

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOUNJARO SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg/0,5 mL**

CDS20231201

Industria Italiana

MOUNJARO
TIRZEPATIDA
2,5 mg/0.5 mL
5,0 mg/0.5 mL
7,5 mg/0.5 mL
10,0 mg/0.5 mL
12,5 mg/0.5 mL
15,0 mg/0.5 mL
Solución inyectable
Vía de administración
subcutánea

DESCRIPCIÓN

Mounjaro es una solución inyectable transparente, entre incolora y ligeramente amarilla, en vial.

Cada vial contiene 0,5 ml de solución.

El vial es de un solo uso.

MOUNJARO[®] está disponible en seis concentraciones: Cada 0.5 mL de solución inyectable contiene 2,5 mg, 5,0 mg, 7,5 mg, 10,0 mg, 12,5 mg y 15,0 mg de Tirzepatida.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

**De acuerdo a lo autorizado en el
registro sanitario**

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: **Otros medicamentos para reducir la glucosa en sangre, excluidas las insulinas.**

Código ATC: A10BX16

INDICACIONES**Diabetes mellitus tipo 2**

Mounjaro está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 no suficientemente controlada asociado a dieta y ejercicio

- en monoterapia cuando metformina no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicaciones
- añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

Para consultar los resultados de los ensayos respecto a las combinaciones, los efectos sobre el control glucémico y las poblaciones estudiadas, ver secciones *Advertencias y precauciones especiales de uso*, *Interacciones medicamentosas* y *Propiedades farmacodinámicas*.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MOUNJARO SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg/0,5 mL

Control del peso

Mounjaro está indicado como complemento a una dieta baja en calorías y a un aumento de la actividad física para el control del peso, incluida la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos con un Índice de Masa Corporal (IMC) inicial de

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesidad) o
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$ (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso (por ejemplo, hipertensión, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño, enfermedad cardiovascular, prediabetes o diabetes mellitus tipo 2).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Tirzepatida es un agonista de acción prolongada de los receptores ~~GIP y GLP-1~~ **de GIP y GLP-1**, **altamente selectivo por los receptores de GIP y GLP-1 humanos. Tirzepatida tiene una gran afinidad por los receptores de GIP y GLP-1. La actividad de tirzepatida sobre el receptor de GIP es similar a la de la hormona GIP nativa. La actividad de tirzepatida sobre el receptor de GLP-1 es inferior a la de la hormona GLP-1 nativa.** Ambos receptores están presentes en las células endocrinas α y β del páncreas, corazón, vasculatura, células inmunitarias (leucocitos), intestino y riñón. Los receptores GIP también están presentes en los adipocitos.

Además, tanto los receptores GIP como los GLP-1 se expresan en las zonas del cerebro importantes para la regulación del apetito. **Estudios en animales muestran que tirzepatida activa áreas neuronales involucradas en la regulación del apetito y la ingesta de alimentos. Otros estudios en animales muestran que tirzepatida puede modular el consumo de la grasa a través del receptor de GIP. En estudios *in vitro* sobre adipocitos humanos, tirzepatida actúa sobre los receptores de GIP regulando la absorción de glucosa y modulando la captación de lípidos y la lipólisis.**

Control de la glucemia

Tirzepatida mejora el control glucémico al reducir las concentraciones de glucosa en ayunas y posprandiales en pacientes con diabetes tipo 2 a través de varios mecanismos.

Regulación del apetito y metabolismo energético

Tirzepatida reduce el peso corporal y la masa grasa corporal. **La reducción del peso corporal se debe, principalmente, a la reducción de la masa grasa.** Los mecanismos asociados a la reducción del peso corporal y de la masa grasa corporal implican una disminución de la ingesta de alimentos a través de la regulación del apetito. Los estudios clínicos demuestran que tirzepatida reduce la ingesta de energía y el apetito aumentando la sensación de saciedad y plenitud y disminuyendo la sensación de hambre.

Tirzepatida también reduce la intensidad del ansia de comer y las preferencias por alimentos con alto contenido de azúcar y grasa. Tirzepatida modula la utilización de la grasa.

Efectos farmacodinámicos

Secreción de insulina

Tirzepatida aumenta la sensibilidad de las células β pancreáticas a la glucosa. Aumenta la primera y segunda fase de la secreción de insulina de un modo dependiente de la glucosa.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOUNJARO SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg/0,5 mL**

En un estudio de clamp hiperglucémico en pacientes con diabetes tipo 2, se comparó tirzepatida con placebo y con el agonista selectivo del receptor GLP-1 semaglutida 1 mg para la secreción de insulina. Tirzepatida 15 mg aumentó la tasa de secreción de insulina en la primera y en la segunda fase en un 466 % y un 302 % respecto al valor inicial, respectivamente. No hubo cambios en la tasa de secreción de insulina en la primera y segunda fase para placebo.

Sensibilidad a la insulina

Tirzepatida mejora la sensibilidad a la insulina.

Tirzepatida 15 mg mejoró la sensibilidad a la insulina de todo el cuerpo en un 63 %, medida por el M-valor, una medida de la captación tisular de glucosa utilizando el clamp hiperinsulinémico-euglucémico. El M-valor no se modificó en el caso de placebo.

Tirzepatida reduce el peso corporal en pacientes con obesidad y sobrepeso, y en pacientes con diabetes tipo 2 (independientemente del peso corporal), lo que puede contribuir a mejorar la sensibilidad a la insulina.

Concentración de glucagón

Tirzepatida redujo las concentraciones de glucagón en ayunas y posprandiales de forma dependiente de la glucosa. Tirzepatida 15 mg redujo la concentración de glucagón en ayunas en un 28 % y el AUC de glucagón después de una comida mixta en un 43 %, en comparación con ningún cambio con placebo.

Vaciado gástrico

Tirzepatida retrasa el vaciado gástrico, lo que puede ralentizar la absorción de glucosa después de las comidas y puede tener un efecto beneficioso sobre la glucemia posprandial. El retraso del vaciado gástrico inducido por tirzepatida disminuye con el tiempo.

Eficacia clínica y seguridad**Diabetes mellitus tipo 2**

La seguridad y la eficacia de tirzepatida se evaluaron en cinco ensayos globales fase 3, aleatorizados y controlados (SURPASS 1-5) que evaluaron el control glucémico como objetivo principal. En los estudios participaron 6 263 pacientes con diabetes tipo 2 (4 199 tratados con tirzepatida). Los objetivos secundarios incluían el peso corporal, el porcentaje de pacientes que alcanzan los objetivos de reducción de peso, la glucosa sérica en ayunas (GSA) y el porcentaje de pacientes que alcanzaban el objetivo de HbA1c. Los cinco estudios fase 3 evaluaron tirzepatida 5 mg, 10 mg y 15 mg. Todos los pacientes tratados con tirzepatida comenzaron con 2,5 mg durante 4 semanas. A continuación, la dosis de tirzepatida se incrementó en 2,5 mg cada 4 semanas hasta que alcanzaron la dosis asignada.

En todos los estudios, el tratamiento con tirzepatida demostró reducciones sostenidas, estadísticamente significativas y clínicamente relevantes de la HbA1c respecto al valor inicial, como objetivo principal, en comparación con placebo o con el tratamiento de control activo (semaglutida, insulina degludec e insulina glargina) durante un máximo de un año. En un estudio, estos efectos se mantuvieron hasta 2 años. También se demostraron reducciones estadísticamente significativas y clínicamente relevantes del peso corporal respecto al valor inicial. Los resultados de los estudios fase 3 se presentan a continuación, basados en los datos en-tratamiento sin medicación de rescate en la población por intención de tratar modificada (mITT), que consiste en todos los pacientes aleatorizados que fueron expuestos al menos a una dosis del tratamiento del estudio, excluyendo a los pacientes que interrumpieron el tratamiento del estudio debido a un reclutamiento erróneo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MOUNJARO SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg/0,5 mL

SURPASS 1 - Monoterapia

En un estudio doble ciego de 40 semanas de duración controlado con placebo, 478 pacientes con un control glucémico inadecuado con dieta y ejercicio, fueron aleatorizados a tirzepatida 5 mg, 10 mg o 15 mg una vez por semana o a placebo. Los pacientes tenían una edad media de 54 años y el 52 % eran hombres. Al inicio, los pacientes tenían una duración media de la diabetes de 5 años y el IMC medio era de 32 kg/m².

Tabla 1. SURPASS 1: Resultados en la semana 40

		Tirzepatida 5 mg	Tirzepatida 10 mg	Tirzepatida 15 mg	Placebo
Población mITT (n)		121	121	120	113
HbA_{1c} (%)	Valor inicial (media)	7,97	7,88	7,88	8,08
	Cambio desde el valor inicial	-1,87 ^{##}	-1,89 ^{##}	-2,07 ^{##}	+0,04
	Diferencia respecto a placebo [IC del 95 %]	-1,91** [-2,18; -1,63]	-1,93** [-2,21; -1,65]	-2,11** [-2,39; -1,83]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Valor inicial (media)	63,6	62,6	62,6	64,8
	Cambio desde el valor inicial	-20,4 ^{##}	-20,7 ^{##}	-22,7 ^{##}	+0,4
	Diferencia respecto a placebo [IC del 95 %]	-20,8** [-23,9; -17,8]	-21,1** [-24,1; -18,0]	-23,1** [-26,2; -20,0]	-
Pacientes (%) que alcanzan HbA_{1c}	< 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
GSA (mmol/l)	Valor inicial (media)	8,5	8,5	8,6	8,6
	Cambio desde el valor inicial	-2,4 ^{##}	-2,6 ^{##}	-2,7 ^{##}	+0,7 [#]
	Diferencia respecto a placebo [IC del 95 %]	-3,13** [-3,71; -2,56]	-3,26** [-3,84; -2,69]	-3,45** [-4,04; -2,86]	-
GSA (mg/dl)	Valor inicial (media)	153,7	152,6	154,6	155,2
	Cambio desde el valor inicial	-43,6 ^{##}	-45,9 ^{##}	-49,3 ^{##}	+12,9 [#]
	Diferencia respecto a placebo [IC del 95 %]	-56,5** [-66,8; -46,1]	-58,8** [-69,2; -48,4]	-62,1** [-72,7; -51,5]	-
Peso corporal (kg)	Valor inicial (media)	87,0	85,7	85,9	84,4
	Cambio desde el valor inicial	-7,0 ^{##}	-7,8 ^{##}	-9,5 ^{##}	-0,7
	Diferencia respecto a placebo [IC del 95 %]	-6,3** [-7,8; -4,7]	-7,1** [-8,6; -5,5]	-8,8** [-10,3; -7,2]	-
Pacientes (%) que alcanzan una pérdida de peso	≥ 5 %	66,9 ^{††}	78,0 ^{††}	76,7 ^{††}	14,3
	≥ 10 %	30,6 ^{††}	39,8 ^{††}	47,4 ^{††}	0,9
	≥ 15 %	13,2 [†]	17,0 [†]	26,7 [†]	0,0

* p < 0,05; ** p < 0,001 para la superioridad, ajustado por multiplicidad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MOUNJARO SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg/0,5 mL

[†]p < 0,05; ^{††}p < 0,001 en comparación con placebo, no ajustado por multiplicidad.

[#]p < 0,05; ^{##}p < 0,001 en comparación con el valor inicial, no ajustado por multiplicidad.

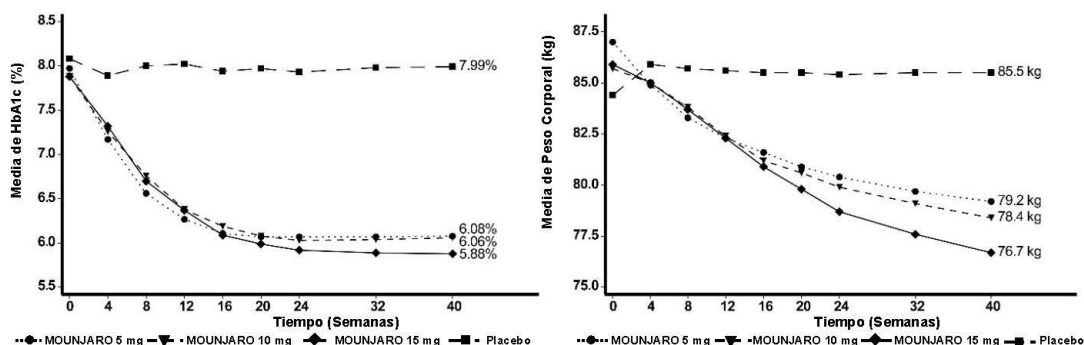


Figura 1. Media de HbA_{1c} (%) y media de peso corporal (kg) desde el inicio hasta la semana 40

SURPASS 2 - Tratamiento en combinación con metformina

En un estudio abierto de 40 semanas de duración controlado con tratamiento activo (doble ciego respecto a la asignación de la dosis de tirzepatida), se aleatorizaron 1 879 pacientes a tirzepatida 5 mg, 10 mg o 15 mg una vez a la semana o a semaglutida 1 mg una vez a la semana, todos en combinación con metformina. Los pacientes tenían una edad media de 57 años y el 47 % eran hombres. Al inicio, los pacientes tenían una duración media de la diabetes de 9 años y el IMC medio era de 34 kg/m².

Tabla 2. SURPASS 2: Resultados en la semana 40

		Tirzepatida 5 mg	Tirzepatida 10 mg	Tirzepatida 15 mg	Semaglutida 1 mg
Población mITT (n)		470	469	469	468
HbA_{1c} (%)	Valor inicial (media)	8,33	8,31	8,25	8,24
	Cambio desde el valor inicial	-2,09 ^{##}	-2,37 ^{##}	-2,46 ^{##}	-1,86 ^{##}
	Diferencia respecto a semaglutida [IC del 95 %]	-0,23 ^{**} [-0,36; -0,10]	-0,51 ^{**} [-0,64; -0,38]	-0,60 ^{**} [-0,73; -0,47]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Valor inicial (media)	67,5	67,3	66,7	66,6
	Cambio desde el valor inicial	-22,8 ^{##}	-25,9 ^{##}	-26,9 ^{##}	-20,3 ^{##}
	Diferencia respecto a semaglutida [IC del 95 %]	-2,5 ^{**} [-3,9; -1,1]	-5,6 ^{**} [-7,0; -4,1]	-6,6 ^{**} [-8,0; -5,1]	N/A
Pacientes (%) que alcanzan HbA_{1c}	< 7 %	85,5 [*]	88,9 ^{**}	92,2 ^{**}	81,1
	≤ 6,5 %	74,0 [†]	82,1 ^{††}	87,1 ^{††}	66,2
	< 5,7 %	29,3 ^{††}	44,7 ^{**}	50,9 ^{**}	19,7
GSA (mmol/l)	Valor inicial (media)	9,67	9,69	9,56	9,49
	Cambio desde el valor inicial	-3,11 ^{##}	-3,42 ^{##}	-3,52 ^{##}	-2,70 ^{##}
	Diferencia respecto a semaglutida [IC del 95 %]	-0,41 [†] [-0,65; -0,16]	-0,72 ^{††} [-0,97; -0,48]	-0,82 ^{††} [-1,06; -0,57]	-
GSA (mg/dl)	Valor inicial (media)	174,2	174,6	172,3	170,9
	Cambio desde el valor inicial	-56,0 ^{##}	-61,6 ^{##}	-63,4 ^{##}	-48,6 ^{##}
	Diferencia respecto a semaglutida [IC del 95 %]	-7,3 [†] [-11,7; -3,0]	-13,0 ^{††} [-17,4; -8,6]	-14,7 ^{††} [-19,1; -10,3]	-
Peso corporal (kg)	Valor inicial (media)	92,6	94,9	93,9	93,8
	Cambio desde el valor inicial	-7,8 ^{##}	-10,3 ^{##}	-12,4 ^{##}	-6,2 ^{##}

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MOUNJARO SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg/0,5 mL

	Diferencia respecto a semaglutida [IC del 95 %]	-1,7** [-2,6; -0,7]	-4,1** [-5,0; -3,2]	-6,2** [-7,1; -5,3]	-
Pacientes (%) que alcanzan pérdida de peso	≥ 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 para la superioridad, ajustado por multiplicidad.

[†] p < 0,05; ^{††} p < 0,001 en comparación con semaglutida 1 mg, no ajustado por multiplicidad.

[#] p < 0,05; ^{##} p < 0,001 en comparación con el valor inicial, no ajustado por multiplicidad.

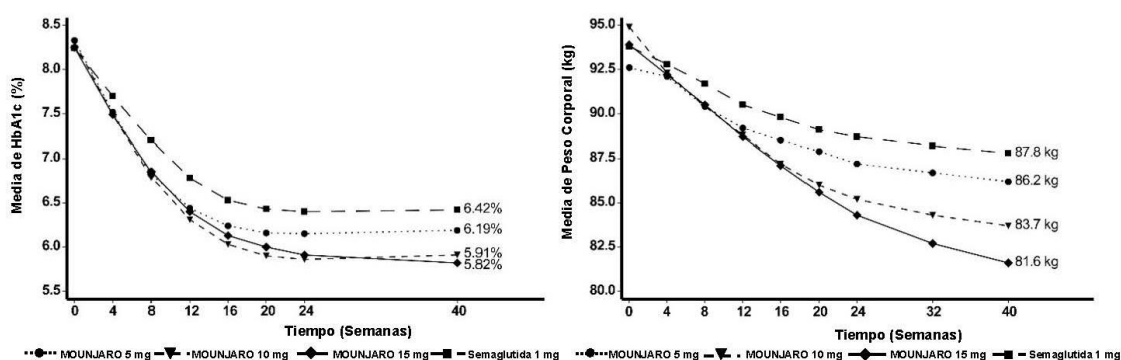


Figura 2. Media de HbA_{1c} (%) y media de peso corporal (kg) desde el inicio hasta la semana 40

SURPASS 3 - Tratamiento en combinación con metformina, con o sin iSGLT2

En un estudio abierto de 52 semanas de duración controlado con tratamiento activo, se aleatorizaron 1 444 pacientes a tirzepatida 5 mg, 10 mg o 15 mg una vez por semana o a insulina degludec, todos en combinación con metformina con o sin un iSGLT2. El 32 % de los pacientes utilizaba un iSGLT2 al inicio del estudio. Al inicio del estudio, los pacientes tenían una duración media de la diabetes de 8 años, un IMC medio de 34 kg/m², una edad media de 57 años y el 56 % eran hombres.

Los pacientes tratados con insulina degludec comenzaron con una dosis de 10 unidades/día que se ajustó utilizando un algoritmo con un objetivo de glucemia en ayunas < 5 mmol/l. La dosis media de insulina degludec en la semana 52 fue de 49 unidades/día.

Tabla 3. SURPASS 3: Resultados en la semana 52

		Tirzepatida 5 mg	Tirzepatida 10 mg	Tirzepatida 15 mg	Insulina degludec titulada
Población mITT (n)		358	360	358	359
HbA_{1c} (%)	Valor inicial (media)	8,17	8,19	8,21	8,13
	Cambio desde el valor inicial	-1,93 ^{##}	-2,20 ^{##}	-2,37 ^{##}	-1,34 ^{##}
	Diferencia respecto a insulina degludec [IC del 95 %]	-0,59** [-0,73; -0,45]	-0,86** [-1,00; -0,72]	-1,04** [-1,17; -0,90]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Valor inicial (media)	65,8	66,0	66,3	65,4
	Cambio desde el valor inicial	-21,1 ^{##}	-24,0 ^{##}	-26,0 ^{##}	-14,6 ^{##}
	Diferencia respecto a insulina degludec [IC del 95 %]	-6,4** [-7,9; -4,9]	-9,4** [-10,9; -7,9]	-11,3** [-12,8; -9,8]	-

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MOUNJARO SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg/0,5 mL

Pacientes (%) que alcanzan HbA _{1c}	< 7 %	82,4**	89,7**	92,6**	61,3
	≤ 6,5 %	71,4 ^{††}	80,3 ^{††}	85,3 ^{††}	44,4
	< 5,7 %	25,8 ^{††}	38,6 ^{††}	48,4 ^{††}	5,4
GSA (mmol/l)	Valor inicial (media)	9,54	9,48	9,35	9,24
	Cambio desde el valor inicial	-2,68 ^{##}	-3,04 ^{##}	-3,29 ^{##}	-3,09 ^{##}
	Diferencia respecto a insulina degludec [IC del 95 %]	0,41 [†] [0,14; 0,69]	0,05 [-0,24; 0,33]	-0,20 [-0,48; 0,08]	-
GSA (mg/dl)	Valor inicial (media)	171,8	170,7	168,4	166,4
	Cambio desde el valor inicial	-48,2 ^{##}	-54,8 ^{##}	-59,2 ^{##}	-55,7 ^{##}
	Diferencia respecto a insulina degludec [IC del 95 %]	7,5 [†] [2,4; 12,5]	0,8 [-4,3; 5,9]	-3,6 [-8,7; 1,5]	-
Peso corporal (kg)	Valor inicial (media)	94,5	94,3	94,9	94,2
	Cambio desde el valor inicial	-7,5 ^{##}	-10,7 ^{##}	-12,9 ^{##}	+2,3 ^{##}
	Diferencia respecto a insulina degludec [IC del 95 %]	-9,8 ^{**} [-10,8; -8,8]	-13,0 ^{**} [-14,0; -11,9]	-15,2 ^{**} [-16,2; -14,2]	-
Pacientes (%) que alcanzan pérdida de peso	≥ 5 %	66,0 ^{††}	83,7 ^{††}	87,8 ^{††}	6,3
	≥ 10 %	37,4 ^{††}	55,7 ^{††}	69,4 ^{††}	2,9
	≥ 15 %	12,5 ^{††}	28,3 ^{††}	42,5 ^{††}	0,0

*p < 0,05; **p < 0,001 para la superioridad, ajustado por multiplicidad.

[†]p < 0,05; ^{††}p < 0,001 en comparación con insulina degludec, no ajustado por multiplicidad.

[#]p < 0,05; ^{##}p < 0,001 en comparación con el valor inicial, no ajustado por multiplicidad.

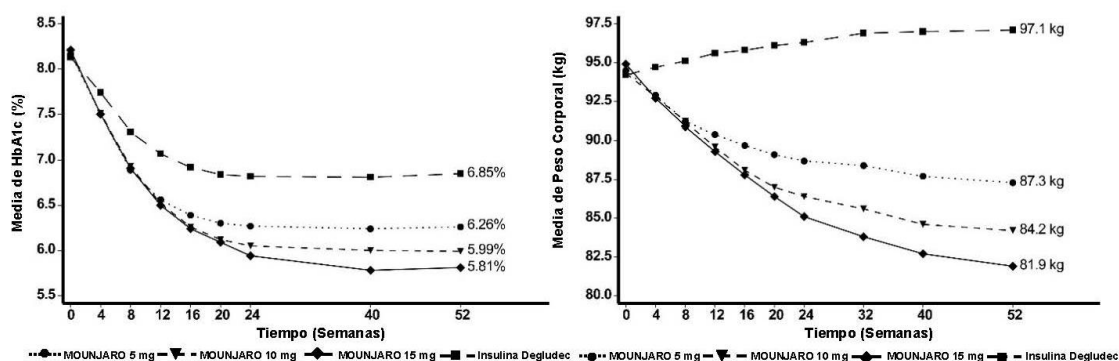


Figura 3. Media de HbA_{1c} (%) y media de peso corporal (kg) desde el inicio hasta la semana 52

Monitorización continua de la glucosa (MCG)

Un subgrupo de pacientes (N = 243) participó en una evaluación de los perfiles de glucosa durante 24 horas registrados mediante MCG ciega. A las 52 semanas, los pacientes tratados con tirzepatida (10 mg y 15 mg, resultados combinados) aumentaron significativamente el tiempo en el rango euglucémico definido de 71 a 140 mg/dl (3,9 a 7,8 mmol/l) en comparación con los pacientes tratados con insulina degludec, con el 73 % y el 48 % del período de 24 horas en rango, respectivamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MOUNJARO SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg/0,5 mL

SURPASS 4 - Tratamiento en combinación con 1-3 medicamentos antidiabéticos orales: metformina, sulfonilureas o iSGLT2

En un estudio abierto de hasta 104 semanas controlado con tratamiento activo (variable primaria a las 52 semanas), se aleatorizaron 2 002 pacientes con diabetes tipo 2 y riesgo cardiovascular elevado a tirzepatida 5 mg, 10 mg o 15 mg una vez a la semana o a insulina glargina una vez al día con un tratamiento de base de metformina (95 %) y/o sulfonilureas (54 %) y/o iSGLT2 (25 %). Al inicio, los pacientes tenían una duración media de la diabetes de 12 años, un IMC medio de 33 kg/m², una edad media de 64 años y el 63 % eran hombres. Los pacientes tratados con insulina glargina comenzaron con una dosis de 10 unidades/día que se ajustó utilizando un algoritmo con un objetivo de glucemia en ayunas < 5,6 mmol/l. La dosis media de insulina glargina en la semana 52 fue de 44 unidades/día.

Tabla 4. SURPASS 4: Resultados en la semana 52

		Tirzepatida 5 mg	Tirzepatida 10 mg	Tirzepatida 15 mg	Insulina glargina titulada
Población mITT (n)		328	326	337	998
52 semanas					
HbA1c (%)	Valor inicial (media)	8,52	8,60	8,52	8,51
	Cambio desde el valor inicial	-2,24##	-2,43##	-2,58##	-1,44##
	Diferencia respecto a insulina glargina [IC del 95 %]	-0,80** [-0,92; -0,68]	-0,99** [-1,11; -0,87]	-1,14** [-1,26; -1,02]	-
HbA1c (mmol/mol)	Valor inicial (media)	69,6	70,5	69,6	69,5
	Cambio desde el valor inicial	-24,5##	-26,6##	-28,2##	-15,7##
	Diferencia respecto a insulina glargina [IC del 95 %]	-8,8** [-10,1; -7,4]	-10,9** [-12,3; -9,6]	-12,5** [-13,8; -11,2]	-
Pacientes (%) que alcanzan HbA1c	< 7 %	81,0**	88,2**	90,7**	50,7
	≤ 6,5 %	66,0††	76,0††	81,1††	31,7
	< 5,7 %	23,0††	32,7††	43,1††	3,4
GSA (mmol/l)	Valor inicial (media)	9,57	9,75	9,67	9,37
	Cambio desde el valor inicial	-2,80##	-3,06##	-3,29##	-2,84##
	Diferencia respecto a insulina glargina [IC del 95 %]	0,04 [-0,22; 0,30]	-0,21 [-0,48; 0,05]	-0,44†† [-0,71; -0,18]	-
GSA (mg/dl)	Valor inicial (media)	172,3	175,7	174,2	168,7
	Cambio desde el valor inicial	-50,4##	-54,9##	-59,3##	-51,4##
	Diferencia respecto a insulina glargina [IC del 95 %]	1,0 [-3,7; 5,7]	-3,6 [-8,2; 1,1]	-8,0†† [-12,6; -3,4]	-
Peso corporal (kg)	Valor inicial (media)	90,3	90,7	90,0	90,3
	Cambio desde el valor inicial	-7,1##	-9,5##	-11,7##	+1,9##
	Diferencia respecto a insulina glargina [IC del 95 %]	-9,0** [-9,8; -8,3]	-11,4** [-12,1; -10,6]	-13,5** [-14,3; -12,8]	-

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MOUNJARO SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg/0,5 mL

Pacientes (%) que alcanzan pérdida de peso	95 %]				
	≥ 5 %	62,9 ^{††}	77,6 ^{††}	85,3 ^{††}	8,0
	≥ 10 %	35,9 ^{††}	53,0 ^{††}	65,6 ^{††}	1,5
	≥ 15 %	13,8 ^{††}	24,0 ^{††}	36,5 ^{††}	0,5

*p < 0,05; **p < 0,001 para la superioridad, ajustado por multiplicidad.

[†]p < 0,05; ^{††}p < 0,001 en comparación con insulina glargina, no ajustado por multiplicidad.

[#]p < 0,05; ^{##}p < 0,001 en comparación con el valor inicial, no ajustado por multiplicidad.

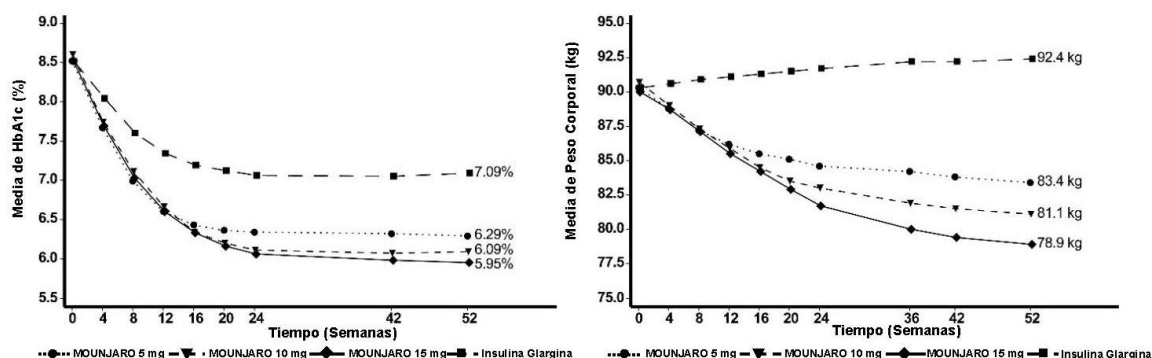


Figura 4. Media de HbA_{1c} (%) y media de peso corporal (kg) desde el inicio hasta la semana 52

SURPASS 5 - Tratamiento en combinación con insulina basal titulada, con o sin metformina

En un estudio doble ciego de 40 semanas de duración controlado con placebo, 475 pacientes con un control glucémico inadecuado que utilizaban insulina glargina con o sin metformina, fueron aleatorizados a tirzepatida 5 mg, 10 mg o 15 mg una vez por semana o a placebo. Las dosis de insulina glargina se ajustaron utilizando un algoritmo con un objetivo de glucemia en ayunas < 5,6 mmol/l. Al inicio, los pacientes tenían una duración media de la diabetes de 13 años, un IMC medio de 33 kg/m², una edad media de 61 años y el 56 % eran hombres. La dosis mediana global estimada de insulina glargina al inicio del estudio era de 34 unidades/día. La dosis mediana de insulina glargina en la semana 40 fue de 38, 36, 29 y 59 unidades/día para tirzepatida 5 mg, 10 mg, 15 mg y placebo, respectivamente.

Tabla 5. SURPASS 5: Resultados en la semana 40

		Tirzepatida 5 mg	Tirzepatida 10 mg	Tirzepatida 15 mg	Placebo
Población mITT (n)		116	118	118	119
HbA_{1c} (%)	Valor inicial (media)	8,29	8,34	8,22	8,39
	Cambio desde el valor inicial	-2,23 ^{##}	-2,59 ^{##}	-2,59 ^{##}	-0,93 ^{##}
	Diferencia respecto a placebo [IC del 95 %]	-1,30 ^{**} [-1,52; -1,07]	-1,66 ^{**} [-1,88; -1,43]	-1,65 ^{**} [-1,88; -1,43]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Valor inicial (media)	67,1	67,7	66,4	68,2
	Cambio desde el valor inicial	-24,4 ^{##}	-28,3 ^{##}	-28,3 ^{##}	-10,2 ^{##}
	Diferencia respecto a placebo [IC del 95 %]	-14,2 ^{**} [-16,6; -11,7]	-18,1 ^{**} [-20,6; -15,7]	-18,1 ^{**} [-20,5; -15,6]	-
Pacientes (%) que alcanzan	< 7 %	93,0 ^{**}	97,4 ^{**}	94,0 ^{**}	33,9
	≤ 6,5 %	80,0 ^{††}	94,7 ^{††}	92,3 ^{††}	17,0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MOUNJARO SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg/0,5 mL

HbA1c	< 5,7 %	26,1††	47,8††	62,4††	2,5
GSA (mmol/l)	Valor inicial (media)	9,00	9,04	8,91	9,13
	Cambio desde el valor inicial	-3,41##	-3,77##	-3,76##	-2,16##
	Diferencia respecto a placebo [IC del 95 %]	-1,25** [-1,64; -0,86]	-1,61** [-2,00; -1,22]	-1,60** [-1,99; -1,20]	-
GSA (mg/dl)	Valor inicial (media)	162,2	162,9	160,4	164,4
	Cambio desde el valor inicial	-61,4##	-67,9##	-67,7##	-38,9##
	Diferencia respecto a placebo [IC del 95 %]	-22,5** [-29,5; -15,4]	-29,0** [-36,0; -22,0]	-28,8** [-35,9; -21,6]	-
Peso corporal (kg)	Valor inicial (media)	95,5	95,4	96,2	94,1
	Cambio desde el valor inicial	-6,2##	-8,2##	-10,9##	+1,7#
	Diferencia respecto a placebo [IC del 95 %]	-7,8** [-9,4; -6,3]	-9,9** [-11,5; -8,3]	-12,6** [-14,2; -11,0]	-
Pacientes (%) que alcanzan pérdida de peso	≥ 5 %	53,9††	64,6††	84,6††	5,9
	≥ 10 %	22,6††	46,9††	51,3††	0,9
	≥ 15 %	7,0†	26,6†	31,6††	0,0

* p < 0,05; ** p < 0,001 para la superioridad, ajustado por multiplicidad.

† p < 0,05; †† p < 0,001 en comparación con placebo, no ajustado por multiplicidad.

p < 0,05; ## p < 0,001 en comparación con inicio, no ajustado por multiplicidad.

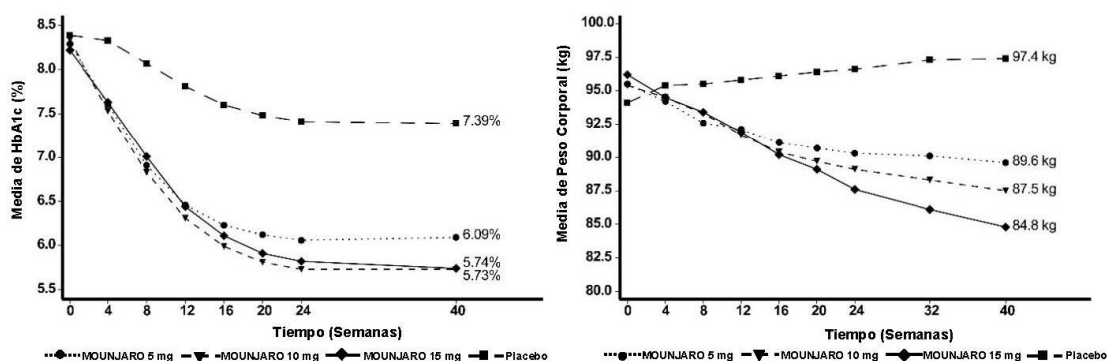


Figura 5. Media de HbA_{1c} (%) y media de peso corporal (kg) desde el inicio hasta la semana 40

Control del peso

En tres estudios aleatorizados fase 3 (**SURMOUNT-1**, **SURMOUNT-3**, **SURMOUNT-4**), doble ciego y controlado con placebo, se evaluaron la eficacia y la seguridad de tirzepatida para el control del peso, en combinación con una ingesta calórica reducida y un aumento de la actividad física, en pacientes con obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²), o sobrepeso (IMC ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m²) y al menos una comorbilidad relacionada con el peso (como dislipidemia tratada o no tratada, hipertensión, apnea obstructiva del sueño o enfermedad cardiovascular), y con prediabetes o normoglucemia, pero con diabetes mellitus tipo 2. Un total de 3 900 pacientes adultos (2 518 aleatorizados a tirzepatida) fueron incluidos en estos estudios.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MOUNJARO SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg/0,5 mL

El tratamiento con tirzepatida demostró una reducción de peso clínicamente significativa y sostenida en comparación con placebo. Además, un mayor porcentaje de pacientes logró una pérdida de peso $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ y $\geq 20\%$ con tirzepatida en comparación con placebo.

La eficacia y la seguridad de tirzepatida para el control del peso en pacientes con diabetes tipo 2 se evaluaron en un estudio aleatorizado doble ciego fase 3 (SURMOUNT-2), y en una subpoblación de pacientes con IMC $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ en cinco estudios aleatorizados fase 3 (SURPASS-1 a -5). En estos estudios se incluyó a un total de 6 330 pacientes con IMC $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ (4 249 aleatorizados al tratamiento con tirzepatida). En SURMOUNT-2, el tratamiento con tirzepatida demostró una reducción de peso clínicamente significativa y sostenida en comparación con placebo. Además, un mayor porcentaje de pacientes logró una pérdida de peso de $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ y $\geq 20\%$ con tirzepatida en comparación con placebo. Los análisis de subgrupos de pacientes con obesidad o sobrepeso en los estudios SURPASS (que ascendían al 86 % de la población total de SURPASS-1 a -5) mostraron una reducción de peso sostenida, y un mayor porcentaje de pacientes que alcanzaban los objetivos de reducción de peso en comparación con el comparador activo/placebo.

En todos los estudios SURMOUNT, se utilizó el mismo esquema de escalada de dosis de tirzepatida que en el estudio SURPASS (comenzando con 2,5 mg durante 4 semanas, seguido de aumentos en incrementos de 2,5 mg cada 4 semanas hasta alcanzar la dosis asignada).

SURMOUNT-1

En un estudio doble ciego controlado con placebo de 72 semanas de duración, 2 539 pacientes adultos con obesidad (IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) o con sobrepeso (IMC $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$) y al menos una comorbilidad relacionada con el peso, fueron aleatorizados a tirzepatida 5 mg, 10 mg o 15 mg una vez por semana o placebo. A todos los pacientes se les recomendó una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física durante todo el ensayo. Al inicio del estudio, los pacientes tenían una edad media de 45 años y el 67,5 % eran mujeres y el 40,6 % de los pacientes tenía prediabetes. El IMC medio al inicio del estudio era de 38 kg/m^2 .

Tabla 6. SURMOUNT-1: Resultados en la semana 72

	Tirzepatida 5 mg	Tirzepatida 10 mg	Tirzepatida 15 mg	Placebo
Población mITT (n)	630	636	630	643
Peso corporal				
Valor inicial (kg)	102,9	105,9	105,5	104,8
Cambio (%) desde el valor inicial	-16,0 ^{††}	-21,4 ^{††}	-22,5 ^{††}	-2,4
Diferencia (%) respecto a placebo [IC del 95 %]	-13,5 ^{**} [-14,6; -12,5]	-18,9 ^{**} [-20,0; -17,8]	-20,1 ^{**} [-21,2; -19,0]	-
Cambio (kg) desde el valor inicial	-16,1 ^{††}	-22,2 ^{††}	-23,6 ^{††}	-2,4 ^{††}
Diferencia (kg) respecto a placebo [IC del 95 %]	-13,8 ^{##} [-15,0; -12,6]	-19,8 ^{##} [-21,0; -18,6]	-21,2 ^{##} [-22,4; -20,0]	-
Pacientes (%) que alcanzan una pérdida de peso				
$\geq 5\%$	89,4 ^{**}	96,2 ^{**}	96,3 ^{**}	27,9
$\geq 10\%$	73,4 ^{##}	85,9 ^{**}	90,1 ^{**}	13,5
$\geq 15\%$	50,2 ^{##}	73,6 ^{**}	78,2 ^{**}	6,0
$\geq 20\%$	31,6 ^{##}	55,5 ^{**}	62,9 ^{**}	1,3
Perímetro de cintura (cm)				

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MOUNJARO SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg/0,5 mL

Valor inicial	113,2	114,9	114,4	114,0
Cambio desde el valor inicial	-14,6††	-19,4††	-19,9††	-3,4††
Diferencia respecto a placebo [IC del 95 %]	-11,2##	-16,0**	-16,5**	-
	[-12,3; -10,0]	[-17,2; -14,9]	[-17,7; -15,4]	

††p < 0,001 frente al valor inicial.

**p < 0,001 frente a placebo, ajustado por multiplicidad.

##p < 0,001 frente a placebo, no ajustado por multiplicidad.

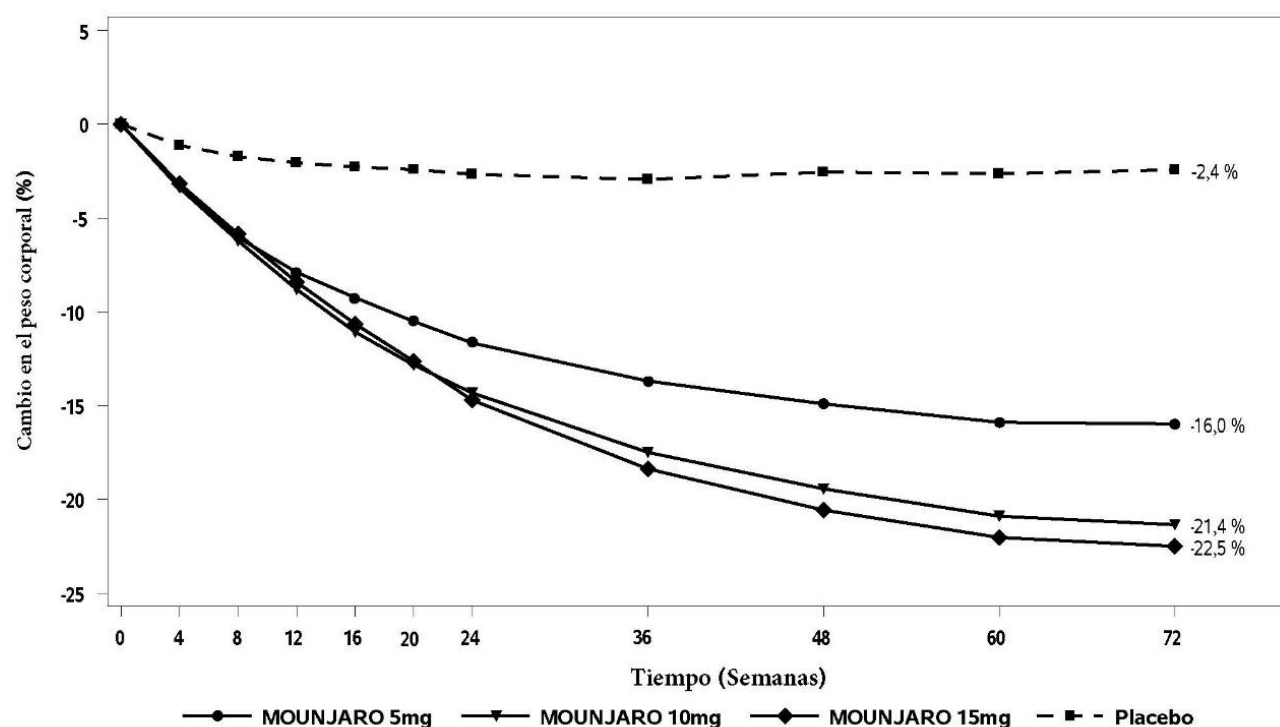


Figura 6. Cambio medio en el peso corporal (%) desde el inicio hasta la semana 72

En SURMOUNT-1, las dosis combinadas de tirzepatida 5 mg, 10 mg y 15 mg produjeron una mejoría significativa, en comparación con placebo, de la presión arterial sistólica (-8,1 mmHg frente a -1,3 mmHg), los triglicéridos (-27,6 % frente a -6,3 %), el C no HDL (-11,3 % frente a -1,8 %), el C HDL (7,9 % frente a 0,3 %) y la insulina en ayunas (-46,9 % frente a -9,7 %).

Entre los pacientes en SURMOUNT-1 con prediabetes al inicio del estudio (N = 1 032), el 95,3 % de los pacientes tratados con tirzepatida recuperaron la normoglucemia en la semana 72, en comparación con el 61,9 % de los pacientes del grupo placebo.

SURMOUNT-2

En un estudio doble ciego controlado con placebo de 72 semanas, 938 pacientes adultos con obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) o con sobrepeso ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$) y diabetes tipo 2 fueron aleatorizados a tirzepatida 10 mg o 15 mg una vez por semana o placebo. Los pacientes incluidos en el ensayo tenían HbA1c 7-10 % y fueron tratados solo con dieta y ejercicio, o con uno o más agentes antihiper glucemiantes orales. A todos los pacientes se les recomendó una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física durante el ensayo. Los pacientes tenían una edad media de 54 años y el 51 % eran mujeres. El IMC medio al inicio del estudio era de $36,1 \text{ kg/m}^2$.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOUNJARO SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg/0,5 mL

Tabla 7. SURMOUNT-2: Resultados en la semana 72

	Tirzepatida 10 mg	Tirzepatida 15 mg	Placebo
Población mITT (n)	312	311	315
Peso corporal			
Valor inicial (kg)	101,1	99,5	101,7
Cambio (%) desde el valor inicial	-13,4 ^{††}	-15,7 ^{††}	-3,3 ^{††}
Diferencia (%) respecto a placebo [IC del 95 %]	-10,1 ^{**} [-11,5; -8,8]	-12,4 ^{**} [-13,7; -11,0]	-
Cambio (kg) desde el valor inicial	-13,5 ^{††}	-15,6 ^{††}	-3,2
Diferencia (%) respecto a placebo [IC del 95 %]	-10,3 ^{##} [-11,7; -8,8]	-12,4 ^{##} [-13,8; -11,0]	-
Pacientes (%) que alcanzan una pérdida de peso			
≥ 5 %	81,6 ^{**}	86,4 ^{**}	30,5
≥ 10 %	63,4 ^{**}	69,6 ^{**}	8,7
≥ 15 %	41,4 ^{**}	51,8 ^{**}	2,6
≥ 20 %	23,0 ^{**}	34,0 ^{**}	1,0
Perímetro de cintura (cm)			
Valor inicial	114,3	114,6	116,1
Cambio desde el valor inicial	-11,2 ^{††}	-13,8 ^{††}	-3,4 ^{††}
Diferencia respecto a placebo [IC del 95 %]	-7,8 ^{**} [-9,2; -6,4]	-10,4 ^{**} [-11,8; -8,9]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)			
Valor inicial	64,1	64,7	63,4
Cambio desde el valor inicial	-23,4 ^{††}	-24,3 ^{††}	-1,8 [†]
Diferencia respecto a placebo [IC del 95 %]	-21,6 ^{**} [-23,5; -19,6]	-22,5 ^{**} [-24,4; -20,6]	-
HbA_{1c} (%)			
Valor inicial	8,0	8,1	8,0
Cambios desde el valor inicial	-2,1 ^{††}	-2,2 ^{††}	-0,2 [†]
Diferencia respecto a placebo [IC del 95 %]	-2,0 ^{**} [-2,2; -1,8]	-2,1 ^{**} [-2,2; -1,9]	-
Pacientes (%) que alcanzan HbA_{1c}			
< 7 %	90,0 ^{**}	90,7 ^{**}	29,3
≤ 6,5 %	84,1 ^{**}	86,7 ^{**}	15,5
< 5,7 %	50,2 ^{**}	55,3 ^{**}	2,8
FSG (mmol/l)			
Valor inicial	8,8	9,0	8,7
Cambios desde el valor inicial	-2,7 ^{††}	-2,9 ^{††}	-0,1
Diferencia respecto a placebo [IC del 95 %]	-2,6 ^{**} [-2,9; -2,3]	-2,7 ^{**} [-3,1; -2,4]	-
FSG (mg/dl)			

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MOUNJARO SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg/0,5 mL

Valor inicial	157,8	161,5	156,7
Cambios desde el valor inicial	-49,2 ^{††}	-51,7 ^{††}	-2,4
Diferencia respecto a placebo [IC del 95 %]	-46,8 ^{**} [-52,7; -40,9]	-49,3 ^{**} [-55,2; -43,3]	-

[†]p < 0,05 frente al valor inicial

^{††}p < 0,001 frente al valor inicial.

^{**}p < 0,001 frente a placebo, ajustado por multiplicidad.

^{##}p < 0,001 frente a placebo, no ajustado por multiplicidad.

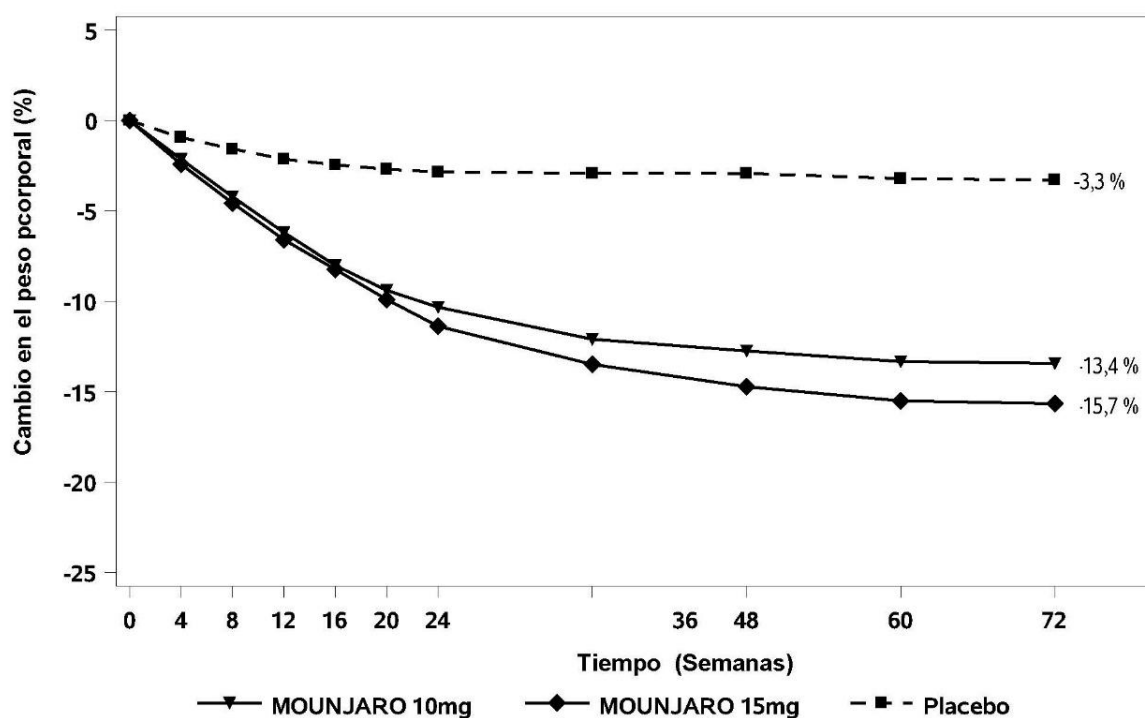


Figura 7. Cambio medio en el peso corporal (%) desde el inicio hasta la semana 72

En SURMOUNT-2, las dosis combinadas de tirzepatida de 10 mg y 15 mg condujeron a una mejora significativa en comparación con placebo en la presión arterial sistólica (-7,2 mmHg frente a -1,0 mmHg), los triglicéridos (-28,6 % frente a -5,8 %), el colesterol no-HDL (-6,6 % frente a 2,3 %) y HDL (8,2 % frente a 1,1 %).

SURMOUNT-3

En un estudio de 84 semanas, 806 pacientes adultos con obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) o con sobrepeso ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$) y al menos una comorbilidad relacionada con el peso, iniciaron una intervención intensiva sobre el estilo de vida de 12 semanas que consistió en una dieta baja en calorías (1 200-1 500 kcal/día), un aumento de la actividad física y terapia conductual. Tras estas 12 semanas, 579 pacientes lograron una reducción de peso $\geq 5,0$ %. Estos fueron aleatorizados a tirzepatida 10 mg o 15 mg (dosis máxima tolerada, DMT) una vez por semana o a placebo, durante 72 semanas (fase de doble ciego). Durante este periodo de doble ciego, los pacientes seguían una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física. En el momento de la aleatorización, los pacientes tenían una edad media de 46 años y el 63 % eran mujeres. El IMC medio en el momento de la aleatorización era de $35,9 \text{ kg/m}^2$.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOUNJARO SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg/0,5 mL

Tabla 8. SURMOUNT-3: Resultados en la semana 72

	Tirzepatida DMT	Placebo
Población mITT (n)	287	292
Peso corporal		
Valor inicial ¹ (kg)	102,3	101,3
Cambios (%) desde el valor inicial ¹	-21,1 ^{††}	3,3 ^{††}
Diferencia (%) respecto a placebo [IC del 95 %]	-24,5 ^{**} [-26,1; -22,8]	-
Cambios (kg) desde el valor inicial ¹	-21,5 ^{††}	3,5 ^{††}
Diferencia (kg) respecto a placebo [IC del 95 %]	-25,0 ^{##} [-26,9; -23,2]	-
Pacientes (%) que alcanzan una pérdida de peso		
≥ 5 %	94,4 ^{**}	10,7
≥ 10 %	88,0 ^{**}	4,8
≥ 15 %	73,9 ^{**}	2,1
≥ 20 %	54,9 ^{**}	1,0
Pacientes (%) que mantienen ≥80% de la pérdida de peso corporal durante las 12 semanas de tratamiento intensivo inicial	98,6 ^{**}	37,8
Perímetro de cintura (cm)		
Valor inicial ¹ (kg)	109,2	109,6
Cambios desde el valor inicial ¹	-16,8 ^{††}	1,1
Diferencia respecto a placebo [IC del 95 %]	-17,9 ^{**} [-19,5; -16,3]	-

¹Aleatorización (Semana 0)^{††}p < 0,001 frente al valor inicial¹.^{**}p < 0,001 frente a placebo, ajustado por multiplicidad.^{##}p < 0,001 frente a placebo, no ajustado por multiplicidad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MOUNJARO SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg/0,5 mL

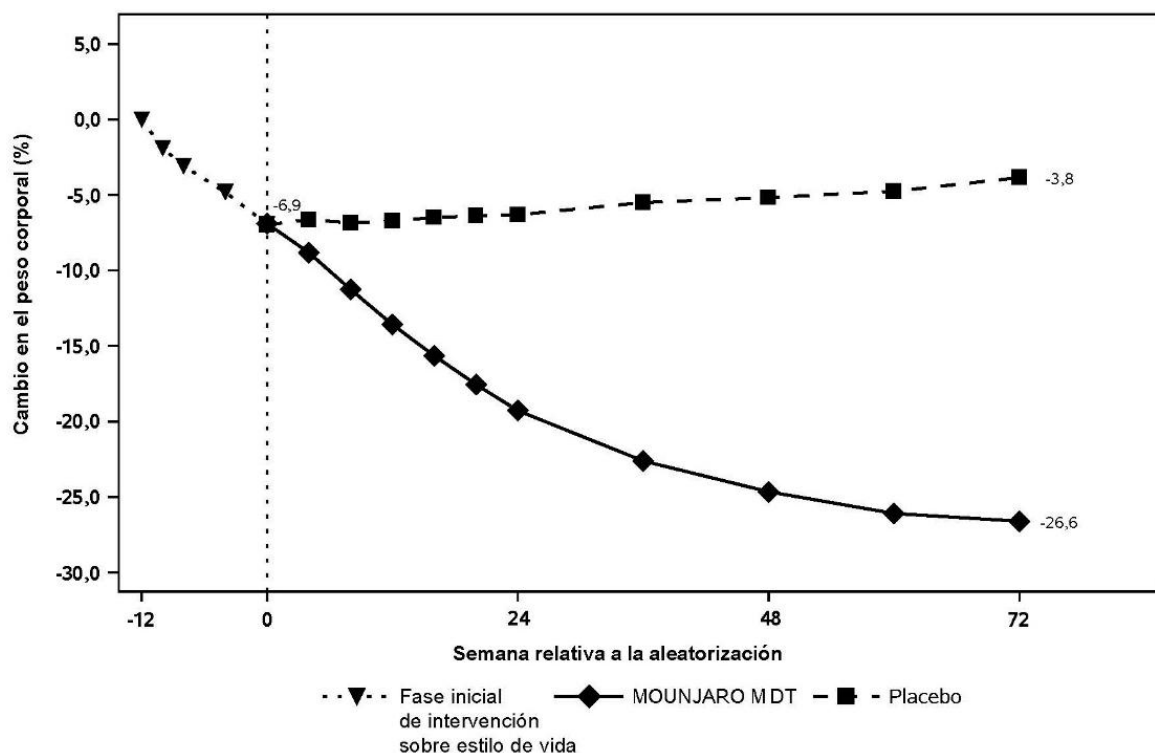


Figura 8. Variación media del peso corporal (%) entre la semana 12 y la semana 72

SURMOUNT-4

En un estudio de 88 semanas, 783 pacientes adultos con obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) o con sobrepeso ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$) y al menos una comorbilidad relacionada con el peso, se incluyeron en un estudio con una primera fase abierta de tirzepatida durante 36 semanas. Al inicio de esta fase, los pacientes incluidos tenían un peso corporal medio de 107,0 kg y un IMC medio de $38,3 \text{ kg/m}^2$. Tras esta primera fase, los 670 pacientes que alcanzaron una MDT de tirzepatida de 10 mg o 15 mg, fueron aleatorizados para continuar el tratamiento con tirzepatida una vez por semana o para cambiar a placebo durante 52 semanas (fase de doble ciego). Se recomendó a los pacientes llevar una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física durante todo el ensayo. En el momento de la aleatorización (semana 36), los pacientes tenían una edad media de 49 años y el 71 % eran mujeres. El peso corporal medio en el momento de la aleatorización fue de 85,2 kg y el IMC medio de $30,5 \text{ kg/m}^2$.

Los pacientes que continuaron el tratamiento con tirzepatida durante 52 semanas adicionales (hasta 88 semanas en total) mantuvieron y experimentaron una mayor pérdida de peso después de la reducción de peso inicial lograda durante la fase inicial de 36 semanas. La reducción de peso fue superior y clínicamente significativa en comparación con el grupo placebo, en el que se observó una recuperación sustancial del peso corporal perdido durante la fase inicial (ver tabla 9 y figura 9). Sin embargo, el peso corporal medio observado en los pacientes tratados con placebo fue menor en la semana 88 que al inicio de la fase inicial (ver figura 9).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOUNJARO SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg/0,5 mL

Tabla 9. SURMOUNT-4: Resultados en la semana 88

	Tirzepatida MDT	Placebo
Población mITT (n) solo pacientes en la semana 36	335	335
Peso corporal		
Peso (kg) en la semana 0 (desde el inicio)	106,7	107,8
Peso (kg) en la semana 36 (aleatorización)	84,5	85,9
Cambio (%) desde la semana 36 a la semana 88	-6,7 ^{††}	14,8 ^{††}
Diferencia (%) respecto a placebo a la semana 88 [IC 95 %]	-21,4 ^{**} [-22,9; -20,0]	-
Cambio (kg) desde la semana 36 a la semana 88	-5,7 ^{††}	11,9 ^{††}
Diferencia (kg) respecto a placebo a la semana 88 [IC 95 %]	-17,6 ^{##} [-18,8; -16,4]	-
Pacientes (%) que alcanzan una pérdida de peso desde la semana 0 a la semana 88		
≥ 5 %	98,5 ^{**}	69,0
≥ 10 %	94,0 ^{**}	44,4
≥ 15 %	87,1 ^{**}	24,0
≥ 20 %	72,6 ^{**}	11,6
Pacientes (%) que en la semana 88 mantienen ≥80% de la pérdida de peso corporal alcanzada durante las primeras 36 semanas	93,4 ^{**}	13,5
Perímetro de cintura (cm)		
Valor inicial (semana 0)	114,9	115,6
Aleatorización (semana 36)	96,7	98,2
Cambio desde aleatorización (semana 36)	-4,6 ^{††}	8,3 ^{††}
Diferencia respecto a placebo [IC del 95 %]	-12,9 ^{**} [-14,1; -11,7]	-

^{††}p < 0,001 frente al valor inicial.

^{**}p < 0,001 frente a placebo, ajustado por multiplicidad.

^{##}p < 0,001 frente a placebo, no ajustado por multiplicidad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MOUNJARO SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg/0,5 mL

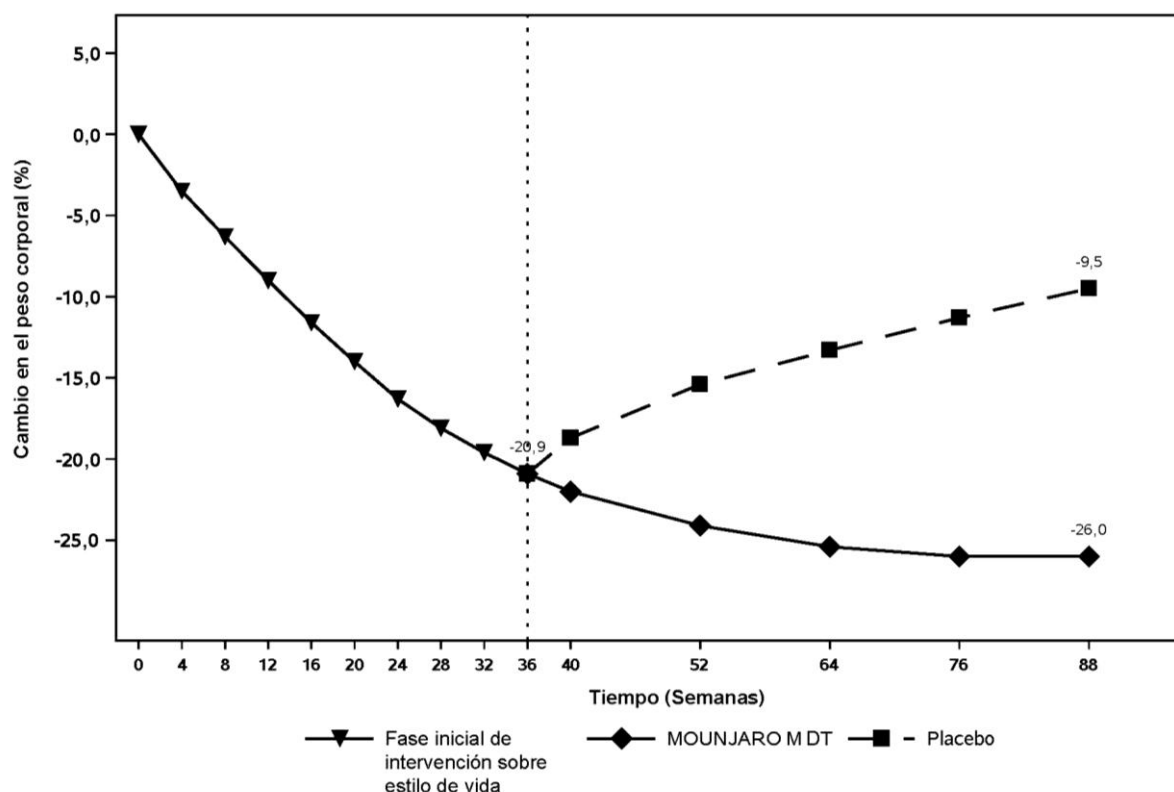


Figura 9. Cambio medio en el peso corporal (%) desde el inicio (semana 0) hasta la semana 88

Riesgo de recuperar > 95 % del peso al inicio del estudio (semana 0) en la semana 88

El análisis del tiempo transcurrido hasta el acontecimiento mostró que el tratamiento continuado con tirzepatida durante el período de doble ciego, redujo el riesgo de recuperar más del 95 % del peso corporal observado en la semana 0 para aquellos que ya habían perdido al menos el 5 % desde la semana 0, en aproximadamente un 99 % en comparación con el placebo (hazard ratio, 0,013 [IC del 95 %, 0,004 a 0,046]; $p < 0,001$).

Efecto sobre la composición corporal

Los cambios en la composición corporal se evaluaron en un subestudio de SURMOUNT-1 mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA). Los resultados de la evaluación DEXA mostraron que el tratamiento con tirzepatida se acompañó de una mayor reducción de la masa grasa que de la masa corporal magra, lo que condujo a una mejora de la composición corporal en comparación con el placebo al cabo de 72 semanas. Además, esta reducción de la masa grasa total se acompañó de una reducción de la grasa visceral. Estos resultados sugieren que la mayor parte de la pérdida de peso total fue atribuible a una reducción del tejido adiposo, incluida la grasa visceral.

Mejora de la funcionalidad física

Los pacientes con obesidad o sobrepeso sin diabetes que recibieron tirzepatida mostraron pequeñas mejoras en la calidad de vida relacionada con la salud, incluida la funcionalidad física. En los pacientes tratados con tirzepatida, las mejoras fueron mayores que en los que recibieron placebo. La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el cuestionario genérico *Short Form-36v2 Health Survey Acute Version (SF-36v2)*.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOUNJARO SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg/0,5 mL**Evaluación cardiovascular

Se evaluó el riesgo cardiovascular (CV) mediante un meta-análisis de pacientes con al menos un acontecimiento adverso cardiovascular grave confirmada la adjudicación (MACE, por sus siglas en inglés). La variable compuesta de MACE-4 incluía muerte CV, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal u hospitalización por angina inestable.

En un meta-análisis principal de los estudios de registro fase 2 y 3 en pacientes con diabetes tipo 2, un total de 116 pacientes (tirzepatida: 60 [n = 4 410]; todos los comparadores: 56 [n = 2 169]) experimentaron al menos un MACE-4 confirmada la adjudicación: los resultados mostraron que tirzepatida no se asoció con un aumento del riesgo de acontecimientos CV en comparación con los comparadores agrupados (HR: 0,81; IC: 0,52 a 1,26).

Se llevó a cabo un análisis adicional específico para el estudio SURPASS 4, que incluyó a pacientes con enfermedad CV establecida. Un total de 109 pacientes (tirzepatida: 47 [n = 995]; insulina glargina: 62 [n = 1 000]) experimentaron al menos un MACE-4 confirmada la adjudicación: Los resultados mostraron que tirzepatida no se asoció con un aumento del riesgo de acontecimientos CV en comparación con la insulina glargina (HR: 0,74; CI: 0,51 a 1,08).

En 3 estudios fase 3 de control del peso controlados con placebo (SURMOUNT 1-3), un total de 27 participantes experimentaron al menos un MACE confirmada la adjudicación (TZP: 17 (n = 2 806); placebo: 10 (n = 1 250)); La tasa de eventos fue similar con placebo y tirzepatida.

Presión arterial

En los estudios fase 3 controlados con placebo en pacientes con DMT2, el tratamiento con tirzepatida produjo una disminución media de la presión arterial sistólica y diastólica de 6 a 9 mmHg y de 3 a 4 mmHg, respectivamente. En los pacientes tratados con placebo se produjo una disminución media de 2 mmHg tanto de la presión arterial sistólica como de la diastólica.

En 3 estudios fase 3 en control del peso controlado con placebo (SURMOUNT 1-3), el tratamiento con tirzepatida produjo una disminución media de la presión arterial sistólica y diastólica de 7 mmHg y de 4 mmHg, respectivamente. En los pacientes tratados con placebo se produjo una disminución media de la presión arterial sistólica y diastólica de < 1 mmHg cada una.

Otra informaciónGlucemia en ayunas

En los ensayos SURPASS-1 a -5, el tratamiento con tirzepatida dio lugar a reducciones significativas de la GSA respecto al valor inicial (los cambios desde el valor inicial hasta la variable primaria fueron de -2,4 mmol/l a -3,8 mmol/l). Se pueden observar reducciones significativas de la GSA tan pronto como a las 2 semanas desde el inicio. Se observó una mejora adicional en la GSA hasta las 42 semanas y se mantuvo a lo largo del estudio de mayor duración de 104 semanas.

Glucosa posprandial

En los ensayos SURPASS-1 a -5, el tratamiento con tirzepatida dio lugar a reducciones significativas en la glucosa posprandial media a las 2 horas (media de las 3 comidas principales del día) respecto al valor inicial (los cambios desde valores iniciales al momento de evaluación de la variable primaria fueron de -3,35 mmol/l a -4,85 mmol/l).

Triglicéridos

En los ensayos SURPASS-1 a -5, tirzepatida 5 mg, 10 mg y 15 mg dieron lugar a una reducción de los triglicéridos séricos del 15-19 %, 18-27 % y 21-25 % respectivamente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOUNJARO SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg/0,5 mL**

En el ensayo de 40 semanas frente a semaglutida 1 mg, tirzepatida 5 mg, 10 mg y 15 mg dieron lugar a una reducción de los niveles de triglicéridos séricos del 19 %, 24 % y 25 %, respectivamente, en comparación con una reducción del 12% con semaglutida 1 mg.

En el estudio fase 3 controlado con placebo de 72 semanas de duración en pacientes con obesidad o sobrepeso sin DMT2 (SURMOUNT-1), el tratamiento con tirzepatida 5 mg, 10 mg y 15 mg produjo una reducción del 24 %, 27 % y 31 % en los niveles séricos de triglicéridos, respectivamente, en comparación con la reducción del 6 % con placebo.

En el estudio fase 3 controlado con placebo de 72 semanas en pacientes con obesidad o sobrepeso con DMT2 (SURMOUNT-2), el tratamiento con tirzepatida 10 mg y 15 mg resultó en una reducción del 27 % y del 31 % en los niveles séricos de triglicéridos, respectivamente, en comparación con una reducción del 6 % con placebo.

Proporción de pacientes que alcanzaron una HbA1c <5,7 % sin hipoglucemia clínicamente significativa

En los 4 estudios en los que tirzepatida no se combinó con insulina basal (SURPASS-1 a -4), entre el 93,6 % y el 100 % de los pacientes que alcanzaron una glucemia normal de HbA1c < 5,7 % (≤ 39 mmol/mol) en la visita del objetivo principal con el tratamiento de tirzepatida, lo hicieron sin hipoglucemia clínicamente significativa. En el estudio SURPASS-5, el 85,9 % de los pacientes tratados con tirzepatida que alcanzaron una HbA1c < 5,7 % (≤ 39 mmol/mol) lo hicieron sin hipoglucemia clínicamente significativa.

Poblaciones especiales

La eficacia de tirzepatida para el tratamiento de la DMT2 no se vio afectada por la edad, el sexo, la raza, la etnia o la región, el IMC al inicio del ensayo, la HbA1c, la duración de la diabetes ni el nivel de deterioro de la función renal.

La eficacia de tirzepatida para el control del peso no se vio afectada por la edad, sexo, raza, etnia, la región, IMC inicial ni la presencia o ausencia de prediabetes.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Mounjaro en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y en el control del peso (ver sección *Posología y modo de administración* para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Propiedades farmacocinéticas

Tirzepatida consta de 39 aminoácidos y tiene una fracción de diácido graso C20 adherida, lo que permite la unión a la albúmina y prolonga la semivida.

Absorción

La concentración máxima de tirzepatida se alcanza entre 8 y 72 horas después de la dosis. La exposición en estado estacionario se alcanza tras 4 semanas de administración semanal. La exposición a tirzepatida aumenta de forma proporcional a la dosis.

Se logró una exposición similar con la administración subcutánea de tirzepatida en el abdomen, el muslo o el brazo.

La biodisponibilidad absoluta de tirzepatida subcutánea fue del 80 %.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOUNJARO SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg/0,5 mL**Distribución

El volumen aparente de distribución medio en estado estacionario de tirzepatida tras la administración subcutánea en pacientes con diabetes tipo 2 es de aproximadamente 10,3 l y 9,7 l en pacientes con obesidad.

Tirzepatida está altamente unida a albúmina en plasma (99 %).

Biotransformación

Tirzepatida se metaboliza por escisión proteolítica de la espina dorsal del péptido, beta-oxidación de la fracción de diácido graso de C20 e hidrólisis de amida.

Eliminación

El aclaramiento aparente medio poblacional de tirzepatida es aproximadamente de 0,06 l/h con una semivida de eliminación de aproximadamente 5 días, lo que permite una administración semanal.

Tirzepatida se elimina por el metabolismo. Las principales vías de excreción de los metabolitos de tirzepatida son la orina y las heces. No se observa tirzepatida intacta en la orina ni en las heces.

Poblaciones especialesEdad, sexo, raza, etnia, peso corporal

La edad, el sexo, la raza, la etnia o el peso corporal no tienen un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética (PK, por sus siglas en inglés) de tirzepatida. En base a un análisis de PK poblacional, la exposición de tirzepatida aumenta con la disminución del peso corporal; sin embargo, el efecto del peso corporal sobre la PK de tirzepatida no parece ser clínicamente relevante.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no afecta a la PK de tirzepatida. La PK de tirzepatida tras una dosis única de 5 mg se evaluó en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal (leve, moderada, grave, enfermedad renal en fase terminal) en comparación con sujetos con función renal normal y no se observaron diferencias clínicamente relevantes. Esto también se demostró en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal en base a los datos de los ensayos clínicos.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática no afecta a la PK de tirzepatida. Se evaluó la PK de tirzepatida tras una dosis única de 5 mg en pacientes con diferentes grados de insuficiencia hepática (leve, moderada, grave) en comparación con sujetos con función hepática normal y no se observaron diferencias clínicamente relevantes.

Población pediátrica

Tirzepatida no se ha estudiado en pacientes pediátricos.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas o genotoxicidad.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOUNJARO SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg/0,5 mL**

Se realizó un estudio de carcinogenicidad de 2 años con tirzepatida en ratas macho y hembra a dosis de 0,15, 0,50 y 1,5 mg/kg (0,12, 0,36 y 1,02 veces la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) basada en el AUC) administrada por inyección subcutánea dos veces por semana. Tirzepatida provocó un aumento de los tumores de células C del tiroides (adenomas y carcinomas) en todas las dosis en comparación con los controles. Se desconoce la relevancia en humanos de estos hallazgos.

En un estudio de carcinogenicidad de 6 meses en ratones transgénicos rasH2, tirzepatida a dosis de 1, 3 y 10 mg/kg administrada por inyección subcutánea dos veces por semana, no produjo un aumento de la incidencia de hiperplasia o neoplasia de células C del tiroides a ninguna dosis.

Los estudios en animales con tirzepatida no indicaron efectos perjudiciales directos respecto a la fertilidad.

En estudios de reproducción animal, tirzepatida causó reducciones del crecimiento fetal y anomalías fetales en exposiciones por debajo de la MRHD basada en el AUC. Se observó un aumento de la incidencia de malformaciones externas, viscerales y esqueléticas y variaciones en el desarrollo visceral y esquelético en ratas. Se observaron reducciones del crecimiento fetal en ratas y conejos. Todos los efectos sobre el desarrollo se produjeron a dosis materno-tóxicas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓNPosología

La dosis inicial es de 2,5 mg de tirzepatida una vez por semana. Después de 4 semanas, se debe aumentar la dosis a 5 mg una vez a la semana. Si es necesario, se puede aumentar la dosis en incrementos de 2,5 mg después de un mínimo de 4 semanas con la dosis actual.

Las dosis de mantenimiento recomendadas son 5 mg, 10 mg y 15 mg.

La dosis máxima es 15 mg una vez a la semana.

Cuando tirzepatida se añade a un tratamiento previo con metformina y/o inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i, por sus siglas en inglés), se puede mantener la dosis actual de metformina y/o SGLT2i.

Cuando tirzepatida se añade a un tratamiento previo con sulfonilurea y/o insulina, se puede considerar una reducción de la dosis de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia. Es necesario realizar autocontroles de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea e insulina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis de insulina (ver secciones *Advertencias y precauciones especiales de uso y Reacciones adversas*).

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, ésta se debe administrar tan pronto como sea posible dentro de los 4 días siguientes a la dosis olvidada. Si han transcurrido más de 4 días, se debe omitir la dosis olvidada y la siguiente dosis se debe administrar de forma habitual en el día programado. En ambos casos, los pacientes pueden continuar con su dosis semanal programada.

Cambio del día de administración

El día de administración semanal puede cambiarse si es necesario, siempre que el tiempo entre dos dosis sea de al menos 3 días.

Poblaciones especiales*Edad avanzada, sexo, raza, etnia o peso corporal*

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad, el sexo, la raza, la etnia o el peso corporal (ver secciones *Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas*). Solo se dispone de datos muy limitados en pacientes de ≥ 85 años de edad.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOUNJARO SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg/0,5 mL***Insuficiencia renal*

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo la enfermedad renal en fase terminal (ESRD, por sus siglas en inglés). La experiencia con el uso de tirzepatida en pacientes con insuficiencia renal grave y ESRD es limitada. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con tirzepatida (ver sección *Propiedades farmacocinéticas*).

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. La experiencia con el uso de tirzepatida en pacientes con insuficiencia hepática grave es limitada. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con tirzepatida (ver sección *Propiedades farmacocinéticas*).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de tirzepatida en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de Administración

Mounjaro se inyecta por vía subcutánea en el abdomen, muslo o parte superior del brazo.

La dosis puede ser administrada en cualquier momento del día, con o sin comida.

Las zonas de inyección se deben rotar con cada dosis. Si el paciente también se inyecta insulina, debe inyectar Mounjaro en una zona de inyección diferente.

Se debe aconsejar a los pacientes que lean detenidamente las instrucciones de uso incluidas en el prospecto antes de administrar el medicamento.

Los pacientes y sus cuidadores deben recibir formación sobre la técnica de inyección subcutánea antes de administrar Mounjaro.

Para más información, ver sección *Descripción* antes de la administración.

INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓNInstrucciones de uso

Inspeccione visualmente Mounjaro antes de usarlo y deséchelo si presenta partículas o decoloración. No se debe utilizar Mounjaro si ha sido congelado.

El vial es de un solo uso.

Se deben seguir cuidadosamente las instrucciones para inyectar Mounjaro de un vial incluidas en el prospecto.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección *Fórmula cuali-cuantitativa*.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOUNJARO SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg/0,5 mL****ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO****Pancreatitis aguda**

Tirzepatida no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis y se debe utilizar con precaución en estos pacientes.

Se ha notificado pancreatitis aguda en pacientes tratados con tirzepatida.

Se debe informar a los pacientes de los síntomas de pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir la administración de tirzepatida. Si se confirma el diagnóstico de pancreatitis, no se debe reanudar la administración de tirzepatida. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda (ver sección *Reacciones adversas*).

Hipoglucemia

Los pacientes que reciben tirzepatida en combinación con un secretagogo de insulina (por ejemplo, una sulfonilurea) o insulina pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia se puede disminuir reduciendo la dosis del secretagogo de insulina o de la insulina (ver secciones *Posología y modo de administración* y *Reacciones adversas*).

Efectos gastrointestinales

Tirzepatida se ha asociado a reacciones adversas gastrointestinales, que incluyen náuseas, vómitos y diarrea (ver sección *Reacciones adversas*). Estas reacciones adversas pueden conducir a la deshidratación, que podría llevar a un deterioro de la función renal, incluyendo la insuficiencia renal aguda. Se debe informar a los pacientes tratados con tirzepatida sobre el riesgo potencial de deshidratación debido a las reacciones adversas gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la depleción de líquidos y alteraciones de electrolitos. Esto se debe tener especialmente en cuenta en personas de edad avanzada, que pueden ser más susceptibles a estas complicaciones.

Enfermedad gastrointestinal grave

Tirzepatida no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluyendo gastroparesia grave, y se debe utilizar con precaución en estos pacientes.

Retinopatía diabética

Tirzepatida no se ha estudiado en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa que requiera un tratamiento agudo, retinopatía diabética proliferativa o edema macular diabético, y se debe utilizar con precaución en estos pacientes con una monitorización adecuada.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Tirzepatida retrasa el vaciado gástrico, y tiene el potencial de afectar a la tasa de absorción de medicamentos administrados de forma concomitante por vía oral. Este efecto, que se traduce en una disminución de la C_{max} y un retraso de la t_{max} , es más pronunciado en el momento del inicio del tratamiento con tirzepatida.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOUNJARO SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg/0,5 mL**

En base a los resultados de un estudio con paracetamol que se utilizó como medicamento modelo para evaluar el efecto de tirzepatida en el vaciado gástrico, no se espera que se requieran ajustes de dosis para la mayoría de los medicamentos orales administrados de forma concomitante. Sin embargo, se recomienda vigilar a los pacientes que toman medicamentos orales con un margen terapéutico estrecho (por ejemplo, warfarina, digoxina), especialmente en el momento del inicio del tratamiento con tirzepatida y tras el aumento de la dosis. Se debe considerar también el riesgo de un retraso del efecto para los medicamentos orales en los que es importante un inicio rápido del efecto.

Paracetamol

Tras una dosis única de tirzepatida 5 mg, la concentración plasmática máxima (C_{max}) de paracetamol se redujo en un 50 %, y la mediana (t_{max}) se retrasó 1 hora. El efecto de tirzepatida sobre la absorción oral de paracetamol depende de la dosis y del tiempo. A dosis bajas (0,5 y 1,5 mg), solo hubo un cambio menor en la exposición al paracetamol. Tras cuatro dosis semanales consecutivas de tirzepatida (5/5/8/10 mg), no se observó ningún efecto sobre la C_{max} y la t_{max} de paracetamol. La exposición global (AUC) no se vio afectada. No es necesario ajustar la dosis de paracetamol cuando se administra con tirzepatida.

Anticonceptivos orales

La administración de un anticonceptivo oral combinado (0,035 mg de etinilestradiol más 0,25 mg de norgestimato, un profármaco de la norelgestromina) junto con una dosis única de tirzepatida (5 mg) dio lugar a una reducción de la C_{max} del anticonceptivo oral y del área bajo la curva (AUC). La C_{max} del etinilestradiol se redujo en un 59 % y el AUC en un 20 %, con un retraso en la t_{max} de 4 horas. La C_{max} de norelgestromina se redujo en un 55 % y el AUC en un 23 % con un retraso en la t_{max} de 4,5 horas. La C_{max} de norgestimato se redujo en un 66 % y el AUC en un 20 % con un retraso en la t_{max} de 2,5 horas. Esta reducción de la exposición tras una dosis única de tirzepatida no se considera clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de dosis de anticonceptivos orales.

Fertilidad, embarazo y lactanciaMujeres en edad fértil

Se recomienda a las mujeres en edad fértil que usen anticonceptivos cuando estén en tratamiento con tirzepatida.

Embarazo

No hay datos o son limitados relativos al uso de tirzepatida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección *Datos preclínicos sobre seguridad*). No se recomienda el uso de tirzepatida durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Si una paciente se desea quedar embarazada o se queda embarazada, se debe suspender el tratamiento con tirzepatida. Se debe interrumpir el tratamiento con tirzepatida al menos 1 mes antes de un embarazo planificado debido a su larga semivida (ver sección *Propiedades farmacocinéticas*).

Lactancia

Se desconoce si tirzepatida se excreta en la leche materna. No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes.

Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o bien interrumpir/abstenerse del tratamiento con tirzepatida, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MOUNJARO SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg/0,5 mL

Fertilidad

Se desconoce el efecto de tirzepatida sobre la fertilidad en humanos.

Los estudios realizados en animales con tirzepatida no indicaron efectos perjudiciales directos respecto a la fertilidad (ver sección *Datos preclínicos sobre seguridad*).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de tirzepatida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Cuando se utilice tirzepatida en combinación con una sulfonilurea o una insulina, se debe advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen y utilizan máquinas (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En los 10 estudios fase 3 completados, 7925 pacientes fueron expuestos a tirzepatida sola o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron trastornos gastrointestinales y en su mayoría de gravedad leve o moderada. La incidencia de náuseas, diarrea y vómitos fue mayor durante el aumento de la dosis y disminuyó con el tiempo (ver secciones *Posología y modo de administración* y *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con los estudios clínicos se enumeran a continuación según la clasificación por órganos y sistemas y en orden de incidencia decreciente (muy frecuente: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$; muy raras: $< 1/10\ 000$). Dentro de cada grupo de incidencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia.

Tabla 10. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones de hipersensibilidad		Reacción anafiláctica [#] , Angioedema [#]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia ^{1*} cuando se usa con sulfonilurea o insulina	Hipoglucemia ^{1*} cuando se usa con metformina y SGLT2i, Disminución del apetito ¹	Hipoglucemia ^{1*} cuando se usa con metformina, Disminución del peso ¹	
Trastornos del sistema nervioso		Mareos ²	Disgeusia	
Trastornos vasculares		Hipotensión ²		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, Diarrea, Vómitos ³ , Dolor abdominal ³ , Estreñimiento ³	Dispepsia, Distensión abdominal, Eructos, Flatulencia, Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Colelitiasis, Colecistitis, Pancreatitis aguda	
Trastornos de la piel y del tejido		Pérdida de cabello ²		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MOUNJARO SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg/0,5 mL

subcutáneo				
Trastornos generales y alteraciones en la zona de administración		Fatiga [†] , Reacciones en la zona de inyección	Dolor en la zona de inyección	
Exploraciones complementarias		Aumento de la frecuencia cardíaca, Aumento de la lipasa, Aumento de la amilasa, Aumento de la calcitonina en sangre ⁴		

[#]Procedente de informes poscomercialización

^{*}El término hipoglucemia se define abajo.

[†]Fatiga incluye los términos fatiga, astenia, malestar y letargo.

¹ Reacción adversa que solo aplica a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

² Reacción adversa que aplica principalmente a pacientes con sobrepeso u obesidad, con o sin DMT2.

³ La frecuencia fue muy frecuente en los ensayos de control del peso, y frecuente en los ensayos de DMT2.

⁴ La frecuencia fue frecuente en los ensayos de control del peso, y poco frecuente en los ensayos de DMT2.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con tirzepatida en el conjunto de ensayos controlados de DMT2 placebo, a veces graves (por ejemplo, urticaria y eczema); se notificaron reacciones de hipersensibilidad en el 3,2 % de los pacientes tratados con tirzepatida en comparación con el 1,7 % de los pacientes tratados con placebo. Se han notificado casos de reacción anafiláctica y angioedema en raras ocasiones con el uso de tirzepatida una vez comercializado.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con tirzepatida en un conjunto de 3 ensayos de control del peso controlados con placebo en ocasiones graves (por ejemplo, erupción cutánea y dermatitis); se notificaron reacciones de hipersensibilidad en el 5,0 % de los pacientes tratados con tirzepatida en comparación con el 3,8 % de los pacientes tratados con placebo.

Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Estudios en diabetes tipo 2

La hipoglucemia clínicamente significativa (glucosa en sangre < 3,0 mmol/l (< 54 mg/dl)) o hipoglucemia grave (que requiere la asistencia de otra persona) se produjo en el 10 al 14 % de los pacientes (0,14 a 0,16 episodios/paciente-año) cuando se añadió tirzepatida a sulfonilurea y en el 14 al 19 % de los pacientes (0,43 a 0,64 episodios/paciente-año) cuando se añadió tirzepatida a insulina basal.

Cuando se utilizó tirzepatida en monoterapia o cuando se añadió a otros medicamentos antidiabéticos orales, la tasa de hipoglucemia clínicamente significativa fue de hasta 0,04 episodios/paciente-año (ver tabla 10 y secciones *Posología y modo de administración*, *Advertencias y precauciones especiales de uso* y *Propiedades farmacodinámicas*).

En los estudios clínicos fase 3, 10 pacientes (0,2 %) notificaron 12 episodios de hipoglucemia grave. De estos 10 pacientes, 5 (0,1 %) estaban en tratamiento con insulina glargina o sulfonilurea y notificaron 1 episodio cada uno.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOUNJARO SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg/0,5 mL***Estudio de control del peso*

En un estudio fase 3 de control del peso controlado con placebo en pacientes con DMT2, se notificó hipoglucemia (glucosa en sangre < 3,0 mmol/l (< 54 mg/dl)) en el 4,2 % de los pacientes tratados con tirzepatida frente al 1,3 % de los pacientes tratados con placebo. En este ensayo, los pacientes tratados con tirzepatida en combinación con un secretagogo de insulina (por ejemplo, sulfonilurea) tuvieron una mayor incidencia de hipoglucemia (10,3 %) en comparación con los pacientes tratados con tirzepatida que no tomaron sulfonilurea (2,1 %). No se notificaron episodios graves de hipoglucemia.

Reacciones adversas gastrointestinales

En los estudios fase 3 de DMT2 controlados con placebo, los trastornos gastrointestinales aumentaron de forma dependiente de la dosis para tirzepatida 5 mg (37,1 %), 10 mg (39,6 %) y 15 mg (43,6 %) en comparación con placebo (20,4 %). Para tirzepatida 5 mg, 10 mg y 15 mg frente al placebo, se produjeron náuseas en el 12,2 %, 15,4 % y 18,3 % frente al 4,3 % y diarrea en el 11,8 %, 13,3 % y 16,2 % frente al 8,9 %. Los acontecimientos gastrointestinales fueron en su mayoría de gravedad leve (74 %) o moderada (23,3 %). La incidencia de náuseas, vómitos y diarrea fue mayor durante el período de aumento de la dosis y disminuyó con el tiempo.

Un mayor número de pacientes en los grupos de tirzepatida 5 mg (3,0 %), 10 mg (5,4 %) y 15 mg (6,6 %), en comparación con el grupo de placebo (0,4 %), interrumpieron de forma permanente el tratamiento debido al acontecimiento gastrointestinal.

En un estudio fase 3 de control del peso controlado con placebo en pacientes sin DMT2, los trastornos gastrointestinales aumentaron para tirzepatida 5 mg (55,6 %), 10 mg (60,8 %) y 15 mg (59,2 %) en comparación con placebo (30,3 %). Se produjeron náuseas en el 24,6 %, 33,3 % y 31,0 % frente al 9,5 % y diarrea en el 18,7 %, 21,2 % y 23,0 % frente al 7,3 % para tirzepatida 5 mg, 10 mg y 15 mg respectivamente frente a placebo. Las reacciones adversas gastrointestinales fueron en su mayoría de gravedad leve (60,8 %) o moderada (34,6 %). La incidencia de náuseas, vómitos y diarrea fue mayor durante el período de aumento de la dosis y disminuyó con el tiempo.

Un mayor número de pacientes en los grupos de tirzepatida 5 mg (1,9 %), 10 mg (4,4 %) y 15 mg (4,1 %), en comparación con el grupo placebo (0,5 %), interrumpieron de forma permanente el tratamiento del estudio debido al acontecimiento gastrointestinal.

Acontecimientos relacionados con la vesícula biliar

En un conjunto de 3 estudios fase 3 en control del peso controlados con placebo, la incidencia global de colecistitis y colecistitis aguda fue del 0,6 % y 0,2 % para los pacientes tratados con tirzepatida y placebo, respectivamente.

En un conjunto de 3 estudios fase 3 en control del peso controlados con placebo, se notificó enfermedad aguda de la vesícula biliar en el 2,0 % de los pacientes tratados con tirzepatida y en el 1,6 % de los tratados con placebo. Estos episodios agudos de vesícula biliar se asociaron positivamente con la reducción de peso.

Inmunogenicidad

Se evaluó la presencia de anticuerpos antifármaco (ADA, por sus siglas en inglés) en 5025 pacientes tratados con tirzepatida en los ensayos clínicos fase 3 de DMT2. De ellos, el 51,1 % desarrollaron ADAs emergentes con el tratamiento (TE ADAs) durante el periodo con tratamiento. En el 38,3 % de los pacientes evaluados, los TE ADAs fueron persistentes (ADAs presentes en un periodo de 16 semanas o más). El 1,9 % y el 2,1 % presentaron anticuerpos neutralizantes contra la actividad de tirzepatida en los receptores del polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP) y del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), respectivamente, y el 0,9 % y el 0,4 % presentaron anticuerpos neutralizantes contra GIP y GLP-1 nativos, respectivamente. No hubo evidencia de un perfil farmacocinético alterado o de un impacto en la eficacia de tirzepatida asociado al desarrollo de ADAs.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOUNJARO SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg/0,5 mL**

En los 4 estudios fase 3 de control del peso se evaluó la presencia de anticuerpos antifármaco (ADA) en 3484 pacientes tratados con tirzepatida. De ellos, el 65,1 % desarrollaron ADAs emergentes con el tratamiento (TE) durante el periodo de tratamiento. En el 51,3% de los pacientes evaluados, los TE ADAs fueron persistentes (ADAs presentes en un periodo de 16 semanas o más). El 2,3 % y el 2,3 % presentaron anticuerpos neutralizantes contra la actividad de tirzepatida en los receptores del polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP) y del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), respectivamente, y el 0,7 % y el 0,1 % presentaron anticuerpos neutralizantes contra GIP y GLP-1 nativos, respectivamente.

Frecuencia cardíaca

En los estudios fase 3 controlados con placebo de DMT2, el tratamiento con tirzepatida produjo un aumento medio máximo de la frecuencia cardíaca de 3 a 5 latidos por minuto. En los pacientes tratados con placebo se produjo un aumento medio máximo de la frecuencia cardíaca de 1 latido por minuto.

El porcentaje de pacientes que tuvieron un cambio de la frecuencia cardíaca inicial de > 20 lpm durante 2 o más visitas consecutivas fue del 2,1 %, 3,8 % y 2,9 %, para tirzepatida 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente, en comparación con el 2,1 % para placebo.

Se observaron pequeños aumentos medios del intervalo PR con tirzepatida en comparación con placebo (aumento medio de 1,4 a 3,2 ms y disminución media de 1,4 mseg respectivamente). No se observaron diferencias en los acontecimientos emergentes del tratamiento en cuanto a los trastornos de arritmia y de la conducción cardíaca entre tirzepatida 5 mg, 10 mg, 15 mg y placebo (3,8 %, 2,1 %, 3,7 % y 3 % respectivamente).

En los 3 estudios fase 3 en control del peso controlados con placebo, el tratamiento con tirzepatida produjo un aumento medio de la frecuencia cardíaca de 3 latidos por minuto. No hubo un aumento medio de la frecuencia cardíaca en los pacientes tratados con placebo.

En un estudio de control del peso controlado con placebo en pacientes sin DMT2, el porcentaje de pacientes que presentaron un cambio en la frecuencia cardíaca inicial de > 20 lpm durante 2 o más visitas consecutivas fue del 2,4 %, 4,9 % y 6,3 %, para tirzepatida 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente, en comparación con el 1,2% para placebo.

Se observaron pequeños aumentos medios del intervalo PR con tirzepatida y placebo (aumento medio de 0,3 a 1,4 mseg y de 0,5 mseg respectivamente). No se observaron diferencias en los acontecimientos de arritmias y trastornos de la conducción cardíaca emergentes al tratamiento entre tirzepatida 5 mg, 10 mg, 15 mg y placebo (3,7 %, 3,3 %, 3,3 % y 3,6 % respectivamente).

Reacciones en la zona de inyección

En los estudios fase 3 controlados con placebo de DMT2, las reacciones en la zona de inyección aumentaron con tirzepatida (3,2 %) en comparación con placebo (0,4 %).

En 3 estudios fase 3 de control del peso controlados con placebo, las reacciones en el lugar de inyección aumentaron para tirzepatida (8,0%) en comparación con placebo (1,8 %).

En general, en estudios fase 3, los signos y síntomas más frecuentes de las reacciones en la zona de inyección fueron eritema y prurito. La gravedad máxima de las reacciones en la zona de inyección de los pacientes fue leve (91 %) o moderada (9 %). Ninguna reacción en la zona de inyección fue grave.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOUNJARO SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg/0,5 mL**Enzimas pancreáticas

En los estudios fase 3 controlados con placebo de DMT2, el tratamiento con tirzepatida dio lugar a un aumento medio de la amilasa pancreática del 33 % al 38 % respecto al valor inicial y de la lipasa del 31 % al 42 %. Los pacientes tratados con placebo experimentaron un aumento de la amilasa del 4 % respecto al valor inicial y no se observaron cambios en la lipasa.

En 3 estudios fase 3 de control del peso controlados con placebo, el tratamiento con tirzepatida produjo aumentos medios de la amilasa pancreática del 23 % y de la lipasa del 34 % respecto al valor inicial. Los pacientes tratados con placebo experimentaron un aumento de la amilasa del 1,8 % y de la lipasa del 5,7 % respecto al valor inicial.

En Perú: Los profesionales de salud deben reportar cualquier sospecha de reacciones adversas a través del área de farmacovigilancia de TECNOFARMA S.A. al teléfono 700-3000 o vía email: fvigilancia@tecnofarma.com.pe.

INCOMPATIBILIDADES

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

SOBREDOSIS

En caso de sobredosis, se debe iniciar tratamiento de soporte adecuado en función de los signos y síntomas clínicos del paciente. Los pacientes pueden experimentar reacciones adversas gastrointestinales, incluyendo náuseas. No existe un antídoto específico para la sobredosis de tirzepatida. Puede ser necesario un periodo prolongado de observación y tratamiento de estos síntomas, teniendo en cuenta la semivida de tirzepatida (aproximadamente 5 días).

CONSERVACIÓN

Conservar entre 2 °C y 8 °C.

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Mounjaro puede conservarse sin refrigeración hasta 21 días consecutivos a temperatura por debajo de 30°C, y después el vial se debe desechar.

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

PRESENTACIONES

Cajas de cartón conteniendo $\pm$ X vial de dosis única, como se indica a continuación:

Concentración total por volumen total
2,5 mg/0.5 mL
5 mg/0.5 mL
7,5 mg/0.5 mL
10 mg/0.5 mL
12,5 mg/0.5 mL
15 mg/0.5 mL

REF. MT2342000/24

REG. ISP F- 28427/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOUNJARO SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg/0,5 mL**

Puede que solamente estén comercializadas algunas presentaciones.

Fabricado por: BSP Pharmaceuticals SpA, Latina, Italia.

Acondicionado por: AndersonBrecon Inc., Illinois, EE.UU.

Lilly® , MOUNJARO® , son marcas comerciales propiedad de, o licenciadas por Eli Lilly and Company, sus subsidiarias o afiliadas.

Chile: Venta bajo receta simple. Importado por TECNOFARMA S.A., Av. Pedro de Valdivia 1215 - Piso 6, Providencia, Santiago, Chile, bajo licencia de Eli Lilly and Company, USA. Almacenado y distribuido por Novofarma Service S.A., Av. Víctor Uribe 2280, Quilicura, Santiago. Registro ISP N° X-XXXXXX (2,5 mg); X-XXXXXX (5,0 mg), X-XXXXXX (7,5 mg), X-XXXXXX (10,0 mg), X-XXXXXX (12,5 mg), X-XXXXXX 15,0 mg). Mayor información en www.ispch.cl.