldığında semaglutid, açlık trigliserid seviyesini ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) kolesterol konsantrasyonlarını sırasıyla % 19 [8; 28] ve % 20 [5; 33] oranında düşürmüştür. Yüksek yağlı bir öğüne yemek sonrası trigliserid ve VLDL kolesterol yanıtı sırasıyla % 24 [9; 36] ve % 21 [7; 32] oranında düşmüştür. ApoB48 hem açlık hem de yemek sonrası durumda sırasıyla % 25 [2; 42] ve % 30 [15; 43] oranında azalmıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik
RYBELSUS®'un etkiliği ve güvenliliği, sekiz global randomize kontrollü faz 3a çalışmasında değerlendirilmiştir. Yedi çalışmada, birincil amaç glisemik etkililiğin değerlendirilmesi olurken; bir çalışmada, birincil amaç kardiyovasküler sonuçların değerlendirilmesi olmuştur.

Çalışmalar, orta derecede böbrek yetmezliği olan 1165 hasta dahil olmak üzere randomize edilen 8842 tip 2 diyabetli hastayı (semaglutid ile tedavi edilen 5169) içermiştir. Hastaların ortalama yaşı 61 olurken (aralık 18 ila 92 yaş), hastaların % 40'ı ≥ 65 yaşı ve % 8'i ≥75 yaşında olmuştur. Semaglutidin etkililiği plasebo veya aktif kontrollerle (sitagliptin, empagliflozin ve liraglutid) karşılaştırılmıştır.

Tip 2 diyabeti olan ve yerleşik kardiyovasküler hastalığı ve/veya kronik böbrek hastalığı bulunan hastalarda, standart tedaviye ek olarak oral semaglutidin majör advers kardiyovasküler olaylar (MACE) riskini plaseboya kıyasla azalttığını göstermek amacıyla 9650 hastayı içeren Faz 3b bir kardiyovasküler sonuçlar çalışması (SOUL) yürütülmüştür.

Semaglutidin etkililiği, başlangıçtaki yaş, cinsiyet, ırk, etnik köken, vücut ağırlığı, VKİ, diyabet süresi, üst gastrointestinal hastalık ve böbrek fonksiyon seviyesinden etkilenmemiştir.

PIONEER 1 - Monoterapi
26 haftalık çift kör çalışmada diyet ve egzersizle yeterli şekilde kontrol edilemeyen tip 2 diyabetli 703 hasta günde bir kez 3 mg semaglutid, 7 mg semaglutid, 14 mg semaglutid veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir.

Tablo 2 Semaglutidi plasebo ile karşılaştıran 26 haftalık monoterapi çalışmasının sonuçları (PIONEER 1)

	7 mg semaglutid	**14 mg semaglutid**	**Plasebo**
Tam analiz seti (N)	175	175	178
HbA_{1c} (%)			
Başlangıç	8	8	7,9
Başlangıça göre değişim[1]	-1,2	-1,4	-0,3
Plaseboya göre fark[1] [% 95 GA]	-0,9 [-1,1; -0,6]*	-1,1 [-1,3; -0,9]*	-
HbA_{1c}<% 7'ye ulaşan hastalar (%)	69§	77§	31
FPG (mmol/L)			

Başlangıç	9	8,8	8,9
Başlangıça göre değişim[1]	-1,5	-1,8	-0,2
Plaseboya göre fark[1] [% 95 GA]	-1,4 [-1,9; -0,8][§]	-1,6 [-2,1; -1,2][§]	-
Vücut ağırlığı (kg)			
Başlangıç	89	88,1	88,6
Başlangıça göre değişim[1]	-2,3	-3,7	-1,4
Plaseboya göre fark[1] [% 95 GA]	-0,9 [-1,9; 0,1][*]	-2,3 [-3,1; -1,5][*]	-

[1] Tedavinin kesilmesinden veya kurtarma ilacının başlatılmasından bağımsız olarak (çoklu atama kullanılan karışım model modeli).
[*] Üstünlük için p<0,001 (ayarlanmamış 2-taraflı), çeşitlilik için kontrol edilmiş.
[§] p<0,05, çeşitlilik için kontrol edilmemiş; "HbA_{1c} <% 7'ye ulaşan hastalarda" odss oranı için p-değeri

PIONEER 2 - Empagliflozine karşı semaglutid, her ikisi de metformin ile kombinasyon halinde
52 haftalık açık etiketli bir çalışmada, 822 tip 2 diyabetli hasta her ikisi de metformin ile kombinasyon halinde günde bir kez 14 mg semaglutid veya günde bir kez 25 mg empagliflozin alacak şekilde randomize edilmiştir.

Tablo 3 Semaglutidi empagliflozin ile karşılaştıran 52 haftalık çalışmanın sonuçları (PIONEER 2)

	14 mg semaglutid	**25 mg empagliflozin**
Tam analiz seti (N)	411	410
26. hafta		
HbA_{1c} (%)		
Başlangıç	8,1	8,1
Başlangıça göre değişim[1]	-1,3	-0,9
Empagliflozine göre fark[1] [% 95 GA]	-0,4 [-0,6; -0,3]*	-
HbA_{1c}<% 7'ye ulaşan hastalar (%)	67[§]	40
FPG (mmol/L)		
Başlangıç	9,5	9,7
Başlangıça göre değişim[1]	-2	-2
Empagliflozine göre fark[1] [% 95 GA]	0 [-0,2; 0,3]	-
Vücut ağırlığı (kg)		
Başlangıç	91,9	91,3
Başlangıça göre değişim[1]	-3,8	-3,7
Empagliflozine göre fark[1] [% 95 GA]	-0,1 [-0,7; 0,5]	-
52. hafta		
HbA_{1c} (%)		
Başlangıça göre değişim[1]	-1,3	-0,9
Empagliflozine göre fark[1] [% 95 GA]	-0,4 [-0,5; -0,3][§]	-
HbA_{1c}<% 7'ye ulaşan hastalar (%)	66[§]	43
Vücut ağırlığı (kg)		
Başlangıça göre değişim[1]	-3,8	-3,6
Empagliflozine göre fark[1] [% 95 GA]	-0,2 [-0,9; 0,5]	-

[1] Tedavinin kesilmesinden veya kurtarma ilacının başlatılmasından bağımsız olarak (çoklu atama kullanılan karışım model modeli).
[*] Üstünlük için p<0,001 (ayarlanmamış 2-taraflı), çeşitlilik için kontrol edilmiş.
[§] p<0,05, çeşitlilik için kontrol edilmemiş; "HbA_{1c} <% 7'ye ulaşan hastalarda" odss oranı için p-değeri

PIONEER 3 - Sitagliptine karşı semaglutid, her ikisi de metformin veya sülfonilüre + metformin ile kombinasyon halinde

78 haftalık bir çift körlü, çift maket çalışmada, 1864 tip 2 diyabetli hasta tümü tek başına metformin ile veya metformin + sülfonilürü ile kombinasyon halinde olmak üzere günde bir kez 3 mg semaglutid, 7 mg semaglutid, 14 mg semaglutide veya 100 mg sitagliptin alacak şekilde randomize edilmiştir. 78 haftalık çalışma süresi boyunca HbA_{1c} ve vücut ağırlığındaki azalmalar idame edilmiştir.

Tablo 4 Semaglutidi sitagliptin ile karşılaştıran 78 haftalık çalışmanın sonuçları (PIONEER 3)

	7 mg semaglutid	**14 mg semaglutid**	**100 mg sitagliptin**
Tam analiz seti (N)	465	465	467
26. hafta			
HbA_{1c} (%)			
Başlangıç	8,4	8,3	8,3
Başlangıça göre değişim[1]	-1	-1,3	-0,8
Sitapliptine göre fark[1] [% 95 GA]	-0,3 [-0,4; -0,1][*]	-0,5 [-0,6; -0,4][*]	-
HbA_{1c}<% 7'ye ulaşan hastalar (%)	44[§]	56[§]	32
FPG (mmol/L)			
Başlangıç	9,4	9,3	9,5
Başlangıça göre değişim[1]	-1,2	-1,7	-0,9
Sitapliptine göre fark[1] [% 95 GA]	-0,3 [-0,6; 0] [§]	-0,8 [-1,1; -0,5] [§]	-
Vücut ağırlığı (kg)			
Başlangıç	91,3	91,2	90,9
Başlangıça göre değişim[1]	-2,2	-3,1	-0,6
Sitapliptine göre fark[1] [% 95 GA]	-1,6 [-2; -1,1][*]	-2,5 [-3; -2][*]	-
78. hafta			
HbA_{1c} (%)			
Başlangıça göre değişim[1]	-0,8	-1,1	-0,7
Sitapliptine göre fark[1] [% 95 GA]	-0,1 [-0,3; 0]	-0,4 [-0,6; -0,3] [§]	-
HbA_{1c}<% 7'ye ulaşan hastalar (%)	39[§]	45[§]	29
FPG (mmol/L)			
Başlangıça göre değişim[1]	-2,7	-3,2	-1
Sitapliptine göre fark[1] [% 95 GA]	-1,7 [-2,3; -1] [§]	-2,1 [-2,8; -1,5] [§]	-

[1] Tedavinin kesilmesinden veya kurtarma ilacının başlatılmasından bağımsız olarak (çoklu atama kullanılan karışım model modeli).

[*] Üstünlük için p<0,001 (ayarlanmamış 2-taraflı), çeşitlilik için kontrol edilmiş.

[§] p<0,05, çeşitlilik için kontrol edilmemiş; "HbA_{1c} < % 7'ye ulaşan hastalarda" odss oranı için p-değeri

PIONEER 4 - Liraglutid ve plaseboya karşı semaglutid, her ikisi de metformin veya metformin + bir SGLT2 ile kombinasyon halinde

52 haftalık bir çift körlü, çift maket çalışmada, 711 tip 2 diyabetli hasta her ikisi de metformin veya metformin + bir SGLT2 ile kombinasyon halinde olmak üzere günde bir kez 14 mg semaglutid, 1,8 mg liraglutid s.c. enjeksiyon veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir.

Tablo 5 Semaglutidi, liraglutid ve plasebo ile karşılaştıran 52 haftalık çalışmanın sonuçları (PIONEER 4)

	14 mg semaglutid	1,8 mg liraglutid	Plasebo
Tam analiz seti (N)	285	284	142
26. hafta			
HbA_{1c} (%)			
Başlangıç	8	8	7,9
Başlangıça göre değişim[1]	-1,2	-1,1	-0,2
Liraglutide göre fark[1] [% 95 GA]	-0,1 [-0,3; 0]	-	-
Plaseboya göre fark[1] [% 95 GA]	-1,1 [-1,2; -0,9]*	-	
HbA_{1c}<% 7'ye ulaşan hastalar (%)	68[§,a]	62	14
FPG (mmol/L)			
Başlangıç	9,3	9,3	9,2
Başlangıça göre değişim[1]	-2	-1,9	-0,4
Liraglutide göre fark[1] [% 95 GA]	-0,1 [-0,4; 0,1]	-	-
Plaseboya göre fark[1] [% 95 GA]	-1.6 [-2; -1,3] [§]	-	
Vücut ağırlığı (kg)			
Başlangıç	92,9	95,5	93,2
Başlangıça göre değişim[1]	-4,4	-3,1	-0,5
Liraglutide göre fark[1] [% 95 GA]	-1,2 [-1,9; -0,6]*	-	-
Plaseboya göre fark[1] [% 95 GA]	-3,8 [-4,7; -3,0]*	-	-
52. hafta			
HbA_{1c} (%)			
Başlangıça göre değişim[1]	-1,2	-0,9	-0,2
Liraglutide göre fark[1] [% 95 GA]	-0,3 [-0,5; -0,1] [§]	-	-
Plaseboya göre fark[1] [% 95 GA]	-1[-1,2; -0,8] [§]	-	-
HbA_{1c}<% 7'ye ulaşan hastalar (%)	61[§,a]	55	15
Vücut ağırlığı (kg)			
Başlangıça göre değişim[1]	-4,3	-3	-1
Liraglutide göre fark[1] [% 95 GA]	-1,3 [-2,1; -0,5]*	-	-
Plaseboya göre fark[1] [% 95 GA]	-3,3 [-4,3; -2,4]*	-	-

[1] Tedavinin kesilmesinden veya kurtarma ilacının başlatılmasından bağımsız olarak (çoklu atama kullanılan karışım model modeli).
* Üstünlük için p<0,001 (ayarlanmamış 2-taraflı), çeşitlilik için kontrol edilmiş.
§ p<0,05, çeşitlilik için kontrol edilmemiş; "HbA_{1c} <% 7'ye ulaşan hastalarda" odss oranı için p-değeri
[a] plaseboya karşı

PIONEER 5 - Orta derece böbrek yetmezliği olan hastalarda plaseboya karşı semaglutid, her ikisi tek başına bazal insülin, metformin + bazal insülin veya metformin ve/veya sülfonilüre ile kombinasyon halinde

26 haftalık çift kör bir çalışmada, orta derece böbrek yetmezliği (eGFR 30-59 ml/dakika/1,73 m^2) olan tip 2 diyabetli 324 hasta günde bir kez 14 mg semaglutid veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Çalışma ilacı, hastanın çalışma öncesi kararlı antidiyabetik rejimine eklenmiştir.

Tablo 6 Orta derece böbrek yetmezliği olan hastalarda semaglutidi plasebo ile karşılaştıran 26 haftalık çalışmanın sonuçları (PIONEER 5)

	14 mg semaglutid	Plasebo
Tam analiz seti (N)	163	161
HbA_{1c} (%)		
Başlangıç	8	7,9
Başlangıça göre değişim[1]	-1	-0,2
Plaseboya göre fark[1] [% 95 GA]	-0,8 [-1,0; -0,6]*	-

HbA_{1c}<% 7'ye ulaşan hastalar (%)	58[§]	23
FPG (mmol/L)		
Başlangıç	9,1	9,1
Başlangıça göre değişim[1]	-1,5	-0,4
Plaseboya göre fark[1] [% 95 GA]	-1,2 [-1,7; -0,6] [§]	-
Vücut ağırlığı (kg)		
Başlangıç	91,3	90,4
Başlangıça göre değişim[1]	-3,4	-0,9
Plaseboya göre fark[1] [% 95 GA]	-2,5 [-3,2; -1,8]*	-

[1] Tedavinin kesilmesinden veya kurtarma ilacının başlatılmasından bağımsız olarak (çoklu atama kullanılan karışım model modeli).
[*] Üstünlük için p<0,001 (ayarlanmamış 2-taraflı), çeşitlilik için kontrol edilmiş.
[§] p<0,05, çeşitlilik için kontrol edilmemiş; "HbA_{1c} <% 7'ye ulaşan hastalarda" odss oranı için p-değeri

PIONEER 7 - Sitagliptine karşı semaglutid, her ikisi de metformin veya SGLT2 inhibitörleri sülfonilüre veya tiazolidindionlar ile kombinasyon halinde. Esnek doz ayarlaması çalışması

52 haftalık açık etiketli bir çalışmada, tip 2 diyabetli 504 hasta tümü 1-2 oral glikoz düşürücü ilaçlar (metformin, SGLT2 inhibitörleri, sülfonilüre veya tiazolidindionlar) ile kombinasyon halinde semaglutid (esnek doz ayarlaması ile günde bir kez 3 mg, 7 mg ve 14 mg) veya 100 sitagliptin alacak şekilde randomize edilmiştir. Semaglutid dozu, hastanın glisemik yanıtına ve tolerabilitesine göre her 8 haftada bir ayarlanmıştır. 100 mg sitagliptin dozu sabit kalmıştır. 52. haftada semaglutidin etkinliği ve güvenliliği değerlendirilmiştir.

52. haftada, 3 mg, 7 mg ve 14 mg semaglutid ile tedavi gören hastaların oranı sırasıyla yaklaşık % 10, % 30 ve % 60 olmuştur.

Tablo 7 Semaglutidi sitagliptin ile karşılaştıran 52 haftalık esnek doz ayarlaması çalışmasının sonuçları (PIONEER 7)

	Esnek doz semaglutid	**100 mg sitagliptin**
Tam analiz seti (N)	253	251
HbA_{1c} (%)		
Başlangıç	8,3	8,3
HbA_{1c}<% 7'ye ulaşan hastalar (%)[1]	58*	25
Vücut ağırlığı (kg)		
Başlangıç	88,9	88,4
Başlangıça göre değişim[1]	-2,6	-0,7
Sitagliptine göre fark[1] [% 95 GA]	-1,9 [-2,6; -1,2]*	-

[1] Tedavinin kesilmesinden bağımsız olarak (semaglutid esnek dozu olan hastaların % 16,6'sı ve sitagliptin kullananların % 9,2'si, burada sırasıyla % 8,7 ve % 4,0 AE'lere bağlıydı) veya kurtarma ilacının başlatılması (çoklu atama kullanan model karışım modeli).
[*] Üstünlük için p<0,001 (ayarlanmamış 2-taraflı), çeşitlilik için kontrol edilmiş ('HbA1c <% 7'ye ulaşan hastalar için, odss oranı için p-değeri).

PIONEER 8 - Plaseboya karşı semaglutid, her ikisi de insülin ± metformin ile kombinasyon halinde

52 haftalık açık etiketli bir çalışmada, insülin (bazal, bazal /bolus veya önceden karıştırılmış) ± metformin ile yeterli kontrol edilemeyen tip 2 diyabetli 731 hasta günde bir kez 3 mg semaglutid, 7 mg semaglutid ve 14 mg semaglutid veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir.

Tablo 8 Semaglutidi insülin ile kombinasyon halinde plasebo ile karşılaştıran 52 haftalık çalışmanın sonuçları (PIONEER 8)

	7 mg semaglutid	**14 mg semaglutid**	**Plasebo**
Tam analiz seti (N)	182	181	184
26. hafta (insülin dozu başlangıç seviyesine kadar sınırlandırılmıştır)			
HbA_{1c} (%)			
Başlangıç	8,2	8,2	8,2
Başlangıça göre değişim[1]	-0,9	-1,3	-0,1
Plaseboya göre fark[1] [% 95 GA]	-0,9 [-1,1; -0,7]*	-1,2 [-1,4; -1]*	-
HbA_{1c}<% 7'ye ulaşan hastalar (%)	43§	58§	7
FPG (mmol/L)			
Başlangıç	8,5	8,3	8,3
Başlangıça göre değişim[1]	-1,1	-1,3	0,3
Plaseboya göre fark[1] [% 95 GA]	-1,4 [-1,9; -0,8] §	-1,6 [-2,2; -1,1] §	-
Vücut ağırlığı (kg)			
Başlangıç	87,1	84,6	86
Başlangıça göre değişim[1]	-2,4	-3,7	-0,4
Plaseboya göre fark[1] [% 95 GA]	-2 [-3; -1]*	-3,3 [-4,2; -2,3]*	-
52. hafta (sınırsız insülin dozu)+			
HbA_{1c} (%)			
Başlangıça göre değişim[1]	-0,8	-1,2	-0,2
Plaseboya göre fark[1] [% 95 GA]	-0,6 [-0,8; -0,4] §	-0,9 [-1,1; -0,7] §	-
HbA_{1c}<% 7'ye ulaşan hastalar (%)	40§	54§	9
Vücut ağırlığı (kg)			
Başlangıça göre değişim[1]	-2	-3,7	0,5
Plaseboya göre fark[1] [% 95 GA]	-2,5 [-3,6; -1,4] §	-4,3 [-5,3; -3,2] §	-

[1] Tedavinin kesilmesinden veya kurtarma ilacının başlatılmasından bağımsız olarak (çoklu atama kullanılan karışım model modeli).
* Üstünlük için p<0,001 (ayarlanmamış 2-taraflı), çeşitlilik için kontrol edilmiş.
§ p<0,05, çeşitlilik için kontrol edilmemiş; "HbA_{1c} <% 7'ye ulaşan hastalarda" odss oranı için p-değeri
+ 52. haftada toplam günlük insülin dozu, plaseboya kıyasla semaglutid ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olmuştur.

Kardiyovasküler değerlendirme

SOUL: Tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler sonuçlar çalışması

Çift kör, plasebo kontrollü, olay odaklı bir çalışmada (SOUL); 50 yaş ve üzeri, tip 2 diyabeti olan ve yüksek kardiyovasküler risk taşıyan (yerleşik kardiyovasküler hastalık ve/veya kronik böbrek hastalığı bulunan) 9.650 hasta, standart tedaviye ek olarak günde bir kez semaglutid 14 mg (semaglutid 9 mg ile biyoeşdeğer) veya günde bir kez plasebo almak üzere randomize edilmiştir.

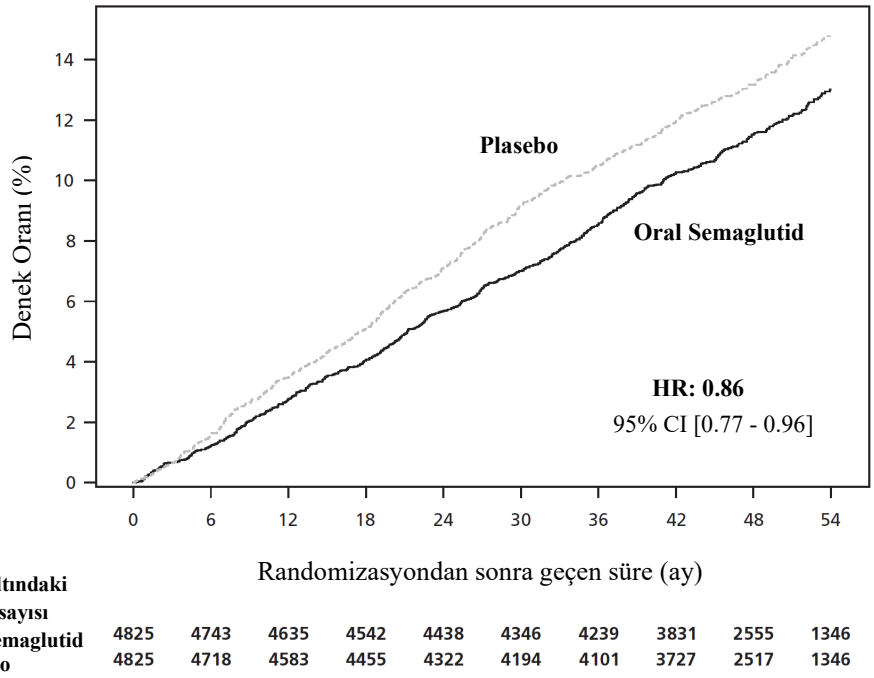
Toplamda 5468 hastada (%56,7) kronik böbrek hastalığı olmaksızın yerleşik kardiyovasküler hastalık, 1241 hastada (%12,9) yalnızca kronik böbrek hastalığını ve 2620 hastada (%27,2) hem kardiyovasküler hastalık hem de böbrek hastalığı saptanmıştır. Başlangıçtaki ortalama yaş 66,1 yıl olup, hastaların %71,1'ini erkekler oluşturmuştur. Ortalama diyabet süresi 15,4 yıl, ortalama HbA1c %8,0, ortalama BKİ 31,1 kg/m² ve ortalama eGFR 73,8 mL/dak/1,73 m² olmuştur. Tıbbi öykü, inme (%15,4), miyokard enfarktüsü (%40,0) ve periferik arter hastalığı (%15,7)

içermiştir. Başlangıçta hastaların %26,9'u sodyum-glukoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörleri ile tedavi edilmiştir.

Birincil sonlanım noktası, randomizasyondan majör advers kardiyovasküler olayın (MACE) yani kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya ölümcül olmayan inmenin ilk ortaya çıkışına kadar geçen süre olmuştur. Birincil sonlanım noktası olan ilk MACE, dahil edilen 9650 hastanın 1247'sinde gerçekleşmiştir; semaglutid ile tedavi edilen 4825 hastada 579 ilk MACE (%12,0) kaydedilirken, plasebo ile tedavi edilen 4825 hastada 668 ilk MACE (%13,8) kaydedilmiştir.

Semaglutid'in plaseboya karşı MACE açısından üstünlüğü, 0,86 [0,77; 0,96] [95% GA] hazard oranı ile doğrulanmıştır; bu, MACE'de %14 oranında göreceli risk azalmasına karşılık gelmektedir (Bkz. Şekil 1). Semaglutid ile MACE azalması; yaş, cinsiyet, ırk, etnik köken, başlangıçtaki VKİ veya böbrek fonksiyon bozukluğu düzeyi alt gruplarında tutarlı bulunmuştur.

İlk bileşik böbrek olayının (ilk doğrulayıcı ikincil sonlanım noktası) analizi, 0,91 [0,80; 1,05] [95% GA] hazard oranı ile sonuçlanmıştır.

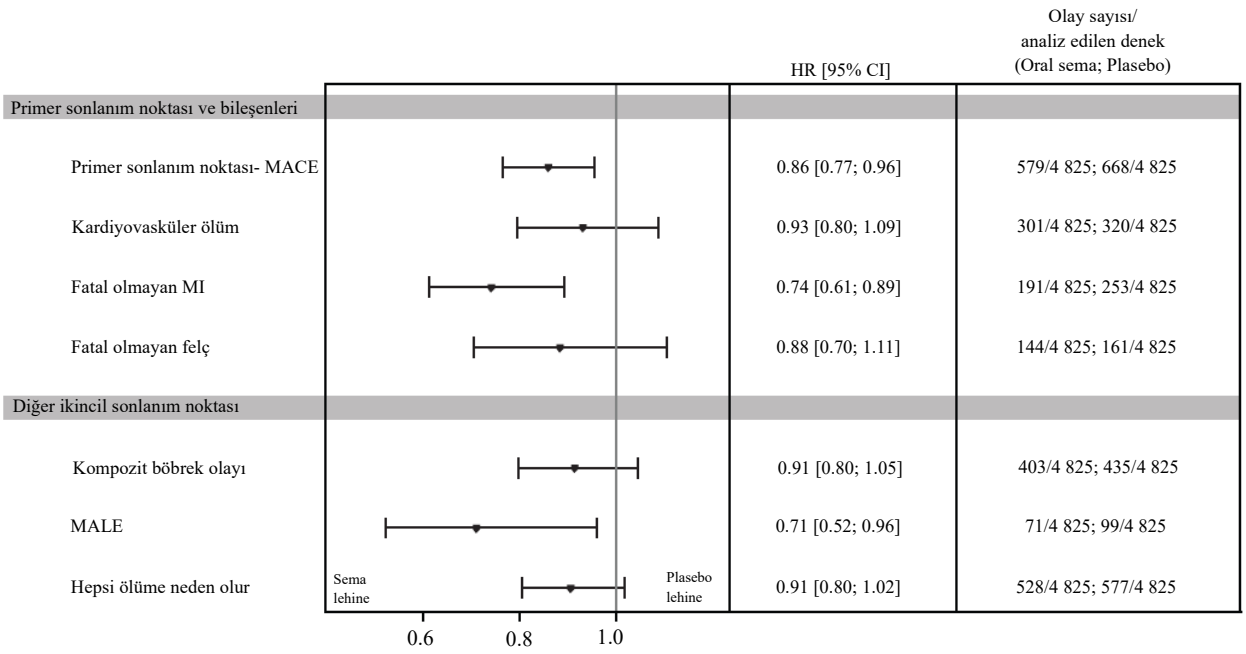


Risk altındaki denek sayısı										
Oral Semaglutid	4825	4743	4635	4542	4438	4346	4239	3831	2555	1346
Plasebo	4825	4718	4583	4455	4322	4194	4101	3727	2517	1346

Veriler, çalışma içi dönemden ve tam analiz setine dayanmaktadır. Kümülatif insidans tahminleri, randomizasyondan EAC tarafından doğrulanan ilk MACE'ye kadar geçen süreye dayalıdır; kardiyovasküler olmayan ölüm, Aalen-Johansen tahmin edicisi kullanılarak rekabet eden risk olarak modellenmiştir. İlgili olayları yaşamayan denekler, çalışma içi gözlem döneminin sonunda sansürlenmiştir. Randomizasyondan ilk MACE'ye kadar geçen süre, tedavinin kategorik sabit faktör olarak alındığı Cox orantılı risk modeli kullanılarak analiz edilmiştir. Hazard oranı ve güven aralığı, grup sıralı tasarım için olasılık oranı sıralaması kullanılarak ayarlanmıştır.

EAC: olay doğrulama komitesi, MACE: majör advers kardiyovasküler olay.

Şekil 1 SOUL çalışmasında ilk MACE oluşumunun kümülatif insidansı



Veriler çalışma içi dönemden ve tam analiz setine dayanmaktadır. Her bir sonlanım noktasına kadar geçen süre, tedavinin kategorik sabit faktör olarak alındığı Cox orantılı risk modeli kullanılarak analiz edilmiştir. İlgili olayları yaşamayan denekler, çalışma içi dönemlerinin sonunda sansürlenmiştir. Birincil sonlanım noktası için HR ve GA, olasılık oranı sıralaması kullanılarak grup sıralı tasarım için ayarlanmıştır. Kardiyovasküler ölüm hem kardiyovasküler ölüm hem de nedeni belirlenemeyen ölümü içermektedir.
HR: hazard oranı, **GA:** güven aralığı, **MI:** miyokard enfarktüsü
Kompozit böbrek olayı: Kardiyovasküler ölüm, böbrek ölümü, başlangıca göre tahmini glomerüler filtrasyon hızında (CKD-EPI) kalıcı ≥ %50 azalma başlangıcı, kalıcı eGFR (CKD-EPI) < 15 mL/dak/1,73 m² başlangıcı veya kronik böbrek replasman tedavisinin (diyaliz veya böbrek nakli) başlatılması sonlanım noktasından oluşan olay.
MALE: majör advers ekstremite olayları; akut veya kronik ekstremite iskemisi nedeniyle hastaneye yatıştan oluşan bileşik sonlanım noktası.

Şekil 2 Birincil bileşik sonlanım noktası, bileşenleri ve diğer ikincil sonlanım noktaları için tedavi etkisi (SOUL)

PIONEER 6: Tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler sonuçlar üzerine bir çalışma

Çift kör bir çalışmada (PIONEER 6), yüksek kardiyovasküler risk altındaki tip 2 diyabetli 3183 hasta, standart tedaviye ek olarak günde bir kez 14 mg RYBELSUS® veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Medyan gözlem süresi 16 ay olmuştur. PIONEER 6, kardiyovasküler güvenliği belirlemek amacıyla tasarlanmış bir onay öncesi kardiyovasküler sonuçlar çalışmasıdır (CVOT).

Birincil sonlanım noktası, randomizasyondan bir majör advers kardiyovasküler olayın (MACE) yani kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya ölümcül olmayan inmenin ilk ortaya çıkışına kadar geçen süre olmuştur:

İlk MACE olaylarının toplam sayısı 61'i (% 3,8) semaglutid ve 76'sı (% 4,8) plasebo ile olmak üzere 137 olmuştur. İlk MACE'ye kadar geçen sürenin analizi, TO 0,79 [0,57; 1,11] % 95 GA sonucunu vermiştir.

Vücut ağırlığı

Tedavinin sonuna kadar, semaglutid ile hastaların % 27-45'i ≥% 5 kilo kaybına, % 6-16'sı ≥% 10 kilo kaybına ulaşırken bu oran aktif karşılaştırıcılarla sırasıyla % 12-39 ve % 2-8 olmuştur. Kardiyovasküler sonuçlar çalışması SOUL'da, standart tedaviye ek olarak semaglutid ile plaseboya kıyasla başlangıçtan 104. haftaya kadar vücut ağırlığında azalma gözlenmiştir (-4,22 kg vs. -1,27 kg).

Kan basıncı
Semaglutid ile tedavi, sistolik kan basıncını 2-7 mmHg düşürmüştür.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:
Oral yoldan uygulanan semaglutid, düşük bir mutlak biyoyararlanıma ve değişken bir emilime sahiptir. Uzun yarılanma ömrü ile birlikte önerilen pozolojiye göre günlük uygulama, maruziyetteki günlük dalgalanmayı azaltır.

Semaglutidin farmakokinetiği, sağlıklı deneklerde ve tip 2 diyabetli hastalarda kapsamlı bir şekilde tanımlanmıştır. Oral uygulamayı takiben, semaglutidin maksimum plazma konsantrasyonu dozdan bir saat sonra oluşmuştur. Kararlı durum maruziyetine, günde bir uygulama ile 4-5 hafta sonra ulaşılmıştır. Tip 2 diyabetli hastalarda, ortalama kararlı durum konsantrasyonları aşağıdaki gibi olmuştur:
7 mg: Ortalama konsantrasyon 7 nmol/L olmuştur ve 7 mg semaglutid ile tedavi edilen deneklerin %90'ının ortalama konsantrasyonu 2 ile 22 nmol/L arasındadır.
14 mg: Ortalama konsantrasyon 15 nmol/L olmuştur ve 14 mg semaglutid ile tedavi edilen deneklerin %90'ının ortalama konsantrasyonu 4 ile 45 nmol/L arasındadır.

İn vitro verilere dayalı olarak, salkaprozat sodyum, semaglutidin emilimini artırır. Semaglutidin emilimi, ağırlıklı olarak midede olur.

Oral uygulamayı takiben semaglutidin tahmini biyoyararlanımı yaklaşık % 1'dir. Emilimde denekler arası değişkenlik yüksek olmuştur (varyasyon katsayısı yaklaşık % 100 olmuştur). Biyoyararlanımda denek içi değişkenliğin tahmini güvenilir olmamıştır. Yiyecek veya fazla miktarda su ile alındığında semaglutidin emilimi azalır. Doz sonrasındaki daha uzun bir açlık süresi daha yüksek emilim sağlar.

Dağılım:
Tip 2 diyabetli deneklerde tahmini mutlak dağılım hacmi yaklaşık 8 L'dir. Semaglutid plazma proteinlerine yüksek derecede (>% 99) bağlanır.

Biyotransformasyon:
Semaglutid, peptit omurgasının proteolitik parçalanması ve yağ asidi yan zincirinin ardışık beta oksidasyonu yoluyla metabolize edilir. Semaglutidin metabolizmasında nötral endopeptidaz enziminin (NEP) rol oynadığı düşünülmektedir.

Eliminasyon:
Semaglutid-ilişkili bileşiğin ana atılım yolları idrar ve feçestir. Emilen dozun yaklaşık % 3'ü, idrar yoluyla bozulmamış semaglutid olarak atılır.

Yaklaşık 1 haftalık bir eliminasyon yarılanma ömrü ile semaglutid son dozdan sonra yaklaşık 5 hafta boyunca dolaşımda kalır. Tip 2 diyabetli hastalarda semaglutidin klirensi yaklaşık 0,04 L/saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon (≥65 yaş):
92 yaşına kadar olan hastaları inceleyen klinik çalışmalardan elde edilen verilere dayalı olarak, yaşın semaglutidin farmakokinetiği üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır.

Cinsiyet:
Cinsiyetin semaglutidin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır.

Irk ve etnik köken:
Irkın (Beyaz, Siyah veya Afro-Amerikan, Asyalı) ve etnisitenin (Hispanik veya Latin, Hispanik veya Latin olmayan) semaglutidin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır.

Vücut ağırlığı:
Vücut ağırlığının, semaglutid maruziyeti üzerinde bir etkisi olmuştur. Daha yüksek vücut ağırlığı, daha düşük maruziyet ile ilişkilendirilmiştir. Semaglutid, klinik çalışmalarda değerlendirildiği şekilde 40-212 kg vücut ağırlığı aralığında yeterli sistemik maruziyet sağlamıştır.

Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği, semaglutidin farmakokinetiğini klinik olarak anlamlı bir şekilde etkilememiştir. Semaglutidin farmakokinetiği, 10 ardışık gün boyunca günde bir kez semaglutid dozları ile yapılan bir çalışmada normal böbrek fonksiyonu olan deneklerle karşılaştırmalı olarak hafif, orta derece veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ve son evre böbrek hastalığı olan diyalizdeki hastalarda değerlendirilmiştir. Bu, faz 3a çalışmalarından elde edilen verilere dayalı olarak tip 2 diyabetli ve böbrek yetmezliği olan denekler için de gösterilmiştir.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği, semaglutidin farmakokinetiğini klinik olarak anlamlı bir şekilde etkilememiştir. Semaglutidin farmakokinetiği, 10 ardışık gün boyunca günde bir kez semaglutid dozları ile yapılan bir çalışmada normal böbrek fonksiyonu olan deneklerle karşılaştırmalı olarak hafif, orta derece veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmiştir.

Üst GI kanal hastalığı:
Üst GI kanal hastalığı (kronik gastrit ve/veya gastroözofageal reflü hastalığı) semaglutidin farmakokinetiğini klinik olarak anlamlı bir şekilde etkilememiştir. Semaglutidin farmakokinetiği, 10 ardışık gün boyunca günde bir kez semaglutid dozları uygulanan üst GI kanal hastalığı olan veya olmayan tip 2 diyabetli hastalarda değerlendirilmiştir. Bu, faz 3a çalışmalarından elde edilen verilere dayalı olarak tip 2 diyabetli ve üst GI kanal hastalığı olan denekler için de gösterilmiştir.

Pediyatrik popülasyon:
Semaglutid pediyatrik hastalarda incelenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler, geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi veya genotoksisite çalışmalarına göre insanlar için özel bir tehlike ortaya çıkarmamıştır.

Kemirgenlerde gözlenen ölümcül olmayan tiroid C-hücre tümörleri, GLP-1 reseptör agonistlerinin bir sınıf etkisidir. Sıçanlarda ve farelerde yapılan 2 yıllık karsinojenisite çalışmalarında, semaglutid klinik olarak anlamlı maruziyetlerde tiroid C-hücre tümörlerine neden olmuştur. Tedavi ile ilişkili başka tümörler gözlenmemiştir. Kemirgen C-hücre 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 kaybı ile ilişkili dozlarda östrus döngüsünün uzunluğunda bir artış ve *corpora lutea* (ovülasyon)'da küçük bir azalma gözlenmiştir.

Sıçanlarda yapılan embriyo-fetal gelişim çalışmalarında, semaglutid klinik olarak anlamlı maruziyetlerin altında embriyotoksisiteye neden olmuştur. Semaglutid, maternal vücut ağırlığında belirgin azalmalara ve embriyonik sağkalım ve büyüme oranlarında azalmalara neden olmuştur. Fetüslerde, uzun kemikler, kaburgalar, omurlar, kuyruk, kan damarları ve beyin ventrikülleri üzerindeki etkiler de dahil olmak üzere majör iskelet ve iç organ bozuklukları gözlenmiştir. Mekanistik değerlendirmeler, embriyotoksisitenin, sıçan yolk kesesinde embriyoya besin sağlanmasında GLP-1 reseptörü aracılı bir bozulmayı içerdiğini göstermiştir. Türler arasında yolk kesesinin anatomisi ve işlevindeki farklılıklar ve insan dışı primatların yolk kesesinde GLP-1 reseptör ekspresyonunun olmaması nedeniyle, bu mekanizmanın insanlar için önemli olma olasılığının düşük olduğu düşünülmektedir. Ancak, semaglutidin fetüs üzerindeki doğrudan etkisi göz ardı edilemez.

Tavşanlarda ve sinomolgus maymunlarında yapılan gelişimsel toksisite çalışmalarında, klinik olarak anlamlı maruziyetlerde gebelik kaybında artış ve fetal anormallik insidansında hafif artış gözlenmiştir. Bulgular, % 16'ya varan maternal vücut ağırlığı kaybı ile aynı zamanda olmuştur. Bu etkilerin doğrudan GLP-1 etkisi olarak, maternal besin tüketimindeki azalma ile ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir.

Sinomolgus maymunlarında doğum sonrası büyüme ve gelişme değerlendirilmiştir. Yavrular biraz daha küçük doğmuş, ancak emzirme döneminde düzelmişlerdir.

Juvenil sıçanlarda, semaglutid hem erkeklerde hem de dişilerde cinsel olgunlaşmanın gecikmesine neden olmuştur. Bu gecikmelerin, her iki cinsiyetin de fertilitesi ve üreme kapasitesi üzerinde veya dişilerin gebeliği sürdürme becerileri üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Salkaprozat sodyum
Povidon K90

Mikrokristalin selüloz
Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

30 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30ºC'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan ve nemden korumak için orijinal blister ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Alu/Alu blisterler.
7 mg'lık tablet kutusu: 30, 60 ve 90 tablet içeren Alu/alu blisterlerde

Tüm kutular satışa sunulmamış olabilir.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Novo Nordisk Sağlık Ürünleri Tic. Ltd. Şti.
Beşiktaş / İstanbul
Tel: 0 212 385 40 40

8. RUHSAT NUMARASI

2022/814

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.12.2022
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ