Información para el Médico

MOUNJARO®
TIRZEPATIDA
Solución Inyectable
para uso subcutáneo

1. INDICACIONES Y USO

MOUNJARO® está indicado para el tratamiento de la 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.

Limitaciones del uso:

- MOUNJARO® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis [*ver sección Advertencias y precauciones*].
- MOUNJARO® no está indicado para el uso en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1. 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).

2.2. Instrucciones importantes de administración

- Administre MOUNJARO® una vez a la semana, cualquier día, con o sin comidas.
- Inyecte MOUNJARO® de forma subcutánea en el abdomen, muslos o brazo.
- Alterne los puntos de inyección de cada dosis.
- Revise MOUNJARO® de forma visual antes de su uso. Debe ser claro e incoloro a ligeramente amarillo. No utilice MOUNJARO® si se ven partículas o alteración de la coloración.
- Cuando se utilice MOUNJARO® con insulina, administrar en inyecciones independientes y no mezclar nunca. Es aceptable inyectar MOUNJARO® y la insulina en la misma zona del cuerpo, pero las inyecciones no deben ser contiguas entre sí.

3. FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Inyección: Solución transparente, incolora a ligeramente amarilla disponible en viales y plumas prellenadas de dosis única de las siguientes concentraciones:

- 2.5 mg/0.5 mL
- 5 mg/0.5 mL
- 7.5 mg/0.5 mL

- 10 mg/0.5 mL
- 12.5 mg/0.5 mL
- 15 mg/0.5 mL

4. 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) [*ver sección de advertencias y precauciones*].
- Hipersensibilidad seria conocida a tirzepatida o a cualquiera de los excipientes en MOUNJARO® *[ver sección de advertencias y precauciones*].

5. ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

5.1. 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 [*ver sección de Toxicología preclínica*]. 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.

5.2. 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.

5.3. 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. [*ver sección de reacciones adversas e interacciones medicamentosas*].

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.

5.4. 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 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®.

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

5.6. 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 [*ver sección de reacciones adversas*].

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.

5.7. 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.

6. 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 *[ver sección advertencias y precauciones*].
- Pancreatitis [*ver sección advertencias y precauciones*]
- Hipoglucemia con el uso simultáneo de secretagogos de insulina o insulina [*ver sección advertencias y precauciones*]
- Hipersensibilidad [*ver sección advertencias y precauciones*]
- Lesión renal aguda [*ver sección advertencias y precauciones*]
- Enfermedad gastrointestinal grave [*ver sección advertencias y precauciones*]

- Complicaciones de retinopatía diabética [*ver sección advertencias y precauciones*].

6.1. 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 [*ver sección Estudios clínicos*]. 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 m^2 en el 53%, 60 a 90 mL/min/1.73 m^2 en el 39%, 45 a 60 mL/min/1.73 m^2 en el 7% y 30 a 45 mL/min/1.73 m^2 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 [*ver sección 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 m^2 en el 52%, 60 a 90 mL/min/1.73 m^2 en el 40%, 45 a 60 mL/min/1.73 m^2 en el 6% y 30 a 45 mL/min/1.73 m^2 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

Reacción adversa	**Placebo (n = 235) %**	**MOUNJARO® 5 mg (n = 237) %**	**MOUNJARO® 10 mg (n = 240) %**	**MOUNJARO® 15 mg (n = 241) %**
Náuseas	4	12	15	18
Diarrea	9	12	13	17
Disminución del apetito	1	5	10	11
Vómito	2	5	5	9
Estreñimiento	1	6	6	7
Dispepsia	3	8	8	5
Dolor abdominal	4	6	5	5

Nota: Los porcentajes reflejan el número de pacientes que reportaron la presencia de al menos 1 de estas reacciones adversas.

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 disminuyeron 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 MOUNJARO® (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

	Placebo **%**	**MOUNJARO® 5 mg** **%**	**MOUNJARO® 10 mg** **%**	**MOUNJARO® 15 mg** **%**
Monoterapia				
(40 semanas) *	n = 115	n = 121	N=119	n = 120
Glucemia < 54 mg/dL	1	0	0	0
Hipoglucemia grave**	0	0	0	0
Tratamiento complementario a la insulina basal con o sin metformina				
(40 semanas) *	n = 120	n = 116	n = 119	n = 120
Glucemia < 54 mg/dL	13	16	19	14
Hipoglucemia grave**	0	0	2	1

* Refleja el período de tratamiento del estudio. Los datos incluyen los eventos que se presentaron durante las 4 semanas de seguimiento de seguridad libre de tratamiento. Se excluyen los eventos después de la introducción de un nuevo tratamiento reductor de glucosa.

** Episodios que requirieron la asistencia de otra persona para administrar de forma activa carbohidratos, glucagón u otras acciones de reanimación.

La hipoglucemia fue más frecuente cuando se utilizó MOUNJARO® en combinación con una sulfonilurea [*ver sección 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 sospecha colelitiasis, 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.

6.2. 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 la 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

7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1. 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 [*ver sección advertencias y precauciones*].

7.2. 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 [*ver sección farmacología clínica*]. 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®.

8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1. 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 [*ver sección consideraciones clínicas].*

En las ratas preñadas a las que se les administró tirzepatida durante la organogénesis, se presentaron reducciones en el crecimiento fetal y anormalidades 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 embriofetales 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.

Habrá 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, y 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 F_0 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, F_1 cachorros de F_0 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.

8.2. 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.

8.3. Uso pediátrico

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

8.4. 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.

8.5. 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 *[vea sección de farmacología clínica].*

8.6. Insuficiencia hepática

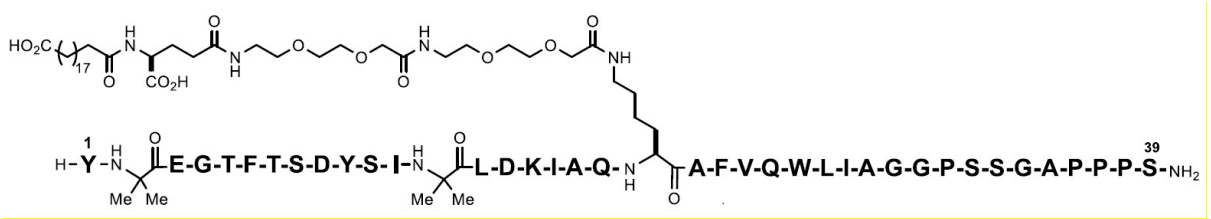
No se recomienda el ajuste de la dosificación de MOUNJARO® para los pacientes con insuficiencia hepática. En un estudio farmacológico en sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática, no se observó ningún cambio en la PK de tirzepatida *[ver sección de farmacología clínica].*

9. SOBREDOSIS

En el evento de una sobredosis, contacte al Centro de toxicología para las recomendaciones más recientes. Debe iniciarse 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 estos síntomas, teniendo en cuenta la vida media de tirzepatida de aproximadamente 5 días.

10. DESCRIPCIÓN

La inyección de MOUNJARO® (tirzepatida), para uso subcutáneo, contiene tirzepatida, agonista dual de los receptores del GIP/GLP-1 una vez a la semana. Es un péptido de 39 aminoácidos. El componente del péptido es fabricado a partir de la secuencia del GIP que contiene 2 aminoácidos no codificados (ácido aminoisobutírico, Aib) en las posiciones 2 y 13, una amida C-terminal y el residuo de lisina en la posición 20 se fija al 1,20-ácido eicosanedioico a través de un conector. El peso molecular es 4813.45 Da y la fórmula empírica es C225H348N48O68.



MOUNJARO® es una solución transparente, incolora a ligeramente amarilla, estéril y libre de preservativos para uso subcutáneo. Cada vial y pluma prellenada de dosis única contiene 0.5 mL de solución de 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg o 15 mg de tirzepatida y los siguientes excipientes: cloruro de sodio (4.1 mg), fosfato de sodio dibásico heptahidratado (0.7 mg) y agua para inyección. Para ajustar el pH se puede agregar una solución de ácido clorhídrico y/o de hidróxido de sodio. MOUNJARO® tiene un pH de 6.5 – 7.5.

11. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

11.1. Mecanismo de acción

La tirzepatiae es un agonista dual de los receptores del GIP/GLP-1. Es un péptido de 39 aminoácidos con una fracción de diácidos grasos de C20 que permite a la albúmina unirse y prolongar la vida media. La tirzepatida ha mostrado unir y activar de forma selectiva los receptores tanto del GIP como del GLP-1 *in vitro*. La tirzepatida tiene una alta afinidad a los receptores tanto del GIP como del GLP-1. La actividad de la tirzepatida sobre los receptores del GIP es similar a la hormona GIP natural. La actividad de la tirzepatida sobre los receptores del GLP-1 es menor en comparación con la hormona GLP-1 natural.

La tirzepatida aumenta la sensibilidad a la glucosa de las células β. Optimiza la secreción de insulina en la primera y segunda fase y reduce los niveles de glucagón, ambos de forma independiente a la glucosa.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la tirzepatida mejora la sensibilidad a la insulina.

La tirzepatida disminuye la ingesta de alimentos.

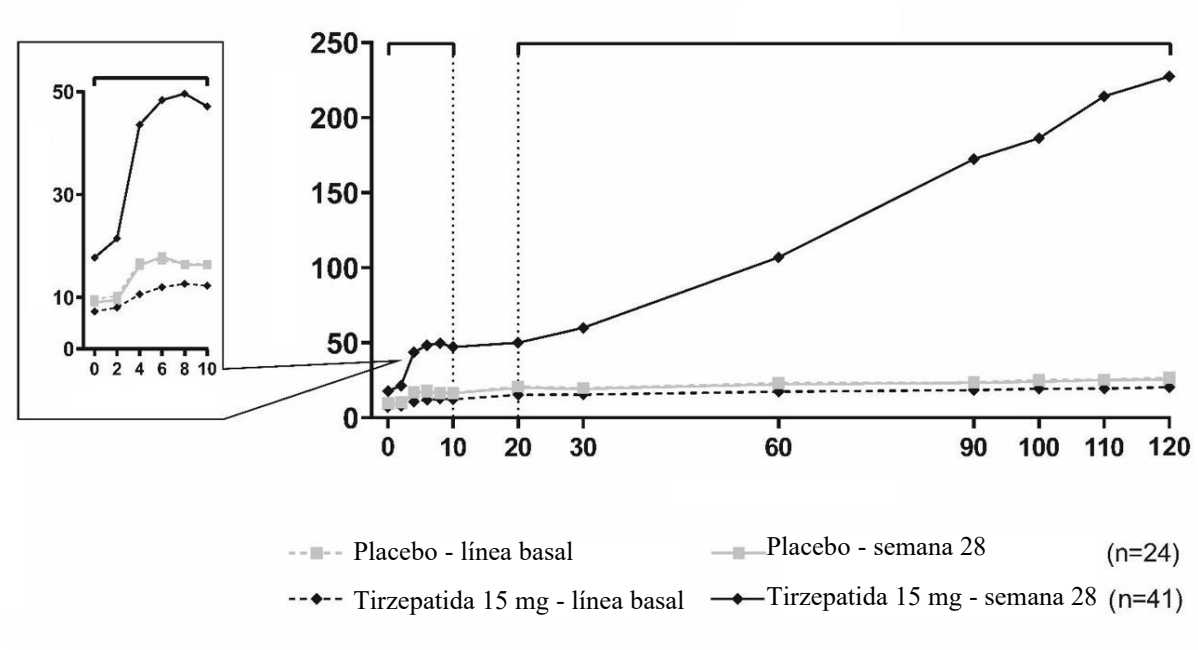
11.2. Farmacodinamia

Tirzepatida reduce la concentración de glucosa en el ayuno y después de las comidas y disminuye el peso corporal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Secreción de insulina en la primera y segunda fase

MOUNJARO® 15 mg optimiza la tasa de secreción de insulina en la primera y segunda fase en 466 % y 302 % desde la línea basal, respectivamente, en comparación con el placebo. (Figura 1)

Figura 1: Media de la concentración de insulina en 0-120 minutos durante el pinzamiento hiperglucémico en la visita basal y en la semana 28

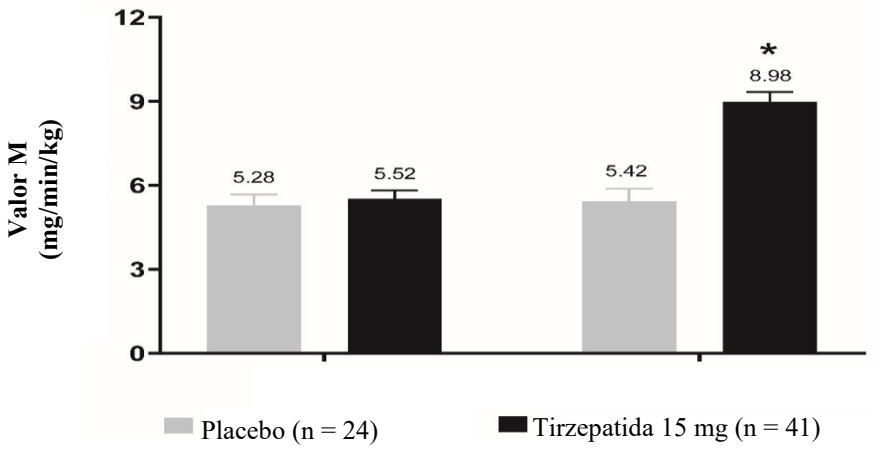


Sensibilidad a la insulina

Tirzepatida 15 mg aumentó la sensibilidad a la insulina en todo el cuerpo en un 63 %, según lo medido por el valor M, una medida de la absorción de la glucosa en los tejidos mediante un pinzamiento normoglucémico hiperinsulémico después de 28 semanas de tratamiento. El valor M no se alteró para el placebo (figura 2).

Tirzepatida reduce el peso corporal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, que puede contribuir a la mejoría de la sensibilidad a la insulina.

Figura 2. Sensibilidad a la insulina (valor M del pinzamiento normoglucémico hiperinsulémico) en la visita basal y en la semana 28



Nota: Los resultados mostrados son la media de mínimos cuadrados ± los errores estándar en la línea de base y la semana 28

* $p < 0.001$ para el cambio respecto a la línea basal

Secreción de glucagón

Tirzepatida redujo las concentraciones de glucagón en el ayuno y después de las comidas después de 28 semanas de tratamiento. La tirzepatida 15 mg redujo la concentración de glucagón en el ayuno en un 28 % y el glucagón en el AUC después de una comida mixta en un 43 %, en comparación con ningún cambio para el placebo.

Vaciado gástrico

Tirzepatida retarda el vaciado gástrico. El retardo es más largo después de la primera dosis y su efecto disminuye a lo largo del tiempo. Retrasar la absorción de la glucosa después de las comidas puede conducir a un efecto ventajoso de la glucemia después de las comidas.

Electrofisiología cardíaca (QTc).

En los estudios clínicos comparativos con placebo, no se observaron notables diferencias en las alteraciones de la QTc emergente del tratamiento entre los pacientes tratados con MOUNJARO® y los pacientes tratados con el placebo.

11.3. Farmacocinética

La farmacocinética de tirzepatida es similar entre los sujetos sanos y los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Las concentraciones en situación de equilibrio de tirzepatida en el plasma se lograron después de 4 semanas de administración una vez por semana. La exposición a tirzepatida aumenta de forma proporcional a la dosis.

Absorción

Después de la administración subcutánea, el tiempo hasta la máxima concentración de tirzepatida en el plasma oscila entre 8 y 72 horas. La media de biodisponibilidad absoluta de tirzepatida después de la administración subcutánea es del 80 %. Se logró una exposición similar con la administración subcutánea de tirzepatida en el abdomen, muslo o brazo.

Distribución

La media del volumen aparente de la distribución de la tirzepatida en situación de equilibrio después de la administración subcutánea en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es de aproximadamente 10.3 L. La tirzepatida está altamente unida a la albúmina del plasma (99 %).

Eliminación

La media aparente de la depuración de la tirzepatida en la población de es de 0.061 L/h con una vida media de eliminación de aproximadamente 5 días, que permite la dosificación una vez a la semana.

Metabolismo

La tirzepatida se metaboliza mediante la descomposición de la proteólisis de la cadena principal del péptido, la beta-oxidación de la fracción del diácido graso C20 y la hidrólisis amídica.

Excreción

Las vías de excreción principal de los metabolitos de la tirzepatida son las vías urinarias y las heces. No se observó tirzepatida intacta en la orina ni las heces.

Poblaciones específicas

Los factores intrínsecos de edad, género, raza, etnia o peso corporal no tienen un efecto clínicamente importante sobre la PK de la tirzepatida.

Pacientes con insuficiencia renal

La insuficiencia renal no impacta la farmacocinética de la tirzepatida. La farmacocinética de la tirzepatida se evaluó después de una dosis única de 5 mg en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal (leve, moderada, grave, ESRD) en comparación con sujetos con una función renal normal. Esto también se mostró para los pacientes con T2DM e insuficiencia renal con base en los datos de estudios clínicos *[ver sección uso en poblaciones especificas].*

Pacientes con insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática no impacta la farmacocinética de la tirzepatida. La farmacocinética de la tirzepatida se evaluó después de una dosis única de 5 mg en pacientes con diferentes grados de insuficiencia hepática (leve, moderada, grave) en comparación con sujetos con una función hepática normal *[Ver sección uso en poblaciones especificas].*

Estudios de interacción medicamentosa

Posibilidad de que la tirzepatida afecte la farmacocinética de otros medicamentos

MOUNJARO® retarda el vaciado gástrico y, por ende, tiene la posibilidad de impactar la absorción de los medicamentos orales administrados de forma simultánea *[ver sección Interacciones medicamentosas (7.2)].*

El impacto de la tirzepatida en el vaciado gástrico fue mayor después de una dosis única de 5 mg y disminuyó después de las dosis posteriores.

Después de la primera dosis de tirzepatida 5 mg, le concentración máxima (C_{max}) de acetaminofén se redujo en un 50 % y la media de la concentración de plasma máxima (t_{max}) ocurrió una hora después. Después de la coadministración en la semana 4, no hubo un impacto significativo sobre las C_{max} y t_{max} del acetaminofén. La exposición global (AUC_{0-24hr}) del acetaminofén no se influenció. No es necesario el ajuste de la dosis de acetaminofén cuando se administra con tirzepatida.

La administración de una combinación de anticonceptivos orales (0.035 mg etinilestradiol más 0.25 mg de norgestimate) en la presencia de una dosis única de tirzepatida 5 mg dio como resultado una reducción de la C_{max} del anticonceptivo oral entre un 55 % y un 66 % con una reducción en la AUC entre un 16 % y un 23 % y un retraso en la t_{max} entre 2.5 y 4.5 horas. No se requiere un ajuste de la dosis del anticonceptivo oral siempre y cuando estos cambios sean de limitada importancia clínica.

No se prevé que el tratamiento con tirzepatida dé como resultado un impacto significativo a nivel clínico sobre los medicamentos administrados de forma oral.

12. TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

12.1. Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Se realizó un estudio de carcinogénesis de 2 años con tirzepatida en ratas de ambos sexos en dosis de 0.15, 0.50 y 1.5 mg/kg (0.12, 0.36 y 1.02 veces la MHRD de 15 mg una vez a la semana con base en la AUC) administrada mediante inyección subcutánea dos veces a la semana. Se observó un aumento significativo a nivel estadístico en los adenomas de las células C tiroideas en las ratas macho (≥0.5 mg/kg) y en las hembras (≥ 0.15 mg/kg) y se observó un aumento combinado significativo a nivel estadístico en los adenomas y carcinomas de las células C tiroideas en las ratas de ambos sexos en todas las dosis examinadas. En un estudio de carcinogénesis de 6 meses en ratones transgénicos rasH2, tirzepatida administrada mediante inyección subcutánea en dosis de 1, 3 y 10 mg/kg

dos veces por semana no produjo ningún aumento en las incidencias de hiperplasia o neoplasia de las células C tiroideas en ninguna dosis.

Tirzepatida no fue genotóxica en el ensayo de micronúcleos de médula ósea de ratas.

En estudios de fertilidad y desarrollo embrionario temprano, se administraron a ratas macho y hembra dosis subcutáneas de 0.5, 1.5, o 3 mg/kg (0.30, 1.03, y 1.72 veces y 0.29, 0.90 y 1.88 veces, respectivamente, el MRHD de 15 mg una vez a la semana con base en el AUC). No se observaron efectos de la tirzepatida en la morfología del esperma, apareamiento, fertilidad y concepción. En ratas hembra, se observó un aumento en el número de hembras con un intervalo entre celos prolongado y una disminución en la media del número de cuerpos lúteos que resultan en una disminución en la media del número de puntos de implantación y embriones viables en todos los niveles de dosis. Estos efectos se consideraron como secundarios a los efectos farmacológicos de la tirzepatida sobre el consumo de alimentos y el peso corporal.

13. ESTUDIOS CLÍNICOS

13.1. Descripción general de los estudios clínicos

MOUNJARO® se ha estudiado como monoterapia y en combinación con metformina, sulfonilureas e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (inhibidores de SGLT2) solo o combinado y en combinación con insulina basal con o sin metformina. La eficacia de MOUNJARO® se comparó con placebo, insulina glargina, insulina degludec y semaglutida 1 mg. Los estudios evaluaron el uso de MOUNJARO® 5 mg, 10 mg y 15 mg.
En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el tratamiento con MOUNJARO® produjo una reducción significativa a nivel estadístico respecto a la línea de base en HbA1c en comparación con placebo y todos los comparadores estudiados.

La edad, género, raza, etnia o región no impactaron la eficacia de MOUNJARO®, así como el IMC de la línea basal, HbA1c, duración de la diabetes y la función renal.

13.2. Uso de MOUNJARO® como monoterapia en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2

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

La edad media de los pacientes era de 54 años y el 52 % eran hombres. La media de la duración de la diabetes mellitus tipo 2 era de 4.7 años y la media del IMC era de 32 kg/m^2. En general, 36 % eran blancos; 35 %, asiáticos; 25 %, indígenas americanos/nativos de Alaska y 5 %, negros o afroamericanos; 43 % se identificaron como hispanos o latinos.

La monoterapia con MOUNJARO® 5 mg, 10 mg y 15 mg una vez a la semana durante 40 semanas dio como resultado una reducción significativa a nivel estadístico en la HbA1c en comparación con el placebo (véase la tabla 3).

Tabla 3: Resultados en la semana 40 en el estudio de MOUNJARO® como monoterapia en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 con control glucémico inadecuado y dieta y ejercicio

	Placebo	MOUNJARO® 5 mg	MOUNJARO® 10 mg	MOUNJARO® 15 mg
Población modificada con intención de tratar (mITT) (n)[a]	113	121	121	120
HbA1c (%)				
Línea basal (media)	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 logran HbA1c < 7%	23	82[d]	85[d]	78[d]
Glucosa sérica en ayunas (mg/dL)				
Línea basal (media)	155	154	153	154
Cambio en la semana 40	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)				
Línea basal (media)	84.5	87.0	86.2	85.5
Cambio desde la línea basal[b]	-1.0	-6.3	-7.0	-7.8
Diferencia respecto al 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 con intención de tratar consta de todos los participantes asignados de forma aleatoria que fueron expuestos a por lo menos 1 dosis del medicamento de estudio. Se excluyeron los pacientes que interrumpieron el tratamiento en estudio ya que no cumplieron con el criterio de inclusión del estudio. En la semana 40 faltaron los datos para el 6 %, 7 %, 14 % y 12 % de los pacientes aleatorizados a MOUNJARO® 5 mg, 10 mg, 15 mg y placebo, respectivamente. Durante el ensayo, se inició medicamento de rescate (medicamento anti-hiperglucémico adicional) en el 2 %, 3 %, 2 % y 25 % de los pacientes aleatorizados a MOUNJARO® 5 mg, 10 mg, 15 mg y placebo, respectivamente. Los datos ausentes de la semana 40 se imputaron mediante la imputación múltiple con base en el placebo.

[b] La media de mínimos cuadrados del ANCOVA se ajustó para el valor de la línea basal y otros factores de estratificación.

[c] p<0.001 (bilateral) para la superioridad frente al placebo con base en el ANCOVA, ajustado para la multiplicidad.

[d] p<0.001 (bilateral) para la superioridad frente al placebo con base en la regresión logística, ajustada para la multiplicidad.

13.3. Uso en terapia combinada de MOUNJARO® en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Combinación con metformina

SURPASS-2 (NCT03987919) fue un estudio abierto de 40 semanas (doble ciego con respecto a la asignación de la dosis de MOUNJARO®) que aleatorizó 1879 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con control glucémico inadecuado con dosis estables de solo metformina para MOUNJARO® 5 mg, 10 mg o 15 mg o semaglutida 1 mg vía subcutánea una vez a la semana, todos en combinación con metformina.

La edad media de los pacientes era de 57 años y el 47 % eran hombres. La media de la duración de la diabetes mellitus tipo 2 era de 8.6 años y la media del IMC era de 34 kg/m^2. En general, 83 % eran blancos; 4 %, negros o afroamericanos y 1 %, asiáticos. El 70 % se identificó como hispanos o latinos.

El tratamiento con MOUNJARO® 10 mg y 15 mg una vez a la semana durante 40 semanas dio como resultado una reducción significativa a nivel estadístico en la HbA1c en comparación con la semaglutida 1 mg una vez a la semana (véase la tabla 4 y figura 3).

Tabla 4: Resultados en la semana 40 en el estudio de MOUNJARO® frente a la semaglutida 1mg en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 en combinación con metformina

	Semaglutida 1 mg	**MOUNJARO® 5 mg**	**MOUNJARO® 10 mg**	**MOUNJARO® 15 mg**
Población modificada con intención de tratar (mITT) (n)[a]	468	470	469	469
HbA1c (%)				
Línea basal (media)	8.3	8.3	8.3	8.3
Cambio en la semana 40[b]	-1.9	-2.0	-2.2	-2.3

Diferencia de la 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 logran HbA1c < 7%	79	82	86[e]	86[e]
Glucosa sérica en ayunas (mg/dL)				
Línea basal (media)	171	174	174	172
Cambio en la semana 40[b]	-49	-55	-59	-60
Peso corporal (kg)				
Línea basal (media)	93.7	92.5	94.8	93.8
Cambio desde la línea de base[b]	-5.7	-7.6	-9.3	-11.2
Diferencia de la 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 con intención de tratar consta de todos los participantes asignados de forma aleatoria que fueron expuestos a por lo menos 1 dosis del medicamento de estudio. Se excluyeron los pacientes que interrumpieron el tratamiento en estudio ya que no cumplieron con el criterio de inclusión del estudio. En la semana 40 faltó el criterio de valoración para el 4 %, 5 %, 5 % y 5 % de los pacientes aleatorizados a MOUNJARO® 5 mg, 10 mg, 15 mg y la semaglutida 1 mg, respectivamente. Durante el estudio, se inició medicamento de rescate (medicamento antihiperglucémico adicional) en el 2 %, 1 %, 2 % y 3 % de los pacientes aleatorizados a MOUNJARO® 5 mg, 10 mg, 15 mg y la semaglutida 1 mg, respectivamente. Los datos ausentes de la semana 40 se imputaron mediante la imputación múltiple de los valores de los datos perdidos.

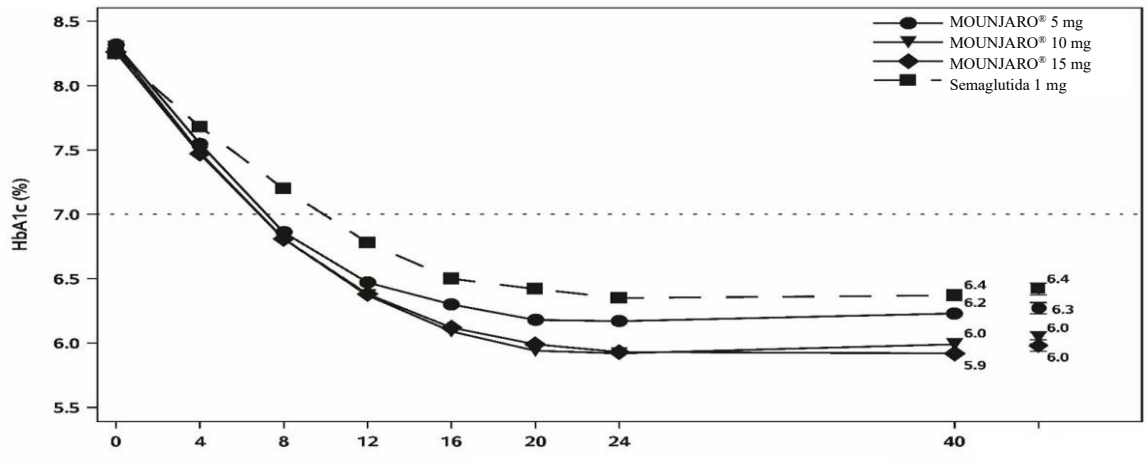
[b] La media de los mínimos cuadrados de ANCOVA se ajustó para el valor de la línea basal y otros factores de estratificación.

[c] p<0.05 (bilateral) para la superioridad frente a la semaglutida con base en el ANCOVA, ajustado para la multiplicidad.

[d] p<0.001 (bilateral) para la superioridad frente a la semaglutida con base en el ANCOVA, ajustado para la multiplicidad.

[e] p<0.01 (bilateral) para la superioridad frente a la semaglutida con base en la regresión logística, ajustada para la multiplicidad.

Figura 3. Media de HbA1c (5) a lo largo del tiempo - Línea basal hasta la semana 40



Número de pacientes						
MOUNJARO® 5 mg	470				451	470
MOUNJARO® 10 mg	469				445	469
MOUNJARO® 15 mg	469		**Semana posterior a la aleatorización**		447	469
Semaglutida 1 mg	468				443	468

Nota: Los resultados mostrados son del conjunto de análisis total de intención de tratar modificado. (1) Media del valor observado desde la semana 0 hasta la semana 40 y (2) media de mínimos cuadrados ± error estándar en la imputación múltiple (MI) de la semana 40.

Combinación con metformina con o sin inhibidores de SGLT2

SURPASS-3 (NCT03882970) fue un estudio abierto de 52 semanas que aleatorizó 1444 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con control glucémico inadecuado en dosis estables de metformina con o sin inhibidores de SGLT2 para MOUNJARO® 5 mg, 10 mg, 15 mg una vez a la semana o 100 unidades/mL de insulina degludec titulada una vez al día. En este estudio, el 32 % de los pacientes recibían inhibidores de SGLT2. Los pacientes aleatorizados para insulina degludec recibían inicialmente 10 unidades una vez al día. La dosis se ajustó semanalmente durante todo el estudio mediante un algoritmo de tratamiento por objetivos con base en los valores de glucemia en ayunas, con un objetivo de <90 mg/dL. En el criterio principal de valoración en la semana 52, la media diaria de la dosis de insulina degludec fue de 49 U (o.5 U por kilogramo) por día.

La edad media de los pacientes era de 57 años y el 56 % eran hombres. La media de la duración de la diabetes mellitus tipo 2 era de 8.4 años y la media del IMC era de 34 kg/m^2. En general, 91 % eran blancos; 3 %, negros o afroamericanos y 5 %, asiáticos. El 29 % se identificó como hispanos o latinos.

El tratamiento con MOUNJARO® 10 mg y 15 mg una vez a la semana durante 52 semanas dio como resultado una reducción significativa a nivel estadístico en la HbA1c en comparación con la insulina degludec diaria (véase la tabla 5).

Tabla 5: Resultados en la semana 52 en el estudio de MOUNJARO® frente a la insulina degludec en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 en combinación con metformina con o sin inhibidores de SGLT2

	Insulina Degludec	**MOUNJARO® 5 mg**	**MOUNJARO® 10 mg**	**MOUNJARO® 15 mg**
Población modificada con intención de tratar (mITT)[a] (n)	359	358	360	358
HbA1c (%)				
Línea basal (media)	8.1	8.2	8.2	8.2
Cambio en la semana 52[b]	-1.3	-1.9	-2.0	-2.1
Diferencia de la 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 logran HbA1c < 7%	58	79[d]	82[d]	84[d]
Glucosa sérica en ayunas (mg/dL)				
Línea basal (media)	167	172	170	168
Cambio en la semana 52	-51	-47	-50	-54
Peso corporal (kg)				
Línea basal (media)	94.0	94.4	93.8	94.9
Cambio desde la línea de base (media ajustada)	1.9	-7.0	-9.6	-11.3
Diferencia de la 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 con intención de tratar consta de todos los participantes asignados de forma aleatoria que fueron expuestos a por lo menos 1 dosis del medicamento de estudio. Se excluyeron los pacientes que interrumpieron el tratamiento en estudio ya que no cumplieron con el criterio de inclusión del estudio. En la semana 52 faltó el criterio de valoración de HbA1c para el 6 %, 10 %, 5 % y 9 % de los pacientes aleatorizados para MOUNJARO® 5 mg, 10 mg, 15 mg y la insulina degludec, respectivamente. Durante el estudio, se inició medicamento de rescate (medicamento antihiperglucémico adicional) en el 1 %, 1 %, 2 % y 1 % de los pacientes aleatorizados para MOUNJARO® 5 mg, 10 mg, 15 mg y la insulina degludec, respectivamente. Los datos ausentes de la semana 52 se imputaron mediante la imputación múltiple de los valores de los datos perdidos.

[b] La media de mínimos cuadrados de ANCOVA se ajustó para el valor de la línea basal y otros factores de estratificación.

[c] p<0.001 (bilateral) para la superioridad frente a la insulina degludec con base en el ANCOVA, ajustado para la multiplicidad.

[d] p<0.001 (bilateral) para la superioridad frente a la insulina degludec con base en la regresión logística, ajustada para la multiplicidad.

Combinación con 1 a 3 agentes antihiperglucémicos orales (metformina, sulfonilurea o inhibidores de SGLT-2)

SURPASS-4 (NCT03730662) fue un estudio abierto de 104 semanas (criterio principal de valoración en la semana 52) que aleatorizó 2002 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con aumento del riesgo cardiovascular para MOUNJARO® 5 mg, 10 y 15 mg una vez a la semana o 100 unidades/mL de insulina glargina una vez al día (tasa de 1:1:1:3) con una base de metformina (95 %) y/o sulfonilureas (54 %) y/o inhibidores de SGLT2 (25 %).

La edad media de los pacientes era de 64 años y el 63 % eran hombres. La media de la duración de la diabetes mellitus tipo 2 era de 11.8 años y la media del IMC era de 33 kg/m^2. En general, 82 % eran blancos; 4 %, negros o afroamericanos y 4 %, asiáticos. El 48 % se identificó como hispanos o latinos. En todos los grupos de tratamiento, el 87 % de los pacientes tenía un antecedente de enfermedad cardiovascular como condición preexistente. En la línea basal, el eGFR era de ≥ 90 mL/min/1.73 m^2 en el 43%, 60 a 90 mL/min/1.73 m^2 en el 40%, 45 a 60 mL/min/1.73 m^2 en el 10% y 30 a 45 mL/min/1.73 m^2 en el 6% de los pacientes.

Los pacientes asignados a insulina glargina iniciaron con una dosis de 10 U una vez al día. La dosis se ajustó semanalmente durante todo el ensayo mediante un algoritmo de tratamiento por objetivos con base en los valores de glucemia en ayunas, con un objetivo de <100 mg/dL. En el criterio principal de valoración en la semana 52, la media diaria de la dosis de insulina glargina fue de 44 U (o.5 U por kilogramo) por día.

El tratamiento con MOUNJARO® 10 mg y 15 mg una vez a la semana durante 52 semanas dio como resultado una reducción significativa a nivel estadístico en la HbA1c en comparación con la insulina glargina una vez al día (véase la tabla 6).

Tabla 6: Resultados en la semana 52 en el estudio de MOUNJARO® frente a la insulina glargina en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 en combinación con metformina y/o sulfonilurea y/o inhibidores de SGLT2

	Insulina glargina	**MOUNJARO® 5 mg**	**MOUNJARO® 10 mg**	**MOUNJARO® 15 mg**
Población modificada con intención de tratar (mITT) (n)[a]	998	328	326	337
HbA1c (%)				
Línea basal (media)	8.5	8.5	8.6	8.5
Cambio en la semana 52[b]	-1.4	-2.1	-2.3	-2.4
Diferencia de la 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 logran HbA1c < 7%	49	75[d]	83[d]	85[d]
Glucosa sérica en ayunas (mg/dL)				
Línea basal (media)	168	172	176	174
Cambio en la semana 52	-49	-44	-50	-55
Peso corporal (kg)				
Línea basal (media)	90.2	90.3	90.6	90.0
Cambio desde la línea basal[b]	1.7	-6.4	-8.9	-10.6
Diferencia de la 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 con intención de tratar consta de todos los participantes asignados de forma aleatoria que fueron expuestos a por lo menos 1 dosis del medicamento de estudio. Se excluyeron los pacientes que interrumpieron el tratamiento en estudio ya que no cumplieron con el criterio de inclusión del estudio. En la semana 52 faltó el criterio de valoración de HbA1c para el 9 %, 6 %, 4 % y 9 % de los pacientes aleatorizados para MOUNJARO®

5 mg, 10 mg, 15 mg y la insulina glargina, respectivamente. Durante el estudio, se inició medicamento de rescate (medicamento antihiperglucémico adicional) en el 0 %, 0 %, 1 % y 1 % de los pacientes aleatorizados para MOUNJARO® 5 mg, 10 mg, 15 mg y la insulina glargina, respectivamente. Los datos ausentes de la semana 52 se imputaron mediante la imputación con la múltiple de los valores de los datos perdidos.

[b] La media de los mínimos cuadrados de ANCOVA se ajustó para el valor de la línea basal y otros factores de estratificación.

[c] p<0.001 (bilateral) para la superioridad frente a la insulina glargina con base en el ANCOVA, ajustado para la multiplicidad.

[d] p<0.001 (bilateral) para la superioridad frente a la insulina glargina con base en la regresión logística, ajustada para la multiplicidad.

Combinación con insulina basal con o sin metformina

SURPASS-5 (NCT04039503) fue un ensayo doble ciego de 40 semanas que aleatorizó 475 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con control glucémico inadecuado con 100 unidades/mL de insulina glargina, con o sin metformina, para MOUNJARO® 5 mg, 10 mg, 15 mg o placebo una vez a la semana. La dosis de insulina glargina de base se ajustó mediante un algoritmo de tratamiento por objetivos con base en los valores de glucemia en ayunas medidos por el paciente, con un objetivo de <100 mg/dL.

La edad media de los pacientes era de 61 años y el 56 % eran hombres. La media de la duración de la diabetes mellitus tipo 2 era de 13.3 años y la media del IMC era de 33 kg/m^2. En general, 80 % eran blancos; 1 %, negros o afroamericanos y 18 %, asiáticos. El 5 % se identificó como hispanos o latinos.

La media de la dosis inicial de insulina glargina fue de 34, 32, 35 y 33 unidades/día para los pacientes que reciben MOUNJARO® 5 mg, 10 mg, 15 mg y placebo, respectivamente. En la aleatorización, la dosis inicial de insulina glargina en los pacientes con HbA1c ≤ 8.0 % se redujo en un 20 %. En la semana 40, la media de la dosis de insulina glargina fue de 38, 36, 29 y 59 unidades/día para los pacientes que reciben MOUNJARO® 5 mg, 10 mg, 15 mg y placebo, respectivamente.

El tratamiento con MOUNJARO® 5 mg, 10 mg y 15 mg una vez a la semana durante 40 semanas dio como resultado una reducción significativa a nivel estadístico en la HbA1c en comparación con el placebo (véase la tabla 7).

Tabla 7: Resultados en la semana 40 en el estudio de MOUNJARO® con insulina basal en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 con o sin metformina

	Placebo	**MOUNJARO® 5 mg**	**MOUNJARO® 10 mg**	**MOUNJARO® 15 mg**
Población modificada con intención de tratar (mITT) (n)[a]	119	116	118	118
HbA1c (%)				
Línea basal (media)	8.4	8.3	8.4	8.2
Cambio en la semana 40[b]	-0.9	-2.1	-2.4	-2.3
Diferencia respecto al 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 logran HbA1c < 7%	35	87[d]	90[d]	85[d]
Glucosa sérica en ayunas (mg/dL)				
Línea basal (media)	164	163	163	160
Cambio en la semana 40	-39	-58	-64	-63
Diferencia respecto al placebo[b] (IC del 95 %)	--	-19[c] (-27, -11)	-25[c] (-32, -17)	-23[c] (-31, -16)
Peso corporal (kg)				
Línea basal (media)	94.2	95.8	94.6	96.0
Cambio desde la línea basal[b]	1.6	-5.4	-7.5	-8.8

Diferencia respecto al 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 con intención de tratar consta de todos los participantes asignados de forma aleatoria que fueron expuestos a por lo menos 1 dosis del medicamento de estudio. Se excluyeron los pacientes que interrumpieron el tratamiento en estudio ya que no cumplieron con el criterio de inclusión del estudio. En la semana 40 faltó el criterio de valoración de HbA1c para el 6 %, 3 %, 7 % y 2 % de los pacientes aleatorizados para MOUNJARO® 5 mg, 10 mg, 15 mg y el placebo, respectivamente. Durante el estudio, se inició medicamento de rescate (medicamento antihiperglucémico adicional) en el 1 %, 0 %, 1 % y 4 % de los pacientes aleatorizados a MOUNJARO® 5 mg, 10 mg, 15 mg y placebo, respectivamente. Los datos ausentes de la semana 40 se imputaron mediante la imputación múltiple con base en el placebo.

[b] La media de los mínimos cuadrados de ANCOVA se ajustó para el valor de la línea basal y otros factores de estratificación.

[c] $p<0.001$ (bilateral) para la superioridad frente al placebo con base en el ANCOVA, ajustado para la multiplicidad.

[d] $p<0.001$ (bilateral) para la superioridad frente al placebo con base en la regresión logística, ajustada para la multiplicidad.

14. CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENA Y MANIPULA

14.1. Cómo se suministra

MOUNJARO® es una solución transparente, incolora a ligeramente amarilla disponible en viales y plumas prellenadas de dosis única como se especifica a continuación:

Concentración	Contenido
2,5 mg/0,5 mL	1 vial de vidrio de dosis única 4 viales de vidrio de dosis única 2 plumas prellenadas de dosis única 4 plumas prellenadas de dosis única
5 mg/0,5 mL	
7,5 mg/0,5 mL	
10 mg/0,5 mL	
12,5 mg/0,5 mL	
15 mg/0,5 mL	

14.2. Almacenamiento y manipulación

- Almacene MOUNJARO® refrigerado de 2°C a 8°C.
- Si es necesario, puede almacenarse sin refrigeración en la caja original a 30°C por 21 días.
- No congele MOUNJARO®.
- No utilice MOUNJARO® si está congelado.
- Almacene MOUNJARO® en la caja de cartón original para protegerlo de la luz.

15. INFORMCIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Riesgo de tumores de las células C tiroideas

Informe a los pacientes que tirzepatida ocasiona tumores de las células C tiroideas en ratas y que no se ha determinado la pertinencia en humanos de estos hallazgos. Aconseje a los pacientes que informen los síntomas de los tumores tiroideos (p. ej., un bulto en el cuello, ronquera continua, disfagia o disnea) a sus médicos [*ver sección advertencias y precauciones*].

Pancreatitis

Informe a los pacientes el riesgo potencial para pancreatitis. Indique a los pacientes que interrumpan MOUNJARO® de inmediato y contacten a su médico si se sospecha pancreatitis (dolor abdominal severo que puede irradiarse a la espalda y que puede o no estar acompañado de vómitos) *[ver sección advertencias y precauciones].*

Hipoglucemia con el uso simultáneo de secretagogos de insulina o insulina

Informe a los pacientes que el riesgo de hipoglucemia se aumenta cuando se utiliza MOUNJARO® con un secretagogo de insulina (como la sulfonilurea) o insulina. Enséñeles los signos y síntomas de la hipoglucemia *[ver sección advertencias y precauciones].*

Reacciones de hipersensibilidad

Informe a los pacientes que se han reportado reacciones de hipersensibilidad con el uso de MOUNJARO®. Informe a los pacientes sobre los síntomas de las reacciones de hipersensibilidad e indíqueles que dejen de tomar el MOUNJARO® y acudan al médico de inmediato, si dichos síntomas aparecen *[ver sección advertencias y precauciones].*

Lesión renal aguda

Informe a los pacientes tratados con MOUNJARO® del riesgo potencial de deshidratación debido a las reacciones adversas gastrointestinales y para que tomen las precauciones para evitar la deshidratación. Informe a los pacientes del riesgo potencial del empeoramiento de la función renal y explíqueles los signos y síntomas asociados con la insuficiencia renal, así como la posibilidad de realizar diálisis como intervención médica si se presenta una falla renal [*ver sección advertencias y precauciones*].

Enfermedad gastrointestinal grave

Indique a los pacientes que contacten su médico si tienen síntomas gastrointestinales graves o continuos *[ver sección advertencias y precauciones].*

Complicaciones de retinopatía diabética

Informe a los pacientes que contacten a su médico si presentan cambios en la visión durante el tratamiento con MOUNJARO® *[ver sección advertencias y precauciones]*

Embarazo

Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres que informen a su médico si están embarazadas o planean estarlo.

Informe a las mujeres que están expuestas a MOUNJARO® durante el embarazo que existe un estudio de seguridad en el embarazo que monitorea los resultados en las mujeres expuestas a MOUNJARO® durante el embarazo.

Dosis omitidas

Si se omite una dosis, informe a los pacientes que deben administrarla lo antes posible dentro de los 4 días después de la dosis omitida. Si han pasado más de 4 días, se debe saltar la dosis omitida y la siguiente dosis se debe administrar en el día programado habitualmente. En cada caso, informe a los pacientes que retomen su programa de dosificación habitual una vez a la semana [*ver sección dosificación y administración*].

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

Venta con receta médica. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. Bogotá- Colombia.