

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Mounjaro[®] 2,5 mg injekčný roztok v naplnenom pere
Mounjaro[®] 5 mg injekčný roztok v naplnenom pere
Mounjaro[®] 7,5 mg injekčný roztok v naplnenom pere
Mounjaro[®] 10 mg injekčný roztok v naplnenom pere
Mounjaro[®] 12,5 mg injekčný roztok v naplnenom pere
Mounjaro[®] 15 mg injekčný roztok v naplnenom pere
Mounjaro[®] 2,5 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke
Mounjaro[®] 5 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke
Mounjaro[®] 7,5 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke
Mounjaro[®] 10 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke
Mounjaro[®] 12,5 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke
Mounjaro[®] 15 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke
Mounjaro[®] 2,5 mg/dávka KwikPen[®] injekčný roztok v naplnenom pere
Mounjaro[®] 5 mg/dávka KwikPen[®] injekčný roztok v naplnenom pere
Mounjaro[®] 7,5 mg/dávka KwikPen[®] injekčný roztok v naplnenom pere
Mounjaro[®] 10 mg/dávka KwikPen[®] injekčný roztok v naplnenom pere
Mounjaro[®] 12,5 mg/dávka KwikPen[®] injekčný roztok v naplnenom pere
Mounjaro[®] 15 mg/dávka KwikPen[®] injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Naplnené pero, jednodávkové

Mounjaro 2,5 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Jedno naplnené pero obsahuje 2,5 mg tirzepatidu v 0,5 ml roztoku (5 mg/ml).

Mounjaro 5 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Jedno naplnené pero obsahuje 5 mg tirzepatidu v 0,5 ml roztoku (10 mg/ml).

Mounjaro 7,5 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Jedno naplnené pero obsahuje 7,5 mg tirzepatidu v 0,5 ml roztoku (15 mg/ml).

Mounjaro 10 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Jedno naplnené pero obsahuje 10 mg tirzepatidu v 0,5 ml roztoku (20 mg/ml).

Mounjaro 12,5 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Jedno naplnené pero obsahuje 12,5 mg tirzepatidu v 0,5 ml roztoku (25 mg/ml).

Mounjaro 15 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Jedno naplnené pero obsahuje 15 mg tirzepatidu v 0,5 ml roztoku (30 mg/ml).

Injekčná liekovka jednodávková

Mounjaro 2,5 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke

Každá injekčná liekovka obsahuje 2,5 mg tirzepatidu v 0,5 ml roztoku (5 mg/ml).

Mounjaro 5 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke

Každá injekčná liekovka obsahuje 5 mg tirzepatidu v 0,5 ml roztoku (10 mg/ml).

Mounjaro 7,5 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke

Každá injekčná liekovka obsahuje 7,5 mg tirzepatidu v 0,5 ml roztoku (15 mg/ml).

Mounjaro 10 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke

Každá injekčná liekovka obsahuje 10 mg tirzepatidu v 0,5 ml roztoku (20 mg/ml).

Mounjaro 12,5 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke

Každá injekčná liekovka obsahuje 12,5 mg tirzepatidu v 0,5 ml roztoku (25 mg/ml).

Mounjaro 15 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke

Každá injekčná liekovka obsahuje 15 mg tirzepatidu v 0,5 ml roztoku (30 mg/ml).

Naplnené pero, viacdávkové

Mounjaro 2,5 mg/dávka KwikPen injekčný roztok v naplnenom pere

Jedna dávka obsahuje 2,5 mg tirzepatidu v 0,6 ml roztoku. Jedno viacdávkové naplnené pero obsahuje 10 mg tirzepatidu v 2,4 ml (4,17 mg/ml). Jedno pero podá 4 dávky po 2,5 mg.

Mounjaro 5 mg/dávka KwikPen injekčný roztok v naplnenom pere

Jedna dávka obsahuje 5 mg tirzepatidu v 0,6 ml roztoku. Jedno viacdávkové naplnené pero obsahuje 20 mg tirzepatidu v 2,4 ml (8,33 mg/ml). Jedno pero podá 4 dávky po 5 mg.

Mounjaro 7,5 mg/dávka KwikPen injekčný roztok v naplnenom pere

Jedna dávka obsahuje 7,5 mg tirzepatidu v 0,6 ml roztoku. Jedno viacdávkové naplnené pero obsahuje 30 mg tirzepatidu v 2,4 ml (12,5 mg/ml). Jedno pero podá 4 dávky po 7,5 mg.

Mounjaro 10 mg/dávka KwikPen injekčný roztok v naplnenom pere

Jedna dávka obsahuje 10 mg tirzepatidu v 0,6 ml roztoku. Jedno viacdávkové naplnené pero obsahuje 40 mg tirzepatidu v 2,4 ml (16,7 mg/ml). Jedno pero podá 4 dávky po 10 mg.

Mounjaro 12,5 mg/dávka KwikPen injekčný roztok v naplnenom pere

Jedna dávka obsahuje 12,5 mg tirzepatidu v 0,6 ml roztoku. Jedno viacdávkové naplnené pero obsahuje 50 mg tirzepatidu v 2,4 ml (20,8 mg/ml). Jedno pero podá 4 dávky po 12,5 mg.

Mounjaro 15 mg/dávka KwikPen injekčný roztok v naplnenom pere

Jedna dávka obsahuje 15 mg tirzepatidu v 0,6 ml roztoku. Jedno viacdávkové naplnené pero obsahuje 60 mg tirzepatidu v 2,4 ml (25 mg/ml). Jedno pero podá 4 dávky po 15 mg.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Číry, bezfarebný až bledožltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Diabetes mellitus 2. typu

Mounjaro je indikované na liečbu dospelých s nedostatočne kontrolovaným diabetes mellitus 2. typu ako doplnok k diéte a cvičeniu

- ako monoterapia, ak sa metformín považuje za nevhodný z dôvodu intolerancie alebo kontraindikácií
- v kombinácii s inými liekmi na liečbu diabetu.

Výsledky štúdie týkajúce sa kombinácií, účinkov na kontrolu glykémie a skúmaných populácií, pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1.

Regulácia hmotnosti

Mounjaro je indikované ako doplnok nízkokalorickej diéty a zvýšenej fyzickej aktivity na reguláciu hmotnosti vrátane znižovania a udržiavania hmotnosti u dospelých s počiatočným indexom hmotnosti (BMI) s hodnotou

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obezita) alebo
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ až $< 30 \text{ kg/m}^2$ (nadváha) pri výskyte najmenej jednej komorbidity súvisiacej s hmotnosťou (napr. hypertenzia, dyslipidémia, obštrukčné spánkové apnoe, kardiovaskulárne ochorenie, prediabetes alebo diabetes mellitus 2. typu).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Počiatočná dávka tirzepatidu je 2,5 mg raz týždenne. Po 4 týždňoch sa má dávka zvýšiť na 5 mg raz týždenne. Ak je to potrebné, dávka sa môže zvyšovať po 2,5 mg po minimálne 4 týždňoch užívania aktuálnej dávky.

Odporúčané udržiavacie dávky sú 5 mg, 10 mg a 15 mg.

Maximálna dávka je 15 mg raz týždenne.

Ak sa tirzepatid pridá k doterajšej liečbe metformínom a/alebo inhibítorom sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i), môže sa pokračovať v podávaní aktuálnej dávky metformínu a/alebo SGLT2i.

Ak sa tirzepatid pridá k doterajšej liečbe derivátmi sulfonylmočoviny a/alebo inzulínom, môže sa za účelom zníženia rizika hypoglykémie zväziť zníženie dávky derivátov močoviny alebo inzulínu. Na úpravu dávky derivátov sulfonylmočoviny a inzulínu je potrebné si sledovať glukózu v krvi. Odporúča sa postupné znižovanie dávky inzulínu (pozri časti 4.4 a 4.8).

Vynechané dávky

Ak sa vynechá dávka, má sa podať čo najskôr do 4 dní od vynechanej dávky. Ak prešli viac ako 4 dni, vynechaná dávka sa má preskočiť a ďalšia dávka sa má podať v ten deň, keď je naplánovaná. Pacienti môžu v každom prípade pokračovať vo svojom pravidelnom dávkovacom režime raz týždenne.

Zmena dávkovacieho režimu

Deň podávania v týždni sa môže v prípade potreby zmeniť, ak je čas medzi dvoma dávkami najmenej 3 dni.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti, pohlavie, rasa, etnický pôvod alebo telesná hmotnosť

Žiadna úprava dávky nie je potrebná na základe veku, pohlavia, rasy, etnického pôvodu ani telesnej hmotnosti. U pacientov vo veku ≥ 85 rokov sú dostupné iba veľmi obmedzené údaje.

Porucha funkcie obličiek

Žiadna úprava dávky nie je potrebná u pacientov s poruchou funkcie obličiek vrátane konečného štádia ochorenia obličiek (end stage renal disease, ESRD). Skúsenosti s užívaním tirzepatidu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a ESRD sú obmedzené. Pri liečbe týchto pacientov tirzepatidom je potrebná opatrnosť (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Žiadna úprava dávky nie je potrebná u pacientov s poruchou funkcie pečene. Skúsenosti s užívaním tirzepatidu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sú obmedzené. Pri liečbe týchto pacientov tirzepatidom je potrebná opatrnosť (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť tirzepatidu u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Mounjaro sa má podávať subkutánnou injekciou do brucha, stehna alebo ramena.

Dávka sa môže podávať kedykoľvek počas dňa, s jedlom alebo bez jedla.

Miesta podania injekcie sa majú pri každej dávke striedať. Ak si pacient aplikuje aj inzulín, má si injekciu Mounjara podať do iného miesta.

Pacientov treba upozorniť, aby si pred podaním lieku dôkladne prečítali návod na použitie zahrnutý v písomnej informácii pre používateľa.

Injekčná liekovka

Pred podaním Mounjara majú byť pacienti a ich opatrovatelia zaškolení v subkutánnej injekčnej technike.

Pokyny pred podaním lieku, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Akútna pankreatitída

Tirzepatid sa neskúmal u pacientov s pankreatitídou v anamnéze a má sa u týchto pacientov používať opatrne.

U pacientov liečených tirzepatidom bola hlásená akútna pankreatitída.

Pacienti majú byť informovaní o príznakoch akútnej pankreatitídy. Ak existuje podozrenie na pankreatitídu, liečba tirzepatidom sa má ukončiť. Ak sa diagnóza pankreatitídy potvrdí, tirzepatid sa nemá znovu začať podávať. Pri absencii iných prejavov a príznakov akútnej pankreatitídy samotné zvýšenie hladiny pankreatických enzýmov nepredukuje akútnu pankreatitídu (pozri časť 4.8).

Hypoglykémia

U pacientov užívajúcich tirzepatid v kombinácii s inzulínovým sekretagógom (napríklad derivátom sulfonylmočoviny) alebo s inzulínom sa môže vyskytnúť zvýšené riziko hypoglykémie. Riziko hypoglykémie sa môže zmierniť znížením dávky inzulínového sekretagóga alebo inzulínu (pozri časti 4.2 a 4.8).

Gastrointestinálne účinky

Tirzepatid sa spája s gastrointestinálnymi nežiaducimi reakciami, ktoré zahŕňajú nauzeu, vracanie a hnačku (pozri časť 4.8). Tieto nežiaduce reakcie môžu viesť k dehydratácii, ktorá môže viesť k zhoršeniu funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek. Pacientov liečených tirzepatidom je potrebné upozorniť na potenciálne riziko dehydratácie, najmä v súvislosti s gastrointestinálnymi nežiaducimi reakciami a majú sa prijať preventívne opatrenia, aby sa zabránilo deplécii tekutín a poruchám elektrolytov. Toto sa má zvážiť najmä u starších, ktorí môžu byť náchylnejší na takéto komplikácie.

Závažné gastrointestinálne ochorenie

Tirzepatid sa neskúmal u pacientov so závažným gastrointestinálnym ochorením vrátane závažnej gastroparézy a u týchto pacientov sa má užívať opatrne.

Diabetická retinopatia

Tirzepatid sa neskúmal u pacientov s neproliferatívnou diabetickou retinopatiou vyžadujúcou akútnu liečbu, s proliferatívnou diabetickou retinopatiou ani s diabetickým makulárnym edémom a u týchto pacientov sa má užívať opatrne za primeraného monitorovania.

Aspirácia počas celkovej anestézie alebo hlbkej sedácie

U pacientov užívajúcich agonisty receptora GLP-1, ktorí podstupujú celkovú anestéziu alebo hlbokú sedáciu, boli hlásené prípady aspiračnej pneumónie. Preto pred zákrokom v celkovej anestézii alebo hlbkej sedácii je potrebné myslieť na zvýšené riziko aspirácie reziduálneho obsahu žalúdka v dôsledku spomaleného vyprázdňovania žalúdka (pozri časť 4.8).

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje v jednej dávke menej ako 1 mmol sodíka (23 mg), čo je v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Benzylalkohol

Tento liek obsahuje 5,4 mg benzylalkoholu v každej 0,6 ml dávke Mounjara KwikPen.

4.5 Liekové a iné interakcie

Tirzepatid spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka, a preto má potenciál ovplyvňovať rýchlosť absorpcie súbežne podávaných perorálnych liekov. Tento účinok, ktorý vedie k zníženiu C_{max} a oneskorenému t_{max} , je najvýraznejší v čase začatia liečby tirzepatidom.

Na základe výsledkov zo štúdie s paracetamolom, ktorý sa použil ako modelový liek na vyhodnotenie účinku tirzepatidu na vyprázdňovanie žalúdka, sa očakáva, že pre väčšinu súbežne podávaných perorálnych liekov nebude potrebná žiadna úprava dávky. Odporúča sa však sledovať pacientov užívajúcich perorálne lieky s úzkym terapeutickým indexom (napr. warfarín, digoxín), najmä na začiatku liečby tirzepatidom a po zvýšení dávky. Riziko oneskoreného účinku sa má zvážiť aj pri perorálnych liekoch, pre ktoré je dôležitý rýchly nástup účinku.

Paracetamol

Po jednorazovej dávke 5 mg tirzepatidu sa maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) paracetamolu znížila o 50 % a medián (t_{max}) sa oneskoril o 1 hodinu. Účinok tirzepatidu na perorálnu absorpciu paracetamolu závisí od dávky a času. Pri nízkych dávkach (0,5 a 1,5 mg) došlo len k malej zmene expozície paracetamolu. Po štyroch po sebe nasledujúcich týždenných dávkach tirzepatidu (5/5/8/10 mg) sa nepozoroval žiadny účinok na C_{max} a t_{max} paracetamolu. Celková expozícia (AUC) nebola ovplyvnená. Pri podávaní s tirzepatidom nie je potrebná žiadna úprava dávky paracetamolu.

Perorálne kontraceptíva

Podávanie kombinovaných perorálnych kontraceptív (0,035 mg etinylestradiolu s 0,25 mg norgestimátu, prekursoru norelgestromínu) v prítomnosti jednej dávky tirzepatidu (5 mg) viedlo k zníženiu C_{max} perorálnych kontraceptív a plochy pod krivkou (AUC). C_{max} etinylestradiolu sa znížila o 59 % a AUC o 20 % s oneskorením t_{max} o 4 hodiny. C_{max} norelgestromínu sa znížila o 55 % a AUC o 23 % s oneskorením t_{max} o 4,5 hodiny. C_{max} norgestimátu sa znížila o 66 % a AUC o 20 % s oneskorením t_{max} o 2,5 hodiny. Toto zníženie expozície po jednorazovej dávke tirzepatidu sa nepovažuje za klinicky významné. Nie je potrebná žiadna úprava dávky perorálnych kontraceptív.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženám vo fertilnom veku sa odporúča počas liečby tirzepatidom používať antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne alebo je len obmedzené množstvo údajov o užívaní tirzepatidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Tirzepatid sa neodporúča užívať počas tehotenstva ani u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu. Ak si pacientka želá otehotnieť alebo ak už gravidita nastane, tirzepatid sa má vysadiť. Tirzepatid sa má vysadiť najneskôr 1 mesiac pred plánovanou graviditou kvôli dlhému polčasu (pozri časť 5.2).

Dojčenie

Nie je známe, či sa tirzepatid vylučuje do ľudského materského mlieka. Riziko pre novorodencov/dojčatá sa nedá vylúčiť.

Rozhodnutie, či prerušiť dojčenie alebo ukončiť/nenasadiť liečbu tirzepatidom, sa musí urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Účinok tirzepatidu na fertilitu u ľudí nie je známy.

Štúdie na zvieratách s tirzepatidom nepreukázali priame škodlivé účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tirzepatid nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa tirzepatid užíva v kombinácii s derivátmi sulfonylmočoviny alebo inzulínom, pacientov je potrebné upozorniť, aby prijali opatrenia na zabránenie hypoglykémii počas vedenia vozidiel a obsluhy strojov (pozri časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

V 10 dokončených štúdiách fázy 3 bolo 7 925 pacientov vystavených tirzepatidu samotnému alebo v kombinácii s inými liekmi znižujúcimi hladinu glukózy. Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky boli gastrointestinálne poruchy a tieto boli väčšinou mierne alebo stredne závažné. Výskyt nauzey, hnačky a vracania bol vyšší v čase zvyšovania dávky a v priebehu času klesal (pozri časti 4.2 a 4.4).

Zoznam nežiaducich účinkov v tabuľke

Nasledujúce súvisiace nežiaduce účinky z klinických štúdií sú nižšie zoradené podľa triedy orgánových systémov a podľa klesajúcej frekvencie výskytu (veľmi časté: $\geq 1/10$; časté: $\geq 1/100$ až $< 1/100$; menej časté: $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$; zriedkavé: $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$; veľmi zriedkavé: $< 1/10\ 000$). V rámci každej skupiny výskytu sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej frekvencie výskytu.

Tabuľka č 1. Nežiaduce účinky

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy imunitného systému		hypersenzitívne reakcie		anafylaktická reakcia [#] , angioedém [#]
Poruchy metabolizmu a výživy	hypoglykémia ^{1*} pri užívaní s derivátmi sulfonylmočoviny alebo inzulínom	Hypoglykémia ^{1*} pri užívaní s metformínom a SGLT2i, znížená chuť do jedla	Hypoglykémia ^{1*} pri užívaní s metformínom, redukcia hmotnosti ¹	
Poruchy nervového systému		závrat ²	dysgeúzia	
Poruchy ciev		hypotenzia ²		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, hnačka, vracanie ³ , bolesť brucha ³ , zápcha ³	dyspepsia, abdominálna distenzia, eruktácia, plynatosť, gastroezofageálna refluxná choroba	cholelitiáza, cholecystitída, akútna pankreatitída	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vypadávanie vlasov ²		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava [†] , reakcie v mieste podania injekcie	bolesť v mieste podania injekcie	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená srdcová frekvencia, zvýšená lipáza, zvýšená amyláza, zvýšená hladina kalcitonínu v krvi ⁴		

z postmarketingových hlásení

* Hypoglykémia definovaná nižšie.

† Únava zahŕňa pojmy únava, asténia, malátnosť a letargia

¹ Nežiaduca reakcia sa týka len pacientov s diabetom mellitus 2. typu (T2DM).

² Nežiaduca reakcia sa týka najmä pacientov s nadváhou alebo obezitou, s T2DM alebo bez nej.

³ Frekvencia bola veľmi častá v štúdiách s reguláciou hmotnosti a častá v štúdiách s T2DM.

⁴ Frekvencia bola častá v štúdiách s reguláciou hmotnosti a menej častá v štúdiách s T2DM.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hypersenzitívne reakcie

V skupine placebom kontrolovaných štúdií na T2DM boli hlásené reakcie z precitlivenosti na tirzepatid, niekedy závažné (napr. žihľavka a ekzém); reakcie z precitlivenosti boli hlásené u 3,2 % pacientov liečených tirzepatidom v porovnaní s 1,7 % pacientov liečených placebom. Prípady anafylaktickej reakcie a angioedému boli zriedkavo hlásené pri používaní tirzepatidu uvedeného na trh.

V skupine 3 placebom kontrolovaných štúdií na reguláciu hmotnosti s tirzepatidom boli u pacientov hlásené reakcie z precitlivenosti, niekedy aj závažné (napr. vyrážka a dermatitída); reakcie z precitlivenosti boli hlásené u 5,0 % pacientov liečených tirzepatidom v porovnaní s 3,8 % pacientov liečených placebom.

Hypoglykémia u pacientov s diabetom mellitus 2. typu

Štúdie s diabetom 2. typu

Klinicky významná hypoglykémia (glykémia < 3,0 mmol/l (< 54 mg/dl) alebo závažná hypoglykémia (vyžadujúca pomoc inej osoby)) sa vyskytla u 10 až 14 % (0,14 až 0,16 epizód/pacientský rok) pacientov, ak bol tirzepatid pridaný k derivátom sulfonylmočoviny a u 14 až 19 % (0,43 až 0,64 epizód/pacientský rok) pacientov, ak bol tirzepatid pridaný k bazálnemu inzulínu.

Miera klinicky významnej hypoglykémie, ak bol tirzepatid použitý v monoterapii alebo pridaný k iným perorálnym antidiabetickým liekom, bola do 0,04 epizód/pacientský rok (pozri tabuľku č. 1 a časti 4.2, 4.4 a 5.1).

V klinických štúdiách fázy 3 hlásilo 10 (0,2 %) pacientov 12 epizód závažnej hypoglykémie. Z týchto 10 pacientov užívalo 5 (0,1 %) súčasne liečbu inzulínom glargínom alebo derivátmi sulfonylmočoviny, pričom každý hlásil 1 epizódu.

Štúdia s reguláciou hmotnosti

V placebom kontrolovanej štúdii s reguláciou hmotnosti fázy 3 u pacientov s T2DM bola hypoglykémia (krvná glukóza < 3,0 mmol/l (< 54 mg/dl)) hlásená u 4,2 % tirzepatidom liečených pacientov, oproti 1,3 % placebom liečených pacientov. V tejto štúdii mali pacienti užívajúcí tirzepatid v kombinácii s inzulínovým sekretagógom (napr. sulfonylureou) vyšší výskyt hypoglykémie (10,3 %) v porovnaní s pacientmi liečenými tirzepatidom neužívajúcimi sulfonylureu (2,1 %). Neboli hlásené žiadne prípady závažnej hypoglykémie.

Gastrointestinálne nežiaduce reakcie

V placebom kontrolovaných štúdiách s T2DM fázy 3 sa gastrointestinálne poruchy zvýšili v závislosti od dávky pre tirzepatid 5 mg (37,1 %), 10 mg (39,6 %) a 15 mg (43,6 %) v porovnaní s placebom (20,4 %). Nauzea sa vyskytla u 12,2 %, 15,4 % a 18,3 % oproti 4,3 % a hnačka u 11,8 %, 13,3 % a 16,2 % oproti 8,9 % pri tirzepatide 5 mg, 10 mg a 15 mg oproti placebo. Gastrointestinálne nežiaduce reakcie boli väčšinou mierne (74 %) alebo stredne závažné (23,3 %). Výskyt nauzey, vracania a hnačky bol vyšší počas obdobia zvyšovania dávky a časom klesal.

Viac pacientov v skupinách s tirzepatidom 5 mg (3,0 %), 10 mg (5,4 %) a 15 mg (6,6 %) v porovnaní so skupinou s placebom (0,4 %) trvalo prerušilo liečbu kvôli gastrointestinálnej príhode.

V placebom kontrolovanej štúdii fázy 3 na reguláciu hmotnosti, u pacientov bez T2DM, vzrástol počet gastrointestinálnych ochorení u tirzepatidu 5 mg (55,6 %), 10 mg (60,8 %) aj 15 mg (59,2 %) oproti placebo (30,3 %). Nauzea sa vyskytla u 24,6 %; 33,3 % a 31,0 % oproti 9,5 %, a hnačka u 18,7 %; 21,2 % a 23,0 % v porovnaní so 7,3 % u tirzepatidu 5 mg, 10 mg a 15 mg (v uvedenom poradí) oproti placebo. Gastrointestinálne nežiaduce reakcie boli väčšinou mierne (60,8 %) alebo stredne závažné (34,6 %). Výskyt nauzey, vracania a hnačky bol vyšší v čase zvyšovania dávky a v priebehu času klesal.

Viac pacientov v skupinách s tirzepatidom 5 mg (1,9 %), 10 mg (4,4 %) a 15 mg (4,1 %) v porovnaní so skupinou s placebom (0,5 %) trvalo ukončilo liečbu skúšaným liekom kvôli gastrointestinálnej príhode.

Udalosti súvisiace so žľezíkom

V súbore 3 placebom kontrolovaných štúdií fázy 3 na reguláciu hmotnosti, bol celkový výskyt cholecystitídy a akútnej cholecystitídy 0,6 % u pacientov liečených tirzepatidom a 0,2 % u pacientov liečených placebom.

V súbore 3 placebom kontrolovaných štúdií fázy 3 na reguláciu hmotnosti, akútne ochorenie žľazíka hlásilo 2,0 % pacientov liečených tirzepatidom a 1,6 % pacientov liečených placebom. Tieto akútne príhody žľazíka boli spájané s redukciami hmotnosti.

Imunogenita

U 5 025 tirzepatidom liečených pacientov s T2DM v klinických štúdiách fázy 3 sa hodnotili protilátky proti lieku (anti-drug antibodies, ADA). Z nich sa u 51,1 % vyvinuli liečbou vyvolané (treatment-emergent, TE) ADA počas trvania liečby. U 38,3 % hodnotených pacientov boli TE ADA perzistujúce (ADA prítomné počas obdobia 16 týždňov alebo dlhšie). 1,9 % a 2,1 % malo neutralizačné protilátky proti aktivite tirzepatidu na receptory glukózo-dependného inzulínotropného polypeptidu (GIP) a receptory glukagónu podobného peptidu-1 (GLP-1)

v uvedenom poradí a 0,9 % a 0,4 % malo neutralizačné protilátky proti natívnemu GIP a GLP-1 v uvedenom poradí. Nevyskytol sa žiaden dôkaz o zmenenom farmakokinetickom profile ani o vplyve na účinnosť tirzepatidu v súvislosti s rozvojom ADA.

3 484 tirzepatidom liečených pacientov v 4 štúdiách na reguláciu hmotnosti fázy 3, bolo hodnotených na protilátky proti liekom (ADA). Z týchto sa u 65,1 % počas liečby objavili v dôsledku liečby (TE, *treatment-emergent*) vzniknuté ADA. U 51,3 % hodnotených pacientov pretrvávali TE ADA (ADA prítomné počas 16-týždňového obdobia alebo dlhšie). 2,3 % malo neutralizačné protilátky proti aktivite tirzepatidu na receptoroch glukózo-dependentného inzulínotropného polypeptidu (GIP) a 2,3 % malo neutralizačné protilátky proti aktivite tirzepatidu na receptoroch glukagónu-podobného peptidu-1 (GLP-1), 0,7 % malo neutralizačné protilátky proti natívnemu GIP a 0,1 % malo neutralizačné protilátky proti natívnemu GLP-1.

Srdcová frekvencia

V placebom kontrolovaných štúdiách s T2DM fázy 3 viedla liečba tirzepatidom k priemernému zvýšeniu srdcovej frekvencie o 3 až 5 úderov za minútu. U placebom liečených pacientov bolo priemerné zvýšenie srdcovej frekvencie o 1 úder za minútu.

Percento pacientov, ktorí mali zmenu základnej srdcovej frekvencie > 20 tepov za minútu pri 2 alebo viacerých po sebe nasledujúcich návštevách, bol 2,1 %, 3,8 % a 2,9 % pre tirzepatid 5 mg, 10 mg a 15 mg v uvedenom poradí v porovnaní s 2,1 % pre placebo.

Malé priemerné predĺženia PR intervalu sa pozorovali pri tirzepatide v porovnaní s placebom (priemerné zvýšenie o 1,4 až 3,2 ms a priemerné zníženie o 1,4 ms). Medzi tirzepatidom 5 mg, 10 mg, 15 mg a placebom sa pri liečbe nepozoroval žiadny rozdiel vo výskyte arytmie a porúch srdcového vedenia (3,8 %, 2,1 %, 3,7 % a 3 % v uvedenom poradí).

V 3 placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3 na reguláciu hmotnosti, liečba tirzepatidom viedla k priemernému zvýšeniu srdcovej frekvencie o 3 údery za minútu. U pacientov liečených placebom sa nezistilo priemerné zvýšenie srdcovej frekvencie.

V placebom kontrolovanej štúdií na reguláciu hmotnosti u pacientov bez T2DM, percento pacientov, u ktorých sa vyskytla zmena vo vstupnej srdcovej frekvencii o > 20 tepov za minútu pri 2 alebo viacerých po sebe nasledujúcich návštevách, bolo 2,4 % pre tirzepatid 5 mg; 4,9 % pre tirzepatid 10 mg a 6,3 % pre tirzepatid 15 mg, oproti 1,2 % pre placebo. Pri tirzepatide a placebe sa pozorovalo malé priemerné zvýšenie PR intervalu (priemerné zvýšenie pri tirzepatide o 0,3 až 1,4 msec a u placeba o 0,5 msec). Medzi tirzepatidom 5 mg, 10 mg, 15 mg a placebom nebol pozorovaný žiadny rozdiel vo výskyte udalostí arytmie a porúch srdcového vedenia vznikajúcich počas liečby (u tirzepatidu 5 mg 3,7 %; u tirzepatidu 10 mg 3,3 %; u tirzepatidu 15 mg 3,3 % a u placeba 3,6 %).

Reakcie v mieste podania injekcie

V placebom kontrolovaných štúdiách s T2DM fázy 3 boli reakcie v mieste podania injekcie pre tirzepatid zvýšené (3,2 %) v porovnaní s placebom (0,4 %).

V 3 placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3 na reguláciu hmotnosti, boli reakcie v mieste vpichu injekcie u tirzepatidu zvýšené (8,0 %) v porovnaní s placebom (1,8 %).

Celkovo v štúdiách fázy 3 boli najčastejšími príznakmi a prejavmi reakcií v mieste vpichu erytém a pruritus. Maximálna závažnosť reakcií v mieste vpichu u pacientov bola mierna (91 %) alebo stredná (9 %). Žiadne z reakcií v mieste vpichu neboli závažné.

Pankreatické enzýmy

V placebom kontrolovaných štúdiách s T2DM fázy 3 viedla liečba tirzepatidom k priemernému zvýšeniu hladiny pankreatickej amylázy oproti vstupným hodnotám o 33 % až 38 % a lipázy o 31 % až 42 %. U pacientov liečených placebom došlo k zvýšeniu hladiny amylázy oproti vstupným hodnotám o 4 % a u lipázy neboli pozorované žiadne zmeny.

V 3 placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3 na reguláciu hmotnosti, viedla liečba tirzepatidom k priemernému zvýšeniu hodnôt pankreatickej amylázy od začiatku liečby o 23 % a k zvýšeniu hodnôt lipázy od začiatku liečby o 34 %. U placebom liečených pacientov bolo zvýšenie hodnôt amylázy od začiatku liečby o 1,8 % a zvýšenie hodnôt lipázy od začiatku liečby o 5,7 %.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: +421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskada/>

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa má začať s vhodnou podpornou liečbou podľa klinických príznakov a prejavov pacienta. U pacientov sa môžu vyskytnúť gastrointestinálne nežiaduce reakcie vrátane nauzey. Pri predávkovaní tirzepatidom neexistuje žiadne špecifické antidotum. Ak berieme do úvahy počas eliminácie tirzepatidu (približne 5 dní), môže byť potrebné dlhšie obdobie pozorovania a liečby týchto príznakov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, antidiabetiká s výnimkou inzulínov, ATC kód: A10BX16

Mechanizmus účinku

Tirzepatid je dlhodobou účinkujúci agonista GIP a GLP-1 receptora, vysoko selektívny voči ľudským receptorom GIP a GLP-1. Tirzepatid má vysokú afinitu k receptorom GIP aj GLP-1. Aktivita tirzepatidu voči receptoru GIP je podobná ako u natívneho hormónu GIP. Aktivita tirzepatidu voči receptoru GLP-1 je v porovnaní s natívnym hormónom GLP-1 nižšia. Oba receptory sú prítomné na pankreatických α - a β -endokrinných bunkách, v srdci, vaskulatúre, imunitných bunkách (leukocytoch), v čreve a obličkách. GIP receptory sú tiež prítomné v adipocytoch.

Okrem toho oba receptory GIP aj GLP-1 sú prítomné v oblastiach mozgu dôležitých pre reguláciu chuti do jedla. Štúdie na zvieratách ukazujú, že tirzepatid sa distribuuje k neurónom v oblastiach mozgu, ktoré sa podieľajú na regulácii chuti do jedla a príjmu potravy a aktivuje ich. Štúdie na zvieratách ukazujú, že tirzepatid môže upravovať využívanie tuku prostredníctvom receptora GIP. V ľudských adipocytoch kultivovaných *in vitro* tirzepatid pôsobí na receptory GIP, a tým reguluje vychytávanie glukózy a upravuje vychytávanie lipidov a lipolýzu.

Kontrola glykémie

Tirzepatid zlepšuje glykemickú kontrolu znižovaním koncentrácií glukózy nalačno a po jedle u pacientov s diabetom 2. typu prostredníctvom niekoľkých mechanizmov.

Regulácia chuti do jedla a energetický metabolizmus

Tirzepatid znižuje telesnú hmotnosť a množstvo telesného tuku. Zníženie telesnej hmotnosti je spôsobené najmä redukciou tukovej hmoty. Mechanizmy súvisiace s redukciou telesnej hmotnosti a množstva telesného tuku zahŕňajú zníženie príjmu potravy prostredníctvom regulácie chuti do jedla. Klinické štúdie ukazujú, že tirzepatid znižuje prísun energie aj chuť do jedla tak, že zvyšuje pocity sýtosti a plnosti a znižuje pocit hladu. Tirzepatid tiež znižuje intenzitu túžby po jedle a uprednostňovanie potravín s vysokým obsahom cukru a tuku. Tirzepatid upravuje využívanie tuku.

Farmakodynamické účinky

Sekrécia inzulínu

Tirzepatid zvyšuje citlivosť pankreatických β -buniek na glukózu. Zvyšuje prvú a druhú fázu sekrécie inzulínu glukózo-dependenčným spôsobom.

V hyperglykemickkej clamp štúdií sa u pacientov s diabetom 2. typu tirzepatid porovnával s placebom a selektívne sa viažucim agonistom GLP-1 receptora semaglutidom 1mg na sekréciu inzulínu. Tirzepatid 15 mg zvýšil rýchlosť prvej fázy sekrécie inzulínu o 466 % oproti vstupným hodnotám a rýchlosť druhej fázy o 302 %. U placebo nedošlo k žiadnej zmene v prvej ani druhej fáze rýchlosti sekrécie inzulínu.

Citlivosť na inzulín

Tirzepatid zlepšuje citlivosť na inzulín.

Tirzepatid 15 mg zlepšil citlivosť celého tela na inzulín o 63 %, merané podľa hodnoty M, čo je miera absorpcie glukózy tkanivom pomocou hyperinzulínového euglykemického clampu. Hodnota M sa u placebo nemenila.

Tirzepatid znižuje telesnú hmotnosť u pacientov s obezitou a nadváhou a u pacientov s diabetom 2. typu (bez ohľadu na telesnú hmotnosť), čo môže prispieť k zlepšeniu citlivosti na inzulín.

Koncentrácia glukagónu

Tirzepatid znižoval koncentrácie glukagónu nalačno a po jedle glukózo-dependenčným spôsobom. Tirzepatid 15 mg znížil koncentrácie glukagónu nalačno o 28 % a AUC glukagónu po zmiešanom jedle o 43 %, v porovnaní so žiadnou zmenou pri užívaní placebo.

Vyprázdňovanie žalúdka

Tirzepatid spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka, čo môže spomaliť absorpciu glukózy po jedle a môže viesť k priaznivému účinku na postprandiálnu glykémiu. Tirzepatidom vyvolané oneskorené vyprázdňovanie žalúdka časom slabne.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Diabetes mellitus 2. typu

Bezpečnosť a účinnosť tirzepatidu sa hodnotili v piatich globálnych, randomizovaných, kontrolovaných štúdiách fázy 3 (SURPASS 1-5), v ktorých sa ako primárny cieľ hodnotila kontrola glykémie. Do štúdií bolo zaradených 6 263 liečených pacientov s diabetom 2. typu (4 199 liečených tirzepatidom). Sekundárne ciele zahŕňali telesnú hmotnosť, percento pacientov dosahujúcich cieľe redukcie hmotnosti, sérovú glukózu nalačno (fasting serum glucose, FSG) a percento pacientov, ktorí dosiahli cieľovú hodnotu HbA_{1c}. Všetkých päť štúdií fázy 3 hodnotilo tirzepatid 5 mg, 10 mg a 15 mg. Všetci pacienti liečení tirzepatidom začali s dávkou 2,5 mg počas 4 týždňov. Potom sa dávky tirzepatidu zvyšovali každé 4 týždne o 2,5 mg dovtedy, kým nedosiahli svoju určenú dávku.

Vo všetkých štúdiách liečba tirzepatidom preukázala trvalé, štatisticky významné a klinicky významné zníženie hodnôt HbA_{1c} oproti vstupným hodnotám v porovnaní s liečbou placebo alebo aktívnou kontrolou (semaglutid, inzulín degludek a inzulín glargín) po dobu až 1 rok. V 1 štúdiu tieto účinky pretrvávali až 2 roky. Rovnako boli preukázané štatisticky významné a klinicky významné zníženie telesnej hmotnosti oproti vstupným hodnotám. Výsledky zo štúdií fázy 3 sú uvedené nižšie na základe údajov o liečbe bez záchranej terapie v populácii s modifikovaným zámerom liečby (modified intent-to-treat, mITT) pozostávajúcej zo všetkých náhodne zaradených pacientov, ktorí boli vystavení najmenej 1 dávke skúšaného lieku, s výnimkou pacientov, ktorí liečbu skúšaným liekom prerušili z dôvodu chybného zaradenia.

SURPASS 1 - monoterapia

V 40-týždňovej dvojito zaslepenej placebo kontrolovanej štúdiu bolo 478 pacientov s nedostatočnou glykemickou kontrolou s diétou a cvičením randomizovaných na tirzepatid 5 mg, 10 mg alebo 15 mg raz týždenne alebo placebo. Priemerný vek pacientov bol 54 rokov a 52 % tvorili muži. Na začiatku liečby mali pacienti priemerné trvanie diabetu 5 rokov a priemerné BMI bolo 32 kg/m².

Tabuľka č. 2. SURPASS 1: výsledky v 40. týždni

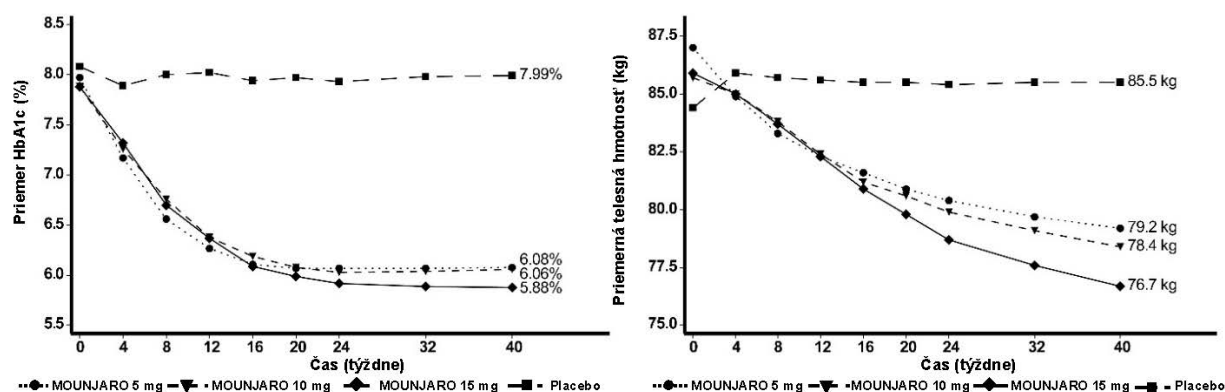
		Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Placebo
mITT populácia (n)		121	121	120	113
HbA_{1c} (%)	Východisková hodnota (priemer)	7,97	7,88	7,88	8,08
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-1,87 ^{##}	-1,89 ^{##}	-2,07 ^{##}	+0,04
	Rozdiel oproti placebo [95 % CI]	-1,91 ^{**} [-2,18; -1,63]	-1,93 ^{**} [-2,21; -1,65]	-2,11 ^{**} [-2,39; -1,83]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Východisková hodnota (priemer)	63,6	62,6	62,6	64,8
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-20,4 ^{##}	-20,7 ^{##}	-22,7 ^{##}	+0,4
	Rozdiel oproti placebo [95 % CI]	-20,8 ^{**} [-23,9; -17,8]	-21,1 ^{**} [-24,1; -18,0]	-23,1 ^{**} [-26,2; -20,0]	-
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c}	< 7 %	86,8 ^{**}	91,5 ^{**}	87,9 ^{**}	19,6
	≤ 6,5 %	81,8 ^{††}	81,4 ^{††}	86,2 ^{††}	9,8
	< 5,7 %	33,9 ^{**}	30,5 ^{**}	51,7 ^{**}	0,9

		Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Placebo
mITT populácia (n)		121	121	120	113
FSG (mmol/l)	Východisková hodnota (priemer)	8,5	8,5	8,6	8,6
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-2,4 ^{##}	-2,6 ^{##}	-2,7 ^{##}	+0,7 [#]
	Rozdiel oproti placebo [95 % CI]	-3,13 ^{**} [-3,71; -2,56]	-3,26 ^{**} [-3,84; -2,69]	-3,45 ^{**} [-4,04; -2,86]	-
FSG (mg/dl)	Východisková hodnota (priemer)	153,7	152,6	154,6	155,2
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-43,6 ^{##}	-45,9 ^{##}	-49,3 ^{##}	+12,9 [#]
	Rozdiel oproti placebo [95 % CI]	-56,5 ^{**} [-66,8; -46,1]	-58,8 ^{**} [-69,2; -48,4]	-62,1 ^{**} [-72,7; -51,5]	-
Telesná hmotnosť (kg)	Východisková hodnota (priemer)	87,0	85,7	85,9	84,4
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-7,0 ^{##}	-7,8 ^{##}	-9,5 ^{##}	-0,7
	Rozdiel oproti placebo [95 % CI]	-6,3 ^{**} [-7,8; -4,7]	-7,1 ^{**} [-8,6; -5,5]	-8,8 ^{**} [-10,3; -7,2]	-
Pacienti (%) dosahujúci pokles hmotnosti	≥ 5 %	66,9 ^{††}	78,0 ^{††}	76,7 ^{††}	14,3
	≥ 10 %	30,6 ^{††}	39,8 ^{††}	47,4 ^{††}	0,9
	≥ 15 %	13,2 [†]	17,0 [†]	26,7 [†]	0,0

* p < 0,05, ** p < 0,001 pre superioritu, upravené pre multiplicitu.

† p < 0,05, †† p < 0,001 v porovnaní s placebom, neupravené pre multiplicitu.

p < 0,05, ## p < 0,001 v porovnaní s východiskovou hodnotou, neupravené pre multiplicitu.



Obrázok č. 1. Priemerná hodnota HbA_{1c} (%) a telesnej hmotnosti (kg) od východiskovej hodnoty po 40. týždeň

SURPASS 2 - kombinovaná liečba s metformínom

V 40-týždňovej otvorenej štúdií s aktívnou kontrolou (dvojito zaslepenej vzhľadom na určenie dávky tirzepatidu) bolo 1 879 pacientov randomizovaných na tirzepatid 5 mg, 10 mg alebo 15 mg raz týždenne alebo na semaglutid 1 mg raz týždenne, vždy v kombinácii s metformínom. Priemerný vek

pacientov bol 57 rokov a 47 % tvorili muži. Na začiatku liečby mali pacienti priemerné trvanie diabetu 9 rokov a priemerná hodnota BMI bola 34 kg/m².

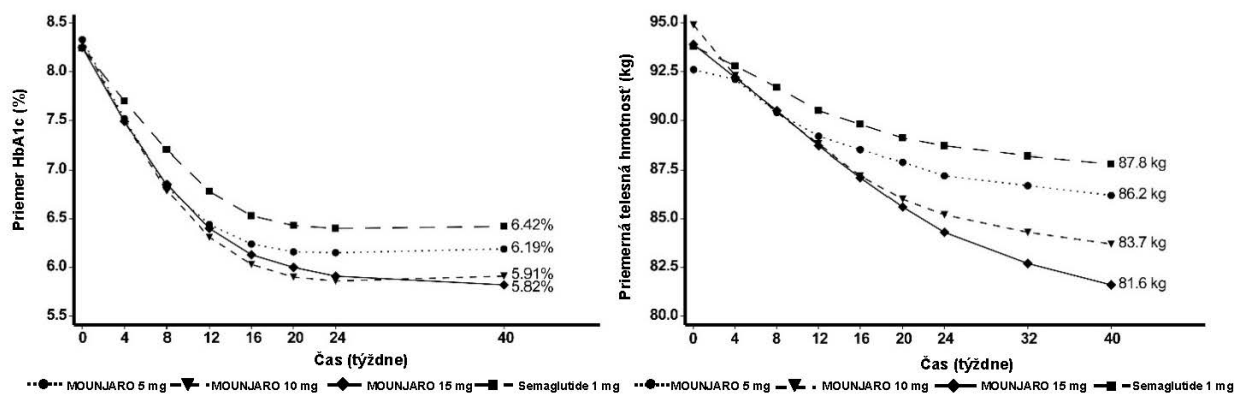
Tabuľka č. 3. SURPASS 2: výsledky v 40. týždni

		Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Semaglutid 1 mg
mITT populácia (n)		470	469	469	468
HbA_{1c} (%)	Východisková hodnota (priemer)	8,33	8,31	8,25	8,24
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-2,09 ^{##}	-2,37 ^{##}	-2,46 ^{##}	-1,86 ^{##}
	Rozdiel oproti semaglutidu [95 % CI]	-0,23 ^{**} [-0,36; -0,10]	-0,51 ^{**} [-0,64; -0,38]	-0,60 ^{**} [-0,73; -0,47]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Východisková hodnota (priemer)	67,5	67,3	66,7	66,6
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-22,8 ^{##}	-25,9 ^{##}	-26,9 ^{##}	-20,3
	Rozdiel oproti semaglutidu [95 % CI]	-2,5 ^{**} [-3,9; -1,1]	-5,6 ^{**} [-7; -4,1]	-6,6 ^{**} [-8; -5,1]	N/A
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c}	< 7 %	85,5 [*]	88,9 ^{**}	92,2 ^{**}	81,1
	≤ 6.5 %	74,0 [†]	82,1 ^{††}	87,1 ^{††}	66,2
	< 5.7 %	29,3 ^{††}	44,7 ^{**}	50,9 ^{**}	19,7
FSG (mmol/l)	Východisková hodnota (priemer)	9,67	9,69	9,56	9,49
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-3,11 ^{##}	-3,42 ^{##}	-3,52 ^{##}	-2,70 ^{##}
	Rozdiel oproti semaglutidu [95 % CI]	-0,41 [†] [-0,65; -0,16]	-0,72 ^{††} [-0,97; -0,48]	-0,82 ^{††} [-1,06; -0,57]	-
FSG (mg/dl)	Východisková hodnota (priemer)	174,2	174,6	172,3	170,9
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-56,0 ^{##}	-61,6 ^{##}	-63,4 ^{##}	-48,6 ^{##}
	Rozdiel oproti semaglutidu [95 % CI]	-7,3 [†] [-11,7; -3,0]	-13,0 ^{††} [-17,4; -8,6]	-14,7 ^{††} [-19,1; -10,3]	-
Telesná hmotnosť (kg)	Východisková hodnota (priemer)	92,6	94,9	93,9	93,8
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-7,8 ^{##}	-10,3 ^{##}	-12,4 ^{##}	-6,2 ^{##}
	Rozdiel oproti semaglutidu [95 % CI]	-1,7 ^{**} [-2,6; -0,7]	-4,1 ^{**} [-5,0; -3,2]	-6,2 ^{**} [-7,1; -5,3]	-
Pacienti (%) dosahujúci pokles hmotnosti	≥ 5 %	68,6 [†]	82,4 ^{††}	86,2 ^{††}	58,4
	≥ 10 %	35,8 ^{††}	52,9 ^{††}	64,9 ^{††}	25,3
	≥ 15 %	15,2 [†]	27,7 ^{††}	39,9 ^{††}	8,7

* p < 0,05, ** p < 0,001 pre superioritu, upravené pre multiplicitu.

† p < 0,05, †† p < 0,001 v porovnaní so semaglutidom 1 mg, neupravené pre multiplicitu.

p < 0,05, ## p < 0,001 v porovnaní s východiskovou hodnotou, neupravené pre multiplicitu.



Obrázok č. 2. Priemerná hodnota HbA_{1c} (%) a telesnej hmotnosti (kg) od začiatku liečby po 40. týždeň

SURPASS 3 - kombinovaná liečba s metformínom, so SGLT2i alebo bez SGLT2i

V 52-týždňovej otvorenej štúdií s aktívnou kontrolou bolo 1 444 pacientov randomizovaných na tirzepatid 5 mg, 10 mg alebo 15 mg raz týždenne alebo na inzulín degludek, vždy v kombinácii s metformínom s SGLT2i alebo bez SGLT2i. Na začiatku liečby 32 % pacientov užívalo SGLT2i. Na začiatku liečby mali pacienti priemerné trvanie diabetu 8 rokov, priemernú hodnotu BMI 34 kg/m² a priemerný vek 57 rokov a 56 % tvorili muži.

Pacienti liečení inzulínom degludekom začali s dávkou 10 U/denne, ktorá bola upravená pomocou algoritmu pre cieľovú glykémiu nalačno < 5 mmol/l. Priemerná dávka inzulínu degludeku v 52. týždni bola 49 jednotiek/deň.

Tabuľka č.4. SURPASS 3: výsledky v 52. týždni

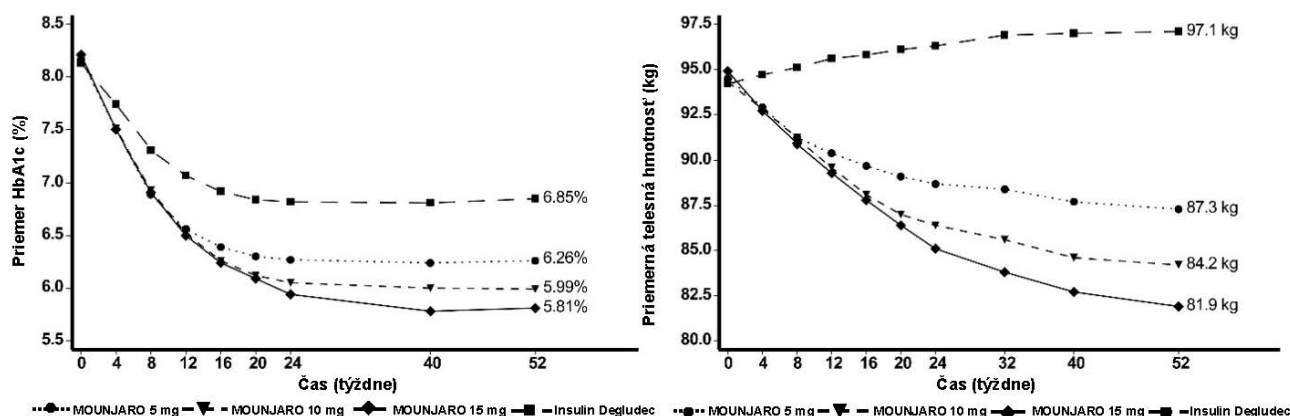
		Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Titrovaný inzulín degludek
mITT populácia (n)		358	360	358	359
HbA_{1c} (%)	Východisková hodnota (priemer)	8,17	8,19	8,21	8,13
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-1,93 ^{##}	-2,20 ^{##}	-2,37 ^{##}	-1,34 ^{##}
	Rozdiel oproti inzulínu degludeku [95 % CI]	-0,59 ^{**} [-0,73; -0,45]	-0,86 ^{**} [-1,00; -0,72]	-1,04 ^{**} [-1,17; -0,90]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Východisková hodnota (priemer)	65,8	66,0	66,3	65,4
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-21,1 ^{##}	-24,0 ^{##}	-26,0 ^{##}	-14,6 ^{##}
	Rozdiel oproti inzulínu degludeku [95 % CI]	-6,4 ^{**} [-7,9; -4,9]	-9,4 ^{**} [-10,9; -7,9]	-11,3 ^{**} [-12,8; -9,8]	-
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c}	< 7 %	82,4 ^{**}	89,7 ^{**}	92,6 ^{**}	61,3
	≤ 6.5 %	71,4 ^{††}	80,3 ^{††}	85,3 ^{††}	44,4
	< 5.7 %	25,8 ^{††}	38,6 ^{††}	48,4 ^{††}	5,4

		Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Titrovaný inzulín degludek
mITT populácia (n)		358	360	358	359
FSG (mmol/l)	Východisková hodnota (priemer)	9,54	9,48	9,35	9,24
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-2,68 ^{##}	-3,04 ^{##}	-3,29 ^{##}	-3,09 ^{##}
	Rozdiel oproti inzulínu degludeku [95 % CI]	0,41 [†] [0,14; 0,69]	0,05 [-0,24; 0,33]	-0,20 [-0,48; 0,08]	-
FSG (mg/dl)	Východisková hodnota (priemer)	171,8	170,7	168,4	166,4
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-48,2 ^{##}	-54,8 ^{##}	-59,2 ^{##}	-55,7
	Rozdiel oproti inzulínu degludeku [95 % CI]	7,5 [†] [2,4; 12,5]	0,8 [-4,3; 5,9]	-3,6 [-8,7; 1,5]	-
Telesná hmotnosť (kg)	Východisková hodnota (priemer)	94,5	94,3	94,9	94,2
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-7,5 ^{##}	-10,7 ^{##}	-12,9 ^{##}	+2,3 ^{##}
	Rozdiel oproti inzulínu degludeku [95 % CI]	-9,8 ^{**} [-10,8; -8,8]	-13,0 ^{**} [-14,0; -11,9]	-15,2 ^{**} [-16,2; -14,2]	-
Pacienti (%) dosahujúci pokles hmotnosti	≥ 5 %	66,0 ^{††}	83,7 ^{††}	87,8 ^{††}	6,3
	≥ 10 %	37,4 ^{††}	55,7 ^{††}	69,4 ^{††}	2,9
	≥ 15 %	12,5 ^{††}	28,3 ^{††}	42,5 ^{††}	0,0

* p < 0,05, ** p < 0,001 pre superioritu, upravené pre multiplicitu.

† p < 0,05, †† p < 0,001 v porovnaní s inzulínom degludekom, neupravené pre multiplicitu.

p < 0,05, ## p < 0,001 v porovnaní s východiskovou hodnotou, neupravené pre multiplicitu.



Obrázok č. 3. Priemerná hodnota HbA_{1c} (%) a telesnej hmotnosti (kg) od začiatku liečby do 52. týždňa

Kontinuálne monitorovanie glukózy (CGM, Continuous glucose monitoring)

Podskupina pacientov (N = 243) sa zúčastnila hodnotenia 24-hodinového glukózového profilu zachyteného pomocou zaslepeného CGM. V 52. týždni pacienti liečení tirzepatidom (spolu 10 mg a 15 mg) strávili výrazne viac času s hodnotami glukózy v euglykemickom rozmedzí definovanom

ako 71 až 140 mg/dl (3,9 až 7,8 mmol/l) v porovnaní s pacientmi liečenými inzulínom degludek s rozsahom 73 % a 48 % z 24-hodinového obdobia , v uvedenom poradí.

SURPASS 4 - kombinovaná liečba s 1-3 perorálnymi antidiabetickými liekmi: metformínom, derivátmi sulfonylmočoviny alebo SGLT2i

V otvorenej štúdií s aktívnou kontrolou v trvaní do 104 týždňov (primárny koncový ukazovateľ v 52. týždni) bolo 2 002 pacientov s diabetom 2. typu a zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom randomizovaných na tirzepatid 5 mg, 10 mg alebo 15 mg raz týždenne alebo inzulín glargín raz denne, v kombinácii s metformínom (95 %) a/alebo derivátmi sulfonylmočoviny (54 %) a/alebo SGLT2i (25 %). Na začiatku liečby mali pacienti priemernú dĺžku trvania diabetu 12 rokov, priemernú hodnotu BMI 33 kg/m², priemerný vek 64 rokov a 63 % tvorili muži. Pacienti liečení inzulínom glargínom začínal s dávkou 10 U/deň, ktorá bola upravená algoritmom s cieľovou hodnotou glukózy v krvi nalačno < 5,6 mmol/l. Priemerná dávka inzulínu glargínu v 52. týždni bola 44 jednotiek/deň.

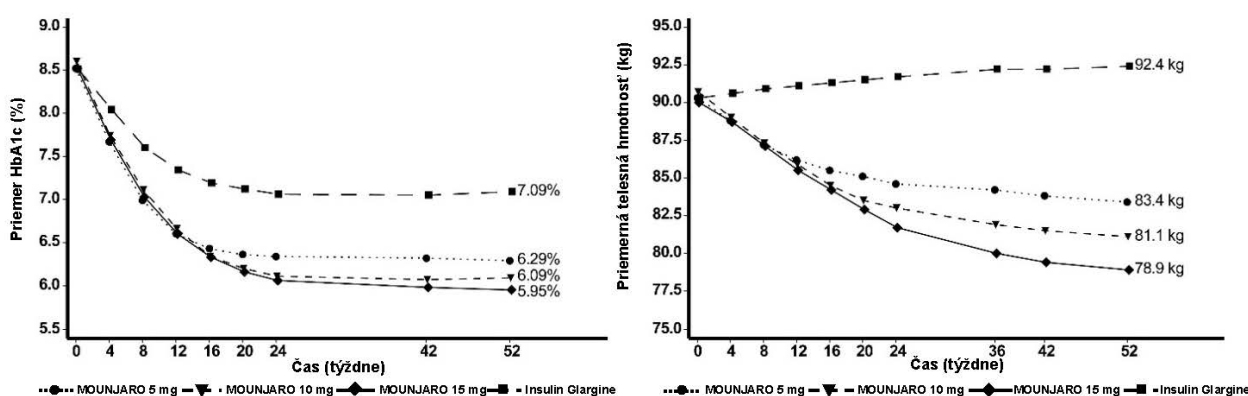
Tabuľka č.5. SURPASS 4: výsledky v 52. týždni

		Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Titrovaný inzulín glargín
mITT populácia (n)		328	326	337	998
52. týždeň					
HbA_{1c} (%)	Východisková hodnota (priemer)	8,52	8,60	8,52	8,51
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-2,24 ^{##}	-2,43 ^{##}	-2,58 ^{##}	-1,44 ^{##}
	Rozdiel oproti inzulínu glargínu [95 % CI]	-0,80 ^{**} [-0,92; -0,68]	-0,99 ^{**} [-1,11; -0,87]	-1,14 ^{**} [-1,26; -1,02]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Východisková hodnota (priemer)	69,6	70,5	69,6	69,5
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-24,5 ^{##}	-26,6 ^{##}	-28,2 ^{##}	-15,7 ^{##}
	Rozdiel oproti inzulínu glargínu [95 % CI]	-8,8 ^{**} [-10,1; -7,4]	-10,9 ^{**} [-12,3; -9,6]	-12,5 ^{**} [-13,8; -11,2]	-
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c}	< 7 %	81,0 ^{**}	88,2 ^{**}	90,7 ^{**}	50,7
	≤ 6.5 %	66,0 ^{††}	76,0 ^{††}	81,1 ^{††}	31,7
	< 5.7 %	23,0 ^{††}	32,7 ^{††}	43,1 ^{††}	3,4
FSG (mmol/l)	Východisková hodnota (priemer)	9,57	9,75	9,67	9,37
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-2,80 ^{##}	-3,06 ^{##}	-3,29 ^{##}	-2,84 ^{##}
	Rozdiel oproti inzulínu glargínu [95 % CI]	0,04 [-0,22; 0,30]	-0,21 [-0,48; 0,05]	-0,44 ^{††} [-0,71; -0,18]	-
FSG (mg/dl)	Východisková hodnota (priemer)	172,3	175,7	174,2	168,7
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-50,4 ^{##}	-54,9 ^{##}	-59,3 ^{##}	-51,4 ^{##}
	Rozdiel oproti inzulínu glargínu [95 % CI]	1,0 [-3,7; 5,7]	-3,6 [-8,2; 1,1]	-8,0 ^{††} [-12,6; -3,4]	-

		Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Titrovaný inzulín glargín
mITT populácia (n)		328	326	337	998
Telesná hmotnosť (kg)	Východisková hodnota (priemer)	90,3	90,7	90,0	90,3
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-7,1 ^{##}	-9,5 ^{##}	-11,7 ^{##}	+1,9 ^{##}
	Rozdiel oproti inzulínu glargínu [95 % CI]	-9,0 ^{**} [-9,8; -8,3]	-11,4 ^{**} [-12,1; -10,6]	-13,5 ^{**} [-14,3; -12,8]	-
Pacienti (%) dosahujúci pokles hmotnosti	≥ 5 %	62,9 ^{††}	77,6 ^{††}	85,3 ^{††}	8,0
	≥ 10 %	35,9 ^{††}	53,0 ^{††}	65,6 ^{††}	1,5
	≥ 15 %	13,8 ^{††}	24,0 ^{††}	36,5 ^{††}	0,5

* p < 0,05, ** p < 0,001 pre superioritu, upravené pre multiplicitu.

† p < 0,05, †† p < 0,001 v porovnaní s inzulínom glargínom, neupravené pre multiplicitu.



p < 0,05, ## p < 0,001 v porovnaní s východiskovou hodnotou, neupravené pre multiplicitu.

Obrázok č. 4. Priemerná hodnota HbA_{1c} (%) a telesnej hmotnosti (kg) od východiskovej hodnoty do 52. týždňa

SURPASS 5 - kombinovaná liečba s titrovaným bazálnym inzulínom, s metformínom alebo bez metformínu

V 40-týždňovej dvojito zaslepenej placebo kontrolovanej štúdií bolo 475 pacientov s nedostatočnou glykemickou kontrolou užívajúcich inzulín glargín s metformínom alebo bez metformínu randomizovaných na tirzepatid 5 mg, 10 mg alebo 15 mg raz týždenne alebo na placebo. Dávky inzulínu glargínu boli upravené pomocou algoritmu s cieľovou hodnotou glukózy v krvi nalačno < 5,6 mmol/l. Na začiatku liečby mali pacienti priemernú dĺžku trvania diabetu 13 rokov, priemernú hodnotu BMI 33 kg/m², priemerný vek 61 rokov a 56 % tvorili muži. Celková odhadovaná stredná dávka inzulínu glargínu na začiatku liečby bola 34 jednotiek/deň. Stredná dávka inzulínu glargínu v 40. týždni bola 38, 36, 29 a 59 jednotiek/deň u tirzepatidu 5 mg, 10 mg, 15 mg a u placebo v uvedenom poradí.

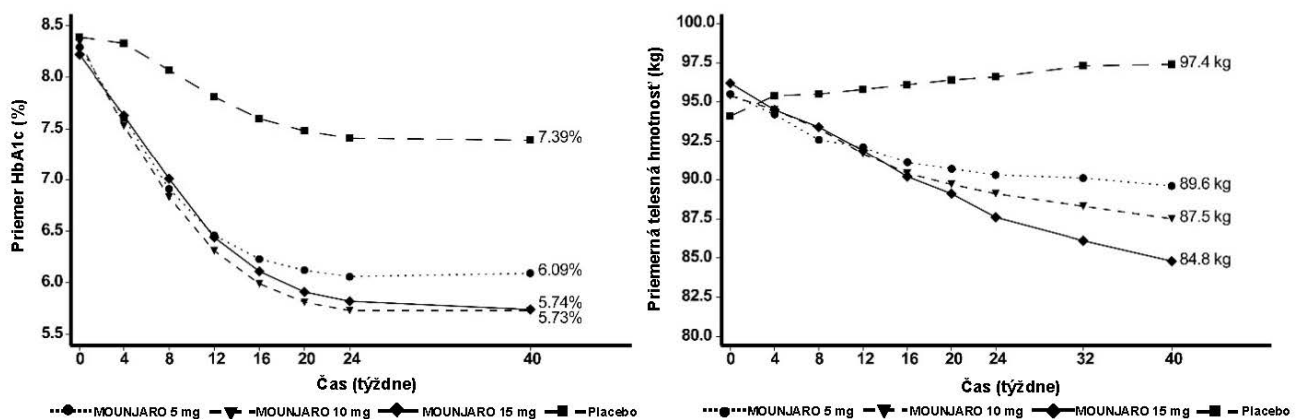
Tabuľka č. 6. SURPASS 5: výsledky v 40. týždni

		Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Placebo
mITT populácia (n)		116	118	118	119
HbA_{1c} (%)	Východisková hodnota (priemer)	8,29	8,34	8,22	8,39
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-2,23 ^{##}	-2,59 ^{##}	-2,59 ^{##}	-0,93 ^{##}
	Rozdiel oproti placebo [95 % CI]	-1,30 ^{**} [-1,52; -1,07]	-1,66 ^{**} [-1,88; -1,43]	-1,65 ^{**} [-1,88; -1,43]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Východisková hodnota (priemer)	67,1	67,7	66,4	68,2
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-24,4 ^{##}	-28,3 ^{##}	-28,3 ^{##}	-10,2 ^{##}
	Rozdiel oproti placebo [95 % CI]	-14,2 ^{**} [-16,6; -11,7]	-18,1 ^{**} [-20,6; -15,7]	-18,1 ^{**} [-20,5; -15,6]	-
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c}	< 7 %	93,0 ^{**}	97,4 ^{**}	94,0 ^{**}	33,9
	≤ 6,5 %	80,0 ^{††}	94,7 ^{††}	92,3 ^{††}	17,0
	< 5,7 %	26,1 ^{††}	47,8 ^{††}	62,4 ^{††}	2,5
FSG (mmol/l)	Východisková hodnota (priemer)	9,00	9,04	8,91	9,13
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-3,41 ^{##}	-3,77 ^{##}	-3,76 ^{##}	-2,16 ^{##}
	Rozdiel oproti placebo [95 % CI]	-1,25 ^{**} [-1,64; -0,86]	-1,61 ^{**} [-2,00; -1,22]	-1,60 ^{**} [-1,99; -1,20]	-
FSG (mg/dl)	Východisková hodnota (priemer)	162,2	162,9	160,4	164,4
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-61,4 ^{##}	-67,9 ^{##}	-67,7 ^{##}	-38,9 ^{##}
	Rozdiel oproti placebo [95 % CI]	-22,5 ^{**} [-29,5; -15,4]	-29,0 ^{**} [-36,0; -22,0]	-28,8 ^{**} [-35,9; -21,6]	-
Telesná hmotnosť (kg)	Východisková hodnota (priemer)	95,5	95,4	96,2	94,1
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-6,2 ^{##}	-8,2 ^{##}	-10,9 ^{##}	+1,7 [#]
	Rozdiel oproti placebo [95 % CI]	-7,8 ^{**} [-9,4; -6,3]	-9,9 ^{**} [-11,5; -8,3]	-12,6 ^{**} [-14,2; -11,0]	-
Pacienti (%) dosahujúci pokles hmotnosti	≥ 5 %	53,9 ^{††}	64,6 ^{††}	84,6 ^{††}	5,9
	≥ 10 %	22,6 ^{††}	46,9 ^{††}	51,3 ^{††}	0,9
	≥ 15 %	7,0 [†]	26,6 [†]	31,6 ^{††}	0,0

* p < 0,05, ** p < 0,001 pre superioritu, upravené pre multiplicitu.

† p < 0,05, †† p < 0,001 v porovnaní s placebom, neupravené pre multiplicitu.

p < 0,05, ## p < 0,001 v porovnaní s východiskovou hodnotou, neupravené pre multiplicitu.



Obrázok č. 5. Priemerná hodnota HbA_{1c} (%) a telesnej hmotnosti (kg) od východiskovej hodnoty do 40. týždňa

Regulácia hmotnosti

Účinnosť a bezpečnosť tirzepatidu na reguláciu hmotnosti v kombinácii so zníženým príjmom kalórií a zvýšenou fyzickou aktivitou u pacientov s obezitou (BMI ≥ 30 kg/m²) alebo nadváhou (BMI ≥ 27 kg/m² až < 30 kg/m²) a najmenej jednou komorbiditou súvisiacou s hmotnosťou (ako napr. liečená alebo neliečená dyslipidémia, hypertenzia, obštrukčné spánkové apnoe alebo kardiovaskulárne ochorenie) a s prediabetom alebo normoglykémiou, ale bez diabetu mellitus 2. typu, boli hodnotené v troch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3 (SURMOUNT-1, SURMOUNT-3 a SURMOUNT-4). Do týchto štúdií bolo zaradených celkom 3 900 dospelých pacientov (2 518 randomizovaných na tirzepatid).

Liečba tirzepatidom preukázala klinicky významné a trvalé zníženie hmotnosti v porovnaní s placebom. Okrem toho vyššie percento pacientov dosiahlo $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ a $\geq 20\%$ úbytok hmotnosti s tirzepatidom oproti placebu.

Účinnosť a bezpečnosť tirzepatidu boli hodnotené pri regulácii hmotnosti u pacientov s diabetom 2. typu v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií fázy 3 (SURMOUNT-2), s podskupinou pacientov s BMI ≥ 27 kg/m² v piatich randomizovaných štúdiách fázy 3 (SURPASS-1 až -5). Do týchto štúdií bolo zaradených celkom 6 330 pacientov s BMI ≥ 27 kg/m² (4 249 randomizovaných na liečbu tirzepatidom). V štúdií SURMOUNT-2 liečba tirzepatidom preukázala klinicky významné a trvalé zníženie hmotnosti v porovnaní s placebom. Okrem toho vyššie percento pacientov dosiahlo pri liečbe tirzepatidom $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ a $\geq 20\%$ úbytok hmotnosti v porovnaní s placebom. Analýzy podskupiny pacientov s obezitou alebo nadváhou v štúdiách SURPASS (dosahujúcej 86 % celkovej populácie štúdií SURPASS-1 až -5) preukázali pretrvávajúce zníženie hmotnosti a vyššie percento pacientov dosahujúcich cieľ zníženia hmotnosti v porovnaní s aktívnym komparátorom/placebom.

Vo všetkých štúdiách SURMOUNT sa používala rovnaká schéma zvyšovania dávky tirzepatidu ako v programe SURPASS (počnúc dávkou 2,5 mg počas 4 týždňov, po ktorej nasledovalo zvyšovanie dávky o 2,5 mg každé 4 týždne, až kým sa nedosiahla pridelená dávka).

SURMOUNT-1

V 72-týždňovej dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií bolo 2 539 dospelých pacientov s obezitou (BMI ≥ 30 kg/m²) alebo nadváhou (BMI ≥ 27 kg/m² až < 30 kg/m²) a s najmenej jednou komorbiditou súvisiacou s hmotnosťou, randomizovaných na tirzepatid 5 mg, 10 mg alebo 15 mg raz týždenne alebo na placebo. Všetkým pacientom bola v priebehu štúdie odporúčaná diéta so zníženým

obsahom kalórií a zvýšenou fyzickou aktivitou. Na začiatku, priemerný vek pacientov bol 45 rokov, 67,5 % z nich tvorili ženy a 40,6 % pacientov prediabetes. Priemerný BMI na začiatku liečby bol 38 kg/m².

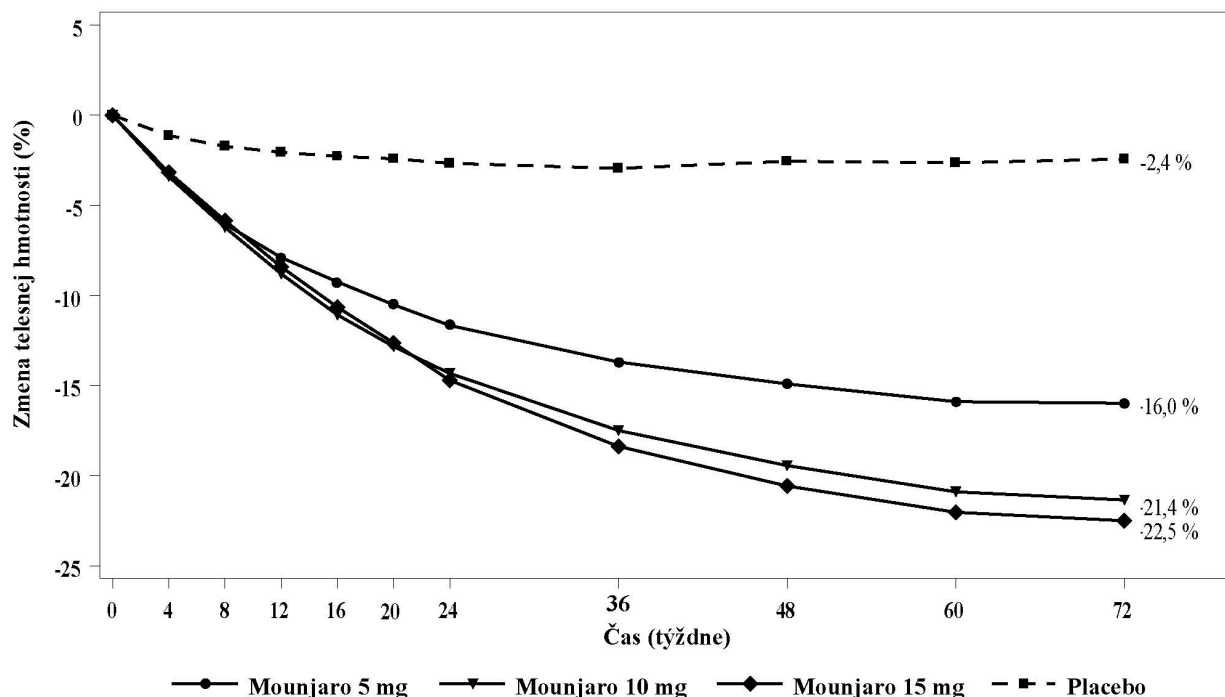
Tabuľka č. 7. SURMOUNT-1: výsledky v 72. týždni

	Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Placebo
Populácia mITT (n)	630	636	630	643
Telesná hmotnosť				
Východisková hodnota (kg)	102,9	105,9	105,5	104,8
Zmena (%) oproti východiskovej hodnote	-16,0 ^{††}	-21,4 ^{††}	-22,5 ^{††}	-2,4
Rozdiel (%) oproti placebo [95 % CI]	-13,5 ^{**} [-14,6; -12,5]	-18,9 ^{**} [-20,0; -17,8]	-20,1 ^{**} [-21,2; -19,0]	-
Zmena (kg) oproti východiskovej hodnote	-16,1 ^{††}	-22,2 ^{††}	-23,6 ^{††}	-2,4 ^{††}
Rozdiel (kg) oproti placebo [95 % CI]	-13,8 ^{##} [-15,0; -12,6]	-19,8 ^{##} [-21,0; -18,6]	-21,2 ^{##} [-22,4; -20,0]	-
Pacienti (%) dosahujúci redukciu telesnej hmotnosti				
≥ 5 %	89,4 ^{**}	96,2 ^{**}	96,3 ^{**}	27,9
≥ 10 %	73,4 ^{##}	85,9 ^{**}	90,1 ^{**}	13,5
≥ 15 %	50,2 ^{##}	73,6 ^{**}	78,2 ^{**}	6,0
≥ 20 %	31,6 ^{##}	55,5 ^{**}	62,9 ^{**}	1,3
Obvod pása (cm)				
Východisková hodnota	113,2	114,9	114,4	114,0
Zmena oproti východiskovej hodnote	-14,6 ^{††}	-19,4 ^{††}	-19,9 ^{††}	-3,4 ^{††}
Rozdiel oproti placebo [95 % CI]	-11,2 ^{##} [-12,3; -10,0]	-16,0 ^{**} [-17,2; -14,9]	-16,5 ^{**} [-17,7; -15,4]	-

^{††}p < 0,001 oproti začiatku liečby.

^{**}p < 0,001 oproti placebo, upravené pre multiplicitu.

^{##}p < 0,001 oproti placebo, neupravené pre multiplicitu



Obrázok č. 6. Priemerná zmena telesnej hmotnosti (%) od začiatku liečby do 72.týždňa

V štúdií SURMOUNT-1 súhrnné dávky tirzepatidu 5 mg, 10 mg a 15 mg viedli v porovnaní s placebom k výraznému zlepšeniu systolického krvného tlaku (-8,1 mmHg oproti -1,3 mmHg), triglyceridov (-27,6 % oproti -6,3 %), non-HDL cholesterolu (-11,3 % oproti -1,8 %), HDL cholesterolu (7,9 % oproti 0,3 %) a inzulínu nalačno (-46,9 % oproti -9,7 %).

Spomedzi pacientov štúdie SURMOUNT-1 s prediabetom na začiatku liečby (N = 1032) sa 95,3 % pacientov liečených tirzepatidom vrátilo k normoglykémii v 72. týždni v porovnaní so 61,9 % pacientov v skupine s placebom.

SURMOUNT-2

V 72-týždňovej dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií bolo 938 dospelých pacientov s obezitou (BMI ≥ 30 kg/m²) alebo s nadváhou (BMI ≥ 27 kg/m² až < 30 kg/m²) a diabetom 2. typu randomizovaných na tirzepatid 10 mg alebo 15 mg raz týždenne alebo placebo. Pacienti zaradení do štúdie mali HbA1c 7-10 % a boli liečení buď iba diétou a cvičením alebo jedným či viacerými perorálnymi antihyperglykemickými liekmi. Všetkým pacientom bola v priebehu štúdie odporúčaná diéta so zníženým obsahom kalórií a zvýšenou fyzickou aktivitou. Pacienti mali priemerný vek 54 rokov a 51 % tvorili ženy. Priemerný BMI na začiatku liečby bol 36,1 kg/m².

Tabuľka č. 8. SURMOUNT-2: Výsledky v 72. týždni

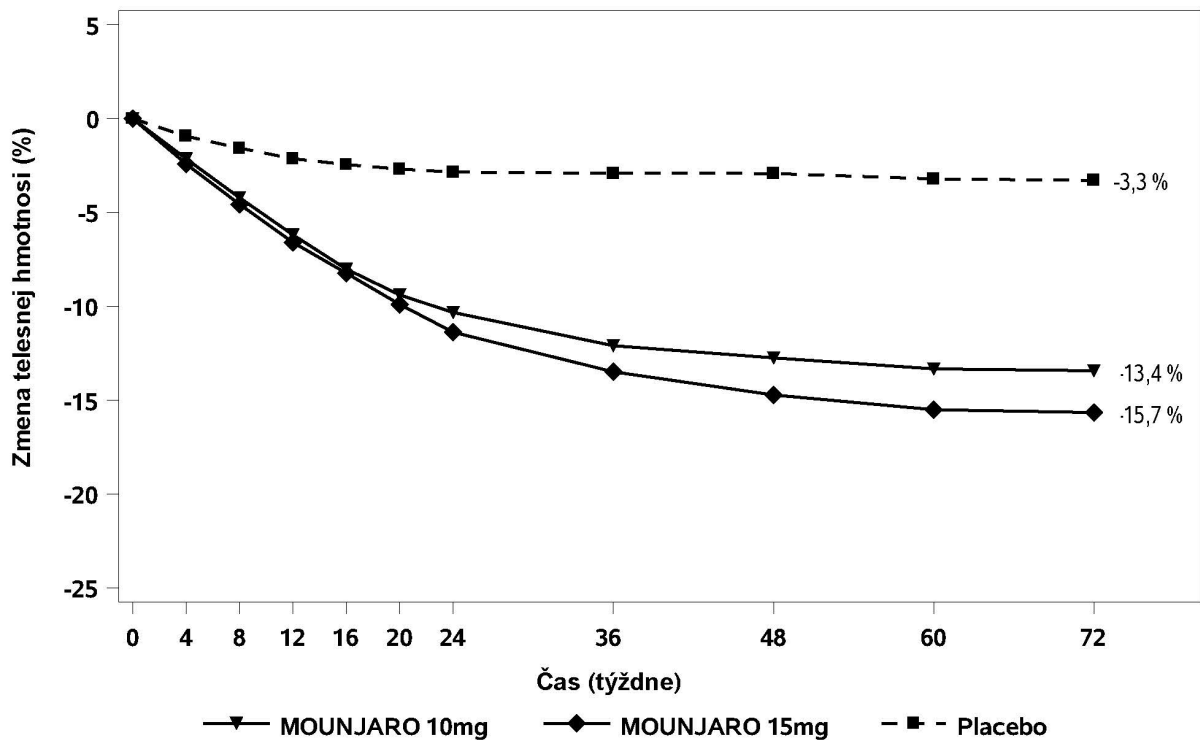
	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Placebo
Populácia mITT(n)	312	311	315
Telesná hmotnosť			
Východisková hodnota (kg)	101,1	99,5	101,7
Zmena (%) oproti východiskovej hodnote	-13,4 ^{††}	-15,7 ^{††}	-3,3 ^{††}
Rozdiel (%) oproti placebo [95 % CI]	-10,1 ^{**} [-11,5; -8,8]	-12,4 ^{**} [-13,7; -11,0]	-
Zmena (kg) oproti východiskovej hodnote	-13,5 ^{††}	-15,6 ^{††}	-3,2
Rozdiel (kg) oproti placebo [95 % CI]	-10,3 ^{##} [-11,7; -8,8]	-12,4 ^{##} [-13,8; -11,0]	-
Pacienti (%) dosahujúci redukciu telesnej hmotnosti			
≥ 5 %	81,6 ^{**}	86,4 ^{**}	30,5
≥ 10 %	63,4 ^{**}	69,6 ^{**}	8,7
≥ 15 %	41,4 ^{**}	51,8 ^{**}	2,6
≥ 20 %	23,0 ^{**}	34,0 ^{**}	1,0
Obvod pásu (cm)			
Východisková hodnota	114,3	114,6	116,1
Zmena oproti východiskovej hodnote	-11,2 ^{††}	-13,8 ^{††}	-3,4 ^{††}
Rozdiel oproti placebo [95 % CI]	-7,8 ^{**} [-9,2; -6,4]	-10,4 ^{**} [-11,8; -8,9]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)			
Východisková hodnota	64,1	64,7	63,4
Zmena oproti východiskovej hodnote	-23,4 ^{††}	-24,3 ^{††}	-1,8 [†]
Rozdiel oproti placebo [95 % CI]	-21,6 ^{**} [-23,5; -19,6]	-22,5 ^{**} [-24,4; -20,6]	-
HbA_{1c} (%)			
Východisková hodnota	8,0	8,1	8,0
Zmena oproti východiskovej hodnote	-2,1 ^{††}	-2,2 ^{††}	-0,2 [†]
Rozdiel oproti placebo [95 % CI]	-2,0 ^{**} [-2,2; -1,8]	-2,1 ^{**} [-2,2; -1,9]	-
Pacienti (%) dosahujúci HbA_{1c}			
< 7 %	90,0 ^{**}	90,7 ^{**}	29,3
≤ 6,5 %	84,1 ^{**}	86,7 ^{**}	15,5
< 5,7 %	50,2 ^{**}	55,3 ^{**}	2,8
FSG (mmol/L)			
Východisková hodnota	8,8	9,0	8,7
Zmena oproti východiskovej hodnote	-2,7 ^{††}	-2,9 ^{††}	-0,1
Rozdiel oproti placebo [95 % CI]	-2,6 ^{**} [-2,9; -2,3]	-2,7 ^{**} [-3,1; -2,4]	-
FSG (mg/dL)			
Východisková hodnota	157,8	161,5	156,7
Zmena oproti východiskovej hodnote	-49,2 ^{††}	-51,7 ^{††}	-2,4
Rozdiel oproti placebo [95 % CI]	-46,8 ^{**} [-52,7; -40,9]	-49,3 ^{**} [-55,2; -43,3]	-

[†]p < 0,05 oproti začiatku liečby

^{††}p < 0,001 oproti začiatku liečby.

^{**}p < 0,001 oproti placebo, upravené pre multiplicitu.

p < 0,001 oproti placebo, neupravené pre multiplicitu.



Obrázok č. 7. Priemerná zmena telesnej hmotnosti (%) od východiskovej hodnoty do 72. týždňa

V štúdií SURMOUNT-2 súhrnné dávky tirzepatidu 10 mg a 15 mg viedli k významnému zlepšeniu hodnôt systolického krvného tlaku (-7,2 mmHg oproti -1,0 mmHg), triglyceriov (-28,6 % vs. -5,8 %), non-HDL-C (-6,6 % oproti 2,3 %), a HDL-C (8,2 % oproti 1,1 %) v porovnaním s placebo.

SURMOUNT-3

V 84-týždňovej štúdií bolo 806 pacientov s obezitou ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) alebo s nadváhou ($BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ až $< 30 \text{ kg/m}^2$) a aspoň s jedným sprievodným ochorením súvisiacim s hmotnosťou zaradených do 12-týždňového úvodného obdobia intenzívnej intervencie v oblasti životného štýlu pozostávajúceho z nízkokalorickej diéty (1 200-1 500 kcal/denne), zvýšenej fyzickej aktivity a častého behaviorálneho poradenstva. Na konci tohto 12-týždňového úvodného obdobia bolo 579 pacientov, ktorí dosiahli $\geq 5,0$ % zníženie hmotnosti, randomizovaných na maximálnu tolerovanú dávku (MTD, *maximum tolerated dose*) tirzepatidu 10 mg alebo 15 mg raz týždenne alebo na placebo na obdobie 72 týždňov (dvojito zaslepená fáza). Pacienti mali počas tejto dvojito zaslepenej fázy štúdie nízkokalorickú diétu a zvýšenú fyzickú aktivitu. Pri randomizácii mali pacienti priemerný vek 46 rokov, 63 % tvorili ženy. Priemerný BMI pri randomizácii bol $35,9 \text{ kg/m}^2$.

Tabuľka č. 9. SURMOUNT-3: Výsledky v 72. týždni

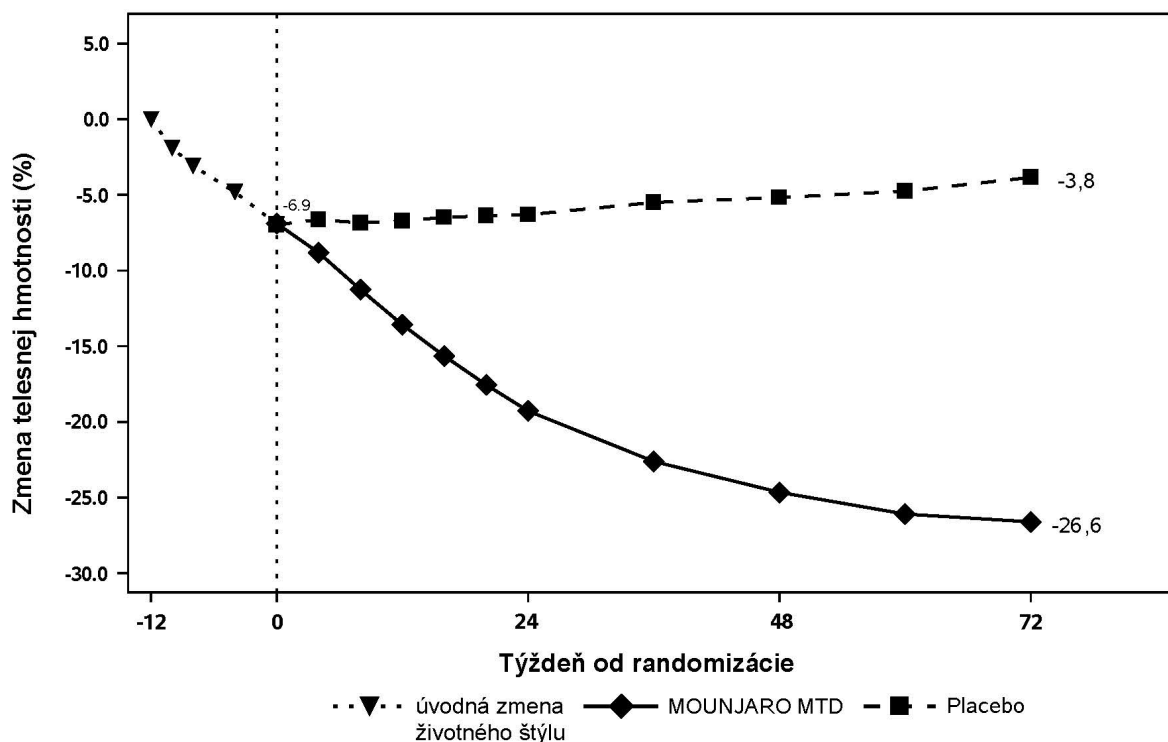
	Tirzepatid MTD	Placebo
Populácia mITT (n)	287	292
Telesná hmotnosť		
Východisková hodnota ¹ (kg)	102,3	101,3
Zmena (%) oproti východiskovej hodnote ¹	-21,1 ^{††}	3,3 ^{††}
Rozdiel (%) oproti placebo [95 % CI]	-24,5 ^{**} [-26,1; -22,8]	-
Zmena (%) oproti východiskovej hodnote ¹	-21,5 ^{††}	3,5 ^{††}
Rozdiel (%) oproti placebo [95 % CI]	-25,0 ^{##} [-26,9; -23,2]	-
Pacienti (%) dosahujúci redukciu telesnej hmotnosti		
≥ 5 %	94,4 ^{**}	10,7
≥ 10 %	88,0 ^{**}	4,8
≥ 15 %	73,9 ^{**}	2,1
≥ 20 %	54,9 ^{**}	1,0
Pacienti (%), ktorí si udržali ≥80% telesnej hmotnosti, ktorú stratili počas 12-týždňového úvodného obdobia	98,6 ^{**}	37,8
Obvod pásu (cm)		
Východisková hodnota ¹	109,2	109,6
Zmena (%) oproti východiskovej hodnote ¹	-16,8 ^{††}	1,1
Rozdiel (%) oproti placebo [95 % CI]	-17,9 ^{**} [-19,5; -16,3]	-

¹Randomizácia (0. týždeň)

^{††}p < 0,001 oproti začiatku liečby¹.

^{**}p < 0,001 oproti placebo, upravené pre multiplicitu.

^{##}p < 0,001 oproti placebo, neupravené pre multiplicitu.



Obrázok č. 8. Priemerná zmena telesnej hmotnosti (%) od 12. do 72. týždňa

SURMOUNT-4

V 88-týždňovej štúdií bolo 783 dospelých pacientov s obezitou ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) alebo s nadváhou ($BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ až $< 30 \text{ kg/m}^2$) a aspoň s jedným komorbidným ochorením súvisiacim s hmotnosťou zaradených do 36-týždňovej otvorenej úvodnej fázy s tirzepatidom. Na začiatku tohto úvodného obdobia mali zaradení pacienti priemernú telesnú hmotnosť 107,0 kg a priemerný BMI 38,3 kg/m^2 . Na konci úvodného obdobia bolo 670 pacientov, ktorí dosiahli MTD tirzepatidu 10 mg alebo 15 mg, randomizovaných na pokračovaciú liečbu tirzepatidom raz týždenne alebo na prechod na placebo na 52 týždňov (dvojito zaslepená fáza). Pacientom bola v priebehu štúdie odporúčaná nízkokalorická diéta a zvýšená fyzická aktivita. Pri randomizácii (36. týždeň) mali pacienti priemerný vek 49 rokov a 71 % tvorili ženy. Priemerná telesná hmotnosť pri randomizácii bola 85,2 kg a priemerný BMI bol 30,5 kg/m^2 .

Pacienti, ktorí ďalších 52 týždňov (spolu až 88 týždňov) pokračovali v liečbe tirzepatidom, si po počiatocnom znížení hmotnosti počas 36-týždňovej úvodnej fázy hmotnosť udržali a zaznamenali ďalší úbytok hmotnosti. Zníženie hmotnosti bolo výraznejšie a klinicky významnejšie v porovnaní so skupinou s placebom, v ktorej bolo počas úvodnej fázy pozorované značné opätovné nadobudnutie telesnej hmotnosti (pozri tabuľku č. 10 a obrázok č. 9). Napriek tomu bola pozorovaná priemerná telesná hmotnosť u placebom liečených pacientov nižšia v 88. týždni ako na začiatku úvodnej fázy (pozri obrázok č. 9).

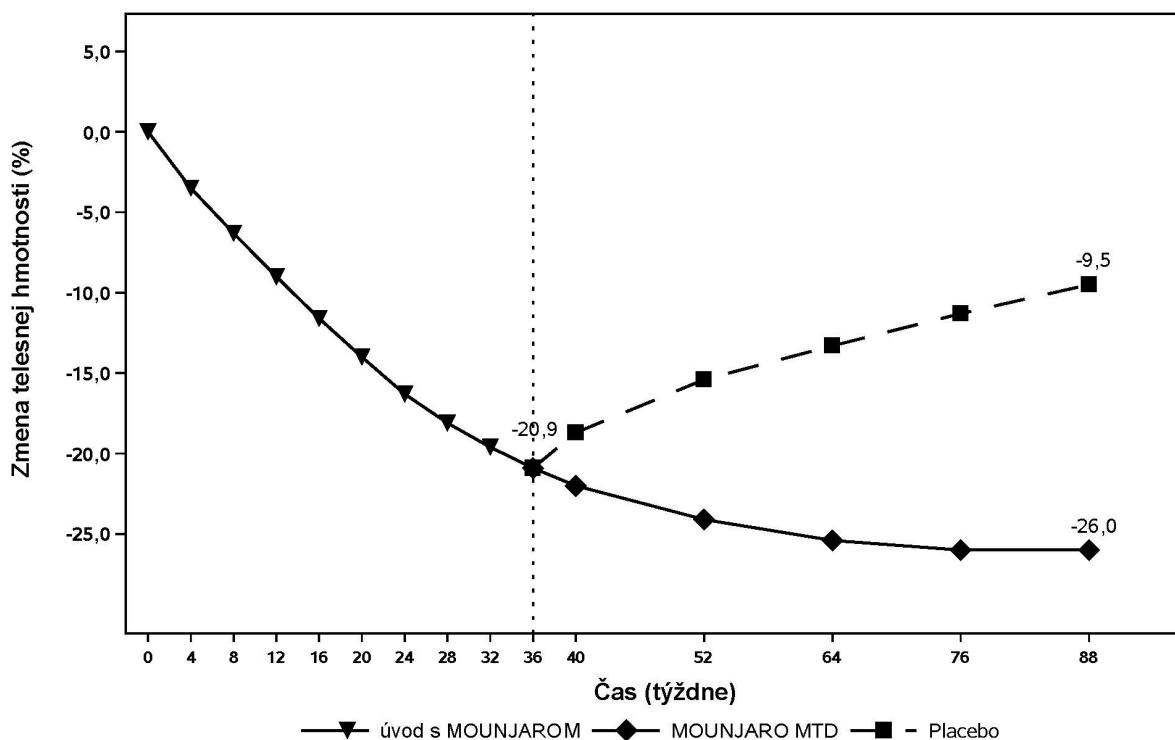
Tabuľka č. 10. SURMOUNT-4: Výsledky v 88. týždni

	Tirzepatid MTD	Placebo
Populácia mITT (n) iba pacienti v 36. týždni	335	335
Telesná hmotnosť		
Hmotnosť (kg) v 0. týždni (začiatok liečby)	106,7	107,8
Hmotnosť (kg) v 36. týždni (randomizácia)	84,5	85,9
Zmena (%) oproti 36. týždňu v 88. týždni	-6,7 ^{††}	14,8 ^{††}
Rozdiel (%) oproti placebo v 88. týždni [95 % CI]	-21,4 ^{**} [-22,9; -20,0]	-
Zmena (kg) oproti 36. týždňu v 88. týždni	-5,7 ^{††}	11,9 ^{††}
Rozdiel (kg) oproti placebo v 88. týždni [95 % CI]	-17,6 ^{###} [-18,8; -16,4]	-
Pacienti (%) dosahujúci zníženie telesnej hmotnosti od 0. do 88. týždňa		
≥ 5 %	98,5 ^{**}	69,0
≥ 10 %	94,0 ^{**}	44,4
≥ 15 %	87,1 ^{**}	24,0
≥ 20 %	72,6 ^{**}	11,6
Pacienti (%), ktorí si udržali ≥80% telesnej hmotnosti, ktorú stratili počas 36-týždňového úvodného obdobia, v 88. týždni	93,4 ^{**}	13,5
Obvod pásu (cm)		
Východisková hodnota (0. týždeň)	114,9	115,6
Randomizácia (36. týždeň)	96,7	98,2
Zmena oproti randomizácii (36. týždeň)	-4,6 ^{††}	8,3 ^{††}
Rozdiel oproti placebo [95 % CI]	-12,9 ^{**} [-14,1; -11,7]	-

^{††}p < 0,001 oproti začiatku liečby.

^{**}p < 0,001 oproti placebo, upravené pre multiplicitu.

^{###}p < 0,001 oproti placebo, neupravené pre multiplicitu.



Obrázok č. 9. Priemerná zmena telesnej hmotnosti (%) od začiatku liečby (0. týždeň) do 88. týždňa

Riziko opätovného zvýšenia hmotnosti v 88. týždni na > 95 % hmotnosti na začiatku liečby v štúdiu (0. týždeň)

Analýza času do danej udalosti ukázala, že pokračujúca liečba tirzepatidom počas dvojito zaslepeného obdobia znižovala riziko návratu na telesnú hmotnosť vyššiu ako 95 % pozorovanú v 0. týždni u tých, ktorí už stratili aspoň 5 % od 0. týždňa, o približne 99 % v porovnaní s placebom (pomer rizík 0,013 [95 % CI; 0,004 až 0,046]; $p < 0,001$).

Vplyv na stavbu tela

Zmeny v stavbe tela boli hodnotené v podštúdiu SURMOUNT-1 pomocou duálnej energetickej RTG absorpciometrie (dual energy X-ray absorptiometry, DEXA). Výsledky hodnotenia pomocou DEXA ukázali, že liečba tirzepatidom bola sprevádzaná väčšou redukciou tukovej než svalovej hmoty, čo viedlo po 72 týždňoch k zlepšeniu stavby tela oproti placebu. Okrem toho bola táto redukcia celkovej tukovej hmoty sprevádzaná redukciou viscerálneho tuku. Tieto výsledky naznačujú, že väčšinu celkového úbytku hmotnosti možno pripísať redukcii tukového tkaniva vrátane viscerálneho tuku.

Zlepšenie fyzických funkcií

Pacienti s obezitou alebo nadváhou bez diabetu, ktorí dostávali tirzepatid, vykázali malé zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím vrátane fyzických funkcií. Zlepšenia boli značnejšie u pacientov liečených tirzepatidom oproti tým, ktorí dostávali placebo. Kvalita života súvisiaca so zdravím bola hodnotená pomocou všeobecného dotazníka Short Form-36v2 Health Survey Acute Version (SF-36v2).

Kardiovaskulárne hodnotenie

Kardiovaskulárne (Cardiovascular, CV) riziko bolo hodnotené prostredníctvom metaanalýzy pacientov s najmenej jednou posudkom potvrdenou závažnou nežiaducou srdcovou príhodou (major

adverse cardiac event, MACE). Kompozitný koncový ukazovateľ MACE-4 zahŕňal CV úmrtie, nefatálny infarkt myokardu, nefatálnu cievnu mozgovú príhodu alebo hospitalizáciu pre nestabilnú angínu pectoris.

V primárnej metaanalýze registračných štúdií fázy 2 a 3 u pacientov s diabetom 2 typu, zaznamenalo celkom 116 pacientov (tirzepatid: 60 [n = 4 410]; všetky komparátory: 56 [n = 2 169]) najmenej jednu posudkom potvrdenú MACE-4: Výsledky ukázali, že tirzepatid nesúvisel s nadmerným rizikom CV príhod v porovnaní so združenými komparátormi (HR: 0,81; CI: 0,52 až 1,26).

Dodatočná analýza bola vykonaná špeciálne pre štúdiu SURPASS-4, do ktorej boli zaradení pacienti s potvrdeným CV ochorením. Celkom 109 pacientov (tirzepatid: 47 [n = 995]; inzulín glargín: 62 [n = 1 000]) prekonalo najmenej jednu posudkom potvrdenú MACE-4: Výsledky potvrdili, že tirzepatid nesúvisel s nadmerným rizikom CV príhod v porovnaní s inzulínom glargínom (HR: 0,74; CI: 0,51 až 1,08).

V 3 placebom kontrolovaných štúdiách na reguláciu hmotnosti fázy 3 (SURMOUNT 1-3) sa u celkovo 27 účastníkov vyskytlo aspoň jedno posudkom potvrdené MACE (TZP: 17 (n = 2 806); placebo: 10 (n = 1 250)); výskyt udalostí bol podobný u placeba aj u tirzepatidu.

Krvný tlak

V placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3 u pacientov s T2DM liečba tirzepatidom viedla k priemernému poklesu systolického tlaku o 6 až 9 mmHg a diastolického krvného tlaku o 3 až 4 mmHg. U pacientov liečených placebom došlo k priemernému poklesu systolického aj diastolického krvného tlaku o 2 mmHg.

V 3 placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3 reguláciu hmotnosti (SURMOUNT 1-3) u pacientov, liečba tirzepatidom viedla k priemernému zníženiu systolického krvného tlaku o 7 mmHg a diastolického krvného tlaku o 4 mmHg. U placebom liečených pacientov došlo k priemernému poklesu systolického aj diastolického krvného tlaku o < 1 mmHg.

Iné informácie

Sérová glukóza nalačno

Napriec štúdiami SURPASS-1 až -5, liečba tirzepatidom viedla k významnému zníženiu hodnoty FSG oproti vstupným hodnotám (zmeny od východiskovej hodnoty po primárny koncový ukazovateľ boli -2,4 mmol/l až -3,8 mmol/l). Významné zníženie hodnoty FSG od začiatku liečby bolo možné pozorovať už v 2. týždni. Ďalšie zlepšenie FSG bolo pozorované až do 42. týždňa, potom sa udržalo v priebehu trvania najdlhšej štúdie 104 týždňov.

Postprandiálna glukóza

Napriec štúdiami SURPASS-1 až -5, liečba tirzepatidom viedla k významnému zníženiu priemernej hladiny glukózy 2 hodiny po jedle (priemer z 3 hlavných denných jedál) od začiatku liečby (zmeny od východiskovej hodnoty po primárny koncový ukazovateľ boli -3,35 mmol/l až -4,85 mmol/l).

Triglyceridy

Vo všetkých štúdiách SURPASS-1 až -5 viedol tirzepatid 5 mg, 10 mg a 15 mg k zníženiu sérových triglyceridov o 15-19 %, 18-27 % a 21-25 % v uvedenom poradí.

V 40-týždňovom klinickom skúšaní oproti semaglutidu 1 mg, tirzepatid 5 mg, 10 mg a 15 mg viedol k 19 %, 24 % a 25 % zníženiu hladiny sérových triglyceridov v uvedenom poradí, v porovnaní s 12 % znížením u semaglutidu 1 mg.

V 72. týždni v placebom kontrolovanej štúdií fázy 3 u pacientov s obezitou alebo nadváhou bez T2DM (SURMOUNT-1), liečba tirzepatidom 5 mg, 10 mg a 15 mg viedla k 24 %, 27 % a 31 % zníženiu hladiny triglyceridov v sére v porovnaní so 6 % poklesom u placeba.

V 72- týždňovej placebom kontrolovanej štúdií fázy 3, u pacientov s obezitou alebo nadváhou s T2DM (SURMOUNT-2) viedla liečba tirzepatidom 10 mg a 15 mg k 27 % a 31 % zníženiu hladiny triglyceridov v sére v uvedenom poradí, v porovnaní so 6 % znížením u liečby placebom.

Podiel pacientov dosahujúcich HbA1c < 5,7 % bez klinicky významnej hypoglykémie

V 4 štúdiách, v ktorých sa tirzepatid nekombinoval s bazálnym inzulínom (SURPASS-1 až -4), 93,6 % až 100 % pacientov, ktorí dosiahli normálnu glykémiu HbA1c < 5,7 % (≤ 39 mmol/mol), ju pri návšteve s primárnym koncovým ukazovateľom dosiahli bez klinicky významnej hypoglykémie. V štúdií SURPASS-5 ju dosiahlo 85,9 % pacientov liečených tirzepatidom, ktorí dosiahli HbA1c < 5,7 % (≤ 39 mmol/mol) bez klinicky významnej hypoglykémie.

Osobitné skupiny pacientov

Účinnosť tirzepatidu na liečbu T2DM nebola ovplyvnená vekom, pohlavím, rasou, etnickým pôvodom, regiónom ani vstupnými hodnotami BMI, HbA1c, trvaním diabetu ani stupňom poruchy funkcie obličiek.

Účinnosť tirzepatidu pri regulácii hmotnosti nebola ovplyvnená vekom, pohlavím, rasou, etnickým pôvodom, regiónom, východiskovým BMI ani prítomnosťou či absenciou prediabetu.

Pediatická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Mounjárom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatickej populácie pre liečbu diabetu mellitus 2. typu a regulácie hmotnosti (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tirzepatid pozostáva z 39-aminokyselín s pripojenou C20 dvojsýtnou mastnou kyselinou, ktorá umožňuje viazanie albumínu a predlžuje polčas eliminácie.

Absorpcia

Maximálna koncentrácia tirzepatidu sa dosahuje 8 až 72 hodín po podaní dávky. Rovnovážny stav expozície sa dosiahne po 4 týždňoch podávania dávky raz týždenne. Expozícia tirzepatidu sa zvyšuje úmerne dávke.

Podobná expozícia sa dosiahla pri subkutánnom podávaní tirzepatidu do brucha, stehna alebo ramena.

Absolútna biologická dostupnosť subkutánne podávaného tirzepatidu bola 80 %.

Distribúcia

Odhadovaný priemerný distribučný objem tirzepatidu v stabilnom stave po subkutánnom podaní pacientom s diabetom 2. typu je približne 10,3 l a 9,7 l u pacientov s obezitou.

Tirzepatid sa vo veľkej miere viaže na plazmatický albumín (99 %).

Biotransformácia

Tirzepatid sa metabolizuje proteolytickým štiepením hlavného peptidového reťazca, beta-oxidáciou C20 dvojsýtnej mastnej kyseliny a hydrolýzou amidu.

Eliminácia

Priemerný zdanlivý klírens tirzepatidu v populácii je približne 0,06 l/hod. s polčasom eliminácie približne 5 dní, čo umožňuje podávanie raz týždenne.

Tirzepatid sa eliminuje prostredníctvom látkovej premeny. Primárne cesty eliminácie metabolitov tirzepatidu sú moč a stolica. V moči ani stolici nebol pozorovaný nezmenený tirzepatid.

Osobitné skupiny pacientov

Vek, pohlavie, rasa, etnický pôvod, telesná hmotnosť

Vek, pohlavie, rasa, etnický pôvod ani telesná hmotnosť nemajú klinicky významný vplyv na farmakokinetiku (PK) tirzepatidu. Na základe analýzy populácie pre PK sa expozícia tirzepatidu zvyšuje s klesajúcou telesnou hmotnosťou; účinok telesnej hmotnosti na farmakokinetiku tirzepatidu sa však nezdá byť klinicky významný.

Porucha funkcie obličiek

Porucha funkcie obličiek nemá vplyv na PK tirzepatidu. PK tirzepatidu po podaní jednej 5 mg dávky sa hodnotila u pacientov s rôznym stupňom poruchy funkcie obličiek (miernej, stredne závažnej, závažnej, ESRD) oproti osobám s normálnou funkciou obličiek a neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely. Na základe údajov z klinických štúdií sa to ukázalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu aj s poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

Porucha funkcie pečene nemá vplyv na PK tirzepatidu. PK tirzepatidu po podaní jednej 5 mg dávky sa hodnotila u pacientov s rôznym stupňom poruchy funkcie pečene (miernej, stredne závažnej, závažnej) oproti osobám s normálnou funkciou pečene a neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely.

Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa žiadne štúdie s tirzepatidom u pediatrických pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje vychádzajúce z konvenčných štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity opakovanej dávky alebo genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziká pre ľudí.

U samcov a samíc potkanov sa uskutočnila 2-ročná štúdia karcinogenity s tirzepatidom v dávkach 0,15; 0,50 a 1,5 mg/kg (0,12; 0,36 a 1,02-násobkom maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí (maximum recommended human dose, MRHD) podľa AUC), ktorý bol podávaný subkutánnou injekciou dvakrát týždenne. Tirzepatid vo všetkých dávkach spôsobil zvýšenie počtu nádorov C-buniek štítnej žľazy (adenómov a karcinómov) oproti kontrolným skupinám. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy.

V 6-mesačnej štúdiu karcinogenity u rasH2 transgénnych myší nespôsobil tirzepatid v dávkach 1, 3 a 10 mg/kg podávaný subkutánnou injekciou dvakrát týždenne zvýšený výskyt hyperplázie ani neoplázie C-buniek štítnej žľazy v žiadnej dávke.

Štúdie na zvieratách s tirzepatidom nepreukázali žiadne priame škodlivé účinky na fertilitu.

V reprodukčných štúdiách na zvieratách tirzepatid spôsobil spomalenie rastu plodu a fetálne abnormality pri expozíciách nižších ako MRHD podľa AUC. U potkanov bol pozorovaný zvýšený výskyt externých, viscerálnych a skeletálnych malformácií a viscerálnych a skeletálnych vývojových variácií. U potkanov a králikov bolo pozorované spomalenie rastu plodu. Všetky nežiaduce účinky na vývin sa vyskytli pri dávkach toxických pre matku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Naplnené jednodávkové pero; jednodávková injekčná liekovka

heptahydrát hydrogenfosforečnanu disodného (E339)
chlorid sodný
koncentrovaná kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

Naplnené pero (KwikPen), viacdávkové

heptahydrát hydrogenfosforečnanu disodného (E339)
benzylalkohol (E1519)
glycerol
fenol
chlorid sodný
koncentrovaná kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Naplnené jednodávkové pero; jednodávková injekčná liekovka

Pred použitím:
2 roky

Moujaro sa môže uchovávať mimo chladničky pri teplotách do 30 °C najviac 21 dní a potom sa majú naplnené pero alebo injekčná liekovka zlikvidovať.

Naplnené viacdávkové pero (KwikPen)

Pred použitím:
2 roky

Po prvom použití:
30 dní. Uchovávať mimo chladničky pri izbovej teplote do 30 °C. Naplnené pero KwikPen zlikvidujte 30 dní po prvom použití.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).
Neuchovávajúte v mrazničke.

Naplnené jednodávkové pero; jednodávková injekčná liekovka

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Naplnené viacdávkové pero (KwikPen)

Pre podmienky na uchovávanie lieku po prvom použití, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Naplnené pero, jednodávkové

Sklenená injekčná striekačka vložená do naplneného pera na jedno použitie.

Naplnené pero má skrytú ihlu, ktorá sa po stlačení injekčného tlačidla automaticky vpichne do kože. Jedno naplnené pero obsahuje 0,5 ml roztoku.

Veľkosti balenia tvoria 2 naplnené perá, 4 naplnené perá a multibalenia obsahujúce 12 (3 balenia po 4) naplnených pier. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Injekčná liekovka, jednodávková

Injekčná liekovka z číreho skla uzavretá zátkou.

Jedna injekčná liekovka obsahuje 0,5 ml roztoku.

Veľkosti balení: 1 injekčná liekovka, 4 injekčné liekovky, 12 injekčných liekoviek, multibalenie obsahujúce 4 (4 po 1) injekčné liekovky alebo multibalenie obsahujúce 12 (12 po 1) injekčných liekoviek. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Naplnené viacdávkové pero (KwikPen)

Bezfarebná sklenená náplň zabudovaná vo viacdávkovom naplnenom pere.

Jedno naplnené pero KwikPen obsahuje 2,4 ml injekčného roztoku (4 dávky po 0,6 ml). Každé pero má nadbytočný objem na prestreknutie. Pokus o injekčné podanie zvyšného lieku bude mať za následok neúplnú dávku, aj keď pero stále obsahuje liek. Ihly nie sú súčasťou balenia.

Balenie po 1 a 3 naplnených perách KwikPen. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Návod na použitie

Pred použitím Mounjaro vizuálne skontrolujte a ak obsahuje častice alebo zmenilo farbu, zlikvidujte ho. Ak Mounjaro zamrzlo, nesmie sa používať.

Naplnené pero, jednodávkové

Naplnené pero je určené na jednorazové použitie.

Návod na použitie pera vrátane písomnej informácie pre používateľa sa musia starostlivo dodržiavať.

Injekčná liekovka, jednodávková

Injekčná liekovka je určená na jednorazové použitie.

Pokyny o používaní Mounjara v injekčnej liekovke opísané v písomnej informácii sa musia dôsledne dodržiavať.

Naplnené pero (KwikPen), viacdávkové

Naplnené pero KwikPen je určené na viacnásobné použitie. Jeden KwikPen obsahuje 4 dávky. Pero po 4 týždňových dávkach zlikvidujte.

Pokyny o používaní KwikPenu opísané v písomnej informácii sa musia dôsledne dodržiavať.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1685/001
EU/1/22/1685/002
EU/1/22/1685/003
EU/1/22/1685/004
EU/1/22/1685/005
EU/1/22/1685/006
EU/1/22/1685/007
EU/1/22/1685/008
EU/1/22/1685/009
EU/1/22/1685/010
EU/1/22/1685/011
EU/1/22/1685/012
EU/1/22/1685/013
EU/1/22/1685/014
EU/1/22/1685/015
EU/1/22/1685/016
EU/1/22/1685/017
EU/1/22/1685/018
EU/1/22/1685/019
EU/1/22/1685/020
EU/1/22/1685/021
EU/1/22/1685/022
EU/1/22/1685/023
EU/1/22/1685/024
EU/1/22/1685/025
EU/1/22/1685/026
EU/1/22/1685/027
EU/1/22/1685/028
EU/1/22/1685/029
EU/1/22/1685/030

EU/1/22/1685/031
EU/1/22/1685/032
EU/1/22/1685/033
EU/1/22/1685/034
EU/1/22/1685/035
EU/1/22/1685/036
EU/1/22/1685/037
EU/1/22/1685/038
EU/1/22/1685/039
EU/1/22/1685/040
EU/1/22/1685/041
EU/1/22/1685/042
EU/1/22/1685/043
EU/1/22/1685/044
EU/1/22/1685/045
EU/1/22/1685/046
EU/1/22/1685/047
EU/1/22/1685/048
EU/1/22/1685/049
EU/1/22/1685/050
EU/1/22/1685/051
EU/1/22/1685/052
EU/1/22/1685/053
EU/1/22/1685/054
EU/1/22/1685/055
EU/1/22/1685/056
EU/1/22/1685/057
EU/1/22/1685/058
EU/1/22/1685/059
EU/1/22/1685/060

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. septembra 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

1. septembra 2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú k dispozícii na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>