

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para administrar MOUNJARO de forma segura y eficaz. Consultar la información completa de prescripción para MOUNJARO.

Inyección MOUNJARO™ (tirzepatida) para uso subcutáneo
Aprobación Inicial en los EE. UU.: 2022

ADVERTENCIA: RIESGO DE TUMORES DE CÉLULAS C DE LA TIROIDES

Consultar la información de prescripción para leer el recuadro de advertencia completo.

- La tirzepatida causa tumores en las células C de la tiroides en ratas. Se desconoce si MOUNJARO causa tumores de células C en la tiroides, incluido el carcinoma medular de tiroides (CMT), en humanos, ya que no se ha determinado la relevancia en humanos que tienen los tumores de células C de la tiroides en ratas inducidos por tirzepatida (5.1, 13.1).
- MOUNJARO está contraindicado para los pacientes con antecedentes personales o familiares de CMT y para los pacientes con síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (NEM 2). Asesore a los pacientes sobre el riesgo potencial de CMT y los síntomas de los tumores tiroideos (4, 5.1).

INDICACIONES Y USO

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

Limitaciones de Uso:

- No se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis (1, 5.2)
- No está indicado para su administración en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (1)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- La dosis inicial recomendada es de 2,5 mg inyectados por vía subcutánea una vez a la semana (2.1)
- Después de 4 semanas, aumente a 5 mg inyectados por vía subcutánea una vez a la semana (2.1)
- En caso de necesitar un control glucémico adicional, aumentar la dosis en incrementos de 2,5 mg después de al menos 4 semanas con la dosis actual.
- La dosis máxima es de 15 mg por vía subcutánea una vez a la semana (2.1).
- Administrar una vez a la semana en cualquier momento del día, con o sin ingesta de alimentos. (2.2)
- Inyectar por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o en la parte superior del brazo. (2.2)
- Alternar los sitios de la inyección con cada dosis.

CONCENTRACIONES Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

Inyección: 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg o 15 mg por 0,5 ml en pluma de dosis única (3)

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO*

ADVERTENCIA: RIESGO DE TUMORES DE CÉLULAS C DE LA TIROIDES

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosificación

2.2 Instrucciones Importantes de Administración

3 CONCENTRACIONES Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Riesgo de Tumores de Células C de la Tiroides

5.2 Pancreatitis

5.3 Hipoglucemia con Uso Concomitante de Insulina o Secretagogos de Insulina

5.4 Reacciones de Hipersensibilidad

5.5 Insuficiencia Renal Aguda

5.6 Enfermedad Gastrointestinal Grave

5.7 Complicaciones de la Retinopatía Diabética en Pacientes con Antecedentes de Retinopatía Diabética

5.8 Enfermedad Aguda de la Vesícula Biliar

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Uso Concomitante con un Secretagogo de Insulina (p. ej., Sulfonilurea) o con Insulina

7.2 Medicamentos Orales

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

8.2 Lactancia

8.3 Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo

MOUNJARO™ (tirzepatide) Inyección para uso subcutáneo

MOU-0001-USPI-20220513

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con antecedentes personales o familiares de carcinoma medular de tiroides y pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (4, 5.1)
- Hipersensibilidad grave conocida a la tirzepatida o a cualquiera de los excipientes en MOUNJARO (4, 5.4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- *Pancreatitis*: Se ha observado en ensayos clínicos. Suspender oportunamente si se sospecha pancreatitis. (5.2)
- *Hipoglucemia con Uso Concomitante de Insulina o Secretagogos de Insulina*: El uso concomitante con un secretagogo de insulina o con insulina puede aumentar el riesgo de hipoglucemia, incluida la hipoglucemia grave. Es posible que se necesite reducir la dosis del secretagogo de insulina o de la insulina. (5.3)
- *Reacciones de Hipersensibilidad*: Se han informado reacciones de hipersensibilidad. Suspender MOUNJARO si hay sospechas. (5.4)
- *Insuficiencia Renal Aguda*: Vigilar la función renal de los pacientes con insuficiencia renal que informen reacciones gastrointestinales adversas. (5.5)
- *Enfermedad Gastrointestinal Grave*: El uso puede estar asociado a reacciones gastrointestinales adversas, en ocasiones graves. No se ha estudiado en pacientes con enfermedades gastrointestinales graves y no se recomienda para estos pacientes. (5.6)
- *Complicaciones de la retinopatía diabética en pacientes con antecedentes de retinopatía diabética*: No se ha estudiado en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa que requiere tratamiento agudo, retinopatía diabética proliferativa o edema macular diabético. Monitoree a los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética para determinar la evolución. (5.7)
- *Enfermedad Aguda de la Vesícula Biliar*: Han ocurrido en ensayos clínicos. Si se sospecha colelitiasis, se indican estudios de vesícula biliar y seguimiento clínico. (5.8)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes, informadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con MOUNJARO son: náuseas, diarrea, disminución del apetito, vómitos, estreñimiento, dispepsia y dolor abdominal. (6.1)

Para informar **SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS**, contacte a Eli Lilly and Company llamando al 1-800-LillyRx (1-800-545-5979) o a la FDA al 1088 o www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

MOUNJARO retrasa el vaciamiento gástrico y tiene el potencial para afectar la velocidad de absorción de los medicamentos orales administrados de forma concomitante. (7.2)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo: Basado en estudios con animales, puede causar daños al feto. (8.1)
- *Mujeres con Potencial Reproductivo*: Recomendar a las mujeres que utilicen anticonceptivos orales que cambien a un método anticonceptivo no oral o que agreguen un método anticonceptivo de barrera durante 4 semanas después del inicio y durante 4 semanas después de cada aumento escalonado de la dosis. (7.2, 8.3, 12.3)

Consultar la sección 17 para obtener **INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES** y la Guía del Medicamento aprobada por la FDA.

Revisión: 05/2022

8.4 Uso Pediátrico

8.5 Uso Geriátrico

8.6 Insuficiencia Renal

8.7 Insuficiencia Hepática

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

12.2 Farmacodinámica

12.3 Farmacocinética

12.6 Inmunogenicidad

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Problemas de Fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Resumen de los Estudios Clínicos

14.2 Uso de Monoterapia de MOUNJARO en Pacientes Adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2

14.3 Uso de MOUNJARO en Combinación con Metformina, Sulfonilureas o Inhibidores de SGLT2 en Pacientes Adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2

14.4 Uso de MOUNJARO en Combinación con Insulina Basal con o sin Metformina en Pacientes Adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2

16. PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

16.2 Almacenamiento y Manipulación

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA LOS PACIENTES

* No se incluyen las secciones o subsecciones que se omitieron en la información completa de prescripción.

MOUNJARO™ (tirzepatide) Inyección para uso subcutáneo

MOU-0001-USPI-20220513

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

ADVERTENCIA: RIESGO DE TUMORES DE CÉLULAS C DE LA TIROIDES

- Tanto en ratas macho como hembra, la tirzepatida causa tumores de células C de la tiroides dependientes de la dosis y de la duración del tratamiento a exposiciones clínicamente relevantes. Se desconoce si MOUNJARO causa tumores de células C de la tiroides, incluido el carcinoma medular de tiroides (CMT) en humanos, ya que no se ha determinado la relevancia que tienen los tumores de células C de la tiroides en ratas inducidos por tirzepatida [consulte Advertencias y Precauciones (5.1) y Toxicología No Clínica (13.1)]
- MOUNJARO está contraindicado para los pacientes con antecedentes personales o familiares de CMT o para los pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2) [consulte Contraindicaciones (4)]. Aseore a los pacientes sobre el riesgo potencial de CMT con el uso de MOUNJARO e infórmeles sobre los síntomas de los tumores de la tiroides (p. ej., masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera persistente). El monitoreo de rutina de la calcitonina sérica o mediante ecografía de la tiroides tiene un valor incierto en la detección temprana de CMT en los pacientes tratados con MOUNJARO [consulte Contraindicaciones (4), Advertencias y Precauciones (5.1)]

1 INDICACIONES Y USO

MOUNJARO™ se receta como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Limitaciones de Uso

- MOUNJARO no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis [consulte Advertencias y Precauciones (5.2)].
- MOUNJARO no está indicado para su uso en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosificación

- La dosis inicial recomendada de MOUNJARO es de 2,5 mg administrados mediante una inyección subcutánea una vez a la semana. La dosis de 2,5 mg es para el inicio del tratamiento y no está prevista para el control glucémico.
- Después de 4 semanas, aumente la dosis a 5 mg inyectados por vía subcutánea una vez a la semana.
- En caso de necesitar un control glucémico adicional, aumentar la dosis en incrementos de 2,5 mg después de al menos 4 semanas con la dosis actual.
- La dosis máxima de MOUNJARO es de 15 mg inyectados por vía subcutánea una vez a la semana.
- Si se olvida una dosis, indique a los pacientes que administren MOUNJARO lo antes posible dentro de los 4 días (96 horas) posteriores a la dosis olvidada. Si pasaron más de 4 días, omita la dosis olvidada y administre la siguiente dosis en el día regularmente programado. En cada caso, después los pacientes pueden reanudar su programa habitual de dosis una vez a la semana.
- El día de la administración semanal se puede cambiar, si es necesario, siempre y cuando el tiempo entre las dos dosis sea de al menos 3 días (72 horas).

2.2 Instrucciones Importantes de Administración

- Administrar MOUNJARO una vez a la semana, a cualquier hora del día, con o sin ingesta de alimentos.
- Inyectar MOUNJARO a nivel subcutáneo en el abdomen, el muslo o en la parte superior del brazo.
- Alternar los sitios de la inyección con cada dosis.
- Inspeccionar MOUNJARO visualmente antes del uso. Debe tener un aspecto claro e incoloro ligeramente amarillo. No utilizar MOUNJARO si observa material particulado o decoloración.
- Cuando se utilice MOUNJARO junto con insulina, administrar en inyecciones separadas y nunca mezclar. Es aceptable inyectar MOUNJARO e insulina en la misma parte del cuerpo, pero las inyecciones no deben estar una al lado de la otra.

3 CONCENTRACIONES Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

Inyección: Solución clara, de incolora a ligeramente amarilla, disponible en plumas precargadas de dosis única de las siguientes concentraciones:

- 2,5 mg/0,5 ml
- 5 mg/0,5 ml
- 7,5 mg/0,5 ml
- 10 mg/0,5 ml
- 12,5 mg/0,5 ml
- 15 mg/0,5 ml

4 CONTRAINDICACIONES

MOUNJARO está contraindicado en pacientes con las siguientes características:

- Pacientes con antecedentes personales o familiares de carcinoma medular de tiroides (CMT) y pacientes con síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (NEM 2) [consulte Advertencias y Precauciones (5.1)].
- Hipersensibilidad grave conocida a la tirzepatida o a cualquiera de los excipientes de MOUNJARO [consulte la sección Advertencias y Precauciones (5.4)]

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Riesgo de Tumores de Células C de la Tiroides

En las ratas de ambos sexos, la tirzepatida provocó un aumento dependiente de la dosis y de la duración del tratamiento en la incidencia de los tumores de células-C de la tiroides (adenomas y carcinomas) en un estudio de 2 años con exposiciones al plasma clínicamente relevantes [consulte Toxicología No Clínica (13.1)]. Se desconoce si MOUNJARO causa tumores de células C en la tiroides, incluido el carcinoma medular de tiroides (CMT), en humanos, ya que no se ha determinado la relevancia en los humanos de los tumores de células C de la tiroides en roedores inducidos por tirzepatida.

MOUNJARO está contraindicado para pacientes con antecedentes personales o familiares de CMT y para pacientes con NEM 2. Aseore a los pacientes sobre el riesgo potencial de CMT con el uso de MOUNJARO e infórmeles sobre los síntomas de los tumores de la tiroides (p. ej., masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera persistente).

El monitoreo de rutina de la calcitonina sérica o el uso de ultrasonido de la tiroides para la detección temprana de CMT en pacientes tratados con MOUNJARO es de valor incierto. Dicho monitoreo puede aumentar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba de calcitonina sérica y a una alta incidencia de las enfermedades de la tiroides de trasfondo. Los valores significativamente elevados de calcitonina sérica podrían indicar CMT y los pacientes con CMT suelen tener valores de calcitonina sérica >50 ng/l. Si se mide la calcitonina sérica y se detecta que está elevada, se debe evaluar al paciente con mayor profundidad. Los pacientes con nódulos en las glándulas tiroideas notables en exámenes físicos o imágenes del cuello también deben ser evaluados con mayor profundidad.

5.2 Pancreatitis

Se ha observado pancreatitis aguda, incluida pancreatitis hemorrágica o necrotizante mortal y no mortal, en pacientes tratados con agonistas del receptor de GLP1.

En estudios clínicos, se confirmaron 14 eventos de pancreatitis aguda por adjudicación en 13 pacientes tratados con MOUNJARO (0,23 pacientes por 100 años de exposición) frente a 3 eventos en 3 pacientes tratados con el comparador (0,11 pacientes por 100 años de exposición). MOUNJARO no se ha evaluado en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Se desconoce si los pacientes con antecedentes de pancreatitis tienen mayor riesgo de desarrollar pancreatitis con MOUNJARO.

Después del inicio de MOUNJARO, observe cuidadosamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de pancreatitis (incluido dolor abdominal grave persistente, que a veces se irradia a la espalda y que puede o no estar acompañado de vómitos). Si se sospecha pancreatitis, interrumpa el tratamiento con MOUNJARO e inicie un tratamiento adecuado.

5.3 Hipoglucemia con Uso Concomitante de Insulina o Secretagogos de Insulina

Los pacientes que reciben MOUNJARO en combinación con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) o insulina pueden tener un mayor riesgo de sufrir hipoglucemia, incluida la hipoglucemia grave [consulte Reacciones Adversas (6.1) e Interacciones Medicamentosas (7.1)].

El riesgo de hipoglucemia se puede disminuir mediante una reducción de la dosis de sulfonilurea (u otro secretagogo de insulina administrado de manera concomitante) o de insulina. Se debe informar a los pacientes que utilizan estos medicamentos concomitantes acerca del riesgo de hipoglucemia y enseñarles cuáles son los signos y los síntomas de esta.

5.4 Reacciones de Hipersensibilidad

Se han informado reacciones de hipersensibilidad con MOUNJARO en ensayos clínicos (p. ej., urticaria y ecema) y algunas veces fueron graves. Si se produce una reacción de hipersensibilidad, suspenda MOUNJARO; trate de inmediato según el estándar de atención y monitorea hasta que los signos y síntomas desaparezcan. No administre en pacientes con una reacción previa de hipersensibilidad sería la tirzepatida o a cualquiera de los excipientes de MOUNJARO [consulte Contraindicaciones (4)].

AnaSe han informado casos de anafilaxis y angioedema con agonistas del receptor GLP1. Proceda con precaución si se trata de un paciente con antecedentes de angioedema o anafilaxis con un agonista del receptor GLP1 porque se desconoce si dichos pacientes estarán predispuestos a estas reacciones con MOUNJARO.

5.5 Insuficiencia Renal Aguda

MOUNJARO se ha asociado con reacciones adversas gastrointestinales, que incluyen náuseas, vómitos y diarrea [consulte Reacciones Adversas (6.1)]. Estos casos pueden provocar deshidratación, la cual, si es grave, podría causar insuficiencia renal aguda.

En pacientes tratados con agonistas del receptor GLP1, hubo informes posteriores a la comercialización de insuficiencia renal aguda y empeoramiento de la insuficiencia renal crónica, que a veces puede requerir hemodiálisis. Algunos de estos casos se informaron en pacientes sin enfermedades renales subyacentes conocidas. Una gran parte de los casos informados se produjeron en pacientes que habían experimentado náuseas, vómitos, diarrea o deshidratación. Monitorea la función renal cuando inicie o aumente la dosis de MOUNJARO en pacientes con insuficiencia renal que informen reacciones adversas gastrointestinales graves.

5.6 Enfermedad Gastrointestinal Grave

El uso de MOUNJARO puede asociarse con reacciones gastrointestinales adversas que a veces son graves [consulte Reacciones Adversas 6.1]. MOUNJARO no se ha estudiado en pacientes con enfermedades gastrointestinales graves, incluida la gastroparesia grave y, por lo tanto, no se recomienda en estos pacientes.

5.7 Complicaciones de la Retinopatía Diabética en Pacientes con Antecedentes de Retinopatía Diabética

La rápida mejora del control de la glucosa se ha asociado a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. No se ha estudiado MOUNJARO en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa que requiere terapia aguda, retinopatía diabética proliferativa o edema macular diabético. Los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética deben ser monitoreados para determinar la evolución de la retinopatía diabética.

5.8 Enfermedad Aguda de la Vesícula Biliar

Se han informado casos agudos de enfermedad de la vesícula biliar, como colelitiasis o colecistitis, en ensayos agonistas de receptores de GLP1 y posteriores a la comercialización.

En los ensayos clínicos controlados con placebo de MOUNJARO, el 0,6 % de los pacientes tratados con MOUNJARO y el 0 % de los pacientes tratados con placebo informaron enfermedad aguda de la vesícula biliar (colelitiasis, cólico biliar y colecistectomía). Si se sospecha de colelitiasis, se indican estudios de diagnóstico de la vesícula biliar y un seguimiento clínico adecuado.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones graves se describen a continuación o en otra parte de la información de prescripción:

- Riesgo de Tumores de Células C de la Tiroides [consulte Advertencias y Precauciones (5.1)]
- Pancreatitis [consulte Advertencias y Precauciones (5.2)]
- Hipoglucemia con Uso Concomitante de Insulina o Secretagogos de Insulina [consulte la sección Advertencias y Precauciones (5.3)]
- Hipersensibilidad [consulte Advertencia y Precauciones (5.4)]
- Insuficiencia Renal Aguda [consulte Advertencias y Precauciones (5.5)]
- Enfermedad Gastrointestinal Grave [consulte Advertencias y Precauciones (5.6)]
- Complicaciones de la Retinopatía Diabética [consulte Advertencias y Precauciones (5.7)]
- Enfermedad Aguda de la Vesícula Biliar [consulte Advertencias y Precauciones (5.8)]

6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de una medicina no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otra medicina y pueden no reflejar las tasas que se observan en la práctica.

Grupo de Dos Ensayos Clínicos Controlados con Placebo

Los datos de la Tabla 1 derivan de 2 ensayos controlados con placebo [1 ensayo de monoterapia (SURPASS-1) y 1 ensayo en combinación con insulina basal con o sin metformina (SURPASS-5)] en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 [consulte Estudios Clínicos (14.2, 14.4)]. Estos datos reflejan la exposición de 718 pacientes a MOUNJARO y una duración promedio de esa exposición a MOUNJARO de 36,6 semanas. La edad promedio de los pacientes era de 58 años, el 4 % era mayor de 75 años y el 54 % eran hombres. La población era el 57 % de raza Blanca, el 27 % de raza Asiática, el 13 % de raza Indio Americano o Nativo de Alaska y el 3 % de raza Negra o Afroamericana; el 25 % se identificó como etnia Hispana o Latina. En el período inicial, los pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2 durante un promedio de 9,1 años con una HbA1c media del 8,1 %. Según la evaluación del examen oftalmoscópico inicial, el 13 % de la población presentó retinopatía. En el período inicial, la TFG fue ≥ 90 ml/min/1,73 m² en el 53 %, 60 a 90 ml/min/1,73 m² en el 39 %, 45 a 60 ml/min/1,73 m² en el 7 % y 30 a 45 ml/min/1,73 m² en el 1 % de los pacientes.

Grupo de Siete Ensayos Clínicos Controlados

También se evaluaron las reacciones adversas en un grupo más grande de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que participaron en siete ensayos clínicos controlados que incluyeron dos ensayos controlados con placebo (SURPASS-1 y -5), tres ensayos de MOUNJARO en combinación con metformina, sulfonilureas o inhibidores de SGLT2 (SURPASS-2, -3, -4) [consulte Estudios Clínicos (14.3)] y dos ensayos adicionales realizados en Japón. En este grupo, se trató con MOUNJARO a un total de 5119 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 durante una duración promedio de 48,1 semanas. La edad promedio de los pacientes era de 58 años, el 4 % era mayor de 75 años y el 58 % eran hombres. La población era el 65 % de raza Blanca, el 24 % de raza Asiática, el 7 % de raza Indio Americano o Nativo de Alaska y el 3 % de raza Negra o Afroamericana; el 38 % se identificó como etnia Hispana o Latina. En el período inicial, los pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2 durante un promedio de 9,1 años con una HbA1c media del 8,3 %. Según la evaluación del examen oftalmoscópico inicial, el 15 % de la población presentó retinopatía. En el período inicial, la TFG fue ≥ 90 ml/min/1,73 m² en el 52 %, 60 a 90 ml/min/1,73 m² en el 40 %, 45 a 60 ml/min/1,73 m² en el 6 % y 30 a 45 ml/min/1,73 m² en el 1 % de los pacientes.

Reacciones Adversas Comunes

La Tabla 1 muestra reacciones adversas comunes, excepto la hipoglucemia, asociadas con el uso de MOUNJARO en el grupo de ensayos controlados con placebo. Estas reacciones adversas ocurrieron con mayor frecuencia con MOUNJARO que con placebo y ocurrieron en al menos el 5 % de los pacientes tratados con MOUNJARO.

Tabla 1: Reacciones Adversas en el Grupo de Ensayos Controlados con Placebo Informadas en ≥ 5 % de los pacientes adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2 tratados con MOUNJARO

Reacción Adversa	Placebo (N=235) %	MOUNJARO 5 mg (N=237) %	MOUNJARO 10 mg (N=240) %	MOUNJARO 15 mg (N=241) %
Náuseas	4	12	15	18
Diarrea	9	12	13	17
Disminución del Apetito	1	5	10	11
Vómitos	2	5	5	9
Estreñimiento	1	6	6	7
Dispepsia	3	8	8	5
Dolor Abdominal	4	6	5	5

Nota: Los porcentajes reflejan el número de pacientes que informaron al menos 1 aparición de la reacción adversa.

En el grupo de siete ensayos clínicos, los tipos y la frecuencia de las reacciones adversas comunes, a excepción de la hipoglucemia, eran similares a los que figuran en la Tabla 1.

Reacciones Adversas Gastrointestinales

En el grupo de ensayos controlados con placebo, las reacciones gastrointestinales adversas se produjeron con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron MOUNJARO que los que recibieron placebo (placebo el 20,4 %, MOUNJARO 5 mg el 37,1 %, MOUNJARO 10 mg el 39,6 %, MOUNJARO 15 mg el 43,6 %). Más pacientes que recibían MOUNJARO 5 mg (el 3,0 %), MOUNJARO 10 mg (el 5,4 %) y MOUNJARO 15 mg (el 6,6 %) suspendieron el tratamiento a causa de reacciones gastrointestinales adversas en comparación con los pacientes que recibían placebo (el 0,4 %). La mayoría de los informes de náuseas, vómitos o diarrea ocurrieron durante el aumento escalonado de la dosis y disminuyeron con el tiempo.

Las siguientes reacciones adversas gastrointestinales se informaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con MOUNJARO que en pacientes tratados con placebo (frecuencias enumeradas, respectivamente, como: placebo; 5 mg; 10 mg; 15 mg): eructos (el 0,4 %, el 3,0 %, el 2,5 %, el 3,3 %), flatulencia (el 0 %, el 1,3 %, el 2,5 %, el 2,9 %), enfermedad por reflujo gastroesofágico (el 0,4 %, el 1,7 %, el 2,5 %, el 1,7 %), distensión abdominal (el 0,4 %, el 0,4 %, el 2,9 %, el 0,8 %).

Otras Reacciones Adversas

Hipoglucemia

La Tabla 2 resume la incidencia de casos hipoglucémicos en los ensayos controlados con placebo.

Tabla 2: Reacciones Adversas de Hipoglucemia en Ensayos Controlados con Placebo en Pacientes Adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2

	Placebo %	MOUNJARO 5 mg %	MOUNJARO 10 mg %	MOUNJARO 15 mg %
Monoterapia				
(40 semanas)*	N=115	N=121	N=119	N=120

Tabla 2: Hipoglucemia Adverse Reactions in Placebo-Controlled Trials in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (Cont.)

	Placebo %	MOUNJARO 5 mg %	MOUNJARO 10 mg %	MOUNJARO 15 mg %
Glucosa en la sangre <54 mg/dL	1	0	0	0
Hipoglucemia grave**	0	0	0	0
Complemento de Insulina Basal con o sin Metformina				
(40 semanas)*	N=120	N=116	N=119	N=120
Glucosa en la sangre <54 mg/dL	13	16	19	14
Hipoglucemia grave**	0	0	2	1

* Refleja el período de tratamiento del estudio. Los datos incluyen casos que ocurrieron durante 4 semanas de seguimiento de seguridad sin tratamiento. Se excluyen los casos después de la introducción de un nuevo tratamiento reductor de la glucosa.

** Episodios que requieren la ayuda de otra persona para administrar activamente los carbohidratos, el glucagón u otras acciones de reanimación

La hipoglucemia era más frecuente cuando se utilizó MOUNJARO en combinación con una sulfonilurea [consulte Estudios Clínicos (14)]. En un ensayo clínico de hasta 104 semanas de tratamiento, cuando se administró con una sulfonilurea, se produjo hipoglucemia (nivel de glucosa <54 mg/dl) en el 13,8 %, el 9,9 % y el 12,8 %, y se produjo hipoglucemia grave en el 0,5 %, el 0 % y el 0,6 % de los pacientes tratados con MOUNJARO 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente.

Aumento de la Frecuencia Cardíaca

En el grupo de ensayos controlados con placebo, el tratamiento con MOUNJARO dio como resultado un aumento promedio en la frecuencia cardíaca de 2 a 4 latidos por minuto en comparación con un aumento promedio de 1 latido por minuto en los pacientes tratados con placebo. También se informaron episodios de taquicardia sinusal, asociados con un aumento concomitante en la frecuencia cardíaca de ≥ 15 pulsaciones por minuto, en el 4,3 %, el 4,6 %, el 5,9 % y el 10 % de los pacientes tratados con placebo, MOUNJARO 5 mg, 10 mg, y 15 mg, respectivamente. Para los pacientes inscritos en Japón, estos episodios se informaron en el 7 % (3/43), el 7,1 % (3/42), el 9,3 % (4/43) y el 23 % (10/43) de los pacientes tratados con placebo, MOUNJARO 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente. La relevancia clínica de los aumentos de la frecuencia cardíaca es incierta.

Reacciones de Hipersensibilidad

Se informaron reacciones de hipersensibilidad con MOUNJARO en el grupo de ensayos controlados con placebo, a veces graves (p. ej., urticaria y eczema); se informaron reacciones de hipersensibilidad en el 3,2 % de los pacientes tratados con MOUNJARO en comparación con el 1,7 % de los pacientes tratados con placebo.

En el grupo de siete ensayos clínicos, se produjeron reacciones de hipersensibilidad en 106/2570 (el 4,1 %) de los pacientes tratados con MOUNJARO con anticuerpos antitirzepatida y en 73/2455 (el 3,0 %) de los pacientes tratados con MOUNJARO que no desarrollaron anticuerpos antitirzepatida [consulte Farmacología Clínica (12.6)].

Reacciones en el Lugar de la Inyección

En el grupo de ensayos controlados con placebo, se informaron reacciones en el lugar de la inyección en el 3,2 % de los pacientes tratados con MOUNJARO, en comparación con el 0,4 % de los pacientes tratados con placebo.

En el grupo de siete ensayos clínicos, se produjeron reacciones en el lugar de la inyección en 119/2570 (el 4,6 %) de los pacientes tratados con MOUNJARO con anticuerpos antitirzepatida y en 18/2455 (el 0,7 %) de los pacientes tratados con MOUNJARO que no desarrollaron anticuerpos antitirzepatida [consulte Farmacología Clínica (12.6)].

Enfermedad Aguda de la Vesícula Biliar

En el grupo de ensayos clínicos controlados con placebo, el 0,6 % de los pacientes tratados con MOUNJARO y el 0 % de los pacientes tratados con placebo informaron enfermedad aguda de la vesícula biliar (colelitiasis, cólico biliar y colecistectomía).

Anomalías de Laboratorio

Aumento de Amilasa y Lipasa

En el grupo de ensayos clínicos controlados con placebo, el tratamiento con MOUNJARO dio como resultado aumentos promedios desde el período inicial en las concentraciones de amilasa pancreática sérica del 33 % al 38 % y concentraciones de lipasa sérica del 31 % al 42 %. Los pacientes tratados con placebo tuvieron un aumento promedio desde el período inicial en la amilasa pancreática del 4 % y no se observaron cambios en la lipasa. Se desconoce la importancia clínica de los aumentos en la lipasa o la amilasa con MOUNJARO en ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Uso Concomitante con un Secretagogo de Insulina (p. ej., Sulfonilurea) o con Insulina

Cuando se comienza a usar MOUNJARO, se debe considerar reducir la dosis de secretagogos de insulina administrados (p. ej., sulfonilureas) o de insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia [consulte Advertencias y Precauciones (5.3)].

7.2 Medicamentos Orales

MOUNJARO retrasa el vaciamiento gástrico y, por ende, tiene el potencial de afectar la absorción de los medicamentos orales administrados de forma concomitante. Se debe tener cuidado al administrar medicamentos orales de forma concomitante con MOUNJARO.

Monitoree a los pacientes que toman medicamentos orales que dependen de las concentraciones umbral para la eficacia y aquellos con un índice terapéutico estrecho (p. ej., warfarina) cuando se administran de forma concomitante con MOUNJARO.

Recomiende a las pacientes que utilicen anticonceptivos hormonales orales que cambien a un método anticonceptivo no oral o que agreguen un método anticonceptivo de barrera durante 4 semanas después del inicio y durante 4 semanas después de cada aumento escalonado de la dosis con MOUNJARO. Los anticonceptivos hormonales que no se administran por vía oral no deben verse afectados [consulte Administración en Poblaciones Específicas (8.3) y Farmacología Clínica (12.2, 12.3)].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen del Riesgo

Los datos disponibles sobre el uso de MOUNJARO en mujeres embarazadas son insuficientes para evaluar el riesgo relacionado con el medicamento de defectos congénitos importantes, abortos espontáneos u otros resultados maternos o fetales adversos. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con la diabetes mal controlada durante el embarazo (*consulte Consideraciones Clínicas*). Según los estudios de reproducción en animales, pueden existir riesgos para el feto debido a la exposición a la tirzepatida durante el embarazo. MOUNJARO se debe utilizar en el embarazo solo si los beneficios potenciales justifican los riesgos potenciales para el feto.

En ratas preñadas a las que se les administró tirzepatida durante la organogénesis, se produjeron reducciones del crecimiento fetal y anomalías fetales en la exposición clínica en ratas maternas según el ABC. En conejos a los que se les administró tirzepatida durante la organogénesis, se observaron reducciones del crecimiento fetal en exposiciones clínicamente relevantes basadas en el ABC. Estos efectos adversos embriofetales en animales coincidieron con efectos farmacológicos en el peso materno y el consumo de alimentos (*consulte Datos*).

El riesgo de base estimado de los principales defectos de nacimiento es de entre un 6 % y un 10 % en mujeres con diabetes pregestacional con una HbA1c >7 % y se ha informado que es de entre un 20 % y un 25 % en mujeres con una HbA1c >10 %. Se desconoce el riesgo de base estimado de aborto espontáneo en la población indicada. En la población general de los EE. UU., el riesgo subyacente estimado para defectos de nacimiento graves y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es de entre un 2 % y un 4 % y entre un 15 % y un 20 %, respectivamente.

Consideraciones Clínicas

Riesgo Materno o Embriofetal Asociado a la Enfermedad

La diabetes mal controlada en el embarazo aumenta el riesgo materno de presentar cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, parto prematuro y complicaciones en el parto. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo fetal de presentar defectos graves de nacimiento, de mortinato y de morbilidad relacionada con la macrosomía.

Datos

Datos en Animales

En ratas preñadas a las que se les administraron dosis subcutáneas dos veces por semana de 0,02, 0,1 y 0,5 mg/kg de tirzepatida (0,03, 0,07 y 0,5 veces la MRHD de 15 mg una vez por semana según el ABC) durante la organogénesis, aumento de las incidencias de malformaciones externas, viscerales y esqueléticas, aumento de las incidencias de variaciones viscerales y esqueléticas del desarrollo y la disminución de los pesos fetales coincidió con las reducciones mediadas farmacológicamente en los pesos corporales maternos y el consumo de alimentos con la dosis de 0,5 mg/kg. En conejas preñadas a las que se les administraron dosis subcutáneas una vez a la semana de 0,01, 0,03 o 0,1 mg/kg de tirzepatida (0,01, 0,06 y 0,2 veces la MRHD) durante la organogénesis, se produjeron efectos mediados farmacológicamente en el sistema gastrointestinal que dieron como resultado la mortalidad materna o el aborto en algunas conejas en todos los niveles de dosis. Se observaron disminuciones en los pesos fetales asociadas con la disminución del consumo materno de alimentos y los pesos corporales con la dosis de 0,1 mg/kg. En un estudio prenatal y posnatal en ratas a las que se les administraron dosis subcutáneas de 0,02, 0,10 o 0,25 mg/kg de tirzepatida dos veces a la semana desde el implante hasta la lactancia, las crías F1 de las ratas maternas F0 que recibieron 0,25 mg/kg de tirzepatida tuvieron un peso corporal promedio inferior de importancia estadística en comparación con los controles desde el día 7 posnatal hasta el día 126 posnatal para los machos y el día 56 posnatal para las hembras.

8.2 Lactancia

Resumen del Riesgo

No hay datos sobre la presencia de tirzepatida en la leche humana o animal, los efectos en el infante lactante o en la producción de leche. Se deben considerar los beneficios de amamantar para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir MOUNJARO y cualquier efecto adverso potencial en el infante lactante debido a MOUNJARO o a la afección materna subyacente.

8.3 Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo

Anticoncepción

El uso de MOUNJARO puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales orales debido al retraso del vaciamiento gástrico. La demora es mayor después de la primera dosis y disminuye con las dosis posteriores. Recomiende a las pacientes que utilicen anticonceptivos hormonales orales que cambian a un método anticonceptivo no oral o que agreguen un método anticonceptivo de barrera durante 4 semanas después del inicio y durante 4 semanas después de cada aumento escalonado de la dosis con MOUNJARO (*consulte Interacciones Medicamentosas (7.2) y Farmacología Clínica (12.2, 12.3)*).

8.4 Uso Pediátrico

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

8.5 Uso Geriátrico

En los grupos de siete ensayos clínicos, 1539 (el 30,1 %) pacientes tratados con MOUNJARO tenían 65 años o más y 212 (el 4,1 %) pacientes tratados con MOUNJARO tenían 75 años o más al inicio del estudio.

No se detectaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes; sin embargo, no se puede descartar la mayor sensibilidad de algunos individuos de mayor edad.

8.6 Insuficiencia Renal

No se recomienda ajustar la dosis de MOUNJARO en los pacientes con insuficiencia renal. En sujetos con insuficiencia renal, incluida la enfermedad renal terminal (ESRD), no se observaron cambios en la farmacocinética (PK) de la tirzepatida (*consulte Farmacología Clínica (12.3)*). Monitoree la función renal cuando inicie o aumente la dosis de MOUNJARO en pacientes con insuficiencia renal que informen reacciones gastrointestinales adversas graves (*consulte Advertencias y Precauciones (5.5)*).

8.7 Insuficiencia Hepática

No se recomienda ajustar la dosis de MOUNJARO en pacientes con insuficiencia hepática. En un estudio clínico de farmacología en sujetos con distintos grados de insuficiencia hepática, no se observaron cambios en la PK de la tirzepatida (*consulte Farmacología Clínica (12.3)*).

10 SOBREDOSIS

En caso de una sobredosis, comuníquese con el Control de Intoxicaciones para obtener las recomendaciones más recientes. Se debe iniciar un tratamiento médico de apoyo adecuado de acuerdo con los signos y

MOUNJARO™ (tirzepatida) Inyección para uso subcutáneo

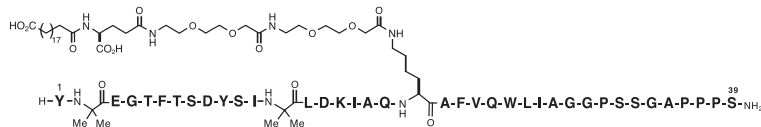
MOU-0001-USPI-20220513

síntomas clínicos del paciente. Puede ser necesario un período de observación y tratamiento para estos síntomas, teniendo en cuenta la vida media de la tirzepatida de aproximadamente 5 días.

11 DESCRIPCIÓN

La inyección de MOUNJARO (tirzepatida), para uso subcutáneo, contiene tirzepatida, un receptor de GIP y un agonista del receptor de GLP1 que se administra una vez a la semana. Es un péptido modificado de 39 aminoácidos basado en la secuencia GIP. La tirzepatida contiene 2 aminoácidos no codificados (ácido aminoisobutírico, Aib) en las posiciones 2 y 13, una amida Cterminal y un residuo Lys en la posición 20 que está unido al ácido 1,20-eicosanodioico a través de un enlazador. El peso molecular es de 4813,53 Da y la fórmula empírica es C₂₂₅H₃₄₈N₄₈O₈₈.

Fórmula estructural:



MOUNJARO es una solución transparente, de incolora a ligeramente amarilla, estéril y sin conservantes para uso subcutáneo. Cada pluma de dosis única contiene una solución de 0,5 ml de 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, o 15 mg de tirzepatida y los siguientes excipientes: cloruro de sodio (4,1 mg), fosfato de sodio dibásico heptahidrato (0,7 mg) y agua para inyección. Es posible que se haya agregado solución de ácido clorhídrico o solución de hidróxido de sodio para ajustar el pH. MOUNJARO tiene un pH de 6,5 – 7,5.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

La tirzepatida es un receptor de GIP y un agonista del receptor de GLP-1. Es un péptido modificado de 39 aminoácidos con una fracción de diácido graso C20 que permite la unión de la albúmina y prolonga la vida media. La tirzepatida se une selectivamente a los receptores GIP y GLP-1 y los activa, los objetivos para GIP nativo y GLP-1.

La tirzepatida mejora la secreción de insulina de primera y segunda fase y reduce los niveles de glucagón, ambos de manera dependiente de la glucosa.

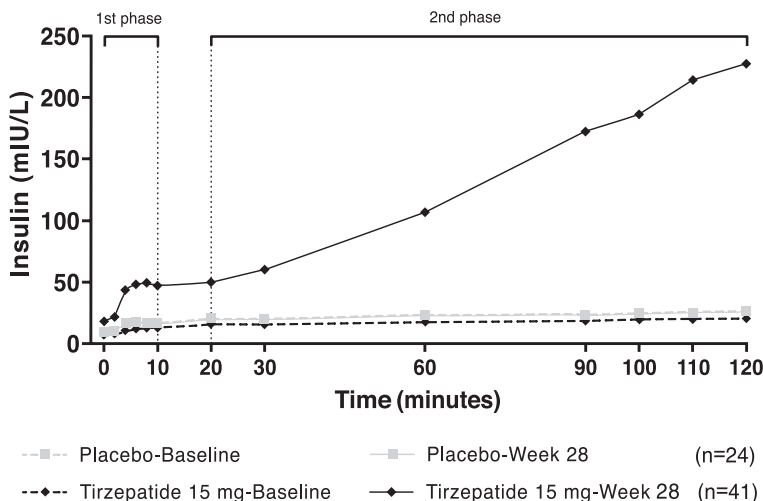
12.2 Farmacodinámica

La tirzepatida disminuye la concentración de glucosa en ayunas y posprandial, disminuye la ingesta de alimentos y reduce el peso corporal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Secreción de Insulina de Primera y Segunda Fase

La tirzepatida mejora la secreción de insulina de primera y segunda fase. (Figura 1)

Figura 1: Concentración promedio de insulina a los 0-120 minutos durante el clamp hiperglucémico al inicio del estudio y en la Semana 28



Sensibilidad a la Insulina

La tirzepatida aumenta la sensibilidad a la insulina, como se demostró en un estudio de clamp euglicémico hiperinsulinémico después de 28 semanas de tratamiento.

Secreción de Glucagón

La tirzepatida reduce las concentraciones de glucagón en ayunas y posprandiales. La tirzepatida de 15 mg redujo la concentración de glucagón en ayunas al 28 % y el ABC de glucagón después de una comida mixta al 43 %, en comparación con ningún cambio en el placebo después de 28 semanas de tratamiento.

Vaciado Gástrico

La tirzepatida retrasa el vaciado gástrico. La demora es mayor después de la primera dosis y este efecto disminuye con el tiempo. La tirzepatida ralentiza la absorción de glucosa después de las comidas, reduciendo la glucosa posprandial.

12.3 Farmacocinética

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

Absorción

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

MOUNJARO™ (tirzepatida) Inyección para uso subcutáneo

MOU-0001-USPI-20220513

Distribución

El volumen de distribución promedio aparente en estado de equilibrio de tirzepatida después de la administración subcutánea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es de aproximadamente 10,3 l. La tirzepatida está altamente unida a la albúmina del plasma (el 99 %).

Eliminación

La depuración promedio aparente de la población de tirzepatida es de 0,061 l/h con una vida media de eliminación de aproximadamente 5 días, lo que permite una dosificación una vez a la semana.

Metabolismo

La tirzepatida se metaboliza mediante la escisión proteolítica de la cadena principal del péptido, la beta-oxidación de la fracción de diácido graso C20 y la hidrólisis de amida.

Excreción

Las vías de excreción primarias de los metabolitos de tirzepatida son a través de la orina y las heces. No se observa tirzepatida intacta en la orina o las heces.

Poblaciones Específicas

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

Pacientes con Insuficiencia Renal

La insuficiencia renal no afecta la farmacocinética de la tirzepatida. Se evaluó la farmacocinética de la tirzepatida después de una dosis única de 5 mg en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal (ESRD leve, moderado, grave) en comparación con sujetos con función renal normal. Esto también se demostró en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal según los datos de los estudios clínicos [consulte Administración en Poblaciones Específicas (8.6)].

Pacientes con Insuficiencia Hepática

La insuficiencia hepática no afecta la farmacocinética de la tirzepatida. Se evaluó la farmacocinética de la tirzepatida después de una dosis única de 5 mg en pacientes con diferentes grados de insuficiencia hepática (leve, moderada, aguda) en comparación con sujetos con función hepática normal [consulte Administración en Poblaciones Específicas (8.7)].

Estudios de Interacciones Medicamentosas

Potencial de la Tirzepatida para Influir en la Farmacocinética de Otros Medicamentos

Los estudios in vitro han demostrado un bajo potencial de que la tirzepatida inhiba o induzca las enzimas CYP e inhiba los transportadores de medicamentos.

MOUNJARO retrasa el vaciado gástrico y, por lo tanto, tiene el potencial de afectar la absorción de medicamentos orales administrados de forma concomitante [consulte Interacciones Medicamentosas (7.2)].

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

Después de una primera dosis de tirzepatida de 5 mg, la concentración máxima de acetaminofeno (C_{max}) se redujo al 50 % y la mediana de la concentración de plasma máxima (t_{max}) se produjo 1 hora después. Después de la administración simultánea en la semana 4, no hubo un efecto significativo sobre la C_{max} y la t_{max} del acetaminofeno. La exposición general al acetaminofeno (ABC_{0-24h}) no se vio influenciada.

Después de la administración de un anticonceptivo oral combinado (0,035 mg de etinilestradiol y 0,25 mg de norgestimato) en presencia de una dosis única de 5 mg de tirzepatida, la C_{max} media de etinil estradiol, la norgestimato y norelgestromina se redujo al 59 %, al 66 % y al 55 %, mientras que el ABC media se redujo al 20 %, al 21 %, y al 23 %, respectivamente. Se observó un retraso en la t_{max} de 2,5 a 4,5 horas.

12.6 Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos antimedicamentos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos antimedicamento en los ensayos descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos antimedicamento en otros ensayos, incluidos aquellos de tirzepatida o de productos agonistas del receptor de GLP-1.

Durante los períodos de tratamiento de 40 a 104 semanas con muestreo de ADA realizado hasta las 44 a 108 semanas en siete ensayos clínicos en adultos con diabetes mellitus tipo 2 [consulte Estudios Clínicos (14)], el 51 % (2570/5025) de los pacientes tratados con MOUNJARO desarrollaron anticuerpos antitirzepatida. En estos ensayos, la formación de anticuerpos antitirzepatida en el 34 % y el 14 % de los pacientes tratados con MOUNJARO mostró reactividad cruzada con el GIP nativo o el GLP-1 nativo, respectivamente.

De los 2570 pacientes tratados con MOUNJARO que desarrollaron anticuerpos antitirzepatida durante los períodos de tratamiento en estos siete ensayos, el 2 % y el 2 % desarrollaron anticuerpos neutralizantes contra la actividad de tirzepatida en los receptores GIP o GLP-1, respectivamente, y el 0,9 % y el 0,4 % desarrollaron anticuerpos neutralizantes contra GLP-1 o GIP, respectivamente.

No se identificó un efecto clínicamente significativo de los anticuerpos antitirzepatida sobre la farmacocinética o la efectividad de MOUNJARO. Más pacientes tratados con MOUNJARO que desarrollaron anticuerpos antitirzepatida presentaron reacciones de hipersensibilidad o reacciones en el lugar de la inyección que aquellos que no desarrollaron estos anticuerpos [consulte Reacciones Adversas (6.1)].

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Problemas de Fertilidad

Se realizó un estudio de carcinogenicidad de 2 años con tirzepatida en ratas macho y hembra con dosis de 0,15, 0,50 y 1,5 mg/kg (0,1, 0,4 y 1 veces la MRHD de 15 mg una vez a la semana según el ABC) administradas mediante inyección subcutánea dos veces a la semana. Se observó un aumento estadísticamente significativo en los adenomas de células C de la tiroides en machos ($\geq 0,5$ mg/kg) y hembras ($\geq 0,15$ mg/kg), y se observó un aumento estadísticamente significativo en los adenomas y carcinomas de células C de la tiroides combinados en machos y hembras con todas las dosis examinadas. En un estudio de carcinogenicidad de 6 meses en ratones transgénicos rasH2, la tirzepatida en dosis de 1, 3 y 10 mg/kg administradas por inyección subcutánea dos veces a la semana no fue tumorigénica. La tirzepatida no fue genotóxica en un ensayo de micronúcleos de médula ósea de ratas.

En estudios de fertilidad y desarrollo embrionario temprano, se administraron en ratas macho y hembra dosis subcutáneas dos veces a la semana de 0,5, 1,5 o 3 mg/kg (0,3, 1 y 2 veces y 0,3, 0,9 y 2 veces, respectivamente, la MRHD de 15 mg una vez a la semana según el ABC). No se observaron efectos de la tirzepatida en la morfología, el apareamiento, la fertilidad y la concepción de los espermatozoides. En las ratas hembra, se observó un aumento en número de hembras con diestro prolongado y una disminución en el número promedio de cuerpos lúteos, lo que dio como resultado una disminución en el número promedio de lugares de implantación y embriones viables en todos los niveles de dosis. Estos efectos se consideraron secundarios a los efectos farmacológicos de la tirzepatida sobre el consumo de alimentos y el peso corporal.

MOUNJARO™ (tirzepatida) Inyección para uso subcutáneo

MOU-0001-USPI-20220513

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Resumen de los Estudios Clínicos

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

En los pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2, el tratamiento con MOUNJARO produjo reducciones estadísticamente significativas desde el inicio de la HbA1c en comparación con el placebo. La efectividad de MOUNJARO no se vio afectada por la edad, el sexo, la raza, la etnia, la región, o por el IMC inicial, la HbA1c, la duración de la diabetes o la función renal.

14.2 Uso de Monoterapia de MOUNJARO en Pacientes Adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2

SURPASS1 (NCT03954834) fue un ensayo doble ciego de 40 semanas en el que se aleatorizó a 478 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 con control glucémico inadecuado con dieta y ejercicio para recibir MOUNJARO 5 mg, MOUNJARO 10 mg, MOUNJARO 15 mg o placebo una vez por semana.

Los pacientes tenían una edad promedio de 54 años; el 52 % eran hombres. La duración promedio de la diabetes mellitus tipo 2 fue de 4,7 años y el IMC promedio fue de 32 kg/m². En general, el 36 % eran de raza Blanca, el 35 % eran de raza Asiática, el 25 % eran de raza Indio Americano/Nativo de Alaska y el 5 % eran de raza Negra o Afroamericana; el 43 % se identificó como etnia Hispana o Latina.

La monoterapia con MOUNJARO de 5 mg, 10 mg y 15 mg una vez por semana durante 40 semanas dio como resultado una reducción estadísticamente significativa en la HbA1c en comparación con el placebo (consulte la Tabla 3).

Tabla 3: Resultados en la semana 40 en un ensayo de MOUNJARO como Monoterapia en Pacientes Adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2 con Control Glucémico Inadecuado con Dieta y Ejercicio

	Placebo	MOUNJARO 5 mg	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO 15 mg
Población con Intención de Tratar Modificada (mITT) (N) ^a	113	121	121	120
HbA1c (%)				
Período inicial (promedio)	8,1	8,0	7,9	7,9
Cambio en la semana 40 ^b	-0,1	-1,8	-1,7	-1,7
Diferencia con el placebo ^b (IC del 95 %)	--	-1,7 ^c (-2,0, -1,4)	-1,6 ^c (-1,9, -1,3)	-1,6 ^c (-1,9, -1,3)
Pacientes (%) que lograron HbA1c < 7 % ^d	23	82 ^c	85 ^c	78 ^c
Glucosa Sérica en Ayunas (mg/dl)				
Período inicial (promedio)	155	154	153	154
Cambio en la semana 40 ^b	4	-40	-40	-39
Diferencia con el placebo ^b (IC del 95 %)	--	-43 ^c (-55, -32)	-43 ^c (-55, -32)	-42 ^c (-54, -30)
Peso corporal (kg)				
Período inicial (promedio)	84,5	87,0	86,2	85,5
Cambio en la semana 40 ^b	-1,0	-6,3	-7,0	-7,8
Diferencia con el placebo ^b (IC del 95 %)	--	-5,3 ^c (-6,8, -3,9)	-6,0 ^c (-7,4, -4,6)	-6,8 ^c (-8,3, -5,4)

^a La población con intención de tratar modificada consta de todos los participantes asignados al azar que estuvieron expuestos al menos a 1 dosis del medicamento del estudio. Se excluyó a los pacientes que interrumpieron el tratamiento del estudio porque no cumplían con los criterios de inscripción del estudio. Durante el ensayo, el medicamento de rescate (medicamento antihiper glucémico adicional) se inició en el 25 %, el 2 %, el 3 %, y el 2 % de los pacientes asignados al azar para recibir placebo, MOUNJARO 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente. En la semana 40, faltaban los datos de HbA1c para el 12 %, el 6 %, el 7 %, y el 14 % de los pacientes asignados al azar para recibir placebo, MOUNJARO 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente. Los datos faltantes de la semana 40 se imputaron mediante la imputación múltiple basada en el placebo.

^b Promedio de mínimos cuadrados del ANCOVA ajustado para el valor inicial y otros factores de estratificación.

^c p < 0,001 (bilateral) para superioridad frente a placebo, ajustado para multiplicidad.

^d Analizado mediante regresión logística ajustada para el valor inicial y otros factores de estratificación.

14.3 Uso de MOUNJARO en Combinación con Metformina, Sulfonilureas o Inhibidores de SGLT2 en Pacientes Adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2

Complemento de metformina

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

Los pacientes tenían una edad promedio de 57 años; el 47 % eran hombres. La duración promedio de la diabetes mellitus tipo 2 fue de 8,6 años y el IMC promedio fue de 34 kg/m². En general, el 83 % eran de raza Blanca, el 4 % eran de raza Negra o Afroamericana y el 1 % eran de raza Asiática; el 70 % se identificó como de etnia Hispana o Latina.

El tratamiento con MOUNJARO de 10 mg y 15 mg una vez a la semana durante 40 semanas dio como resultado una reducción estadísticamente significativa en la HbA1c en comparación con la semaglutida de 1 mg una vez a la semana (consulte la Tabla 4 y la Figura 2).

MOUNJARO™ (tirzepatida) Inyección para uso subcutáneo

MOU-0001-USPI-20220513

Tabla 4: Resultados en la Semana 40 en un Ensayo de MOUNJARO frente a Semaglutida 1 mg en Pacientes Adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2 Agregada a Metformina

	Semaglutida 1 mg	MOUNJARO 5 mg	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO 15 mg
Población con Intención de Tratar Modificada (mITT) (N) ^a	468	470	469	469
HbA1c (%)				
Período inicial (promedio)	8,3	8,3	8,3	8,3
Cambio en la semana 40 ^b	-1,9	-2,0	-2,2	-2,3
Diferencia con semaglutida ^b (IC del 95 %)	--	-0,2 ^c (-0,3, -0,0)	-0,4 ^d (-0,5, -0,3)	-0,5 ^d (-0,6, -0,3)
Pacientes (%) que lograron HbA1c <7 % ^e	79	82	86 ^f	86 ^f
Glucosa Sérica en Ayunas (mg/dl)				
Período inicial (promedio)	171	174	174	172
Cambio en la semana 40 ^b	-49	-55	-59	-60
Peso corporal (kg)				
Período inicial (promedio)	93,7	92,5	94,8	93,8
Cambio en la semana 40 ^b	-5,7	-7,6	-9,3	-11,2
Diferencia con semaglutida ^b (IC del 95 %)	--	-1,9 ^c (-2,8, -1,0)	-3,6 ^d (-4,5, -2,7)	-5,5 ^d (-6,4, -4,6)

^a La población con intención de tratar modificada consta de todos los participantes asignados al azar que estuvieron expuestos al menos a 1 dosis del medicamento del estudio. Se excluyó a los pacientes que interrumpieron el tratamiento del estudio porque no cumplían con los criterios de inscripción del estudio. Durante el ensayo, el medicamento de rescate (medicamento antihiper glucémico adicional) se inició en un 3 %, 2 %, 1 % y 1 % de los pacientes asignados al azar a semaglutida 1 mg, MOUNJARO 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente. En la semana 40, faltaba el criterio de valoración de HbA1c para el 5 %, 4 %, 5 %, y 5 % de los pacientes asignados al azar a semaglutida 1 mg, MOUNJARO 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente. Los datos faltantes de la semana 40 se imputaron mediante imputación múltiple con el abandono recuperado.

^b Promedio de mínimos cuadrados del ANCOVA ajustado para el valor inicial y otros factores de estratificación.

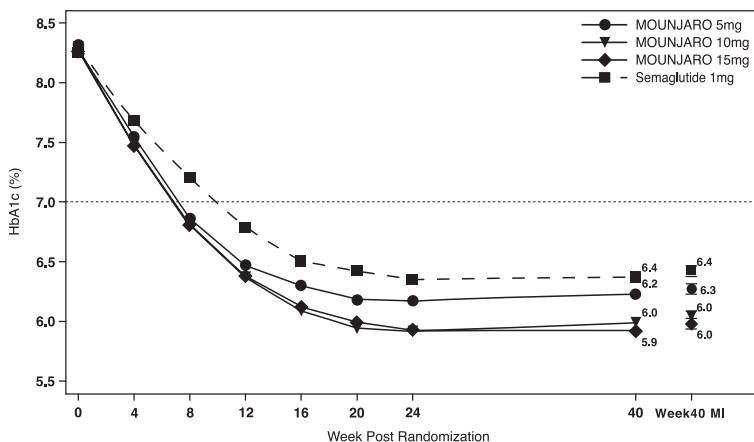
^c p <0,05 (bilateral) para superioridad frente a semaglutida, ajustada para multiplicidad.

^d p <0,001 (bilateral) para superioridad frente a semaglutida, ajustada para multiplicidad.

^e Analizado mediante regresión logística ajustada para el valor inicial y otros factores de estratificación.

^f p <0,01 (bilateral) para superioridad frente a semaglutida, ajustada para multiplicidad.

Figura 2. HbA1c promedio (%) en el tiempo: Período inicial hasta la semana 40



Cantidad de pacientes

MOUNJARO 5 mg	470	451	470
MOUNJARO 10 mg	469	445	469
MOUNJARO 15 mg	469	447	469
Semaglutida 1 mg	468	443	468

Nota: Los resultados mostrados son del conjunto de análisis completo con intención de tratar modificada. (1) Valor promedio observado desde la Semana 0 hasta la semana 40 y (2) promedio de mínimos cuadrados ± error estándar en la imputación múltiple (MI) de la semana 40.

Complemento de metformina con o sin inhibidor de SGLT2

SURPASS-3 (NCT03882970) fue un ensayo abierto de 52 semanas en el que se asignó al azar a 1444 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 con control glucémico inadecuado en dosis estables de metformina con o sin inhibidor de SGLT2 para la adición de MOUNJARO 5 mg, MOUNJARO 10 mg, MOUNJARO 15 mg una vez a la semana o insulina degludec 100 unidades/ml una vez al día. En este ensayo, el 32 % de los pacientes recibían un inhibidor de SGLT2. La insulina degludec se inició en 10 unidades una vez al día y se ajustó semanalmente durante todo el ensayo mediante un algoritmo de tratamiento hasta alcanzar el objetivo basado en los valores de glucosa en sangre en ayunas automedidos. En la semana 52, el 26 % de los pacientes asignados al azar para recibir insulina degludec alcanzaron el objetivo de glucosa sérica en ayunas de <90 mg/dl, y la dosis diaria promedio de insulina degludec fue de 49 U (0,5 U por kilogramo).

MOUNJARO™ (tirzepatida) Inyección para uso subcutáneo

MOU-0001-USPI-20220513

Los pacientes tenían una edad promedio de 57 años; el 56 % eran hombres. La duración media de la diabetes mellitus tipo 2 fue de 8,4 años y el IMC promedio inicial fue de 34 kg/m². En general, el 91 % eran de raza Blanca, el 3 % eran de raza Negra o Afroamericana y el 5 % eran de raza Asiática; el 29 % se identificó como de etnia Hispana o Latina.

El tratamiento con MOUNJARO de 10 mg y 15 mg una vez a la semana durante 52 semanas dio como resultado una reducción estadísticamente significativa en la HbA1c en comparación con la insulina degludec diaria (consulte la Tabla 5).

Tabla 5: Resultados en la Semana 52 en un Ensayo de MOUNJARO frente a Insulina Degludec en Pacientes Adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2 Añadida a Metformina con o sin Inhibidor de SGLT2

	Insulina Degludec	MOUNJARO 5 mg	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO 15 mg
Población con Intención de Tratar Modificada (mITT) ^a (N)	359	358	360	358
HbA1c (%)				
Período inicial (promedio)	8,1	8,2	8,2	8,2
Cambio en la semana 52 ^b	-1,3	-1,9	-2,0	-2,1
Diferencia con la insulina degludec ^b (IC del 95 %)	--	-0,6 ^c (-0,7, -0,5)	-0,8 ^c (-0,9, -0,6)	-0,9 ^c (-1,0, -0,7)
Pacientes (%) que lograron HbA1c <7 % ^d	58	79 ^c	82 ^c	83 ^c
Glucosa Sérica en Ayunas (mg/dl)				
Período inicial (promedio)	1,7	1,2	1,0	1,8
Cambio en la semana 52 ^b	-51	-47	-50	-54
Peso corporal (kg)				
Período inicial (promedio)	94,0	94,4	93,8	94,9
Cambio en la semana 52 ^b	1,9	-7,0	-9,6	-11,3
Diferencia con la insulina degludec ^b (IC del 95 %)	--	-8,9 ^c (-10,0, -7,8)	-11,5 ^c (-12,6, -10,4)	-13,2 ^c (-14,3, -12,1)

^a La población con intención de tratar modificada consta de todos los participantes asignados al azar que estuvieron expuestos al menos a 1 dosis del medicamento del estudio. Se excluyó a los pacientes que interrumpieron el tratamiento del estudio porque no cumplían con los criterios de inscripción del estudio. Durante el ensayo, el medicamento de rescate (medicamento antihiper glucémico adicional) se inició en el 1 %, el 1 %, el 1 % y el 2 % de los pacientes asignados al azar para recibir insulina degludec, MOUNJARO 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente. En la semana 52, faltaba el criterio de valoración de HbA1c para el 9 %, el 6 %, el 10 %; y el 5 % de los pacientes asignados al azar para recibir insulina degludec, MOUNJARO 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente. Los datos faltantes de la semana 52 se imputaron mediante imputación múltiple con el abandono recuperado.

^b Promedio de mínimos cuadrados del ANCOVA ajustado para el valor inicial y otros factores de estratificación.

^c p <0,001 (bilateral) para superioridad frente a insulina degludec, ajustada para multiplicidad.

^d Analizado mediante regresión logística ajustada para el valor inicial y otros factores de estratificación.

Complemento a 1-3 agentes antihiper glucémicos orales (metformina, sulfonilurea o inhibidor de SGLT2)

SURPASS-4 (NCT03730662) fue un ensayo abierto de 104 semanas (criterio de valoración primario de 52 semanas) en el que se asignó al azar a 2002 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 con mayor riesgo cardiovascular a MOUNJARO 5 mg, MOUNJARO 10 mg, MOUNJARO 15 mg una vez por semana, o insulina glargina 100 unidades/ml una vez al día (proporción 1:1:1:3) con un tratamiento de base con metformina (el 95 %) o sulfonilureas (el 54 %) o inhibidores de SGLT2 (el 25 %).

Los pacientes tenían una edad promedio de 64 años; el 63 % eran hombres. La duración media de la diabetes mellitus tipo 2 fue de 11,8 años y el IMC promedio inicial fue de 33 kg/m². En general, el 82 % eran de raza Blanca, el 4 % eran de raza Negra o Afroamericana y el 4 % eran de raza Asiática; el 48 % se identificó como de etnia Hispana o Latina. En todos los grupos de tratamiento, el 87 % tenía antecedentes de enfermedad cardiovascular. En el período inicial, la TFGe fue ≥90 ml/min/1,73 m² en el 43 %, 60 a 90 ml/min/1,73 m² en el 40 %, 45 a 60 ml/min/1,73 m² en el 10 % y 30 a 45 ml/min/1,73 m² en el 6 % de los pacientes.

La insulina glargina se inició en 10 U una vez al día y se ajustó semanalmente durante el ensayo mediante un algoritmo de tratamiento hasta alcanzar el objetivo basado en los valores de glucosa en sangre en ayunas automedidos. En la semana 52, el 30 % de los pacientes asignados al azar para recibir insulina glargina alcanzaron el objetivo de glucosa sérica en ayunas de <100 mg/dl, y la dosis promedio diaria de insulina glargina fue de 44 U (0,5 U por kilogramo).

El tratamiento con MOUNJARO de 10 mg y 15 mg una vez a la semana durante 52 semanas dio como resultado una reducción estadísticamente significativa en la HbA1c en comparación con la insulina glargina una vez al día (consulte la Tabla 6).

Tabla 6: Resultados en la Semana 52 en un Ensayo de MOUNJARO frente a Insulina Glargina en Pacientes Adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2 Agregada a Metformina o Sulfonilurea o Inhibidor de SGLT2

	Insulina glargina	MOUNJARO 5 mg	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO 15 mg
Población con Intención de Tratar Modificada (mITT) (N) ^a	998	328	326	337
HbA1c (%)				
Período inicial (promedio)	8,5	8,5	8,6	8,5
Cambio en la semana 52 ^b	-1,4	-2,1	-2,3	-2,4
Diferencia con la insulina glargina ^b (IC del 95 %)	--	-0,7 ^c (-0,9, -0,6)	-0,9 ^c (-1,1, -0,8)	-1,0 ^c (-1,2, -0,9)
Pacientes (%) que lograron HbA1c <7 % ^d	49	75 ^c	83 ^c	85 ^c
Glucosa Sérica en Ayunas (mg/dl)				

MOUNJARO™ (tirzepatida) Inyección para uso subcutáneo

MOU-0001-USPI-20220513

Período inicial (promedio)	1,8	1,2	1,6	1,4
Cambio en la semana 52 ^b	-49	-44	-50	-55
Peso corporal (kg)				
Período inicial (promedio)	90,2	90,3	90,6	90,0
Cambio en la semana 52 ^b	1,7	-6,4	-8,9	-10,6
Diferencia con la insulina glargina ^b (IC del 95 %)	--	-8,1 ^c (-8,9, -7,3)	-10,6 ^c (-11,4, -9,8)	-12,2 ^c (-13,0, -11,5)

^a La población con intención de tratar modificada consta de todos los participantes asignados al azar que estuvieron expuestos al menos a 1 dosis del medicamento del estudio. Se excluyó a los pacientes que interrumpieron el tratamiento del estudio porque no cumplían con los criterios de inscripción del estudio. Durante el estudio, el medicamento de rescate (medicamento antihiper glucémico adicional) se inició en el 1 %, el 0 %, el 0 %; y 1 % de los pacientes asignados al azar para recibir insulina glargina, MOUNJARO de 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente. En la semana 52, faltaba el criterio de valoración de HbA1c para el 9 %, el 9 %, el 6 % y el 4 % de los pacientes asignados al azar para recibir insulina glargina, MOUNJARO de 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente. Los datos faltantes de la semana 52 se imputaron mediante imputación múltiple con el abandono recuperado.

^b Promedio de mínimos cuadrados del ANCOVA ajustado para el valor inicial y otros factores de estratificación.

^c p < 0,001 (bilateral) para superioridad frente a insulina glargina, ajustada en función de la multiplicidad.

^d Analizado mediante regresión logística ajustada para el valor inicial y otros factores de estratificación.

14.4 Uso de MOUNJARO en Combinación con Insulina Basal con o sin Metformina en Pacientes Adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2

SURPASS-5 (NCT04039503) fue un ensayo doble ciego de 40 semanas en el que se asignó al azar a 475 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con control glucémico inadecuado con insulina glargina 100 unidades/ml, con o sin metformina, a MOUNJARO 5 mg, MOUNJARO 10 mg, MOUNJARO 15 mg una vez a la semana o placebo. La dosis de insulina glargina inicial se ajustó mediante un algoritmo de tratamiento hasta alcanzar el objetivo basado en los valores de glucosa sanguínea en ayunas automedidos, cuyo objetivo es <100 mg/dl.

Los pacientes tenían una edad promedio de 61 años; el 56 % eran hombres. La duración media de la diabetes mellitus tipo 2 fue de 13,3 años y el IMC promedio inicial fue de 33 kg/m². En general, el 80 % eran de raza Blanca, el 1 % eran de raza Negra o Afroamericana y el 18 % eran de raza Asiática; el 5 % se identificó como de etnia Hispana o Latina.

La dosis promedio de insulina glargina al inicio fue de 34, 32, 35 y 33 unidades/día para los pacientes que recibieron MOUNJARO 5 mg, 10 mg, 15 mg y placebo, respectivamente. En la aleatorización, la dosis inicial de insulina glargina en pacientes con HbA1c < 8,0 % se redujo al 20 %. En la semana 40, la dosis promedio de insulina glargina fue de 38; 36; 29 y 59 unidades/día para los pacientes que recibieron MOUNJARO 5 mg, 10 mg, 15 mg y placebo, respectivamente.

El tratamiento con MOUNJARO de 5 mg una vez a la semana, 10 mg una vez a la semana y 15 mg una vez a la semana durante 40 semanas dio como resultado una reducción estadísticamente significativa en la HbA1c en comparación con el placebo (consulte la Tabla 7).

Tabla 7: Resultados en la Semana 40 en un ensayo de MOUNJARO Agregado a la Insulina Basal con o sin Metformina en Pacientes Adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2

	Placebo	MOUNJARO 5 mg	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO 15 mg
Población con Intención de Tratar Modificada (mITT) (N ^a)	1,9	1,6	1,8	1,8
HbA1c (%)				
Período inicial (promedio)	8,4	8,3	8,4	8,2
Cambio en la semana 40 ^b	-0,9	-2,1	-2,4	-2,3
Diferencia con el placebo ^b (IC del 95 %)	--	-1,2 ^c (-1,5, -1,0)	-1,5 ^c (-1,8, -1,3)	-1,5 ^c (-1,7, -1,2)
Pacientes (%) que lograron HbA1c < 7 % ^d	35	87 ^c	90 ^c	85 ^c
Glucosa Sérica en Ayunas (mg/dl)				
Período inicial (promedio)	1,4	1,3	1,3	1,0
Cambio en la semana 40 ^b	-39	-58	-64	-63
Diferencia con el placebo ^b (IC del 95 %)	--	-19 ^c (-27, -11)	-25 ^c (-32, -17)	-23 ^c (-31, -16)
Peso corporal (kg)				
Período inicial (promedio)	94,2	95,8	94,6	96,0
Cambio en la semana 40 ^b	1,6	-5,4	-7,5	-8,8
Diferencia con el placebo ^b (IC del 95 %)	--	-7,1 ^c (-8,7, -5,4)	-9,1 ^c (-10,7, -7,5)	-10,5 ^c (-12,1, -8,8)

^a La población con intención de tratar modificada consta de todos los participantes asignados al azar que estuvieron expuestos al menos a 1 dosis del medicamento del estudio. Se excluyó a los pacientes que interrumpieron el tratamiento del estudio porque no cumplían con los criterios de inscripción del estudio. Durante el ensayo, el medicamento de rescate (medicamento antihiper glucémico adicional) se inició en el 4 %, el 1 %, el 0 %, y el 1 % de los pacientes asignados al azar para recibir placebo, MOUNJARO 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente. En la semana 40, faltaba el criterio de valoración de HbA1c para el 2 %, 6 %, 3 %; y 7 % de los pacientes asignados al azar para recibir placebo, MOUNJARO 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente. Los datos faltantes de la semana 40 se imputaron mediante la imputación múltiple basada en el placebo.

^b Promedio de mínimos cuadrados del ANCOVA ajustado para el valor inicial y otros factores de estratificación.

^c p < 0,001 (bilateral) para superioridad frente a placebo, ajustado para multiplicidad.

^d Analizado mediante regresión logística ajustada para el valor inicial y otros factores de estratificación.

16. PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

MOUNJARO es una solución transparente, de incolora a ligeramente amarilla, disponible en plumas precargadas de dosis única de la siguiente manera:

Concentración Total por Volumen Total	Contenido de la Caja	NDC
2,5 mg/0,5 ml	4 plumas de dosis única	0002-1506-80
5 mg/0,5 ml	4 plumas de dosis única	0002-1495-80
7,5 mg/0,5 ml	4 plumas de dosis única	0002-1484-80
10 mg/0,5 ml	4 plumas de dosis única	0002-1471-80
12,5 mg/0,5 ml	4 plumas de dosis única	0002-1460-80
15 mg/0,5 ml	4 plumas de dosis única	0002-1457-80

16.2 Almacenamiento y Manipulación

- Almacene MOUNJARO en el refrigerador a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F).
- En caso de ser necesario, cada pluma de dosis única se puede conservar sin refrigeración a temperaturas que no superen los 30 °C (86 °F), durante un total de 21 días.
- No congele MOUNJARO. No utilice MOUNJARO si está congelado.
- Almacene MOUNJARO en la caja original para protegerlo de la luz.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA LOS PACIENTES

Aconsejar al paciente que lea las etiquetas para pacientes aprobadas por la FDA *Guía del Medicamento e Instrucciones de Uso*.

Riesgo de Tumores de Células C de la Tiroides

Los pacientes deben saber que MOUNJARO causa tumores de las células C de la tiroides en ratas y que no se ha determinado la relevancia humana de este hallazgo. Aconseje a los pacientes que informen los síntomas de tumores de la tiroides (por ejemplo, un bulto en el cuello, ronquera persistente, disfagia o disnea) a su proveedor de atención médica [*consulte el Recuadro de Advertencia y Advertencias y Precauciones [5.1]*].

Pancreatitis

Informe a los pacientes sobre el riesgo potencial de pancreatitis. Indique a los pacientes que suspendan el tratamiento con MOUNJARO de inmediato y que contacten a su proveedor de atención médica si se sospecha de pancreatitis (dolor abdominal agudo que puede extenderse a la espalda y que puede o no estar acompañado de vómitos) [*consulte Advertencias y Precauciones [5.2]*].

Hipoglucemia con Uso Concomitante de Insulina o Secretagogos de Insulina

Se debe informar a los pacientes que el riesgo de hipoglucemia puede aumentar cuando se utiliza MOUNJARO en combinación con un secretagogo de insulina (como una sulfonilurea) o con insulina. Se debe enseñar a los pacientes cuáles son los signos y los síntomas de la hipoglucemia [*consulte Advertencias y Precauciones [5.3]*].

Reacciones de Hipersensibilidad

Informe a los pacientes que se han informado reacciones de hipersensibilidad durante el uso de MOUNJARO. Informe a los pacientes sobre los síntomas de las reacciones de hipersensibilidad e indíqueles que dejen de tomar MOUNJARO y que procuren asesoramiento médico de inmediato si se presentan dichos síntomas [*consulte Advertencias y Precauciones [5.4]*].

Insuficiencia Renal Aguda

Aconseje a los pacientes tratados con MOUNJARO sobre el riesgo potencial de deshidratación a causa de reacciones adversas gastrointestinales y sobre las medidas de precaución que deben tomar para evitar la deshidratación. Informe a los pacientes del riesgo potencial de empeoramiento de la función renal, y explique los signos y síntomas asociados a la insuficiencia renal, así como la posibilidad de diálisis como intervención médica en caso de ocurrir la insuficiencia renal (*véase Advertencias y Precauciones [5.5]*).

Reacciones Adversas Gastrointestinales Graves

Informe a los pacientes sobre el riesgo potencial de reacciones adversas gastrointestinales graves. Indique a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si tienen síntomas gastrointestinales persistentes o graves [*consulte Advertencias y Precauciones [5.6]*].

Complicaciones de la Retinopatía Diabética

Informe a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si se experimentan cambios en la visión durante el tratamiento con MOUNJARO [*consulte Advertencias y Precauciones [5.7]*].

Enfermedad Aguda de la Vesícula Biliar

Informe a los pacientes sobre el riesgo de enfermedad aguda de la vesícula biliar. Indique a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica para realizar un seguimiento clínico adecuado si se sospecha de enfermedad de la vesícula biliar [*consulte Advertencias y Precauciones [5.8]*].

Embarazo

Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres que informen a su proveedor de atención médica en caso de estar embarazadas o si tienen la intención de quedar embarazadas [*consulte Uso en Poblaciones Específicas [8.1]*].

Anticoncepción

El uso de MOUNJARO puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales orales. Recomiende a las pacientes que utilicen anticonceptivos hormonales orales que cambian a un método anticonceptivo no oral o que agreguen un método anticonceptivo de barrera durante 4 semanas después del inicio y durante 4 semanas después de cada aumento escalonado de la dosis con MOUNJARO [*consulte Interacciones Medicamentosas [7.2]*, *Administración en Poblaciones Específicas [8.3]* y *Farmacología Clínica [12.3]*].

Dosis Olvidada

Informe a los pacientes si se omite una dosis, se debe administrar lo antes posible en el plazo de 4 días después de la dosis omitida. Si han pasado más de 4 días, la dosis omitida se debe omitir y la siguiente dosis se debe administrar el día programado regularmente. En cada caso, informe a los pacientes que retengan su cronograma de dosificación regular una vez a la semana [*consulte Dosis y Administración [2.1]*].

Comercializado por: Lilly USA, LLC, Indianápolis, IN 46285, EE. UU.

Copyright © 2022, Eli Lilly and Company. Todos los derechos reservados.

MOU-0001-USPI-20220513

PP-TR-US-0310

MOUNJARO™ (tirzepatida) Inyección para uso subcutáneo

MOU-0001-USPI-20220513

MOUNJARO™ (tirzepatida) Inyección para uso subcutáneo

MOU-0001-USPI-20220513