

کاری از تیم ترجمه دایت آپ

ترجمه فارسی راهنمای تزریق
لاغری مانجارو از زبان FDA آمپول

مترجمین : ساناز باستان - سارا رشیدنیا - بهنام کاظمی -
پرنیا صالحی - محیا عرفانیان

DIETUP

BE A GOOD NUTRITIONIST

نکات مهم و اطلاعات نسخه نویسی مانجارو

این موارد تمام اطلاعات مورد نیاز برای استفاده ایمن و موثر از مانجارو را شامل نمی‌شود. برای مشاهده اطلاعات کامل نسخه نویسی برای مانجارو، به نسخه کامل مراجعه کنید.

مانجارو (تیرزپاتید) تزریقی برای استفاده زیرجلدی تایید اولیه ایالات متحده 2022

هشدار: ریسک بروز تومورهای سلول C-در تیروئید

برای مشاهده هشدار کامل و دقیق درباره خطرات تومورهای سلول C-تیروئید، به اطلاعات کامل

نسخه نویسی مراجعه کنید.

- تیرزپاتید باعث تومورهای سلول C-تیروئید در موش‌ها می‌شود. هنوز مشخص نیست که آیا داروی مانجارو باعث بروز تومورهای سلول‌های-C تیروئید، از جمله سرطان مدولاری تیروئید (MTC)، در انسان می‌شود یا خیر. ارتباط تومورهای سلول C-تیروئید که در جوندگان به علت تیرزپاتید ایجاد می‌شود، در انسان هنوز تعیین نشده است (5.1 و 13.1)
- داروی مانجارو برای بیمارانی که سابقه شخصی یا خانوادگی سرطان مدولاری تیروئید (MTC) دارند یا به سندرم نئوپلازی اندوکراین چندگانه نوع 2 (MEN 2) مبتلا هستند، ممنوعیت مصرف دارد. به بیماران درباره خطرات احتمالی MTC و علائم تومورهای تیروئید اطلاع دهید (4 و 5.1)

موارد مصرف و کاربردها

مانجارو یک داروی آگونیست گیرنده GIP و GLP-1 است که به‌عنوان مکملی برای رژیم غذایی و ورزش به منظور بهبود کنترل قند خون در بزرگسالان مبتلا به دیابت نوع 2 استفاده می‌شود.

محدودیت‌های استفاده:

- در بیماران با سابقه پانکراتیت هنوز مورد مطالعه قرار نگرفته است.
- برای بیماران مبتلا به دیابت نوع 1 مناسب نیست.

دوز مصرف و نحوه استفاده

- دوز توصیه شده برای شروع 2.5 میلی‌گرم است که به صورت تزریق زیرجلدی یک بار در هفته انجام می‌شود (2.1).

- پس از 4 هفته، دوز را به 5 میلی‌گرم افزایش دهید که به صورت تزریق زیرجلدی یک بار در هفته انجام می‌شود (2.1).

- اگر نیاز به کنترل بیشتر قند خون باشد، دوز را به میزان 2.5 میلی‌گرم افزایش دهید، و این افزایش باید پس از حداقل 4 هفته از دوز فعلی انجام شود.

- حداکثر دوز 15 میلی‌گرم است که به صورت تزریق زیرجلدی یک بار در هفته انجام می‌شود (2.1).
- دارو را هفته‌ای یک بار در هر زمان از روز، با یا بدون غذا، تزریق کنید (2.2).
- به صورت زیرجلدی در ناحیه شکم، ران یا بازو تزریق کنید (2.2).

- با تزریق هر دوز، محل تزریق را تغییر دهید.

شکل دوزها و قدرت‌ها

تزریق 2.5 میلی‌گرم، 5 میلی‌گرم، 7.5 میلی‌گرم، 10 میلی‌گرم، 12.5 میلی‌گرم، یا 15 میلی‌گرم در هر 0.5 میلی‌لیتر در سرنگ تک‌دوزی.

موارد منع مصرف

- سابقه شخصی یا خانوادگی سرطان مدولاری تیروئید یا بیماری نئوپلازی چندگانه غدد درون‌ریز نوع ۲ (4 و 5.1)
- حساسیت شدید شناخته شده به تیرزپاتید یا هر یک از ترکیبات موجود در مانجارو (4 و 5.4)

هشدارها و احتیاطات

- پانکراتیت: در آزمایش‌های بالینی گزارش شده است. اگر به پانکراتیت مشکوک هستید، مصرف دارو را قطع کنید.
- هیپوگلیسمی با استفاده همزمان از انسولین: استفاده همزمان با انسولین ممکن است خطر هیپوگلیسمی (کاهش قند خون) را افزایش دهد. ممکن است لازم باشد دوز انسولین کاهش یابد.
- واکنش‌های حساسیت: اگر به دارو حساسیت دارید، مصرف آن را متوقف کنید.
- آسیب حاد کلیه: عملکرد کلیه را در بیمارانی که مشکلات کلیوی دارند و مشکلات گوارشی شدید دارند، نظارت کنید.

- بیماری شدید گوارشی :این دارو ممکن است با مشکلات گوارشی شدید همراه باشد .در بیمارانی که مشکلات گوارشی شدید دارند، توصیه نمی‌شود.
- عوارض رتینوپاتی دیابتی :این دارو در بیمارانی که رتینوپاتی دیابتی دارند مورد مطالعه قرار نگرفته است . بیماران با سابقه رتینوپاتی دیابتی را از نظر پیشرفت بیماری نظارت کنید.
- بیماری حاد کیسه صفرا :در آزمایش‌های بالینی گزارش شده است .اگر به وجود سنگ کیسه صفرا مشکوک هستید، مطالعات لازم را انجام دهید و پیگیری بالینی کنید.

عوارض جانبی

عوارض جانبی رایج که در بیش از ۵٪ از بیماران درمان شده با مانجارو گزارش شده‌اند، عبارتند از :حالت تهوع، اسهال، کاهش اشتها، استفراغ، یبوست، سوءهاضمه و درد شکمی.

برای گزارش عوارض جانبی مشکوک، با Eli Lilly and Company به شماره 1-800-LillyRx (1-800-545-5979) یا FDA به شماره 1-800-FDA-1088 یا وبسایت www.fda.gov/medwatch تماس بگیرید.

تداخلات دارویی

مانجارو تخلیه معده را به تأخیر می‌اندازد و ممکن است بر جذب داروهای خوراکی که به طور همزمان مصرف می‌شوند تأثیر بگذارد (7.2) .

استفاده در جمعیت‌های خاص

- بارداری :بر اساس مطالعات حیوانی، ممکن است باعث آسیب به جنین شود (8.1) .
- زنان با قابلیت باروری :به زنان که از قرص‌های ضدبارداری استفاده می‌کنند توصیه می‌شود به روش ضدبارداری غیرخوراکی تغییر کنند یا برای ۴ هفته پس از شروع مصرف و برای ۴ هفته پس از هر بار افزایش دوز، یک روش جلوگیری از بارداری مانع‌دار اضافه کنند (۷.۲ و ۸.۳ و ۱۲.۳)

برای اطلاعات مشاوره بیماران و راهنمای داروی تایید شده توسط FDA، به بخش ۱۷ مراجعه کنید.
ویرایش شده 05/2022 :

اطلاعات کامل مصرف دارو :محتویات*
هشدار :خطر تومورهای سلول C تیروئید

1. موارد مصرف و کاربرد

2. دوز و نحوه مصرف

2.1 دوز

2.2 دستورالعمل‌های مهم مصرف

3. شکل دوز و قدرت‌های دارویی

4. موارد منع مصرف

5. هشدارها و احتیاطات

5.1 خطر تومورهای سلول C تیروئید

5.2 پانکراتیت

5.3 هیپوگلیسمی با استفاده همزمان از انسولین سورگات یا انسولین

5.4 واکنش‌های حساسیت

5.5 آسیب حاد کلیه

5.6 بیماری شدید گوارشی

5.7 عوارض رتینوپاتی دیابتی در بیمارانی با سابقه رتینوپاتی دیابتی

5.8 بیماری حاد کیسه صفرا

6 عوارض جانبی

6.1 تجربیات آزمایش‌های بالینی

7 تداخلات دارویی

7.1 استفاده همزمان با انسولین سورگات (مثلاً سولفونیل اوره (یا با انسولین

7.2 داروهای خوراکی

8 استفاده در جمعیت‌های خاص

8.1 بارداری

8.2 شیردهی

8.3 زنان و مردان با قابلیت باروری

8.4 استفاده در کودکان

8.5 استفاده در سالمندان

8.6 نقص عملکرد کلیه

8.7 نقص عملکرد کبد

10 مصرف بیش از حد

11 توضیحات

12 فارماکولوژی بالینی

12.1 مکانیسم عمل

12.2 فارماکودینامیک

12.3 فارماکوکینتیک

12.6 ایمن‌زایی

13 سم‌شناسی غیر بالینی

13.1 کارسینوژنز، موتاژنز، نقص باروری

14 مطالعات بالینی

14.1 مرور کلی مطالعات بالینی

14.2 استفاده از مانجارو به صورت تک‌دارویی در بیماران بالغ مبتلا به دیابت نوع ۲

14.3 استفاده از مانجارو در ترکیب با متفورمین، سولفونیل اوره، و/یا مهارکننده‌های

SGLT2 در بیماران بالغ مبتلا به دیابت نوع ۲

14.4 استفاده از مانجارو در ترکیب با انسولین پایه با یا بدون متفورمین در بیماران بالغ

مبتلا به دیابت نوع ۲

16 نحوه تامین/ذخیره‌سازی و نگهداری

16.1 نحوه تامین

16.2 ذخیره‌سازی و نگهداری

17 اطلاعات مشاوره بیماران

* بخش‌ها یا زیر بخش‌هایی که از اطلاعات کامل مصرف دارو حذف شده‌اند، فهرست نشده‌اند.

اطلاعات کامل مصرف دارو

هشدار: ریسک بروز تومورهای سلول C-در تیروئید

- در هر دو جنس نر و ماده موش‌های صحرایی، تیرزپاتید باعث ایجاد تومورهای سلول C-تیروئید وابسته به دوز و مدت درمان در مواجهات بالینی مرتبط شده است. مشخص نیست که آیا مانجارو باعث تومورهای سلول C-تیروئید، از جمله کارسینوم مدولاری تیروئید (MTC) در انسان می‌شود یا خیر، زیرا ارتباط انسانی تومورهای سلول C-تیروئید ناشی از تیرزپاتید در جوندگان تعیین نشده است (به بخش‌های هشدارها و احتیاطات (5.1) و سم‌شناسی غیر بالینی (13.1) مراجعه کنید)
- مانجارو در بیمارانی با سابقه شخصی یا خانوادگی MTC یا در بیمارانی که به سندروم نئوپلازی چندگانه غدد درون‌ریز نوع ۲ (MEN 2) مبتلا هستند منع مصرف دارد [به موارد منع مصرف (4) مراجعه کنید]. بیمارانی را در مورد خطر احتمالی MTC با استفاده از مانجارو آگاه کنید و آنها را از علائم تومورهای تیروئید (مثلاً یک توده در گردن، دیسفاژی، دیسپنه، خشونت صدا) مطلع کنید. مانیتورینگ معمول کلسیتونین سرم یا استفاده از سونوگرافی تیروئید برای تشخیص زودهنگام MTC در بیمارانی که با مانجارو درمان می‌شوند از ارزش مشخصی برخوردار نیست [به موارد منع مصرف (4) و هشدارها و احتیاطات (5.1) مراجعه کنید].

1 موارد مصرف و کاربرد

مانجارو به عنوان یک مکمل در رژیم غذایی و ورزش برای بهبود کنترل قند خون در بزرگسالان مبتلا به دیابت نوع ۲ استفاده می‌شود.

محدودیت‌های مصرف

- مانجارو در بیمارانی که سابقه پانکراتیت دارند، مورد مطالعه قرار نگرفته است (به بخش هشدارها و احتیاطات (5.2) مراجعه کنید)
- مانجارو برای استفاده در بیمارانی که به دیابت نوع ۱ مبتلا هستند، توصیه نمی‌شود.

2 دوز و نحوه مصرف

2.1 دوز

- دوز شروع توصیه شده مانجارو، 2.5 میلی گرم است که به صورت زیرجلدی یک بار در هفته تزریق می‌شود. دوز 2.5 میلی گرم برای شروع درمان است و برای کنترل قند خون در نظر گرفته نشده است.
- پس از ۴ هفته، دوز به 5 میلی گرم افزایش می‌یابد که به صورت زیرجلدی یک بار در هفته تزریق می‌شود.
- در صورت نیاز به کنترل بیشتر قند خون، دوز به میزان 2.5 میلی گرم بعد از حداقل ۴ هفته از دوز فعلی افزایش می‌یابد.
- حداکثر دوز مانجارو، 15 میلی گرم است که به صورت زیرجلدی یک بار در هفته تزریق می‌شود.
- اگر یک دوز فراموش شود، به بیماران توصیه کنید تا آن را در اولین فرصت ممکن طی ۴ روز (۹۶ ساعت) پس از فراموشی دوز مصرف کنند. اگر بیش از ۴ روز گذشته باشد، دوز فراموش شده را نادیده بگیرید و دوز بعدی را در روز مقرر مصرف کنید. در هر صورت، بیماران می‌توانند برنامه هفتگی منظم خود را ادامه دهند.
- روز مصرف هفتگی می‌تواند در صورت لزوم تغییر کند، به شرطی که فاصله بین دو دوز حداقل ۳ روز (۷۲ ساعت) باشد.

2.2 دستورالعمل‌های مهم مصرف

- مانجارو را یک بار در هفته، در هر زمان از روز، با یا بدون غذا مصرف کنید.
- مانجارو را به صورت زیرجلدی در شکم، ران یا بالای بازو تزریق کنید.
- محل تزریق را با هر دوز چرخش دهید.

- مانجارو را قبل از استفاده به صورت بصری بررسی کنید. باید شفاف و بدون رنگ تا کمی زرد باشد. اگر مواد ذره‌ای یا تغییر رنگ مشاهده شود، از مانجارو استفاده نکنید.
- در صورت استفاده از مانجارو با انسولین، آن‌ها را به صورت تزریق‌های جداگانه مصرف کنید و هرگز مخلوط نکنید. قابل قبول است که مانجارو و انسولین را در همان منطقه بدن تزریق کنید، اما نباید تزریق‌ها به هم نزدیک باشند.

3 اشکال و قدرت‌های دارویی

تزریق: محلول شفاف، بدون رنگ تا کمی زرد که در قلم‌های دوز تکی آماده با قدرت‌های زیر موجود است:

- 2.5 میلی گرم / 0.5 میلی لیتر
- 5 میلی گرم / 0.5 میلی لیتر
- 7.5 میلی گرم / 0.5 میلی لیتر
- 10 میلی گرم / 0.5 میلی لیتر
- 12.5 میلی گرم / 0.5 میلی لیتر
- 15 میلی گرم / 0.5 میلی لیتر

4 موارد منع مصرف

مانجارو در بیمارانی که:

- سابقه شخصی یا خانوادگی سرطان مدولاری تیروئید (MTC) دارند یا در بیمارانی که به سندروم نئوپلازی چندگانه غدد درون‌ریز نوع ۲ (MEN 2) مبتلا هستند منع مصرف دارد. (به بخش هشدارها و احتیاطات (5.1) مراجعه کنید).
- حساسیت جدی شناخته شده به تیرزپاتید یا هر یک از اجزای موجود در مانجارو دارند. (به بخش هشدارها و احتیاطات (5.4) مراجعه کنید).

5 هشدارها و احتیاطات

5.1 خطر تومورهای سلول C تیروئید

در هر دو جنس موش‌های صحرایی، تیرزپاتید باعث افزایش وابسته به دوز و مدت درمان در بروز تومورهای سلول C تیروئید (آدنوما و کارسینوما) در یک مطالعه دو ساله در مواجهات بالینی مرتبط شده است. [به بخش سم‌شناسی غیر بالینی (13.1) مراجعه کنید]. مشخص نیست که آیا مانجارو باعث تومورهای سلول C تیروئید، از جمله کارسینوم مدولاری تیروئید (MTC) در انسان می‌شود یا خیر، زیرا ارتباط انسانی تومورهای سلول C تیروئید ناشی از تیرزپاتید در جوندگان تعیین نشده است.

مانجارو در بیمارانی با سابقه شخصی یا خانوادگی MTC یا در بیمارانی که به MEN 2 مبتلا هستند منع مصرف دارد. بیماران را در مورد خطر احتمالی MTC با استفاده از مانجارو آگاه کنید و آنها را از علائم تومورهای تیروئید (مثلاً یک توده در گردن، دیسفاژی، دیسپنه، خشونت صدا) مطلع کنید.

نظارت معمول کلسیتونین سرم یا استفاده از سونوگرافی تیروئید برای تشخیص زودهنگام MTC در بیمارانی که با مانجارو درمان می‌شوند از ارزش مشخصی برخوردار نیست. چنین نظارتی ممکن است خطر اعمال جراحی غیر ضروری را افزایش دهد، به دلیل خاصیت پایین آزمایش کلسیتونین سرم و وقوع بالای بیماری تیروئید، در مقادیری از کلسیتونین سرم که به طور قابل توجهی بالا هستند، ممکن است نشانگر MTC باشد و بیماران مبتلا به MTC معمولاً مقادیر کلسیتونین بالای ۵۰ نانوگرم در لیتر دارند. اگر کلسیتونین سرم اندازه‌گیری شود و بالا باشد، بیمار باید بیشتر بررسی شود. بیماران با ندول‌های تیروئید مشاهده شده در معاینه فیزیکی یا تصویربرداری گردن نیز باید بیشتر بررسی شوند.

5.2 پانکراتیت

پانکراتیت حاد، از جمله پانکراتیت‌های کشنده و غیرکشنده هموراژیک یا نکروزان، در بیمارانی که با آگونیسست‌های گیرنده GLP-1 درمان می‌شوند مشاهده شده است.

در مطالعات بالینی، ۱۴ مورد پانکراتیت حاد توسط تصمیم‌گیرنده در ۱۳ بیمار درمان شده با مانجارو تأیید شد (0.23 بیمار در هر ۱۰۰ سال مواجهه) در مقابل ۳ مورد در ۳ بیمار درمان شده با مقایسه‌کننده (0.11 بیمار در هر ۱۰۰ سال مواجهه). مانجارو در بیمارانی که سابقه پانکراتیت دارند مورد مطالعه قرار نگرفته است. مشخص نیست که آیا بیماران با سابقه پانکراتیت در خطر بیشتری برای توسعه پانکراتیت با مانجارو هستند یا خیر.

پس از شروع مصرف مانجارو، بیماران را به دقت از نظر علائم و نشانه‌های پانکراتیت (از جمله درد شدید و مداوم شکمی که گاهی به پشت منتشر می‌شود و ممکن است همراه یا بدون استفراغ باشد) مشاهده کنید. در صورت شک به پانکراتیت، مصرف مانجارو را متوقف کرده و مدیریت مناسب را آغاز کنید.

5.3 هیپوگلیسمی با استفاده همزمان از انسولین سورگات یا انسولین

بیمارانی که مانجارو را به همراه یک انسولین سورگات (مثلاً سولفونیل اوره) یا انسولین دریافت می‌کنند، ممکن است در خطر افزایش هیپوگلیسمی، از جمله هیپوگلیسمی شدید، باشند [به بخش عوارض جانبی (6.1)، تداخلات دارویی (7.1) مراجعه کنید]. کاهش دوز سولفونیل اوره (یا دیگر انسولین سورگات‌های همزمان مصرف‌شده) یا انسولین ممکن است خطر هیپوگلیسمی را کاهش دهد. بیماران را در مورد خطر هیپوگلیسمی و علائم و نشانه‌های آن آگاه کنید.

5.4 واکنش‌های حساسیت

واکنش‌های حساسیت در آزمایشات بالینی با مانجارو گزارش شده‌اند (مانند کهیر و اگزما) و گاهی شدید بوده‌اند. اگر واکنش‌های حساسیت رخ داد، مصرف مانجارو را متوقف کنید؛ به سرعت مطابق با استانداردهای مراقبت درمان کنید و نظارت کنید تا علائم و نشانه‌ها برطرف شوند. در بیمارانی با حساسیت شدید قبلی به تیرزپاتید یا هر یک از اجزای موجود در مانجارو از آن استفاده نکنید [به بخش موارد منع مصرف (4) مراجعه کنید].

آنافیلاکسی و آنژیوادم با آگونیست‌های گیرنده GLP-1 گزارش شده‌اند. در بیمارانی با سابقه آنژیوادم یا آنافیلاکسی با یک آگونیست گیرنده GLP-1، احتیاط کنید زیرا مشخص نیست که این بیماران در معرض خطر این واکنش‌ها با مانجارو خواهند بود یا خیر.

5.5 آسیب حاد کلیه

مانجارو با واکنش‌های جانبی گوارشی همراه بوده است که شامل حالت تهوع، استفراغ و اسهال می‌شود. [به بخش عوارض جانبی (6.1) مراجعه کنید]. این وقایع ممکن است به دهیدراتاسیون منجر شوند که در صورت شدید بودن، می‌تواند باعث آسیب حاد کلیه شود. در بیمارانی که با آگونیست‌های گیرنده GLP-1 درمان می‌شوند، گزارش‌های پس از بازارگیری از آسیب حاد کلیه و وخیم‌شدن نارسایی مزمن کلیه وجود داشته که گاهی ممکن است نیاز به همودیالیز داشته باشد. برخی از این وقایع در بیمارانی گزارش شده‌اند که بیماری کلیوی زیرین شناخته شده ندارند. بیشتر وقایع گزارش شده در بیمارانی رخ داده‌اند که حالت تهوع، استفراغ، اسهال یا دهیدراتاسیون را تجربه کرده‌اند. عملکرد کلیه را در هنگام شروع یا افزایش دوز مانجارو در بیمارانی که اختلال عملکرد کلیه دارند و واکنش‌های جانبی گوارشی شدید را گزارش می‌دهند نظارت کنید.

5.6 بیماری شدید گوارشی

استفاده از مانجارو با واکنش‌های جانبی گوارشی، گاهی شدید، همراه بوده است (به بخش عوارض جانبی (6.1) مراجعه کنید). مانجارو در بیمارانی با بیماری شدید گوارشی، از جمله گاستروپارزی شدید، مطالعه نشده است و در این بیماران توصیه نمی‌شود.

5.7 عوارض رتینوپاتی دیابتی در بیمارانی با سابقه رتینوپاتی دیابتی

بهبود سریع کنترل قند خون با وخامت موقت رتینوپاتی دیابتی همراه بوده است. مانجارو در بیمارانی با رتینوپاتی دیابتی غیر تکثیری که نیاز به

درمان حاد دارند، رتینوپاتی دیابتی تکثیری یا ادم ماکولای دیابتی مطالعه نشده است. بیماران با سابقه رتینوپاتی دیابتی باید از نظر پیشرفت رتینوپاتی دیابتی نظارت شوند.

5.8 بیماری حاد کیسه صفرا

وقایع حاد بیماری کیسه صفرا مانند سنگ کیسه صفرا یا کوله سیستیت در آزمایشات و گزارش‌های پس از بازاریابی آگونیست‌های گیرنده GLP-1 گزارش شده است.

در آزمایشات بالینی کنترل شده با پلاسبو مانجارو، بیماری حاد کیسه صفرا (سنگ کیسه صفرا، قولنج صفراوی و کوله سیستکتومی) توسط 0.6٪ از بیماران درمان شده با مانجارو و 0٪ از بیماران درمان شده با پلاسبو گزارش شده است. در صورت شک به وجود سنگ کیسه صفرا، مطالعات تشخیصی کیسه صفرا و پیگیری بالینی مناسب مورد نیاز است.

6 عوارض جانبی

عوارض جانبی جدی زیر در ادامه یا در سایر نقاط اطلاعات مصرف دارو توصیف شده‌اند:

- خطر تومورهای سلول C تیروئید (به بخش هشدارها و احتیاطات (5.1) مراجعه کنید).
- پانکراتیت (به بخش هشدارها و احتیاطات (5.2) مراجعه کنید).
- هیپوگلیسمی با استفاده همزمان از انسولین سورگات یا انسولین (به بخش هشدارها و احتیاطات (5.3) مراجعه کنید).
- حساسیت (به بخش هشدارها و احتیاطات (5.4) مراجعه کنید).
- آسیب حاد کلیه (به بخش هشدارها و احتیاطات (5.5) مراجعه کنید).
- بیماری شدید گوارشی (به بخش هشدارها و احتیاطات (5.6) مراجعه کنید).
- عوارض رتینوپاتی دیابتی (به بخش هشدارها و احتیاطات (5.7) مراجعه کنید).
- بیماری حاد کیسه صفرا (به بخش هشدارها و احتیاطات (5.8) مراجعه کنید).

6.1 تجربیات آزمایشات بالینی

به دلیل اینکه آزمایشات بالینی تحت شرایط متنوعی انجام می‌شوند، نرخ عوارض جانبی مشاهده شده در آزمایشات بالینی یک دارو نمی‌تواند به طور مستقیم با نرخ‌ها در آزمایشات بالینی داروی دیگر مقایسه شود و ممکن است نرخ‌های مشاهده شده در عمل را منعکس نکند.

گروه دو آزمایش بالینی کنترل شده با پلاسبو

داده‌های جدول 1 از دو آزمایش کنترل شده با پلاسبو استخراج شده است. 1. آزمایش تک‌دارویی (SURPASS-1) و 1. آزمایش در ترکیب با انسولین پایه با یا بدون متفورمین (SURPASS-5) در بیماران بالغ مبتلا به دیابت نوع 2 (به بخش مطالعات بالینی 14.2، 14.4 مراجعه کنید). این داده‌ها منعکس کننده قرار گرفتن 718 بیمار در معرض مانجارو و میانگین مدت زمان مواجهه با مانجارو به میزان 36.6 هفته است. میانگین سن بیماران 58 سال بود، 4٪ 75 سال یا بیشتر داشتند و 54٪ مرد بودند. جمعیت شامل 57٪ سفیدپوست، 27٪ آسیایی، 13٪ سرخپوست آمریکایی یا بومی آلاسکا و 3٪ سیاهپوست یا آفریقایی-آمریکایی بود؛ 25٪ به عنوان اسپانیایی یا لاتین تبار شناسایی شدند. در ابتدای مطالعه، بیماران به مدت متوسط 9.1 سال به دیابت نوع 2 مبتلا بودند با میانگین HbA1c برابر با 8.1٪. به وسیله معاینه فوندوسکوپی پایه ارزیابی شد، 13٪ از جمعیت رتینوپاتی داشتند. در ابتدای مطالعه، eGFR در 53٪ ≥ 90 میلی لیتر/دقیقه/1.73 مترمربع، در 39٪ 60 تا 90 میلی لیتر/دقیقه/1.73 مترمربع، در 7٪ 45 تا 60 میلی لیتر/دقیقه/1.73 مترمربع و در 1٪ بیماران 30 تا 45 میلی لیتر/دقیقه/1.73 مترمربع بود.

گروه هفت آزمایش کنترل شده

عوارض جانبی نیز در گروه بزرگ‌تری از بیماران بالغ مبتلا به دیابت نوع 2 که در هفت آزمایش کنترل شده شرکت داشتند و شامل دو آزمایش کنترل شده با پلاسبو (SURPASS-1 و -5)، سه آزمایش مانجارو در ترکیب با متفورمین، سولفونیل اوره و/یا مهارکننده‌های SGLT2

(2.SURPASS-3، -4) [به بخش مطالعات بالینی (14.3) مراجعه کنید] و دو آزمایش اضافی انجام شده در ژاپن بودند، ارزیابی شد. در این گروه، در مجموع 5119 بیمار بالغ مبتلا به دیابت نوع 2 با مانجارو درمان شدند به مدت متوسط 48.1 هفته، میانگین سن بیماران 58 سال بود، 4٪ 75 سال یا بیشتر داشتند و 58٪ مرد بودند. جمعیت شامل 65٪ سفیدپوست، 24٪ آسیایی، 7٪ سرخپوست آمریکایی یا بومی آلاسکا و 3٪ سیاهپوست یا آفریقایی-آمریکایی بود؛ 38٪ به عنوان اسپانیایی یا لاتین تبار شناسایی شدند. در ابتدای مطالعه، بیماران به مدت متوسط 9.1 سال به دیابت نوع 2 مبتلا بودند با میانگین HbA1c برابر با 8.3٪. به وسیله معاینه فوندوسکوپی پایه ارزیابی شد، 15٪ از جمعیت رتینوپاتی داشتند. در ابتدای مطالعه، eGFR در 52٪ ≥ 90 میلی لیتر/دقیقه/1.73 مترمربع، در 40٪ 60 تا 90 میلی لیتر/دقیقه/1.73 مترمربع، در 6٪ 45 تا 60 میلی لیتر/دقیقه/1.73 مترمربع و در 1٪ بیماران 30 تا 45 میلی لیتر/دقیقه/1.73 مترمربع بود.

عوارض جانبی رایج

جدول 1 عوارض جانبی رایج، به جز هیپوگلیسمی، مرتبط با استفاده از مانجارو در گروه آزمایشات کنترل شده با پلاسبو را نشان می دهد. این عوارض جانبی بیشتر در مانجارو نسبت به پلاسبو رخ داده اند و در حداقل 5٪ از بیماران درمان شده با مانجارو رخ داده اند. جدول ۱: عوارض جانبی در گروه آزمایشات کنترل شده با پلاسبو که در $\geq 5\%$ از بیماران بزرگسال مبتلا به دیابت نوع 2 درمان شده با مانجارو گزارش شده اند.

Adverse Reaction	Placebo (N=235) %	MOUNJARO 5 mg (N=237) %	MOUNJARO 10 mg (N=240) %	MOUNJARO 15 mg (N=241) %
Nausea	4	12	15	18
Diarrhea	9	12	13	17
Decreased Appetite	1	5	10	11
Vomiting	2	5	5	9
Constipation	1	6	6	7
Dyspepsia	3	8	8	5
Abdominal Pain	4	6	5	5

توجه: درصدها نشان دهنده تعداد بیمارانی است که حداقل یک بار بروز واکنش نامطلوب را گزارش کرده اند.

در مجموع هفت آزمایش بالینی، انواع و فراوانی عوارض جانبی رایج، به جز هیپوگلیسمی، مشابه موارد ذکر شده در جدول 1 بودند.

عوارض جانبی گوارشی

در مجموعه آزمایشات کنترل شده با پلاسبو، عوارض جانبی گوارشی بیشتر در بیمارانی که مانجارو دریافت کردند نسبت به پلاسبو رخ داد. (پلاسبو 20.4٪، مانجارو 5 میلی گرم 37.1٪، مانجارو 10 میلی گرم 39.6٪، مانجارو 15 میلی گرم 43.6٪). تعداد بیشتری از بیمارانی که مانجارو 5 میلی گرم (3.0٪)، مانجارو 10 میلی گرم (5.4٪)، و مانجارو 15 میلی گرم (6.6٪) دریافت کردند به دلیل عوارض جانبی گوارشی درمان را متوقف کردند نسبت به بیمارانی که پلاسبو دریافت کردند (0.4٪). بیشتر گزارش ها از حالت تهوع، استفراغ و یا اسهال در طول افزایش دوز رخ داد و به مرور زمان کاهش یافت.

عوارض جانبی گوارشی زیر بیشتر در بیمارانی که مانجارو دریافت کردند نسبت به بیمارانی که پلاسبو دریافت کردند گزارش شده اند (فراوانی ها به ترتیب، به صورت: پلاسبو؛ 5 میلی گرم؛ 10 میلی گرم؛ 15 میلی گرم): بادگلو (0.4٪، 3.0٪، 2.5٪، 3.3٪)، نفخ (0٪، 1.3٪، 2.5٪، 2.9٪)، بیماری ریفلاکس معده-مری (0.4٪، 1.7٪، 2.5٪، 1.7٪)، اتساع شکمی (0.4٪، 0.4٪، 2.9٪، 0.8٪).

عوارض جانبی دیگر

- هیپوگلیسمی

جدول ۲ وقوع رویدادهای هیپوگلیسمی در آزمایشات کنترل شده با پلاسبو را خلاصه می کند.

جدول ۲: عوارض جانبی هیپوگلیسمی در آزمایشات کنترل شده با پلاسبو در بیماران بالغ مبتلا به دیابت نوع 2

	Placebo %	MOUNJARO 5 mg %	MOUNJARO 10 mg %	MOUNJARO 15 mg %
Monotherapy				
(40 weeks)*	N=115	N=121	N=119	N=120
Blood glucose <54 mg/dL	1	0	0	0
Severe hypoglycemia**	0	0	0	0
Add-on to Basal Insulin with or without Metformin				
(40 weeks)*	N=120	N=116	N=119	N=120
Blood glucose <54 mg/dL	13	16	19	14
Severe hypoglycemia**	0	0	2	1

منعکس کننده دوره درمان مطالعه است. داده‌ها شامل رویدادهایی هستند که در طول ۴ هفته پیگیری ایمنی بدون درمان رخ داده‌اند. رویدادها پس از معرفی یک درمان جدید کاهش‌دهنده قند خون مستثنی شده‌اند.

اپیزودهایی که نیاز به کمک فرد دیگری برای به طور فعال مدیریت کربوهیدرات، گلوکاگون یا اقدامات احیا دارند. هیپوگلیسمی بیشتر هنگامی که مانجارو با یک سولفونیل اوره ترکیب شد رخ داد (به بخش مطالعات بالینی (14) مراجعه کنید). در یک آزمایش بالینی تا ۱۰۴ هفته درمان، زمانی که با سولفونیل اوره تجویز شد، هیپوگلیسمی (سطح گلوکز <54 میلی‌گرم/دسی‌لیتر) در ۱۳.۸٪، ۹.۹٪ و ۱۲.۸٪ و هیپوگلیسمی شدید در ۰.۵٪، ۰٪ و ۰.۶٪ از بیماران درمان شده با مانجارو 5 میلی‌گرم، ۱۰ میلی‌گرم و ۱۵ میلی‌گرم به ترتیب رخ داد.

- افزایش ضربان قلب

در مجموعه آزمایشات کنترل شده با پلاسبو، درمان با مانجارو منجر به افزایش میانگین ضربان قلب به میزان ۲ تا ۴ ضربان در دقیقه شد در مقایسه با افزایش میانگین ۱ ضربان در دقیقه در بیمارانی که پلاسبو دریافت کرده‌اند. اپیزودهای تاکی‌کاردی سینوسی، که با افزایش همزمان از مقدار پایه در ضربان قلب به میزان ≥ 15 ضربان در دقیقه همراه بودند، نیز در ۴.۳٪، ۴.۶٪، ۵.۹٪ و ۱۰٪ از افراد درمان شده با پلاسبو، مانجارو 5 میلی‌گرم، ۱۰ میلی‌گرم و ۱۵ میلی‌گرم به ترتیب گزارش شد. برای بیمارانی که در ژاپن ثبت‌نام شده بودند، این اپیزودها در ۷٪ (3/43)، ۷.۱٪ (3/42)، ۹.۳٪ (4/43)، و ۲۳٪ (10/43) از بیمارانی که به ترتیب پلاسبو، مانجارو 5 میلی‌گرم، ۱۰ میلی‌گرم و ۱۵ میلی‌گرم دریافت کردند، گزارش شد. اهمیت بالینی افزایش ضربان قلب نامشخص است.

- عوارض حساسیت

واکنش‌های حساسیت در مجموعه آزمایشات کنترل شده با پلاسبو با مانجارو گزارش شده‌اند، گاهی شدید (مثلاً کهیر و اگزما)؛ واکنش‌های حساسیت در 3.2٪ از بیماران درمان شده با مانجارو نسبت به 1.7٪ از بیماران درمان شده با پلاسبو گزارش شده است. در مجموعه هفت آزمایش بالینی، واکنش‌های حساسیت در 106/2,570 (4.1٪) از بیماران درمان شده با مانجارو با آنتی‌بادی‌های ضد تیرزپاتید و در 73/2,455 (3.0٪) از بیماران درمان شده با مانجارو که آنتی‌بادی‌های ضد تیرزپاتید تولید نکردند رخ داده است (به فارماکولوژی بالینی (12.6) مراجعه کنید)

- واکنش‌های محل تزریق

در مجموعه آزمایشات کنترل شده با پلاسبو، واکنش‌های محل تزریق در 3.2٪ از بیماران درمان شده با مانجارو نسبت به 0.4٪ از بیماران درمان شده با پلاسبو گزارش شده است.

در مجموعه هفت آزمایش بالینی، واکنش‌های محل تزریق در 119/2,570 (4.6٪) از بیماران درمان شده با مانجارو با آنتی‌بادی‌های ضد تیرزپاتید و در 18/2,455 (0.7٪) از بیماران درمان شده با مانجارو که آنتی‌بادی‌های ضد تیرزپاتید تولید نکردند رخ داده است (به فارماکولوژی بالینی (12.6) مراجعه کنید)

- بیماری حاد کیسه صفرا

در مجموعه آزمایشات بالینی کنترل شده با پلاسبو، بیماری حاد کیسه صفرا (سنگ کیسه صفرا، قولنج صفراوی و کوله سیستکتومی) توسط 0.6٪ از بیماران درمان شده با مانجارو و 0٪ از بیماران درمان شده با پلاسبو گزارش شده است.

- نابهنجاری‌های آزمایشگاهی

افزایش آمیلاز و لیپاز

در مجموعه آزمایشات بالینی کنترل شده با پلاسبو، درمان با مانجارو منجر به افزایش میانگین از مقدار پایه در غلظت‌های آمیلاز پانکراسی سرم به میزان 33٪ تا 38٪ و غلظت‌های لیپاز سرم به میزان 31٪ تا 42٪ شد. بیماران درمان شده با پلاسبو افزایش میانگین از مقدار پایه در آمیلاز پانکراسی به میزان 4٪ داشتند و تغییراتی در لیپاز مشاهده نشد. اهمیت بالینی افزایش‌های لیپاز یا آمیلاز با مانجارو در غیاب علائم و نشانه‌های دیگر پانکراتیت نامشخص است.

7 تداخلات دارویی

7.1 استفاده همزمان با یک انسولین سورگات (مثلاً سولفونیل اوره) یا با انسولین

هنگام شروع مصرف مانجارو، کاهش دوز انسولین سورگات‌های همزمان مصرف‌شده (مثلاً سولفونیل اوره‌ها) یا انسولین را به منظور کاهش خطر هیپوگلیسمی در نظر بگیرید (به بخش هشدارها و احتیاطات (5.3) مراجعه کنید)

7.2 داروهای خوراکی

مانجارو تخلیه معده را به تأخیر می‌اندازد و به این ترتیب ممکن است بر جذب داروهای خوراکی که به طور همزمان مصرف می‌شوند تأثیر بگذارد. هنگام استفاده همزمان از داروهای خوراکی با مانجارو باید احتیاط کرد.

بیماران مصرف‌کننده داروهای خوراکی که به غلظت‌های آستانه برای کارایی وابسته هستند و کسانی که دارای شاخص درمانی باریک هستند (مثلاً وارفارین) را هنگام استفاده همزمان با مانجارو نظارت کنید.

به بیمارانی که از ضدبارداری‌های هورمونی خوراکی استفاده می‌کنند توصیه کنید به یک روش ضدبارداری غیرخوراکی تغییر کنند یا یک روش جلوگیری از بارداری مانع‌دار را برای 4 هفته پس از شروع و برای 4 هفته پس از هر افزایش دوز با مانجارو اضافه کنند. ضدبارداری‌های هورمونی که به صورت خوراکی تجویز نمی‌شوند نباید تحت تأثیر قرار بگیرند (به بخش استفاده در جمعیت‌های خاص (8.3) و فارماکولوژی بالینی (12.2)، (12.3) مراجعه کنید)

8 استفاده در جمعیت‌های خاص

8.1 بارداری

خلاصه خطر

داده‌های موجود با استفاده از مانجارو در زنان باردار برای ارزیابی خطر مرتبط با دارو در نقص‌های عمده تولد، سقط جنین یا سایر نتایج نامطلوب مادر یا جنین ناکافی است. خطرات مربوط به مادر و جنین با دیابت کنترل نشده در بارداری وجود دارد (به ملاحظات بالینی مراجعه کنید). بر اساس مطالعات تولید مثل حیوانات، ممکن است خطراتی برای جنین از مواجهه با تیرزپاتید در دوران بارداری وجود داشته باشد. مانجارو باید در دوران بارداری تنها در صورتی استفاده شود که مزایای احتمالی آن خطرات احتمالی برای جنین را توجیه کند.

در موش‌های بارداری که در دوران ارگانوژنز (تشکیل اعضای بدن) تیرزپاتید دریافت کردند، کاهش رشد جنین و ناهنجاری‌های جنینی مشاهده شد. همچنین در خرگوش‌های بارداری که در همین دوران تیرزپاتید دریافت کردند، کاهش رشد جنین مشاهده شد. این تأثیرات منفی بر جنین همزمان با تأثیرات دارویی تیرزپاتید بر وزن و مصرف غذا توسط مادر بود.

کاهش‌هایی در مواجهه‌های بالینی مرتبط با AUC مشاهده شد. این اثرات نامطلوب بر روی جنین یا فرد در حیوانات با اثرات دارویی بر وزن مادر و مصرف غذا همزمان بود (به داده‌ها مراجعه کنید).

خطر زمینه‌ای تخمین‌زده شده برای نقص‌های عمده تولد در زنان با دیابت پیش‌زایمانی که HbA1c آن‌ها بیشتر از ۷٪ است، بین ۶ تا ۱۰ درصد است و در زنانی که HbA1c آن‌ها بیشتر از ۱۰٪ است، این خطر به ۲۰ تا ۲۵ درصد می‌رسد. خطر زمینه‌ای تخمین‌زده شده برای سقط جنین در این جمعیت مشخص ناشناخته است.

در جمعیت عمومی ایالات متحده، خطر زمینه‌ای تخمین‌زده شده برای نقص‌های عمده تولد و سقط جنین در بارداری‌های شناسایی شده به ترتیب ۲ تا ۴ درصد و ۱۵ تا ۲۰ درصد است.

ملاحظات بالینی

خطرات مرتبط با بیماری برای مادر و/یا جنین/فرد

کنترل ضعیف دیابت در بارداری خطرات مادری را برای کتواسیوز دیابتی، پره‌اکلامپسی، سقط‌های خودبخودی، زایمان زودرس و عوارض زایمان افزایش می‌دهد. همچنین، کنترل ضعیف دیابت خطر جنینی را برای نقص‌های عمده تولد، مرده‌زایی و عوارض مرتبط با ماکروزومی افزایش می‌دهد.

داده‌ها

اطلاعات حیوانی

در موش‌های صحرایی بارداری که دو بار در هفته با دوزهای زیر جلدی ۰.۰۲، ۰.۱ و ۰.۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم تیرزپاتید (به ترتیب ۰.۰۳، ۰.۰۷ و ۰.۵ برابر حداکثر دوز توصیه‌شده انسانی 15 (MRHD) میلی‌گرم یک بار در هفته بر اساس AUC) در طول دوره اندام‌زایی دریافت کردند، افزایش بروز ناهنجاری‌های خارجی، احشایی و اسکلتی، افزایش بروز تغییرات رشدی احشایی و اسکلتی و کاهش وزن جنین همزمان با کاهش وزن بدن مادر و مصرف غذا با واسطه فارماکولوژیکی در دوز ۰.۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم مشاهده شد.

در خرگوش‌های بارداری که یک بار در هفته با دوزهای زیر جلدی ۰.۰۱، ۰.۰۳ یا ۰.۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم تیرزپاتید (به ترتیب ۰.۰۱، ۰.۰۶ و ۰.۲ برابر MRHD) در طول دوره اندام‌زایی دریافت کردند، اثرات با واسطه فارماکولوژیکی بر سیستم گوارشی منجر به مرگ و میر مادر یا سقط جنین در تعدادی از خرگوش‌ها در تمام سطوح دوز رخ داد.

کاهش وزن جنین مرتبط با کاهش مصرف غذا و وزن بدن مادر در دوز ۰.۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم مشاهده شد. در یک مطالعه قبل و بعد از زایمان در موش‌های صحرایی که دوزهای زیر جلدی ۰.۰۲، ۰.۱ یا ۰.۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم تیرزپاتید دو بار در هفته از زمان لانه‌گزینی تا شیردهی دریافت کردند، تولد‌های نسل اول (F1) از موش‌های مادر نسل صفر (F0) که ۰.۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم تیرزپاتید دریافت کرده بودند، از روز ۷ پس از زایمان تا روز ۱۲۶ پس از زایمان برای نرها و روز ۵۶ پس از زایمان برای ماده‌ها، به طور معنی‌داری وزن بدن کمتری نسبت به گروه کنترل داشتند.

8.2 شیردهی

خلاصه خطر

هیچ داده‌ای در مورد وجود تیرزپاتید در شیر حیوانات یا انسان، اثرات آن بر نوزاد شیرخوار یا اثرات آن بر تولید شیر وجود ندارد. مزایای رشدی و سلامتی شیردهی باید در کنار نیاز بالینی مادر به مونجارو و هرگونه عوارض جانبی بالقوه بر نوزاد شیرخوار از مونجارو یا از بیماری زمینه‌ای مادر در نظر گرفته شود.

8.3 زنان و مردان در سن باروری

روش‌های پیشگیری از بارداری

استفاده از مונجارو ممکن است به دلیل تأخیر در تخلیه معده، اثربخشی قرص‌های ضدبارداری هورمونی خوراکی را کاهش دهد. این تأخیر پس از اولین دوز بیشترین میزان را دارد و با گذشت زمان کاهش می‌یابد. به بیمارانی که از قرص‌های ضدبارداری هورمونی خوراکی استفاده می‌کنند، توصیه می‌شود که به یک روش پیشگیری از بارداری غیرخوراکی تغییر دهند یا به مدت ۴ هفته پس از شروع درمان و به مدت ۴ هفته پس از هر افزایش دوز مונجارو، از یک روش پیشگیری از بارداری سدکننده استفاده کنند [به بخش تداخلات دارویی (۷.۲) و فارماکولوژی بالینی (۱۲.۲)، ۱۲.۳] مراجعه کنید.

8.4 مصرف در کودکان

ایمنی و اثربخشی مונجارو در بیماران کودکان (کمتر از ۱۸ سال) ثابت نشده است.

8.5 مصرف در سالمندان

در مجموع هفت کارآزمایی بالینی، ۱۵۳۹ نفر (۳۰.۱٪) از بیماران تحت درمان با مונجارو ۶۵ سال یا بیشتر و ۲۱۲ نفر (۴.۱٪) از بیماران تحت درمان با مונجارو ۷۵ سال یا بیشتر در ابتدای مطالعه بودند.

به طور کلی، تفاوت قابل توجهی در ایمنی یا اثربخشی بین این بیماران و بیماران جوان‌تر مشاهده نشد، اما نمی‌توان حساسیت بیشتر برخی افراد مسن‌تر را رد کرد.

8.6 اختلال کلیوی

هیچ تنظیم دوز برای مונجارو در بیماران مبتلا به اختلال کلیوی توصیه نمی‌شود. در افراد مبتلا به اختلال کلیوی، از جمله بیماری کلیوی مرحله نهایی (ESRD)، هیچ تغییری در فارماکوکینتیک (PK) تیرزپاتید مشاهده نشد [به فارماکولوژی بالینی (۱۲.۳) مراجعه کنید]. هنگام شروع یا افزایش دوز مונجارو در بیماران مبتلا به اختلال کلیوی که واکنش‌های شدید جانبی گوارشی را گزارش می‌کنند، عملکرد کلیوی را کنترل کنید [به هشدارها و احتیاط‌ها (۵.۵) مراجعه کنید].

8.7 اختلال کبدی

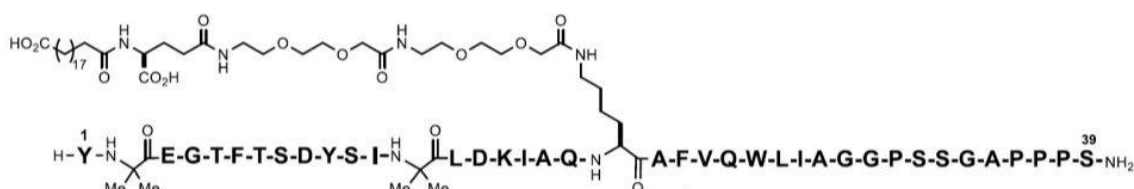
برای بیماران با اختلال کبدی نیز نیازی به تغییر دوز مונجارو وجود ندارد. در یک مطالعه فارماکولوژی بالینی بر روی افرادی با درجات مختلف اختلال کبدی، هیچ تغییری در فارماکوکینتیک تیرزپاتید مشاهده نشد [به فارماکولوژی بالینی (۱۲.۳) مراجعه کنید].

10 مصرف بیش از حد

در صورت مصرف بیش از حد، برای دریافت آخرین توصیه‌ها با مرکز کنترل مسمومیت تماس بگیرید. درمان حمایتی مناسب باید بر اساس علائم و نشانه‌های بالینی بیمار آغاز شود. با در نظر گرفتن نیمه عمر تیرزپاتید که تقریباً ۵ روز است، ممکن است یک دوره مشاهده و درمان برای این علائم ضروری باشد.

11 توضیحات

مونجارو (تیرزپاتید) تزریقی، برای استفاده زیر پوستی، حاوی تیرزپاتید است، یک آگونیست گیرنده GIP و گیرنده GLP-1 که یک بار در هفته استفاده می‌شود. این یک پپتید اصلاح شده ۳۹ اسید آمینه‌ای است که بر اساس توالی GIP ساخته شده است. تیرزپاتید حاوی ۲ اسید آمینه غیرکدگذاری شده (اسید آمینوایزوبوتیریک، Aib) در موقعیت‌های ۲ و ۱۳، یک آمید-C و یک باقی‌مانده لیزین در موقعیت ۲۰ است که از طریق یک پیوند به ۱،۲۰-ایکوزان دیوئیک اسید متصل می‌شود. وزن مولکولی ۴۸۱۳.۵۳ Da و فرمول تجربی C225H348N48O68 است.



مونجارو یک محلول شفاف، بی‌رنگ تا کمی زرد، استریل و بدون مواد نگهدارنده است که برای تزریق زیر جلدی استفاده می‌شود. هر قلم تک دوز حاوی ۰.۵ میلی‌لیتر محلول تیرزپاتید به میزان ۲.۵ میلی‌گرم، ۵ میلی‌گرم، ۷.۵ میلی‌گرم، ۱۰ میلی‌گرم، ۱۲.۵ میلی‌گرم یا ۱۵ میلی‌گرم به همراه مواد جانبی زیر است:

*کلرید سدیم (۴.۱ میلی‌گرم)

*فسفات دی‌بازیک سدیم هپتاهیدرات (۰.۷ میلی‌گرم)

*آب تزریقی

ممکن است محلول اسید کلریدریک و/یا محلول سدیم هیدروکسید برای تنظیم pH به آن اضافه شده باشد. pH مونجارو بین ۶.۵ تا ۷.۵ است.

12 فارماکولوژی بالینی

12.1 مکانیسم عمل

تیرزپاتید یک آگونیست گیرنده GIP و گیرنده GLP-1 است. این یک پپتید ۳۹ اسید آمینه اصلاح شده با یک بخش اسید چرب دی‌اسید C20 است که امکان اتصال به آلبومین و طولانی کردن نیمه‌عمر را فراهم می‌کند. تیرزپاتید به طور انتخابی به هر دو گیرنده GIP و GLP-1 متصل شده و آنها را فعال می‌کند، که اهداف GIP و GLP-1 طبیعی هستند.

تیرزپاتید ترشح انسولین فاز اول و دوم را افزایش می‌دهد و سطح گلوکاگون را کاهش می‌دهد، هر دو به روشی وابسته به گلوکز.

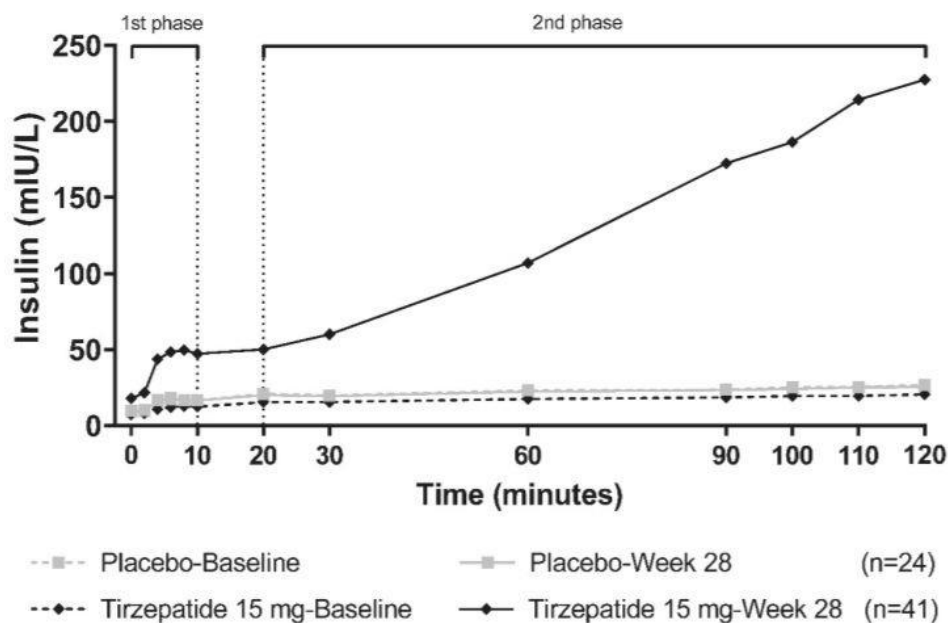
12.2 فارماکودینامیک

تیرزپاتید غلظت گلوکز ناشتا و بعد از غذا را کاهش می‌دهد، مصرف غذا را کاهش می‌دهد و وزن بدن را در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ کاهش می‌دهد.

ترشح انسولین فاز اول و دوم

تیرزپاتید ترشح انسولین فاز اول و دوم را افزایش می‌دهد (شکل ۱).

Figure 1: Mean insulin concentration at 0-120 minutes during hyperglycemic clamp at baseline and Week 28



حساسیت به انسولین

تیرزپاتید حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد، همان‌طور که در یک مطالعه کلاپ هایپرانسولینمیک-یوگلیسمیک پس از ۲۸ هفته درمان نشان داده شده است.

ترشح گلوکاگون

داروی تیرزپاتید باعث می‌شود که میزان گلوکاگون در بدن، هم در حالت ناشتا (زمانی که چیزی نخورده‌اید) و هم بعد از غذا خوردن، کاهش پیدا کند.

به عنوان مثال، وقتی به افراد ۱۵ میلی‌گرم تیرزپاتید داده شد، میزان گلوکاگون ناشتای آن‌ها ۲۸ درصد کم شد. همچنین، بعد از اینکه این افراد یک وعده غذایی کامل خوردند، میزان کل گلوکاگونی که در بدنشان تولید شد (که با مساحت زیر منحنی اندازه‌گیری می‌شود) ۴۳ درصد کاهش یافت.

در مقابل، افرادی که به جای تیرزپاتید، داروی بی‌اثر (دارونما) دریافت کردند، بعد از ۲۸ هفته هیچ تغییر قابل توجهی در میزان گلوکاگون بدنشان مشاهده نشد.

تخلیه معده

تیرزپاتید تخلیه معده را به تأخیر می‌اندازد. این تأخیر بزرگ‌ترین پس از دوز اول است و این اثر با گذر زمان کاهش می‌یابد. تیرزپاتید جذب گلوکز پس از غذا را کند می‌کند و غلظت گلوکز بعد از غذا را کاهش می‌دهد.

12.3 فارماکوکینتیک

فارماکوکینتیک تیرزپاتید در بین افراد سالم و بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مشابه است. غلظت‌های پایدار پلاسمایی تیرزپاتید پس از ۴ هفته تجویز هفتگی یک بار در هفته به دست آمد. قرارگیری در معرض تیرزپاتید به طور متناسب با دوز افزایش می‌یابد.

جذب

پس از تجویز زیر جلدی، زمان رسیدن به حداکثر غلظت پلاسمایی تیرزپاتید بین ۸ تا ۷۲ ساعت متغیر است. میانگین دسترسی مطلق تیرزپاتید پس از تجویز زیر جلدی ۸۰٪ است. قرارگیری مشابه با تجویز زیر جلدی تیرزپاتید در ناحیه شکم، ران یا بازوی فوقانی حاصل می‌شود.

توزیع

حجم توزیع ظاهری در حالت پایدار تیرزپاتید پس از تجویز زیر جلدی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ حدود ۱۰.۳ لیتر است. تیرزپاتید به شدت به آلبومین پلاسمایی (۹۹٪) متصل می‌شود.

دفع

میانگین تخلیه ظاهری جمعیت تیرزپاتید ۰.۰۶۱ لیتر در ساعت است و نیمه عمر دفع آن تقریباً ۵ روز است که امکان تجویز یک بار در هفته را فراهم می‌کند.

متابولیسم

تیرزپاتید از طریق شکستن پروتئینی ستون پپتیدی، بتا-اکسیداسیون بخش اسید چرب دی‌اسید C20، و هیدرولیز آمیدی متابولیزه می‌شود.

دفع

مسیرهای اصلی دفع متابولیت‌های تیرزپاتید از طریق ادرار و مدفوع هستند. تیرزپاتید دست‌نخورده در ادرار یا مدفوع مشاهده نمی‌شود.

گروه‌های خاص جمعیتی

عوامل ذاتی مانند سن، جنسیت، نژاد، قومیت یا وزن بدن تأثیر بالینی معناداری بر فارماکوکینتیک تیرزپاتید ندارند.

بیماران با اختلال عملکرد کلیوی

اختلال عملکرد کلیوی بر فارماکوکینتیک تیرزپاتید تأثیری ندارد. فارماکوکینتیک تیرزپاتید پس از یک دوز واحد ۵ میلی‌گرمی در بیماران با درجات مختلف اختلال عملکرد کلیوی (خفیف، متوسط، شدید، بیماری کلیوی مرحله نهایی [ESRD]) در مقایسه با افراد دارای عملکرد طبیعی کلیوی ارزیابی شد. این موضوع بر اساس داده‌های حاصل از مطالعات بالینی در مورد بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و اختلال عملکرد کلیوی نیز نشان داده شد [بخش مصرف در گروه‌های خاص جمعیتی (۸.۶) را ببینید].

بیماران با اختلال عملکرد کبدی

اختلال عملکرد کبدی بر فارماکوکینتیک تیرزپاتید تأثیری ندارد. فارماکوکینتیک تیرزپاتید پس از یک دوز واحد ۵ میلی‌گرمی در بیماران با درجات مختلف اختلال عملکرد کبدی (خفیف، متوسط، شدید) در مقایسه با افراد دارای عملکرد طبیعی کبدی ارزیابی شد [بخش مصرف در گروه‌های خاص جمعیتی (۸.۷) را ببینید].

مطالعات تداخلات دارویی

پتانسیل تیرزپاتید برای تأثیرگذاری بر فارماکوکینتیک سایر داروها

مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که تیرزپاتید پتانسیل کمی برای مهار یا القای آنزیم‌های CYP و مهار انتقال‌دهنده‌های دارو دارد. مونجارو (نام تجاری تیرزپاتید) تخلیه معده را به تأخیر می‌اندازد و از این رو، پتانسیل تأثیرگذاری بر جذب داروهای خوراکی مصرف‌شده همزمان را دارد [بخش تداخلات دارویی (۷.۲) را ببینید].

تأثیر تیرزپاتید بر تخلیه معده پس از یک دوز واحد ۵ میلی گرمی بیشتر بود و پس از دوزهای بعدی کاهش یافت.

به دنبال اولین دوز تیرزپاتید ۵ میلی گرمی، حداکثر غلظت استامینوفن (C_{max}) 50% کاهش یافت و میانگین زمان رسیدن به حداکثر غلظت پلاسمایی 1 (tmax) ساعت دیرتر رخ داد. پس از مصرف همزمان در هفته ۴، تأثیر معناداری بر C_{max} و tmax استامینوفن وجود نداشت. در کل، میزان مواجهه با استامینوفن (AUC_{0-24hr}) تحت تأثیر قرار نگرفت.

به دنبال مصرف یک داروی ضد بارداری خوراکی ترکیبی (۰.۳۵ میلی گرم اتینیل استرادیول و ۰.۲۵ میلی گرم نورژستیمات) در حضور یک دوز واحد تیرزپاتید ۵ میلی گرمی، میانگین C_{max} اتینیل استرادیول، نورژستیمات و نورلژسترومین به ترتیب ۰.۵۹٪، ۰.۶۶٪ و ۰.۵۵٪ کاهش یافت، در حالی که میانگین AUC به ترتیب ۰.۲۰٪، ۰.۲۱٪ و ۰.۲۳٪ کاهش یافت. تأخیر در tmax به مدت ۲.۵ تا ۴.۵ ساعت مشاهده شد.

12.6 ایمونوزیستی

میزان مشاهده شده‌ی پادتن‌های ضد دارو به شدت وابسته به حساسیت و ویژگی روش‌های ارزیابی است. تفاوت در روش‌های ارزیابی، مقایسه‌ی معنادر میزان پادتن‌های ضد دارو در کارآزمایی‌های شرح داده شده در زیر را با میزان پادتن‌های ضد دارو در سایر کارآزمایی‌ها، از جمله کارآزمایی‌های تیرزپاتید یا محصولات آگونیست گیرنده GLP-1، ناممکن می‌سازد.

در طول دوره‌های درمانی ۴۰ تا ۱۰۴ هفته‌ای با نمونه‌گیری ADA (پادتن ضد دارو) که تا ۴۴ تا ۱۰۸ هفته در هفت کارآزمایی بالینی در بزرگسالان مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد [به مطالعات بالینی (۱۴) مراجعه کنید]، ۵۱٪ (۵۰۲۵/۲۵۷۰) از بیماران تحت درمان با مونجارو (MOUNJARO) پادتن‌های ضد تیرزپاتید تولید کردند. در این کارآزمایی‌ها، تشکیل پادتن ضد تیرزپاتید در ۳۴٪ و ۱۴٪ از بیماران تحت درمان با مونجارو، واکنش متقاطع با GIP بومی یا GLP-1 بومی نشان داد، به ترتیب.

از ۲۵۷۰ بیمار تحت درمان با مونجارو که در طول دوره‌های درمانی در این هفت کارآزمایی، پادتن‌های ضد تیرزپاتید تولید کردند، ۲٪ و ۲٪ به ترتیب پادتن‌های خنثی‌کننده علیه فعالیت تیرزپاتید بر روی گیرنده‌های GIP یا GLP-1 تولید کردند و ۰.۹٪ و ۰.۴٪ به ترتیب پادتن‌های خنثی‌کننده علیه GIP یا GLP-1 بومی تولید کردند.

هیچ اثر بالینی معناداری از پادتن‌های ضد تیرزپاتید بر فارماکوکینتیک یا اثربخشی مونجارو شناسایی نشد. بیماران بیشتری که با مونجارو درمان شده و پادتن‌های ضد تیرزپاتید تولید کرده بودند، نسبت به کسانی که این پادتن‌ها را تولید نکرده بودند، واکنش‌های حساسیت مفرط یا واکنش‌های محل تزریق را تجربه کردند [به عوارض جانبی (۶.۱) مراجعه کنید].

13 سمیت غیر بالینی

13.1 سرطان‌زایی، جهش‌زایی و اختلال در باروری

یک مطالعه سرطان‌زایی ۲ ساله با تیرزپاتید در موش‌های صحرایی نر و ماده در دوزهای ۰.۱۵، ۰.۵۰ و ۱.۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم (معادل ۰.۱، ۰.۴ و ۱ برابر دوز بیشینه تجویز شده انسانی 15 (MRHD) میلی گرم به صورت هفتگی بر اساس AUC) به صورت تزریق زیرجلدی دو بار در هفته انجام شد. در این مطالعه، افزایش معنی‌داری در تعداد آدنوم‌های سلول‌های C تیروئید در موش‌های نر (≤ 0.5 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) و ماده‌ها (≤ 0.15 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) مشاهده شد. همچنین افزایش معنی‌دار در مجموع آدنوم‌ها و کارسینوم‌های سلول‌های C تیروئید در هر دو جنس در تمامی دوزهای آزمایش شده دیده شد. در یک مطالعه سرطان‌زایی ۶ ماهه در موش‌های ترنسژن $rasH2$ ، تیرزپاتید در دوزهای ۱، ۳ و ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم که به صورت تزریق زیرجلدی دو بار در هفته تجویز شد، هیچ گونه اثر سرطانی مشاهده نشد. تیرزپاتید در آزمایش میکروهسته مغز استخوان موش‌ها از نظر ژنوتوکسیک هیچ گونه اثر منفی نداشت.

در مطالعات باروری و توسعه جنینی اولیه، موش‌های نر و ماده دوزهای زیرجلدی ۰.۵، ۱.۵ یا ۳ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم (0.3، ۱ و ۲ برابر دوز بیشینه تجویز شده انسانی 15 (MRHD) میلی گرم به صورت هفتگی بر اساس AUC) دو بار در هفته دریافت کردند. در این مطالعه هیچ گونه

تأثیری از تیرزپاتید بر مورفولوژی اسپرم، جفت‌گیری، باروری یا بارداری مشاهده نشد. با این حال، در موش‌های ماده، افزایش تعداد موش‌هایی که دی‌استروس طولانی‌تری داشتند و کاهش تعداد میانگین جسم زرد، منجر به کاهش تعداد میانگین نقاط کاشت و جنین‌های زنده شد. این اثرات به‌عنوان اثرات ثانویه ناشی از تأثیرات دارویی تیرزپاتید بر مصرف غذا و وزن بدن در نظر گرفته شد.

14 مطالعات بالینی

14.1 نمای کلی از مطالعات بالینی

اثربخشی MOUNJARO به‌عنوان مکمل رژیم غذایی و ورزش برای بهبود کنترل گلیسمی در بزرگسالان مبتلا به دیابت نوع ۲ در پنج مطالعه اثبات شد. در این مطالعات، MOUNJARO به‌عنوان درمان تک‌دارویی (SURPASS-1)، به‌عنوان مکمل درمان با متفورمین، سولفونیل‌اوره‌ها و/یا مهارکننده‌های SGLT2 (SURPASS-2)، و همچنین در ترکیب با انسولین پایه یا بدون متفورمین (SURPASS-5) مورد مطالعه قرار گرفت. در این مطالعات، MOUNJARO (در دوزهای ۵ میلی‌گرم، ۱۰ میلی‌گرم و ۱۵ میلی‌گرم که به‌صورت زیرجلدی هر هفته یک‌بار تجویز می‌شد) با دارونما، سمگلوتید ۱ میلی‌گرم، انسولین دگلودک و/یا انسولین گلارژین مقایسه شد.

در بیماران بزرگسال مبتلا به دیابت نوع ۲، درمان با MOUNJARO منجر به کاهش معنی‌دار HbA1c در مقایسه با دارونما شد. اثربخشی MOUNJARO تحت تأثیر سن، جنسیت، قومیت، نژاد، منطقه یا فاکتورهایی مانند BMI اولیه، HbA1c، مدت زمان دیابت یا عملکرد کلیه قرار نگرفت.

14.2 استفاده از MOUNJARO به‌عنوان درمان تک‌دارویی در بیماران بزرگسال مبتلا به دیابت نوع ۲

مطالعه SURPASS-1 (NCT03954834) یک مطالعه دو سو کور ۴۰ هفته‌ای بود که ۴۷۸ بیمار بزرگسال مبتلا به دیابت نوع ۲ با کنترل ضعیف گلیسمی با رژیم غذایی و ورزش را به چهار گروه درمانی شامل MOUNJARO ۵ میلی‌گرم، MOUNJARO ۱۰ میلی‌گرم، MOUNJARO ۱۵ میلی‌گرم و دارونما تقسیم‌بندی کرد.

میانگین سن بیماران ۵۴ سال بود و ۵۲٪ از آن‌ها مرد بودند. میانگین مدت زمان دیابت نوع ۲ برابر ۴.۷ سال و میانگین BMI برابر ۳۲ کیلوگرم بر متر مربع بود. در این مطالعه، ۳۶٪ از بیماران سفیدپوست، ۳۵٪ آسیایی، ۲۵٪ بومیان آمریکایی یا آلاسکا و ۵٪ سیاه‌پوست یا آفریقایی-آمریکایی بودند؛ ۴۳٪ از بیماران خود را با قومیت هیسپانیک یا لاتینی شناسایی کردند.

درمان تک‌دارویی با MOUNJARO در دوزهای ۵ میلی‌گرم، ۱۰ میلی‌گرم و ۱۵ میلی‌گرم که هر هفته به‌صورت یک‌بار تزریق شد، منجر به کاهش معنی‌دار HbA1c نسبت به دارونما شد (برای جزئیات بیشتر به جدول ۳ مراجعه کنید).

Table 3: Results at Week 40 in a Trial of MOUNJARO as Monotherapy in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control with Diet and Exercise

	Placebo	MOUNJARO 5 mg	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO 15 mg
Modified Intent-to-Treat (mITT) Population (N) ^a	113	121	121	120
HbA1c (%)				
Baseline (mean)	8.1	8.0	7.9	7.9
Change at Week 40 ^b	-0.1	-1.8	-1.7	-1.7
Difference from placebo ^b (95% CI)	--	-1.7 ^c (-2.0, -1.4)	-1.6 ^c (-1.9, -1.3)	-1.6 ^c (-1.9, -1.3)
Patients (%) achieving HbA1c <7% ^d	23	82 ^c	85 ^c	78 ^c
Fasting Serum Glucose (mg/dL)				
Baseline (mean)	155	154	153	154
Change at Week 40 ^b	4	-40	-40	-39
Difference from placebo ^b (95% CI)	--	-43 ^c (-55, -32)	-43 ^c (-55, -32)	-42 ^c (-54, -30)
Body Weight (kg)				
Baseline (mean)	84.5	87.0	86.2	85.5
Change at Week 40 ^b	-1.0	-6.3	-7.0	-7.8
Difference from placebo ^b (95% CI)	--	-5.3 ^c (-6.8, -3.9)	-6.0 ^c (-7.4, -4.6)	-6.8 ^c (-8.3, -5.4)

A جمعیت اصلاح شده با قصد درمان (Modified Intent-to-Treat Population)

این جمعیت شامل تمامی شرکت کنندگانی است که به صورت تصادفی در مطالعه گمارده شده و حداقل یک دوز از داروی آزمایش را دریافت کرده‌اند. بیمارانی که به دلیل عدم تطابق با معیارهای ورود به مطالعه، درمان را متوقف کردند، از این گروه حذف شدند.

در طول مطالعه، نیاز به مصرف داروی کمکی (داروی اضافی کاهنده قند خون) در بین بیماران به این صورت بود:

۲۵٪ از بیماران گروه دارونما

۲٪ از بیماران دریافت کننده MOUNJARO 5 میلی گرم

۳٪ از بیماران دریافت کننده MOUNJARO 10 میلی گرم

۲٪ از بیماران دریافت کننده MOUNJARO 15 میلی گرم

در هفته ۴۰، داده‌های مربوط به HbA1c در دسترس نبود برای:

۱۲٪ از بیماران گروه دارونما

۶٪ از بیماران گروه MOUNJARO 5 میلی گرم

۷٪ از بیماران گروه MOUNJARO 10 میلی گرم

۱۴٪ از بیماران گروه MOUNJARO 15 میلی گرم

برای جبران این داده‌های از دست رفته، از روش جای گذاری چندگانه مبتنی بر دارونما (placebo-based multipl imputation) استفاده شد.

B میانگین حداقل مربعات (Least-Squares Mean) به دست آمده از تحلیل کوواریانس (ANCOVA)، که با در نظر گرفتن مقدار پایه و سایر عوامل تنظیم شده است.

C مقدار $p < 0.001$ (دوطرفه) نشان دهنده برتری آماری معنی دار نسبت به دارونما، با تنظیم برای مقایسه‌های چندگانه.

D تحلیل انجام شده با استفاده از رگرسیون لجستیک، که مقدار پایه و سایر عوامل در آن لحاظ شده‌اند.

14.3 استفاده از MOUNJARO در ترکیب با متفورمین، سولفونیل اوره‌ها و/یا مهارکننده‌های SGLT2 در

بیماران بزرگسال مبتلا به دیابت نوع ۲

افزودن به درمان با متفورمین

مطالعه SURPASS-2 (NCT03987919) یک مطالعه ۴۰ هفته‌ای با طراحی باز بود که double-blind فقط در مورد دوز MOUNJARO انجام شد. در این مطالعه، ۱۸۷۹ بیمار بزرگسال مبتلا به دیابت نوع ۲ که تنها از متفورمین استفاده می‌کردند اما کنترل قند خون کافی نداشتند، به صورت تصادفی به یکی از گروه‌های زیر تقسیم شدند:

MOUNJARO ۵ میلی گرم، یک بار در هفته

MOUNJARO ۱۰ میلی گرم، یک بار در هفته

MOUNJARO ۱۵ میلی گرم، یکبار در هفته

سمگلوتید ۱ میلی گرم، یکبار در هفته (به صورت زیر جلدی)

ویژگی های جمعیت شرکت کننده:

میانگین سن بیماران: ۵۷ سال

۴۷٪ از بیماران، مرد بودند.

میانگین مدت ابتلا به دیابت نوع ۲: ۸.۶ سال

میانگین شاخص توده بدنی: 34 کیلوگرم بر متر مربع

ترکیب نژادی شرکت کنندگان:

۸۳٪ سفید پوست

۴٪ سیاه پوست یا آفریقایی-آمریکایی

۱٪ آسیایی

۷۰٪ از بیماران، خود را با قومیت هیسپانیک یا لاتین معرفی کردند.

نتایج مطالعه:

درمان با MOUNJARO ۱۰ میلی گرم و ۱۵ میلی گرم، یکبار در هفته به مدت ۴۰ هفته، در مقایسه با سمگلوتید ۱ میلی گرم، یکبار در هفته، باعث کاهش آماری معنی داری در سطح HbA1c شد.

(برای اطلاعات دقیق تر، به جدول ۴ و شکل ۲ مراجعه کنید.)

Table 3: Results at Week 40 in a Trial of MOUNJARO as Monotherapy in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control with Diet and Exercise

	Placebo	MOUNJARO 5 mg	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO 15 mg
Modified Intent-to-Treat (mITT) Population (N) ^a	113	121	121	120
HbA1c (%)				
Baseline (mean)	8.1	8.0	7.9	7.9
Change at Week 40 ^b	-0.1	-1.8	-1.7	-1.7
Difference from placebo ^b (95% CI)	--	-1.7 ^c (-2.0, -1.4)	-1.6 ^c (-1.9, -1.3)	-1.6 ^c (-1.9, -1.3)
Patients (%) achieving HbA1c <7% ^d	23	82 ^c	85 ^c	78 ^c
Fasting Serum Glucose (mg/dL)				
Baseline (mean)	155	154	153	154
Change at Week 40 ^b	4	-40	-40	-39
Difference from placebo ^b (95% CI)	--	-43 ^c (-55, -32)	-43 ^c (-55, -32)	-42 ^c (-54, -30)
Body Weight (kg)				
Baseline (mean)	84.5	87.0	86.2	85.5
Change at Week 40 ^b	-1.0	-6.3	-7.0	-7.8
Difference from placebo ^b (95% CI)	--	-5.3 ^c (-6.8, -3.9)	-6.0 ^c (-7.4, -4.6)	-6.8 ^c (-8.3, -5.4)

A جمعیت قصد درمان اصلاح شده شامل تمام بیمارانی است که به صورت تصادفی در مطالعه قرار گرفته و حداقل یک دوز از داروی مطالعه را دریافت کرده‌اند. بیمارانی که به دلیل عدم تطابق با معیارهای ورود به مطالعه، درمان را متوقف کردند، از این تحلیل کنار گذاشته شدند.

در طول مطالعه، برخی از بیماران نیاز به مصرف داروی کمکی برای کاهش قند خون پیدا کردند:

۳٪ از بیماران دریافت کننده سماگلوتاید ۱ میلی گرم

۲٪ از بیماران دریافت کننده مونجارو ۵ میلی گرم

۱٪ از بیماران دریافت کننده مونجارو ۱۰ میلی گرم

۱٪ از بیماران دریافت کننده مونجارو ۱۵ میلی گرم

در هفته ۴۰، میزان HbA1c (نشانگر میانگین قند خون) برای برخی از بیماران در دسترس نبود:

۵٪ در گروه سماگلوتاید ۱ میلی گرم

۴٪ در گروه مونجارو ۵ میلی گرم

۵٪ در گروه مونجارو ۱۰ میلی گرم

۵٪ در گروه مونجارو ۱۵ میلی گرم

برای جبران این داده‌های ازدست رفته، از روش جای گذاری چندگانه با اطلاعات بازیابی شده از بیماران انصرافی استفاده شد.

توضیحات آماری:

B میانگین نتایج بر اساس مدل ANCOVA که مقدار اولیه و سایر عوامل مؤثر را در نظر گرفته است.

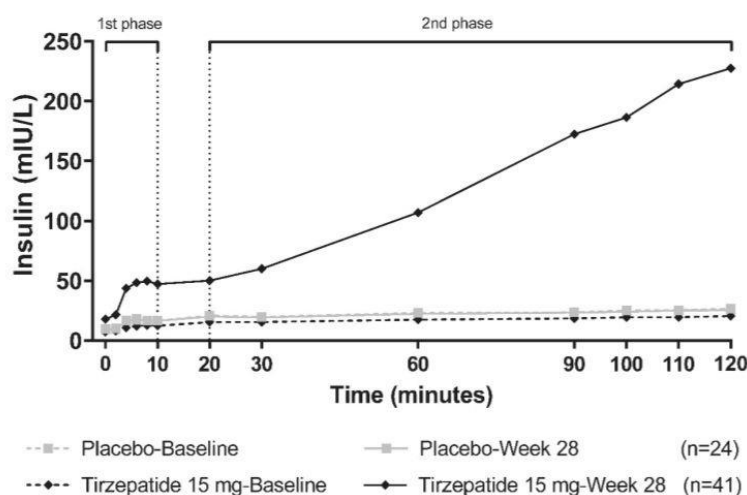
C تفاوت بین مونجارو و سماگلوتاید از نظر آماری معنادار است ($p < 0.05$)، یعنی احتمال اینکه این نتیجه تصادفی باشد کمتر از ۵٪ است.

D تفاوت بین مونجارو و سماگلوتاید بسیار معنادارتر ($p < 0.001$) است، یعنی احتمال تصادفی بودن این نتیجه کمتر از ۰.۱٪ است.

E تحلیل داده‌ها با رگرسیون لجستیک انجام شده که عوامل اولیه را هم در نظر گرفته است.

F تفاوت بین مونجارو و سماگلوتاید در سطح $p < 0.01$ معنادار است، یعنی احتمال تصادفی بودن آن کمتر از ۱٪ است.

Figure 1: Mean insulin concentration at 0-120 minutes during hyperglycemic clamp at baseline and Week 28



SURPASS-3 (NCT03882970) یک کارآزمایی از نوع open-label بود که در مدت زمان 52 هفته بر روی ۱۴۴۴ بیمار بزرگسال مبتلا به دیابت نوع ۲ که با وجود مصرف دوزهای ثابت متفورمین (با یا بدون مهارکننده SGLT2) کنترل قند خون کافی نداشتند به طور تصادفی در یکی از گروه‌های درمانی زیر قرار گرفتند:

• مونجارو (MOUNJARO) با دوز ۵ میلی گرم، ۱۰ میلی گرم یا ۱۵ میلی گرم به صورت هفتگی

• انسولین دگلودک (Insulin Degludec) با دوز ۱۰۰ واحد در میلی لیتر به صورت روزانه

در این مطالعه، ۳۲٪ از بیماران از مهارکننده SGLT2 استفاده می کردند. درمان با انسولین دگلودک با دوز اولیه ۱۰ واحد در روز آغاز شد و بر اساس یک الگوریتم تنظیم دوز (treat-to-target) که بر پایه اندازه گیری قند خون ناشتا توسط خود بیمار بود، به صورت هفتگی تنظیم شد. در پایان هفته ۵۲، ۲۶٪ از بیماران دریافت کننده انسولین دگلودک به هدف قند خون ناشتا کمتر از ۹۰ میلی گرم در دسی لیتر رسیدند و میانگین دوز روزانه این انسولین ۴۹ واحد (۰.۵ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بود.

میانگین سنی بیماران ۵۷ سال و ۵۶ درصد مرد بودند. میانگین طول مدت دیابت نوع ۲، ۸.۴ سال و میانگین BMI پایه ۳۴ کیلوگرم بر متر مربع بود. به طور کلی، ۹۱٪ سفید پوست، ۳٪ سیاه پوست یا آفریقایی آمریکایی، و ۵٪ آسیایی بودند. ۲۹٪ از نژاد اسپانیایی یا لاتین تبار شناسایی شده اند.

درمان با مونجارو ۱۰ میلی گرم و ۱۵ میلی گرم یکبار در هفته به مدت ۵۲ هفته در مقایسه با انسولین دگلودک روزانه، کاهش معنادار آماری در سطح HbA1c ایجاد کرد (نتایج دقیق در جدول ۵ ارائه شده است).

جدول ۵: نتایج در هفته ۵۲ در یک مطالعه مقایسه‌ای بین MOUNJARO و انسولین دگلودک در بیماران بزرگسال مبتلا به دیابت نوع ۲ که به درمان با متفورمین با یا بدون مهارکننده SGLT2 اضافه شده است.

	Insulin Degludec	MOUNJARO 5 mg	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO 15 mg
Modified Intent-to-Treat (mITT) ^a Population (N)	359	358	360	358
HbA1c (%)				
Baseline (mean)	8.1	8.2	8.2	8.2
Change at Week 52 ^b	-1.3	-1.9	-2.0	-2.1
Difference from insulin degludec ^b (95% CI)	--	-0.6 ^c (-0.7, -0.5)	-0.8 ^c (-0.9, -0.6)	-0.9 ^c (-1.0, -0.7)
Patients (%) achieving HbA1c <7% ^d	58	79 ^c	82 ^c	83 ^c
Fasting Serum Glucose (mg/dL)				
Baseline (mean)	167	172	170	168
Change at Week 52 ^b	-51	-47	-50	-54
Body Weight (kg)				
Baseline (mean)	94.0	94.4	93.8	94.9
Change at Week 52 ^b	1.9	-7.0	-9.6	-11.3
Difference from insulin degludec ^b (95% CI)	--	-8.9 ^c (-10.0, -7.8)	-11.5 ^c (-12.6, -10.4)	-13.2 ^c (-14.3, -12.1)

A جمعیت مورد تحلیل در این مطالعه شامل تمام بیمارانی است که به صورت تصادفی در گروه‌های درمانی قرار گرفتند و حداقل یک دوز از داروی مطالعه را دریافت کردند. با این حال، بیمارانی که به دلیل عدم تطابق با معیارهای ورود به مطالعه، درمان را قطع کردند، از این مطالعه حذف شدند. مصرف داروهای کمکی (نجاتی) در طول مطالعه، برخی از بیماران نیاز به مصرف داروهای اضافی برای کنترل قند خون داشتند که شامل ۱٪ از بیماران گروه انسولین دگلودک، ۱٪ از بیماران گروه مونجارو ۵ میلی گرم، ۱٪ از بیماران گروه مونجارو ۱۰ میلی گرم، ۲٪ از بیماران گروه مونجارو ۱۵ میلی گرم است. در پایان هفته ۵۲، داده‌های مربوط به HbA1c (سطح هموگلوبین گلیکوزیله) برای برخی از بیماران در دسترس نبود (۹٪ از بیماران گروه انسولین دگلودک، ۶٪ از بیماران گروه مونجارو ۵ میلی گرم، ۱۰٪ از بیماران گروه مونجارو ۱۰ میلی گرم، ۵٪ از بیماران گروه مونجارو ۱۵ میلی گرم)

برای تحلیل داده‌ها، مقادیر ازدست‌رفته در هفته ۵۲ با استفاده از روش “تکمیل چندگانه (multiple imputation)” جایگزین شدند.

B مقدار میانگین حداقل مربعات از مدل ANCOVA به‌دست آمده است که برای مقدار اولیه HbA1c و سایر عوامل مؤثر تنظیم شده است.

C مقدار $p < 0.001$ به‌دست آمده از تحلیل دوطرفه (two-sided) نشان‌دهنده برتری معنی‌دار مونجارو نسبت به انسولین دگلودک است. این مقدار برای مقایسه‌های چندگانه تنظیم شده است

D تحلیل داده‌های دسته‌ای با استفاده از رگرسیون لجستیک انجام شده که برای مقدار اولیه و سایر عوامل مؤثر تنظیم شده است.

مطالعه (SURPASS-4 (NCT03730662 یک مطالعه باز (open-label) ۱۰۴ هفته‌ای بود که ۲۰۰۲ بیمار بزرگسال مبتلا به دیابت نوع ۲ و در معرض خطر قلبی-عروقی افزایش‌یافته را مورد بررسی قرار داد.

بیماران به یکی از گروه‌های درمانی زیر تقسیم شدند:

- مونجارو ۵ میلی‌گرم یک‌بار در هفته

- مونجارو ۱۰ میلی‌گرم یک‌بار در هفته

- مونجارو ۱۵ میلی‌گرم یک‌بار در هفته

- انسولین گلارجین (۱۰۰ واحد در میلی‌لیتر) یک‌بار در روز

نسبت تصادفی‌سازی بیماران به این گروه‌ها ۱:۱:۱:۳ بود.

بیشتر بیماران در پس‌زمینه درمانی خود از داروهای خوراکی کاهنده قند خون استفاده می‌کردند (۹۵٪ متفورمین، ۵۴٪ سولفونیل‌اوره، ۲۵٪ مهارکننده‌های SGLT2)

این مطالعه با هدف مقایسه اثربخشی و ایمنی مونجارو در برابر انسولین گلارجین طراحی شده بود و هفته ۵۲ به عنوان نقطه پایان اولیه مطالعه در نظر گرفته شد.

بیماران به‌طور میانگین ۶۴ سال سن داشتند و ۶۳٪ آن‌ها مرد بودند. میانگین مدت ابتلا به دیابت نوع ۲ برابر با ۱۱.۸ سال بود و میانگین شاخص توده بدنی (BMI) اولیه آن‌ها ۳۳ کیلوگرم بر مترمربع بود. از نظر نژادی، ۸۲٪ از بیماران سفیدپوست، ۴٪ سیاه‌پوست یا آفریقایی-آمریکایی و ۴٪ آسیایی بودند؛ همچنین ۴۸٪ از بیماران خود را از قومیت اسپانیایی یا لاتین تبار معرفی کردند.

در میان تمام گروه‌های درمانی، ۸۷٪ از بیماران سابقه بیماری قلبی-عروقی داشتند. در شروع مطالعه، میزان فیلتراسیون گلومرولی تخمینی (eGFR) در ۴۳٪ از بیماران ۹۰ میلی‌لیتر در دقیقه در هر ۱.۷۳ مترمربع یا بیشتر بود، در ۴۰٪ بین ۶۰ تا ۹۰، در ۱۰٪ بین ۴۵ تا ۶۰، و در ۶٪ از بیماران بین ۳۰ تا ۴۵ میلی‌لیتر در دقیقه در هر ۱.۷۳ مترمربع بود.

انسولین گلارژین با دوز اولیه ۱۰ واحد یک‌بار در روز شروع شد و در طول مطالعه، به‌صورت هفتگی بر اساس الگوریتم “درمان تا رسیدن به هدف” که بر مبنای اندازه‌گیری قند خون ناشتا توسط خود بیمار بود، تنظیم شد. در هفته ۵۲، ۳۰٪ از بیمارانی که به‌طور تصادفی در گروه دریافت‌کننده انسولین گلارژین قرار گرفته بودند، به هدف قند خون ناشتا کمتر از ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر رسیدند و میانگین دوز روزانه انسولین گلارژین آن‌ها ۴۴ واحد (معادل ۰.۵ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بود.

درمان با داروی MOUNJARO با دوز ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم به‌صورت هفتگی به مدت ۵۲ هفته، در مقایسه با انسولین گلارژین روزانه، باعث کاهش قابل‌توجه آماری در سطح HbA1c شد (به جدول ۶ مراجعه کنید).

جدول ۶: نتایج در هفته ۵۲ در یک مطالعه مقایسه‌ای بین MOUNJARO و انسولین گلارژین در بیماران بزرگسال مبتلا به دیابت نوع ۲ که به درمان با متفورمین و/یا سولفونیل‌اوره و/یا مهارکننده SGLT2 اضافه شده است.

	Insulin Glargine	MOUNJARO 5 mg	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO 15 mg
Modified Intent-to-Treat (mITT) Population (N) ^a	998	328	326	337
HbA1c (%)				
Baseline (mean)	8.5	8.5	8.6	8.5
Change at Week 52 ^b	-1.4	-2.1	-2.3	-2.4
Difference from insulin glargine ^b (95% CI)	--	-0.7 ^c (-0.9, -0.6)	-0.9 ^c (-1.1, -0.8)	-1.0 ^c (-1.2, -0.9)
Patients (%) achieving HbA1c <7% ^d	49	75 ^c	83 ^c	85 ^c
Fasting Serum Glucose (mg/dL)				
Baseline (mean)	168	172	176	174
Change at Week 52 ^b	-49	-44	-50	-55
Body Weight (kg)				
Baseline (mean)	90.2	90.3	90.6	90.0
Change at Week 52 ^b	1.7	-6.4	-8.9	-10.6
Difference from insulin glargine ^b (95% CI)	--	-8.1 ^c (-8.9, -7.3)	-10.6 ^c (-11.4, -9.8)	-12.2 ^c (-13.0, -11.5)

A جمعیت اصلاح‌شده برای تحلیل قصد درمان (modified intent-to-treat population) شامل تمام شرکت‌کنندگانی است که به‌طور تصادفی در مطالعه انتخاب شده و حداقل یک دوز از داروی آزمایشی را دریافت کرده‌اند. بیمارانی که به دلیل عدم رعایت معیارهای ورود به مطالعه، درمان را متوقف کردند، از تحلیل حذف شدند.

در طول مطالعه، داروی نجات (یعنی داروهای ضد دیابت اضافی) برای ۱٪ از بیماران گروه انسولین گلارژین، ۰٪ از بیماران دریافت‌کننده MOUNJARO ۵ میلی‌گرم، ۰٪ از بیماران دریافت‌کننده MOUNJARO ۱۰ میلی‌گرم و ۱٪ از بیماران دریافت‌کننده MOUNJARO ۱۵ میلی‌گرم تجویز شد.

در هفته ۵۲، داده‌های مربوط به HbA1c در ۹٪ از بیماران گروه انسولین گلارژین، ۹٪ از بیماران گروه MOUNJARO ۵ میلی‌گرم، ۶٪ از بیماران گروه MOUNJARO ۱۰ میلی‌گرم و ۴٪ از بیماران گروه MOUNJARO ۱۵ میلی‌گرم در دسترس نبود. داده‌های مفقود هفته ۵۲ با استفاده از روش جای‌گذاری چندگانه (multiple imputation) و اطلاعات مربوط به بیمارانی که درمان را رها کرده بودند، تکمیل شد.

B مقدار میانگین حداقل مربعات (Least-squares mean) با استفاده از مدل ANCOVA، با در نظر گرفتن مقدار پایه و سایر عوامل طبقه‌بندی‌کننده، محاسبه شد.

C مقدار $p < 0.001$ (دوطرفه) نشان‌دهنده برتری آماری MOUNJARO در مقایسه با انسولین گلارژین است، که برای چندگانگی (multiplicity) تعدیل شده است.

D داده‌ها با استفاده از تحلیل رگرسیون لجستیک و با تعدیل مقدار پایه و سایر عوامل طبقه‌بندی‌کننده بررسی شدند.

14.4 استفاده از MOUNJARO در ترکیب با انسولین پایه با یا بدون متفورمین در بیماران بزرگسال مبتلا به دیابت نوع ۲

مطالعه SURPASS-5 با شماره ثبت (NCT04039503) یک کارآزمایی ۴۰ هفته‌ای، open-label بود که در آن ۴۷۵ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ با کنترل نامناسب قند خون که از انسولین گلارژین (۱۰۰ واحد در میلی‌لیتر) با یا بدون متفورمین استفاده می‌کردند، به‌طور تصادفی در گروه‌های دریافت‌کننده MOUNJARO ۵ میلی‌گرم، MOUNJARO ۱۰ میلی‌گرم، MOUNJARO ۱۵ میلی‌گرم یا دارونما قرار گرفتند.

دوز انسولین گلارژین پایه در طول مطالعه، با استفاده از الگوریتم “درمان تا رسیدن به هدف (treat-to-target algorithm) تنظیم شد که بر اساس اندازه‌گیری قند خون ناشتا توسط خود بیمار انجام می‌شد. هدف این تنظیم، رسیدن به مقدار کمتر از ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود.

بیماران به‌طور میانگین ۶۱ سال سن داشتند و ۵۶٪ آن‌ها مرد بودند. میانگین مدت ابتلا به دیابت نوع ۲ برابر با ۱۳.۳ سال بود و میانگین شاخص توده بدنی (BMI) اولیه آن‌ها ۳۳ کیلوگرم بر مترمربع بود. از نظر نژادی، ۸۰٪ از بیماران سفیدپوست، ۱٪ سیاه‌پوست یا آفریقایی-آمریکایی و ۱۸٪ آسیایی بودند. همچنین ۵٪ از بیماران خود را از قومیت اسپانیایی یا لاتین تبار معرفی کردند.

میانگین دوز انسولین گلارژین در شروع مطالعه به‌صورت زیر بود:

• ۳۴ واحد در روز برای بیماران دریافت‌کننده MOUNJARO 5 mg

• ۳۲ واحد در روز برای بیماران دریافت‌کننده MOUNJARO 10 mg

• ۳۵ واحد در روز برای بیماران دریافت‌کننده MOUNJARO 15 mg

• ۳۳ واحد در روز برای بیماران گروه دارونما (Placebo)

در زمان تصادفی‌سازی، دوز اولیه انسولین گلارژین برای بیمارانی که $HbA1c \leq 8.0\%$ داشتند، ۲۰٪ کاهش یافت.

در هفته ۴۰، میانگین دوز انسولین گلارژین در هر گروه به‌صورت زیر بود:

• ۳۸ واحد در روز برای بیماران دریافت‌کننده MOUNJARO 5 mg

• ۳۶ واحد در روز برای بیماران دریافت‌کننده MOUNJARO 10 mg

• ۲۹ واحد در روز برای بیماران دریافت‌کننده MOUNJARO 15 mg

• ۵۹ واحد در روز برای بیماران گروه دارونما

درمان با MOUNJARO با دوزهای ۵ میلی‌گرم، ۱۰ میلی‌گرم و ۱۵ میلی‌گرم به‌صورت هفتگی به مدت ۴۰ هفته، در مقایسه با گروه دارونما، منجر به کاهش آماری معنادار در سطح $HbA1c$ شد (برای جزئیات بیشتر به جدول ۷ مراجعه کنید).

جدول ۷: نتایج در هفته ۴۰ در یک مطالعه از MOUNJARO به‌عنوان درمان اضافه‌شده به انسولین پایه با یا بدون متفورمین در بیماران بزرگسال مبتلا به دیابت نوع ۲

	Placebo	MOUNJARO 5 mg	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO 15 mg
Modified Intent-to-Treat (mITT) Population (N) ^a	119	116	118	118
HbA1c (%)				
Baseline (mean)	8.4	8.3	8.4	8.2
Change at Week 40 ^b	-0.9	-2.1	-2.4	-2.3
Difference from placebo ^b (95% CI)	--	-1.2 ^c (-1.5, -1.0)	-1.5 ^c (-1.8, -1.3)	-1.5 ^c (-1.7, -1.2)
Patients (%) achieving HbA1c <7% ^d	35	87 ^c	90 ^c	85 ^c
Fasting Serum Glucose (mg/dL)				
Baseline (mean)	164	163	163	160
Change at Week 40 ^b	-39	-58	-64	-63
Difference from placebo ^b (95% CI)	--	-19 ^c (-27, -11)	-25 ^c (-32, -17)	-23 ^c (-31, -16)
Body Weight (kg)				
Baseline (mean)	94.2	95.8	94.6	96.0
Change at Week 40 ^b	1.6	-5.4	-7.5	-8.8
Difference from placebo ^b (95% CI)	--	-7.1 ^c (-8.7, -5.4)	-9.1 ^c (-10.7, -7.5)	-10.5 ^c (-12.1, -8.8)

A جمعیت اصلاح شده برای تحلیل قصد درمان (modified intent-to-treat population) شامل تمام شرکت کنندگانی است که به طور تصادفی در مطالعه انتخاب شده و حداقل یک دوز از داروی آزمایشی را دریافت کرده اند. بیمارانی که به دلیل عدم رعایت معیارهای ورود به مطالعه، درمان را متوقف کردند، از تحلیل حذف شدند.

در طول مطالعه، داروی نجات (یعنی داروهای ضد دیابت اضافی) برای ۴٪ از بیماران گروه دارونما، ۱٪ از بیماران گروه MOUNJARO 5 mg، ۰٪ از بیماران گروه MOUNJARO 10 mg و ۱٪ از بیماران گروه MOUNJARO 15 mg تجویز شد.

در هفته ۴۰، داده های مربوط به HbA1c در ۲٪ از بیماران گروه دارونما، ۶٪ از بیماران گروه MOUNJARO 5 mg، ۳٪ از بیماران گروه MOUNJARO 10 mg و ۷٪ از بیماران گروه MOUNJARO 15 mg در دسترس نبود. داده های مفقود هفته ۴۰ با استفاده از روش جای گذاری چندگانه مبتنی بر دارونما (placebo-based multiple imputation) تکمیل شد.

B مقدار میانگین حداقل مربعات (Least-squares mean) با استفاده از مدل ANCOVA، با در نظر گرفتن مقدار پایه و سایر عوامل طبقه بندی کننده، محاسبه شد.

C مقدار $p < 0.001$ (دوطرفه) نشان دهنده برتری آماری MOUNJARO در مقایسه با دارونما است که برای چندگانگی (multiplicity) تعدیل شده است.

D داده ها با استفاده از تحلیل رگرسیون لجستیک و با تعدیل مقدار پایه و سایر عوامل طبقه بندی کننده بررسی شدند.

16 نحوه عرضه، نگهداری و حمل و نقل

16.1 نحوه عرضه

MOUNJARO یک محلول شفاف، بی رنگ - زرد کم رنگ است که به صورت سرنگ های از پیش پر شده تک دوز

(pre-filled single-dose pens) در دوزهای مختلف عرضه می شود:

Total Strength per Total Volume	Carton Contents	NDC
2.5 mg/0.5 mL	4 single-dose pens	0002-1506-80
5 mg/0.5 mL	4 single-dose pens	0002-1495-80
7.5 mg/0.5 mL	4 single-dose pens	0002-1484-80
10 mg/0.5 mL	4 single-dose pens	0002-1471-80
12.5 mg/0.5 mL	4 single-dose pens	0002-1460-80
15 mg/0.5 mL	4 single-dose pens	0002-1457-80

16.2 نگهداری و شرایط استفاده

- مونجارو (MOUNJARO) را در یخچال و در دمای ۲ تا ۸ درجه سانتی گراد (۳۶ تا ۴۶ درجه فارنهایت) نگهداری کنید.
- در صورت نیاز، هر قلم تک دوز را می توان در خارج از یخچال و در دمایی حداکثر تا ۳۰ درجه سانتی گراد (۸۶ درجه فارنهایت) برای مدت حداکثر ۲۱ روز نگهداری کرد.
- از یخ زدگی مونجارو جلوگیری کنید و در صورت یخ زدگی از آن استفاده نکنید.
- برای محافظت در برابر نور، مونجارو را در بسته بندی اصلی خود نگهداری کنید.

17 اطلاعات راهنمایی برای بیمار

به بیماران توصیه کنید که برچسب تأییدشده توسط FDA، شامل راهنمای دارویی و دستورالعمل‌های مصرف، را مطالعه کنند.

خطر تومورهای سلول C تیروئید

به بیماران اطلاع دهید که مونجارو باعث ایجاد تومورهای سلول C تیروئید در موش‌ها شده است، اما هنوز مشخص نیست که این موضوع در انسان نیز رخ می‌دهد یا نه.

به بیماران توصیه کنید که در صورت مشاهده علائم تومور تیروئید (مانند توده در گردن، گرفتگی صدای مداوم، مشکل در بلع یا تنگی نفس)، به پزشک خود اطلاع دهند.

خطر پانکراتیت (التهاب لوزالمعده)

بیماران را از خطر بالقوه پانکراتیت آگاه کنید.

به آن‌ها آموزش دهید که در صورت بروز علائم پانکراتیت (درد شدید شکم که ممکن است به کمر انتشار یابد و ممکن است با استفراغ همراه باشد یا نباشد)، فوراً مصرف مونجارو را قطع کرده و با پزشک تماس بگیرند.

افت قند خون (هیپوگلیسمی) در صورت مصرف هم‌زمان با داروهای دیگر

بیماران را مطلع کنید که استفاده از مونجارو همراه با داروهای تحریک‌کننده ترشح انسولین (مانند سولفونیل‌اوره) یا انسولین، خطر افت قند خون را افزایش می‌دهد.

به آن‌ها نشانه‌های افت قند خون را آموزش دهید تا بتوانند آن را شناسایی کنند.

واکنش‌های حساسیتی (آلرژیک)

به بیماران اطلاع دهید که واکنش‌های حساسیتی به مونجارو گزارش شده است.

به آن‌ها توصیه کنید که در صورت مشاهده علائم حساسیت، فوراً مصرف دارو را قطع کرده و با پزشک مشورت کنند.

آسیب حاد کلیوی

به بیماران هشدار دهید که مشکلات گوارشی ناشی از مصرف مونجارو ممکن است باعث کم‌آبی بدن شود، که می‌تواند به آسیب کلیوی منجر شود.

به آن‌ها آموزش دهید که نشانه‌های کاهش عملکرد کلیه را بشناسند و در صورت بروز این علائم، با پزشک خود مشورت کنند.

در موارد شدید، ممکن است دیالیز کلیوی مورد نیاز باشد.

مشکلات شدید گوارشی

بیماران را از خطر مشکلات شدید گوارشی مطلع کنید.

اگر علائم شدید یا مداوم گوارشی ایجاد شد، به آن‌ها توصیه کنید که با پزشک خود تماس بگیرند.

عوارض مربوط به رتینوپاتی دیابتی (آسیب به شبکه چشم)

بیماران را مطلع کنید که اگر در طول درمان با مونجارو تغییراتی در بینایی‌شان ایجاد شد، با پزشک خود مشورت کنند.

بیماری حاد کیسه صفرا

به بیماران اطلاع دهید که مصرف مونجارو می‌تواند خطر بیماری حاد کیسه صفرا را افزایش دهد.

در صورت مشاهده علائم بیماری کیسه صفرا، بیماران باید برای بررسی‌های بیشتر به پزشک مراجعه کنند.

بارداری

به زنان باردار اطلاع دهید که مونجارو ممکن است بر روی جنین تأثیر بگذارد.

اگر بیماری باردار است یا قصد بارداری دارد، باید پزشک خود را در جریان بگذارد.

پیشگیری از بارداری

مصرف مونجارو (MOUNJARO) ممکن است اثر قرص‌های ضدبارداری هورمونی خوراکی را کاهش دهد.

به بیمارانی که از قرص‌های ضدبارداری خوراکی استفاده می‌کنند توصیه کنید که یکی از این دو روش را به کار بگیرند:

۱. به روش پیشگیری غیرخوراکی (مانند آمپول، چسب، یا دستگاه داخل رحمی) تغییر دهند.

۲. علاوه بر قرص‌های ضدبارداری، از یک روش پیشگیری فیزیکی (مانند کاندوم) نیز استفاده کنند.

این اقدامات باید به مدت ۴ هفته پس از شروع درمان با مونجارو و ۴ هفته پس از هر افزایش دوز ادامه یابد.

دوز فراموش‌شده

اگر یک دوز از مونجارو فراموش شد، بیمار باید در اسرع وقت، حداکثر تا ۴ روز پس از زمان مقرر، آن را مصرف کند.

اگر بیش از ۴ روز از موعد گذشته باشد، دوز فراموش‌شده باید رد شود و بیمار باید دوز بعدی را در زمان مقرر مصرف کند.

در هر دو حالت، بیمار باید برنامه هفتگی مصرف را مطابق معمول ادامه دهد.

راهنمای دارویی

MOUNJARO (mown-JAHR-OH)
(tizapatide)

تزریق برای استفاده زیرجلدی

مهم‌ترین اطلاعاتی که باید درباره مانجارو (MOUNJARO) بدانید.

مانجارو ممکن است عوارض جدی ایجاد کند، از جمله:

• احتمال ایجاد تومورهای تیروئید، از جمله سرطان

اگر در گردن خود توده یا تورم احساس کردید، گرفتگی صدا، مشکل در بلع، یا تنگی نفس داشتید، فوراً به پزشک خود اطلاع دهید، زیرا این موارد می‌توانند علائم سرطان تیروئید باشند.

در مطالعات انجام‌شده روی موش‌ها، مونجارو و داروهای مشابه باعث ایجاد تومورهای تیروئید، از جمله سرطان تیروئید شدند. اما مشخص نیست که آیا مونجارو می‌تواند همین اثر را در انسان داشته باشد یا باعث نوعی سرطان تیروئید به نام کارسینوم مدولاری تیروئید (MTC) شود یا خیر.

• اگر شما یا یکی از اعضای خانواده‌تان تا به حال به سرطان تیروئید مدولاری (MTC) مبتلا بوده‌اید، یا دچار یک بیماری غدد درون‌ریز به نام سندرم نفوپلازی متعدد غدد درون‌ریز نوع ۲ (MEN 2) هستید، نباید از مونجارو استفاده کنید.

مانجارو چیست؟

- مانجارو یک داروی تزریقی تجویزی است که همراه با رژیم غذایی و ورزش برای بهبود قند خون در بزرگسالان مبتلا به دیابت نوع ۲ استفاده می‌شود.
- مشخص نیست که آیا مانجارو برای افرادی که سابقه پانکراتیت (التهاب لوزالمعده) دارند، بی‌خطر است یا خیر.
- مانجارو برای دیابت نوع ۱ مناسب نیست.
- ایمنی و اثربخشی مانجارو در کودکان زیر ۱۸ سال مشخص نشده است.

چه کسانی نباید از مانجارو استفاده کنند؟

- اگر شما یا یکی از اعضای خانواده‌تان دچار سرطان تیروئید مدولاری (MTC) بوده‌اید یا به سندرم MEN 2 مبتلا هستید.
- اگر به مانجارو یا ماده فعال آن (تیرزپاتید) سابقه حساسیت شدید داشته‌اید.

قبل از مصرف مانجارو، به پزشک خود اطلاع دهید اگر:

- سابقه مشکلات لوزالمعده یا کلیه دارید.
- دچار مشکلات شدید معده مانند کند شدن تخلیه معده (گاستروپارزی) یا مشکلات گوارشی هستید.
- سابقه رتینوپاتی دیابتی (آسیب به شبکیه چشم) دارید.
- باردار هستید یا قصد بارداری دارید. مشخص نیست که مانجارو چه تأثیری روی جنین دارد، بنابراین در صورت بارداری حتماً پزشک خود را مطلع کنید.
- **قرص‌های ضدبارداری خوراکی ممکن است هنگام مصرف مانجارو اثر کمتری داشته باشند.** بنابراین، ممکن است پزشک شما توصیه کند که به مدت ۴ هفته پس از شروع مانجارو و ۴ هفته پس از هر افزایش دوز، از یک روش دیگر جلوگیری از بارداری نیز استفاده کنید.
- شیرده هستید یا قصد شیردهی دارید. مشخص نیست که مانجارو به شیر مادر منتقل می‌شود یا نه، بنابراین با پزشک خود درباره تغذیه نوزاد مشورت کنید.
- به پزشک خود تمام داروهای مصرفی خود را اطلاع دهید، از جمله داروهای تجویزی، داروهای بدون نسخه، ویتامین‌ها و مکمل‌های گیاهی، زیرا مانجارو می‌تواند بر نحوه عملکرد برخی داروها تأثیر بگذارد.
- اگر از داروهای دیگر برای دیابت (مانند انسولین یا سولفونیل‌اوره‌ها) استفاده می‌کنید، ممکن است خطر افت قند خون افزایش یابد. بنابراین قبل از استفاده از مانجارو لیستی از تمام داروهای خود را تهیه کنید و آن را به پزشک یا داروساز خود ارائه دهید.

چگونه باید از مانجارو استفاده کنم؟

- دستورالعمل مصرف دارو را که همراه با آن ارائه شده است، مطالعه کنید.
- دقیقاً مطابق با تجویز پزشک از مانجارو استفاده کنید.
- مانجارو تزریقی زیرجلدی است و باید در شکم (ناحیه شکم)، ران، یا بازو تزریق شود.
- یک‌بار در هفته و در هر ساعتی از روز می‌توانید آن را مصرف کنید.
- می‌توانید روز تزریق هفتگی را تغییر دهید، اما باید حداقل ۳ روز (۷۲ ساعت) بین دو تزریق فاصله باشد.
- اگر یک دوز را فراموش کردید، تا ۴ روز (۹۶ ساعت) پس از زمان مقرر آن را تزریق کنید. اگر بیش از ۴ روز گذشته باشد، آن دوز را رد کنید و دوز بعدی را طبق برنامه معمول مصرف کنید.
- مانجارو را می‌توان با غذا یا بدون غذا مصرف کرد.
- انسولین و مانجارو را در یک سرنگ مخلوط نکنید.
- می‌توانید مانجارو و انسولین را در یک ناحیه از بدن (مثلاً شکم) تزریق کنید، اما نباید در یک نقطه دقیق کنار هم باشند.
- محل تزریق را هر هفته تغییر دهید و از تزریق مداوم در یک نقطه خودداری کنید.
- اگر دوز بیش از حد مصرف کردید، فوراً با پزشک خود تماس بگیرید.

عوارض جانبی احتمالی مانجارو چه چیزهایی هستند؟

مانجارو ممکن است عوارض جدی ایجاد کند، از جمله:

- نگاهی به عنوان "مهم ترین اطلاعاتی که درباره مانجارو باید بدانم چیست؟" بیاندازید.
 - **التهاب لوزالمعده (پانکراتیت)**
اگر دچار درد شدید شکم شدید که از بین نمی‌رود و ممکن است به کمر انتشار یابد (با یا بدون استفراغ)، فوراً مصرف مانجارو را قطع کرده و با پزشک تماس بگیرید.
 - **افت قند خون (هیپوگلیسمی)**
در صورتی که مانجارو را همراه با داروهایی که قند خون را کاهش می‌دهند (مانند سولفونیل‌اوره یا انسولین) مصرف کنید، احتمال افت شدید قند خون وجود دارد.
 - **علائم افت قند خون شامل:** سرگیجه، تاری دید، اضطراب، تعریق، لکنت زبان، گرسنگی، سردرگمی، لرزش، ضعف، تپش قلب سریع، سردرد، و احساس ناآرامی.
 - **واکنش‌های آلرژیک شدید**
اگر دچار ورم صورت، لب‌ها، زبان یا گلو، مشکل در تنفس یا بلع، سرگیجه شدید، تپش قلب بسیار سریع، یا بثورات پوستی شدید، فوراً به پزشک مراجعه کنید.
 - **مشکلات کلیوی (نارسایی کلیه)**
در بیماران دارای مشکلات کلیوی، اسهال، حالت تهوع، و استفراغ ممکن است باعث کم‌آبی بدن و تشدید مشکلات کلیوی شود. مصرف مایعات کافی بسیار مهم است تا از کم‌آبی بدن جلوگیری شود.
 - **مشکلات شدید معده**
برخی از بیماران دچار مشکلات شدید گوارشی شده‌اند. اگر علائم شما شدید یا مداوم بود، با پزشک خود تماس بگیرید.
 - **تغییرات در بینایی**
اگر هنگام مصرف مانجارو دچار تغییرات بینایی شدید، به پزشک خود اطلاع دهید.
 - **مشکلات کیسه صفرا**
در برخی بیماران، مشکلات کیسه صفرا مشاهده شده است.
در صورت مشاهده علائم مشکلات کیسه صفرا، فوراً به پزشک مراجعه کنید.
- این علائم شامل:**
- درد در قسمت بالای شکم
 - زرد شدن پوست یا چشم‌ها (یرقان)
 - تب
 - مدفوع بی‌رنگ (خاکستری یا روشن)
- در صورت بروز هر یک از این علائم، مصرف مانجارو را قطع کرده و فوراً با پزشک خود تماس بگیرید.

شایع ترین عوارض جانبی مانجارو عبارت‌اند از:

حالت تهوع، یبوست، اسهال، سوءهاضمه، کاهش اشتها، شکم‌درد (معده درد)، استفراغ
اگر هر گونه عارضه جانبی دارید که شما را آزار می‌دهد یا از بین نمی‌رود، با ارائه‌دهنده مراقبت‌های بهداشتی خود صحبت کنید. اینها همه عوارض جانبی احتمالی مانجارو نیستند. برای مشاوره ی پزشکی در مورد عوارض جانبی با پزشک خود تماس بگیرید. عوارض جانبی را به FDA با شماره ۱-۸۰۰-۱۰۸۸-FDA گزارش دهید.

چطور باید از مانجارو نگهداری کنم؟

- قلم مانجارو را در یخچال در دمای بین ۳۶ تا ۴۶ درجه فارنهایت (۲ تا ۸ درجه سلسیوس) نگهداری کنید. قلم خود را برای محافظت در برابر نور، در کارتون اصلی نگهداری کنید.
 - در صورت نیاز، هر قلم تکدوز را می‌توان تا ۲۱ روز در دمای اتاق تا ۸۶ درجه فارنهایت (۳۰ درجه سلسیوس) نگهداری کرد.
 - مانجارو را فریز نکنید. اگر مانجارو یخ‌زده بود از آن استفاده نکنید.
- قلم مانجارو و تمام داروها را دور از دسترس کودکان قرار دهید.

اطلاعات کلی در مورد استفاده ایمن و مؤثر از مانجارو:

گاهی اوقات داروها برای اهدافی غیر از موارد ذکر شده در راهنمای دارویی تجویز می‌شوند. مانجارو را برای شرایطی که برای آن تجویز نشده، استفاده نکنید. مانجارو را به افراد دیگر ندهید، حتی اگر علائم مشابه شما را داشته باشند. ممکن است به آنها آسیب برساند. می‌توانید از داروساز یا ارائه‌دهنده مراقبت‌های بهداشتی خود اطلاعاتی در مورد مانجارو که برای متخصصان سلامت نوشته شده است بخواهید.

ترکیبات داخل مانجارو چیست؟

ترکیب فعال: تیرزپاتید

ترکیبات غیرفعال: سدیم کلرید، سدیم فسفات دی بازیک هپتاهیدرات و آب برای تزریق. محلول اسید هیدروکلریک و/یا محلول هیدروکسید سدیم که ممکن است برای تنظیم pH اضافه شده باشد.



دستورالعمل برای استفاده از آمپول مانجارو

(تیرزپاتید)

تزریق، برای استفاده ی زیر جلدی

قلم تکدوز ۲.۵ میلی گرم / ۰.۵ میلی لیتر

قلم تکدوز ۵ میلی گرم / ۰.۵ میلی لیتر

قلم تکدوز ۷.۵ میلی گرم / ۰.۵ میلی لیتر

قلم تکدوز ۱۰ میلی گرم / ۰.۵ میلی لیتر

قلم تکدوز ۱۲.۵ میلی گرم / ۰.۵ میلی لیتر

قلم تکدوز ۱۵ میلی گرم / ۰.۵ میلی لیتر

هر هفته یکبار استفاده شود.

اطلاعات مهمی که بهتر است قبل از تزریق آمپول مانجارو بدانید.

قبل از استفاده از قلم مانجاروی خود و هر بار که دوباره پر می کنید، این دستورالعمل استفاده و راهنمای دارو را بخوانید. ممکن است اطلاعات جدیدی وجود داشته باشد. این اطلاعات جای صحبت با ارائه‌دهنده مراقبت‌های بهداشتی در مورد وضعیت پزشکی یا درمان شما را نمی‌گیرد.

با ارائه‌دهنده مراقبت‌های بهداشتی درباره نحوه صحیح تزریق آمپول مانجارو صحبت کنید.

- مانجارو یک قلم تک دوز از پیش پر شده است.
- مانجارو یک بار در هفته استفاده می شود.
- فقط به صورت تزریق زیر پوستی (زیر جلدی)
- شما یا فرد دیگری می تواند در شکم یا ران خود تزریق کنید.
- فرد دیگری می تواند به پشت بازوی شما تزریق کند.

ذخیره سازی و جابه جایی

- قلم خود را در یخچال در دمای بین ۳۶ تا ۴۶ درجه فارنهایت (۲ تا ۸ درجه سلسیوس) نگهداری کنید.
- می توانید قلم خود را تا ۲۱ روز در دمای اتاق تا ۸۶ درجه فارنهایت (۳۰ درجه سلسیوس) نگهداری کنید.
- قلم خود را فریز نکنید. اگر قلم فریز شده است، قلم را دور بیندازید و از یک قلم جدید استفاده کنید.
- قلم خود را برای محافظت در برابر نور، در کارتون اصلی نگهداری کنید.
- قلم قطعات شیشه ای دارد. بادقت آن را حمل کنید. در صورتی که قلم را روی سطح سختی انداختید، از آن استفاده نکنید. از یک قلم جدید برای تزریق خود استفاده کنید.
- قلم مانجارو و تمام داروها را دور از دسترس کودکان قرار دهید.

راهنمای قطعات:

آماده شدن برای تزریق مانجارو

قلم را از یخچال خارج کنید.

درپوش پایه خاکستری را تا زمانی که آماده برای تزریق هستید بگذارید.

قلم را بررسی کنید تا مطمئن شوید که دارو و دوز مناسبی را دارید و تاریخ مصرف آن تمام نشده است.

قلم را بررسی کنید تا مطمئن شوید که آسیب ندیده باشد.

مطمئن شوید که دارو:

یخ نزده باشد

بی رنگ تا کمی زرد باشد.

ابری نباشد.

ذرات نداشته باشد.

دستان خود را بشویید.

▲
بالا



پایین و انتهای سوزن

▼

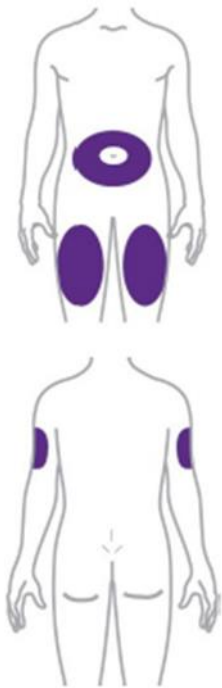
تاریخ انقضا



قدم اول: نقطه تزریق خود را انتخاب کنید.

ارائه‌دهنده مراقبت‌های بهداشتی شما می‌تواند در پیدا کردن بهترین نقطه تزریق به شما کمک کند.

شما یا شخص دیگر می‌توانید دارو را در شکم یا ران خود تزریق کنید.



فرد دیگری باید تزریق به پشت بازوی شما را انجام دهد.

هر هفته نقطه تزریق خود را جابه‌جا کنید (چرخش دهید).

شما ممکن است از همان ناحیه بدن خود استفاده کنید، اما مطمئن شوید که نقطه تزریق متفاوتی را در آن ناحیه انتخاب کنید.

قدم دوم: درپوش پایه خاکستری را بردارید.

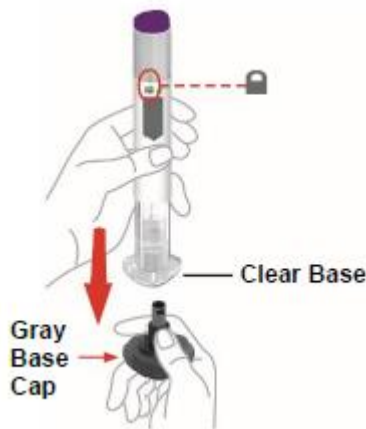
مطمئن شوید قلم قفل شده است.

قفل قلم را تا زمانی که پایه شفاف را روی پوست خود قرار نداده و آماده تزریق نشده‌اید باز نکنید.

درپوش پایه خاکستری را مستقیماً بردارید و آن را در سطل زباله خانگی خود دور بیندازید.

درپوش پایه خاکستری را دوباره روی آن قرار ندهید؛ این می‌تواند به سوزن آسیب برساند.

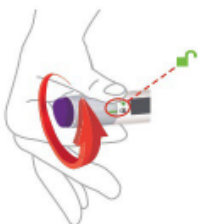
به سوزن دست نزنید.



قدم سوم: پایه شفاف را روی پوست قرار دهید، سپس قفل را باز کنید.

پایه شفاف را روی پوست خود در محل تزریق قرار دهید.

با چرخاندن حلقه قفل، قفل را باز کنید.



قدم چهارم: فشار دهید و تا ۱۰ ثانیه نگه دارید.

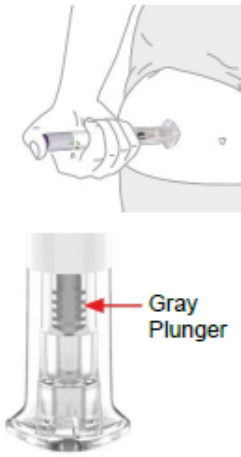
دکمه تزریق بنفش را تا ۱۰ ثانیه فشار داده و نگه دارید.

گوش کنید برای:

اولین کلیک = تزریق شروع شد.

دومین کلیک = تزریق کامل شد.

هنگامی که پیستون خاکستری قابل مشاهده باشد، متوجه خواهید شد که تزریق شما کامل شده است.



پس از تزریق، قلم مورد استفاده را در یک ظرف مخصوص وسایل تیز قرار دهید.

به دورانداختن قلم استفاده شده خود توجه کنید.

دورانداختن قلم استفاده شده.

قلم مورد استفاده خود را بلافاصله پس از استفاده در یک ظرف دفع مواد تیز تمیز شده توسط FDA قرار دهید. قلم‌ها را در سطل زباله خانگی دور نیندازید.

اگر ظرف دفع مواد تیز تمیز شده توسط FDA ندارید، می‌توانید از ظروف خانگی استفاده کنید که عبارت‌اند از:

ساخته شده از یک پلاستیک سنگین.

می‌تواند با یک درب محکم و مقاوم در برابر سوراخ شدن بسته شود، بدون اینکه بخش‌های تیز بتوانند بیرون بیایند.

عمودی و پایدار در هنگام استفاده.

مقاوم در برابر نشت.

دارای برچسب مناسب برای هشدار نسبت به زباله‌های خطرناک داخل ظرف.

وقتی محفظه دفع اجسام تیز شما تقریباً پر است، باید دستورالعمل‌های انجمن خود را برای روش صحیح دورانداختن ظروف دفع تیز خود دنبال کنید. ممکن است قوانین ایالتی یا محلی در مورد نحوه دورریختن سوزن‌ها و سرنگ‌های استفاده شده وجود داشته باشد. برای اطلاعات بیشتر در

مورد دفع ایمن مواد تیز و برای اطلاعات خاص در مورد دفع مواد تیز در ایالتی که در آن زندگی می‌کنید، به وبسایت FDA به نشانی:

<http://www.fda.gov/safesharpsdisposal> مراجعه کنید.

ظروف دفع اشیای تیز استفاده شده خود را بازیافت نکنید.

سؤال‌های رایجی که پرسیده می‌شود.

اگر حباب‌های هوا را در قلم خود ببینم چه اتفاقی می‌افتد؟

حباب‌های هوا طبیعی است.

اگر قلم من در دمای اتاق نباشد چه؟

لازم نیست قلم را تا دمای اتاق گرم کنید.

اگر قفل قلم را باز کنم و دکمه تزریق بنفش را قبل از برداشتن درپوش پایه خاکستری فشار بدهم، چه می‌شود؟

درپوش پایه خاکستری را بردارید. قلم را دور بیندازید و یک قلم جدید تهیه کنید.

اگر در هنگام برداشتن درپوش پایه خاکستری، یک قطره مایع روی نوک سوزن باشد چه اتفاقی می‌افتد؟

یک قطره مایع در نوک سوزن طبیعی است. به سوزن دست نزنید.

آیا لازم است دکمه تزریق را نگه دارم تا تزریق کامل شود؟

این کار ضروری نیست، اما ممکن است به شما کمک کند قلم را روی پوست خود ثابت نگه دارید.

در طول تزریق بیش از ۲ کلیک شنیدم - ۲ کلیک بلند و ۱ کلیک آرام. آیا من تزریق را کامل انجام دادم؟

برخی از افراد ممکن است یک کلیک آرام را درست قبل از کلیک بلند دوم بشنوند. این کار عادی قلم است. تا زمانی که صدای کلیک بلند دوم را نشنیده‌اید، قلم را از روی پوست خود خارج نکنید.

مطمئن نیستم که قلم من درست کار کرده است یا خیر.

بررسی کنید که آیا دوز خود را دریافت کرده‌اید یا خیر. اگر پیستون خاکستری قابل مشاهده باشد، دوز شما به روش صحیح تحویل داده شده است. همچنین مرحله ۴ دستورالعمل را ببینید.

اگر پیستون خاکستری را نمی‌بینید، برای دستورالعمل‌های بیشتر با شماره ۱-۸۰۰-۸۰۰-۱ (Lilly-Rx-۵۹۷۹-۵۴۵-۸۰۰) با لیلی تماس بگیرید. تا آن زمان، قلم خود را ایمن نگهداری کنید تا از ضربه‌زدن تصادفی سوزن جلوگیری کنید.

اگر بعد از تزریق یک قطره مایع یا خون روی پوست من باشد چه؟

این طبیعی است. یک گلوله پنبه یا گاز را روی محل تزریق فشار دهید. محل تزریق را مالش ندهید.

اطلاعات دیگر

اگر مشکلات بینایی دارید، بدون کمک فردی که برای استفاده از قلم مانجارو آموزش دیده است از قلم خود استفاده نکنید.

کجا بیشتر بیاموزیم

اگر سؤال یا مشکلی با قلم مانجاروی خود دارید، با لیلی با شماره ۱-۸۰۰-۸۰۰-۱ (Lilly-Rx-۵۹۷۹-۵۴۵-۸۰۰) تماس بگیرید یا با ارائه‌دهنده مراقبت‌های بهداشتی خود تماس بگیرید.

برای اطلاعات بیشتر در مورد قلم MOUNJARO، به وبسایت ما به آدرس www.mounjaro.com مراجعه کنید.

راهنمای مرجع سریع

اینها دستورالعمل‌های کاملی نیستند. دستورالعمل‌های کامل برای استفاده را بخوانید.

قدم اول: نقطه تزریق خود را انتخاب کنید.

شما یا شخص دیگر می‌توانید دارو را در شکم یا ران خود تزریق کنید.

فرد دیگری باید تزریق به پشت بازوی شما را انجام دهد.

قدم دوم: درپوش پایه خاکستری را بردارید.

درپوش پایه خاکستری را مستقیماً بردارید و آن را در سطل زباله خانگی خود دور بیندازید.

درپوش پایه خاکستری را دوباره روی آن قرار ندهید.

به سوزن دست نزنید.

قدم سوم: پایه شفاف را روی پوست قرار دهید، سپس قفل را باز کنید.

پایه شفاف را روی پوست خود در محل تزریق قرار دهید.

با چرخاندن حلقه قفل، قفل را باز کنید.

قدم چهارم: فشار دهید و تا ۱۰ ثانیه نگه دارید.

دکمه تزریق بنفش را تا ۱۰ ثانیه فشار داده و نگه دارید.

گوش کنید برای:

اولین کلیک = تزریق شروع شد.

دومین کلیک = تزریق کامل شد.

هنگامی که پیستون خاکستری قابل مشاهده باشد، متوجه خواهید شد که تزریق شما کامل شده است.

بعد از تزریقتان:

قلم استفاده شده را در یک ظرف وسایل تیز قرار دهید.

دورانداختن قلم استفاده شده خود را در دستورالعمل کامل برای استفاده ببینید.