

▼ 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<sup>®</sup> 2,5 mg injekčný roztok v naplnenom pere  
Mounjaro<sup>®</sup> 5 mg injekčný roztok v naplnenom pere  
Mounjaro<sup>®</sup> 7,5 mg injekčný roztok v naplnenom pere  
Mounjaro<sup>®</sup> 10 mg injekčný roztok v naplnenom pere  
Mounjaro<sup>®</sup> 12,5 mg injekčný roztok v naplnenom pere  
Mounjaro<sup>®</sup> 15 mg injekčný roztok v naplnenom pere  
Mounjaro<sup>®</sup> 2,5 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke  
Mounjaro<sup>®</sup> 5 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke  
Mounjaro<sup>®</sup> 7,5 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke  
Mounjaro<sup>®</sup> 10 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke  
Mounjaro<sup>®</sup> 12,5 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke  
Mounjaro<sup>®</sup> 15 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke  
Mounjaro<sup>®</sup> 2,5 mg/dávka KwikPen injekčný roztok v naplnenom pere  
Mounjaro<sup>®</sup> 5 mg/dávka KwikPen injekčný roztok v naplnenom pere  
Mounjaro<sup>®</sup> 7,5 mg/dávka KwikPen injekčný roztok v naplnenom pere  
Mounjaro<sup>®</sup> 10 mg/dávka KwikPen injekčný roztok v naplnenom pere  
Mounjaro<sup>®</sup> 12,5 mg/dávka KwikPen injekčný roztok v naplnenom pere  
Mounjaro<sup>®</sup> 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  $\geq 85$  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 nepredurčuje 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.

### 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**

#### 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.

#### 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 9 dokončených štúdiách fázy 3 bolo 7 702 pacientov vystavených tirzepatidu samotnému alebo v kombinácii s inými liekmi znižujúcimi hladinu glukózy. Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky boli gastrointestinálne poruchy vrátane nauzey (veľmi časté), hnačky (veľmi časté), zápchy (časté) a vracania (časté). Vo všeobecnosti boli tieto reakcie väčšinou mierne alebo stredne závažné, častejšie sa vyskytovali počas zvyšovania dávky a časom ubúdali (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  $< 1/10$ ; 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**

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>
<b>Poruchy imunitného systému</b>		hypersenzitívne reakcie		anafylaktická reakcia <sup>#</sup> , angioedém <sup>#</sup>
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	hypoglykémia <sup>1*</sup> pri užívaní s derivátmi sulfonylmočoviny alebo inzulínom	Hypoglykémia <sup>1*</sup> pri užívaní s metformínom a SGLT2i, znížená chuť do jedla	Hypoglykémia <sup>1*</sup> pri užívaní s metformínom, redukcia hmotnosti	
<b>Poruchy nervového systému</b>		závrat <sup>2</sup>		
<b>Poruchy ciev</b>		hypotenzia <sup>2</sup>		
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	nauzea, hnačka	bolesť brucha, vracanie, dyspepsia, zápcha, abdominálna distenzia, eruktácia, plynatosť, gastroezofageálna refluxná choroba	cholelitiáza, cholecystitída, akútna pankreatitída	
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		vypadávanie vlasov <sup>2</sup>		
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		únava <sup>†</sup> , reakcie v mieste podania injekcie	bolesť v mieste podania injekcie	
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>		zvýšená srdcová frekvencia, zvýšená lipáza, zvýšená amyláza	zvýšená hladina kalcitonínu v krvi	

<sup>#</sup> z postmarketingových hlásení

\* Hypoglykémia definovaná nižšie.

<sup>†</sup> Únava zahŕňa pojmy únava, asténia, malátnosť a letargia

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

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

## 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 anafylactickej reakcie a angioedému boli zriedkavo hlásené pri používaní tirzepatidu uvedeného na trh.

V skupine placebom kontrolovaných štúdií s tirzepatidom boli u pacientov s BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, s T2DM alebo bez nej, 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 2,3 % pacientov liečených placebom.

#### Hypoglykémia u pacientov s diabetom mellitus 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.

#### 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 kontrolovaných štúdiách fázy 3 u pacientov s BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, s T2DM alebo bez nej, vzrástol počet gastrointestinálnych porúch u tirzepatidu 5 mg (51,3 %), 10 mg (55,2 %) aj 15 mg (55,6 %) oproti placebo (28,5 %). Nauzea sa vyskytla u 22,1 %; 28,8 % a 27,9 % oproti 8,3 %, a hnačka u 16,9 %; 19,3 % a 21,7 % v porovnaní s 8,0 % u tirzepatidu 5 mg, 10 mg a 15 mg (v uvedenom poradí) oproti placebo. Gastrointestinálne nežiaduce reakcie boli väčšinou mierne (63 %) alebo stredne závažné (32,6 %). Výskyt nauzey, vracania a hnačky bol vyšší počas obdobia zvyšovania dávky a v priebehu času klesal.

Viac pacientov v skupinách s tirzepatidom 5 mg (2,0 %), 10 mg (4,5 %) a 15 mg (4,3 %) v porovnaní so skupinou s placebom (0,5 %) trvalo ukončilo liečbu kvôli gastrointestinálnej príhode.

#### Udalosti súvisiace so žľezníkom

V súbore placebom kontrolovaných štúdií fázy 3 u pacientov s BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, s T2DM alebo bez nej, bol celkový výskyt cholecystitídy a akútnej cholecystitídy 0,5 % u pacientov liečených tirzepatidom a 0 % u pacientov liečených placebom.

V súbore placebom kontrolovaných štúdií fázy 3 u pacientov s BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, s T2DM alebo bez nej, akútne ochorenie žľezníka hlásilo 1,6 % pacientov liečených tirzepatidom a 1,0 % pacientov liečených placebom. Tieto akútne príhody žľezníka boli pozitívne spojené 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-dependentného 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.

6 206 tirzepatidom liečených pacientov s BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, s T2DM alebo bez nej, bolo v klinických štúdiách fázy 3 hodnotených na protilátky proti liekom (ADA). Z týchto sa u 56,1 % počas liečby objavili v dôsledku liečby (treatment-emergent, TE) vzniknuté ADA. U 43,1 % hodnotených pacientov pretrvávali TE ADA (ADA prítomné počas 16-týždňového obdobia alebo dlhšie). 2,2 % malo neutralizačné protilátky proti aktivite tirzepatidu na receptoroch glukózo-dependentného inzulínotropného polypeptidu (GIP) a 2,4 % malo neutralizačné protilátky proti aktivite tirzepatidu na receptoroch glukagónu-podobného peptidu-1 (GLP-1), 0,8 % malo neutralizačné protilátky proti natívnemu GIP a 0,3 % 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 arytmií a porúch srdcového vedenia (3,8 %, 2,1 %, 3,7 % a 3 % v uvedenom poradí).

V placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3 u pacientov s BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, s T2DM alebo bez nej, liečba tirzepatidom viedla k maximálnemu priemernému zvýšeniu srdcovej frekvencie o 3 až 5 úderov za minútu. Maximálne priemerné zvýšenie srdcovej frekvencie u pacientov liečených placebom bolo 1 úder za minútu.

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 1,0 % pre tirzepatid 5 mg; 2,4 % pre tirzepatid 10 mg a 3,3 % pre tirzepatid 15 mg, oproti 0,7 % pre placebo.

Pri tirzepatide a placebe sa pozorovalo malé priemerné zvýšenie PR intervalu (priemerné zvýšenie pri tirzepatide o 0,3 až 1,3 msec a u placeba o 0,6 msec). Medzi tirzepatidom 5 mg, 10 mg, 15 mg a placebom nebol pozorovaný žiadny rozdiel vo výskyte udalostí arytmií a porúch srdcového vedenia vznikajúcich počas liečby (u tirzepatidu 5 mg 3,9 %; u tirzepatidu 10 mg 3,1 %; u tirzepatidu 15 mg 3,6 % a u placeba 3,3 %).

### 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 placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3 u pacientov s BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, s T2DM alebo bez nej, boli reakcie v mieste vpichu injekcie u tirzepatidu zvýšené (7,2 %) 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 placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3 u pacientov s BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, s T2DM alebo bez nej, viedla liečba tirzepatidom k priemernému zvýšeniu hodnôt pankreatickej amylázy od začiatku liečby o 20 % až 24 % a k zvýšeniu hodnôt lipázy od začiatku liečby o 29 % až 35 %. U placebom liečených pacientov bolo zvýšenie hodnôt amylázy od začiatku liečby o 3,8 % a zvýšenie hodnôt lipázy od začiatku liečby o 5,3 %.

## 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](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

## **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 polčas 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 dlhodobý účinkujúci agonista GIP a GLP-1 receptora. Oba receptory sú prítomné na pankreatických  $\alpha$ - a  $\beta$ -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.

Tirzepatid je vysoko selektívny voči ľudským receptorom GIP a GLP-1. Tirzepatid má vysokú afinitu k obojm receptorom GIP a GLP-1. Aktivita tirzepatidu na GIP receptore je podobná ako u natívneho GIP hormónu. Aktivita tirzepatidu na GLP-1 receptore je v porovnaní s natívnym GLP-1 hormónom nižšia.

### 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. 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.

### Farmakodynamické účinky

#### Sekrécia inzulínu

Tirzepatid zvyšuje citlivosť pankreatických  $\beta$ -buniek na glukózu. Zvyšuje prvú a druhú fázu sekrécie inzulínu glukózo-dependentným spôsobom.

V hyperglykemickej 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. Znížený príjem potravy pri užívaní tirzepatidu prispieva k zníženiu telesnej hmotnosti. Redukcia telesnej hmotnosti je spôsobená najmä redukciou tukovej hmoty.

#### Koncentrácia glukagónu

Tirzepatid znižoval koncentrácie glukagónu nalačno a po jedle glukózo-dependentným 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 ciele redukcie hmotnosti, sérovú glukózu nalačno (fasting serum glucose, FSG) a percento pacientov, ktorí dosiahli cieľovú hodnotu HbA<sub>1c</sub>. 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<sub>1c</sub> 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/m<sup>2</sup>.

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

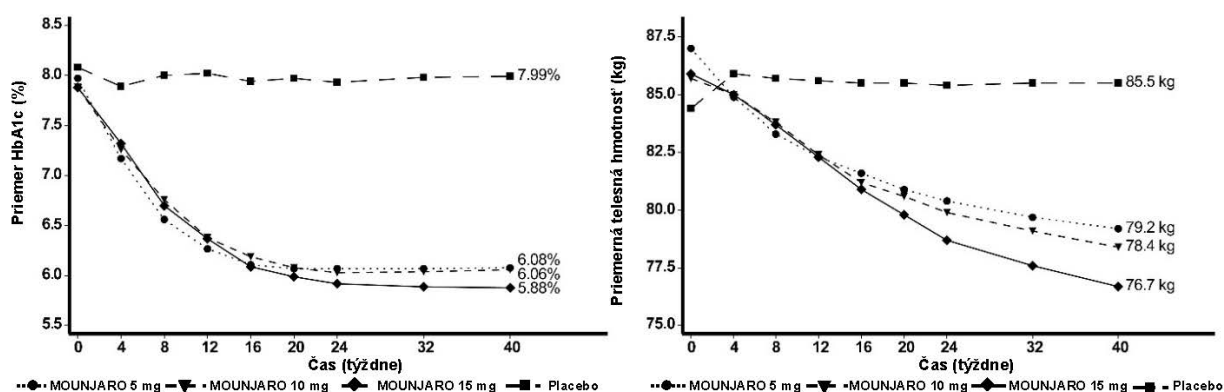
		<b>Tirzepatid 5 mg</b>	<b>Tirzepatid 10 mg</b>	<b>Tirzepatid 15 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>mITT populácia (n)</b>		121	121	120	113
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	Východisková hodnota (priemer)	7,97	7,88	7,88	8,08
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-1,87 <sup>##</sup>	-1,89 <sup>##</sup>	-2,07 <sup>##</sup>	+0,04
	Rozdiel oproti placebo [95 % CI]	-1,91 <sup>**</sup> [-2,18; -1,63]	-1,93 <sup>**</sup> [-2,21; -1,65]	-2,11 <sup>**</sup> [-2,39; -1,83]	-
<b>HbA<sub>1c</sub> (mmol/mol)</b>	Východisková hodnota (priemer)	63,6	62,6	62,6	64,8
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-20,4 <sup>##</sup>	-20,7 <sup>##</sup>	-22,7 <sup>##</sup>	+0,4
	Rozdiel oproti placebo [95 % CI]	-20,8 <sup>**</sup> [-23,9; -17,8]	-21,1 <sup>**</sup> [-24,1; -18,0]	-23,1 <sup>**</sup> [-26,2; -20,0]	-
<b>Pacienti (%) dosahujúci HbA<sub>1c</sub></b>	< 7 %	86,8 <sup>**</sup>	91,5 <sup>**</sup>	87,9 <sup>**</sup>	19,6
	≤ 6,5 %	81,8 <sup>††</sup>	81,4 <sup>††</sup>	86,2 <sup>††</sup>	9,8
	< 5,7 %	33,9 <sup>**</sup>	30,5 <sup>**</sup>	51,7 <sup>**</sup>	0,9
<b>FSG (mmol/l)</b>	Východisková hodnota (priemer)	8,5	8,5	8,6	8,6
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-2,4 <sup>##</sup>	-2,6 <sup>##</sup>	-2,7 <sup>##</sup>	+0,7 <sup>#</sup>
	Rozdiel oproti placebo [95 % CI]	-3,13 <sup>**</sup> [-3,71; -2,56]	-3,26 <sup>**</sup> [-3,84; -2,69]	-3,45 <sup>**</sup> [-4,04; -2,86]	-
<b>FSG (mg/dl)</b>	Východisková hodnota (priemer)	153,7	152,6	154,6	155,2
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-43,6 <sup>##</sup>	-45,9 <sup>##</sup>	-49,3 <sup>##</sup>	+12,9 <sup>#</sup>
	Rozdiel oproti placebo [95 % CI]	-56,5 <sup>**</sup> [-66,8; -46,1]	-58,8 <sup>**</sup> [-69,2; -48,4]	-62,1 <sup>**</sup> [-72,7; -51,5]	-

		Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Placebo
<b>mITT populácia (n)</b>		121	121	120	113
<b>Telesná hmotnosť (kg)</b>	Východisková hodnota (priemer)	87,0	85,7	85,9	84,4
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-7,0 <sup>##</sup>	-7,8 <sup>##</sup>	-9,5 <sup>##</sup>	-0,7
	Rozdiel oproti placebo [95 % CI]	-6,3 <sup>**</sup> [-7,8; -4,7]	-7,1 <sup>**</sup> [-8,6; -5,5]	-8,8 <sup>**</sup> [-10,3; -7,2]	-
<b>Pacienti (%) dosahujúci pokles hmotnosti</b>	≥ 5 %	66,9 <sup>††</sup>	78,0 <sup>††</sup>	76,7 <sup>††</sup>	14,3
	≥ 10 %	30,6 <sup>††</sup>	39,8 <sup>††</sup>	47,4 <sup>††</sup>	0,9
	≥ 15 %	13,2 <sup>†</sup>	17,0 <sup>†</sup>	26,7 <sup>†</sup>	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<sub>1c</sub> (%) 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/m<sup>2</sup>.

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

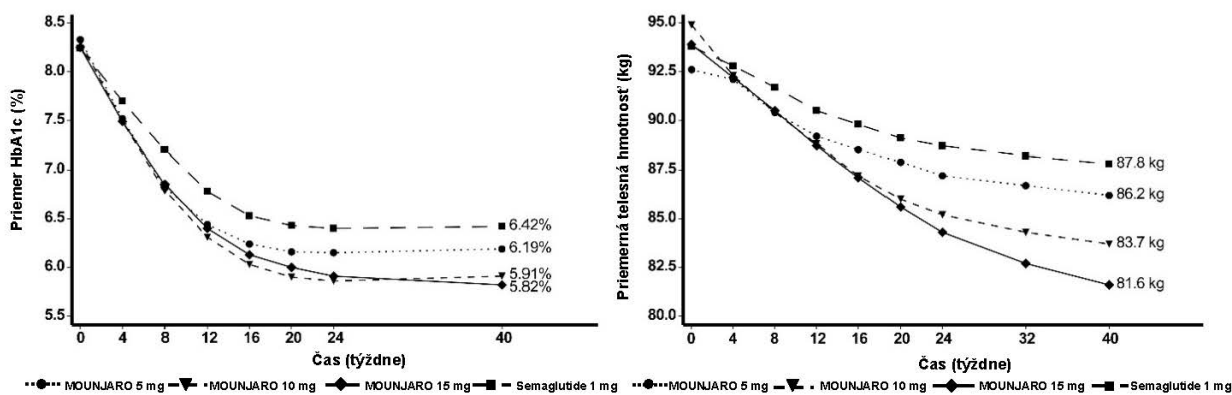
		Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Semaglutid 1 mg
<b>mITT populácia (n)</b>		470	469	469	468
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	Východisková hodnota (priemer)	8,33	8,31	8,25	8,24
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-2,09 <sup>##</sup>	-2,37 <sup>##</sup>	-2,46 <sup>##</sup>	-1,86 <sup>##</sup>
	Rozdiel oproti semaglutidu [95 % CI]	-0,23 <sup>**</sup> [-0,36; -0,10]	-0,51 <sup>**</sup> [-0,64; -0,38]	-0,60 <sup>**</sup> [-0,73; -0,47]	-

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

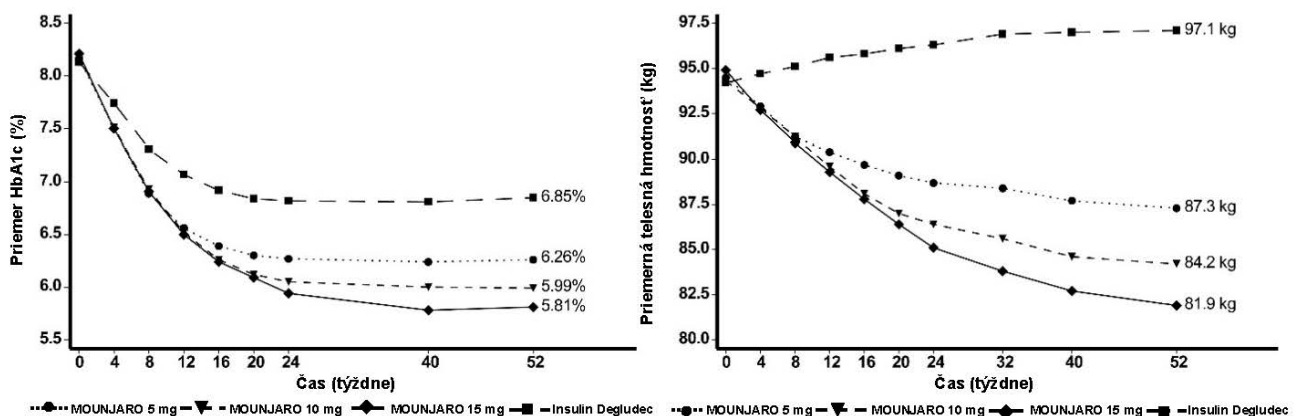
		<b>Tirzepatid 5 mg</b>	<b>Tirzepatid 10 mg</b>	<b>Tirzepatid 15 mg</b>	<b>Titrovaný inzulín degludek</b>
<b>mITT populácia (n)</b>		358	360	358	359
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	Východisková hodnota (priemer)	8,17	8,19	8,21	8,13
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-1,93 <sup>##</sup>	-2,20 <sup>##</sup>	-2,37 <sup>##</sup>	-1,34 <sup>##</sup>
	Rozdiel oproti inzulínu degludeku [95 % CI]	-0,59 <sup>**</sup> [-0,73; -0,45]	-0,86 <sup>**</sup> [-1,00; -0,72]	-1,04 <sup>**</sup> [-1,17; -0,90]	-
<b>HbA<sub>1c</sub> (mmol/mol)</b>	Východisková hodnota (priemer)	65,8	66,0	66,3	65,4
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-21,1 <sup>##</sup>	-24,0 <sup>##</sup>	-26,0 <sup>##</sup>	-14,6 <sup>##</sup>
	Rozdiel oproti inzulínu degludeku [95 % CI]	-6,4 <sup>**</sup> [-7,9; -4,9]	-9,4 <sup>**</sup> [-10,9; -7,9]	-11,3 <sup>**</sup> [-12,8; -9,8]	-
<b>Pacienti (%) dosahujúci HbA<sub>1c</sub></b>	< 7 %	82,4 <sup>**</sup>	89,7 <sup>**</sup>	92,6 <sup>**</sup>	61,3
	≤ 6.5 %	71,4 <sup>††</sup>	80,3 <sup>††</sup>	85,3 <sup>††</sup>	44,4
	< 5.7 %	25,8 <sup>††</sup>	38,6 <sup>††</sup>	48,4 <sup>††</sup>	5,4
<b>FSG (mmol/l)</b>	Východisková hodnota (priemer)	9,54	9,48	9,35	9,24
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-2,68 <sup>##</sup>	-3,04 <sup>##</sup>	-3,29 <sup>##</sup>	-3,09 <sup>##</sup>
	Rozdiel oproti inzulínu degludeku [95 % CI]	0,41 <sup>†</sup> [0,14; 0,69]	0,05 [-0,24; 0,33]	-0,20 [-0,48; 0,08]	-
<b>FSG (mg/dl)</b>	Východisková hodnota (priemer)	171,8	170,7	168,4	166,4
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-48,2 <sup>##</sup>	-54,8 <sup>##</sup>	-59,2 <sup>##</sup>	-55,7
	Rozdiel oproti inzulínu degludeku [95 % CI]	7,5 <sup>†</sup> [2,4; 12,5]	0,8 [-4,3; 5,9]	-3,6 [-8,7; 1,5]	-
<b>Telesná hmotnosť (kg)</b>	Východisková hodnota (priemer)	94,5	94,3	94,9	94,2
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-7,5 <sup>##</sup>	-10,7 <sup>##</sup>	-12,9 <sup>##</sup>	+2,3 <sup>##</sup>
	Rozdiel oproti inzulínu degludeku [95 % CI]	-9,8 <sup>**</sup> [-10,8; -8,8]	-13,0 <sup>**</sup> [-14,0; -11,9]	-15,2 <sup>**</sup> [-16,2; -14,2]	-

		Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Titrovaný inzulín degludek
<b>mITT populácia (n)</b>		358	360	358	359
<b>Pacienti (%) dosahujúci pokles hmotnosti</b>	≥ 5 %	66,0 <sup>††</sup>	83,7 <sup>††</sup>	87,8 <sup>††</sup>	6,3
	≥ 10 %	37,4 <sup>††</sup>	55,7 <sup>††</sup>	69,4 <sup>††</sup>	2,9
	≥ 15 %	12,5 <sup>††</sup>	28,3 <sup>††</sup>	42,5 <sup>††</sup>	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<sub>1c</sub> (%) a telesnej hmotnosti (kg) od začiatku liečby do 52. týždňa**

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/m<sup>2</sup>, priemerný vek 64 rokov a 63 % tvorili muži. Pacienti liečení inzulínom glargínom začínať 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**

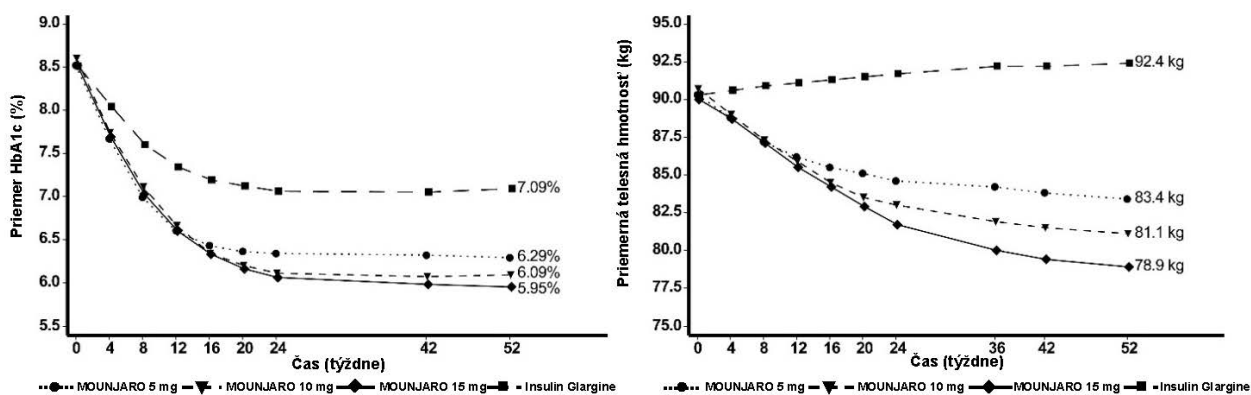
		Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Titrovaný inzulín glargín
<b>mITT populácia (n)</b>		328	326	337	998
<b>52. týždeň</b>					
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	Východisková hodnota (priemer)	8,52	8,60	8,52	8,51
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-2,24 <sup>##</sup>	-2,43 <sup>##</sup>	-2,58 <sup>##</sup>	-1,44 <sup>##</sup>
	Rozdiel oproti inzulínu glargínu [95 % CI]	-0,80 <sup>**</sup> [-0,92; -0,68]	-0,99 <sup>**</sup> [-1,11; -0,87]	-1,14 <sup>**</sup> [-1,26; -1,02]	-



		Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Titrovaný inzulín glargín
<b>mITT populácia (n)</b>		328	326	337	998
<b>HbA<sub>1c</sub> (mmol/mol)</b>	Východisková hodnota (priemer)	69,6	70,5	69,6	69,5
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-24,5 <sup>##</sup>	-26,6 <sup>##</sup>	-28,2 <sup>##</sup>	-15,7 <sup>##</sup>
	Rozdiel oproti inzulínu glargínu [95 % CI]	-8,8 <sup>**</sup> [-10,1; -7,4]	-10,9 <sup>**</sup> [-12,3; -9,6]	-12,5 <sup>**</sup> [-13,8; -11,2]	-
<b>Pacienti (%) dosahujúci HbA<sub>1c</sub></b>	< 7 %	81,0 <sup>**</sup>	88,2 <sup>**</sup>	90,7 <sup>**</sup>	50,7
	≤ 6.5 %	66,0 <sup>††</sup>	76,0 <sup>††</sup>	81,1 <sup>††</sup>	31,7
	< 5.7 %	23,0 <sup>††</sup>	32,7 <sup>††</sup>	43,1 <sup>††</sup>	3,4
<b>FSG (mmol/l)</b>	Východisková hodnota (priemer)	9,57	9,75	9,67	9,37
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-2,80 <sup>##</sup>	-3,06 <sup>##</sup>	-3,29 <sup>##</sup>	-2,84 <sup>##</sup>
	Rozdiel oproti inzulínu glargínu [95 % CI]	0,04 [-0,22; 0,30]	-0,21 [-0,48; 0,05]	-0,44 <sup>††</sup> [-0,71; -0,18]	-
<b>FSG (mg/dl)</b>	Východisková hodnota (priemer)	172,3	175,7	174,2	168,7
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-50,4 <sup>##</sup>	-54,9 <sup>##</sup>	-59,3 <sup>##</sup>	-51,4 <sup>##</sup>
	Rozdiel oproti inzulínu glargínu [95 % CI]	1,0 [-3,7; 5,7]	-3,6 [-8,2; 1,1]	-8,0 <sup>††</sup> [-12,6; -3,4]	-
<b>Telesná hmotnosť (kg)</b>	Východisková hodnota (priemer)	90,3	90,7	90,0	90,3
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-7,1 <sup>##</sup>	-9,5 <sup>##</sup>	-11,7 <sup>##</sup>	+1,9 <sup>##</sup>
	Rozdiel oproti inzulínu glargínu [95 % CI]	-9,0 <sup>**</sup> [-9,8; -8,3]	-11,4 <sup>**</sup> [-12,1; -10,6]	-13,5 <sup>**</sup> [-14,3; -12,8]	-
<b>Pacienti (%) dosahujúci pokles hmotnosti</b>	≥ 5 %	62,9 <sup>††</sup>	77,6 <sup>††</sup>	85,3 <sup>††</sup>	8,0
	≥ 10 %	35,9 <sup>††</sup>	53,0 <sup>††</sup>	65,6 <sup>††</sup>	1,5
	≥ 15 %	13,8 <sup>††</sup>	24,0 <sup>††</sup>	36,5 <sup>††</sup>	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<sub>1c</sub> (%) 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 placebom 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/m<sup>2</sup>, 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 placeba v uvedenom poradí.

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

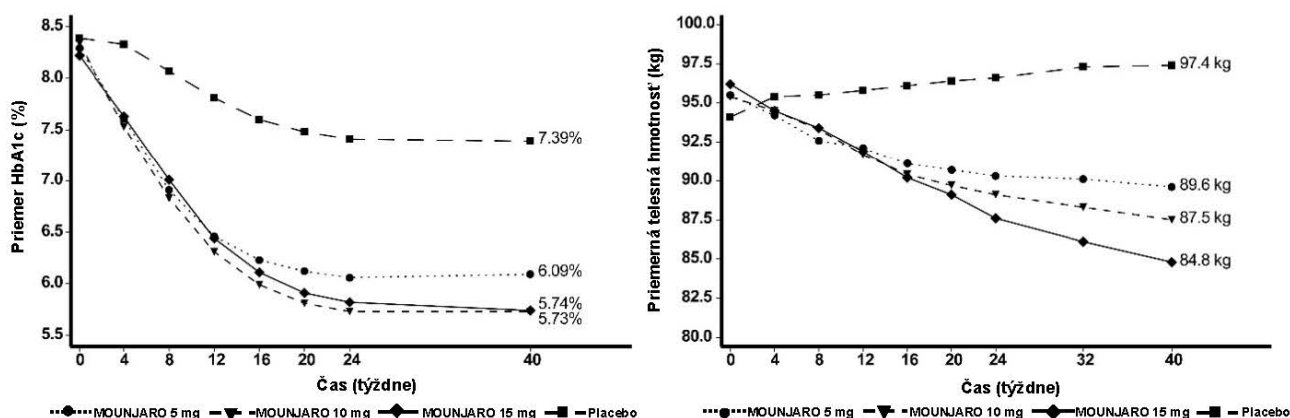
		<b>Tirzepatid 5 mg</b>	<b>Tirzepatid 10 mg</b>	<b>Tirzepatid 15 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>mITT populácia (n)</b>		116	118	118	119
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	Východisková hodnota (priemer)	8,29	8,34	8,22	8,39
	Zmena oproti východiskovej hodnote	-2,23 <sup>##</sup>	-2,59 <sup>##</sup>	-2,59 <sup>##</sup>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

		Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Placebo
<b>mITT populácia (n)</b>		116	118	118	119
<b>Pacienti (%) dosahujúci pokles hmotnosti</b>	≥ 5 %	53,9 <sup>††</sup>	64,6 <sup>††</sup>	84,6 <sup>††</sup>	5,9
	≥ 10 %	22,6 <sup>††</sup>	46,9 <sup>††</sup>	51,3 <sup>††</sup>	0,9
	≥ 15 %	7,0 <sup>†</sup>	26,6 <sup>†</sup>	31,6 <sup>††</sup>	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<sub>1c</sub> (%) 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  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) alebo nadváhou (BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> až < 30 kg/m<sup>2</sup>) a najmenej jednou komorbiditou súvisiacou s hmotnosťou, bez diabetes mellitus, boli hodnotené v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií fázy 3 (SURMOUNT-1).

Liečba tirzepatidom preukázala klinicky významné a trvalé (až 72 týždňov) zníženie hmotnosti v porovnaní s placebom. Okrem toho v štúdií SURMOUNT-1 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 podskupine pacientov s BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> v piatich randomizovaných štúdiách fázy 3 (SURPASS-1 až -5). Do týchto štúdií bolo zaradených celkom 5 392 pacientov s BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> (3 626 randomizovaných na liečbu tirzepatidom). Analýzy podskupiny pacientov s obezitou alebo nadváhou v štúdiách SURPASS (dosahujúcej 86 % celkovej populácie štúdií SURPASS-1 až -5) preukázali pretrvávajúce zníženie hmotnosti (až 52 týždňov) a vyššie percento pacientov dosahujúcich cieľ zníženia hmotnosti v porovnaní s aktívnym komparátorom/placebom.

### SURMOUNT-1

V 72-týždňovej dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií bolo 2 539 dospelých pacientov s obezitou (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) alebo nadváhou (BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> až < 30 kg/m<sup>2</sup>) a s najmenej jednou komorbiditou súvisiacou s hmotnosťou, akými sú liečená alebo neliečená dyslipidémia, hypertenzia, obštrukčné spánkové apnoe alebo kardiovaskulárne ochorenie, randomizovaných na tirzepatid 5 mg, 10 mg alebo 15 mg raz týždenne alebo na placebo. Pacienti liečení tirzepatidom začali s 2,5 mg

po dobu 4 týždňov. Dávka tirzepatidu sa zvyšovala o 2,5 mg každé 4 týždne dovtedy, kým pacienti nedosiahli svoju stanovenú dávku. Pacienti s diabetom mellitus 2. typu neboli do štúdie zaradení. Priemerný vek pacientov bol 45 rokov a 67,5 % z nich tvorili ženy. Na začiatku liečby malo 40,6 % pacientov prediabetes. Priemerná telesná hmotnosť na začiatku liečby bola 104,8 kg a priemerný BMI bol 38 kg/m<sup>2</sup>.

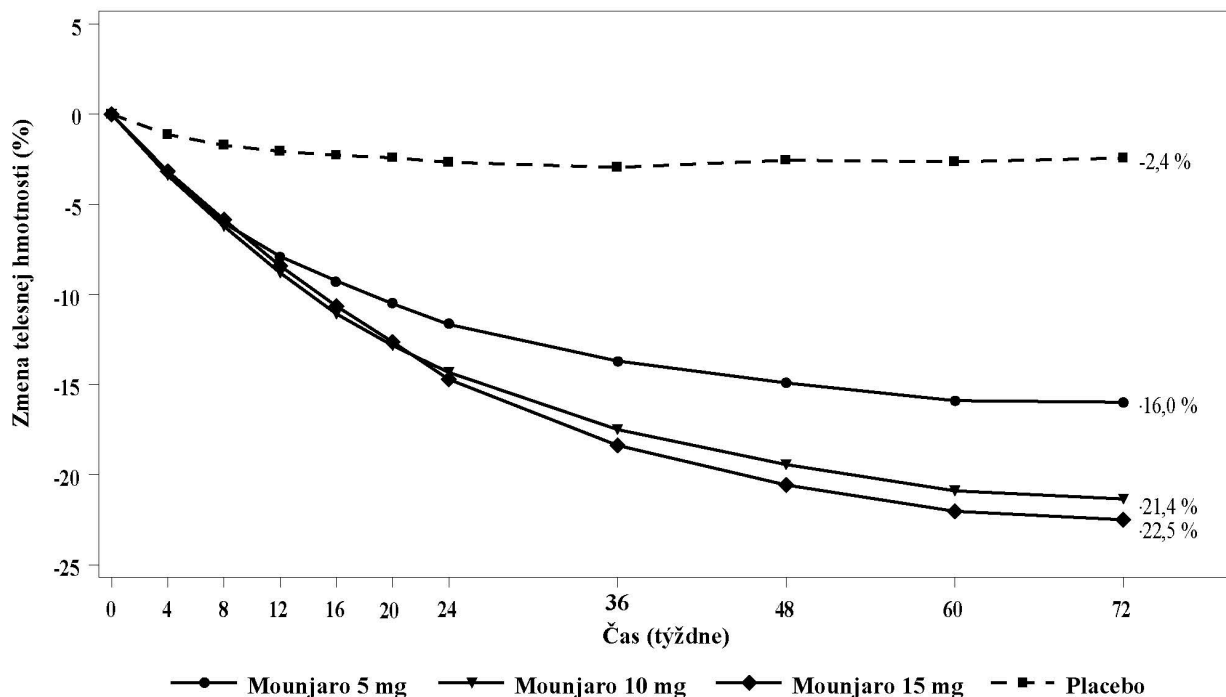
**Tabuľka č. 7. SURMOUNT-1: výsledky v 72. týždni**

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

<sup>††</sup>p < 0,001 oproti začiatku liečby.

<sup>\*\*</sup>p < 0,001 oproti placebo, upravené pre multiplicitu.

<sup>##</sup>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.

#### Vplyv na stavbu tela

Zmeny v stavbe tela boli hodnotené v podštúdií 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 placebo. 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]) prekonal 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).

Okrem toho sa uskutočnila analýza štúdie SURMOUNT-1. Celkom u 14 pacientov (tirzepatid: 9 [n = 1 896]; placebo: 5 [n = 643]) sa vyskytlo aspoň jedno posudkom potvrdené MACE: výskyt týchto udalostí bol vo všetkých skupinách s placebom a tirzepatidom 5 mg a 10 mg podobný. V skupine s tirzepatidom 15 mg sa nevyskytla žiadna udalosť.

#### *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 72. týždni v placebom kontrolovanej štúdií fázy 3 u pacientov s obezitou alebo nadváhou bez T2DM, liečba tirzepatidom viedla k priemernému zníženiu systolického krvného tlaku o 7 až 8 mmHg a diastolického krvného tlaku o 5 až 6 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, 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 placebo.

#### 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 % ( $\leq 39$  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 % ( $\leq 39$  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.

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Mounjarom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu diabetes mellitus 2. typu a regulácie hmotnosti (informácie o použití v pediatrickej 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 počas 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 štúdií 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

Nevykonal 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

Mounjaro 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. Uchovávajúte 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. REGISTRÁČNÉ 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**

19. apríla 2024

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