

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MOUNJARO® 12,5 mg / 0,5 mL enjeksiyonluk çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 0,5 mL çözelti içinde 12,5 mg tirzepatid içerir.

Yardımcı maddeler:

Dibazik sodyum fosfat heptahidrat

Sodyum klorür

Hidroklorik asit çözeltisi ve sodyum hidroksit çözeltisi (pH ayarı için)

Yardımcı maddelerin tamamı için bkz. Bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti (enjeksiyon).

Berrak, renksiz ila hafif sarı renkli çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Tip 2 diabetes mellitus

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

- İntolerans veya kontrendikasyonlar nedeniyle metformin kullanımının uygun bulunmadığı durumlarda monoterapi olarak.
- Diyabet tedavisinde diğer tıbbi ürünlere (DPP-4 inhibitörleri ve diğer GLP-1 reseptör analogları hariç) ek olarak.

Kombinasyonlar, glisemik kontrol, kilo ve kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkiler ve çalışılan popülasyonlara ilişkin çalışma bulguları için bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 5.1.

Vücut ağırlığı kontrolü

MOUNJARO; kilo kaybı ve kilo korunması dahil olmak üzere vücut ağırlığı kontrolünde düşük kalorili diyet ve artırılmış fiziksel aktiviteye ek olarak başlangıç beden kitle indeksi (BKİ) aşağıdaki şekilde olan erişkinlerde endikedir:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obeziteli) veya
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ ila $< 30 \text{ kg/m}^2$ (fazla kilolu) olan ve kiloyla ilişkili en az bir komorbid durumun (örneğin hipertansiyon, dislipidemi, obstrüktif uyku apnesi, kardiyovasküler hastalık, prediyabet veya tip 2 diabetes mellitus) varlığında.

Obstrüktif uyku apne (OSA) ile ilgili çalışma sonuçları için bölüm 5.1'e bakınız.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Tirzepatidin başlangıç dozu haftada bir kez 2,5 mg'dır. Bu doz, 4 hafta sonunda haftada bir kez 5 mg'a yükseltilmelidir. Gerekirse, mevcut doz en az 4 hafta kullanıldıktan sonra 2,5 mg'lık artırımlarla doz artışı yapılabilir.

Önerilen idame dozlar 5 mg, 10 mg ve 15 mg'dır.

Maksimum doz haftada bir kez 15 mg'dır.

Tirzepatid mevcut metformin ve/veya sodyum-glukoz yardımcı taşıyıcı 2 inhibitörü (SGLT2i) tedavisine eklendiğinde, metformin ve/veya SGLT2i'nin mevcut dozuna devam edilebilir.

Tirzepatid mevcut bir sülfonilüre ve/veya insülin tedavisine eklendiğinde, hipoglisemi riskinin azaltılması için sülfonilüre veya insülin dozunda azaltım yapılması düşünülebilir. Sülfonilüre ve insülin dozunun ayarlanması için kendi kendine kan şekeri takibi yapılması gereklidir. İnsülin azaltımı için kademeli bir yaklaşım önerilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Atlanan dozlar

Bir doz atlandığı takdirde, dozun atlanmasından sonraki 4 gün içinde mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır. Eğer 4 günden fazla zaman geçtiyse, atlanan doz iptal edilmeli ve bir sonraki doz düzenli olarak planlanan günde uygulanmalıdır. Her durumda, hastalar daha sonra haftada bir kez şeklindeki düzenli doz programlarına devam edebilirler.

Dozlama programını değiştirme

Haftalık uygulama sırasında gerektiğinde uygulama günü değiştirilebilir; ancak bunun için son dozun en az 3 gün önce uygulanmış olması gerekir.

Uygulama şekli:

MOUNJARO karın, uyluk veya üst koldan subkutan yoldan enjekte edilir.

Doz, yemekle birlikte veya yemekten ayrı olarak günün herhangi bir saatinde uygulanabilir.

Enjeksiyon bölgesi her dozda değiştirilmelidir. Bir hasta ayrıca insülin enjekte ediyorsa, MOUNJARO'yu farklı bir enjeksiyon bölgesine enjekte etmelidir.

Hastalara, tıbbi ürünü uygulamadan önce kullanma talimatında yer alan yönergeleri dikkatlice okumaları tavsiye edilmelidir.

Hastalar ve bakım sağlayanlar, MOUNJARO'yu uygulamadan önce uygun enjeksiyon tekniği konusunda eğitilmelidir.

Uygulamadan önce daha fazla bilgi için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin bilgiler

Yaşa, cinsiyete, ırka, etnik kökene veya vücut ağırlığına bağlı olarak doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2). Seksen beş yaş ve üstü (≥ 85 yaş grubu) hastalarla ilgili veriler son derece sınırlıdır.

Böbrek yetmezliği:

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) dahil olmak üzere böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli böbrek yetmezliği ve SDBH olan hastalarda tirzepatid kullanımına ilişkin deneyim sınırlıdır. Bu hastaların tirzepatid ile tedavisinde dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda tirzepatid kullanımına ilişkin deneyim sınırlıdır. Bu hastaların tirzepatid ile tedavisinde dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Tirzepatidin 18 yaş altı çocuklarda güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Bu konuyla ilgili veri yoktur.

Geriatrik popülasyon:

Yaşa bağlı olarak doz ayarlaması gerekli değildir. Seksen beş yaş ve üstü (≥ 85 yaş grubu) hastalarla ilgili veriler son derece sınırlıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Akut pankreatit**

Tirzepatid, pankreatit öyküsü olan hastalarda çalışılmamıştır ve bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Tirzepatid ile tedavi edilen hastalarda akut pankreatit bildirilmiştir.

Hastalar akut pankreatitin semptomları konusunda bilgilendirilmelidir. Pankreatit şüphesi olduğu takdirde tirzepatid tedavisi kesilmelidir. Pankreatit tanısının doğrulanması halinde tirzepatid tedavisi tekrar başlatılmamalıdır. Akut pankreatitin diğer bulgu ve semptomları yokken tek başına pankreatik enzimlerde artış olması, akut pankreatit göstergesi değildir (bkz. Bölüm 4.8).

Hipoglisemi

Bir insülin salınım artırıcı ajanı (insülin sekretagoğu, örneğin bir sülfonilüre) veya insülin ile kombinasyon halinde tirzepatid kullanan hastalarda hipoglisemi riski artabilir. Hipoglisemi riski, insülin salınım artırıcı ajanı veya insülin dozunun düşürülmesiyle azaltılabilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Gastrointestinal etkiler

Tirzepatid bulantı, kusma ve diyareyi içeren gastrointestinal advers reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu advers reaksiyonlar dehidrasyona neden olabilir ve bu da akut böbrek yetmezliği dahil olmak üzere böbrek fonksiyonunun kötüleşmesine yol açabilir.

Tirzepatid ile tedavi edilen hastalar, gastrointestinal advers reaksiyonlara bağı potansiyel dehidrasyon riski konusunda bilgilendirilmeli ve sıvı kaybına ve elektrolit bozukluklarını önlemeye yönelik gerekli önlemleri almalıdır. Bu tür komplikasyonlara daha duyarlı olabilecek yaşlılarda bu durum özellikle dikkate alınmalıdır.

Şiddetli gastrointestinal hastalık

Tirzepatid, şiddetli gastroparezi dahil şiddetli gastrointestinal hastalığı olan hastalarda çalışılmamıştır ve bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Diyabetik retinopati

Tirzepatid, akut tedavi gerektiren non-proliferatif diyabetik retinopati, proliferatif diyabetik retinopati veya diyabetik makula ödemi olan hastalarda çalışılmamıştır ve bu hastalarda uygun izleme ile dikkatli kullanılmalıdır.

Genel anestezi veya derin sedasyon ile birlikte aspirasyon

Genel anestezi veya derin sedasyon uygulanan GLP-1 reseptör agonistleri alan hastalarda pulmoner aspirasyon vakaları görülmüştür. Bu nedenle, gecikmiş mide boşalmasına bağı olarak artan rezidüel mide içeriği riski (bkz. Bölüm 5.1), genel anestezi veya derin sedasyon ile yapılan işlemlerden önce göz önünde bulundurulmalıdır.

Sodyum içeriği

MOUNJARO her doz başına 1 mmol'den az (23 mg) sodyum içerir, yani aslında “sodyum içermez”.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tirzepatid, mide boşalmasını geciktirir ve dolayısıyla eş zamanlı olarak uygulanan oral tıbbi ürünlerin emilim hızını etkileme potansiyeline sahiptir. Bu etki sonucunda azalmış C_{maks} ve gecikmiş bir t_{maks} en çok tirzepatid tedavisinin başlangıcında belirgindir.

Tirzepatidin mide boşalması üzerindeki etkisini değerlendirmek için model tıbbi ürün olarak kullanılan parasetamol ile yapılan bir çalışmanın sonuçlarında, eş zamanlı olarak uygulanan oral tıbbi ürünlerde doz ayarlaması gerekmemektedir. Ancak terapötik indeksi dar olan (varfarin, digoksin gibi) oral ilaçları kullanan hastaların özellikle tirzepatid tedavisinin başlangıcında ve doz artışını takiben izlenmesi önerilmektedir. Hızlı etki başlangıcının önemli olduğu oral tıbbi ürünler için gecikmiş etki riski de göz önünde bulundurulmalıdır.

Parasetamol

Tek doz 5 mg tirzepatidin ardından, parasetamolün maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) %50 azalmıştır ve medyan (t_{maks}) 1 saat gecikmiştir. Tirzepatidin, parasetamolün oral absorpsiyonu üzerindeki etkisi doza ve zamana bağıdır. Düşük dozlarda (0,5 ve 1,5 mg), parasetamol maruziyetinde yalnızca küçük bir değişiklik olmuştur. Ardışık dört haftalık tirzepatid dozundan sonra (5/5/8/10 mg), parasetamolün C_{maks} ve t_{maks} değerleri üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. Genel maruz kalma (EAA) etkilenmemiştir. Tirzepatid ile birlikte uygulandığında parasetamol doz ayarlaması gerekli değildir.

Oral kontraseptifler

Tek doz tirzepatid (5 mg) varlığında kombine bir oral kontraseptifin (0,035 mg etinil östradiol ve 0,25 mg norgestimat (norelgestrominin ön ilacı)) uygulanması, eğri altındaki alanın azalmasına yol açmıştır. Dört saatlik t_{maks} gecikmesiyle etinil estradiol C_{maks} %59 ve EAA %20

azaltılmıştır. Dört buçuk saatlik t_{maks} gecikmesiyle norelgestromin C_{maks} %55 ve EAA %23 azaltılmıştır. İki buçuk saatlik t_{maks} gecikmesiyle norgestimat C_{maks} %66 ve EAA %20 azaltılmıştır. Tek bir tirzepatid dozundan sonra maruziyetteki bu azalma klinik açıdan anlamlı kabul edilmemektedir. Oral kontraseptiflerin dozunda ayarlama yapılması gerekli değildir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların tirzepatid ile tedavi edildiğinde kontrasepsiyon kullanmaları önerilir.

Gebelik dönemi

Tirzepatidin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. (bkz. Bölüm 5.3). Fetüse yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelikte ve doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda tirzepatid kullanımı önerilmemektedir. Bir hasta gebelik planlıyorsa veya gebelik meydana gelirse, tirzepatid kesilmelidir. Tirzepatid, uzun yarılanma ömrü nedeniyle planlı bir gebelikten en az 1 ay önce kesilmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

Laktasyon dönemi

Tirzepatidin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Yenidoğan/bebek ile ilgili risk göz ardı edilemez.

Emzirmeye ara verilmesi veya tirzepatid tedavisine ara verilmesi/tirzepatid tedavisinden kaçınılması konusunda karar verilirken, emzirmenin çocuğa sağlayacağı yarar ile tedavinin kadına sağlayacağı yarar dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

Tirzepatidin insanlarda fertilite üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Tirzepatidin hayvan çalışmalarında fertilite ile ilgili herhangi bir doğrudan zararlı etki gösterilmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Tirzepatid araç veya makine kullanım yeteneği üzerinde etki göstermez veya ihmal edilebilir etki gösterir. Tirzepatid bir sülfonilüre veya insülin ile kombinasyon halinde kullanıldığında, hastaların araç ve makine kullanımı sırasında hipoglisemiden kaçınmak için önlem almaları tavsiye edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Araç kullanımı için tehlikeli farmakodinamik etkiler, kişinin duyarlılığına göre daha baskındır (ilaç alımının araç kullanımına uygunluğu olgu bazında değerlendirilmelidir). İlacın alınması bazı durumlarda araç kullanma becerilerini etkileyebilir ve bir sağlık mesleği mensubuna danışılması gerekir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Tamamlanmış olan 12 faz 3 çalışmada, 8.158 hasta tek başına veya diğer glukoz düşürücü tıbbi ürünlerle kombinasyon halinde tirzepatide maruz kalmıştır. En sık bildirilen advers reaksiyonlar gastrointestinal hastalıklar olup çoğunlukla hafif veya orta şiddette seyretmiştir. Bulantı, diyare ve kusma insidansı doz artırma esnasında daha yüksek olup, zamanla azalmıştır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Klinik çalışmalarda bildirilen ilgili advers reaksiyonlar aşağıda sistem organ sınıfına göre ve azalan sıklığa göre listelenmiştir (çok yaygın: $\geq 1/10$; yaygın: $\geq 1/100$ ila $< 1/10$; yaygın olmayan: $\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$; seyrek: $\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$; çok seyrek: $< 1/10.000$). Advers reaksiyonlar her bir insidans grubunda azalan sıklığa göre sunulmuştur.

Tablo 1. Advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek
Bağıışıklık sistemi hastalıkları		Aşırı duyarlılık reaksiyonları		Anafilaktik reaksiyon [#] , Anjiyoödem [#]
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Sülfonilüre veya insülin ile birlikte kullanıldığında hipoglisemi ^{1*}	Metformin ve SGLT2i ile birlikte kullanıldığında hipoglisemi ^{1*} İştah kaybı ¹	Metformin ile birlikte kullanıldığında hipoglisemi ^{1*} , kilo kaybı ¹	
Sinir sistemi hastalıkları		Baş dönmesi ²	Disguzi (tat bozukluğu) Dizestezi	
Vasküler hastalıklar		Hipotansiyon ²		
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı, diyare, kusma ³ , karın ağrısı ³ , kabızlık ³	Dispepsi, abdominal distansiyon, erüktasyon, gaz, gastroözofageal reflü hastalığı	Kolelitiyazis, kolesistit, akut pankreatit, mide boşalmasında gecikme	
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Saç dökülmesi ²		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Yorgunluk [†] , enjeksiyon bölgesi reaksiyonları	Enjeksiyon bölgesinde ağrı	

Araştırmalar		Kalp atım hızında artış, lipaz artışı, amilaz artışı, kan kalsitonun artışı ⁴		
---------------------	--	--	--	--

#Pazarlama sonrası bildirimlere dayalıdır.

* Hipoglisemi aşağıda tanımlanmıştır.

† Yorgunluk; yorgunluk, asteni, halsizlik ve uyuşukluk terimlerini içerir.

¹ Yalnızca tip 2 diabetes mellitus (T2DM) hastaları için geçerli olan advers reaksiyon.

² Esas olarak T2DM'li olan ya da olmayan fazla kilolu veya obeziteli hastalar için geçerli olan advers reaksiyon.

³ Sıklığın, vücut ağırlığı kontrolü ve OSA çalışmalarında çok yaygın ve T2DM çalışmalarında yaygın olduğu belirlenmiştir.

⁴ Sıklığın, vücut ağırlığı kontrolü çalışmalarında yaygın ve T2DM ve OSA çalışmalarında yaygın olmayan olduğu belirlenmiştir.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Tirzepatid ile ilgili aşırı duyarlılık reaksiyonları, bazen şiddetli (örneğin ürtiker ve egzama) olmak üzere, T2DM plasebo kontrollü çalışmalar havuzunda bildirilmiştir; tirzepatid ile tedavi edilen hastaların %3,2'sinde, plasebo kolundaki hastaların ise %1,7'sinde aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Tirzepatid'in pazardaki kullanımı sırasında seyrek olarak anafilaktik reaksiyon ve anjiyoödem vakaları bildirilmiştir.

Tirzepatid ile ilgili aşırı duyarlılık reaksiyonları, bazen şiddetli (örneğin döküntü ve dermatit) olmak üzere, 3 adet plasebo kontrollü vücut ağırlığı kontrolü çalışması ve 2 adet plasebo kontrollü OSA çalışması havuzunda da bildirilmiştir; tirzepatid ile tedavi edilen hastaların %3,0 ila %5,0'inde, plasebo kolundaki hastaların ise %2,1 ila %3,8'inde aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir.

Tip 2 diabetes mellitus hastalarında hipoglisemi

Tip 2 diyabet çalışmaları

Klinik açıdan önemli hipoglisemi (kan glukoz değeri <3 mmol/L (<54 mg/dL) veya ciddi hipoglisemi (başka bir kişinin desteğini gerektiren)), tirzepatid sülfonilüreye eklendiğinde hastaların %10 ila 14'ünde (0,14 ila 0,16 olay/hasta yılı) ve tirzepatid bazal insüline eklendiğinde hastaların %14 ila 19'unda (0,43 ila 0,64 olay/hasta yılı) meydana gelmiştir.

Tirzepatid monoterapi olarak kullanıldığında veya diğer oral antidiyabetik tıbbi ürünlere eklendiğinde, klinik açıdan önemli hipoglisemi oranı 0,04 olay/hasta yılı olmuştur (bkz. Tablo 1 ve Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1).

Faz 3 klinik çalışmalarda, 10 hastada (%0,2) 12 şiddetli hipoglisemi epizodu bildirilmiştir. Her biri 1 epizod bildiren 10 hastadan 5'i (%0,1) insülin glarjin veya sülfonilüre geçmişine sahiptir.

Vücut ağırlığı kontrolü çalışması

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) hastalarının yer aldığı plasebo kontrollü bir faz 3, vücut ağırlığı kontrolü çalışmasında, tirzepatid ile tedavi edilen hastaların %4,2'sinde klinik açıdan önemli hipoglisemi (kan glukoz değeri < 3 mmol/L (<54 mg/dL)) bildirilmiştir; plasebo ile tedavi edilen hastalarda bu oran %1,3 olmuştur. Bu çalışmada, tirzepatidi bir insülin salgılatıcı ajan (örn. sülfonilüre) ile kombinasyon halinde alan hastalarda hipoglisemi insidansının (%10,3),

tirzepatid ile tedavi edilen ve sülfonilüre almayan hastalara (%2,1) kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. Ciddi hipoglisemi epizodu bildirilmemiştir.

Gastrointestinal advers reaksiyonlar

Plasebo kontrollü T2DM faz 3 çalışmalarında, tirzepatid 5 mg (%37,1), 10 mg (%39,6) ve 15 mg (%43,6) için gastrointestinal bozukluklar, plaseboya (%20,4) kıyasla doza bağlı olarak artmıştır. Plaseboya karşı tirzepatid 5 mg, 10 mg ve 15 mg için %12,2, %15,4 ve %18,3'e karşı %4,3 bulantı ve %11,8, %13,3 ve %16,2'ye karşılık %8,9 diyare meydana gelmiştir.

Gastrointestinal advers reaksiyonlar çoğunlukla hafif (%74) veya orta (%23,3) şiddetli olmuştur. Bulantı, kusma ve diyare insidansı doz artırma döneminde daha yüksek olup, zamanla azalmıştır.

Gastrointestinal olay nedeniyle tirzepatid 5 mg (%3), 10 mg (%5,4) ve 15 mg (%6,6) gruplarında plasebo grubuna (%0,4) kıyasla daha fazla hasta tedaviyi kalıcı olarak bırakmıştır.

T2DM'li olmayan hastaların yer aldığı plasebo kontrollü bir faz 3 vücut ağırlığı kontrolü çalışmasında, plaseboya (%30,3) kıyasla tirzepatid 5 mg (%55,6), 10 mg (%60,8) ve 15 mg (%59,2) ile daha fazla gastrointestinal bozukluk görülmüştür. Plaseboya kıyasla tirzepatid 5 mg, 10 mg ve 15 mg ile %9,5'e karşılık %24,6, %33,3 ve %31,0 oranında bulantı ve %7,3'e karşılık %18,7, %21,2 ve %23,0 oranında diyare meydana gelmiştir. Gastrointestinal advers reaksiyonlar çoğunlukla hafif (%60,8) veya orta şiddette (%34,6) olmuştur. Bulantı, kusma ve diyare insidansı doz artırma döneminde daha yüksek olup zaman içinde azalmıştır.

Plasebo grubu (%0,5) ile karşılaştırıldığında tirzepatid 5 mg (%1,9), 10 mg (%4,4) ve 15 mg (%4,1) gruplarında daha fazla sayıda hasta gastrointestinal olay nedeniyle çalışma tedavisini kalıcı olarak bırakmıştır.

Safra kesesi ile ilgili olaylar

Üç adet plasebo kontrollü faz 3 vücut ağırlığı kontrolü çalışmasının havuzunda, kolesistit ve akut kolesistitin genel insidansı, sırasıyla tirzepatid kolunda %0,6 ve plasebo kolunda %0,2 olmuştur.

Üç adet plasebo kontrollü faz 3 vücut ağırlığı kontrolü çalışmasının havuzunda ve 2 adet plasebo kontrollü faz 3 OSA çalışmasının havuzunda, tirzepatid ile tedavi edilen hastaların en fazla %2,0'sinde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların en fazla %1,6'sında akut safra kesesi hastalığı bildirilmiştir.

Vücut ağırlığı kontrolü faz 3 çalışmalarında, bildirilen akut safra kesesi olayları kilo verme ile pozitif ilişkilidir.

İmmünojenisite

Anti-ilacı antikorların (ADA) veya nötralizan antikorların gelişimi ile ilişkili olarak tirzepatidin farmakokinetik profilinde bir değişiklik veya etkililiği ve güvenliliği üzerinde bir etki olduğuna dair herhangi bir kanıt görülmemiştir.

T2DM faz 3 klinik çalışmalarında tirzepatid ile tedavi edilen 5.025 hasta ADA açısından değerlendirilmiştir. Bu hastaların %51,1'inde tedavi süresi boyunca tedavi sırasında ortaya çıkan ADA gelişmiştir. Değerlendirilen hastaların %38,3'ünde tedavi sırasında ortaya çıkan ADA'lar persistan olmuştur (tedavi sırasında ortaya çıkan ADA'lar 16 hafta veya daha uzun bir süre varlığını sürdürmüştür). Bu hastaların %1,9'unda ve %2,1'inde sırasıyla glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1)

reseptörlerindeki tirzepatid aktivitesine karşı nötralizan antikorlar, %0,9'unda ve %0,4'ünde ise sırasıyla doğal GIP ve GLP-1'e karşı nötralizan antikorlar saptanmıştır.

Dört adet faz 3 vücut ağırlığı yönetimi ve iki adet faz 3 OSA çalışmasında tirzepatid ile tedavi edilen 3.710 hasta ADA açısından değerlendirilmiştir. Bu hastaların %60,6 ila 65,1'inde tedavi süresince tedavi sırasında ortaya çıkan ADA gelişmiştir. Değerlendirilen hastaların %46,5 ila 51,3'ünde tedavi sırasında ortaya çıkan ADA persistan olmuştur. Hastaların sırasıyla %2,3'ü ve %2,3'ünde GIP ve GLP-1 reseptörlerindeki tirzepatid aktivitesine karşı nötralize edici antikorlar, %0,7'si ve %0,1'inde ise sırasıyla doğal GIP ve doğal GLP-1'e karşı nötralizan antikorlar saptanmıştır.

Kalp atım hızı

Plasebo kontrollü T2DM faz 3 çalışmalarında, tirzepatid tedavisi, kalp atım hızında dakikada 3 ila 5 atımlık maksimum ortalama artışla sonuçlanmıştır. Plasebo ile tedavi edilen hastalarda kalp atım hızındaki maksimum ortalama artış dakikada 1 atımdır.

Ardışık 2 veya daha fazla ziyarette başlangıç kalp hızında > 20 bpm değişiklik olan hastaların insidansı, tirzepatid 5 mg, 10 mg ve 15 mg için sırasıyla %2,1, %3,8 ve %2,9 iken plasebo için %2,1'dir.

Plaseboya kıyasla tirzepatid ile PR aralığında küçük ortalama artışlar gözlenmiştir (sırasıyla ortalama 1,4 ila 3,2 milisaniye (ms) artış ve ortalama 1,4 ms azalma). Tirzepatid 5 mg, 10 mg, 15 mg ve plasebo arasında aritmi ve kardiyak iletim bozukluğu tedavisinde ortaya çıkan olaylarda fark gözlenmemiştir (sırasıyla %3,8, %2,1, %3,7 ve %3).

Üç adet plasebo kontrollü vücut ağırlığı kontrolü faz 3 çalışmasında, tirzepatid ile tedavi, kalp atım hızında sırasıyla dakikada 3 atımlık ortalama artışla sonuçlanmıştır. Plasebo ile tedavi edilen hastaların kalp atım hızında ortalama artış saptanmamıştır.

T2DM'li olmayan hastaların yer aldığı plasebo kontrollü bir vücut ağırlığı yönetimi çalışmasında, ardışık 2 veya daha fazla vizitte başlangıç kalp hızına göre >20 atım/dakika değişiklik olan hastaların insidansı plasebo ile %1,2, tirzepatid 5 mg, 10 mg ve 15 mg ile sırasıyla %2,4, %4,9 ve %6,3 olarak kaydedilmiştir. Plaseboya ve tirzepatid ile PR aralığında küçük ortalama artışlar gözlenmiştir (sırasıyla ortalama 0,3 ila 1,4 ms ve ortalama 0,5 ms artış). Tirzepatid 5 mg, 10 mg, 15 mg ve plasebo arasında aritmi ve kardiyak iletim bozukluğuyla ilgili tedavi sırasında ortaya çıkan olaylar açısından fark görülmemiştir (sırasıyla %3,7, %3,3, %3,3 ve %3,6).

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

Plasebo kontrollü T2DM faz 3 çalışmalarında, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları tirzepatid için (%3,2) plaseboya (%0,4) kıyasla daha fazla görülmüştür.

Üç adet plasebo kontrollü vücut ağırlığı kontrolü faz 3 çalışması ve 2 adet plasebo kontrollü faz 3 OSA çalışmasının havuzunda, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları tirzepatid için (%8,0 ila %8,6) plaseboya (%1,8 ila %2,6) kıyasla daha fazla görülmüştür.

Genel olarak, faz 3 çalışmalarında, enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarının en yaygın belirti ve semptomları eritem ve kaşıntıdır. Hastalar için enjeksiyon yeri reaksiyonlarının maksimum şiddeti hafif (%91) veya ortadır (%9). Hiçbir enjeksiyon bölgesi reaksiyonu şiddetli değildir.

Pankreas enzimleri

Plasebo kontrollü T2DM faz 3 çalışmalarında, tirzepatid ile tedavi, başlangıca göre pankreas amilazında %33 ila %38 ve lipazda %31 ila %42 ortalama artışlarla sonuçlanmıştır. Plasebo ile

tedavi edilen hastalarda başlangıca göre amilazda %4'lük bir artış olmuştur ve lipazda herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

Üç adet plasebo kontrollü vücut ağırlığı kontrolü faz 3 çalışması ve 2 adet plasebo kontrollü faz 3 OSA çalışmasında, tirzepatid ile tedavi, başlangıca göre pankreas amilazında %23 ila %24,6, lipazda ise %34 ila %39 ortalama artışlarla sonuçlanmıştır. Plasebo ile tedavi edilen hastalarda başlangıca göre amilazda %0,7 ila %1,8 oranında, lipazda ise %3,5 ila %5,7 oranında artış olmuştur.

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 her türlü 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

Doz aşımı olması durumunda, hastanın klinik bulgu ve semptomlarına göre uygun destekleyici tedavi başlatılmalıdır. Hastalar, bulantı dahil olmak üzere gastrointestinal yan etkiler yaşayabilir. Tirzepatid doz aşımı için spesifik bir antidot bulunmamaktadır. Tirzepatidin yarılanma ömrü (yaklaşık 5 gün) dikkate alınarak, bu semptomların uzun bir süre gözlemlenmesi ve tedavi edilmesi gerekebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diyabette kullanılan ilaçlar, insülinler hariç kan şekeri düşürücü ilaçlar, insülinler hariç diğer kan şekeri düşürücü ilaçlar

ATC kodu: A10BX16

Etki mekanizması

Tirzepatid uzun etkili bir GIP ve GLP-1 reseptör agonistidir, İnsan GIP ve GLP-1 reseptörlerine karşı oldukça seçicidir. Tirzepatid hem GIP hem de GLP-1 reseptörlerine karşı yüksek afinite gösterir. Tirzepatidin GIP reseptörü üzerindeki etkisi, doğal GIP hormonunun etkisine benzerdir. Tirzepatidin GLP-1 reseptörü üzerindeki aktivitesi, doğal GLP-1 hormonuna kıyasla daha düşük düzeydedir. Her iki reseptör tipi de pankreasın α ve β endokrin hücreleri, kalp, damar sistemi, immün hücreler (lökositler), bağırsak ve böbrekte bulunur. Adipositlerde de GIP reseptörleri bulunur.

GIP reseptörlerinin ve GLP-1 reseptörlerinin ekspresyonu beynin iştah düzenlemesi için önemli olan bölgelerinde de gerçekleşir. Hayvan çalışmaları, tirzepatidin iştahın ve gıda alımının düzenlenmesiyle ilgili beyin bölgelerindeki nöronlara dağıldığını ve bu nöronları aktive ettiğini göstermektedir. Hayvan çalışmaları, tirzepatidin GIP reseptörü yoluyla yağ kullanımını düzenlediğini göstermektedir. Tirzepatid, insan adipositlerinde glukoz alımını ve lipid alımı ile lipolizi düzenlemek üzere GIP reseptörlerine bağlanır ve bu reseptörleri aktive eder.

Glisemik kontrol

Tirzepatid, tip 2 diyabetli hastalarda açlık ve tokluk glukoz konsantrasyonlarını birkaç mekanizma aracılığıyla düşürerek glisemik kontrolü iyileştirir.

İştah düzenlemesi ve enerji metabolizması

Tirzepatid vücut ağırlığını ve vücut yağ kütlesini azaltır. Vücut ağırlığındaki azalma, büyük ölçüde yağ kütlesindeki azalmadan kaynaklanır. Vücut ağırlığının ve vücuttaki yağ kütlesinin azaltılması ile ilişkili mekanizmalar, iştahın düzenlenmesi yoluyla gıda alımının azaltılmasını içerir. Klinik çalışmalar tirzepatidin tokluk ve doyma hissini artırıp, açlık hissini azaltarak enerji alımını ve iştahı azalttığını göstermektedir. Tirzepatid aynı zamanda şeker ve yağ içeriği yüksek olan yiyecekler yeme isteğini ve bu yöndeki tercihleri azaltır. Tirzepatid, yağ kullanımını düzenler.

Farmakodinamik etkiler

İnsülin salgılanması

Tirzepatid, pankreatik β -hücre glukoz duyarlılığını artırır. Birinci ve ikinci faz insülin sekresyonunu glukoz bağımlı bir şekilde artırır.

Tip 2 diyabetli hastaların yer aldığı bir hiperglisemik klemp çalışmasında tirzepatid, insülin salgısı için plasebo ve seçici GLP-1 reseptör agonisti semaglutid 1 mg ile karşılaştırılmıştır. Tirzepatid 15 mg, birinci ve ikinci faz insülin salgılama hızını başlangıca göre sırasıyla %466 ve %302 oranında artırmıştır. Plasebo için birinci ve ikinci faz insülin salgısı hızında herhangi bir değişiklik görülmemiştir.

İnsülin duyarlılığı

Tirzepatid, insülin duyarlılığını iyileştirir.

Tirzepatid 15 mg, hiperinsülinemik öglisemik klemp kullanılarak yapılan ölçümlerde bir doku glukoz alımı ölçütü olan M değeriyle ölçüldüğü üzere tüm vücut insülin duyarlılığını %63 oranında iyileştirmiştir. M değeri plasebo ile değişmemiştir.

Tirzepatid, tip 2 diyabetli ve fazla kilolu veya obeziteli hastalarda vücut ağırlığını (vücut ağırlığından bağımsız şekilde) düşürür ve bu da insülin duyarlılığında iyileşmeye katkıda bulunabilir. Tirzepatid ile yiyecek alımının azalması kilo vermeye katkıda bulunur.

Glukagon konsantrasyonu

Tirzepatid, açlık ve tokluk glukagon konsantrasyonlarını glukoz bağımlı bir şekilde azaltmıştır. Tirzepatid 15 mg, karma bir öğün sonrasında açlık glukagon konsantrasyonunu %28 ve glukagon EAA'sını %43 oranında azaltırken, plasebo ile herhangi bir değişiklik görülmemiştir.

Mide boşalması

Tirzepatid mide boşalmasını geciktirir ve bu, öğün sonrası glukoz emilimini yavaşlatabilir ve postprandial glisemi üzerinde yararlı bir etki gösterebilir. Tirzepatide bağlı mide boşalmasındaki gecikme zamanla azalır.

Klinik etkililik ve güvenlik

Tip 2 diabetes mellitus

Tirzepatidin güvenlik ve etkililiği, primer amaç olarak glisemik kontrolün değerlendirildiği beş adet global, randomize kontrollü faz 3 çalışmada (SURPASS 1-5) değerlendirilmiştir. Çalışmalar tip 2 diyabetli tedavi edilen 6.263 hastayı (tirzepatid ile tedavi edilen 4.199 hasta dahil) içermektedir. Sekonder amaçlar arasında vücut ağırlığı, kilo verme hedefine ulaşan hastaların yüzde oranı, açlık serum glukoz değeri (ASG) ve hedef HbA1c düzeyine ulaşan

hastaların yüzde oranı yer almıştır. Beş faz 3 çalışmanın tamamında tirzepatid 5 mg, 10 mg ve 15 mg değerlendirilmiştir. Tirzepatid ile tedavi edilen tüm hastalarda tedaviye 4 hafta boyunca 2,5 mg ile başlanmıştır. Daha sonra tirzepatid dozu, hastaların atandıkları doza ulaşılan kadar 4 haftada bir 2,5 mg artırılmıştır.

Tirzepatid ile tedavi, tüm çalışmalar genelinde plasebo veya aktif kontrol (semaglutid, insülin degludek ve insülin glarjin) tedavisine kıyasla primer hedef olarak HbA_{1c} düzeyinde başlangıca göre istatistiksel olarak ve klinik açıdan anlamlı olup, 1 yıla kadar korunan düşüşler sağlamıştır. Çalışmalardan birinde, bu etkiler 2 yıla kadar korunmuştur. Vücut ağırlığında başlangıca göre istatistiksel olarak önemli ve klinik olarak anlamlı düşüşler de gösterilmiştir. Faz 3 çalışmaların bulguları, yanlılıkla kayıt yapıldığı için çalışma tedavisini bırakan hastalar hariç olmak üzere, rastgele atanan ve en az 1 doz çalışma tedavisine maruz kalan tüm hastaların yer aldığı modifiye tedavi yönelimli (mITT) popülasyondaki kurtarma tedavisi olmaksızın tedavideki verilere dayalı olarak aşağıda sunulmuştur.

SURPASS 1 – Monoterapi

Çift kör, plasebo kontrollü, 40 haftalık bir çalışmada, diyet ve egzersizle yeterli glisemik kontrol sağlanamayan 478 hasta, haftada bir kez 5 mg, 10 mg veya 15 mg tirzepatid ya da plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Hastaların yaşı ortalama 54'tür ve %52'si erkektir. Başlangıçta hastaların ortalama diyabet süresinin 5 yıl olduğu kaydedilmiştir ve ortalama BKİ 32 kg/m²'dir.

Tablo 2. SURPASS 1: 40. hafta bulguları

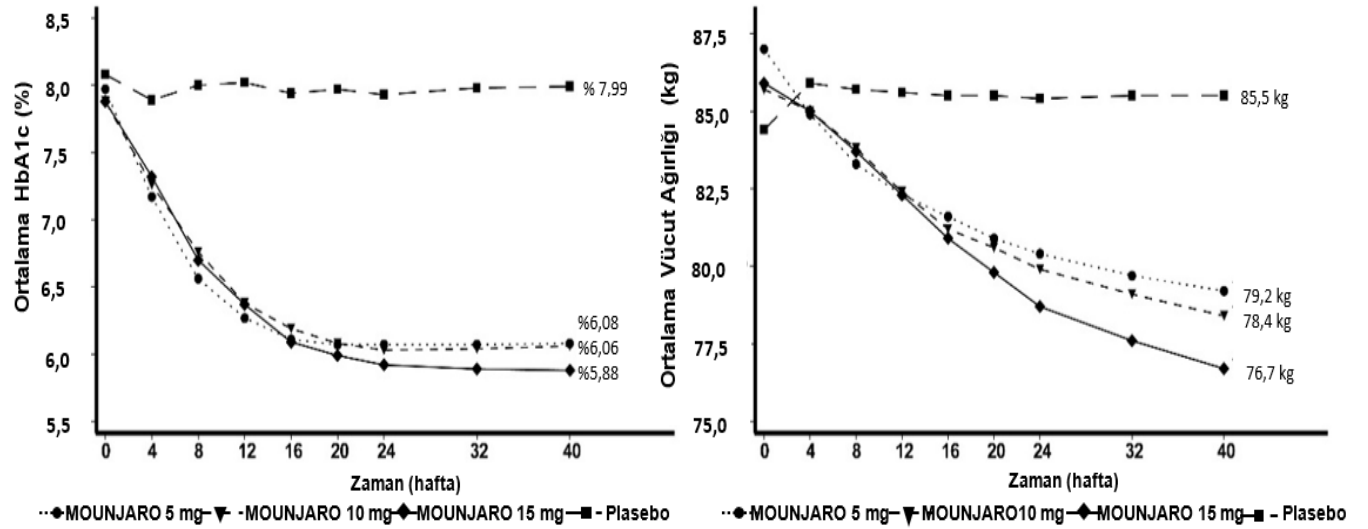
		Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Plasebo
mITT popülasyonu (n)		121	121	120	113
HbA_{1c} (%)	Başlangıç (ortalama)	7,97	7,88	7,88	8,08
	Başlangıca göre değişiklik	-1,87 ^{##}	-1,89 ^{##}	-2,07 ^{##}	+0,04
	Plaseboya göre fark [%95 GA]	-1,91** [-2,18, -1,63]	-1,93** [-2,21, -1,65]	-2,11** [-2,39, -1,83]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Başlangıç (ortalama)	63,6	62,6	62,6	64,8
	Başlangıca göre değişiklik	-20,4 ^{##}	-20,7 ^{##}	-22,7 ^{##}	+0,4
	Plaseboya göre fark [%95 GA]	-20,8** [-23,9, -17,8]	-21,1** [-24,1, -18]	-23,1** [-26,2, -20]	-
HbA_{1c} değerine ulaşan hastalar (%)	<%7	86,8**	91,5**	87,9**	19,6
	≤%6,5	81,8 ^{††}	81,4 ^{††}	86,2 ^{††}	9,8
	<%5,7	33,9**	30,5**	51,7**	0,9
ASG (mmol/L)	Başlangıç (ortalama)	8,5	8,5	8,6	8,6
	Başlangıca göre değişiklik	-2,4 ^{##}	-2,6 ^{##}	-2,7 ^{##}	+0,7 [#]

	Plaseboya göre fark [%95 GA]	-3,13** [-3,71, - 2,56]	-3,26** [-3,84, - 2,69]	-3,45** [-4,04, - 2,86]	-
ASG (mg/dL)	Başlangıç (ortalama)	153,7	152,6	154,6	155,2
	Başlangıca göre değişiklik	-43,6 ^{##}	-45,9 ^{##}	-49,3 ^{##}	+12,9 [#]
	Plaseboya göre fark [%95 GA]	-56,5** [-66,8, - 46,1]	-58,8** [-69,2, - 48,4]	-62,1** [-72,7, - 51,5]	-
Vücut ağırlığı (kg)	Başlangıç (ortalama)	87	85,7	85,9	84,4
	Başlangıca göre değişiklik	-7 ^{##}	-7,8 ^{##}	-9,5 ^{##}	-0,7
	Plaseboya göre fark [%95 GA]	-6,3** [-7,8, -4,7]	-7,1** [-8,6, -5,5]	-8,8** [-10,3, -7,2]	-
Kilo vermeyi başaran hastalar (%)	≥%5	66,9 ^{††}	78 ^{††}	76,7 ^{††}	14,3
	≥%10	30,6 ^{††}	39,8 ^{††}	47,4 ^{††}	0,9
	≥%15	13,2 [†]	17 [†]	26,7 [†]	0

* p <0,05, ** p <0,001, üstünlük için, çokluluğa göre ayarlanmış olarak.

† p <0,05, †† p <0,001, plaseboya kıyasla, çokluluğa göre ayarlanmamış olarak.

p <0,05, ## p <0,001, başlangıca kıyasla, çokluluğa göre ayarlanmamış olarak.



Şekil 1. Başlangıçtan 40. haftaya kadar ortalama HbA1c (%) ve ortalama vücut ağırlığı (kg)

SURPASS 2 - Metformin ile kombinasyon tedavisi

Aktif kontrollü, açık etiketli, 40 haftalık bir çalışmada (tirzepatid doz ataması bakımından çift kör) 1.879 hasta, tümü metformin ile kombinasyon halinde olmak üzere haftada bir kez 5 mg, 10 mg veya 15 mg tirzepatid ya da haftada bir kez 1 mg semaglutid alacak şekilde randomize

edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 57'dir ve %47'si erkektir. Başlangıçta hastaların ortalama diyabet süresinin 9 yıl olduğu kaydedilmiştir ve ortalama BKİ 34 kg/m²'dir.

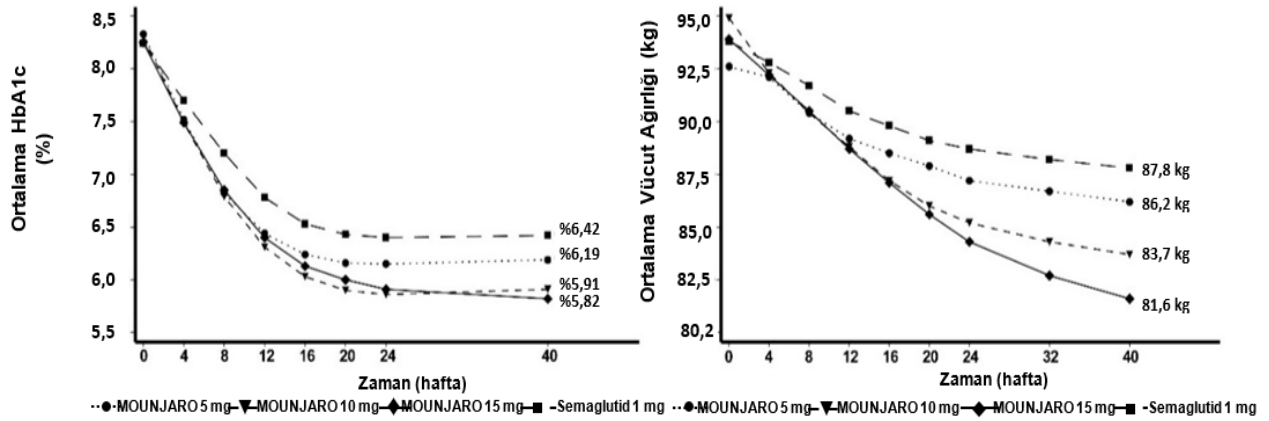
Tablo 3. SURPASS 2: 40. hafta bulguları

		Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Semaglutid 1 mg
mITT popülasyonu (n)		470	469	469	468
HbA_{1c} (%)	Başlangıç (ortalama)	8,33	8,31	8,25	8,24
	Başlangıca göre değişiklik	-2,09 ^{##}	-2,37 ^{##}	-2,46 ^{##}	-1,86 ^{##}
	Semaglutid ile fark [%95 GA]	-0,23** [-0,36, -0,10]	-0,51** [-0,64, -0,38]	-0,6** [-0,73, -0,47]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Başlangıç (ortalama)	67,5	67,3	66,7	66,6
	Başlangıca göre değişiklik	-22,8 ^{##}	-25,9 ^{##}	-26,9 ^{##}	-20,3 ^{##}
	Semaglutid ile fark [%95 GA]	-2,5** [-3,9, -1,1]	-5,6** [-7, -4,1]	-6,6** [-8, -5,1]	N/A
HbA_{1c} değerine ulaşan hastalar (%)	<%7	85,5*	88,9**	92,2**	81,1
	≤%6,5	74 [†]	82,1 ^{††}	87,1 ^{††}	66,2
	<%5,7	29,3 ^{††}	44,7**	50,9**	19,7
ASG (mmol/L)	Başlangıç (ortalama)	9,67	9,69	9,56	9,49
	Başlangıca göre değişiklik	-3,11 ^{##}	-3,42 ^{##}	-3,52 ^{##}	-2,70 ^{##}
	Semaglutid ile fark [%95 GA]	-0,41 [†] [-0,65, -0,16]	-0,72 ^{††} [-0,97, -0,48]	-0,82 ^{††} [-1,06, -0,57]	-
ASG (mg/dL)	Başlangıç (ortalama)	174,2	174,6	172,3	170,9
	Başlangıca göre değişiklik	-56 ^{##}	-61,6 ^{##}	-63,4 ^{##}	-48,6 ^{##}
	Semaglutid ile fark [%95 GA]	-7,3 [†] [-11,7, -3]	-13 ^{††} [-17,4, -8,6]	-14,7 ^{††} [-19,1, -10,3]	-
Vücut ağırlığı (kg)	Başlangıç (ortalama)	92,6	94,9	93,9	93,8
	Başlangıca göre değişiklik	-7,8 ^{##}	-10,3 ^{##}	-12,4 ^{##}	-6,2 ^{##}
	Semaglutid ile fark [%95 GA]	-1,7** [-2,6, -0,7]	-4,1** [-5, -3,2]	-6,2** [-7,1, -5,3]	-
Kilo vermeyi başaran hastalar (%)	≥%5	68,6 [†]	82,4 ^{††}	86,2 ^{††}	58,4
	≥%10	35,8 ^{††}	52,9 ^{††}	64,9 ^{††}	25,3
	≥%15	15,2 [†]	27,7 ^{††}	39,9 ^{††}	8,7

* p <0,05, ** p <0,001, üstünlük için, çokluluğa göre ayarlanmış olarak.

† p <0,05, †† p <0,001 semaglutid 1 mg'a kıyasla, çokluluğa göre ayarlanmamış olarak.

p <0,05, ## p <0,001, başlangıca kıyasla, çokluluğa göre ayarlanmamış olarak.



Şekil 2. Başlangıçtan 40. haftaya kadar ortalama HbA1c (%) ve ortalama vücut ağırlığı (kg)

SURPASS 3 - SGLT2i ile birlikte veya SGLT2i olmaksızın metformin ile kombinasyon tedavisi

Aktif kontrollü, açık etiketli, 52 haftalık bir çalışmada 1.444 hasta, tümü SGLT2i eşliğinde veya SGLT2i olmaksızın metformin ile kombinasyon halinde olmak üzere haftada bir kez 5 mg, 10 mg veya 15 mg tirzepatid ya da insülin degludek alacak şekilde randomize edilmiştir. Başlangıçta, hastaların %32'sinin SGLT2i kullandığı kaydedilmiştir. Başlangıçta hastaların ortalama diyabet süresi 8 yıldır, ortalama BKİ 34 kg/m², ortalama yaş 57'dir ve %56'sı erkektir.

İnsülin degludek ile tedavi edilen hastalarda, tedaviye <5 mmol/L'lik hedef açlık kan glukoz değeri için bir algoritma kullanılarak ayarlanan 10 U/gün dozuyla başlanmıştır. Ortalama insülin degludek dozu 52. haftada 49 ünite/gün'dür.

Tablo 4. SURPASS 3: 52. hafta bulguları

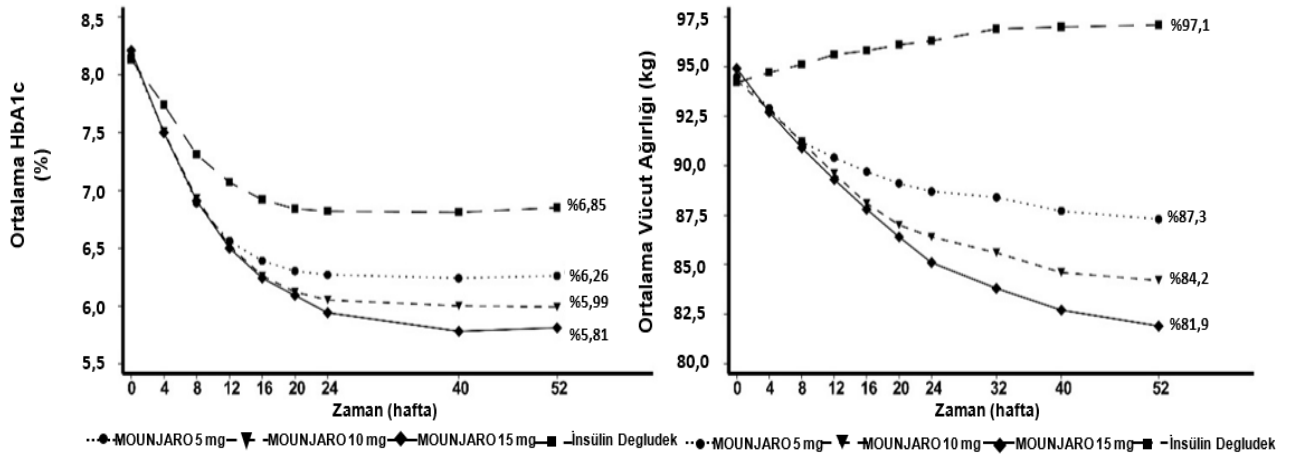
		Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Titre edilen insülin degludek
mITT popülasyonu (n)		358	360	358	359
HbA_{1c} (%)	Başlangıç (ortalama)	8,17	8,19	8,21	8,13
	Başlangıca göre değişiklik	-1,93 ^{##}	-2,20 ^{##}	-2,37 ^{##}	-1,34 ^{##}
	İnsülin degludek ile fark [%95 GA]	-0,59 ^{**} [-0,73, -0,45]	-0,86 ^{**} [-1, -0,72]	-1,04 ^{**} [-1,17, -0,90]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Başlangıç (ortalama)	65,8	66	66,3	65,4
	Başlangıca göre değişiklik	-21,1 ^{##}	-24 ^{##}	-26 ^{##}	-14,6 ^{##}
	İnsülin degludek ile fark [%95 GA]	-6,4 ^{**} [-7,9, -4,9]	-9,4 ^{**} [-10,9, -7,9]	-11,3 ^{**} [-12,8, -9,8]	-
	<%7	82,4 ^{**}	89,7 ^{**}	92,6 ^{**}	61,3
	≤%6,5	71,4 ^{††}	80,3 ^{††}	85,3 ^{††}	44,4

HbA_{1c} değerine ulaşan hastalar (%)	<%5,7	25,8 ^{††}	38,6 ^{††}	48,4 ^{††}	5,4
ASG (mmol/L)	Başlangıç (ortalama)	9,54	9,48	9,35	9,24
	Başlangıca göre değişiklik	-2,68 ^{##}	-3,04 ^{##}	-3,29 ^{##}	-3,09 ^{##}
	İnsülin degludek ile fark [%95 GA]	0,41 [†] [0,14, 0,69]	0,05 [-0,24, 0,33]	-0,20 [-0,48, 0,08]	-
ASG (mg/dL)	Başlangıç (ortalama)	171,8	170,7	168,4	166,4
	Başlangıca göre değişiklik	-48,2 ^{##}	-54,8 ^{##}	-59,2 ^{##}	-55,7
	İnsülin degludek ile fark [%95 GA]	7,5 [†] [2,4, 12,5]	0,8 [-4,3, 5,9]	-3,6 [-8,7, 1,5]	-
Vücut ağırlığı (kg)	Başlangıç (ortalama)	94,5	94,3	94,9	94,2
	Başlangıca göre değişiklik	-7,5 ^{##}	-10,7 ^{##}	-12,9 ^{##}	+2,3 ^{##}
	İnsülin degludek ile fark [%95 GA]	-9,8 ^{**} [-10,8, -8,8]	-13 ^{**} [-14, -11,9]	-15,2 ^{**} [-16,2, -14,2]	-
Kilo vermeyi başaran hastalar (%)	≥%5	66 ^{††}	83,7 ^{††}	87,8 ^{††}	6,3
	≥%10	37,4 ^{††}	55,7 ^{††}	69,4 ^{††}	2,9
	≥%15	12,5 ^{††}	28,3 ^{††}	42,5 ^{††}	0

* p < 0,05, ** p < 0,001, üstünlük için, çokluluğa göre ayarlanmış olarak.

† p < 0,05, †† p < 0,001, insülin degludeke kıyasla, çokluluğa göre ayarlanmamış olarak.

p < 0,05, ## p < 0,001, başlangıca kıyasla, çokluluğa göre ayarlanmamış olarak.



Şekil 3. Başlangıçtan 52. haftaya kadar ortalama HbA_{1c} (%) ve ortalama vücut ağırlığı (kg)

Sürekli glukoz takibi (CGM)

Hastaların bir alt grubu (N=243), körlenmiş CGM ile kaydedilen 24 saatlik glukoz profillerinin değerlendirmesine katılmıştır. Elli ikinci haftada, tirzepatid (10 mg ve 15 mg havuzlanmış) ile tedavi edilen hastaların, 71 ila 140 mg/dL (3,9 ila 7,8 mmol/L) olarak tanımlanan öglisemik aralıktaki glukoz değerleriyle geçirdikleri sürenin insülin degludek ile tedavi edilenlere kıyasla anlamlı ölçüde uzun olduğu ve bu iki grup hastanın 24 saatlik dönemin sırasıyla %73 ve %48'ini bu aralıkta geçirdiği belirlenmiştir.

SURPASS 4 – 1 ila 3 oral antidiyabetik tıbbi ürün ile kombinasyon tedavisi: metformin, sülfonilüreler veya SGLT2i

Toplam 104 haftaya kadar devam eden (primer sonlanım noktası 52. haftada değerlendirilen), aktif kontrollü, açık etiketli bir çalışmada, tip 2 diyabetli ve kardiyovasküler riski yüksek olan 2.002 hasta arka planda metformin (%95) ve/veya sülfonilüreler (%54) ve/veya SGLT2i (%25) tedavisiyle haftada bir kez tirzepatid 5 mg, 10 mg veya 15 mg ya da günde bir kez insülin glarjin almak üzere randomize edilmiştir. Başlangıçta hastaların ortalama diyabet süresi 12 yıldır, ortalama BKİ 33 kg/m²'dir, ortalama yaş 64'tür ve %63'ü erkektir. İnsülin glarjin ile tedavi edilen hastalarda, tedaviye <5,6 mmol/L'lik hedef açlık kan glukoz değeri için bir algoritma kullanılarak ayarlanan 10 U/gün dozuyla başlanmıştır. Ortalama insülin glarjin dozu 52. haftada 44 ünite/gündür.

Tablo 5. SURPASS 4: 52. hafta bulguları

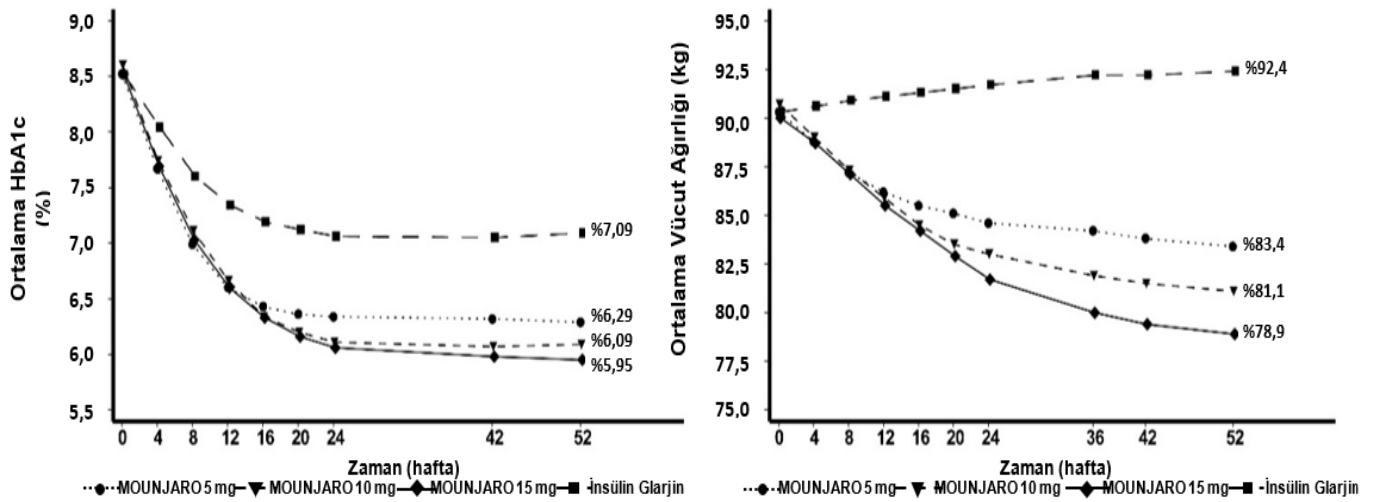
		Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Titre edilen insülin glarjin
mITT popülasyonu (n)		328	326	337	998
52 hafta					
HbA_{1c} (%)	Başlangıç (ortalama)	8,52	8,6	8,52	8,51
	Başlangıca göre değişiklik	-2,24 ^{##}	-2,43 ^{##}	-2,58 ^{##}	-1,44 ^{##}
	İnsülin glarjin ile fark [%95 GA]	-0,8** [-0,92, - 0,68]	-0,99** [-1,11, - 0,87]	-1,14** [-1,26, - 1,02]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Başlangıç (ortalama)	69,6	70,5	69,6	69,5
	Başlangıca göre değişiklik	-24,5 ^{##}	-26,6 ^{##}	-28,2 ^{##}	-15,7 ^{##}
	İnsülin glarjin ile fark [%95 GA]	-8,8** [-10,1, -7,4]	-10,9** [-12,3, -9,6]	-12,5** [-13,8, - 11,2]	-
HbA_{1c} değerine ulaşan hastalar (%)	<%7	81**	88,2**	90,7**	50,7
	≤%6,5	66 ^{††}	76 ^{††}	81,1 ^{††}	31,7
	<%5,7	23 ^{††}	32,7 ^{††}	43,1 ^{††}	3,4
ASG (mmol/L)	Başlangıç (ortalama)	9,57	9,75	9,67	9,37
	Başlangıca göre değişiklik	-2,8 ^{##}	-3,06 ^{##}	-3,29 ^{##}	-2,84 ^{##}
	İnsülin glarjin ile fark [%95 GA]	0,04 [-0,22, 0,30]	-0,21 [-0,48, 0,05]	-0,44 ^{††} [-0,71, - 0,18]	-

ASG (mg/dL)	Başlangıç (ortalama)	172,3	175,7	174,2	168,7
	Başlangıca göre değişiklik	-50,4 ^{##}	-54,9 ^{##}	-59,3 ^{##}	-51,4 ^{##}
	İnsülin glarjin ile fark [%95 GA]	1 [-3,7, 5,7]	-3,6 [-8,2, 1,1]	-8 ^{††} [-12,6, -3,4]	-
Vücut ağırlığı (kg)	Başlangıç (ortalama)	90,3	90,7	90	90,3
	Başlangıca göre değişiklik	-7,1 ^{##}	-9,5 ^{##}	-11,7 ^{##}	+1,9 ^{##}
	İnsülin glarjin ile fark [%95 GA]	-9 ^{**} [-9,8, -8,3]	-11,4 ^{**} [-12,1, -10,6]	-13,5 ^{**} [-14,3, -12,8]	-
Kilo vermeyi başaran hastalar (%)	≥%5	62,9 ^{††}	77,6 ^{††}	85,3 ^{††}	8
	≥%10	35,9 ^{††}	53 ^{††}	65,6 ^{††}	1,5
	≥%15	13,8 ^{††}	24 ^{††}	36,5 ^{††}	0,5

* p <0,05, ** p <0,001, üstünlük için, çokluluğa göre ayarlanmış olarak.

† p <0,05, †† p <0,001, insülin glarjine kıyasla, çokluluğa göre ayarlanmamış olarak.

p <0,05, ## p <0,001, başlangıca kıyasla, çokluluğa göre ayarlanmamış olarak.



Şekil 4. Başlangıçtan 52. haftaya kadar ortalama HbA_{1c} (%) ve ortalama vücut ağırlığı (kg)

SURPASS 5 - Metformin ile birlikte veya metformin olmaksızın titre edilen bazal insülin ile kombinasyon tedavisi

Çift kör, plasebo kontrollü, 40 haftalık bir çalışmada, metformin eşliğinde veya metformin olmaksızın insülin glarjin kullanımıyla yeterli glisemik kontrol sağlanamayan 475 hasta, haftada bir kez 5 mg, 10 mg veya 15 mg tirzepatid ya da plasebo almak üzere randomize edilmiştir. İnsülin glarjin dozları, açlık kan glukoz hedefi <5,6 mmol/L olmak üzere bir algoritma kullanılarak ayarlanmıştır. Başlangıçta hastaların ortalama diyabet süresinin 13 yıl olduğu kaydedilmiştir, ortalama BKİ 33 kg/m²'dir, ortalama yaş 61'dir ve %56'sı erkektir. Başlangıçta insülin glarjinin toplam tahmini medyan dozu 34 ünite/gündür. Kırkıncı haftadaki ortalama insülin glarjin dozu, tirzepatid 5 mg, 10 mg, 15 mg ve plasebo için sırasıyla 38, 36, 29 ve 59 ünite/gün olmuştur.

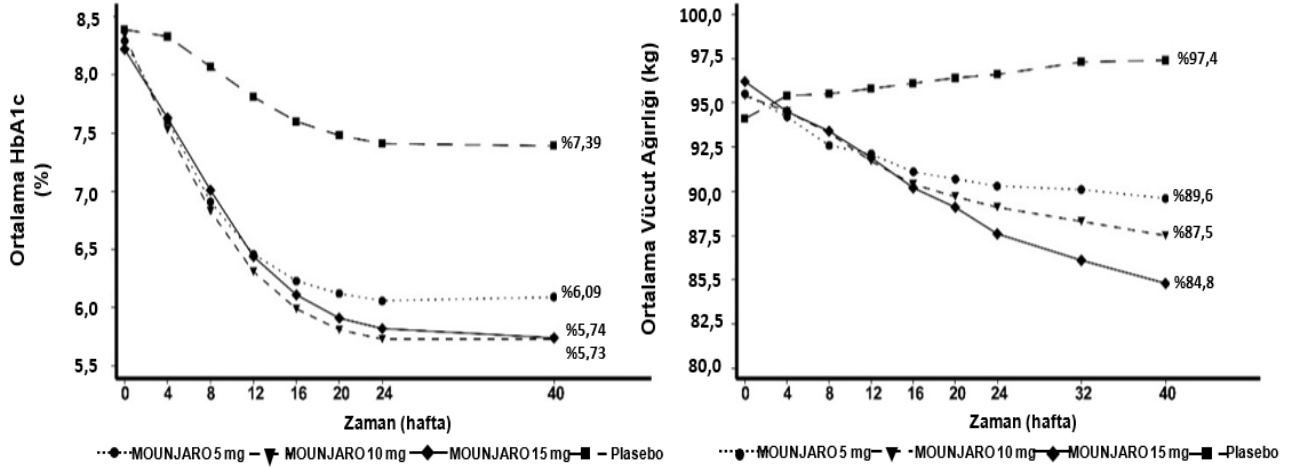
Tablo 6. SURPASS 5: 40. hafta bulguları

		Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Plasebo
mITT popülasyonu (n)		116	118	118	119
HbA_{1c} (%)	Başlangıç (ortalama)	8,29	8,34	8,22	8,39
	Başlangıca göre değişiklik	-2,23 ^{##}	-2,59 ^{##}	-2,59 ^{##}	-0,93 ^{##}
	Plaseboya göre fark [%95 GA]	-1,30 ^{**} [-1,52, -1,07]	-1,66 ^{**} [-1,88, -1,43]	-1,65 ^{**} [-1,88, -1,43]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Başlangıç (ortalama)	67,1	67,7	66,4	68,2
	Başlangıca göre değişiklik	-24,4 ^{##}	-28,3 ^{##}	-28,3 ^{##}	-10,2 ^{##}
	Plaseboya göre fark [%95 GA]	-14,2 ^{**} [-16,6, -11,7]	-18,1 ^{**} [-20,6, -15,7]	-18,1 ^{**} [-20,5, -15,6]	-
HbA_{1c} değerine ulaşan hastalar (%)	<%7	93 ^{**}	97,4 ^{**}	94 ^{**}	33,9
	≤%6,5	80 ^{††}	94,7 ^{††}	92,3 ^{††}	17
	<%5,7	26,1 ^{††}	47,8 ^{††}	62,4 ^{††}	2,5
ASG (mmol/L)	Başlangıç (ortalama)	9	9,04	8,91	9,13
	Başlangıca göre değişiklik	-3,41 ^{##}	-3,77 ^{##}	-3,76 ^{##}	-2,16 ^{##}
	Plaseboya göre fark [%95 GA]	-1,25 ^{**} [-1,64, -0,86]	-1,61 ^{**} [-2, -1,22]	-1,60 ^{**} [-1,99, -1,20]	-
ASG (mg/dL)	Başlangıç (ortalama)	162,2	162,9	160,4	164,4
	Başlangıca göre değişiklik	-61,4 ^{##}	-67,9 ^{##}	-67,7 ^{##}	-38,9 ^{##}
	Plaseboya göre fark [%95 GA]	-22,5 ^{**} [-29,5, -15,4]	-29 ^{**} [-36, -22]	-28,8 ^{**} [-35,9, -21,6]	-
Vücut ağırlığı (kg)	Başlangıç (ortalama)	95,5	95,4	96,2	94,1
	Başlangıca göre değişiklik	-6,2 ^{##}	-8,2 ^{##}	-10,9 ^{##}	+1,7 [#]
	Plaseboya göre fark [%95 GA]	-7,8 ^{**} [-9,4, -6,3]	-9,9 ^{**} [-11,5, -8,3]	-12,6 ^{**} [-14,2, -11]	-
Kilo vermeyi başaran hastalar (%)	≥%5	53,9 ^{††}	64,6 ^{††}	84,6 ^{††}	5,9
	≥%10	22,6 ^{††}	46,9 ^{††}	51,3 ^{††}	0,9
	≥%15	7 [†]	26,6 [†]	31,6 ^{††}	0

* p <0,05, ** p <0,001, üstünlük için, çokluluğa göre ayarlanmış olarak.

† p <0,05, †† p <0,001, plaseboya kıyasla, çokluluğa göre ayarlanmamış olarak.

p <0,05, ## p <0,001, başlangıca kıyasla, çokluluğa göre ayarlanmamış olarak.



Şekil 5. Başlangıçtan 40. haftaya kadar ortalama HbA_{1c} (%) ve ortalama vücut ağırlığı (kg)

Vücut ağırlığı kontrolü

Vücut ağırlığı kontrolünde tirzepatidin etkililiği ve güvenliliği, azaltılmış kalori alımı ve artırılmış fiziksel aktivite ile birlikte, obeziteli (BKİ ≥ 30 kg/m²) veya fazla kilolu (BKİ ≥ 27 kg/m² ile < 30 kg/m²) ve en az bir kilo ile ilişkili komorbiditesi olan (örneğin tedavi edilen veya edilmeyen dislipidemi, hipertansiyon, obstrüktif uyku apnesi veya kardiyovasküler hastalık) ayrıca prediyabetik veya normoglisemik olup tip 2 diyabeti olmayan hastalarda, üç randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz 3 çalışmada (SURMOUNT-1, SURMOUNT-3, SURMOUNT-4) değerlendirilmiştir. Bu çalışmalara toplam 3.900 yetişkin hasta dahil edilmiştir (2.518'i tirzepatide randomize edilmiştir).

Tirzepatid ile tedavi, plaseboya kıyasla klinik açıdan anlamlı ve sürdürülebilir kilo verme sonuçları sağlamıştır. Ayrıca, plaseboya kıyasla tirzepatid ile hastaların daha yüksek bir oranı $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ ve $\geq 20\%$ düzeyinde kilo vermiştir.

Tip 2 diyabetli hastalarda vücut ağırlığı kontrolü için tirzepatidin etkililiği ve güvenliliği randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir faz 3 çalışmada (SURMOUNT-2) ve beş randomize faz 3 çalışmada yer alan (SURPASS-1 ila -5) BKİ ≥ 27 kg/m² olan bir hasta alt popülasyonunda değerlendirilmiştir. Bu çalışmalara BKİ ≥ 27 kg/m² olan toplam 6.330 hasta dahil edilmiştir (4.249 hasta tirzepatid ile tedaviye randomize edilmiştir). SURMOUNT-2 çalışmasında tirzepatid ile tedavi, plaseboya kıyasla klinik açıdan anlamlı ve sürdürülebilir kilo verme sonuçları sağlamıştır. Ayrıca, plaseboya kıyasla tirzepatid ile hastaların daha yüksek bir oranı $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ ve $\geq 20\%$ düzeyinde kilo vermiştir. SURPASS çalışmalarındaki obeziteli veya fazla kilolu hastaların alt grup analizleri (genel SURPASS-1 ila -5 popülasyonunun %86'sına karşılık gelmektedir), kilo vermenin sürdürüldüğünü ve kilo verme hedefine ulaşan hastaların oranının aktif komparatör/plaseboya kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Tüm SURMOUNT çalışmalarında, SURPASS programında olduğu gibi aynı tirzepatid doz eskalasyon şeması kullanılmıştır (4 hafta boyunca 2,5 mg ile başlanmış, ardından belirlenen doza ulaşılan kadar her 4 haftada bir 2,5 mg'lık artışlarla devam edilmiştir).

SURMOUNT-1

Yetmiş iki haftalık çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, obeziteli (BKİ ≥ 30 kg/m²) veya fazla kilolu (BKİ ≥ 27 kg/m² ile < 30 kg/m²) ve kilo ile ilişkili en az bir komorbidite görülen 2.539 yetişkin hasta, haftada bir kez 5 mg, 10 mg veya 15 mg tirzepatid veya plaseboya

randomize edilmiştir. Tüm hastalara, çalışma boyunca azaltılmış kalorili bir diyet uygulama ve fiziksel aktiviteyi artırma konusunda danışmanlık verilmiştir. Başlangıçta, hastaların ortalama yaşının 45, %67,5'inin kadın ve %40,6'sının prediyabetik olduğu kaydedilmiştir. Başlangıçtaki ortalama BKİ 38 kg/m²'dir.

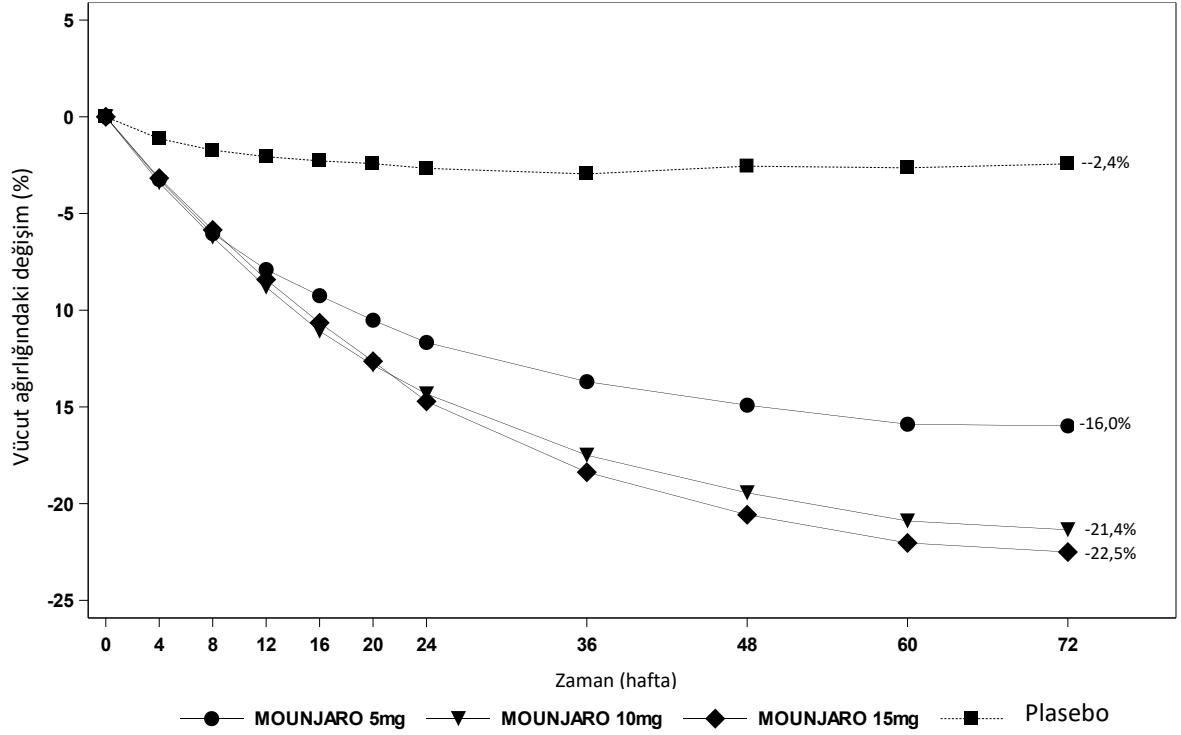
Tablo 7. SURMOUNT-1: 72. Hafta bulguları

	Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Plasebo
mITT popülasyon (n)	630	636	630	643
Vücut ağırlığı				
Başlangıç (kg)	102,9	105,9	105,5	104,8
Başlangıca göre değişiklik (%)	-16 ^{††}	-21,4 ^{††}	-22,5 ^{††}	-2,4
Plasebo ile fark (%) [%95 GA]	-13,5 ^{**} [-14,6, -12,5]	-18,9 ^{**} [-20, -17,8]	-20,1 ^{**} [-21,2, -19]	-
Başlangıca göre değişiklik (kg)	-16,1 ^{††}	-22,2 ^{††}	-23,6 ^{††}	-2,4 ^{††}
Plasebo ile fark (kg) [%95 GA]	-13,8 ^{##} [-15, -12,6]	-19,8 ^{##} [-21, -18,6]	-21,2 ^{##} [-22,4, -20]	-
Vücut ağırlığı azalan hastalar (%)				
≥%5	89,4 ^{**}	96,2 ^{**}	96,3 ^{**}	27,9
≥%10	73,4 ^{##}	85,9 ^{**}	90,1 ^{**}	13,5
≥%15	50,2 ^{##}	73,6 ^{**}	78,2 ^{**}	6
≥%20	31,6 ^{##}	55,5 ^{**}	62,9 ^{**}	1,3
Bel çevresi (cm)				
Başlangıç	113,2	114,9	114,4	114
Başlangıca göre değişiklik	-14,6 ^{††}	-19,4 ^{††}	-19,9 ^{††}	-3,4 ^{††}
Plasebo ile fark [%95 GA]	-11,2 ^{##} [-12,3, -10]	-16 ^{**} [-17,2, -14,9]	-16,5 ^{**} [-17,7, -15,4]	-

^{††}Başlangıca kıyasla p<0,001.

^{**}Çokluluğa göre ayarlanmış olarak, plaseboya kıyasla p<0,001.

^{##}Çokluluğa göre ayarlanmamış olarak, plaseboya kıyasla p<0,001.



Şekil 6. Başlangıçtan 72. haftaya kadar vücut ağırlığında ortalama değişiklik (%)

SURMOUNT-1'de, tirzepatidin 5 mg, 10 mg ve 15 mg'lık dozları, plaseboya kıyasla sistolik kan basıncında (-8,1 mmHg'ye kıyasla -1,3 mmHg), trigliserid düzeyinde (%-27,6'ya kıyasla %-6,3), non-HDL-C (%-11,3'e kıyasla %-1,8), HDL-C (%7,9'a kıyasla %0,3) ve açlık insülin değerlerinde (%-46,9'a kıyasla %-9,7) anlamlı iyileşme sağlamıştır.

Başlangıçta prediyabeti olan hastalar, vücut ağırlığı üzerindeki uzun dönem etkileri ve kararlar doğrulanmış tip 2 diyabet başlangıcını değerlendirmek amacıyla 176 haftaya kadar tedaviye devam etmişlerdir.

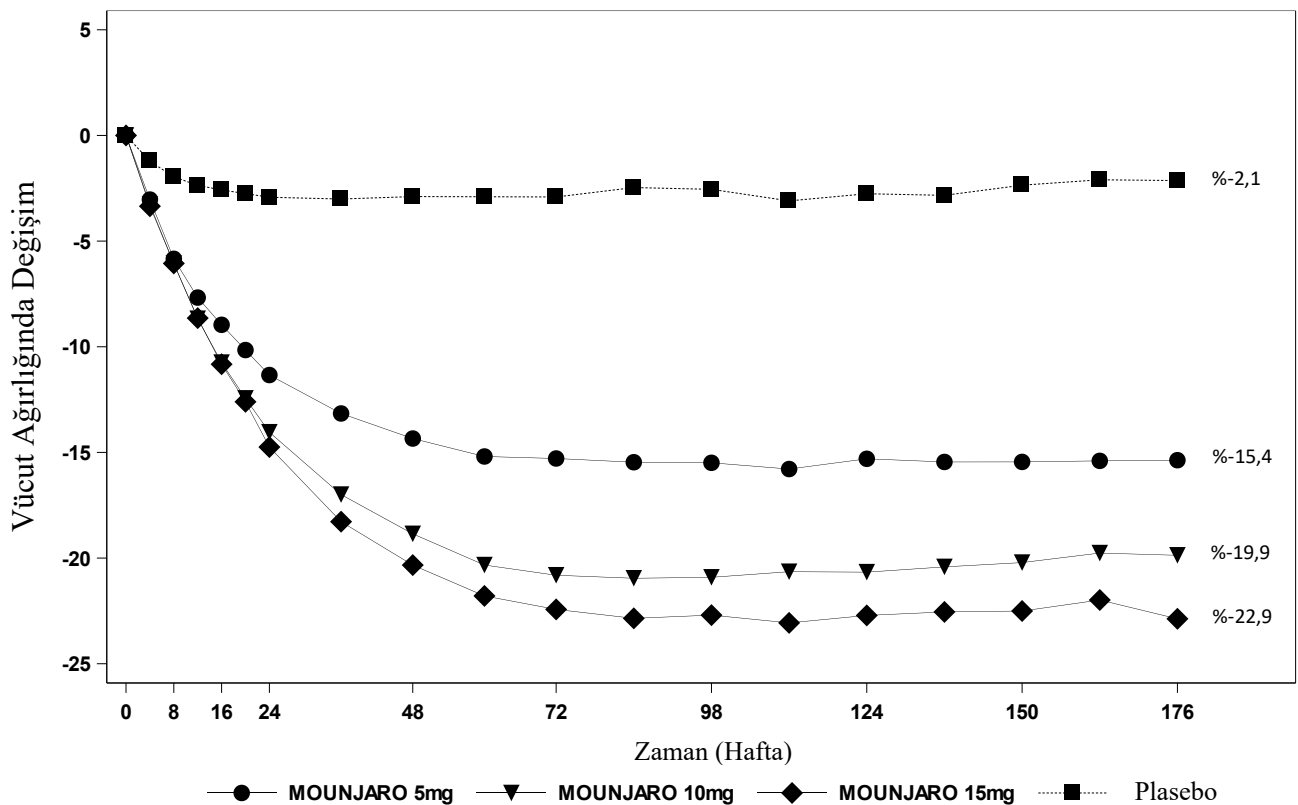
Tablo 8. SURMOUNT-1: 176. Hafta bulguları (başlangıçta prediyabeti olan hastalar)

	Tirzepatide 5 mg	Tirzepatide 10 mg	Tirzepatide 15 mg	Plasebo
mITT popülasyonu (n)	247	262	253	270
Vücut ağırlığı				
Başlangıç (kg)	104,6	108,9	108,5	107,4
Başlangıca göre değişiklik (%)	-15,4 ^{††}	-19,9 ^{††}	-22,9 ^{††}	-2,1 [†]
Plasebo ile fark (%)	-13,2 ^{##}	-17,7 ^{**}	-20,7 ^{**}	-
[%95 GA]	[-15,3, -11,1]	[-19,8, -15,7]	[-22,8, -18,6]	
Başlangıca göre değişiklik (kg)	-15,7 ^{††}	-21,4 ^{††}	-24,6 ^{††}	-2,3 [†]
Plasebo ile fark (kg)	-13,4 ^{##}	-19,1 ^{##}	-22,3 ^{##}	-
[%95 GA]	[-15,9, -11]	[-21,5, -16,7]	[-24,7, -19,9]	

[†]p < 0,05, ^{††}p < 0,001 başlangıca kıyasla.

^{**}p < 0,001 plaseboya kıyasla, çokluluğa göre ayarlanmış olarak.

^{##}p < 0,001 plaseboya kıyasla, çokluluğa göre ayarlanmamış olarak.



Şekil 7. Başlangıçtan 176. haftaya kadar vücut ağırlığında ortalama değişim (%) (başlangıçta prediyabeti olan hastalar)

SURMOUNT-1 çalışmasında başlangıçta prediyabeti olan hastalar arasında (N = 1032), tirzepatid ile tedavi edilen hastaların %95,3'ü 72. haftada normoglisemiye dönerken, plasebo grubundaki hastaların %61,9'u normoglisemiye dönmüştür. 176. haftanın sonunda, tirzepatid ile tedavi edilen hastaların %94,5'i normoglisemiye dönerken, plasebo grubundaki hastaların %60,4'ü normoglisemiye dönmüştür. Ayrıca, tirzepatid ile tedavi edilen hastaların %1,2'si, plasebo grubundaki hastaların %12,6'sı tip 2 diyabet mellitus'a ilerlemiştir.

SURMOUNT-2

Çift kör, plasebo kontrollü, 72 haftalık bir çalışmada, fazla kilolu (BKİ ≥ 27 kg/m² ila <30 kg/m²) veya obeziteli (BKİ ≥ 30 kg/m²) olan tip 2 diyabetli 938 yetişkin hasta haftada bir kez 10 mg veya 15 mg tirzepatid ya da plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar HbA_{1c} değeri %7-10 olan hastalar olup yalnızca diyet ve egzersizle veya bir veya daha fazla oral antihiperglisemik ajanla tedavi edilmiştir. Tüm hastalara, çalışma boyunca düşük kalorili bir diyet uygulama ve fiziksel aktiviteyi artırma konusunda danışmanlık verilmiştir. Hastaların ortalama yaşının 54 ve %51'inin kadın olduğu kaydedilmiştir. Başlangıçta ortalama BKİ 36,1 kg/m²'dir.

Tablo 9. SURMOUNT-2: 72. Hafta bulguları

	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Plasebo
mITT popülasyon (n)	312	311	315
Vücut ağırlığı			
Başlangıç (kg)	101,1	99,5	101,7
Başlangıca göre değişiklik (%)	-13,4 ^{††}	-15,7 ^{††}	-3,3 ^{††}
Plasebo ile fark (%)	-10,1 ^{**}	-12,4 ^{**}	-
[%95 GA]	[-11,5, -8,8]	[-13,7, -11]	
Başlangıca göre değişiklik (kg)	-13,5 ^{††}	-15,6 ^{††}	-3,2
Plasebo ile fark (kg)	-10,3 ^{##}	-12,4 ^{##}	-
[%95 GA]	[-11,7, -8,8]	[-13,8, -11]	
Vücut ağırlığı azalan hastalar (%)			
≥ 5	81,6 ^{**}	86,4 ^{**}	30,5
≥ 10	63,4 ^{**}	69,6 ^{**}	8,7
≥ 15	41,4 ^{**}	51,8 ^{**}	2,6
≥ 20	23 ^{**}	34 ^{**}	1
Bel çevresi (cm)			
Başlangıç	114,3	114,6	116,1
Başlangıca göre değişiklik	-11,2 ^{††}	-13,8 ^{††}	-3,4 ^{††}
Plasebo ile fark	-7,8 ^{**}	-10,4 ^{**}	-
[%95 GA]	[-9,2, -6,4]	[-11,8, -8,9]	
HbA_{1c} (mmol/mol)			
Başlangıç	64,1	64,7	63,4
Başlangıca göre değişiklik	-23,4 ^{††}	-24,3 ^{††}	-1,8 [†]
Plasebo ile fark	-21,6 ^{**}	-22,5 ^{**}	-
[%95 GA]	[-23,5, -19,6]	[-24,4, -20,6]	

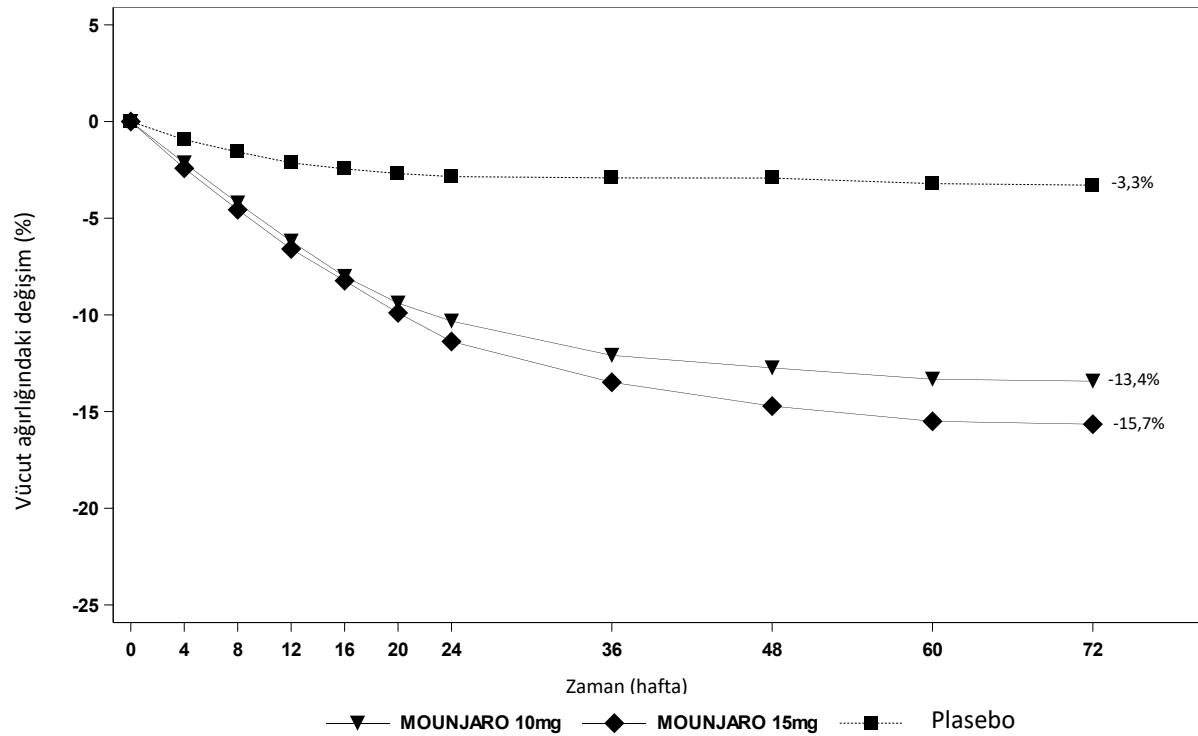
HbA_{1c} (%)			
Başlangıç	8	8,1	8
Başlangıca göre değişiklik	-2,1 ^{††}	-2,2 ^{††}	-0,2 [†]
Plasebo ile fark [%95 GA]	-2 ^{**} [-2,2, -1,8]	-2,1 ^{**} [-2,2, -1,9]	-
HbA_{1c} hedefine ulaşan hastalar (%)			
<%7	90 ^{**}	90,7 ^{**}	29,3
≤%6.5	84,1 ^{**}	86,7 ^{**}	15,5
<%5.7	50,2 ^{**}	55,3 ^{**}	2,8
ASG (mmol/L)			
Başlangıç	8,8	9	8,7
Başlangıca göre değişiklik	-2,7 ^{††}	-2,9 ^{††}	-0,1
Plasebo ile fark [%95 GA]	-2,6 ^{**} [-2,9, -2,3]	-2,7 ^{**} [-3,1, -2,4]	-
ASG (mg/dL)			
Başlangıç	157,8	161,5	156,7
Başlangıca göre değişiklik	-49,2 ^{††}	-51,7 ^{††}	-2,4
Plasebo ile fark [%95 GA]	-46,8 ^{**} [-52,7, -40,9]	-49,3 ^{**} [-55,2, -43,3]	-

[†]Başlangıca kıyasla p<0,05.

^{††}Başlangıca kıyasla p<0,001.

^{**}Çokluluğa göre ayarlanmış olarak, plaseboya kıyasla p<0,001.

^{##}Çokluluğa göre ayarlanmamış olarak, plaseboya kıyasla p<0,001.



Şekil 8. Başlangıçtan 72. haftaya kadar vücut ağırlığında ortalama değişiklik (%)

SURMOUNT-2'de, havuzlanmış 10 mg ve 15 mg'lık tirzepatid, plaseboya kıyasla sistolik kan basıncında (-7,2 mmHg ve -1 mmHg), trigliserid düzeyinde (%-28,6 ve %-5,8), non-HDL-C (%-6,6 ve %2,3) ve HDL-C (%8,2 ve %1,1) değerlerinde anlamlı iyileşme sağlamıştır.

SURMOUNT-3

Seksen dört haftalık bir çalışmada, obeziteli ($BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) veya fazla kilolu ($BKİ \geq 27 \text{ kg/m}^2$ ila $<30 \text{ kg/m}^2$) olup kiloyla ilişkili en az bir komorbid durumu olan 806 yetişkin hasta düşük kalorili diyet (1.200 ila 1.500 kcal/gün), fiziksel aktivitenin artırılması ve sık davranış danışmanlığından oluşan 12 haftalık yoğun bir yaşam tarzı müdahalesi hazırlık dönemine girmiştir. On iki haftalık hazırlık döneminin sonunda, $\geq 5\%$ oranında kilo veren 579 hasta, 72 hafta boyunca (çift kör faz) haftada bir kez tirzepatidin 10 mg veya 15 mg'lık maksimum tolere edilebilir dozunu (MTD) veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Hastalar çalışmanın çift kör fazı süresince düşük kalorili bir diyet uygulamış ve fiziksel aktivitelerini artırmıştır. Randomizasyonda hastaların ortalama yaşının 46 ve %63'ünün kadın olduğu kaydedilmiştir. Randomizasyonda ortalama $BKİ 35,9 \text{ kg/m}^2$ 'dir.

Tablo 10. SURMOUNT-3: 72. Hafta bulguları

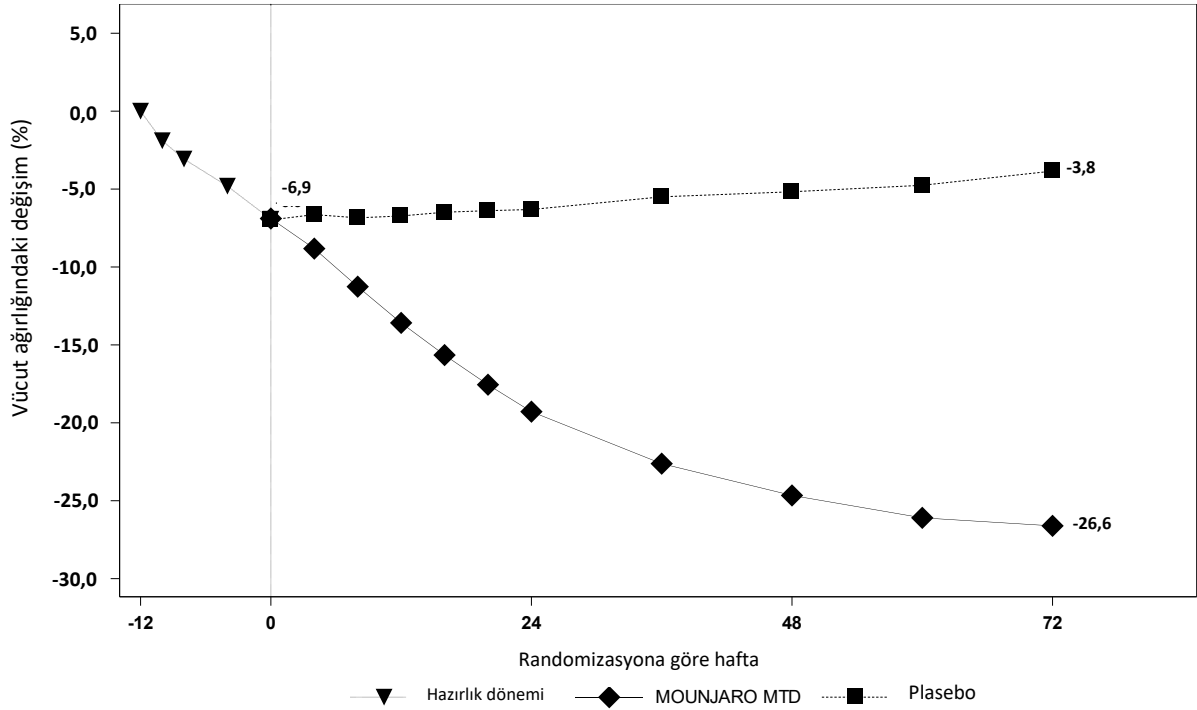
	Tirzepatid MTD	Plasebo
mITT popülasyon (n)	287	292
Vücut ağırlığı		
Başlangıç ¹ (kg)	102,3	101,3
Başlangıca göre değişiklik (%) ¹	-21,1 ^{††}	3,3 ^{††}
Plasebo ile fark (%) [%95 GA]	-24,5 ^{**} [-26,1, -22,8]	-
Başlangıca göre değişiklik (kg) ¹	-21,5 ^{††}	3,5 ^{††}
Plasebo ile fark (kg) [%95 GA]	-25 ^{##} [-26,9, -23,2]	-
Vücut ağırlığı azalan hastalar (%)		
$\geq 5\%$	94,4 ^{**}	10,7
$\geq 10\%$	88 ^{**}	4,8
$\geq 15\%$	73,9 ^{**}	2,1
$\geq 20\%$	54,9 ^{**}	1
12 haftalık hazırlık dönemindeki kilo kaybının $\geq 80\%$'ini koruyan hastalar (%)	98,6 ^{**}	37,8
Bel çevresi (cm)		
Başlangıç ¹	109,2	109,6
Başlangıca göre değişiklik ¹	-16,8 ^{††}	1,1
Plasebo ile fark [%95 GA]	-17,9 ^{**} [-19,5, -16,3]	-

¹Randomizasyon (0. hafta).

^{††}Başlangıca kıyasla $p < 0,001$.

^{**}Çokluluğa göre ayarlanmış olarak, plaseboya kıyasla $p < 0,001$.

^{##}Çokluluğa göre ayarlanmamış olarak, plaseboya kıyasla $p < 0,001$.



Şekil 9. -12. haftadan 72. haftaya kadar vücut ağırlığında ortalama değişiklik (%)

SURMOUNT-4

Toplam 88 haftalık bir çalışmaya, obeziteli ($BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) veya fazla kilolu ($BKİ \geq 27 \text{ kg/m}^2$ ila $<30 \text{ kg/m}^2$) olup kilo ile ilişkili en az bir komorbidite görülen 783 yetişkin hasta alınmıştır. Tüm hastalar, 10 mg veya 15 mg olan MTD'ye ulaşmak için 36 hafta boyunca (açık etiketli hazırlık fazı) tirzepatid tedavisi almıştır. Hazırlık döneminin başlangıcında hastaların ortalama vücut ağırlığı 107 kg ve ortalama $BKİ$ 38,3 kg/m^2 olarak kaydedilmiştir. Hazırlık döneminin sonunda 10 mg veya 15 mg tirzepatid ile MTD'ye ulaşan 670 hasta, 52 hafta boyunca (çift kör faz) haftada bir kez tirzepatid ile tedaviye devam etmek veya plaseboya geçmek üzere randomize edilmiştir. Hastalara, çalışma boyunca düşük kalorili bir diyet uygulama ve fiziksel aktiviteyi artırma konusunda danışmanlık verilmiştir. Randomizasyonda (36. hafta) hastaların ortalama yaşının 49 ve %71'inin kadın olduğu görülmüştür. Randomizasyonda ortalama vücut ağırlığı 85,2 kg ve ortalama $BKİ$ 30,5 kg/m^2 'dir.

Tirzepatid tedavisine 52 hafta daha (toplamda 88 haftaya kadar) devam eden hastalar, 36 haftalık hazırlık fazında elde edilen ilk kilo kaybının ardından kilo kaybını korumuş ve daha fazla kilo vermiştir. Kilo kaybı, hazırlık fazında kaybedilen vücut ağırlığının önemli ölçüde geri alındığı plasebo grubuyla karşılaştırıldığında üstün ve klinik açıdan anlamlı bulunmuştur (bkz. Tablo 11 ve Şekil 10). Bununla birlikte, plasebo ile tedavi edilen hastalarda gözlemlenen ortalama vücut ağırlığının, 88. haftada hazırlık fazının başlangıcına göre daha düşük olduğu saptanmıştır (bkz. Şekil 10).

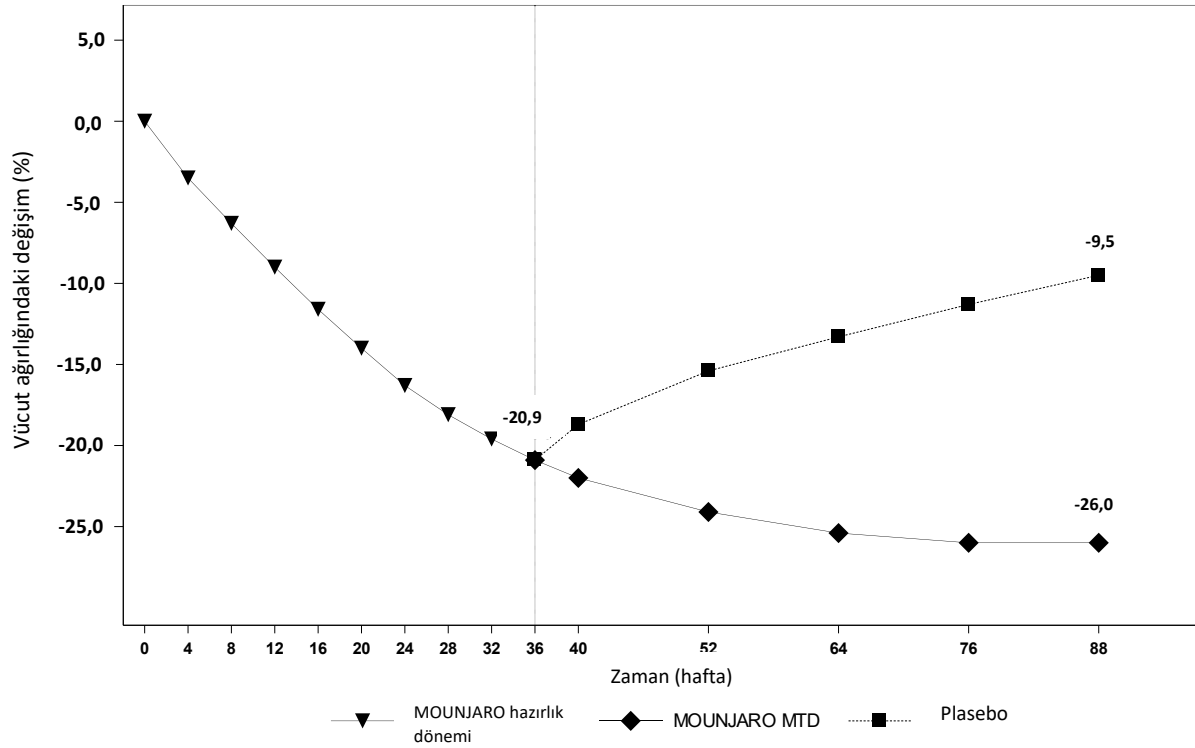
Tablo 11. SURMOUNT-4: 88. Hafta bulguları

	Tirzepatid MTD	Plasebo
mITT popülasyon (n) yalnızca 36. haftadaki hastalar	335	335
Vücut ağırlığı		
0. haftada başlangıç (kg)	106,7	107,8
36. haftada başlangıç (kg)	84,5	85,9
88. haftada 36. haftaya göre değişiklik (%)	-6,7 ^{††}	14,8 ^{††}
88. haftada plaseboya kıyasla fark (%) [%95 GA]	-21,4 ^{**} [-22,9, -20]	-
88. haftada 36. haftaya göre değişiklik (kg)	-5,7 ^{††}	11,9 ^{††}
88. haftada plaseboya kıyasla fark (kg) [%95 GA]	-17,6 ^{##} [-18,8, -16,4]	-
0. haftadan 88. haftaya kadar vücut ağırlığında azalma elde eden hastalar (%)		
≥%5	98,5 ^{**}	69
≥%10	94 ^{**}	44,4
≥%15	87,1 ^{**}	24
≥%20	72,6 ^{**}	11,6
88. haftada 36 haftalık hazırlık döneminde elde edilen kilo kaybının ≥%80'ini koruyan hastalar (%)	93,4 ^{**}	13,5
Bel çevresi (cm)		
Başlangıç (0. hafta)	114,9	115,6
Başlangıç (36. hafta)	96,7	98,2
Başlangıca göre değişiklik (36. hafta)	-4,6 ^{††}	8,3 ^{††}
Plasebo ile fark [%95 GA]	-12,9 ^{**} [-14,1, -11,7]	-

^{††}Başlangıca kıyasla p<0,001.

^{**}Çokluluğa göre ayarlanmış olarak, plaseboya kıyasla p<0,001.

^{##}Çokluluğa göre ayarlanmamış olarak, plaseboya kıyasla p<0,001.



Şekil 10. Başlangıçtan (0. hafta) 88. haftaya kadar vücut ağırlığında ortalama değişiklik (%)

Kilonun 88. haftada çalışma başlangıçtaki (0. hafta) vücut ağırlığının %95'inden fazlasına geri dönme riski

Olaya kadar geçen süre analizi, çift kör dönemde devam ettirilen tirzepatid tedavisinin 0. haftadan itibaren %5 oranında kilo vermiş olanlarda 0. haftada gözlemlenen vücut ağırlığının %95'inden fazlasına dönme riskini plaseboya kıyasla %99 azalttığını göstermiştir (tehlike oranı, 0,013 [%95 GA, 0,004 ila 0,046]; $p < 0,001$).

Vücut bileşimi üzerindeki etki

Vücut bileşimindeki değişiklikler SURMOUNT-1'in bir alt çalışmasında çift enerjili X ışını absorpsiyometresi (DEXA) kullanılarak değerlendirilmiştir. DEXA değerlendirmesinin sonuçları, tirzepatid ile tedaviye yağ kütlelerinde yağsız vücut kütlelerinden daha büyük bir azalmanın eşlik ettiğini ve 72 hafta sonunda plaseboya kıyasla vücut bileşiminde iyileşme olduğunu göstermiştir. Ayrıca, toplam yağ kütlelerindeki bu azalmaya viseral yağdaki azalma da eşlik etmiştir. Bu sonuçlar, toplam kilo kaybının çoğunun viseral yağ da dahil olmak üzere yağ dokusundaki azalmaya atfedilebileceğini göstermektedir.

Fiziksel fonksiyonda iyileşme

Tirzepatid kullanan, diyabeti olmayan, obeziteli veya fazla kilolu hastalar, fiziksel fonksiyon da dahil olmak üzere sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde küçük iyileşmeler göstermiştir. İyileşmelerin, tirzepatid ile tedavi edilen hastalarda plasebo alanlara kıyasla daha büyük olduğu kaydedilmiştir. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi Kısa Form-36v2 Sağlık Anketi Akut, Versiyon (SF-36v2) jenerik anketi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Obstrüktif uyku apnesi

Orta ila şiddetli obstrüktif uyku apnesi (Apne-hipopne indeksi (AHİ) >15) olan obeziteli hastaların tedavisinde diyet ve egzersizle birlikte tirzepatidin etkililiği ve güvenliliği iki randomize çift kör, plasebo kontrollü faz 3 çalışmada değerlendirilmiştir (1. ve 2. SURMOUNT-OSA Çalışması). Bu çalışmalara orta ila şiddetli OSA ve obezitesi olan toplam 469 yetişkin hasta (234 hasta tirzepatid ile tedaviye randomize edilmiştir) dahil edilmiştir. T2DM hastaları hariç tutulmuştur. Birinci çalışmaya Pozitif Hava Yolu Basıncı (PAP) tedavisi kullanamayan veya kullanmak istemeyen hastalar dahil edilmiştir. İkinci çalışmaya PAP tedavisi gören hastalar alınmıştır. PAP kullanımı sonlanım noktası ölçümünden 7 gün önce askıya alındığından, 2. çalışmada PAP tedavisine ek olarak tirzepatidin potansiyel ek yararı hakkında herhangi bir sonuca varılamamıştır. Tüm hastalar 52 hafta boyunca haftada bir kez maksimum tolere edilebilir tirzepatid dozu (MTD; 10 mg veya 15 mg) veya plasebo ile tedavi edilmiştir.

Her iki çalışmada da tirzepatid ile tedavi, plasebo ile karşılaştırıldığında apne-hipopne indeksinde (AHİ) istatistiksel olarak anlamlı ve klinik açıdan anlamlı bir azalma sağlamıştır (bkz. Tablo 12). Tirzepatid ile tedavi edilen hastalar arasında, en az %50 AHİ azalması sağlanan hasta oranı plaseboya kıyasla daha yüksektir.

SURMOUNT-OSA, 1. ve 2. Çalışma

İki 52 haftalık çift kör plasebo kontrollü çalışmada, orta ila şiddetli OSA ve obezitesi olan 469 yetişkin hasta, haftada bir 10 mg veya 15 mg MTD tirzepatid veya haftada bir plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Birinci çalışmada hastaların yaş ortalamasının 48, %33'ünün kadın, %35'inde orta derece, %63'ünde şiddetli OSA, %65'inde pre-diyabet, %76'sında hipertansiyon, %10'unda kardiyak bozukluklar ve %81'inde dislipidemi olduğu bildirilmiştir. Hastaların ortalama Epworth Uyku Hali Ölçeği (ESS) skoru 10,5'tir.

İkinci çalışmada hastaların yaş ortalamasının 52, %28'inin kadın, %31'inde orta derece, %68'inde şiddetli OSA, %57'sinde pre-diyabet, %77'sinde hipertansiyon, %11'inde kardiyak bozukluklar ve %84'ünde dislipidemi olduğu bildirilmiştir. Hastaların ortalama ESS değeri 10,0'dur.

Tablo 12. SURMOUNT-OSA, 1. ve 2. Çalışma: 52. hafta bulguları

	1. OSA Çalışması		2. OSA Çalışması	
	Tirzepatid MTD	Plasebo	Tirzepatid MTD	Plasebo
mITT popülasyon (n)	114	120	119	114
AHİ (olay/sa)				
Başlangıçtaki ortalama	54,3	50,9	45,8	53,1
Başlangıca göre değişiklik	-27,4 ^{††}	-4,8 [†]	-30,4 ^{††}	-6,0 [†]
Plasebo ile fark [%95 GA]	-22,5** [-28,7, -16,4]	-	-24,4** [-30,3, -18,6]	-
AHİ'de % Değişiklik				
Başlangıca göre % değişiklik	-55,0 ^{††}	-5,0	-62,8 ^{††}	-6,4
Plasebo ile fark % [%95 GA]	-49,9** [-62,8, -37,0]	-	-56,4** [-70,7, -42,2]	-
AHİ'de azalma sağlanan hastalar (%)				
≥%50	62,3	19,2	74,3	22,9

Plasebo ile fark % [%95 GA]	43,6** [31,1, 56,2]	-	50,8** [38,6, 62,9]	-
Uyku apnesine özgü hipoksik yük (% dak./sa.)^a				
Başlangıçtaki geometrik ortalama	156,6	148,2	129,9	139,1
Başlangıca göre değişiklik	-103,1 ^{††}	-21,1	-103,0 ^{††}	-40,7 [†]
Plasebo ile fark [%95 GA]	-82,0** [-107,0, -57,1]	-	-62,4** [-87,1, -37,6]	-
Vücut ağırlığı (kg)				
Başlangıçtaki ortalama	117,0	112,7	115,8	115,0
Başlangıca göre % değişiklik	-18,1 ^{††}	-1,3	-20,1 ^{††}	-2,3 [†]
Plasebo ile fark % [%95 GA]	-16,8** [-18,8, -14,7]	-	-17,8** [-19,9, -15,7]	-
Sistolik kan basıncı (mmHg)^b				
Başlangıçtaki ortalama	128,2	130,3	130,7	130,5
Başlangıca göre değişiklik	-9,6 ^{††}	-1,7	-7,6 ^{††}	-3,3 [†]
Plasebo ile fark [%95 GA]	-7,9** [-11,0, -4,9]	-	-4,3* [-7,3, -1,2]	-
hsCRP (mg/L)^a				
Başlangıçtaki geometrik ortalama	3,6	3,8	3,0	2,7
Başlangıca göre değişiklik	-1,6 ^{††}	-0,8 [†]	-1,4 ^{††}	-0,3
Plasebo ile fark [%95 GA]	-0,8* [-1,4, -0,3]	-	-1,1** [-1,7, -0,5]	-

[†] başlangıca kıyasla p <0,05, ^{††} p <0,001.

* plaseboya kıyasla p<0,05, **p<0,001, çokluluğa göre ayarlanmıştır.

^a Log dönüştürülmüş veriler kullanılarak analiz edilmiştir.

^b PAP uygulamasının 52. haftada sonlandırılması kan basıncı değerlendirmesini etkileyebileceğinden kan basıncı 48. haftada değerlendirilmiştir.

Kardiyovasküler Değerlendirme

Kardiyovasküler (KV) risk, en az bir adet kararla doğrulanmış majör advers kardiyovasküler olay (MACE) kaydedilen hastaların meta analizi yoluyla değerlendirilmiştir. MACE 4 birleşik sonlanım noktası KV ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, ölümcül olmayan inme ya da stabil olmayan anjina nedeniyle hastaneye yatışı içermiştir.

Faz 2 ve 3 ruhsat çalışmalarının primer bir meta analizinde, toplam 116 hastada (tirzepatid: 60 [n = 4.410]; tüm komparatörler: 56 [n = 2.169]) en az bir adet kararla doğrulanmış MACE 4 meydana gelmiştir: Bulgular, tirzepatidin KV olaylar için birleştirilmiş komparatörlere kıyasla fazladan bir risk ile ilişkili olmadığını göstermiştir (HR: 0,81; GA: 0,52 ila 1,26).

Tanı almış KV hastalığı olan hastaların kaydedildiği SURPASS 4 çalışması için özel olarak ek bir analiz yapılmıştır. Toplam 109 hastada (tirzepatid: 47 [n = 995]; insülin glarjin: 62 [n = 1.000]) en az bir adet kararla doğrulanmış MACE 4 meydana gelmiştir: Bulgular, tirzepatidin KV olaylar için insülin glarjine kıyasla fazladan bir risk ile ilişkili olmadığını göstermiştir (HR: 0,74; GA: 0,51 ila 1,08).

Üç adet plasebo kontrollü vücut ağırlığı kontrolü faz 3 çalışmasında (SURMOUNT 1-3), toplam 27 hastada en az bir adet kararla doğrulanmış MACE meydana gelmiştir (TZP: 17 (n =

2.806); plasebo: 10 (n = 1.250)); Olay oranı plasebo ve tirzepatid arasında benzerlik göstermiştir.

Kan Basıncı

T2DM hastalarında yürütülen plasebo kontrollü faz 3 çalışmalarda tirzepatid ile tedavi, sistolik ve diyastolik kan basıncında sırasıyla ortalama 6 ila 9 mmHg ve 3 ila 4 mmHg düzeyinde ortalama bir düşüşle sonuçlanmıştır. Plasebo ile tedavi edilen hastalarda sistolik ve diyastolik kan basıncında her biri ortalama 2 mmHg düzeyinde olmak üzere düşüş olduğu saptanmıştır.

Üç adet plasebo kontrollü vücut ağırlığı kontrolü faz 3 çalışmasında (SURMOUNT 1-3), tirzepatid ile tedavi, sistolik ve diyastolik kan basıncında sırasıyla 7 mmHg ve 4 mmHg'lik ortalama bir düşüş olduğu saptanmıştır. Plasebo ile tedavi edilen hastalarda sistolik ve diyastolik kan basıncında her biri < 1 mmHg'lik ortalama bir azalma meydana gelmiştir.

Güvenlilik analizi birleştirilmiş iki plasebo kontrollü OSA faz 3 çalışmasında, tirzepatid ile tedavi 52. haftada sistolik ve diyastolik kan basıncında sırasıyla ortalama 9,0 mmHg ve 3,8 mmHg düşüş sağlamıştır. Plasebo ile tedavi edilen hastalarda 52. haftada sistolik ve diyastolik kan basıncında sırasıyla ortalama 2,5 mmHg ve 1,0 mmHg düşüş olmuştur.

Diğer bilgiler

Açlık serum glukoz değeri

SURPASS-1 ila -5 çalışmalarında, tirzepatid ile tedavi, ASG'de başlangıca göre anlamlı azalmalarla sonuçlanmıştır (başlangıçtan primer sonlanım noktasına kadar -2,4 mmol/L ila -3,8 mmol/L değişiklikler olmuştur). ASG'de başlangıca göre anlamlı azalmalar 2 hafta gibi kısa bir zaman içinde gözlemlenebilmiştir. ASG'deki daha ileri iyileşme 42 haftaya kadar görülmüştür, 104 haftalık en uzun çalışma süresi boyunca korunmuştur.

Postprandial glukoz

SURPASS-1 ila -5 çalışmalarında, tirzepatid ile tedavi, 2 saatlik ortalama postprandial glukoz değerinde (günün 3 ana öğününün ortalaması) başlangıca göre anlamlı azalmalarla sonuçlanmıştır (başlangıçtan primer sonlanım noktasına kadar -3,35 mmol/L ila -4,85 mmol/L değişiklikler olmuştur).

Trigliseridler

SURPASS 1-5 çalışmaları genelinde tirzepatidin 5 mg, 10 mg ve 15 mg'lık dozları serum trigliserid düzeyinde sırasıyla %15-19, %18-27 ve %21-25 azalma ile sonuçlanmıştır.

Semaglutid 1 mg ile karşılaştırma yapılan 40 haftalık çalışmada, tirzepatidin 5 mg, 10 mg ve 15 mg'lık dozları semaglutid 1 mg ile %12'lik azalmaya kıyasla serum trigliserid düzeyinde sırasıyla %19, %24 ve %25 azalma ile sonuçlanmıştır.

T2DM'li olmayan obeziteli veya fazla kilolu hastaların yer aldığı 72 haftalık plasebo kontrollü bir faz 3 çalışmada (SURMOUNT-1) tirzepatid 5 mg, 10 mg ve 15 mg ile tedavi, plaseboyla kaydedilen %6 oranındaki azalmaya kıyasla serum trigliserid düzeylerinde sırasıyla %24, %27 ve %31 azalma ile sonuçlanmıştır.

T2DM'li obeziteli veya fazla kilolu hastaların yer aldığı 72 haftalık plasebo kontrollü bir faz 3 çalışmada (SURMOUNT-2) tirzepatid 10 mg ve 15 mg ile tedavi, plaseboyla kaydedilen %6 oranındaki azalmaya kıyasla serum trigliserid düzeylerinde sırasıyla %27 ve %31 azalma ile sonuçlanmıştır.

Klinik açıdan anlamlı hipoglisemi olmaksızın HbA1c <%5,7'ye ulaşan hastaların oranı

Tirzepatidin bazal insülinle kombine edilmediği 4 çalışmada, primer sonlanım noktası vizitinde tirzepatid tedavisiyle HbA1c <%5,7 (≤ 39 mmol/mol) düzeyinde normal glisemi kaydedilen hastaların %93,6 ila %100'ü bu hedefe klinik açıdan önemli hipoglisemi gelişmeden ulaşmıştır. SURPASS 5 çalışmasında, HbA1c <%5,7 (≤ 39 mmol/mol) kaydedilen hastaların %85,9'u bu hedefe klinik açıdan önemli hipoglisemi gelişmeden ulaşmıştır.

Özel popülasyonlar

Tirzepatidin T2DM tedavisindeki etkililiği yaş, cinsiyet, ırk, etnik köken, bölge veya başlangıçtaki BKİ, HbA1c, diyabet süresi ve böbrek fonksiyon bozukluğu düzeyinden etkilenmemiştir.

Tirzepatidin vücut ağırlığı kontrolündeki etkililiği yaş, cinsiyet, ırk, etnik köken, bölge, başlangıçtaki BKİ veya prediyabet varlığı ya da yokluğundan etkilenmemiştir.

Orta ila şiddetli OSA tanısı olan obeziteli hastaların tedavisinde tirzepatidin etkililiği yaş, cinsiyet, etnik köken, başlangıçtaki BKİ veya başlangıçtaki OSA şiddetinden etkilenmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Tirzepatid, albümin bağlanmasını sağlayan ve yarılanma ömrünü uzatan bir C20 yağlı diasit parçasına sahip 39 amino asitli bir peptittir.

Emilim:

Maksimum tirzepatid konsantrasyonuna dozdan 8 ila 72 saat sonra ulaşılır. Kararlı durum maruziyeti, 4 hafta süreyle haftada bir uygulama yapıldıktan sonra elde edilir. Tirzepatid maruziyeti dozla orantılı bir şekilde artar.

Karın, uyluk veya üst kola subkutan yoldan tirzepatid uygulaması ile benzer düzeylerde maruziyet elde edilmiştir.

Subkutan tirzepatidin mutlak biyoyararlanımı %80 olarak saptanmıştır.

Dağılım:

Tip 2 diyabetli hastalarda subkutan uygulamayı takiben tirzepatidin ortalama belirgin kararlı durum dağılım hacmi yaklaşık 10,3 L'dir, obeziteli hastalarda 9,7 L'dir.

Tirzepatid, plazma albüminine yüksek oranda (%99) bağlanır.

Biyotransformasyon

Tirzepatid, peptid omurgasında proteolitik bölünme, C20 yağ diasidi parçasının beta oksidasyonu ve amid hidrolizi yoluyla metabolize olur.

Eliminasyon:

Tirzepatidin belirgin popülasyon ortalama klirensi 0,06 L/saat ve eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 5 gündür, bu da haftada bir uygulamaya olanak tanır.

Tirzepatid metabolizma yoluyla elimine edilir. Tirzepatid metabolitlerinin primer atılım yolu idrar ve feçes üzerinden atılımdır. İdrar veya feçeste intakt tirzepatid gözlenmez.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Doğrusal.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş, cinsiyet, ırk, etnik köken veya vücut ağırlığı:

Yaş, cinsiyet, ırk, etnik köken veya vücut ağırlığı, tirzepatidin farmakokinetik özellikleri (FK) üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkiye sahip değildir. Bir popülasyon FK analizine dayalı olarak, tirzepatidin maruziyeti azalan vücut ağırlığı ile artmakta; ancak, vücut ağırlığının tirzepatidin FK özellikleri üzerindeki etkisi klinik açıdan anlamlı görünmemektedir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği, tirzepatidin FK'sini etkilemez. Tirzepatidin tek bir 5 mg'lık dozdan sonra sergilediği FK, farklı derecelerde böbrek yetmezliği (hafif, orta, şiddetli, son dönem böbrek yetmezliği) olan hastalarda böbrek fonksiyonu normal olan gönüllülerle karşılaştırılarak değerlendirilmiştir ve klinik açıdan anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. Bu durum, klinik çalışmalardan elde edilen verilere dayalı olarak, tip 2 diabetes mellitus ve böbrek yetmezliğinin bir arada bulunduğu hastalar için de gösterilmiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği tirzepatidin FK'sini etkilemez. Tirzepatidin tek bir 5 mg'lık dozdan sonra sergilediği FK, farklı derecelerde karaciğer yetmezliği (hafif, orta, şiddetli) olan hastalarda karaciğer fonksiyonu normal olan gönüllülerle karşılaştırılarak değerlendirilmiştir ve klinik açıdan anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Tirzepatidin pediyatrik hastalarda kullanımı araştırılmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik dışı verilerde konvansiyonel çalışmalara dayanılarak güvenlik farmakolojisi veya tekrarlanan doz toksisitesi ya da genotoksosite açısından insanlar için özel bir tehlike riski görülmemiştir.

Tirzepatidin 0,15, 0,50 ve 1,5 mg/kg'lık dozlarıyla (EAA'ya göre, insanlarda önerilen maksimum dozun (MRHD) 0,12, 0,36 ve 1,02 katı) erkek ve dişi sıçanlara haftada iki kez subkutan enjeksiyon yapılan 2 yıllık bir karsinogenite çalışması gerçekleştirilmiştir. Tirzepatid, tüm dozlarda kontrol gruplarına kıyasla C hücreli tiroid tümörlerinde (adenomlar ve karsinomlar) bir artışa neden olmuştur. Bu bulguların insanlar açısından anlamlılığı bilinmemektedir.

RasH2 transgenik farelerde yapılan 6 aylık bir karsinogenite çalışmasında, haftada iki kez subkutan enjeksiyonla 1, 3 ve 10 mg/kg dozlarında uygulanan tirzepatid, hiçbir dozda C hücreli tiroid hiperplazisi veya neoplazisi insidansında artışa yol açmamıştır.

Tirzepatidin hayvan çalışmalarında fertilite ile ilgili herhangi bir doğrudan zararlı etkisi gösterilmemiştir.

Hayvan üreme çalışmalarında tirzepatid, EAA'ya dayalı olarak MRHD'nin altındaki maruziyet düzeylerinde fetal büyümede gerilemeye ve fetal anormalliklere neden olmuştur. Sıçanlarda

eksternal, visceral ve iskeletle ilgili malformasyonların yanı sıra visceral ve iskeletle ilgili gelişimsel varyasyonların insidansında da bir artış gözlenmiştir. Sıçanlarda ve tavşanlarda fetal büyüme gerilikleri gözlenmiştir. Tüm gelişimsel etkiler, toksik maternal dozlarda meydana gelmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Dibazik sodyum fosfat heptahidrat

Sodyum klorür

Hidroklorik asit çözeltisi ve sodyum hidroksit çözeltisi (pH ayarı için)

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışması yapılmamış olduğundan, bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8°C arasında buzdolabında saklayınız.

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

MOUNJARO, 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında toplam 21 güne kadar buzdolabına konmadan saklanabilir ve sonrasında flakon atılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Contalı bir tıpa ile şeffaf cam flakon.

Her flakon 0,5 mL çözelti içerir.

Bir ve 4 flakon içeren ambalaj.

Tüm ambalaj boyutları pazarlanmayabilir.

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

Kullanım talimatları

Flakon yalnızca tek kullanımlıktır.

Kullanma talimatında yer alan bir flakondan nasıl MOUNJARO enjekte edileceğine ilişkin talimatlara dikkatlice uyulmalıdır.

MOUNJARO kullanılmadan önce görsel olarak incelenmeli ve partikül madde veya renk değişimi varsa kullanılmamalı, atılmalıdır.

Dondurulmuş MOUNJARO kullanılmamalıdır.

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

Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz.

7. RUHSAT SAHİBİ

Lilly İlaç Ticaret Ltd. Şti.
Acıbadem Mah. Çeçen Sokak
Akasya Acıbadem Kent Etabı
A Blok Kat: 3
34660 Üsküdar / İstanbul

Tel : 0 216 554 00 00

Faks : 0 216 474 71 99

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2024/282

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.08.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ