

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Oservamed STAR

TIRZEPATIDA

Resumen de Propiedades

TIRZEPATIDA

A ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM

A10 DRUGS USED IN DIABETES

A10B BLOOD GLUCOSE LOWERING DRUGS, EXCL. INSULINS

A10BX Other blood glucose lowering drugs, excl. insulins

ATC code Name DDD U Adm.R Note

A10BX16 tirzepatide 1.4 mg P

Last updated: 2026-01-20

Antología farmacoterapéutica: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221685055/FT_1221685055.html

Vínculo EMA para ver el documento en formato PDF: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_es.pdf

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mounjaro 2,5 mg solución inyectable en pluma precargada

Mounjaro 5 mg solución inyectable en pluma precargada

Mounjaro 7,5 mg solución inyectable en pluma precargada

Mounjaro 10 mg solución inyectable en pluma precargada

Mounjaro 12,5 mg solución inyectable en pluma precargada

Mounjaro 15 mg solución inyectable en pluma precargada

Mounjaro 2,5 mg solución inyectable en vial

Mounjaro 5 mg solución inyectable en vial

Mounjaro 7,5 mg solución inyectable en vial

Mounjaro 10 mg solución inyectable en vial

Mounjaro 12,5 mg solución inyectable en vial

Mounjaro 15 mg solución inyectable en vial

Mounjaro 2,5 mg/dosis KwikPen solución inyectable en pluma precargada

Mounjaro 5 mg/dosis KwikPen solución inyectable en pluma precargada

Mounjaro 7,5 mg/dosis KwikPen solución inyectable en pluma precargada

Mounjaro 10 mg/dosis KwikPen solución inyectable en pluma precargada

Mounjaro 12,5 mg/dosis KwikPen solución inyectable en pluma precargada

Mounjaro 15 mg/dosis KwikPen solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Pluma precargada, dosis única

Mounjaro 2,5 mg solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 2,5 mg de tirzepatida en 0,5 ml de solución (5 mg/ml).

Mounjaro 5 mg solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 5 mg de tirzepatida en 0,5 ml de solución (10 mg/ml).

Mounjaro 7,5 mg solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 7,5 mg de tirzepatida en 0,5 ml de solución (15 mg/ml).

Mounjaro 10 mg solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 10 mg de tirzepatida en 0,5 ml de solución (20 mg/ml).

Mounjaro 12,5 mg solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 12,5 mg de tirzepatida en 0,5 ml de solución (25 mg/ml).

Mounjaro 15 mg solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 15 mg de tirzepatida en 0,5 ml de solución (30 mg/ml).

Vial, dosis única

Mounjaro 2,5 mg solución inyectable en vial

Cada vial contiene 2,5 mg de tirzepatida en 0,5 ml de solución (5 mg/ml).

Mounjaro 5 mg solución inyectable en vial

Cada vial contiene 5 mg de tirzepatida en 0,5 ml de solución (10 mg/ml).

Mounjaro 7,5 mg solución inyectable en vial

Cada vial contiene 7,5 mg de tirzepatida en 0,5 ml de solución (15 mg/ml).

Mounjaro 10 mg solución inyectable en vial

Cada vial contiene 10 mg de tirzepatida en 0,5 ml de solución (20 mg/ml).

Mounjaro 12,5 mg solución inyectable en vial

Cada vial contiene 12,5 mg de tirzepatida en 0,5 ml de solución (25 mg/ml).

Mounjaro 15 mg solución inyectable en vial

Cada vial contiene 15 mg de tirzepatida en 0,5 ml de solución (30 mg/ml).

Pluma precargada (KwikPen), multidosis

Mounjaro 2,5 mg/dosis KwikPen solución inyectable en pluma precargada

Cada dosis contiene 2,5 mg de tirzepatida en 0,6 ml de solución. Cada pluma precargada multidosis contiene 10 mg de tirzepatida en 2,4 ml (4,17 mg/ml). Cada pluma administra 4 dosis de 2,5 mg.

Mounjaro 5 mg/dosis KwikPen solución inyectable en pluma precargada

Cada dosis contiene 5 mg de tirzepatida en 0,6 ml de solución. Cada pluma precargada multidosis contiene 20 mg de tirzepatida

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Oservamed STAR

en 2,4 ml (8,33 mg/ml). Cada pluma administra 4 dosis de 5 mg.

Mounjaro 7,5 mg/dosis KwikPen solución inyectable en pluma precargada

Cada dosis contiene 7,5 mg de tirzepatida en 0,6 ml de solución. Cada pluma precargada multidosis contiene 30 mg de tirzepatida en 2,4 ml (12,5 mg/ml). Cada pluma administra 4 dosis de 7,5 mg.

Mounjaro 10 mg/dosis KwikPen solución inyectable en pluma precargada

Cada dosis contiene 10 mg de tirzepatida en 0,6 ml de solución. Cada pluma precargada multidosis contiene 40 mg de tirzepatida en 2,4 ml (16,7 mg/ml). Cada pluma administra 4 dosis de 10 mg.

Mounjaro 12,5 mg/dosis KwikPen solución inyectable en pluma precargada

Cada dosis contiene 12,5 mg de tirzepatida en 0,6 ml de solución. Cada pluma precargada multidosis contiene 50 mg de tirzepatida en 2,4 ml (20,8 mg/ml). Cada pluma administra 4 dosis de 12,5 mg.

Mounjaro 15 mg/dosis KwikPen solución inyectable en pluma precargada

Cada dosis contiene 15 mg de tirzepatida en 0,6 ml de solución. Cada pluma precargada multidosis contiene 60 mg de tirzepatida en 2,4 ml (25 mg/ml). Cada pluma administra 4 dosis de 15 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución transparente, incolora a ligeramente amarilla.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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 4.4, 4.5 y 5.1.

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

≥ 30 kg/m² (obesidad) o

≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² (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).

Para consultar los resultados de los ensayos respecto a la apnea obstructiva del sueño (AOS), ver sección 5.1.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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 4.4 y 4.8).

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 5.1 y 5.2).

Solo se dispone de datos muy limitados en pacientes de ≥ 85 años de edad.

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 5.2).

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 5.2).

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.

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Observamed STAR

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.

Vial

Los pacientes y sus cuidadores deben recibir formación sobre la técnica de inyección subcutánea antes de administrar Mounjaro. Para más información, ver sección 6.6 antes de la administración.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 4.8).

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 4.2 y 4.8).

Efectos gastrointestinales

Tirzepatida se ha asociado a reacciones adversas gastrointestinales, que incluyen náuseas, vómitos y diarrea (ver sección 4.8). 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.

Aspiración en asociación con anestesia general o sedación profunda

Se han notificado casos de aspiración pulmonar en pacientes que recibieron agonistas de receptores GLP-1 sometidos a anestesia general o sedación profunda. Por consiguiente, debe considerarse el aumento del riesgo de contenido gástrico residual debido al retraso en el vaciado gástrico (ver sección 4.8) antes de realizar los procedimientos con anestesia general o sedación profunda.

Contenido de sodio

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

Alcohol bencílico

Este medicamento contiene 5,4 mg de alcohol bencílico en cada dosis de 0,6 ml de Mounjaro KwikPen.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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.

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

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Observamed STAR

tmax de 4 horas. La Cmax de norelgestromina se redujo en un 55 % y el AUC en un 23 % con un retraso en la tmax de 4,5 horas. La Cmax de norgestimato se redujo en un 66 % y el AUC en un 20 % con un retraso en la tmax 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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres 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 5.3). 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 5.2).

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.

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 5.3).

4.7. 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 4.4).

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los 12 estudios fase 3 completados, 8 158 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 4.2 y 4.4).

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 1. Reacciones adversas

Ver https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221685055/FT_1221685055.html

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con tirzepatida en el conjunto de ensayos de DMT2 controlados con 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 y de 2 ensayos controlados con placebo de AOS, en ocasiones graves (por ejemplo, erupción cutánea y dermatitis); se notificaron reacciones de hipersensibilidad en el 3,0 - 5,0 % de los pacientes tratados con tirzepatida en comparación con el 2,1 - 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 1 y secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

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.

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

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Observamed STAR

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 y de 2 estudios fase 3 de AOS controlados con placebo, se notificó enfermedad aguda de la vesícula biliar hasta en el 2,0 % de los pacientes tratados con tirzepatida y hasta en el 1,6 % de los tratados con placebo.

En los estudios fase 3 en control del peso, estos episodios agudos de vesícula biliar se asociaron positivamente con la reducción de peso.

Inmunogenicidad

No hubo evidencia de un perfil farmacocinético alterado o un impacto en la eficacia de tirzepatida asociado con el desarrollo de anticuerpos antifármacos (ADA, por sus siglas en inglés) o anticuerpos neutralizantes.

Se evaluó la presencia de ADA, en 5 025 pacientes tratados con tirzepatida en los ensayos clínicos fase 3 de DMT2. De ellos, el 51,1 % desarrollaron ADA emergentes con el tratamiento (TE ADA) durante el periodo con tratamiento. En el 38,3 % de los pacientes evaluados, los TE ADA fueron persistentes (es decir, TE ADA presente 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 nativo y GLP-1 nativo, respectivamente.

En los 4 estudios fase 3 de control del peso y en los 2 estudios fase 3 de AOS se evaluó la presencia de ADAs en 3 710 pacientes tratados con tirzepatida. De ellos, el 60,6 - 65,1 % desarrollaron TE ADA durante el periodo de tratamiento. En el 46,5 - 51,3 % de los pacientes evaluados, los TE ADA fueron persistentes. Hasta el 2,3 % y el 2,3 % presentaron anticuerpos neutralizantes contra la actividad de tirzepatida en los receptores GIP y GLP-1, respectivamente, y hasta el 0,7 % y el 0,1 % presentaron anticuerpos neutralizantes contra GIP nativo y GLP-1 nativo, 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 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 y en 2 estudios fase 3 de AOS controlados con placebo, las reacciones en el lugar de inyección aumentaron para tirzepatida (8,0 - 8,6 %) en comparación con placebo (1,8 - 2,6 %).

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.

Enzimas pancreáticas

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Observamed STAR

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 y en 2 estudios fase 3 de AOS controlados con placebo, el tratamiento con tirzepatida produjo aumentos medios de la amilasa pancreática del 23 – 24,6 % y de la lipasa del 34 - 39 % respecto al valor inicial. Los pacientes tratados con placebo experimentaron un aumento de la amilasa del 0,7 - 1,8 % y de la lipasa del 3,5 - 5,7 % respecto al valor inicial.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. 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).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos utilizados en diabetes, fármacos hipoglucemiantes, excluyendo insulinas, código ATC: A10BX16

Mecanismo de acción

Tirzepatida es un agonista de acción prolongada de los receptores 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.

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 a -5) que evaluaron el control glucémico como objetivo principal. En los estudios participaron 6 263 pacientes con diabetes tipo 2

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Observamed STAR

(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.

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 2. SURPASS-1: Resultados en la semana 40

Ver https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221685055/FT_1221685055.html

Figura 1. Media de HbA1c (%) y media de peso corporal (kg) desde el inicio hasta la semana 40

Ver https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221685055/FT_1221685055.html

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 3. SURPASS-2: Resultados en la semana 40

Ver https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221685055/FT_1221685055.html

Figura 2. Media de HbA1c (%) y media de peso corporal (kg) desde el inicio hasta la semana 40

Ver https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221685055/FT_1221685055.html

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 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 4. SURPASS-3: Resultados en la semana 52

Ver https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221685055/FT_1221685055.html

Figura 3. Media de HbA1c (%) y media de peso corporal (kg) desde el inicio hasta la semana 52

Ver https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221685055/FT_1221685055.html

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 euglicémico 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.

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 5. SURPASS-4: Resultados en la semana 52

Ver https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221685055/FT_1221685055.html

Figura 3. Media de HbA1c (%) y media de peso corporal (kg) desde el inicio hasta la semana 52

Ver https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221685055/FT_1221685055.html

Figura 4. Media de HbA1c (%) y media de peso corporal (kg) desde el inicio hasta la semana 52

Ver https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221685055/FT_1221685055.html

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 6. SURPASS-5: Resultados en la semana 40

Ver https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221685055/FT_1221685055.html

Figura 5. Media de HbA1c (%) y media de peso corporal (kg) desde el inicio hasta la semana 40

Ver https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221685055/FT_1221685055.html

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 ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), o sobrepeso ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$) 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 sin diabetes mellitus tipo 2. Un total de 3 900 pacientes adultos (2 518 a aleatorizados a tirzepatida) fueron incluidos en estos estudios.

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 $\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ en cinco estudios aleatorizados fase 3 (SURPASS-1 a -5). En estos estudios se incluyó a un total de 6 330 pacientes con $\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ (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 ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) 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, 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/m².

Tabla 7. SURMOUNT-1: Resultados en la semana 72

Ver https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221685055/FT_1221685055.html

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

Ver https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221685055/FT_1221685055.html

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 antihiperlipucemiantes 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 kg/m².

Tabla 8. SURMOUNT-2: Resultados en la semana 72

Ver https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221685055/FT_1221685055.html

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

Ver https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221685055/FT_1221685055.html

En SURMOUNT-2, las dosis combinadas de tirzepatida de 10 mg y 15 mg condujeron a una mejora significativa en comparación

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Observamed STAR

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 ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) 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, 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 kg/m².

Tabla 9. SURMOUNT-3: Resultados en la semana 72

Ver https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221685055/FT_1221685055.html

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

Ver https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221685055/FT_1221685055.html

SURMOUNT-4

En un estudio de 88 semanas, 783 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, 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 kg/m². 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 kg/m².

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 10 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).

Tabla 10. SURMOUNT-4: Resultados en la semana 88

Ver https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221685055/FT_1221685055.html

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

Ver https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221685055/FT_1221685055.html

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 periodo 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 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 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).

Apnea obstructiva del sueño

La eficacia y seguridad de tirzepatida para el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño (AOS) de moderada a grave (IAH > 15), en combinación con dieta y ejercicio, en pacientes con obesidad se evaluaron en dos estudios aleatorizados fase 3, doble ciego y controlados con placebo (SURMOUNT-OSA, Estudio 1 y Estudio 2). En estos estudios se incluyeron 469 pacientes adultos con AOS de moderada a grave y obesidad (234 aleatorizados al azar al tratamiento con tirzepatida). Se excluyeron los pacientes con DM2. En el Estudio 1 se incluyeron pacientes que no podían o no querían usar el tratamiento de presión positiva en las vías respiratorias (PAP). En el estudio 2 se incluyeron pacientes con tratamiento con PAP. El Estudio 2 no permite ninguna conclusión sobre un posible beneficio adicional de tirzepatida además del tratamiento con PAP, ya que el uso de PAP se suspendió 7 días antes de la medición del objetivo. Todos los pacientes fueron tratados con la dosis máxima tolerada (DMT; 10 mg o 15 mg) de tirzepatida o placebo, una vez por semana durante 52 semanas.

En ambos estudios, el tratamiento con tirzepatida demostró una reducción estadísticamente significativa y clínicamente relevante en el índice de apnea-hipopnea (IAH) en comparación con placebo (ver tabla 11). Entre los pacientes tratados con tirzepatida, una mayor proporción de pacientes logró una reducción de al menos el 50 % del IAH en comparación con placebo.

SURMOUNT-OSA, Estudio 1 y Estudio 2

En dos estudios doble ciego controlados con placebo de 52 semanas de duración, 469 pacientes adultos con AOS de moderada a

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia

Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Observamed STAR

grave y obesidad fueron aleatorizados a tirzepatida DMT de 10 mg o 15 mg una vez a la semana, o a placebo, una vez a la semana. En el Estudio 1, los pacientes tenían una edad media de 48 años, el 33 % eran mujeres, el 35 % tenían AOS moderada, el 63 % tenían AOS grave, el 65 % prediabetes, el 76 % hipertensión, el 10 % trastornos cardíacos y el 81 % dislipidemia. Los pacientes tenían una media de 10,5 en la escala de somnolencia de Epworth (ESS). En el Estudio 2 los pacientes tenían una edad media de 52 años, el 28 % eran mujeres, el 31 % presentaban AOS moderada, el 68 % AOS grave, el 57 % prediabetes, el 77 % hipertensión, el 11 % trastornos cardíacos y el 84 % dislipidemia. Los pacientes presentaron una ESS media de 10,0.

Tabla 11. SURMOUNT-OSA, Estudio 1 y Estudio 2: Resultados en la semana 52

Ver https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221685055/FT_1221685055.html

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.

En dos estudios fase 3 controlados con placebo para AOS con análisis de seguridad agrupados, el tratamiento con tirzepatida dio lugar a una disminución media de la presión arterial sistólica y diastólica de 9,0 mmHg y 3,8 mmHg, respectivamente, en la semana 52. Hubo una disminución media de la presión arterial sistólica y diastólica de 2,5 mmHg y 1,0 mmHg, respectivamente, en los pacientes tratados con placebo en la semana 52.

Otra información

Glucemia 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.

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

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Oservamed STAR

presencia o ausencia de prediabetes.

La eficacia de tirzepatida para el tratamiento de la AOS de moderada a grave en pacientes con obesidad no se vio afectada por la edad, el sexo, la etnia, el IMC basal o la gravedad inicial de la AOS.

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 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2. 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 %.

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 especiales

Edad, 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.

Ver https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221685055/FT_1221685055.html

Ver más en el siguiente campo

Actas relevantes de Comisión Revisora de Medicamentos del INVIMA sobre este Principio Activo. Notas Farmacovigilanc

Viene del campo anterior. Antología farmacoterapéutica: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221685055/FT_1221685055.html

5.3. 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.

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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Oservamed STAR

6.1. Lista de excipientes

Pluma precargada, dosis única; vial, dosis única
Hidrógeno fosfato disódico heptahidratado (E339)
Cloruro de sodio
Ácido clorhídrico concentrado (para ajustar el pH)
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)
Agua para preparaciones inyectables
Pluma precargada (KwikPen), multidosis
Hidrógeno fosfato disódico heptahidratado (E339)
Alcohol bencílico (E1519)
Glicerol
Fenol
Cloruro de sodio

Ácido clorhídrico concentrado (para ajustar el pH)
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

Pluma precargada, dosis única; vial, dosis única
Antes del primer uso

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

Pluma precargada (KwikPen), multidosis

Antes del primer uso

2 años

Tras la primera apertura

30 días. Conservar sin refrigerar a temperatura ambiente por debajo de 30 °C. KwikPen precargado se debe desechar 30 días después del primer uso.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Pluma precargada, dosis única; vial, dosis única

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Pluma precargada (KwikPen), multidosis

Para las condiciones de conservación después del primer uso del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Pluma precargada, dosis única

Jeringa de vidrio insertada en una pluma precargada desechable.

La pluma precargada tiene una aguja oculta que se introducirá automáticamente en la piel cuando se pulse el botón de inyección.

Cada pluma precargada contiene 0,5 ml de solución.

Envases de 2 plumas precargadas, 4 plumas precargadas y envase múltiple de 12 plumas precargadas (3 envases de 4). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Vial, dosis única

Vial de vidrio transparente con tapón hermético.

Cada vial contiene 0,5 ml de solución.

Envases de 1 vial, 4 viales, 12 viales, envase múltiple que contiene 4 viales (4 envases de 1) o envase múltiple que contiene 12 viales (12 envases de 1). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Pluma precargada (KwikPen), multidosis

Cartucho de vidrio transparente encapsulado en una pluma precargada multidosis.

Cada KwikPen precargado contiene 2,4 ml de solución inyectable (4 dosis de 0,6 ml). Cada pluma tiene un volumen sobrante para el purgado. Sin embargo, si se intenta inyectar el medicamento sobrante, se obtendrá una dosis incompleta aunque la pluma todavía contenga medicamento. Las agujas no están incluidas.

Envases de 1 y 3 KwikPens precargados. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de uso

Inspeccione visualmente Mounjaro antes de usarlo y deséchelo si presenta partículas o decoloración.

No se debe utilizar Mounjaro si ha sido congelado.

Pluma precargada, dosis única

La pluma precargada es para un solo uso.

Se deben seguir cuidadosamente las instrucciones para usar la pluma incluidas en el prospecto.

Vial, dosis única

El vial es de un solo uso.

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

Pluma precargada (KwikPen), multidosis

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andia Rey STAR y Dr. Oscar Andia Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Oservamed STAR

KwikPen precargado es para múltiples usos. Cada KwikPen contiene 4 dosis. Deseche la pluma después de 4 dosis semanales. Se deben seguir cuidadosamente las instrucciones de uso de KwikPen, 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Países Bajos.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1685/001

EU/1/22/1685/002

EU/1/22/1685/003

EU/1/22/1685/004

EU/1/22/1685/005

EU/1/22/1685/006

EU/1/22/1685/007

EU/1/22/1685/008

EU/1/22/1685/009

EU/1/22/1685/010

EU/1/22/1685/011

EU/1/22/1685/012

EU/1/22/1685/013

EU/1/22/1685/014

EU/1/22/1685/015

EU/1/22/1685/016

EU/1/22/1685/017

EU/1/22/1685/018

EU/1/22/1685/019

EU/1/22/1685/020

EU/1/22/1685/021

EU/1/22/1685/022

EU/1/22/1685/023

EU/1/22/1685/024

EU/1/22/1685/025

EU/1/22/1685/026

EU/1/22/1685/027

EU/1/22/1685/028

EU/1/22/1685/029

EU/1/22/1685/030

EU/1/22/1685/031

EU/1/22/1685/032

EU/1/22/1685/033

EU/1/22/1685/034

EU/1/22/1685/035

EU/1/22/1685/036

EU/1/22/1685/037

EU/1/22/1685/038

EU/1/22/1685/039

EU/1/22/1685/040

EU/1/22/1685/041

EU/1/22/1685/042

EU/1/22/1685/043

EU/1/22/1685/044

EU/1/22/1685/045

EU/1/22/1685/046

EU/1/22/1685/047

EU/1/22/1685/048

EU/1/22/1685/049

EU/1/22/1685/050

EU/1/22/1685/051

EU/1/22/1685/052

EU/1/22/1685/053

EU/1/22/1685/054

EU/1/22/1685/055

EU/1/22/1685/056

EU/1/22/1685/057

EU/1/22/1685/058

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Observamed STAR

EU/1/22/1685/059

EU/1/22/1685/060

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15/septiembre/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Antología farmacoterapéutica: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221685055/FT_1221685055.html

3.1.1.3. MOUNJARO® (TIRZEPATIDA) 2.5 mg

Expediente : 20232195

Radicado : 20221138249

Fecha : 8/07/2022

Interesado : ELI LILLY AND COMPANY

Composición:

Cada 0.5 ml contiene 2.5 mg de Tirzepatida

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

MOUNJARO® está indicado como un complemento a la dieta y actividad física para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Contraindicaciones:

MOUNJARO® está contraindicado en pacientes con:

- Antecedentes personales o familiares de carcinoma tiroideo medular (MTC) o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2).
- Hipersensibilidad sería conocida a tirzepatida o a cualquiera de los excipientes en MOUNJARO®.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de tumores de las células C tiroideas

En ratas de ambos sexos, tirzepatida ocasionó un aumento en la incidencia de tumores de las células C tiroideas (adenomas y carcinomas) dependiente de la dosis y de la duración del tratamiento en estudio de 2 años en las exposiciones al plasma relacionadas clínicamente. No se conoce si MOUNJARO® ocasiona los tumores de las células C tiroideas, incluido el carcinoma tiroideo medular (MTC) en humanos, ya que no se ha determinado la pertinencia en humanos de los tumores de células C tiroideas inducidos por tirzepatida en roedores.

MOUNJARO® está contraindicado en pacientes con antecedentes personales o familiares de MTC o pacientes con MEN 2.

Aconseje a los pacientes sobre los riesgos de MTC con el uso de MOUNJARO® e infórmeles de los síntomas de los tumores tiroideos (p. ej., una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera continua).

El monitoreo rutinario de la calcitonina sérica o el ultrasonido de la tiroides tiene un valor incierto para la detección temprana del MTC en pacientes tratados con MOUNJARO®.

Dicho monitoreo puede aumentar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba para la calcitonina sérica y una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Los valores significativamente elevados de calcitonina sérica pueden indicar MTC y los pacientes con MTC tienen, por lo general, valores de calcitonina > 50 ng/L. Si se mide la calcitonina sérica y se encuentra que está elevada, el paciente debe examinarse más a fondo. Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o en las imágenes del cuello también deben examinarse más a fondo. Ver más en https://www.invima.gov.co/invima_website/static/attachments/medicamentos_sala_especializada_medicamentos_sintesis/ACTA_20No_2003_20DE_202023_20SEMNNIMB_20Segunda_20parte.pdf

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado allega información preclínica y clínica, la información del programa de desarrollo clínico global SURPASS para tirzepatida comenzó a finales del 2018 e incluyó cinco ensayos de registro global y dos ensayos regionales en Japón. Estos estudios se realizaron en un período de 40 a 52 semanas y evaluaron la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg, 10 mg y 15 mg. Estos pacientes habían padecido diabetes por un promedio de 5 a 13 años.

SURPASS-1 fue un estudio de 40 semanas que comparó la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg (N=121), 10 mg (N=121) y 15 mg (N=120) como monoterapia con placebo (N=113) en adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente solo con dieta y ejercicio. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 7,9%, tirzepatida redujo la HbA1c de los participantes en un promedio de 1,8% (5 mg) y 1,7% (10 mg y 15 mg) comparado con el resultado del 0,1% del placebo. En un objetivo secundario clave, a partir de un punto de referencia de peso de 85,7 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 6,3 kg (5 mg), 6,8 kg (10 mg) y 7,7 kg (15 mg) al compararlo con el resultado de 0,9 kg del placebo.2,3

• SURPASS-2 fue un estudio de 40 semanas que comparó la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg (N=470), 10 mg (N=469) y 15 mg (N=469) con semaglutida inyectable de 1 mg (N=468) en adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente con ≥1500 mg por día de metformina solamente. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 8,3%, tirzepatida redujo la HbA1c de los participantes en un promedio de 2,0% (5 mg), 2,2%* (10 mg) y 2,3% (15 mg) al compararlo con el resultado de 1,9% de semaglutida. En un objetivo secundario clave, a partir de un punto de referencia de peso de 94 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 7,7 kg (5 mg), 9,5 kg* (10 mg) y 11,3 kg* (15 mg) al compararlo con el resultado de 5,8 kg de semaglutida.4,5

• SURPASS-3 estudio de 52 semanas que comparó la eficacia de tirzepatida de 5 mg (N=358), 10 mg (N=360) y 15 mg (N=358) con insulina degludec titulada (N=359) en adultos con diabetes tipo 2 tratados con metformina con o sin un inhibidor SGLT2. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 8,2%, tirzepatida redujo la HbA1c de los participantes en un promedio de 1,9% (5

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Observamed STAR

mg), 2,0%* (10 mg) y 2,1%* (15 mg) al compararlo con el resultado de 1,3% de la insulina degludec. A partir de un punto de referencia de peso de 94,3 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 6,8 kg (5 mg), 9,5 kg (10 mg) y 11,3 kg (15 mg) al compararlo con un aumento de 1,8 kg con insulina degludec.

- SURPASS-4 un estudio de 104 semanas que comparó la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg (N=328), 10 mg (N=326) y 15 mg (N=337) con insulina glargina (N=998) en adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente, con un mínimo de uno y un máximo de tres medicamentos antihiper glucémicos orales (metformina, sulfonilureas o - 4 - inhibidores SGLT-2), que presentaban un mayor riesgo

cardiovascular (CV). El objetivo primario clave se midió a las 52 semanas. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 8,5%, tirzepatida redujo la HbA1c promedio de los participantes en un 2,1% (5 mg), 2,3% (10 mg) y 2,4% (15 mg) al compararlo con el resultado de 1,4% de insulina glargina. A partir de un punto de referencia de peso de 90,2 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 6,3 kg (5 mg), 9 kg (10 mg) y 10,4 kg (15 mg) al compararlo con un aumento de 1,81 kg con la insulina glargina.

- SURPASS-5 fue un estudio de 40 semanas que comparó la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg (N=116), 10 mg (N=118) y 15 mg (N=118) con placebo (N=119) en adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente que ya se estaban tratados con insulina glargina, con o sin metformina. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 8,3%, tirzepatida redujo la HbA1c de los participantes en un promedio de 2,1% (5 mg), 2,4% (10 mg) y 2,3% (15 mg) al compararlo con el resultado de 0,9% del placebo. A partir de un punto de referencia de peso de 95,2 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 5,4 kg (5 mg), 7,7 kg (10 mg) y 8,6 kg (15 mg) al compararlo con un aumento de 1,81 kg con placebo.

No se dispone aún información sobre potenciales riesgos del producto de la referencia a nivel de sistemas como cardiovascular y renal.

Por lo anterior la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición:

Cada 0.5 ml contiene 2.5 mg de Tirzepatida

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

"Diabetes mellitus tipo 2

- Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:

1. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glicémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina.

2. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en quienes metformina está contraindicada o no se tolera.

Contraindicaciones:

MOUNJARO® está contraindicado en pacientes con:

- Antecedentes personales o familiares de carcinoma tiroideo medular (MTC) o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2).

- Hipersensibilidad seria conocida a tirzepatida o a cualquiera de los excipientes en MOUNJARO®.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de tumores de las células C tiroideas

En ratas de ambos sexos, tirzepatida ocasionó un aumento en la incidencia de tumores de las células C tiroideas (adenomas y carcinomas) dependiente de la dosis y de la duración del tratamiento en estudio de 2 años en las exposiciones al plasma relacionadas clínicamente. No se conoce si MOUNJARO® ocasiona los tumores de las células C tiroideas, incluido el carcinoma tiroideo medular (MTC) en humanos, ya

que no se ha determinado la pertinencia en humanos de los tumores de células C tiroideas inducidos por tirzepatida en roedores.

MOUNJARO® está contraindicado en pacientes con antecedentes personales o familiares de MTC o pacientes con MEN 2.

Aconseje a los pacientes sobre los riesgos de MTC con el uso de MOUNJARO® e infórmeles de los síntomas de los tumores tiroideos (p. ej., una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera continua).

El monitoreo rutinario de la calcitonina sérica o el ultrasonido de la tiroides tiene un valor incierto para la detección temprana del MTC en pacientes tratados con MOUNJARO®. Dicho monitoreo puede aumentar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba para la calcitonina sérica y una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Los valores significativamente elevados de calcitonina sérica pueden indicar MTC y los pacientes con MTC tienen, por lo general, valores de calcitonina > 50 ng/L. Si se mide la calcitonina sérica y se encuentra que está elevada, el paciente debe examinarse más a fondo. Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o en las imágenes del cuello también deben examinarse más a fondo.

Pancreatitis

En estudios clínicos, se confirmaron 14 eventos de pancreatitis aguda por la adjudicación en 13 pacientes tratados con MOUNJARO® (0.23 pacientes por 100 años de exposición) frente a 3 eventos en pacientes tratados con el comparador (0.11 pacientes por 100 años de exposición).

Después de iniciar MOUNJARO®, observe atentamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de pancreatitis (como el dolor abdominal severo continuo, que en ocasiones se irradia a la espalda y que puede o no estar acompañado de vómitos). Si se sospecha pancreatitis, debe interrumpirse MOUNJARO® e iniciar la gestión adecuada. Si se confirma, no debe reiniciarse MOUNJARO®. MOUNJARO® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes anteriores de pancreatitis. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen un riesgo más alto de desarrollar pancreatitis con MOUNJARO®.

En pacientes tratados con agonistas de los receptores del GLP-1, se ha observado pancreatitis aguda, incluida la necrotizante o la hemorrágica mortal y no mortal.

Hipoglucemia con el uso simultáneo de secretagogos de insulina o insulina

Los pacientes que reciben MOUNJARO® en combinación con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) o insulina pueden tener un aumento en el riesgo de hipoglucemia, incluida la hipoglucemia grave.

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Oservamed STAR

El riesgo de hipoglucemia puede disminuirse mediante la reducción de la dosis de sulfonilurea (u otro secretagogo de insulina administrado de forma simultánea) o insulina. Informe a los pacientes que utilizan estos medicamentos simultáneos de los riesgos de hipoglucemia y enséñeles los signos y síntomas de la hipoglucemia.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con MONJAURO en ensayos clínicos, en ocasiones graves (p. ej., urticaria y eccema). Si se presentan reacciones de hipersensibilidad, interrumpa el uso de MOUNJARO®; trate de inmediato según las normas asistenciales y monitoree hasta que se resuelvan los signos y síntomas.

No usar en pacientes con una reacción seria de hipersensibilidad anterior a tirzepatida o a cualquiera de los excipientes en MOUNJARO® [ver sección de contraindicaciones].

Se han reportado casos de anafilaxia y angioedema con agonistas de los receptores del GLP-1. Use con precaución en pacientes con antecedentes de angioedema o anafilaxia con los agonistas de los receptores del GLP-1 porque se desconoce si dichos pacientes puedan estar predispuestos a estas reacciones con MOUNJARO®.

Lesión renal aguda

MONJAURO se ha asociado con reacciones gastrointestinales adversas, que incluyen náuseas, vómito y diarrea [ver sección de reacciones adversas]. Estos eventos pueden conducir a la deshidratación, lo que puede ocasionar un deterioro en la función renal que incluye la lesión renal aguda.

Ha habido reportes posteriores a la comercialización de lesión renal aguda y empeoramiento de la falla renal crónica sobre pacientes tratados con agonistas de los receptores del GLP-1, que puede necesitar en ocasiones, hemodiálisis. Algunos de estos eventos se han reportado en pacientes sin una nefropatía preexistente conocida. La mayoría de los eventos reportados ocurrieron en pacientes que

presentaron náuseas, vómito, diarrea o deshidratación. Monitoree la función renal cuando se inicie o se aumente de forma escalonada la dosis de MOUNJARO en pacientes con insuficiencia renal que reporten reacciones gastrointestinales adversas graves.

Uso en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave

MOUNJAURO no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, como la gastroparesia grave y, por lo tanto, no se recomienda en estos pacientes. El uso de MOUNJARO® se ha asociado con reacciones gastrointestinales.

Efectos gastrointestinales

Tirzepatida se ha asociado a reacciones adversas gastrointestinales, que incluyen náuseas, vómitos y diarrea. 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.

Complicaciones de retinopatía diabética en pacientes con antecedentes de retinopatía diabética

La rápida mejora en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética.

MOUNJARO® no se ha estudiado en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa que requieran terapia aguda, retinopatía diabética proliferativa o edema macular diabético. Los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética deben monitorearse para la progresión de la retinopatía diabética.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación o en otro sitio en la información para prescribir:

- Riesgo de tumores de las células C tiroideas.
- Pancreatitis
- Hipoglucemia con el uso simultáneo de secretagogos de insulina o insulina
- Hipersensibilidad
- Lesión renal aguda
- Enfermedad gastrointestinal grave
- Complicaciones de retinopatía diabética.

Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de los estudios clínicos para otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Grupo de estudios comparativos con placebo

Los datos en la tabla 1 se derivan de 2 estudios comparativos con placebo (1 estudio de monoterapia y 1 estudio en combinación con insulina basal con o sin metformina) en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. Estos datos reflejan la exposición de 718 pacientes a MONJAURO y una media de duración de la exposición a MONJAURO de 36.6 semanas. En los grupos de tratamiento, la media de la edad de los pacientes era de 58 años, el 4 % tenía 75 años o más y el 54 % eran hombres. La población era 57 % blanca, 3 % negra o afroamericana y 27 % asiática, 25 % se identificó como hispanos o latinos. En la visita basal, los pacientes tuvieron diabetes mellitus tipo 2 durante un promedio de 9.1 años y una media de la HbA1c del 8.1 %. Según lo evaluado en el examen oftalmoscópico en la línea de base, el 13 % de la población tenía retinopatía. En la visita basal, el eGFR era de ≥ 90 mL/min/1.73 m² en el 53%, 60 a 90 mL/min/1.73 m² en el 39%, 45 a 60 mL/min/1.73 m² en el 7% y 30 a 45 mL/min/1.73 m² en el 1% de los pacientes.

Grupo de estudios clínicos

La presencia de reacciones adversas también se evaluó en un gran grupo de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en 7 estudios clínicos, que incluyen dos estudios en pacientes japoneses que evaluaron el uso de MOUNJARO® como monoterapia y tratamiento complementario a los medicamentos orales o insulina. En este grupo, se trató un total de 5119

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Observamed STAR

pacientes con diabetes

mellitus tipo 2 con MONJAURO para una media de duración de 48.1 semanas. En los grupos de tratamiento, la media de la edad de los pacientes era de 58 años, el 4 % tenía 75 años o más y el 58 % eran hombres. La población era 65 % blanca, 3 % negra o afroamericana y 24 % asiática, 38 % se identificó como hispanos o latinos. En la visita basal, los pacientes tuvieron diabetes mellitus tipo 2 durante un promedio de 6.9 años y una media de la HbA1c del 8.3 %. Según lo evaluado en el examen oftalmoscópico en la visita basal, el 15 % de la población tenía retinopatía. En la visita basal, el eGFR era de ≥ 90 mL/min/1.73 m² en el 52%, 60 a 90 mL/min/1.73 m² en el 40%, 45 a 60 mL/min/1.73 m² en el 6% y 30 a 45 mL/min/1.73 m² en el 1% de los pacientes.

Reacciones adversas frecuentes

La tabla 1 muestra las reacciones adversas frecuentes, excepto hipoglucemia, asociadas con el uso de MOUNJARO® en el grupo de estudios comparativos con placebo. Estas reacciones adversas se presentaron de forma más frecuente con MOUNJARO® que con el placebo y se presentaron en al menos el 5 % de los pacientes tratados con MOUNJARO®.

Tabla 1: Reacciones adversas en el grupo de estudios comparativos con placebo reportadas en ≥ 5 % de los pacientes adultos tratados con MOUNJARO® con diabetes mellitus tipo 2

Ver

https://www.invima.gov.co/invima_website/static/attachments/medicamentos_sala_especializada_medicamentos_sintesis/ACTA_20No._2003_20DE_202023_20SEMNNIMB_20Segunda_20parte.pdf

En el grupo de estudios clínicos, los tipos y la frecuencia de las reacciones adversas frecuentes, excepto hipoglucemia, fueron similares a aquellas enumeradas en la tabla 1.

Reacciones adversas gastrointestinales

En el grupo de estudios comparativos con placebo, las reacciones adversas gastrointestinales se presentaron con mayor frecuencia entre los pacientes que recibieron MOUNJARO® frente al placebo (placebo 20.4 %, MOUNJARO® 5 mg 37.1%, MOUNJARO® 10 mg 39.6% y MOUNJARO® 15 mg 43.6%). La mayoría de los pacientes que recibieron MOUNJARO® 5 mg (3.0 %), MOUNJARO® 10 mg (5.4 %), y

MOUNJARO® 15 mg (6.6 %) interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones adversas gastrointestinales frente a los pacientes que recibieron el placebo (0.4 %).

La mayoría de los reportes de náuseas, vómito y/o diarrea se presentaron durante el aumento escalonado y la disminución a lo largo del tiempo. Para los pacientes que reportaron reacciones adversas gastrointestinales, la severidad máxima clasificada por el investigador de las reacciones adversas gastrointestinales de 5 mg, 10 mg y 15 mg de MOUNJARO® fue "leve" en el 69 %, 76 % y 76 % de los pacientes "moderada" en el 26 %, 23 % y 21 % de los pacientes o "grave" en el 5 %, 1 % y 3 % de los pacientes, respectivamente.

Las siguientes reacciones adversas gastrointestinales fueron reportadas en el grupo de estudios comparativos con placebo con una frecuencia < 5 % con MONJAURO (frecuencias enumeradas, respectivamente, así: placebo; 5 mg; 10 mg; 15 mg): eructos (0.4 %, 3.0 %, 2.5 %, 3.3 %), flatulencia (0 %, 1.3 %, 2.5 %, 2.9 %), enfermedad por reflujo gastroesofágico (0.4 %, 1.7 %, 2.5 %, 1.7 %), distensión abdominal (0.4 %, 0.4 %, 2.9 %, 0.8 %).

Otras reacciones adversas

Hipoglucemia

La tabla 2 resume la incidencia de los eventos hipoglucémicos en los estudios comparativos con placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas hipoglucémicas en estudios comparativos con placebo en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2

Ver

https://www.invima.gov.co/invima_website/static/attachments/medicamentos_sala_especializada_medicamentos_sintesis/ACTA_20No._2003_20DE_202023_20SEMNNIMB_20Segunda_20parte.pdf

La hipoglucemia fue más frecuente cuando se utilizó MOUNJARO® en combinación con una sulfonilurea [ver estudios clínicos].

En un estudio clínico de hasta 104 semanas de tratamiento, cuando se administró con una sulfonilurea, la hipoglucemia (nivel de glucosa < 54 mg/dL) se presentó en el 13.8 %, 9.9 % y 12.8 % de los pacientes y la hipoglucemia grave se presentó en el 0.5 %, 0 % y 0.6 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente.

Aumento de la frecuencia cardíaca

En el grupo de estudios comparativos con placebo, el tratamiento con MOUNJARO® dio como resultado una media del aumento de la frecuencia cardíaca de 2 a 4 latidos por minuto en comparación con la media del aumento de 1 latido por minuto en los pacientes tratados con placebo. También se reportaron episodios de taquicardia sinusal con un aumento simultáneo desde la línea basal en la frecuencia cardíaca de ≥ 15 latidos por minuto en el 4.3 %, 4.6 %, 5.9 % y 10 % de los sujetos tratados con placebo, MOUNJARO® 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con MOUNJARO® en estudios clínicos, en ocasiones graves (p. ej., urticaria y eccema). En los estudios clínicos comparativos con placebo, las reacciones de hipersensibilidad se reportaron en el 3.2 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 1.7 % de los pacientes tratados con placebo.

Reacciones en el punto de la inyección

En los estudios comparativos con placebo, las reacciones en el punto de la inyección se reportaron en el 3.2 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 0.4 % de los pacientes tratados con placebo.

Fatiga

En los estudios comparativos con placebo, la fatiga se reportó en el 1.5 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con placebo.

Colelitiasis

En los estudios clínicos comparativos con placebo, el 0.3 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® y el 0 % de los pacientes tratados con placebo reportaron colelitiasis. La pérdida sustancial o rápida de peso puede aumentar el riesgo de colelitiasis. Si se

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Observamed STAR

sospecha coleditiasis, se recomiendan estudios de diagnóstico y un seguimiento clínico adecuado.

Anomalías de laboratorio

Aumento de amilasa y lipasa

En los estudios clínicos comparativos con placebo, el tratamiento con MOUNJARO® dio como resultado una media de los aumentos desde la línea basal en las concentraciones de amilasa pancreática sérica del 33 % al 38 % y las concentraciones de lipasa sérica del 31 % al 42 %. Los pacientes tratados con placebo tuvieron una media del aumento desde la línea basal en la amilasa pancreática del 4 % y no se observaron cambios en la lipasa. Se desconoce la significancia clínica de las elevaciones en la lipasa o amilasa con MOUNJARO® en la ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis.

Inmunogenicidad

De acuerdo con las propiedades potencialmente inmunogénicas de las formas farmacéuticas de proteínas y péptidos, los pacientes tratados con MOUNJARO® pueden desarrollar anticuerpos anti-tirzepatida. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo.

Adicionalmente, la incidencia de positividad de los anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) observada en un ensayo, puede estar influenciada por varios factores, incluidos, la metodología del ensayo, manejo de la muestra, tiempo de la recolección de la muestra, medicamentos simultáneos y las enfermedades subyacentes. Por estas razones, la incidencia de los anticuerpos a tirzepatida en los

estudios descritos a continuación no puede compararse directamente con la incidencia de los anticuerpos en otros estudios u otros productos.

En siete estudios clínicos, 2570 (51.1 %) pacientes tratados con MOUNJARO® desarrollaron anticuerpos anti- medicamento (ADA). 1705 (33.9 %) y 716 (14.2%) de pacientes positivos con ADA mostraron reactividad cruzada al GIP y GLP-1 naturales, respectivamente. De los 2570 pacientes tratados con MOUNJARO® que desarrollaron ADA a tirzepatida, 94 (1.9 % de la población global) y 107 (2.1 % de la población global) tuvieron anticuerpos neutralizantes contra la actividad de la tirzepatida sobre los receptores de GIP y GLP-1 y 43 (0.9 % de la población general) y 18 (0.4 % de la población general) tuvieron anticuerpos neutralizantes contra el GIP y GLP-1 naturales, respectivamente. No hubo evidencia de un perfil farmacocinético alterado o un impacto de la eficacia asociada con el desarrollo de los ADA. De los 5119 pacientes tratados con MOUNJARO®, 106 (2.1 %) pacientes que tuvieron ADA positivos y 73 (1.4 %) que tuvieron ADA negativos reportaron reacciones de hipersensibilidad y 119 (2.3 %) pacientes que tuvieron ADA positivos y 18 (0.4 %) que tuvieron ADA negativos reportaron reacciones en el punto de inyección. No hubo un patrón detectado entre el momento del evento a reportar y el estado del ADA y los eventos resueltos independientemente del estado del ADA.

Interacciones:

Uso simultáneo con secretagogos de insulina (p. ej., sulfonilurea) o con insulina Cuando se inicie MOUNJARO®, considere reducir la dosis de los secretagogos de insulina administrados de forma simultánea (p. ej., sulfonilureas) o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Medicamentos orales

MOUNJARO® retarda el vaciado gástrico y, por ende, tiene la posibilidad de impactar la absorción de los medicamentos orales administrados de forma simultánea.

No se prevé que el tratamiento con tirzepatida de como resultado un impacto significativo a nivel clínico sobre los medicamentos administrados de forma oral. No se requiere ajustar la dosificación de los medicamentos simultáneos. Monitoree a los pacientes en los medicamentos orales que dependen de las concentraciones liminares para la eficacia y aquellos con un índice terapéutico reducido (p. ej.,

warfarina) cuando se administre de forma simultánea con MOUNJARO®.

Vía de administración: subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación

La dosis inicial recomendada de MOUNJARO® es 2.5 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Después de 4 semanas, aumente la dosificación a 5 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Si se necesita un control glucémico adicional, aumente 2.5 mg de la dosificación después de por lo menos 4 semanas de la dosis actual.

La dosis máxima de MOUNJARO® es 15 mg inyectada de forma subcutánea una vez a la semana.

Si se omite una dosis, indique a los pacientes que administren MOUNJARO® lo antes posible dentro de los 4 días (96 horas) después de la dosis omitida. Si han pasado más de 4 días, salte la dosis omitida y administre la siguiente dosis en el día programado habitualmente. En cada caso, los pacientes pueden retomar su programa de dosificación habitual una vez a la semana.

El día de la administración semanal puede cambiarse si es necesario, siempre y cuando el tiempo entre las dos dosis sea de al menos 3 días (72 horas).

Uso en poblaciones específicas

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.

No se recomienda el uso de tirzepatida durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Resumen de riesgos

Los datos disponibles con el uso de MOUNJARO® en mujeres embarazadas son insuficientes para evaluar el riesgo de anomalías congénitas importantes, abortos espontáneos u otros resultados adversos materno-fetales relacionados con el medicamento. Hay riesgos asociados a la madre y al feto con una diabetes mal controlada durante el embarazo.

En las ratas preñadas a las que se les administró tirzepatida durante la organogénesis, se presentaron reducciones en el

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Observamed STAR

crecimiento fetal y anomalías en la exposición clínica en ratas maternas con base en el AUC. En conejos a los que se les administró durante la organogénesis, se observaron reducciones en el crecimiento fetal en las exposiciones relacionadas clínicamente con base en el AUC.

Estos efectos embrionofetales en los animales coinciden con los efectos farmacológicos sobre el peso materno y el consumo de alimentos. Con base en los estudios de reproducción animal, puede haber riesgos para el feto por la exposición a la tirzepatida durante el embarazo. MOUNJARO® solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

El riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas importantes es del 6 al 10 % en mujeres con diabetes pregestacional con una HbA1c >7 % y se ha reportado tan alto como del 20 al 25 % en mujeres con una HbA1c > 10%. Se desconoce el riesgo de fondo estimado de abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Habrà un estudio de seguridad en el embarazo para MOUNJARO®. Si se administra MOUNJARO® durante el embarazo, los profesionales sanitarios deben reportar la exposición a MOUNJARO® contactando a Eli Lilly and Company.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado con la enfermedad La diabetes mal controlada en el embarazo aumenta el riesgo materno para la cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, parto prematuro o complicaciones en el parto. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo fetal para las anomalías congénitas importantes, muerte fetal y morbilidad relacionada con macrosomía.

Datos

Datos con animales

En ratas preñadas a las que se administraron dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.02, 0.1, 7 0.5 mg/kg dos veces por semana (0.03, 0.07 y 0.45 veces la MHRD de 15 mg una vez a la semana con base en el AUC) durante la organogénesis, se aumentaron las incidencias de las malformaciones externas, viscerales y esqueléticas, las variaciones en el desarrollo visceral y esquelético y se disminuyó el peso fetal que coincidió con las reducciones mediadas farmacológicamente en el peso corporal materno y el consumo de alimentos en 0.5 mg/kg. En las conejas preñadas a las que se administraron dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.01, 0.03 y 0.1 mg/kg (0.01-, 0.06-, y 0.23 veces la MRHD) una vez a la semana durante la organogénesis se presentaron en todos los niveles de dosis, efectos mediados

farmacológicamente sobre el sistema gastrointestinal que resultó en mortalidad materna o aborto en algunas conejas. La reducción en los pesos fetales asociada con la disminución del consumo materno de alimentos y los pesos corporales se observaron en 0.1 mg/kg. En un estudio prenatal-posnatal en F0 ratas maternas a las que se administró dosis subcutáneas de tirzepatida de 0.02, 0.10 o 0.25 mg/kg dos

veces a la semana desde la implantación hasta la lactancia, F1 cachorros de F0 ratas maternas a los que se administró 0.25 mg/kg de tirzepatida tuvieron una menor media de peso corporal desde el nacimiento hasta el final del estudio para los machos y el día 56 posnatal para las hembras.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de tirzepatida en la leche humana o animal, ni sobre los efectos en los lactantes o en la producción de leche. Se deben considerar las ventajas en el desarrollo y la salud de la lactancia junto con la necesidad clínica de MOUNJARO® para la madre y cualquier posible efecto adverso en el bebé lactante por MOUNJARO® o de la condición materna subyacente.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de MOUNJARO® en los pacientes pediátricos (menores de 18 años).

Uso geriátrico

En el grupo de 7 estudios clínicos, 1539 (30.1 %) pacientes tratados con MOUNJARO® tenían 65 años o más y 212 (4.1 %) tenían 75 años o más en la visita basal.

No se detectaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores.

Insuficiencia renal

No se recomienda el ajuste de la dosificación de MOUNJARO® para los pacientes con insuficiencia renal. En sujetos con insuficiencia renal, incluida la insuficiencia renal terminal (ESRD), no se observó ningún cambio en la farmacocinética (PK) de tirzepatida.

Insuficiencia hepática

No se recomienda el ajuste de la dosificación de MOUNJARO® para los pacientes con insuficiencia hepática. En un estudio farmacológico en sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática, no se observó ningún cambio en la PK de tirzepatida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N10

La Sala solicita al interesado aportar elementos para demostrar la no similaridad del principio activo tirzepatida con respecto a otros agentes agonistas GIP/GLP1, teniendo en cuenta que la no similaridad farmacológica se debe traducir en diferencias en el perfil de eficacia clínica.

Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información al presente concepto.

3.1.1.4. MOUNJARO® (TIRZEPATIDA) 5 mg

Expediente : 20232200

Radicado : 20221138314

Fecha : 8/07/2022

Interesado : ELI LILLY AND COMPANY

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Observamed STAR

Composición:

Cada 0.5 ml contiene 5 mg de Tirzepatida

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

MOUNJARO® está indicado como un complemento a la dieta y actividad física para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Contraindicaciones:

MOUNJARO® está contraindicado en pacientes con:

- Antecedentes personales o familiares de carcinoma tiroideo medular (MTC) o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2).
- Hipersensibilidad seria conocida a tirzepatida o a cualquiera de los excipientes en MOUNJARO®.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de tumores de las células C tiroideas

En ratas de ambos sexos, tirzepatida ocasionó un aumento en la incidencia de tumores de las células C tiroideas (adenomas y carcinomas) dependiente de la dosis y de la duración del tratamiento en estudio de 2 años en las exposiciones al plasma relacionadas clínicamente. No se conoce si MOUNJARO® ocasiona los tumores de las células C tiroideas, incluido el carcinoma tiroideo medular (MTC) en humanos, ya que no se ha determinado la pertinencia en humanos de los tumores de células C tiroideas inducidos por tirzepatida en roedores.

MOUNJARO® está contraindicado en pacientes con antecedentes personales o familiares de MTC o pacientes con MEN 2.

Aconseje a los pacientes sobre los riesgos de MTC con el uso de MOUNJARO® e infórmeles de los síntomas de los tumores tiroideos (p. ej., una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera continua).

Ver más en

https://www.invima.gov.co/invima_website/static/attachments/medicamentos_sala_especializada_medicamentos_sintesis/ACTA_20No._2003_20DE_202023_20SEMNNIMB_20Segunda_20parte.pdf

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado allega información preclínica y clínica, la información del programa de desarrollo clínico global SURPASS para tirzepatida comenzó a finales del 2018 e incluyó cinco ensayos de registro global y dos ensayos

regionales en Japón. Estos estudios se realizaron en un período de 40 a 52 semanas y evaluaron la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg, 10 mg y 15 mg. Estos pacientes habían padecido diabetes por un promedio de 5 a 13 años.

SURPASS-1 fue un estudio de 40 semanas que comparó la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg (N=121), 10 mg (N=121) y 15 mg (N=120) como monoterapia con placebo (N=113) en adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente solo con dieta y ejercicio. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 7,9%, tirzepatida redujo la HbA1c de los participantes en un promedio de 1,8% (5 mg) y 1,7% (10 mg y 15 mg) comparado con el resultado del 0,1% del placebo. En un objetivo secundario clave, a partir de un punto de referencia de peso de 85,7 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 6,3 kg (5 mg), 6,8 kg (10 mg) y 7,7 kg (15 mg) al compararlo con el resultado de 0,9 kg del placebo. 2,3 • SURPASS-2 fue un estudio de 40 semanas que comparó la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg (N=470), 10 mg (N=469) y 15 mg (N=468) con semaglutida inyectable de 1 mg (N=468) en adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente con ≥ 1500 mg por día de metformina solamente. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 8,3%, tirzepatida redujo la HbA1c de los participantes en un promedio de 2,0%† (5 mg), 2,2%* (10 mg) y 2,3% (15 mg) al compararlo con el resultado de 1,9% de semaglutida. En un objetivo secundario clave, a partir de un punto de referencia de peso de 94 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 7,7 kg† (5 mg), 9,5 kg* (10 mg) y 11,3 kg* (15 mg) al compararlo con el resultado de 5,8 kg de semaglutida. 4,5

• SURPASS-3 estudio de 52 semanas que comparó la eficacia de tirzepatida de 5 mg (N=358), 10 mg (N=360) y 15 mg (N=358) con insulina degludec titulada (N=359) en adultos con diabetes tipo 2 tratados con metformina con o sin un inhibidor SGLT2. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 8,2%, tirzepatida redujo la HbA1c de los participantes en un promedio de 1,9% (5 mg), 2,0%* (10 mg) y 2,1%* (15 mg) al compararlo con el resultado de 1,3% de la insulina degludec. A partir de un punto de referencia de peso de 94,3 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 6,8 kg (5 mg), 9,5 kg (10 mg) y 11,3 kg (15 mg) al compararlo con un aumento de 1,8 kg con insulina degludec.

• SURPASS-4 un estudio de 104 semanas que comparó la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg (N=328), 10 mg (N=326) y 15 mg (N=337) con insulina glargina (N=998) en adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente, con un mínimo de uno y un máximo de tres medicamentos antihiper glucémicos orales (metformina, sulfonilureas o - 4 - inhibidores SGLT-2), que presentaban un mayor riesgo

cardiovascular (CV). El objetivo primario clave se midió a las 52 semanas. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 8,5%, tirzepatida redujo la HbA1c promedio de los participantes en un 2,1% (5 mg), 2,3% (10 mg) y 2,4% (15 mg) al compararlo con el resultado de 1,4% de insulina glargina. A partir de un punto de referencia de peso de 90,2 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 6,3 kg (5 mg), 9 kg (10 mg) y 10,4 kg (15 mg) al compararlo con un aumento de 1,81 kg con la insulina glargina.

• SURPASS-5 fue un estudio de 40 semanas que comparó la eficacia y seguridad de tirzepatida de 5 mg (N=116), 10 mg (N=118) y 15 mg (N=118) con placebo (N=119) en adultos con diabetes tipo 2 controlada inadecuadamente que ya se estaban tratados con insulina glargina, con o sin metformina. A partir de un punto de referencia de HbA1c de 8,3%, tirzepatida redujo la HbA1c de los participantes en un promedio de 2,1% (5 mg), 2,4% (10 mg) y 2,3% (15 mg) al compararlo con el resultado de 0,9% del placebo. A partir de un punto de referencia de peso de 95,2 kg, tirzepatida redujo en promedio el peso de los participantes en 5,4 kg (5 mg), 7,7 kg (10 mg) y 8,6 kg (15 mg) al compararlo con un aumento de 1,81 kg con placebo.

No se dispone aún información sobre potenciales riesgos del producto de la referencia a nivel de sistemas como cardiovascular y renal.

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andia Rey STAR y Dr. Oscar Andia Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Observamed STAR

Por lo anterior la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición:

Cada 0.5 ml contiene 5 mg de Tirzepatida

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

"Diabetes mellitus tipo 2

- Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:

3. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glicémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina.

4. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en quienes metformina está contraindicada o no se tolera.

Contraindicaciones:

MOUNJARO® está contraindicado en pacientes con:

- Antecedentes personales o familiares de carcinoma tiroideo medular (MTC) o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2).

- Hipersensibilidad seria conocida a tirzepatida o a cualquiera de los excipientes en MOUNJARO®.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de tumores de las células C tiroideas

En ratas de ambos sexos, tirzepatida ocasionó un aumento en la incidencia de tumores de las células C tiroideas (adenomas y carcinomas) dependiente de la dosis y de la duración del tratamiento en estudio de 2 años en las exposiciones al plasma relacionadas clínicamente. No se conoce si MOUNJARO® ocasiona los tumores de las células C tiroideas, incluido el carcinoma tiroideo medular (MTC) en humanos, ya

que no se ha determinado la pertinencia en humanos de los tumores de células C tiroideas inducidos por tirzepatida en roedores.

MOUNJARO® está contraindicado en pacientes con antecedentes personales o familiares de MTC o pacientes con MEN 2.

Aconseje a los pacientes sobre los riesgos de MTC con el uso de MOUNJARO® e infórmeles de los síntomas de los tumores tiroideos (p. ej., una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera continua).

El monitoreo rutinario de la calcitonina sérica o el ultrasonido de la tiroides tiene un valor incierto para la detección temprana del MTC en pacientes tratados con MOUNJARO®. Dicho monitoreo puede aumentar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba para la calcitonina sérica y una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Los valores significativamente elevados de calcitonina sérica pueden indicar MTC y los pacientes con MTC tienen, por lo general, valores de calcitonina > 50 ng/L. Si se mide la calcitonina sérica y se encuentra que está elevada, el paciente debe examinarse más a fondo. Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o en las imágenes del cuello también deben examinarse más a fondo.

Pancreatitis

En estudios clínicos, se confirmaron 14 eventos de pancreatitis aguda por la adjudicación en 13 pacientes tratados con MOUNJARO® (0.23 pacientes por 100 años de exposición) frente a 3 eventos en pacientes tratados con el comparador (0.11 pacientes por 100 años de exposición).

Después de iniciar MOUNJARO®, observe atentamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de pancreatitis (como el dolor abdominal severo continuo, que en ocasiones se irradia a la espalda y que puede o no estar acompañado de vómitos). Si se sospecha pancreatitis, debe interrumpirse MOUNJARO® e iniciar la gestión adecuada. Si se confirma, no debe reiniciarse MOUNJARO®. MOUNJARO® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes anteriores de pancreatitis. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen un riesgo más alto de desarrollar pancreatitis con MOUNJARO®.

En pacientes tratados con agonistas de los receptores del GLP-1, se ha observado pancreatitis aguda, incluida la necrotizante o la hemorrágica mortal y no mortal.

Hipoglicemia con el uso simultáneo de secretagogos de insulina o insulina

Los pacientes que reciben MOUNJARO® en combinación con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) o insulina pueden tener un aumento en el riesgo de hipoglucemia, incluida la hipoglucemia grave.

El riesgo de hipoglucemia puede disminuirse mediante la reducción de la dosis de sulfonilurea (u otro secretagogo de insulina administrado de forma simultánea) o insulina. Informe a los pacientes que utilizan estos medicamentos simultáneos de los riesgos de hipoglucemia y enséñeles los signos y síntomas de la hipoglucemia.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con MOUNJARO® en ensayos clínicos, en ocasiones graves (p. ej., urticaria y eccema). Si se presentan reacciones de hipersensibilidad, interrumpa el uso de MOUNJARO®; trate de inmediato según las normas asistenciales y monitorea hasta que se resuelvan los signos y síntomas.

No usar en pacientes con una reacción seria de hipersensibilidad anterior a tirzepatida o a cualquiera de los excipientes en MOUNJARO® [ver sección de contraindicaciones].

Se han reportado casos de anafilaxia y angioedema con agonistas de los receptores del GLP-1. Use con precaución en pacientes con antecedentes de angioedema o anafilaxia con los agonistas de los receptores del GLP-1 porque se desconoce si dichos pacientes puedan estar predispuestos a estas reacciones con MOUNJARO®.

Lesión renal aguda

MOUNJARO® se ha asociado con reacciones gastrointestinales adversas, que incluyen náuseas, vómito y diarrea [ver sección de reacciones adversas]. Estos eventos pueden conducir a la deshidratación, lo que puede ocasionar un deterioro en la función renal que incluye la lesión renal aguda.

Ha habido reportes posteriores a la comercialización de lesión renal aguda y empeoramiento de la falla renal crónica sobre pacientes tratados con agonistas de los receptores del GLP-1, que puede necesitar en ocasiones, hemodiálisis. Algunos de estos eventos se han reportado en pacientes sin una nefropatía preexistente conocida. La mayoría de los eventos reportados ocurrieron en pacientes que presentaron náuseas, vómito, diarrea o deshidratación. Monitoree la función renal cuando se inicie o se

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andia Rey STAR y Dr. Oscar Andia Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Observamed STAR

aumente de forma escalonada la dosis de MOUNJARO en pacientes con insuficiencia renal que reporten reacciones gastrointestinales adversas graves.

Uso en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave

MOUNJARO no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, como la gastroparesia grave y, por lo tanto, no se recomienda en estos pacientes. El uso de MOUNJARO® se ha asociado con reacciones gastrointestinales.

Efectos gastrointestinales

Tirzepatida se ha asociado a reacciones adversas gastrointestinales, que incluyen náuseas, vómitos y diarrea. 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.

Complicaciones de retinopatía diabética en pacientes con antecedentes de retinopatía diabética

La rápida mejora en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética.

MOUNJARO® no se ha estudiado en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa que requieran terapia aguda, retinopatía diabética proliferativa o edema macular diabético. Los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética deben monitorearse para la progresión de la retinopatía diabética.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación o en otro sitio en la información para prescribir:

- Riesgo de tumores de las células C tiroideas.
- Pancreatitis
- Hipoglucemia con el uso simultáneo de secretagogos de insulina o insulina
- Hipersensibilidad
- Lesión renal aguda
- Enfermedad gastrointestinal grave
- Complicaciones de retinopatía diabética.

Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de los estudios clínicos para otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Grupo de estudios comparativos con placebo

Los datos en la tabla 1 se derivan de 2 estudios comparativos con placebo (1 estudio de monoterapia y 1 estudio en combinación con insulina basal con o sin metformina) en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. Estos datos reflejan la exposición de 718 pacientes a MOUNJARO y una media de duración de la exposición a MOUNJARO de 36.6 semanas. En los grupos de tratamiento, la media de la edad de los pacientes era de 58 años, el 4 % tenía 75 años o más y el 54 % eran hombres. La población era 57 % blanca, 3 % negra o afroamericana y 27 % asiática, 25 % se identificó como hispanos o latinos. En la visita basal, los pacientes tuvieron diabetes mellitus tipo 2 durante un promedio de 9.1 años y una media de la HbA1c del 8.1 %. Según lo evaluado en el examen oftalmoscópico en la línea de base, el 13 % de la población tenía retinopatía. En la visita basal, el eGFR era de ≥ 90 mL/min/1.73 m² en el 53%, 60 a 90 mL/min/1.73 m² en el 39%, 45 a 60 mL/min/1.73 m² en el 7% y 30 a 45 mL/min/1.73 m² en el 1% de los pacientes.

Grupo de estudios clínicos

La presencia de reacciones adversas también se evaluó en un gran grupo de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en 7 estudios clínicos, que incluyen dos estudios en pacientes japoneses que evaluaron el uso de MOUNJARO® como monoterapia y tratamiento complementario a los medicamentos orales o insulina. En este grupo, se trató un total de 5119 pacientes con diabetes

mellitus tipo 2 con MOUNJARO para una media de duración de 48.1 semanas. En los grupos de tratamiento, la media de la edad de los pacientes era de 58 años, el 4 % tenía 75 años o más y el 58 % eran hombres. La población era 65 % blanca, 3 % negra o afroamericana y 24 % asiática, 38 % se identificó como hispanos o latinos. En la visita basal, los pacientes tuvieron diabetes mellitus tipo 2 durante un promedio de 6.9 años y una media de la HbA1c del 8.3 %. Según lo evaluado en el examen oftalmoscópico en la visita basal, el 15 % de la población tenía retinopatía. En la visita basal, el eGFR era de ≥ 90 mL/min/1.73 m² en el 52%, 60 a 90 mL/min/1.73 m² en el 40%, 45 a 60 mL/min/1.73 m² en el 6% y 30 a 45 mL/min/1.73 m² en el 1% de los pacientes.

Reacciones adversas frecuentes

La tabla 1 muestra las reacciones adversas frecuentes, excepto hipoglucemia, asociadas con el uso de MOUNJARO® en el grupo de estudios comparativos con placebo. Estas reacciones adversas se presentaron de forma más frecuente con MOUNJARO® que con el placebo y se presentaron en al menos el 5 % de los pacientes tratados con MOUNJARO®.

Ver Tabla 1: Reacciones adversas en el grupo de estudios comparativos con placebo reportadas en ≥ 5 % de los pacientes adultos tratados con MOUNJARO® con diabetes mellitus tipo 2

En el grupo de estudios clínicos, los tipos y la frecuencia de las reacciones adversas frecuentes, excepto hipoglucemia, fueron similares a aquellas enumeradas en la tabla

1. Reacciones adversas gastrointestinales

En el grupo de estudios comparativos con placebo, las reacciones adversas gastrointestinales se presentaron con mayor frecuencia entre los pacientes que recibieron MOUNJARO® frente al placebo (placebo 20.4 %, MOUNJARO® 5 mg 37.1%, MOUNJARO® 10 mg 39.6% y MOUNJARO® 15 mg 43.6%). La mayoría de los pacientes que recibieron MOUNJARO® 5 mg (3.0 %), MOUNJARO® 10 mg (5.4 %), y

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Observamed STAR

MOUNJARO® 15 mg (6.6 %) interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones adversas gastrointestinales frente a los pacientes que recibieron el placebo (0.4 %).

La mayoría de los reportes de náuseas, vómito y/o diarrea se presentaron durante el aumento escalonado y la disminución a lo largo del tiempo. Para los pacientes que reportaron reacciones adversas gastrointestinales, la severidad máxima clasificada por el investigador de las reacciones adversas gastrointestinales de 5 mg, 10 mg y 15 mg de MOUNJARO® fue "leve" en el 69 %, 76 % y 76 % de los pacientes "moderada" en el 26 %, 23 % y 21 % de los pacientes o "grave" en el 5 %, 1 % y 3 % de los pacientes, respectivamente.

Las siguientes reacciones adversas gastrointestinales fueron reportadas en el grupo de estudios comparativos con placebo con una frecuencia < 5 % con MONJAURO (frecuencias enumeradas, respectivamente, así: placebo; 5 mg; 10 mg; 15 mg): eructos (0.4 %, 3.0 %, 2.5 %, 3.3 %), flatulencia (0 %, 1.3 %, 2.5 %, 2.9 %), enfermedad por reflujo gastroesofágico (0.4 %, 1.7 %, 2.5 %, 1.7 %), distensión abdominal (0.4 %, 0.4 %, 2.9 %, 0.8 %).

Otras reacciones adversas

Hipoglucemia

La tabla 2 resume la incidencia de los eventos hipoglucémicos en los estudios comparativos con placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas hipoglucémicas en estudios comparativos con placebo en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2

Ver

https://www.invima.gov.co/invima_website/static/attachments/medicamentos_sala_especializada_medicamentos_sintesis/ACTA_20No._2003_20DE_202023_20SEMNNIMB_20Segunda_20parte.pdf

La hipoglucemia fue más frecuente cuando se utilizó MOUNJARO® en combinación con una sulfonilurea [ver estudios clínicos]. En un estudio clínico de hasta 104 semanas de tratamiento, cuando se administró con una sulfonilurea, la hipoglucemia (nivel de glucosa < 54 mg/dL) se presentó en el 13.8 %, 9.9 % y 12.8 % de los pacientes y la hipoglucemia grave se presentó en el 0.5 %, 0 % y 0.6 % de los pacientes tratados con MOUNJARO® 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente.

Aumento de la frecuencia cardíaca

En el grupo de estudios comparativos con placebo, el tratamiento con MOUNJARO® dio como resultado una media del aumento de la frecuencia cardíaca de 2 a 4 latidos por minuto en comparación con la media del aumento de 1 latido por minuto en los pacientes tratados con placebo. También se reportaron episodios de taquicardia sinusal con un aumento simultáneo desde la línea basal en la frecuencia cardíaca de ≥ 15 latidos por minuto en el 4.3 %, 4.6 %, 5.9 % y 10 % de los sujetos tratados con placebo, MOUNJARO® 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente.

Ver demás Concentraciones y Presentaciones en

https://www.invima.gov.co/invima_website/static/attachments/medicamentos_sala_especializada_medicamentos_sintesis/ACTA_20No._2003_20DE_202023_20SEMNNIMB_20Segunda_20parte.pdf

Listado de Medicamentos Disponibles en Colombia - En Orden Alfabético de Nombre Comercial

Nombre del Producto Forma Concentración Presentación Laboratorio	TtVun TPlyTPC	TtVvr TPlyTPC	PPPS TPlyTPC	TtVunTFI	TtVvrTFI	PPPS TFI	PPSTFI	PPEF	CM
MOUNJARO 2,5 mg / 0,5 mL Sol. Inyectable 2,5 mg / 0,5 mL Cja.x 1 Vial ELI_LILLY	71.524	15.268.129.680	213.469	60	11.696.968	194.949	194.949	249.283	MP

Total Presentaciones: 1

Total ventas en el último trimestre reportado a SISMED: 71.524 15.268.129.680 213.469 60 11.696.968 194.949 194.949 249.283

Observaciones:

TtVunTPlyTPC = Total ventas en Unidades Transacción Primaria Institucional y Comercial | TtVvrTPlyTPC = Total ventas en Valores Transacción Primaria Institucional y Comercial
PPPS-TPlyC = Precio Promedio de la Presentación en SISMED de Transacción Primaria Institucional y Comercial
TtVunTFI = Total ventas en Unidades Transacción Final | TtVvrTFI = Total ventas en Valores Transacción Final
PPPS TFI = Precio Promedio de la Presentación en SISMED de Transacción Final
PPSTFI = Precio de la Presentación en SISMED de Transacción Final | PPEF = Precio Público Encuestado en Farmacias
CM = Clasificación Mercadotécnica : MP = Marca Pionera MC = Marca Competidora GG = Genérico Genuino