INFORMACIÓN AMPLIA PARA PRESCRIBIR

mounjaro®
Tirzepatida
Solución
2.5 mg/0.5 mL, 5 mg/0.5 mL, 7.5 mg/0.5 mL,
10 mg/0.5 mL, 12.5 mg/0.5 mL o 15 mg/0.5 mL
Inyectable

I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA.

mounjaro®

II. DENOMINACIÓN GENÉRICA.

Tirzepatida

III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN.

Fórmula: Cada pluma precargada contiene:

Tirzepatida	2.5 mg	5 mg	7.5 mg	10 mg	12.5 mg	15 mg
Vehículo cbp 0.5 mL						

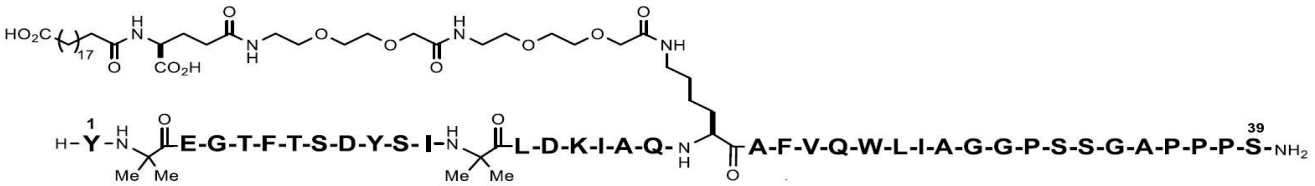
Fórmula: Cada frasco ámpula contiene:

Tirzepatida	2.5 mg	5 mg	7.5 mg	10 mg	12.5 mg	15 mg
Vehículo cbp 0.5 mL						

Descripción:

mounjaro es un agonista del receptor del polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP) y del receptor del péptido semejante al glucagón tipo 1 (GLP-1) que está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Fórmula estructural:
mounjaro es una solución transparente u opalescente (incolora o ligeramente amarilla), libre de



partículas en suspensión o sedimentos. Excipientes en cada 0.5 mL de solución: cloruro de sodio, fosfato dibásico de sodio y agua para inyectables. Se puede añadir solución de ácido clorhídrico y/o solución de hidróxido de sodio para ajustar el pH.

IV. INDICACIÓN TERAPÉUTICA.

Tirzepatida está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio.

V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA.

Mecanismo de acción.

Tirzepatida es un agonista de acción prolongada de los receptores de GIP y de GLP-1. Es una secuencia de aminoácidos con una fracción de diácido graso C20 que permite la unión a la albúmina y prolonga la vida media.

Tirzepatida es altamente selectiva para los receptores humanos de GIP y de GLP-1. Tirzepatida tiene una alta afinidad por los receptores de GIP y de 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 menor en comparación con la de la hormona GLP-1 nativa.

Tirzepatida aumenta la sensibilidad a la glucosa de las células β. Incrementa la secreción de insulina de primera y segunda fase, y reduce los niveles de glucagón, ambos de una manera dependiente de la glucosa.

Tirzepatida mejora la sensibilidad a la insulina, retrasa el vaciamiento gástrico, efecto que disminuye con el tiempo.

Tirzepatida disminuye la ingesta de alimentos.

Farmacodinamia.

Control Glucémico.
Tirzepatida mejora el control glucémico al reducir las concentraciones de glucosa en ayuno y postprandial en pacientes con diabetes tipo 2 mediante varios mecanismos.
•Tirzepatida 15 mg incrementó la tasa de secreción de insulina de primera y segunda fase en un 466% y 302%, respectivamente.
•Tirzepatida 15 mg mejoró la sensibilidad a la insulina de todo el cuerpo en un 63%.
- Tirzepatida reduce el peso corporal en pacientes con diabetes tipo 2, lo que puede contribuir a la mejoría en la sensibilidad a la insulina.

•Tirzepatida 15 mg redujo la concentración de glucagón en ayuno en un 28% y el AUC de glucagón después de una comida mixta en un 43%.

Retraso en el Vaciamiento 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. Tirzepatida retarda la absorción de glucosa después de las comidas, reduciendo la glucosa posprandial. El retraso es mayor después de la primera dosis y este efecto disminuye con el tiempo.

Signos Vitales.

El tratamiento con tirzepatida produjo una disminución en el promedio de la presión arterial sistólica y diastólica de 6 a 9 mmHg y de 3 a 4 mmHg, respectivamente. Hubo una disminución promedio de la presión arterial sistólica y diastólica de 2 mmHg cada una en pacientes tratados con placebo.

El tratamiento con tirzepatida produjo un aumento promedio de la frecuencia cardíaca de 2 a 4 latidos por minuto. Hubo un aumento promedio de la frecuencia cardíaca de 1 latido por minuto en los pacientes tratados con placebo.

Enzimas Pancreáticas.

El tratamiento con tirzepatida produjo un aumento en el promedio de la amilasa pancreática del 33% al 38% y de la lipasa del 31% al 42%.

Farmacocinética.

Absorción

La concentración máxima de tirzepatida se alcanza de 8 a 72 horas después de la dosis. La exposición en estado estable se logra después de 4 semanas de administración una vez a la semana. La exposición a tirzepatida aumenta de manera proporcional a la dosis. Se logró una exposición similar con la administración subcutánea de tirzepatida en el abdomen, el muslo o en la parte superior del brazo. La biodisponibilidad absoluta de tirzepatida subcutánea fue del 80%.

Distribución.

El volumen aparente de distribución promedio en estado estable de tirzepatida después de la administración subcutánea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es de aproximadamente 10.3 L. La unión de tirzepatida a la albúmina plasmática es alta (99.06%).

Metabolismo.

Tirzepatida se metaboliza por escisión proteolítica de la columna peptídica, beta-oxidación de la fracción de diácido graso C20 e hidrólisis de la amida.

Eliminación

El aclaramiento medio poblacional aparente de tirzepatida es de 0,06 L/hr con una vida media de eliminación de aproximadamente 5 días, lo que permite una administración una vez a la semana.

Excreción.

Tirzepatida es eliminada por metabolismo. Las principales vías de excreción de los metabolitos de tirzepatida es mediante la orina y las heces. No se observa en la orina ni en las heces tirzepatida intacta.

<u>Poblaciones Específicas.</u>

Los factores intrínsecos de edad, sexo, raza, etnia, peso corporal o insuficiencia renal o hepática no tienen un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de tirzepatida.

Uso Pediátrico.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de mounjaro en pacientes pediátricos (menores de 18 años).

Uso Geriátrico.

En el grupo de siete estudios clínicos, 1,539 (30.1%) de los pacientes tratados con mounjaro tenían 65 años de edad o más, y 212 (4.1%) de los pacientes tratados con mounjaro tenían 75 años de edad o más al inicio del estudio.

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

Insuficiencia Renal.

No se recomienda ajustar la dosis de mounjaro en pacientes con insuficiencia renal. En sujetos con insuficiencia renal, incluida la enfermedad renal terminal (ERT), no se observaron cambios en la

farmacocinética (PK) de tirzepatida (ver Farmacología clínica). Vigile la función renal al iniciar o al aumentar las dosis de mounjaro en pacientes con insuficiencia renal que reportan eventos adversos gastrointestinales severos.

Insuficiencia Hepática.

No se recomienda ningún ajuste a la dosis de mounjaro en pacientes con insuficiencia hepática. En un estudio de farmacología clínica en sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática, no se observó ningún cambio en la PK de tirzepatida (ver Farmacología clínica).

Estudios Clínicos.

Revisión General de los Estudios Clínicos.

La efectividad de mounjaro como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 se estableció en cinco estudios. En estos estudios, mounjaro se estudió como monoterapia (SURPASS-1); como complemento a metformina, sulfonilureas y/o inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (inhibidores de SGLT2) (SURPASS-2, -3 y -4); y en combinación con insulina basal con o sin metformina (SURPASS-5). En estos estudios, mounjaro (5 mg, 10 mg y 15 mg administrados por vía subcutánea una vez a la semana) se comparó con placebo, semaglutida 1 mg, insulina degludec y/o insulina glargina.

En pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2, el tratamiento con mounjaro produjo una reducción estadísticamente significativa a partir de la basal en la HbA1c en comparación con placebo. La efectividad de mounjaro no se vio afectada por la edad, el sexo, la raza, el origen étnico, la región ni por el IMC basal, la HbA1c, la duración de la diabetes o la función renal.

Uso de mounjaro en Monoterapia en Pacientes Adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2.

SURPASS-1 (NCT03954834) fue un estudio doble ciego de 40 semanas que asignó al azar a 478 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 con un control glucémico inadecuado con dieta y ejercicio a mounjaro 5 mg, mounjaro 10 mg, mounjaro 15 mg o placebo una vez a la semana.

Los pacientes tenían una edad promedio de 54 años, y el 52% eran hombres. La duración promedio de la diabetes mellitus tipo 2 fue de 4.7 años y el IMC promedio fue de 32 kg/m^2. En general, el 36% eran blancos, el 35% asiáticos, el 25% eran indios americanos/nativos de Alaska y el 5% eran negros o afroamericanos; El 43% se identificó como de etnia hispana o latina.

La monoterapia con mounjaro 5 mg, 10 mg y 15 mg una vez a la semana durante 40 semanas produjo una reducción estadísticamente significativa de la HbA1c en comparación con placebo (ver Tabla 1).

Tabla 1: Resultados en la Semana 40 en un Estudio de mounjaro Como Monoterapia en Pacientes Adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2 con Control Glucémico Inadecuado con Dieta y Ejercicio.

	Placebo	**mounjaro 5 mg**	**mounjaro 10 mg**	**mounjaro 15 mg**
Población modificada de intención de tratar (mITT) (N)[a]	113	121	121	120
HbA1c (%)				
Basal (promedio)	8.1	8.0	7.9	7.9
Cambio en la semana 40[b]	-0.1	-1.8	-1.7	-1.7

Diferencia del placebo[b] (IC del 95%)	--	-1.7[c] (-2.0, -1.4)	-1.6[c] (-1.9, -1.3)	-1.6[c] (-1.9, -1.3)
Pacientes (%) que lograron HbA1c <7%[d]	23	82[c]	85[c]	78[c]
Glucosa sérica en ayuno (mg/dl)				
Basal (promedio)	155	154	153	154
Cambio en la semana 40[b]	4	-40	-40	-39
Diferencia del placebo[b] (IC del 95%)	--	-43[c] (-55, -32)	-43[c] (-55, -32)	-42[c] (-54, -30)
Peso Corporal (Kg)				
Basal (promedio)	84.5	87.0	86.2	85.5
Cambio en la semana 40[b]	-1.0	-6.3	-7.0	-7.8
Diferencia del placebo[b] (IC del 95%)	--	-5,3[c] (-6.8, -3.9)	-6,0[c] (-7.4, -4.6)	-6,8[c] (-8.3, -5.4)

[a] La población modificada de intención de tratar consiste de todos los participantes asignados aleatoriamente que estuvieron expuestos al menos a 1 dosis del medicamento en estudio. Se excluyeron los pacientes en quienes se interrumpió el tratamiento en estudio porque no cumplían con los criterios de inclusión del estudio. Durante el estudio, el medicamento de rescate (medicamento antihiperglucémico adicional) fue iniciado por el 25%, 2%, 3% y 2% de los pacientes aleatorizados a placebo, mounjaro 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente. En la semana 40 faltaron los datos de HbA1c del 12%, 6%, 7% y 14% de los pacientes aleatorizados a placebo, mounjaro 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente. Los datos faltantes en la semana 40 se imputaron mediante imputación múltiple basada en placebo.

[b] Promedio de mínimos cuadrados de ANCOVA ajustados por valor basal y otros factores de estratificación.

[c] p<0.001 (bilateral para superioridad versus placebo, ajustado por multiplicidad.

[d] Analizado mediante regresión logística ajustada por valor basal y otros factores de estratificación.

Uso de mounjaro en Combinación con Metformina, Sulfonilureas y/o Inhibidores de SGLT2 en Pacientes Adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2.

Complemento a la metformina.

SURPASS-2 (NCT03987919) fue un estudio abierto de 40 semanas (doble ciego con respecto a la asignación de dosis de mounjaro), que aleatorizó a 1879 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 con control glucémico inadecuado con dosis estables de metformina sola, a recibir la adición de mounjaro 5 mg, mounjaro 10 mg o mounjaro 15 mg una vez por semana o semaglutida subcutánea 1 mg una por semana.

Los pacientes tenían una edad promedio de 57 años y el 47% eran hombres. La duración promedio de la diabetes mellitus tipo 2 fue de 8.6 años y el IMC promedio fue de 34 kg/m^2. En general, el 83% eran blancos, el 4% eran negros o afroamericanos y el 1% eran asiáticos; El 70% se identificó como hispano o latino.

El tratamiento con mounjaro 10 mg y 15 mg una vez a la semana durante 40 semanas produjo una reducción estadísticamente significativa de la HbA1c en comparación con semaglutida 1 mg una vez por semana (ver Tabla 2 y Figura 1).

Tabla 2: Resultados en la Semana 40 de un Estudio de mounjaro versus Semaglutida 1 mg en Pacientes Adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2 Agregado a Metformina.

	Semaglutida 1 mg	mounjaro 5 mg	mounjaro 10 mg	mounjaro 15 mg
Población modificada de intención de tratar (mITT) (N)[a]	468	470	469	469
HbA1c (%)				
Basal (promedio)	8.3	8.3	8.3	8.3
Cambio en la semana 40[b]	-1.9	-2.0	-2.2	-2.3
Diferencia con semaglutida[b] (IC del 95%)	--	-0.2[c] (-0.3, -0.0)	-0.4[d] (-0.5, -0.3)	-0.5[d] (-0.6, -0.3)
Pacientes (%) que alcanzaron HbA1c <7%[e]	79	82	86[f]	86[f]
Glucosa sérica en ayuno (mg/dl)				
Basal (promedio)	171	174	174	172
Cambio en la semana 40[b]	-49	-55	-59	-60
Peso corporal (Kg)				
Basal (promedio)	93.7	92.5	94.8	93.8
Cambio en la semana 40[b]	-5.7	-7.6	-9.3	-11.2
Diferencia con semaglutida[b] (IC del 95%)	--	-1.9[c] (-2.8, -1.0)	-3.6[d] (-4.5, -2.7)	-5.5[d] (-6.4, -4.6)

[a] La población modificada de intención de tratar consiste de todos los participantes asignados al azar que estuvieron expuestos al menos a 1 dosis del medicamento en estudio. Se excluyeron los pacientes en los que interrumpió el tratamiento en estudio porque no cumplían con los criterios de inclusión del estudio. Durante el estudio, el medicamento de rescate (medicamento antihiperglucémico adicional) fue iniciado por el 3%, 2%, 1% y 1% de los pacientes aleatorizados a semaglutida 1 mg, mounjaro 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente. En la semana 40, faltaba el criterio de valoración de la HbA1c en el 5%, 4%, 5% y 5% de los pacientes asignados al azar a semaglutida 1 mg, mounjaro 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente. Los datos faltantes en la semana 40 se imputaron mediante imputación múltiple con recuperación de abandonos.

[b] Promedio de mínimos cuadrados de ANCOVA ajustados por valor basal y otros factores de estratificación.

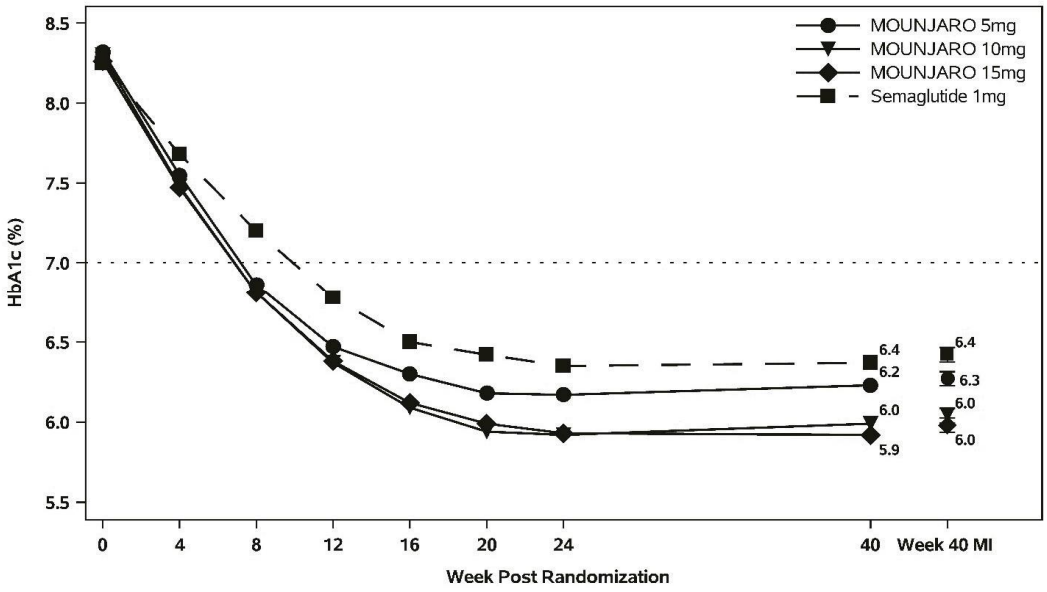
[c] p<0.05 (bilateral) para superioridad versus semaglutida, ajustada por multiplicidad.

[d] p<0.001 (bilateral) para superioridad versus semaglutida, ajustada por multiplicidad.

[e] Analizado mediante regresión logística ajustada por valor basal y otros factores de estratificación.

[f] p<0.01 (bilateral para superioridad versus semaglutida, ajustada por multiplicidad.

Figura 1. HbA1c Promedio (%) a lo Largo del Tiempo – Desde la Basal Hasta la semana 40.



Complemento a metformina con o sin inhibidor de SGLT2.

SURPASS-3 (NCT03882970) fue un estudio abierto de 52 semanas que asignó al azar a 1444 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 con un control glucémico inadecuado con dosis estables de metformina con o sin un inhibidor de SGLT2 a los que se adicionó mounjaro 5 mg, mounjaro 10 mg, mounjaro 15 mg una vez a la semana o insulina degludec 100 unidades/ml una vez al día. En este estudio, el 32% de los pacientes tomaban un inhibidor de SGLT2. La insulina degludec se inició con 10 unidades una vez al día y se ajustó semanalmente durante todo el estudio utilizando un algoritmo de tratamiento a objetivo basado en los valores automedidos de glucosa sanguínea en ayuno. En la semana 52, el 26% de los pacientes aleatorizados a insulina degludec habían alcanzado el objetivo de glucosa sérica en ayuno de <90 mg/dl, y la dosis promedio diaria de insulina degludec fue de 49 U (0.5 U por kilogramo).

Los pacientes tenían una edad promedio de 57 años, y el 56% eran hombres. La duración promedio de la diabetes mellitus tipo 2 fue de 8.4 años y el IMC basal promedio fue de 34 Kg/m^2. En general, el 91% eran blancos, el 3% eran negros o afroamericanos y el 5% eran asiáticos; El 29% se identificó como hispano o latino.

El tratamiento con mounjaro 10 mg y 15 mg una vez a la semana durante 52 semanas produjo una reducción estadísticamente significativa de la HbA1c en comparación con la insulina degludec diaria (ver Tabla 3).

Tabla 3: Resultados en la Semana 52 en un Estudio de mounjaro versus Insulina Degludec en Pacientes Adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2 Agregado a Metformina con o sin Inhibidor de SGLT2.

	Insulina Degludec	**mounjaro 5 mg**	**mounjaro 10 mg**	**mounjaro 15 mg**
Población modificada de Intención de Tratar (mITT)[a] (N)	359	358	360	358
HbA1c (%)				

Basal (promedio)	8.1	8.2	8.2	8.2
Cambio en la semana 52[b]	-1.3	-1.9	-2.0	-2.1
Diferencia con insulina degludec[b] (IC del 95%)	--	-0.6[c] (-0.7, -0.5)	-0.8[c] (-0.9, -0.6)	-0.9[c] (-1.0, -0.7)
Pacientes (%) que alcanzaron HbA1c <7%[d]	58	79[c]	82[c]	83[c]
Glucosa sérica en ayuno (mg/dl)				
Basal (promedio)	167	172	170	168
Cambio en la semana 52[b]	-51	-47	-50	-54
Peso corporal (Kg)				
Basal (promedio)	94.0	94.4	93.8	94.9
Cambio en la semana 52[b]	1.9	-7.0	-9.6	-11.3
Diferencia con insulina degludec[b] (IC del 95%)	--	-8.9[c] (-10.0, -7.8)	-11.5[c] (-12.6, -10.4)	-13.2[c] (-14.3, -12.1)

[a] La población modificada de intención de tratar consiste de todos los participantes asignados al azar que estuvieron expuestos al menos a 1 dosis del medicamento en estudio. Se excluyeron los pacientes en los que se interrumpió el tratamiento en estudio porque no cumplían con los criterios de inclusión en el estudio. Durante el estudio, el medicamento de rescate (medicamento antihiperglucémico adicional) fue iniciado por el 1%, 1%, 1% y 2% de los pacientes aleatorizados a insulina degludec, mounjaro 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente. En la semana 52, faltaba el criterio de valoración de la HbA1c en el 9%, 6%, 10% y 5% de los pacientes asignados al azar a insulina degludec, mounjaro 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente. Los datos faltantes de la semana 52 se imputaron mediante imputación múltiple con recuperación de abandonos.

[b] Promedio de mínimos cuadrados de ANCOVA ajustados por valor basal y otros factores de estratificación.

[c] $p<0.001$ (bilateral) para superioridad versus insulina degludec, ajustada por multiplicidad.

[d] Analizado mediante regresión logística ajustada por valor basal y otros factores de estratificación.

<u>Complemento de 1-3 agentes antihiperglucemiantes orales (metformina, sulfonilurea o inhibidor de SGLT-2).</u>

SURPASS-4 (NCT03730662) fue un estudio abierto de 104 semanas (parámetro de evaluación primario a las 52 semanas) que asignó al azar a 2002 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 con un mayor riesgo cardiovascular a mounjaro 5 mg, mounjaro 10 mg, mounjaro 15 mg una vez a la semana o insulina glargina 100 unidades/ml una vez al día (proporción 1:1:1:3) sobre un fondo de metformina (95%) y/o sulfonilureas (54%) y/o inhibidores de SGLT2 (25%).

Los pacientes tenían una edad promedio de 64 años, y el 63% eran hombres. La duración promedio de la diabetes mellitus tipo 2 fue de 11.8 años y el IMC basal promedio fue de 33 kg/m^2. En general, el 82% eran blancos, el 4% eran negros o afroamericanos y el 4% asiáticos; El 48% se identificó como hispano o latino. En todos los grupos de tratamiento, el 87% tenía antecedentes de enfermedad cardiovascular. Al inicio del estudio, la TFGe fue de ≥90 ml/min/1.73 m^2 en el 43%, de 60 a 90 ml/min/1.73m^2 en el 40%, de 45 a 60 ml/min/1.73 m^2 en el 10% y de 30 a 45 ml/min/1.73 m^2 en el 6% de los pacientes.

La insulina glargina se inició a 10 U una vez al día y se ajustó semanalmente durante todo el estudio utilizando un algoritmo de tratamiento a objetivo basado en los valores automedidos de glucosa en sangre en ayuno. En la semana 52, el 30% de los pacientes aleatorizados a insulina glargina alcanzaron el objetivo de glucosa sérica en ayuno de <100 mg/dl, y la dosis promedio diaria de insulina glargina fue de 44 U (0.5 U por kilogramo).

El tratamiento con mounjaro 10 mg y 15 mg una vez a la semana durante 52 semanas produjo una reducción estadísticamente significativa de la HbA1c en comparación con la insulina glargina una vez al día (ver Tabla 4).

Tabla 4: Resultados en la Semana 52 de un Estudio de mounjaro versus Insulina Glargina en Pacientes Adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2 Agregado a Metformina y/o Sulfonilurea y/o Inhibidor de SGLT2.

	Insulina Glargina	**mounjaro 5 mg**	**mounjaro 10 mg**	**mounjaro 15 mg**
Población modificada de intención de tratar (mITT) (N[a])	998	328	326	337
HbA1c (%)				
Basal (promedio)	8.5	8.5	8.6	8.5
Cambio en la semana 52[b]	-1.4	-2.1	-2.3	-2.4
Diferencia con insulina glargina[b] (IC del 95%)	--	-0.7[c] (-0.9, -0.6)	-0.9[c] (-1.1, -0.8)	-1.0[c] (-1.2, -0.9)
Pacientes (%) que alcanzaron HbA1c <7%[d]	49	75[c]	83[c]	85[c]
Glucosa sérica en ayuno (mg/dl)				
Basal (promedio)	168	172	176	174
Cambio en la semana 52[b]	-49	-44	-50	-55
Peso corporal (Kg)				
Basal (promedio)	90.2	90.3	90.6	90.0
Cambio en la semana 52[b]	1.7	-6.4	-8.9	-10.6
Diferencia con insulina glargina[b] (IC del 95%)	--	-8.1[c] (-8.9, -7.3)	-10.6[c] (-11.4, -9.8)	-12.2[c] (-13.0, -11.5)

[a] La población modificada de intención de tratar consiste de todos los participantes asignados al azar que estuvieron expuestos al menos a 1 dosis del medicamento en estudio. Se excluyeron los pacientes en los que se interrumpió el tratamiento del estudio porque no cumplían con los criterios de inclusión del estudio. Durante el estudio, el medicamento de rescate (medicamento antihiperglucémico adicional) fue iniciado por el 1%, 0%, 0% y 1% de los pacientes asignados al azar a insulina glargina, mounjaro 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente. En la semana 52, faltaba el parámetro de evaluación de la HbA1c en el 9%, 9%, 6% y 4% de los pacientes asignados al azar a insulina glargina, mounjaro 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente. Los datos faltantes de la semana 52 se imputaron mediante imputación múltiple con recuperación de abandonos.

[b] Promedio de mínimos cuadrados de ANCOVA ajustados por valor basal y otros factores de estratificación.

[c] $p<0.001$ (bilateral) para superioridad versus insulina glargina, ajustada por multiplicidad.

[d] Analizado mediante regresión logística ajustada por valor basal y otros factores de estratificación.

Uso de mounjaro en Combinación con Insulina Basal con o sin Metformina en Pacientes Adultos con Diabetes mellitus Tipo 2.

SURPASS-5 (NCT04039503) fue un estudio doble ciego de 40 semanas que asignó al azar a 475 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con un control glucémico inadecuado con insulina glargina 100 unidades/ml, con o sin metformina, a mounjaro 5 mg, mounjaro 10 mg, mounjaro 15 mg una vez por semana o placebo. La dosis de fondo de insulina glargina se ajustó utilizando un algoritmo de tratamiento a objetivo basado en los valores automedidos de glucosa sanguínea en ayuno, con un objetivo de <100 mg/dl.

Los pacientes tenían una edad promedio de 61 años, y el 56% eran hombres. La duración promedio de la diabetes mellitus tipo 2 fue de 13.3 años y el IMC basal promedio fue de 33 kg/m^2. En general, el 80% eran blancos, el 1% eran negros o afroamericanos y el 18% eran asiáticos; El 5% se identificó como hispano o latino.

La dosis promedio de insulina glargina al inicio del estudio fue de 34, 32, 35 y 33 unidades/día en los pacientes que recibieron mounjaro 5 mg, 10 mg, 15 mg y placebo, respectivamente. En la asignación aleatoria, la dosis inicial de insulina glargina en pacientes con HbA1c ≤8,0% se redujo en un 20%. En la semana 40, la dosis promedio de insulina glargina fue de 38, 36, 29 y 59 unidades/día en los pacientes que recibieron mounjaro 5 mg, 10 mg, 15 mg y placebo, respectivamente.

El tratamiento con mounjaro 5 mg una vez a la semana, 10 mg una vez a la semana y 15 mg una vez a la semana durante 40 semanas produjo una reducción estadísticamente significativa de la HbA1c en comparación con el placebo (ver Tabla 5).

Tabla 5: Resultados en la Semana 40 en un Estudio de mounjaro Agregado a Insulina Basal con o sin Metformina en Pacientes Adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2.

	Placebo	mounjaro 5 mg	mounjaro 10 mg	mounjaro 15 mg
Población modificada de intención de tratar (mITT) (N[a])	119	116	118	118
HbA1c (%)				
Basal (promedio)	8.4	8.3	8.4	8.2
Cambio en la semana 40[b]	-0.9	-2.1	-2.4	-2.3
Diferencia con placebo[b] (IC del 95%)	--	-1.2[c] (-1.5, -1.0)	-1.5[c] (-1.8, -1.3)	-1.5[c] (-1.7, -1.2)
Pacientes (%) que alcanzaron HbA1c <7%[d]	35	87[c]	90[c]	85[c]
Glucosa sérica en ayuno (mg/dl)				
Basal (promedio)	164	163	163	160
Cambio en la semana 40[b]	-39	-58	-64	-63
Diferencia con placebo[b] (IC del 95%)	--	-19[c] (-27, -11)	-25[c] (-32, -17)	-23[c] (-31, -16)
Peso corporal (Kg)				
Basal (promedio)	94.2	95.8	94.6	96.0
Cambio en la semana 40[b]	1.6	-5.4	-7.5	-8.8
Diferencia con placebo[b] (IC del 95%)	--	-7.1[c] (-8.7, -5.4)	-9.1[c] (-10.7, -7.5)	-10.5[c] (-12.1, -8.8)

[a] La población modificada de intención de tratar consiste en todos los participantes asignados al azar que estuvieron expuestos al menos a 1 dosis del medicamento en estudio. Se excluyeron los pacientes en los que se interrumpió el tratamiento en estudio porque no cumplían con los criterios de inclusión del estudio. Durante el estudio, el medicamento de rescate (medicamento antihiperglucémico adicional) fue iniciado por el 4%, 1%, 0% y 1% de los pacientes aleatorizados a placebo, mounjaro 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente. En la semana 40, faltaba el parámetro de valoración de HbA1c en el 2%, 6%, 3% y 7% de los pacientes asignados al azar a placebo, mounjaro 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente. Los datos faltantes de la semana 40 se imputaron mediante imputación múltiple con base en el placebo.

[b] Promedio de mínimos cuadrados de ANCOVA ajustados por valor basal y otros factores de estratificación.

[c] p<0.001 (bilateral) para superioridad versus el placebo, ajustado por multiplicidad.

[d] Analizado mediante regresión logística ajustada por valor basal y otros factores de estratificación.

VI. CONTRAINDICACIONES.

Tirzepatida está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad grave conocida a este producto o a cualquiera de sus componentes.

mounjaro está contraindicado en pacientes con antecedentes personales o familiares de CMT o en pacientes con NEM 2 (ver sección VII. PRECAUCIONES GENERALES).

VII. PRECAUCIONES GENERALES.

Tirzepatida no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis, y debe usarse con precaución en esos pacientes.

Se ha reportado pancreatitis en pacientes tratados con tirzepatida. Los pacientes deben ser informados de los síntomas de la pancreatitis. Si se sospecha pancreatitis, se debe suspender tirzepatida. Si se confirma el diagnóstico de pancreatitis, no se debe reiniciar tirzepatida. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis, las elevaciones en las enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis.

Los pacientes que reciben tirzepatida en combinación con un secretagogo de insulina (por ejemplo, una sulfonilurea) o con insulina pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede disminuirse mediante una reducción en la dosis del secretagogo de insulina o de la insulina.

Tirzepatida se ha asociado con eventos adversos gastrointestinales, que incluyen náusea, vómito y diarrea (ver sección IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Estos eventos pueden conducir a la deshidratación, lo que podría causar un deterioro en la función renal, incluyendo insuficiencia renal aguda.
Tirzepatida no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal severa, incluida la gastroparesia grave, y debe usarse con precaución en esos pacientes.

Tirzepatida no se ha estudiado en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa que requiere de tratamiento agudo, retinopatía diabética proliferativa o edema macular diabético, y debe utilizarse con precaución en esos pacientes. Los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética deben ser monitoreado para la progresión de la retinopatía diabética.

Reacciones de Hipersensibilidad: Suspenda mounjaro ante la sospecha. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con mounjaro en los estudios clínicos (por ejemplo, urticaria y eccema) y a veces fueron graves. Si se producen reacciones de hipersensibilidad, suspenda el uso de mounjaro; trate con prontitud según el estándar de atención y vigile hasta que los signos y síntomas se resuelvan. No lo utilice en pacientes con una reacción de hipersensibilidad grave previa a tirzepatida o a cualquiera de los excipientes de mounjaro.

Se han reportado anafilaxia y angioedema con agonistas del receptor de GLP-1. Proceda con cuidado en pacientes con antecedentes de angioedema o anafilaxia con un agonista del receptor de GLP-1 porque se desconoce si dichos pacientes estarán predispuestos a estas reacciones con mounjaro.

Lesión Renal Aguda: En pacientes tratados con agonistas del receptor de GLP-1, ha habido reportes post comercialización de lesión renal aguda y empeoramiento de la insuficiencia renal crónica, que a veces puede requerir de hemodiálisis. Algunos de estos eventos se han reportado en pacientes sin enfermedad renal subyacente conocida. La mayoría de los eventos reportados ocurrieron en pacientes que habían experimentado náusea, vómito, diarrea o deshidratación. Vigile la función renal al iniciar o aumentar las dosis de mounjaro en pacientes con insuficiencia renal que reportan eventos adversos gastrointestinales severos

Enfermedad Aguda de la Vesícula Biliar: Ha ocurrido en estudios clínicos. Si se sospecha de colelitiasis, están indicados estudios de vesícula biliar y seguimiento clínico. Se han reportado eventos agudos de enfermedad de la vesícula biliar como colelitiasis o colecistitis en los estudios post comercialización de agonistas del receptor de GLP-1. En los estudios clínicos controlados con placebo de mounjaro, la enfermedad aguda de la vesícula biliar (colelitiasis, cólico biliar y colecistectomía) fue reportada por el 0.6% de los pacientes tratados con mounjaro y por el 0% de los pacientes tratados con placebo. Si se

sospecha colelitiasis, están indicados estudios diagnósticos de la vesícula biliar y un seguimiento clínico adecuado.

Tumores de células C de tiroides. En ratas de ambos sexos, tirzepatida causó un aumento dependiente de la dosis y de la duración del tratamiento en la incidencia de tumores de células C de tiroides (adenomas y carcinomas) en un estudio de 2 años a exposiciones plasmáticas clínicamente relevantes. Se desconoce si mounjaro causa tumores de células C de tiroides, incluido el carcinoma medular de tiroides (CMT) en humanos, ya que no se ha determinado la relevancia para el humano de los tumores de células C de tiroides inducidos por tirzepatida en roedores.

mounjaro está contraindicado en pacientes con antecedentes personales o familiares de CMT o en pacientes con NEM 2. Advierta a los pacientes sobre el riesgo potencial de CMT con el uso de mounjaro e infórmeles de los síntomas de tumores tiroideos (por ejemplo, una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera persistente).

La vigilancia rutinaria de la calcitonina sérica o con ecografía tiroidea tiene un valor incierto para la detección precoz del CMT en pacientes tratados con mounjaro. Dicha vigilancia puede aumentar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba por la calcitonina sérica y a la alta incidencia de enfermedad tiroidea. Los valores séricos significativamente elevados de calcitonina pueden indicar CMT ya que los pacientes con CMT tienen por lo general valores de calcitonina >50 ng/L. Si se mide la calcitonina sérica y se encuentra elevada, el paciente debe ser evaluado más a fondo. Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o en las imágenes del cuello también deben ser evaluados más a fondo.

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Cuando tirzepatida se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, se debe aconsejar a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conducen y usan máquinas.

VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.

Uso Durante el Embarazo.

No hay estudios adecuados y bien controlados de tirzepatida en mujeres embarazadas. Administre tirzepatida a mujeres embarazadas solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

En estudios de reproducción animal, tirzepatida causó reducciones del crecimiento fetal y anomalías fetales a exposiciones por debajo de la MRHD con base en el AUC. Se observó una mayor incidencia de malformaciones externas, viscerales y esqueléticas y variaciones viscerales y del desarrollo esquelético en ratas. Se observaron reducciones del crecimiento fetal en ratas y conejos. Todos los efectos sobre el desarrollo ocurrieron a dosis tóxicas para la madre.
El riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes es del 6-10% en mujeres con diabetes pregestacional con una HbA1c >7% y se ha reportado que es tan alto como del 20-25% en mujeres con una HbA1c >10%. Se desconoce el riesgo estimado de aborto espontáneo para la población indicada. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y del 15-20%, respectivamente.

Uso Durante la Lactancia.

No se sabe si tirzepatida se excreta en la leche materna. Administre tirzepatida a mujeres en periodo de lactancia sólo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el lactante.

IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.

Datos de los Estudios Clínicos.

Tabla 6: Frecuencia de los Eventos Adversos de tirzepatida en Diabetes Mellitus Tipo 2.

Clasificación por Órganos y Sistemas Término preferido	**Muy frecuente ≥10%**	**Frecuente ≥1% y <10%**	**Poco Frecuente ≥0.1% y <1%**	**Raro >0.01% <0.1%**	**Muy Raro <0.01%**
Trastornos Gastrointestinales					
Náusea	X				
Diarrea[a]	X				
Dolor abdominal[a]		X			
Vómito		X			
Dispepsia		X			
Constipación[a]		X			
Distensión abdominal		X			
Eructos		X			
Flatulencia		X			
Enfermedad por reflujo gastroesofágico		X			
Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración					
Fatiga[a]		X			
Reacción en el sitio de la inyección[a]		X			
Alteraciones del Sistema Inmune					
Hipersensibilidad		***X***			
Metabolismo y Trastornos de la Nutrición					
Disminución del apetito		X			
Hipoglucemia[b]					
Hipoglucemia con secretagogos/insulina concomitantes					
- añadido a la insulina basal, con o sin metformina	X				
- añadido a una sulfonilurea, con o sin metformina y/o iSGLT-2[c]	X				
Hipoglucemia sin secretagogos/insulina concomitantes					
- añadido a metformina y iSGLT2[c]		X			
- añadido a metformina			X		

[a] Incluye los siguientes términos preferidos de MedDRA:

Diarrea: Diarrea, evacuaciones intestinales frecuentes.

Dolor abdominal: Dolor abdominal, dolor de abdomen superior, malestar abdominal, dolor de abdomen inferior, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal.

Constipación: Constipación, heces duras.

Fatiga: Fatiga, astenia, malestar general, letargo

Reacción en el sitio de la inyección: Reacción en el sitio de la inyección, eritema en el sitio de la inyección, prurito en el sitio de la inyección, equimosis en el sitio de la inyección, hipersensibilidad en el sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección, hemorragia en el sitio de la inyección, irritación en el sitio de la inyección, erupción cutánea en el sitio de la inyección, dermatitis en el sitio de la inyección, eczema en el sitio de la inyección, masa en el sitio de la inyección, edema en el sitio de la inyección, hinchazón en el sitio de la inyección.

[b] Hipoglucemia con glucemia <54 mg/dL (<3.0 mmol/L) o hipoglucemia grave.
[c] Inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2.

Trastorno Gastrointestinal.

Los eventos gastrointestinales fueron en su mayoría de severidad leve o moderada. La incidencia de náusea, vómito y diarrea fue mayor durante el período de incremento de la dosis y disminuyó con el tiempo (ver sección VII.PRECAUCIONES GENERALES).

Inmunogenicidad.

En siete estudios clínicos de fase 3, aproximadamente entre 51-65% de los pacientes tratados con tirzepatida desarrolló anticuerpos anti-medicamento (ADA, por sus siglas en inglés).

Del total de los pacientes tratados con tirzepatida,

- Entre un 1.9%-2.8% y 2.1-2.7% tenían anticuerpos neutralizantes contra la actividad de tirzepatida en los receptores de GIP y de GLP1, respectivamente.
- Entre un 0.8-0.9% y 0.1-0.4% tenían anticuerpos neutralizantes contra el GIP nativo y el GLP-1, respectivamente.

No hubo evidencia de alteraciones del perfil farmacocinético ni de un impacto en la eficacia y la seguridad asociadas con el desarrollo de anticuerpos antimedicamento (ADA). Más pacientes tratados con tirzepatida que desarrollaron anticuerpos anti-tirzepatida experimentaron reacciones de hipersensibilidad o reacciones en el lugar de la inyección que aquellos que no desarrollaron estos anticuerpos.

Datos Posteriores a la Comercialización.

Las siguientes reacciones adversas al medicamento se basan en reportes posteriores a la comercialización de tirzepatida.

Trastornos del Sistema Inmune:

Reacción anafiláctica y angioedema: Raras (≥0.01% - <0.1%).

X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Tirzepatida retrasa el vaciamiento gástrico y; por lo tanto, tiene el potencial de afectar la absorción de medicamentos orales administrados concomitantemente. De acuerdo con modelos farmacocinéticos con base fisiológica, no se prevé que el tratamiento con tirzepatida tenga un impacto clínicamente significativo sobre los fármacos administrados por vía oral (es decir, atorvastatina, digoxina, etinilestradiol, lisinopril, metformina, metoprolol, norelgestromina, paracetamol, sitagliptina y warfarina). No se requieren ajustes de las dosis de los medicamentos orales administrados concomitantemente.

Vigile a los pacientes que toman medicamentos orales que dependen de umbrales de concentración para determinar su eficacia o aquellos con un índice terapéutico estrecho (por ejemplo, warfarina) cuando se administran concomitantemente con mounjaro.

Aconseje a las pacientes que usan anticonceptivos hormonales orales que cambien a un método anticonceptivo no oral, o agreguen un método anticonceptivo de barrera durante 4 semanas después del inicio y durante 4 semanas después de cada incremento de dosis de mounjaro. Los anticonceptivos hormonales que no se administran por vía oral no deben verse afectados.

XI. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Aumento de la Amilasa y la Lipasa.
En el grupo de estudios clínicos controlados con placebo, el tratamiento con mounjaro originó aumentos en el promedio a partir de la basal en las concentraciones séricas de amilasa pancreática del 33% al 38% y de las concentraciones séricas de lipasa del 31% al 42%. Los pacientes tratados con placebo tuvieron un aumento promedio desde el inicio en la amilasa pancreática del 4% y no se observaron cambios en la lipasa. Se desconoce la importancia clínica de las elevaciones de lipasa o amilasa con mounjaro en ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis.

XII. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos con base en los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad por dosis repetidas o genotoxicidad realizados con tirzepatida.

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 en humanos (MRHD) con base en el área bajo la curva (AUC)) administradas mediante inyección subcutánea dos veces por semana. Tirzepatida produjo un aumento de los tumores de células C de tiroides (adenomas y carcinomas) con todas las dosis en comparación con los controles. Se desconoce la relevancia para el humano 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 administradas por inyección subcutánea dos veces por semana, no produjo un aumento de la incidencia de hiperplasia o neoplasia de células C de tiroides con ninguna dosis.

Los estudios con tirzepatida en animales no indicaron efectos nocivos directos sobre la fertilidad. En estudios de toxicología reproductiva, tirzepatida, a dosis tóxicas para la madre, causó malformaciones, variaciones en el desarrollo y reducción del crecimiento fetal (ver sección VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA).

XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

La dosis inicial de tirzepatida es de 2.5 mg una vez a la semana. Después de 4 semanas, aumente la dosis a 5 mg una vez por semana. Si es necesario, se pueden hacer aumentos de dosis en incrementos de 2.5 mg después de un mínimo de 4 semanas con la dosis actual. La dosis máxima de tirzepatida es de 15 mg una vez a la semana.

Administre tirzepatida en cualquier momento del día independientemente de las comidas.
Inyecte tirzepatida por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o en la parte superior del brazo.
No es necesario ajustar la dosis en función de la edad, el sexo, la raza, el origen étnico, el peso corporal o la insuficiencia hepática o renal (incluida la enfermedad renal en etapa terminal).
No se ha establecido la seguridad y eficacia de tirzepatida en pacientes menores de 18 años.

Dosis olvidada.
Si se olvida una dosis, debe administrarse lo antes posible dentro de los 4 días (96 horas) posteriores a la dosis olvidada. Si han pasado más de 4 días, omita la dosis olvidada y administre la siguiente dosis en el día programado regularmente. En ambos casos, los pacientes pueden reanudar su horario de dosificación regular una vez a la semana.

Cambio del horario de la dosificación semanal.
Si es necesario, el día de administración semanal se puede cambiar siempre que el tiempo entre las dos dosis sea de al menos 3 días (72 horas).

XIV. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL

En caso de sobredosis, se debe iniciar un tratamiento de apoyo adecuado de acuerdo con los signos y síntomas clínicos del paciente. Puede ser necesario un período de observación y tratamiento para esos síntomas, teniendo en cuenta la vida media de tirzepatida (aproximadamente 5 días).

XV. PRESENTACIONES

Caja de cartón con 2 o 4 plumas precargadas con 2.5 mg/0.5 mL, 5 mg/0.5 mL, 7.5 mg/0.5 mL, 10 mg/0.5 mL, 12.5 mg/0.5 mL o 15 mg/0.5 mL.
Caja de cartón con 1 frasco ámpula con 2.5 mg/0.5 mL, 5 mg/0.5 mL, 7.5 mg/0.5 mL, 10 mg/0.5 mL, 12.5 mg/0.5 mL o 15 mg/0.5 mL.

XVI. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese entre 2° y 8° C hasta el momento de su uso. No se congele.
Consérvese dentro de su caja. Protéjase de la luz.
Consérvese la caja bien cerrada.
NO CONGELAR NI AGITAR. No debe utilizarse si ha sido congelado.
Puede ser conservado sin refrigeración hasta por 21 días a no más de 30°C.

XVII. LEYENDAS DE PROTECCION

La pluma precargada o frasco ámpula deberá desecharse después de su uso, si no se administra todo el producto deséchese el sobrante.
La pluma precargada o ámpula es de un solo uso.
Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
No se use en menores de 18 años de edad.
No se use en el embarazo y la lactancia.
Reporte las sospechas de reacción adversa a los correos: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y mx_farmacovigilancia@lilly.com
Literatura exclusiva para Médicos.

XVIII. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Titular del Registro: Eli Lilly and Company. Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, EUA.
Representante Legal: Eli Lilly y Compañía de México, S.A. de C.V. Calzada de Tlalpan No. 2024, Col. Campestre Churubusco, C.P. 04200. Coyoacán, Ciudad de México, México.
IPPA: 243300404K0002
CDS-20230505, USPI MAY2022

mounjaro® es una marca registrada de Eli Lilly and Company, Estados Unidos de Norteamérica.

XIX. NOMBRE NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA

Reg. No. 313M2024 SSA IV