

CDS28OUT24



MOUNJARO[®]
tirzepatida

APRESENTAÇÕES

MOUNJARO é apresentado na forma de solução injetável, contendo 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg ou 15 mg de tirzepatida em 0,5 mL.

Cada embalagem contém 4 canetas aplicadoras de 0,5 mL. Caneta de uso único.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada 0,5 mL de solução contém 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg ou 15 mg de tirzepatida.

Excipientes: cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

MOUNJARO é indicado como adjuvante à dieta e exercícios para melhorar o controle glicêmico de adultos com *diabetes mellitus* tipo 2.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Controle glicêmico e perda de peso

A segurança e a eficácia de MOUNJARO foram avaliadas em cinco estudos de fase 3, globais, randomizados e controlados (SURPASS 1-5)¹⁻⁵ cujo objetivo primário foi mensurar a eficácia glicêmica em 6.263 pacientes com diabetes tipo 2 (4.199 tratados com MOUNJARO). Os objetivos secundários incluíram perda de peso, glicemia de jejum e proporção de pacientes atingindo a meta de hemoglobina glicada (HbA_{1c}). Todos os cinco estudos de fase 3 avaliaram MOUNJARO 5 mg, 10 mg e 15 mg. Todos os pacientes tratados com MOUNJARO iniciaram com 2,5 mg por 4 semanas. Em seguida a dose de MOUNJARO aumentou 2,5 mg a cada 4 semanas até atingir a dose designada.

Em todos os estudos, o tratamento com MOUNJARO demonstrou reduções de HbA_{1c} e peso corporal sustentadas, estatisticamente e clinicamente significativas em relação ao período basal em comparação com placebo ou com o tratamento controle (semaglutida, insulina degludeca ou insulina glargina) por até 1 ano. Em um estudo, esses efeitos foram mantidos por até 2 anos. Os resultados dos estudos fase 3 estão apresentados abaixo com base na população com intenção de tratar modificada (*modified intent-to-treat*, mITT), que consiste em todos os pacientes selecionados aleatoriamente que foram expostos a pelo menos uma dose do tratamento em estudo, excluindo pacientes que interromperam o tratamento devido a recrutamento inadvertido. A análise alinhada à estimativa de eficácia para uma variável contínua longitudinal empregou um modelo misto para medidas repetidas.

SURPASS 1 – Monoterapia¹

Em um estudo de 40 semanas, duplo-cego e controlado por placebo, 478 pacientes com controle glicêmico inadequado com dieta e exercícios foram randomizados para MOUNJARO 5 mg, 10 mg ou 15 mg uma vez por semana ou placebo. No início do estudo, os pacientes tinham uma duração média de diabetes de 5 anos.

Tabela 1: SURPASS 1: Resultados na semana 40

	MOUNJARO 5 mg	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO 15 mg	Placebo
População (n) com intenção de tratar modificada (mITT)	121	121	120	113
HbA_{1c} (%)				
Período basal (média)	7,97	7,88	7,88	8,08
Alteração em relação ao período basal	-1,87 ^{##}	-1,89 ^{##}	-2,07 ^{##}	+0,04
Diferença em relação ao placebo [IC 95%]	-1,91 ^{**} [-2,18; -1,63]	-1,93 ^{**} [-2,21; -1,65]	-2,11 ^{**} [-2,39; -1,83]	-
Pacientes (%) atingindo a meta de HbA_{1c}				
< 7,0%	86,8 ^{**}	91,5 ^{**}	87,9 ^{**}	19,6
≤ 6,5%	81,8 ^{††}	81,4 ^{††}	86,2 ^{††}	9,8
< 5,7%	33,9 ^{**}	30,5 ^{**}	51,7 ^{**}	0,9
Glicemia em jejum (mg/dL)				
Período basal (média)	153,7	152,6	154,6	155,2
Alteração em relação ao período basal	-43,6 ^{##}	-45,9 ^{##}	-49,3 ^{##}	+12,9 [#]
Diferença em relação ao placebo [IC 95%]	-56,5 ^{**} [-66,8; -46,1]	-58,8 ^{**} [-69,2; -48,4]	-62,1 ^{**} [-72,7; -51,5]	-
Peso corporal (kg)				
Período basal (média)	87,0	85,7	85,9	84,4
Alteração em relação ao período basal	-7,0 ^{##}	-7,8 ^{##}	-9,5 ^{##}	-0,7
Diferença em relação ao placebo [IC 95%]	-6,3 ^{**} [-7,8; -4,7]	-7,1 ^{**} [-8,6; -5,5]	-8,8 ^{**} [-10,3; -7,2]	-
Pacientes (%) atingindo a meta de perda de peso				
≥ 5%	66,9 ^{††}	78,0 ^{††}	76,7 ^{††}	14,3
≥ 10%	30,6 ^{††}	39,8 ^{††}	47,4 ^{††}	0,9
≥ 15%	13,2 [†]	17,0 [†]	26,7 [†]	0,0

* p < 0,05; ** p < 0,001 para superioridade, ajustado para multiplicidade.

† p < 0,05; †† p < 0,001 comparado ao placebo, não ajustado para multiplicidade.

p < 0,05; ## p < 0,001 comparado ao período basal.

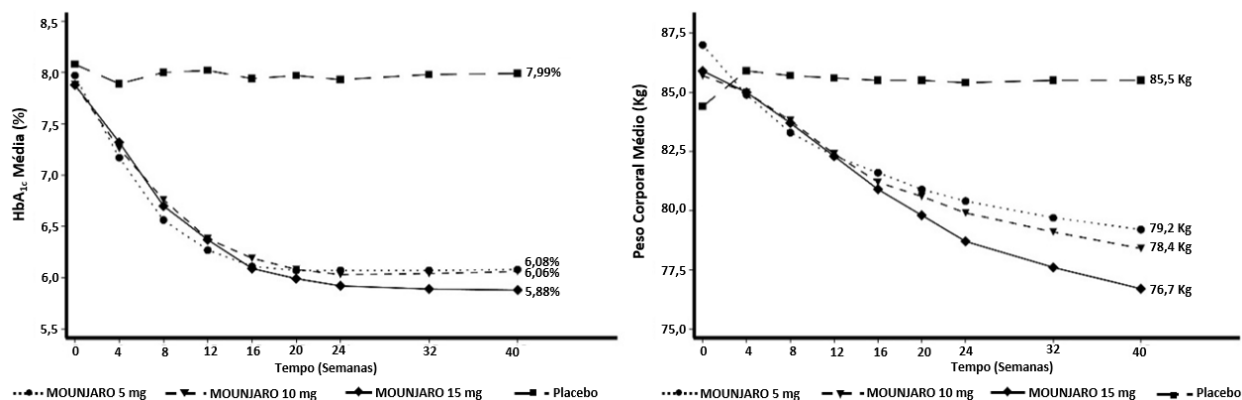


Figura 1: Alteração média da HbA_{1c} (%) e do peso corporal (kg) em relação ao período basal até a semana 40

SURPASS 2 – Terapia combinada com metformina²

Em um estudo de 40 semanas, aberto e ativo-controlado (duplo-cego em relação à atribuição da dose de MOUNJARO), 1.879 pacientes foram randomizados para MOUNJARO 5 mg, 10 mg ou 15 mg uma vez por semana ou semaglutida 1 mg uma vez por semana, todos em combinação com metformina. No período basal, os pacientes tinham uma duração média de diabetes de 9 anos.

Tabela 2: SURPASS 2: Resultados na semana 40

	MOUNJARO 5 mg	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO 15 mg	semaglutida 1 mg
População (n) com intenção de tratar modificada (mITT)	470	469	469	468
HbA_{1c} (%)				
Período basal (média)	8,33	8,31	8,25	8,24
Alteração em relação ao período basal	-2,09 ^{##}	-2,37 ^{##}	-2,46 ^{##}	-1,86 ^{##}
Diferença em relação à semaglutida [IC 95%]	-0,23 ^{**} [-0,36; -0,10]	-0,51 ^{**} [-0,64; -0,38]	-0,60 ^{**} [-0,73; -0,47]	-
Pacientes (%) atingindo a meta de HbA_{1c}				
< 7%	85,5 [*]	88,9 ^{**}	92,2 ^{**}	81,1
≤ 6,5%	74,0 [†]	82,1 ^{††}	87,1 ^{††}	66,2
< 5,7%	29,3 ^{††}	44,7 ^{**}	50,9 ^{**}	19,7
Glicemia em jejum (mg/dL)				
Período basal (média)	174,2	174,6	172,3	170,9
Alteração em relação ao período basal	-56,0 ^{##}	-61,6 ^{##}	-63,4 ^{##}	-48,6 ^{##}
Diferença em relação à semaglutida [IC 95%]	-7,3 [†] [-11,7; -3,0]	-13,0 ^{††} [-17,4; -8,6]	-14,7 ^{††} [-19,1; -10,3]	-

Peso corporal (kg)				
Período basal (média)	92,6	94,9	93,9	93,8
Alteração em relação ao período basal	-7,8 ^{##}	-10,3 ^{##}	-12,4 ^{##}	-6,2 ^{##}
Diferença em relação à semaglutida [IC 95%]	-1,7 ^{**} [-2,6; -0,7]	-4,1 ^{**} [-5,0; -3,2]	-6,2 ^{**} [-7,1; -5,3]	-
Pacientes (%) atingindo a meta de perda de peso				
≥ 5%	68,6 [†]	82,4 ^{††}	86,2 ^{††}	58,4
≥ 10%	35,8 ^{††}	52,9 ^{††}	64,9 ^{††}	25,3
≥ 15%	15,2 [†]	27,7 ^{††}	39,9 ^{††}	8,7

* p < 0,05, ** p < 0,001 para superioridade, ajustado para multiplicidade.

† p < 0,05, †† p < 0,001 comparado a semaglutida 1 mg, não ajustado para multiplicidade.

p < 0,05, ## p < 0,001 comparado ao período basal.

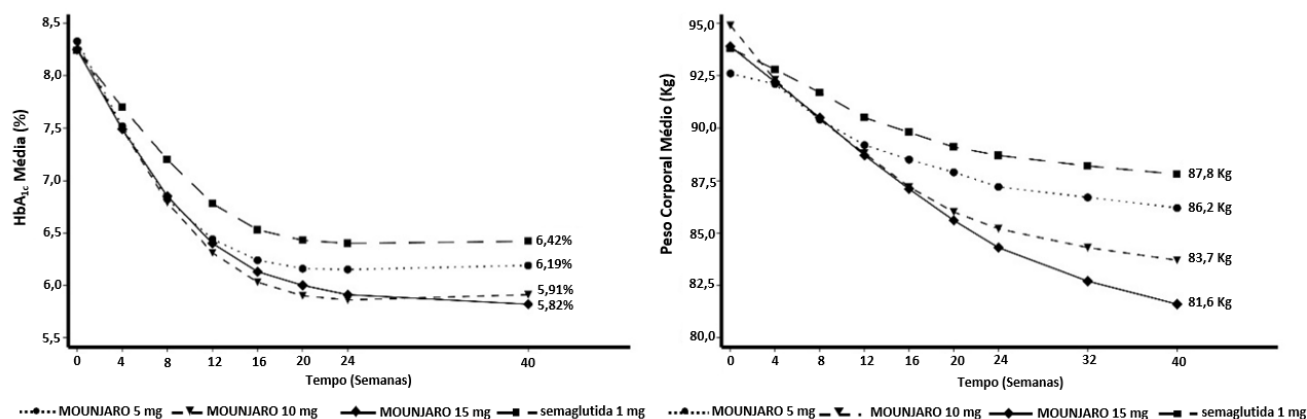


Figura 2: Alteração média da HbA_{1c} (%) e do peso corporal (kg) em relação ao período basal até a semana 40

SURPASS 3 – Terapia combinada com metformina, com ou sem iSGLT2 (inibidor do cotransportador de sódio-glicose 2)³

Em um estudo de 52 semanas, aberto e ativo-controlado, 1.444 pacientes foram randomizados para MOUNJARO 5 mg, 10 mg ou 15 mg uma vez por semana ou insulina degludeca, todos em combinação com metformina com ou sem um iSGLT2. 32% dos pacientes estavam usando iSGLT2 no período basal. O paciente tratado com insulina degludeca começou com uma dose de 10 U/dia, que foi ajustada usando um algoritmo para uma meta de glicemia em jejum de < 90 mg/dL. No período basal, os pacientes tinham uma duração média de diabetes de 8 anos.

Tabela 3: SURPASS 3: Resultados na semana 52

	MOUNJARO 5 mg	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO 15 mg	insulina degludeca titulada ^a

População (n) com intenção de tratar modificada (mITT)	358	360	358	359
HbA_{1c} (%)				
Período basal (média)	8,17	8,19	8,21	8,13
Alteração em relação ao período basal	-1,93 ^{##}	-2,20 ^{##}	-2,37 ^{##}	-1,34 ^{##}
Diferença em relação à insulina degludeca [IC 95%]	-0,59 ^{**} [-0,73; -0,45]	-0,86 ^{**} [-1,00; -0,72]	-1,04 ^{**} [-1,17; -0,90]	-
Pacientes (%) atingindo a meta de HbA_{1c}				
<7 %	82,4 ^{**}	89,7 ^{**}	92,6 ^{**}	61,3
≤ 6,5 %	71,4 ^{††}	80,3 ^{††}	85,3 ^{††}	44,4
< 5,7 %	25,8 ^{††}	38,6 ^{††}	48,4 ^{††}	5,4
Glicemia em jejum (mg/dL)				
Período basal (média)	171,8	170,7	168,4	166,4
Alteração em relação ao período basal	-48,2 ^{##}	-54,8 ^{##}	-59,2 ^{##}	-55,7
Diferença em relação à insulina degludeca [IC 95 %]	7,5 [†] [2,4; 12,5]	0,8 [-4,3; 5,9]	-3,6 [-8,7; 1,5]	-
Peso corporal (kg)				
Período basal (média)	94,5	94,3	94,9	94,2
Alteração em relação ao período basal	-7,5 ^{##}	-10,7 ^{##}	-12,9 ^{##}	+2,3 ^{##}
Diferença em relação à insulina degludeca [IC 95 %]	-9,8 ^{**} [-10,8; -8,8]	-13,0 ^{**} [-14,0; -11,9]	-15,2 ^{**} [-16,2; -14,2]	-
Pacientes (%) atingindo a meta de perda de peso				
≥ 5%	66,0 ^{††}	83,7 ^{††}	87,8 ^{††}	6,3
≥ 10%	37,4 ^{††}	55,7 ^{††}	69,4 ^{††}	2,9
≥ 15%	12,5 ^{††}	28,3 ^{††}	42,5 ^{††}	0,0

^a A dose média de insulina degludeca na semana 52 foi 49 unidades/dia.

* p < 0,05, ** p < 0,001 para superioridade, ajustado para multiplicidade.

† p < 0,05, †† p < 0,001 comparado à insulina degludeca, não ajustado para multiplicidade.

p < 0,05, ## p < 0,001 comparado ao período basal.

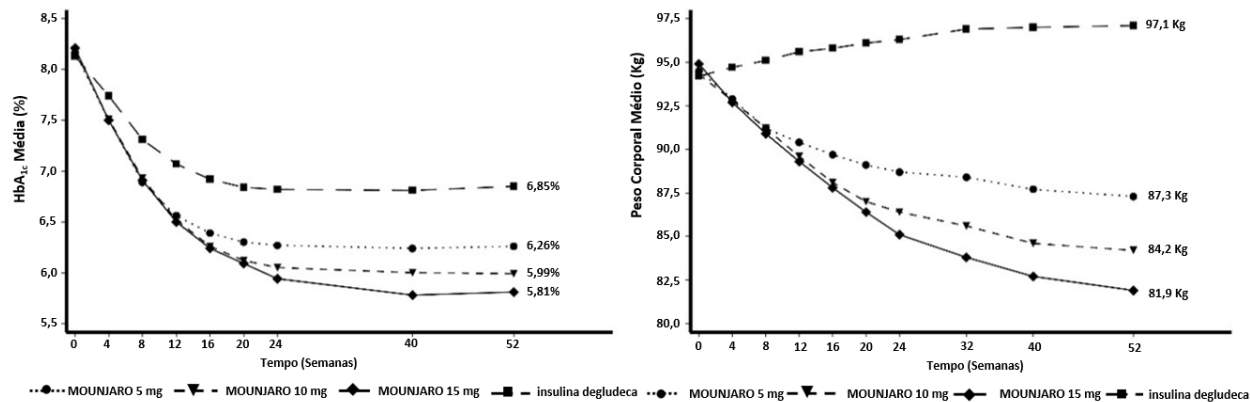


Figura 3: Alteração média da HbA_{1c} (%) e do peso corporal (kg) em relação ao período basal até a semana 52

Monitoramento contínuo de glicose (MCG)⁶

Um subgrupo de pacientes (N = 243) participaram na avaliação do perfil de glicose durante 24 horas com MCG cego. Em 52 semanas, os pacientes tratados com MOUNJARO (10 mg e 15 mg combinados) passaram significativamente mais tempo com valores de glicose na faixa euglicêmica definida como 71 a 140 mg/dL em comparação com pacientes tratados com insulina degludeca, com 73% e 48% dentro da faixa no período de 24 horas, respectivamente.

Na semana 52, os pacientes em todos os 3 grupos de dose de MOUNJARO passaram uma proporção maior do período de 24 horas com glicemia na faixa de 71 a 180 mg/dL do que os pacientes tratados com insulina degludeca: MOUNJARO (faixa), 84,9% a 91,2%; insulina degludeca, 75,0%.

Conteúdo de gordura hepática (CGH) e tecido adiposo⁷

Um subconjunto de pacientes (N = 296) participou de uma avaliação de CGH, tecido adiposo visceral e tecido adiposo subcutâneo abdominal avaliado por imagem de ressonância magnética. Em 52 semanas, os pacientes tratados com MOUNJARO (10 mg e 15 mg combinados) demonstraram reduções médias estatisticamente e significativamente maiores no conteúdo de gordura hepática em comparação com a insulina degludeca, -8,09% versus -3,38%, respectivamente, a partir do período basal de 15,67% e 16,58%. Os pacientes tratados com MOUNJARO 5 mg, 10 mg e 15 mg tiveram reduções significativamente maiores no volume de tecido adiposo visceral (-1,10, -1,53 e -1,65 L, respectivamente) e tecido subcutâneo abdominal (-1,40, -2,25 e -2,05 L, respectivamente) em relação ao período basal geral de 6,6 L e 10,4 L, respectivamente, em 52 semanas em comparação com um aumento no grupo da insulina degludeca (0,38 e 0,63 L).

SURPASS 4 – Terapia combinada com 1-3 antidiabéticos orais: metformina, sulfonilureias ou iSGLT2⁴

Em um estudo aberto, ativo-controlado de até 104 semanas (desfecho primário de 52 semanas), 2.002 pacientes com diabetes tipo 2 e risco cardiovascular aumentado foram randomizados para MOUNJARO 5 mg, 10 mg ou 15 mg uma vez por semana ou insulina glargina uma vez por dia como adjuvante a metformina (95 %) e/ou sulfonilureias (54 %) e/ou iSGLT2 (25 %). O paciente tratado com insulina glargina iniciou com uma dose de 10 U/dia, que foi ajustada por meio de um algoritmo com meta de glicemia em jejum de < 100 mg/dL. No período basal os pacientes tinham uma duração média de diabetes de 12 anos.

Tabela 4: SURPASS 4: Resultados na semana 52

	MOUNJARO 5 mg	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO 15 mg	insulina glargina titulada^a
População (n) com intenção de tratar modificada (mITT)	328	326	337	998
HbA_{1c} (%)				
Período basal (média)	8,52	8,60	8,52	8,51
Alteração em relação ao período basal	-2,24 ^{##}	-2,43 ^{##}	-2,58 ^{##}	-1,44 ^{##}
Diferença em relação à insulina glargina [IC 95%]	-0,80 ^{**} [-0,92; -0,68]	-0,99 ^{**} [-1,11; -0,87]	-1,14 ^{**} [-1,26; -1,02]	-
Pacientes (%) atingindo a meta de HbA_{1c}				
< 7%	81,0 ^{**}	88,2 ^{**}	90,7 ^{**}	50,7
≤ 6,5%	66,0 ^{††}	76,0 ^{††}	81,1 ^{††}	31,7
< 5,7%	23,0 ^{††}	32,7 ^{††}	43,1 ^{††}	3,4
Glicemia em jejum (mg/dL)				
Período basal (média)	172,3	175,7	174,2	168,7
Alteração em relação ao período basal	-50,4 ^{##}	-54,9 ^{##}	-59,3 ^{##}	-51,4 ^{##}
Diferença em relação à insulina glargina [IC 95%]	1,0 [-3,7; 5,7]	-3,6 [-8,2; 1,1]	-8,0 ^{††} [-12,6; -3,4]	-
Peso corporal (kg)				
Período basal (média)	90,3	90,7	90,0	90,3
Alteração em relação ao período basal	-7,1 ^{##}	-9,5 ^{##}	-11,7 ^{##}	+1,9 ^{##}
Diferença em relação à insulina glargina [95 % IC]	-9,0 ^{**} [-9,8; -8,3]	-11,4 ^{**} [-12,1; -10,6]	-13,5 ^{**} [-14,3; -12,8]	-
Pacientes (%) atingindo a meta de perda de peso				
≥ 5%	62,9 ^{††}	77,6 ^{††}	85,3 ^{††}	8,0
≥ 10%	35,9 ^{††}	53,0 ^{††}	65,6 ^{††}	1,5
≥ 15%	13,8 ^{††}	24,0 ^{††}	36,5 ^{††}	0,5

^a A dose média de insulina glargina na semana 52 foi 44 unidades/dia.

* p < 0,05, ** p < 0,001 para superioridade, ajustada para multiplicidade.

† p < 0,05, †† p < 0,001 comparado à insulina glargina, não ajustado para multiplicidade.

p < 0,05, ## p < 0,001 comparado ao período basal.

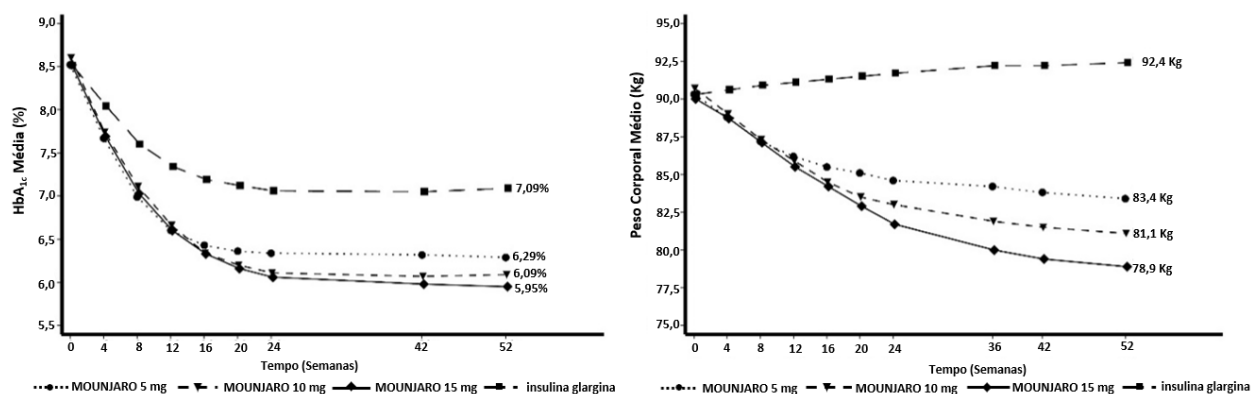


Figura 4: Alteração média da HbA_{1c} (%) e do peso corporal (kg) em relação ao período basal até a semana 52

SURPASS 5 – Terapia combinada com insulina basal titulada, com ou sem metformina⁵

Em um estudo de 40 semanas, duplo-cego e controlado por placebo, 475 pacientes com controle glicêmico inadequado usando insulina glargina com ou sem metformina foram randomizados para MOUNJARO 5 mg, 10 mg ou 15 mg uma vez por semana ou placebo. As doses de insulina glargina foram ajustadas por meio de um algoritmo com meta de glicemia em jejum de < 100 mg/dL. No período basal, os pacientes tinham uma duração média de diabetes de 13 anos.

Tabela 5: SURPASS 5: Resultados na semana 40

	MOUNJARO 5 mg	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO 15 mg	Placebo^a
População (n) com intenção de tratar modificada (mITT)	116	118	118	119
HbA_{1c} (%)				
Período basal (média)	8,29	8,34	8,22	8,39
Alteração em relação ao período basal	-2,23 ^{##}	-2,59 ^{##}	-2,59 ^{##}	-0,93 ^{##}
Diferença em relação ao placebo [IC 95 %]	-1,30 ^{**} [-1,52; -1,07]	-1,66 ^{**} [-1,88; -1,43]	-1,65 ^{**} [-1,88; -1,43]	-
Pacientes (%) atingindo a meta de HbA_{1c}				
<7%	93,0 ^{**}	97,4 ^{**}	94,0 ^{**}	33,9
≤ 6,5%	80,0 ^{††}	94,7 ^{††}	92,3 ^{††}	17,0
< 5,7%	26,1 ^{††}	47,8 ^{††}	62,4 ^{††}	2,5
Glicemia em jejum (mg/dL)				
Período basal (média)	162,2	162,9	160,4	164,4
Alteração em relação ao período basal	-61,4 ^{##}	-67,9 ^{##}	-67,7 ^{##}	-38,9 ^{##}
Diferença em relação ao placebo [IC 95 %]	-22,5 ^{**} [-29,5; -15,4]	-29,0 ^{**} [-36,0; -22,0]	-28,8 ^{**} [-35,9; -21,6]	-
Peso corporal (kg)				

Período basal (média)	95,5	95,4	96,2	94,1
Alteração em relação ao período basal	-6,2 ^{##}	-8,2 ^{##}	-10,9 ^{##}	+1,7 [#]
Diferença em relação ao placebo [IC 95 %]	-7,8 ^{**} [-9,4; -6,3]	-9,9 ^{**} [-11,5; -8,3]	-12,6 ^{**} [-14,2; -11,0]	-
Pacientes (%) atingindo a meta de perda de peso				
≥ 5%	53,9 ^{††}	64,6 ^{††}	84,6 ^{††}	5,9
≥ 10%	22,6 ^{††}	46,9 ^{††}	51,3 ^{††}	0,9
≥ 15%	7,0 [†]	26,6 [†]	31,6 ^{††}	0,0

^a A mediana da dose geral de insulina glargina no período basal foi de 34 unidades/dia. A mediana da dose de insulina glargina na semana 40 foi de 38, 36, 29 e 59 unidades/dia para MOUNJARO 5 mg, 10 mg, 15 mg e placebo, respectivamente.

* p < 0,05, ** p < 0,001 para superioridade, ajustado para multiplicidade.

† p < 0,05, †† p < 0,001 comparado ao placebo, não ajustado para multiplicidade.

p < 0,05, ## p < 0,001 comparado ao período basal.

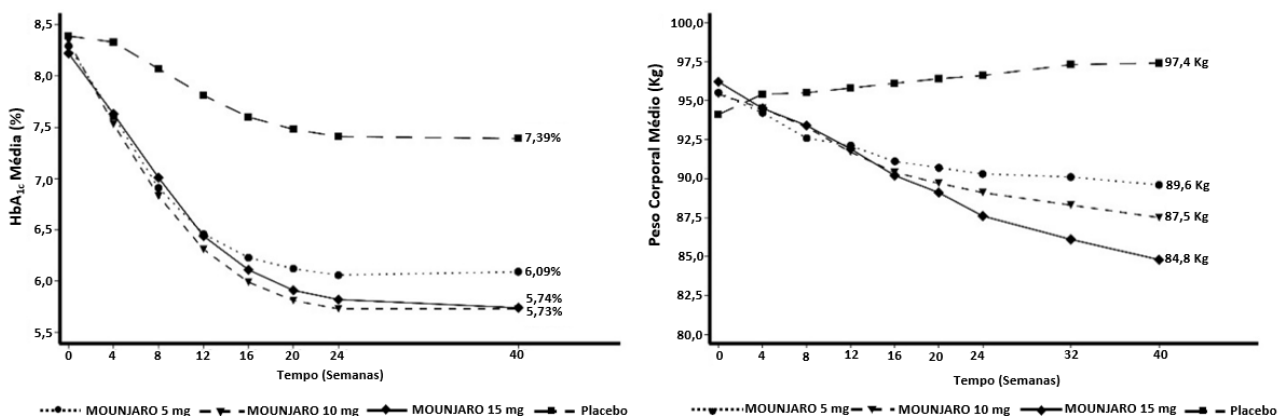


Figura 5: Alteração média da HbA_{1c} (%) e do peso corporal (kg) em relação ao período basal até a semana 40

Avaliação cardiovascular⁸

O risco cardiovascular foi avaliado por meio de uma meta-análise de pacientes com pelo menos uma adjudicação confirmada de evento cardiovascular adverso maior (MACE)⁸. O desfecho composto de MACE-4 incluiu morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou hospitalização por angina instável.

Em uma meta-análise primária dos estudos de registro fase 2 e 3, um total de 116 pacientes (MOUNJARO: 60 [n = 4.410]; todos os comparadores: 56 [n = 2.169]) experimentaram pelo menos uma adjudicação confirmada de MACE-4: Os resultados mostraram que MOUNJARO não esteve associado com aumento de risco para eventos cardiovasculares em comparação aos comparadores agrupados (HR: 0,81; IC: 0,52 a 1,26).

Uma análise adicional foi realizada especificamente para o estudo SURPASS-4 que envolveu pacientes com doença cardiovascular estabelecida. Um total de 109 pacientes (MOUNJARO: 47 [n = 995]; insulina glargina: 62 [n = 1.000]) experimentaram pelo menos uma adjudicação confirmada de MACE-4: Os resultados mostraram que MOUNJARO não esteve associado com

aumento de risco para eventos cardiovasculares em comparação à insulina glargina (HR: 0,74; IC: 0,51 a 1,08).

Pressão sanguínea

Nos estudos de fase 3 controlados por placebo, o tratamento com MOUNJARO resultou em uma redução média da pressão arterial sistólica e diastólica de 6 a 9 mmHg e de 3 a 4 mmHg, respectivamente. Houve uma redução média da pressão arterial sistólica e diastólica de 2 mmHg cada, em pacientes tratados com placebo.

Frequência cardíaca

Nos estudos de fase 3 controlados por placebo, o tratamento com MOUNAJRO resultou em um aumento médio da frequência cardíaca de 2 a 4 batimentos por minuto. Houve um aumento médio da frequência cardíaca de 1 batimento por minuto em pacientes tratados com placebo.

Intervalo QTc

MOUNJARO não prolonga o intervalo QTc em doses de até 15 mg.

Outras informações¹⁻⁵

Glicemia em jejum

O tratamento com MOUNJARO resultou em reduções significativas da glicemia em jejum em relação ao período basal (as alterações em relação ao período basal até o desfecho primário foram de -43,24 mg/dL a -68,46 mg/dL). Reduções significativas da glicemia em jejum em relação ao período basal podem ser observadas a partir de 2 semanas. A melhora da glicemia em jejum foi sustentada durante o período do estudo mais longo de 104 semanas.

Glicemia pós-prandial

O tratamento com MOUNJARO resultou em reduções significativas na média da glicemia pós-prandial após 2 horas (média das 3 refeições principais do dia) em relação ao período basal (alteração em relação ao período basal até o desfecho primário foram -60,35 mg/dL a -87,38 mg/dL).

Experiência do paciente

Os resultados relatados pelos pacientes foram medidos em todos os estudos de fase 3. Em todas as medidas de qualidade de vida, os resultados de MOUNJARO mostraram melhora em relação ao período basal para a grande maioria dos escores de medição (para todos, exceto um dos 108 escores de medição de resultados relatados pelo paciente).

MOUNJARO 5 mg, 10 mg e 15 mg melhoraram significativamente o funcionamento físico em comparação à semaglutida injetável 1,0 mg.

MOUNJARO 5 mg, 10 mg, 15 mg melhoraram significativamente a satisfação com o tratamento em comparação à insulina degludeca ou insulina glargina.

Enzimas pancreáticas

Nos estudos de fase 3 controlados por placebo, o tratamento com MOUNJARO resultou em um aumento médio das enzimas pancreáticas amilase e lipase em relação ao período basal de 33% a 38% e 31% a 42%, respectivamente. Os pacientes tratados com placebo tiveram um aumento da amilase em relação ao período basal de 4% e nenhuma alteração da lipase foi observada. Na

ausência de outros sinais e sintomas de pancreatite aguda, elevações nas enzimas pancreáticas sozinhas não são preditivos de pancreatite aguda.

Triglicerídeos

Em todos os estudos SURPASS 1-5, MOUNJARO 5 mg, 10 mg e 15 mg resultou na redução dos triglicerídeos séricos de 15 a 19%, 18 a 27% e 21 a 25%, respectivamente.

No estudo de 40 semanas versus semaglutida 1 mg, MOUNJARO 5 mg, 10 mg e 15 mg resultou em 19%, 24% e 25% de redução nos níveis de triglicerídeos séricos, respectivamente, em comparação com 12% de redução com semaglutida 1 mg.

Proporção de pacientes atingindo HbA_{1c} < 5,7% sem hipoglicemia clinicamente significativa

Nos 4 estudos em que MOUNJARO não foi combinado com a insulina basal, 93,6% a 100% dos pacientes em tratamento de MOUNJARO que alcançaram no desfecho primário uma glicemia normal de HbA_{1c} < 5,7%, o fizeram sem hipoglicemia clinicamente significativa. No estudo SURPASS-5, 85,9% dos pacientes tratados com MOUNJARO que atingiram HbA_{1c} < 5,7% o fizeram sem hipoglicemia clinicamente significativa.

Referências bibliográficas

- 1) Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, Mao H, Cui X, Karanikas CA, Thieu VT. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul 10;398(10295):143-155. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6. Epub 2021 Jun 27. Erratum in: *Lancet*. 2021 Jul 17;398(10296):212.
- 2) Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, Liu B, Cui X, Brown K; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021 Aug 5;385(6):503-515. doi: 10.1056/NEJMoa2107519.
- 3) Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, Frías JP, Fernández Landó L, Brown K, Bray R, Rodríguez Á. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Aug 14;398(10300):583-598. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01443-4.
- 4) Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J, Aizenberg D, Wynne AG, Riesmeyer JS, Heine RJ, Wiese RJ; SURPASS-4 Investigators. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Nov 13;398(10313):1811-1824. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7.
- 5) Dahl D, Onishi Y, Norwood P, Huh R, Bray R, Patel H, Rodríguez Á. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Feb 8;327(6):534-545. doi: 10.1001/jama.2022.0078.

6) Battelino T, et al. Efficacy of once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec on glycaemic control measured by continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes (SURPASS-3 CGM): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. Published Online April 22, 2022.

7) Gastaldelli A, et al. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. Published Online April 22, 2022.

8) Sattar N, McGuire DK, Pavo I, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. Nature Medicine. 2022 Mar;28(3):591-598. DOI: 10.1038/s41591-022-01707-4.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: MOUNJARO é um agonista de ação prolongada dos receptores de GIP e GLP-1. É uma sequência de aminoácidos com um fragmento de diácido graxo de 20 carbonos que permite a ligação da albumina e prolonga a meia-vida.

Mecanismo de ação: MOUNJARO é altamente seletivo aos receptores de GIP e GLP-1 humanos, para os quais apresenta alta afinidade. A atividade de MOUNJARO sobre o receptor de GIP é similar à do hormônio GIP natural. A atividade de MOUNJARO sobre o receptor de GLP-1 é inferior à do hormônio GLP-1 natural.

MOUNJARO aumenta a sensibilidade de células β à glicose, aumentando a secreção de insulina de primeira e segunda fase e reduzindo os níveis de glucagon, ambos de modo dependente da glicose.

MOUNJARO melhora a sensibilidade à insulina, retarda o esvaziamento gástrico, sendo que esse efeito diminui com o tempo, e reduz a ingestão de alimentos.

Propriedades farmacodinâmicas

Controle glicêmico: MOUNJARO melhora o controle glicêmico, reduzindo a concentração de glicose de jejum e pós-prandial em pacientes com diabetes tipo 2 por diversos mecanismos.

- MOUNJARO 15 mg aumentou a taxa de secreção de insulina de primeira e segunda fase em 466% e 302%, respectivamente (ver Figura 6).

- MOUNJARO 15 mg melhorou a sensibilidade à insulina em todo o corpo em 63%, medida pelo Valor M, uma medida de captação de glicose pelos tecidos. MOUNJARO reduz o peso corporal em pacientes com diabetes tipo 2, o que pode contribuir à melhora da sensibilidade à insulina (ver Figura 7).

- MOUNJARO 15 mg reduziu a concentração de glucagon de jejum em 28% e a área sob a curva (ASC) de glucagon após uma refeição mista em 43%.

Atraso no esvaziamento gástrico: MOUNJARO adia o esvaziamento gástrico, o que pode reduzir a velocidade da absorção da glicose após a refeição e pode levar a um efeito benéfico sobre a glicemia pós-prandial. MOUNJARO retarda a absorção da glicose pós-prandial, reduzindo a glicose pós-prandial. O atraso é maior após a primeira dose e esse efeito diminui com o tempo.

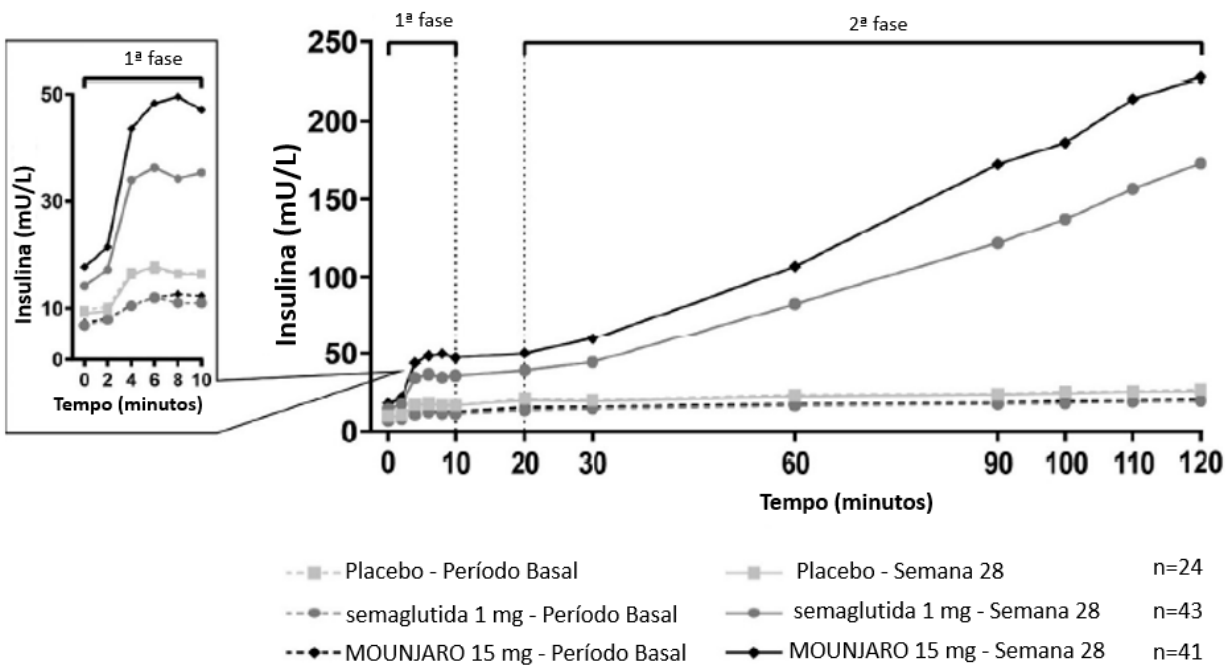
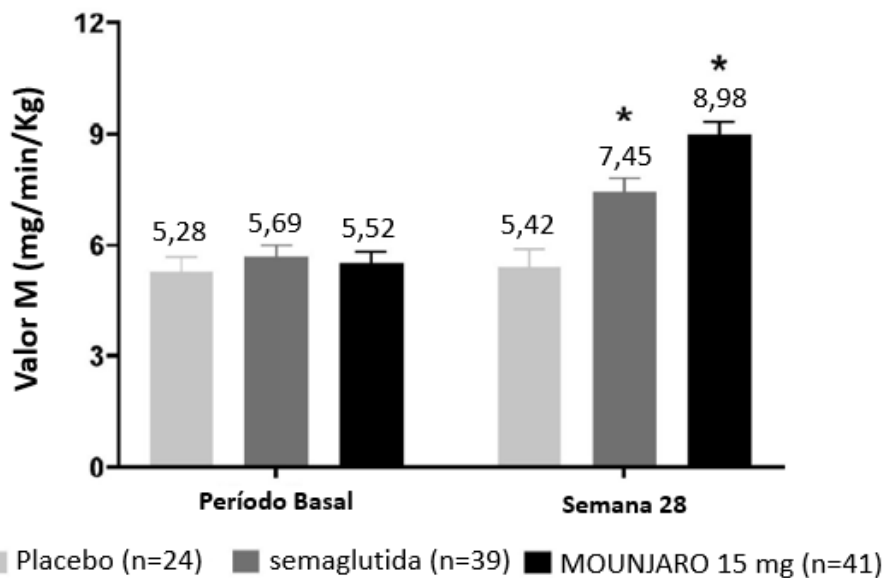


Figura 6: Concentração média de insulina em 1-120 minutos durante o clamp hiperglicêmico no período basal e na semana 28



Nota: Os resultados apresentados são os mínimos quadrados +- erros padrão no período basal e na Semana 28
 *p<0,001 para alteração em relação ao período basal

Figura 7: Sensibilidade à insulina (Valor M do clamp euglicêmico hiperinsulinêmico) no período basal e na semana 28

Propriedades farmacocinéticas

Absorção: após a administração, a concentração máxima de MOUNJARO é alcançada entre 8 e 72 horas. A exposição no estado de equilíbrio é alcançada após 4 semanas de administração uma

vez por semana. A exposição à MOUNJARO aumenta de modo proporcional à dose. Foi obtida exposição similar com a administração subcutânea de MOUNJARO no abdome, coxa ou braço. A biodisponibilidade absoluta de MOUNJARO subcutânea foi de 80%.

Distribuição: o volume de distribuição aparente médio no estado de equilíbrio de MOUNJARO após a administração subcutânea em pacientes com diabetes tipo 2 é de aproximadamente 10,3 L. MOUNJARO apresenta alta ligação à albumina plasmática (99,06%).

Metabolismo: MOUNJARO é metabolizado por clivagem proteolítica do esqueleto peptídico, beta-oxidação do fragmento diácido graxo de 20 carbonos e hidrólise da amida.

Eliminação: o *clearance* aparente médio populacional de MOUNJARO é de aproximadamente 0,06 L/h com uma meia-vida de eliminação de aproximadamente 5 dias, permitindo a administração uma vez por semana.

Excreção: MOUNJARO é eliminado por metabolização. As vias de excreção primárias dos metabólitos de MOUNJARO são a urina e as fezes. Não se observa MOUNJARO intacto na urina nem nas fezes.

Populações específicas: os fatores intrínsecos de idade, sexo, raça, etnia, peso corporal ou comprometimento renal ou hepático não têm um efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética de MOUNJARO.

4. CONTRAINDICAÇÕES

MOUNJARO é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade grave conhecida a tirzepatida ou a qualquer um de seus componentes.

MOUNJARO é contraindicado em pacientes com histórico pessoal ou familiar de carcinoma medular de tireoide (CMT) ou em pacientes com neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM 2) (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Risco de tumores de células C da tireoide: em ambos os sexos de ratos, a tirzepatida causou um aumento dependente da dose e da duração do tratamento na incidência de tumores de células C da tireoide (adenomas e carcinomas) em um estudo de 2 anos em exposições plasmáticas clinicamente relevantes (ver subseção Toxicologia não clínica). Não se sabe se MOUNJARO causa tumores de células C da tireoide, incluindo carcinoma medular de tireoide (CMT), em humanos, uma vez que a relevância em humanos dos tumores de células C da tireoide induzidos por tirzepatida não foi determinada.

MOUNJARO é contraindicado em pacientes com histórico pessoal ou familiar de CMT ou em pacientes com NEM 2. Aconselhar os pacientes sobre o risco potencial de CMT com o uso de MOUNJARO e informá-los sobre os sintomas de tumores de tireoide (por exemplo, massa no pescoço, disfagia, dispneia, rouquidão persistente).

O monitoramento de rotina da calcitonina sérica ou o uso de ultrassonografia da tireoide são de valor incerto para a detecção precoce de CMT em pacientes tratados com MOUNJARO. Esse monitoramento pode aumentar o risco de procedimentos desnecessários, devido à baixa especificidade do teste para calcitonina sérica e uma alta incidência de doenças da tireoide. Valores

de calcitonina sérica significativamente elevados podem indicar CMT e os pacientes com CMT geralmente apresentam valores de calcitonina >50 ng/L. Se a calcitonina sérica for medida e estiver elevada, o paciente deve ser avaliado mais detalhadamente. Pacientes com nódulos tireoidianos observados no exame físico ou em exame de imagem cervical também devem ser avaliados mais detalhadamente.

Pancreatite aguda: MOUNJARO não foi estudado em pacientes com histórico de pancreatite e deve ser utilizado com cautela nesses pacientes.

Pancreatite foi relatada em pacientes tratados com MOUNJARO. Os pacientes devem ser informados dos sintomas da pancreatite. Em caso de suspeita de pancreatite, MOUNJARO deve ser descontinuado. Caso o diagnóstico de pancreatite seja confirmado, MOUNJARO não deve ser reiniciado. Na ausência de outros sinais e sintomas de pancreatite, a presença isolada de elevações de enzimas pancreáticas não é preditiva de pancreatite.

Hipoglicemia: pacientes em tratamento com MOUNJARO combinado a um secretagogo de insulina (por exemplo, sulfonilureia) ou à insulina podem apresentar um risco aumentado de hipoglicemia. O risco de hipoglicemia pode ser diminuído por meio de uma redução na dose do secretagogo de insulina ou da insulina.

Reações de hipersensibilidade: nos estudos clínicos foram relatadas reações de hipersensibilidade (por exemplo, urticária e eczema) à MOUNJARO as quais algumas vezes foram graves. Se ocorrerem reações de hipersensibilidade, interrompa o uso de MOUNJARO; trate prontamente de acordo com o tratamento padrão e monitore até que os sinais e sintomas desapareçam. Não utilizar em pacientes com reação de hipersensibilidade grave prévia à tirzepatida ou a qualquer um dos excipientes de MOUNJARO (ver seção 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Anafilaxia e angioedema foram relatados com agonistas do receptor GLP-1. Tenha cuidado em pacientes com histórico de angioedema ou anafilaxia com um agonista do receptor GLP-1, pois não se sabe se esses pacientes estarão predispostos a essas reações com MOUNJARO.

Efeitos gastrointestinais: MOUNJARO foi associado a reações adversas gastrointestinais, incluindo náusea, vômito e diarreia (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Esses eventos podem levar à desidratação, que pode causar uma deterioração da função renal, incluindo insuficiência renal aguda.

Aspiração pulmonar: MOUNJARO retarda o esvaziamento gástrico. Aspiração pulmonar (broncoaspiração) foi reportada em pacientes que fazem uso de agonistas do receptor de GLP-1 de ação longa sob anestesia geral ou sedação profunda. Antes da realização desses procedimentos, questione o paciente quanto ao uso de agonistas do receptor de GLP-1.

Doença gastrointestinal grave: MOUNJARO não foi estudado em pacientes com doença gastrointestinal grave, incluindo gastroparesia grave, e deve ser utilizado com cautela nesses pacientes. Foram reportados eventos relacionados com atraso no esvaziamento gástrico, incluindo gastroparesia grave. Pacientes que desenvolverem sintomas gastrointestinais graves durante o tratamento devem ser monitorados e a modificação da dose ou descontinuação do tratamento devem ser consideradas.

Desnutrição: foram reportados eventos relacionados a desnutrição, incluindo eventos graves, em pacientes em tratamento com MOUNJARO. Os riscos associados à desnutrição incluem, mas não se limitam a: deficiência de vitaminas e minerais, deficiência de proteínas e baixo peso corporal. Suporte nutricional balanceado deve ser considerado. A descontinuação do tratamento deve ser considerada para casos graves ou persistentes.

Retinopatia diabética: MOUNJARO não foi estudado em pacientes com retinopatia diabética não proliferativa necessitando de tratamento agudo, retinopatia diabética proliferativa ou edema macular diabético e deve ser utilizado com cautela nesses pacientes.

Doença aguda da vesícula biliar: eventos agudos de doença da vesícula biliar, como colelitíase ou colecistite, foram relatados com agonistas do receptor de GLP-1 em estudos e pós-comercialização.

Nos estudos clínicos controlados com placebo de MOUNJARO, a doença aguda da vesícula biliar (colelitíase, cólica biliar e colecistectomia) foi relatada por 0,6% dos pacientes tratados com MOUNJARO e 0% dos pacientes tratados com placebo. Se houver suspeita de colelitíase, são indicados estudos de diagnóstico da vesícula biliar e acompanhamento clínico adequado.

Ideação suicida: comportamento e ideação suicida têm sido reportados com o uso de produtos que induzem a perda de peso (controle crônico do peso). Pacientes devem ser monitorados quanto ao surgimento ou agravamento de depressão, pensamentos ou comportamentos suicidas e/ou quaisquer mudanças incomuns de humor ou comportamento. Considere os benefícios e riscos de forma individual para os pacientes antes de iniciar ou continuar a terapia em pacientes com pensamentos ou comportamentos suicidas ou que tenham histórico de tentativas de suicídio.

Toxicologia não clínica

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para humanos com base em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de doses repetidas ou genotoxicidade realizados com MOUNJARO.

Carcinogenicidade: um estudo de carcinogenicidade de 2 anos foi realizado com MOUNJARO em ratos machos e fêmeas, em doses de 0,15, 0,50 e 1,5 mg/kg [0,12, 0,36 e 1,02 vez a dose humana máxima recomendada (DHMR) com base na área sob a curva (ASC)], administrado por injeção subcutânea duas vezes por semana. MOUNJARO causou um aumento em tumores tireoidianos de células C (adenomas e carcinomas) em todas as doses quando comparado aos controles. A relevância desses achados para humanos é desconhecida.

Em um estudo de carcinogenicidade de 6 meses em camundongos transgênicos rasH2, MOUNJARO em doses de 1, 3 e 10 mg/kg, administrado por injeção subcutânea duas vezes por semana, não produziu incidências aumentadas de hiperplasia ou neoplasia tireoidiana de células C em nenhuma dose.

Comprometimento da fertilidade: estudos com MOUNJARO em animais não indicaram efeitos prejudiciais diretos relacionados à fertilidade. Em estudos de toxicologia reprodutiva, MOUNJARO, em doses tóxicas para a mãe, causou malformações, variações do desenvolvimento e crescimento fetal reduzido.

Uso durante a gestação e lactação

Uso durante a gestação (categoria C): em estudos de reprodução em animais, MOUNJARO causou reduções do crescimento fetal e anormalidades fetais em exposições inferiores à DHMR com base na ASC. Uma incidência aumentada de malformações externas, viscerais e esqueléticas e variações do desenvolvimento visceral e esquelético foi observada em ratos. Reduções do crescimento fetal foram observadas em ratos e coelhos. Todos os efeitos no desenvolvimento ocorreram com doses tóxicas para a mãe.

Não existem estudos adequados e bem controlados de MOUNJARO em mulheres grávidas.

MOUNJARO somente deverá ser administrado a gestantes se o benefício potencial justificar o risco potencial ao feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a lactação: após uma única dose de 5 mg, a concentração de tirzepatida no leite materno foi considerada indetectável a muito baixa em comparação com as concentrações plasmáticas. Como a tirzepatida é uma sequência de aminoácidos, é esperado que qualquer quantidade baixa presente no leite materno seja degradada e, portanto, não absorvida oralmente como medicamento intacto pelo lactente. MOUNJARO somente deverá ser administrado a mulheres lactantes se o benefício potencial para a mãe justificar o risco potencial para o lactente.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Populações especiais

Os fatores intrínsecos de idade, sexo, raça, etnia, peso corporal ou insuficiência renal ou hepática não têm efeito clinicamente relevante na farmacocinética da tirzepatida.

Uso pediátrico: a segurança e a eficácia de MOUNJARO não foram estabelecidas em pacientes pediátricos (menores de 18 anos de idade).

Uso geriátrico: no conjunto de sete estudos clínicos, 1.539 (30,1%) pacientes tratados com MOUNJARO tinham 65 anos de idade ou mais e 212 (4,1%) pacientes tratados com MOUNJARO tinham 75 anos de idade ou mais no período basal. Não foram detectadas diferenças gerais na segurança ou eficácia entre esses pacientes e pacientes mais jovens, mas uma maior sensibilidade de alguns indivíduos mais velhos não pode ser descartada.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Nenhum estudo sobre os efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas foi realizado. Quando MOUNJARO é utilizado em combinação com uma sulfonilureia ou insulina, os pacientes devem ser orientados a tomar precauções para evitar a hipoglicemia ao dirigir veículos e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

MOUNJARO adia o esvaziamento gástrico e por isso tem o potencial de afetar a absorção de medicamentos orais administrados concomitantemente. Com base em modelos farmacocinéticos

de base fisiológica, não é esperado que o tratamento com MOUNJARO resulte em impacto clinicamente significativo sobre medicamentos administrados via oral (isto é, atorvastatina, digoxina, etinilestradiol, lisinopril, metformina, metoprolol, norelgestromina, paracetamol, sitagliptina e varfarina).

Não é necessário ajuste de dose de medicamentos orais administrados concomitantemente.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira de 2°C a 8°C. Manter na embalagem original para proteger da luz. Não congelar. O prazo de validade é de 24 meses quando armazenado de 2°C a 8°C.

MOUNJARO pode ser armazenado fora de refrigeração a temperaturas abaixo de 30°C por até 21 dias.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

MOUNJARO é uma solução injetável, transparente e incolor a levemente amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia: a dose inicial de MOUNJARO é 2,5 mg uma vez por semana. Após 4 semanas, a dose deve ser aumentada para 5 mg uma vez por semana. Se necessário, aumentos de dose podem ser feitos em acréscimos de 2,5 mg após o mínimo de 4 semanas na dose atual. A dose máxima de MOUNJARO é 15 mg uma vez por semana.

Não é necessário ajustar a dose com base na idade, gênero, raça, etnia, peso corporal ou insuficiência hepática ou renal (incluindo doença renal em estágio terminal).

A segurança e eficácia de MOUNJARO não foi estabelecida em pacientes menores de 18 anos de idade.

Modo de usar: MOUNJARO é administrado por via subcutânea no abdome, coxa ou braço. O local de injeção de cada dose deve ser alternado. Administrar MOUNJARO em qualquer horário do dia, independente das refeições.

Quando utilizado com insulina, MOUNJARO deve ser administrado como injeções separadas e nunca misturado. É possível administrar MOUNJARO e insulina na mesma região do corpo, mas as injeções não devem ser próximas uma da outra.

Para maiores informações sobre como utilizar a caneta aplicadora de uso único, ler atentamente e seguir as recomendações descritas nas **INSTRUÇÕES DE USO** que acompanham o medicamento.

Dose esquecida: se uma dose for esquecida, ela deverá ser administrada assim que possível dentro de 4 dias (96 horas) após o esquecimento da dose. Caso mais de 4 dias tenham se passado, a dose esquecida não deverá ser administrada, e a próxima dose deverá ser administrada no dia do cronograma usual. Em cada caso, os pacientes poderão então retomar o seu cronograma usual de administração uma vez por semana.

Alteração do cronograma de administração semanal: o dia da administração semanal pode ser alterado, se necessário, contanto que o intervalo entre as duas doses seja de pelo menos 3 dias (72 horas).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de estudos clínicos

As reações adversas relacionadas a seguir foram identificadas e estão listadas na Tabela 6.

Tabela 6: Frequência das reações adversas de MOUNJARO

Classe de Sistemas e Órgãos Termo da Reação Adversa	Muito comum ($\geq 1/10$)	Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muito rara ($< 1/10.000$)
Distúrbios gastrointestinais					
Náusea	X				
Diarreia	X				
Dor abdominal		X			
Vômito		X			
Dispepsia		X			
Constipação		X			
Distensão abdominal		X			
Eructação		X			
Flatulência		X			
Doença do refluxo gastroesofágico		X			
Doença aguda da vesícula biliar		X			
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração					
Fadiga		X			
Reação no local da injeção		X			
Distúrbios do sistema imunitário					
Reação de hipersensibilidade		X			
Distúrbios metabólicos e nutricionais					
Redução do apetite		X			
Hipoglicemia^a					
Hipoglicemia com secretagogos/insulina concomitante					
- Combinado com insulina basal, com ou sem metformina	X				
- Combinado com sulfonilureia, com ou sem metformina e/ou iSGLT-2 ^b	X				
Hipoglicemia sem secretagogos/insulina concomitante					

- Combinado com metformina e iSGLT2 ^b		X			
- Combinado com metformina			X		
Distúrbios do sistema nervoso					
Disgeusia			X		

^a Hipoglicemia com glicose no sangue <54 mg/dL ou hipoglicemia grave.

^b Inibidor do cotransportador sódio-glicose 2.

Distúrbio gastrointestinal: os eventos gastrointestinais foram na sua maioria de gravidade leve ou moderada. A incidência de náusea, vômito e diarreia foi maior durante o período de aumento de dose e diminuiu com o tempo (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Imunogenicidade: o perfil farmacocinético e a eficácia não foram impactados pelo desenvolvimento de anticorpos antidroga. Um maior número de pacientes tratados com MOUNJARO que desenvolveram anticorpos antitirzepatida apresentaram reações de hipersensibilidade ou reações no local da injeção, quando comparado àqueles que não desenvolveram esses anticorpos.

Em sete estudos clínicos de fase 3, 51,1% dos pacientes tratados com MOUNJARO desenvolveram anticorpos antidroga.

Entre todos os pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 tratados com MOUNJARO:

- 1,9% e 2,1% apresentaram anticorpos neutralizantes contra a atividade de MOUNJARO sobre os receptores de GIP e GLP-1, respectivamente;
- 0,9% e 0,4% apresentaram anticorpos neutralizantes contra GIP e GLP-1 naturais, respectivamente.

Não houve evidência de alteração do perfil farmacocinético ou impacto na eficácia e segurança associados ao desenvolvimento de anticorpos antidrogas.

Sinais vitais: o tratamento com MOUNJARO resultou em uma redução média na pressão arterial sistólica e diastólica de 6 a 9 mmHg e 3 a 4 mmHg, respectivamente. Houve uma redução média na pressão arterial sistólica e diastólica de 2 mmHg cada, em pacientes tratados com placebo.

O tratamento com MOUNJARO resultou em um aumento médio na frequência cardíaca de 2 a 4 batimentos por minuto. Houve um aumento médio na frequência cardíaca de 1 batimento por minuto em pacientes tratados com placebo.

Enzimas pancreáticas: o tratamento com MOUNJARO resultou em um aumento médio das enzimas pancreáticas amilase e lipase em relação ao período basal de 33% a 38% e 31% a 42%, respectivamente.

Dados pós-comercialização

As seguintes reações adversas ao medicamento são baseadas em relatos pós-comercialização de MOUNJARO.

Distúrbios do sistema nervoso

Incomum (≥1/1.000 a <1/100): disestesia.

Distúrbios do sistema imunitário

Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): reação anafilática e angioedema.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdosagem, o tratamento de suporte adequado deverá ser iniciado conforme os sinais e sintomas clínicos do paciente. Um período de observação e tratamento para esses sintomas poderá ser necessário, levando em conta a meia-vida de MOUNJARO (aproximadamente 5 dias). **Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1260.0202

Produzido por:

Eli Lilly and Company – Indianápolis – EUA

ou

Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG – Ravensburg – Alemanha

Importado e Registrado por:

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Av. Morumbi, 8264 – São Paulo, SP

CNPJ 43.940.618/0001-44

Lilly SAC 0800 701 0444

sac_brasil@lilly.com

www.lilly.com.br

Venda sob prescrição.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 21/11/2024.