

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar ZEPBOUND de forma segura y efectiva. Consulte la información completa de prescripción para ZEPBOUND.

Inyección de ZEPBOUND™ (tirzepatida), para uso subcutáneo

Aprobación Inicial en los EE. UU.: 2022

ADVERTENCIA: RIESGO DE TUMORES DE CÉLULAS C DE LA TIROIDES

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

- La tirzepatida causa tumores de células C de la tiroides en ratas. Se desconoce si ZEPBOUND causa tumores de células C de la tiroides, incluidos el carcinoma medular tiroideo (MTC, por sus siglas en inglés) en los humanos, ya que no se ha determinado la pertinencia que tienen los tumores de células C de la tiroides en roedores inducidos por tirzepatida en los humanos (5.1, 13.1).
- ZEPBOUND está contraindicado para los pacientes con antecedentes personales o familiares de MTC o para los pacientes con síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (MEN 2, por sus siglas en inglés). Asesore a los pacientes sobre el riesgo potencial de contraer MTC y los síntomas de los tumores tiroideos (4, 5.1).

INDICACIONES Y USO

ZEPBOUND™ es un receptor del polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP, por sus siglas en inglés) y un agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1, por sus siglas en inglés) indicado como complemento de una dieta reducida en calorías y un aumento de la actividad física para el control crónico del peso en adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de:

- 30 kg/m² o más (obesidad) o
- 27 kg/m² o más (sobrepeso) en presencia de al menos una afección comórbida relacionada con el peso (p. ej., hipertensión, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2, apnea obstructiva del sueño o enfermedad cardiovascular). (1)

Limitaciones de Uso:

- No se recomienda la administración concomitante con otros productos que contengan tirzepatida ni con ningún agonista del receptor del GLP-1. (1)
- No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de la administración concomitante con otros productos para el control del peso. (1)
- No se ha estudiado ZEPBOUND en pacientes con antecedentes de pancreatitis. (1)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- La dosis inicial recomendada es de 2,5 mg inyectados por vía subcutánea una vez a la semana. (2.2)
- Después de 4 semanas, aumente a 5 mg inyectados por vía subcutánea una vez a la semana. (2.2)
- Aumente la dosis en incrementos de 2,5 mg después de, al menos, 4 semanas con la dosis actual. (2.2)
- Las dosis de mantenimiento recomendadas son de 5 mg, 10 mg o 15 mg inyectados por vía subcutánea una vez a la semana. (2.2)
- Considere la respuesta al tratamiento y la tolerabilidad al seleccionar la dosis de mantenimiento. (2.2)
- La dosis máxima es de 15 mg por vía subcutánea una vez a la semana. (2.2)
- Administrar una vez a la semana en cualquier momento del día, con o sin ingesta de alimentos. (2.4)
- Inyectar por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. (2.4)
- Variar los sitios de la inyección en cada dosis. (2.4)

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)

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con antecedentes personales o familiares de carcinoma medular de tiroides o pacientes con síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2. (4)
- Hipersensibilidad grave conocida a la tirzepatida o a cualquiera de los excipientes de ZEPBOUND. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- *Enfermedad Gastrointestinal Grave*: El uso se ha 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. (5.2)
- *Insuficiencia Renal Aguda*: Monitoree la función renal en pacientes que informen reacciones adversas que podrían causar hipovolemia. (5.3)
- *Enfermedad Aguda de la Vesícula Biliar*: Se ha observado en ensayos clínicos. Si se sospecha colecistitis, se indican estudios de vesícula biliar y seguimiento clínico. (5.4)
- *Pancreatitis Aguda*: Se ha observado en ensayos clínicos. Suspender oportunamente si se sospecha de pancreatitis. No volver a utilizar si se confirma la pancreatitis. (5.5)
- *Reacciones de Hipersensibilidad*: Se han informado reacciones de hipersensibilidad graves (p. ej., anafilaxia y angioedema) posteriores a la comercialización de tirzepatida. Si hay sospechas, recomiende a los pacientes que busquen atención médica de inmediato y que suspendan el tratamiento con ZEPBOUND. (5.6)
- *Hipoglucemia*: El uso concomitante con un secretagogo de insulina o 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. Se debe informar a todos los pacientes acerca del riesgo de padecer hipoglucemia y enseñarles cuáles son los signos y los síntomas de esta. (5.7)
- *Complicaciones de la Retinopatía Diabética en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2*: No se ha estudiado en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa que requiere tratamiento agudo, retinopatía diabética proliferativa ni edema macular diabético. Monitoree a los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética para determinar la evolución. (5.8)
- *Comportamiento e Ideación Suicida*: Monitoree en busca de síntomas de depresión o pensamientos suicidas. Suspense el tratamiento con ZEPBOUND si se desarrollan síntomas. (5.9)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes, informadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con ZEPBOUND son: náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia, reacciones en el lugar de la inyección, fatiga, reacciones de hipersensibilidad, eructos, pérdida del cabello, enfermedad por reflujo gastroesofágico. (6.1)

Para informar sobre POSIBLES REACCIONES ADVERSAS, llame a Eli Lilly and Company al 1-800-LillyRx (1-800-545-5979) o a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) al 1-800-FDA-1088, o ingrese a www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

ZEPBOUND retrasa el vaciado 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*: Puede causar daño fetal. Cuando se reconozca el embarazo, suspenda el tratamiento con ZEPBOUND. (8.1)
- *Mujeres con Potencial Reproductivo*: Recomiende a las mujeres que utilicen anticonceptivos 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. (8.3)

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

Revisión: 11/2023

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 Selección de Pacientes
- 2.2 Dosis Recomendada
- 2.3 Recomendaciones con Respecto a Dosis Omitidas
- 2.4 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 Enfermedad Gastrointestinal Grave
- 5.3 Insuficiencia Renal Aguda
- 5.4 Enfermedad Aguda de la Vesícula Biliar
- 5.5 Pancreatitis Aguda
- 5.6 Reacciones de Hipersensibilidad
- 5.7 Hipoglucemia
- 5.8 Complicaciones de la Retinopatía Diabética en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2
- 5.9 Comportamiento e Ideación Suicida

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos
- 6.2 Experiencia Posterior a la Comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

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

Inyección de ZEPBOUND™ (tirzepatida), para uso subcutáneo

ZEP-0001-USPI-20231108

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo
- 8.4 Uso Pediátrico
- 8.5 Uso en Pacientes Geriátricos
- 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 y Problemas de Fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Estudios de Control del Peso en Adultos con Sobrepeso u Obesidad

16. PRESENTACIÓN/ ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- 16.1 Presentación
- 16.2 Almacenamiento y Manipulación

17 INFORMACIÓN PARA ASESORAR AL PACIENTE

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

Inyección de ZEPBOUND™ (tirzepatida), para uso subcutáneo

ZEP-0001-USPI-20231108

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: RIESGO DE TUMORES DE CÉLULAS C DE LA TIROIDES

- En las ratas, 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 ZEPBOUND causa tumores de células C de la tiroides, incluido el carcinoma medular tiroideo (MTC) en humanos, ya que no se ha determinado la relevancia que tienen los tumores de células C de la tiroides en ratas inducidos por la tirzepatida (*consulte las secciones Advertencias y Precauciones [5.1] y Toxicología No Clínica [13.1]*).
- ZEPBOUND está contraindicado para pacientes con antecedentes personales o familiares de MTC o para pacientes con síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (MEN 2) (*consulte la sección Contraindicaciones [4]*). Asesore a los pacientes sobre el riesgo potencial de padecer MTC con el uso de ZEPBOUND 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 tiroidea tiene un valor incierto en la detección temprana de MTC en los pacientes tratados con ZEPBOUND (*consulte las secciones Contraindicaciones [4] y Advertencias y Precauciones [5.1]*).

1 INDICACIONES Y USO

ZEPBOUND™ está indicado como un complemento de una dieta reducida en calorías y un aumento de la actividad física para el control crónico del peso en adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de:

Tabla 1: Tabla de Conversión del IMC

Peso	(lb)	125	130	135	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190	195	200	205	210	215	220	225	
	(kg)	56,8	59,1	61,4	63,6	65,9	68,2	70,5	72,7	75,0	77,3	79,5	81,8	84,1	86,4	88,6	90,9	93,2	95,5	97,7	100,0	102,3	
Altura																							
(in)	(cm)																						
58	147,3	26	27	28	29	30	31	32	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	
59	149,9	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	43	44	45	46	
60	152,4	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	
61	154,9	24	25	26	27	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	
62	157,5	23	24	25	26	27	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	38	39	40	41	
63	160,0	22	23	24	25	26	27	28	28	29	30	31	32	33	34	35	36	36	37	38	39	40	
64	162,6	22	22	23	24	25	26	27	28	28	29	30	31	32	33	34	34	35	36	37	38	39	
65	165,1	21	22	23	23	24	25	26	27	28	28	29	30	31	32	33	33	34	35	36	37	38	
66	167,6	20	21	22	23	24	25	26	27	27	28	28	29	30	31	32	32	33	34	35	36	36	
67	170,2	20	20	21	22	23	24	25	26	27	27	28	29	30	31	31	32	33	34	35	35	35	
68	172,7	19	20	21	21	22	23	24	25	26	27	27	28	29	30	30	31	32	33	34	34	34	
69	175,3	18	19	20	21	21	22	23	24	25	26	27	27	28	29	30	30	31	32	33	33	33	
70	177,8	18	19	19	20	21	22	22	23	24	24	25	26	27	28	29	29	30	31	32	32	32	
71	180,3	17	18	19	20	20	21	22	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	29	30	31	31	
72	182,9	17	18	18	19	20	20	21	22	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	29	30	31	
73	185,4	17	17	18	19	19	20	20	21	22	22	23	24	24	25	26	26	27	28	28	29	30	
74	188,0	16	17	17	18	19	19	20	21	21	22	23	23	24	24	25	26	26	27	28	28	29	
75	190,5	16	16	17	18	18	19	19	20	21	21	22	23	23	24	24	25	26	26	27	28	28	
76	193,0	15	16	16	17	18	18	19	20	20	21	21	22	23	23	24	24	25	26	26	27	27	

2.2 Dosis Recomendada

- La dosis inicial recomendada de ZEPBOUND 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 crónico del peso.
- Después de 4 semanas, aumente la dosis a 5 mg inyectados por vía subcutánea una vez a la semana.
- La dosis se puede aumentar en incrementos de 2,5 mg, después de, al menos, 4 semanas con la dosis actual.
- Las dosis de mantenimiento recomendadas de ZEPBOUND en adultos son de 5 mg, 10 mg o 15 mg inyectados por vía subcutánea una vez a la semana.
- Considere la respuesta al tratamiento y la tolerabilidad al seleccionar la dosis de mantenimiento. Si los pacientes no toleran una dosis de mantenimiento, considere una dosis de mantenimiento más baja.
- La dosis máxima de ZEPBOUND es de 15 mg inyectados por vía subcutánea una vez a la semana.

2.3 Recomendaciones con Respecto a Dosis Omitidas

- Si se olvida una dosis, indique a los pacientes que administren ZEPBOUND 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, los pacientes pueden reanudar su cronograma 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).

2.4 Instrucciones Importantes de Administración

- Antes de iniciar el tratamiento con ZEPBOUND, capacite a los pacientes y cuidadores sobre la técnica adecuada de inyección. Consulte las Instrucciones de Uso adjuntas para ver las instrucciones de administración completas con ilustraciones.
- Inspeccionar ZEPBOUND visualmente antes del uso. Debe tener un aspecto claro, de incoloro a ligeramente amarillo. No utilizar ZEPBOUND si observa material particulado o decoloración.
- Administrar ZEPBOUND una vez a la semana en cualquier momento del día, con o sin ingesta de alimentos.
- Inyectar ZEPBOUND a nivel subcutáneo en el abdomen, el muslo o en la parte superior del brazo.
- Variar los sitios de la inyección en cada dosis.

Inyección de ZEPBOUND™ (tirzepatida), para uso subcutáneo

ZEP-0001-USPI-20231108

- 30 kg/m² o más (obesidad) o
- 27 kg/m² o más (sobrepeso) en presencia de al menos una afección comórbida relacionada con el peso (p. ej., hipertensión, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2, apnea obstructiva del sueño, o enfermedad cardiovascular).

Limitaciones de Uso

- ZEPBOUND contiene tirzepatida. No se recomienda la administración concomitante con otros productos que contengan tirzepatida ni con ningún agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1).
- No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de ZEPBOUND en combinación con otros productos previstos para el control del peso, incluidos los medicamentos recetados, los medicamentos de venta libre y las preparaciones a base de hierbas.
- ZEPBOUND no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis (*consulte la sección Advertencias y Precauciones [5.5]*).

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Selección de Pacientes

Seleccione pacientes adultos para el tratamiento con ZEPBOUND como complemento de una dieta reducida en calorías y un aumento de la actividad física para el control crónico del peso basado en su IMC. En la Tabla 1 se presenta un gráfico para determinar el IMC en función de la estatura y el peso. El IMC se calcula a través de la división del peso (en kilogramos) por la estatura (en metros) al cuadrado.

3 CONCENTRACIONES Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

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

ZEPBOUND está contraindicado en pacientes con las siguientes características:

- Antecedentes personales o familiares de MTC o en pacientes con MEN 2 (*consulte la sección Advertencias y Precauciones [5.1]*).
- Hipersensibilidad grave conocida a la tirzepatida o a cualquiera de los excipientes de ZEPBOUND. Se han informado reacciones de hipersensibilidad graves, que incluyen anafilaxia y angioedema, con tirzepatida (*consulte las secciones Advertencias y Precauciones [5.6] y Reacciones Adversas [6.2]*).

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Riesgo de Tumores de Células C de la Tiroides

En las ratas, 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 la sección Toxicología No Clínica [13.1]*). Se desconoce si ZEPBOUND causa tumores de células C de la tiroides, incluido el MTC, en humanos, ya que no se ha determinado la pertinencia que tienen los tumores de células C de la tiroides en roedores inducidos por tirzepatida en los humanos.

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

Inyección de ZEPBOUND™ (tirzepatida), para uso subcutáneo

ZEP-0001-USPI-20231108

El monitoreo de rutina de la calcitonina sérica o el uso de ultrasonido de la tiroides para la detección temprana del MTC en pacientes tratados con ZEPBOUND es de valor incierto. Dicho monitoreo podría aumentar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba de calcitonina sérica y a una alta incidencia de fondo de las enfermedades de la tiroides. Los valores significativamente elevados de calcitonina sérica podrían indicar la presencia de MTC y los pacientes con MTC suelen tener valores de calcitonina de >50 ng/l. Si se mide la calcitonina en suero y se detecta que es 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 Enfermedad Gastrointestinal Grave

El uso de ZEPBOUND puede asociarse con reacciones gastrointestinales adversas que a veces son graves (consulte la sección *Reacciones Adversas* [6.1]). En ensayos clínicos, se informaron reacciones adversas gastrointestinales severas con mayor frecuencia en pacientes que recibieron ZEPBOUND (5 mg, 1,7 %; 10 mg, 2,5 % y 15 mg, 3,1 %) que con placebo (1 %). ZEPBOUND no se ha estudiado en pacientes con enfermedades gastrointestinales graves, incluida la gastroparesia grave y, por eso, no se recomienda para estos pacientes.

5.3 Insuficiencia Renal Aguda

El uso de ZEPBOUND se ha asociado a una insuficiencia renal aguda, que puede ser consecuencia de la deshidratación debido a reacciones adversas gastrointestinales a ZEPBOUND, incluidas náuseas, vómitos y diarrea (consulte la sección *Reacciones Adversas* [6.1]).

En pacientes tratados con agonistas del receptor de GLP-1, hubo informes posteriores a la comercialización de insuficiencia renal aguda y empeoramiento de la insuficiencia renal crónica, que a veces podría 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. Monitoree la función renal en pacientes que informen reacciones adversas a ZEPBOUND que podrían causar hipovolemia.

5.4 Enfermedad Aguda de la Vesícula Biliar

El tratamiento con ZEPBOUND y los agonistas del receptor del GLP-1 están asociados con un aumento en la aparición de la enfermedad aguda de la vesícula biliar.

En los ensayos clínicos de ZEPBOUND, se informó colestiasis en el 1,1 % de los pacientes tratados con ZEPBOUND y en el 1 % de los pacientes tratados con placebo; colecistitis en el 0,7 % de los pacientes tratados con ZEPBOUND y en el 0,2 % de los pacientes tratados con placebo, y colecistectomía en el 0,2 % de los pacientes tratados con ZEPBOUND y en ningún paciente tratado con placebo. Los casos agudos de enfermedad de la vesícula biliar se asociaron con la reducción de peso. Si se sospecha de colecistitis, se indican estudios de diagnóstico de la vesícula biliar y un seguimiento clínico adecuado.

5.5 Pancreatitis Aguda

Se ha observado pancreatitis aguda, incluida pancreatitis hemorrágica o necrotizante mortal y no mortal, en pacientes tratados con agonistas del receptor del GLP-1 o tirzepatida.

En ensayos clínicos de tirzepatida para una indicación distinta, se confirmaron 14 eventos de pancreatitis aguda por adjudicación en 13 pacientes tratados con tirzepatida (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). En los ensayos clínicos de ZEPBOUND, el 0,2 % de los pacientes tratados con ZEPBOUND presentó pancreatitis aguda confirmados por adjudicación (0,14 pacientes cada 100 años de exposición) frente al 0,2 % de los pacientes tratados con placebo (0,15 pacientes cada 100 años de exposición). ZEPBOUND 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 ZEPBOUND.

Después del inicio de ZEPBOUND, observe cuidadosamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de pancreatitis, incluido dolor abdominal grave persistente, a veces irradiado hacia la espalda, que puede o no estar acompañado de vómitos. Si se sospecha pancreatitis, suspenda el tratamiento con ZEPBOUND e inicie un tratamiento adecuado. Si se confirma el diagnóstico de pancreatitis, no se debe volver a utilizar ZEPBOUND.

5.6 Reacciones de Hipersensibilidad

Ha habido informes posteriores a la comercialización sobre reacciones de hipersensibilidad graves (p. ej., anafilaxia, angioedema) en pacientes tratados con tirzepatida. En los ensayos clínicos de ZEPBOUND, el 0,1 % de los pacientes tratados con ZEPBOUND sufrieron reacciones de hipersensibilidad graves en comparación con ningún paciente tratado con placebo. Si se producen reacciones de hipersensibilidad, recomiende a los pacientes que busquen atención médica de inmediato y que suspendan el uso de ZEPBOUND. No administre en pacientes con una reacción previa de hipersensibilidad seria a la tirzepatida o a cualquiera de los excipientes de ZEPBOUND (consulte las secciones *Contraindicaciones* [4] y *Reacciones Adversas* [6.2]).

Se han informado reacciones de hipersensibilidad serias, que incluyen anafilaxia y angioedema, con agonistas del receptor del GLP-1. Proceda con precaución si se trata de un paciente con antecedentes de angioedema o anafilaxia con un agonista del receptor de GLP-1, ya que se desconoce si dichos pacientes estarán predispuestos a estas reacciones con ZEPBOUND.

5.7 Hipoglucemia

ZEPBOUND reduce la glucosa en sangre y puede causar hipoglucemia.

En un ensayo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e IMC ≥ 27 kg/m², se informó hipoglucemia (glucosa plasmática <54 mg/dl) en el 4,2 % de los pacientes tratados con ZEPBOUND frente al 1,3 % de los pacientes tratados con placebo. En este ensayo, los pacientes que tomaban ZEPBOUND en combinación con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) tuvieron un mayor riesgo de hipoglucemia (10,3 %), en comparación con los pacientes tratados con ZEPBOUND que no tomaban sulfonilurea (2,1 %). También existe un mayor riesgo de hipoglucemia en pacientes tratados con tirzepatida en combinación con insulina (consulte la sección *Interacciones Farmacológicas* [7.1]).

La hipoglucemia también se ha asociado con ZEPBOUND y los agonistas del receptor del GLP-1 en adultos sin diabetes mellitus tipo 2 (consulte la sección *Reacciones Adversas* [6.1]).

Se debe informar a los pacientes acerca del riesgo de padecer hipoglucemia y enseñarles cuáles son los signos y los síntomas de esta. En pacientes con diabetes mellitus, monitoree la glucosa en sangre antes de comenzar el tratamiento con ZEPBOUND y durante el tratamiento con ZEPBOUND. El riesgo de padecer hipoglucemia se puede disminuir mediante una reducción de la dosis de sulfonilurea (u otro secretagogo de insulina administrado de manera concomitante) o de insulina.

5.8 Complicaciones de la Retinopatía Diabética en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2

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

Inyección de ZEPBOUND™ (tirzepatida), para uso subcutáneo

ZEP-0001-USPI-20231 108

5.9 Comportamiento e Ideación Suicida

Se ha informado comportamiento e ideación suicida en ensayos clínicos con otros productos para el control crónico del peso. Monitoree a los pacientes tratados con ZEPBOUND para detectar la aparición o el empeoramiento de depresión, pensamientos o comportamientos suicidas o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento. Suspenda el tratamiento con ZEPBOUND en pacientes que presenten pensamientos o comportamientos suicidas. Evite ZEPBOUND en pacientes con antecedentes de intentos de suicidio o ideación suicida activa.

6 REACCIONES ADVERSAS

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

- Riesgo de Tumores Tiroideos de Células C (consulte la sección *Advertencias y Precauciones* [5.1])
- Enfermedad Gastrointestinal Grave (consulte la sección *Advertencias y Precauciones* [5.2])
- Insuficiencia Renal Aguda (consulte la sección *Advertencias y Precauciones* [5.3])
- Enfermedad Aguda de la Vesícula Biliar (consulte la sección *Advertencias y Precauciones* [5.4])
- Pancreatitis Aguda (consulte la sección *Advertencias y Precauciones* [5.5])
- Reacciones de Hipersensibilidad (consulte la sección *Advertencias y Precauciones* [5.6])
- Hipoglucemia (consulte *Advertencia y Precauciones* [5.7])
- Complicaciones de la Retinopatía Diabética en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 (consulte la sección *Advertencias y Precauciones* [5.8])
- Comportamiento e Ideación Suicida (consulte la sección *Advertencias y Precauciones* [5.9])

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 los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas que se observan en la práctica.

Se evaluó la seguridad de ZEPBOUND en 2 ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo que incluyeron a 2519 pacientes adultos con sobrepeso u obesidad tratados con ZEPBOUND durante un máximo de 72 semanas y un período de seguimiento sin medicamento de 4 semanas (consulte la sección *Estudios Clínicos* [14.1]). La edad promedio de los pacientes era de 47 años y el 37 % eran hombres. El 72 % de la población era de raza blanca, el 12 % de raza asiática, el 8 % de raza negra o afroamericana y el 7 % de raza indio americano o nativo de Alaska; el 51 % se identificó como etnia hispana o latina. Las características iniciales incluyeron un IMC promedio de 37,4 kg/m², un 29 % con un IMC ≥ 40 kg/m², un 41 % con hipertensión, un 37 % con dislipidemia, un 25 % con diabetes mellitus tipo 2, un 7 % con apnea obstructiva del sueño y un 4 % con enfermedad cardiovascular.

En ambos ensayos, el 4,8 % de los pacientes tratados con 5 mg de ZEPBOUND, el 6,3 % tratados con 10 mg y el 6,7 % tratados con 15 mg suspendieron permanentemente el tratamiento como resultado de reacciones adversas, en comparación con el 3,4 % de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los pacientes que suspendieron el tratamiento con ZEPBOUND debido a reacciones adversas lo hicieron durante los primeros meses de tratamiento debido a reacciones adversas gastrointestinales.

Reacciones Adversas Comunes

En la Tabla 2 se muestran las reacciones adversas comunes asociadas con la administración de ZEPBOUND en los ensayos controlados con placebo para el control crónico del peso. Estas reacciones adversas se produjeron con mayor frecuencia con ZEPBOUND que con placebo y ocurrieron en, al menos, el 2 % de los pacientes tratados con ZEPBOUND.

Tabla 2: Reacciones Adversas (≥ 2 % y más que el placebo) en adultos tratados con ZEPBOUND con obesidad o sobrepeso para el control crónico del peso

	Placebo (N = 958) %	ZEPBOUND de 5 mg (N = 630) %	ZEPBOUND de 10 mg (N = 948) %	ZEPBOUND de 15 mg (N = 941) %
Reacciones adversas				
Náuseas	8	25	29	28
Diarrea ^a	8	19	21	23
Vómitos	2	8	11	13
Estreñimiento ^b	5	17	14	11
Dolor Abdominal ^c	5	9	9	10
Dispepsia	4	9	9	10
Reacciones en el Lugar de la Inyección ^d	2	6	8	8
Fatiga ^e	3	5	6	7
Reacciones de Hipersensibilidad	3	5	5	5
Eructos	1	4	5	5
Pérdida del Cabello	1	5	4	5
Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico	2	4	4	5
Flatulencia	2	3	3	4
Distensión Abdominal	2	3	3	4
Mareos	2	4	5	4
Hipotensión ^f	0	1	1	2

^a Incluye diarrea, deposiciones frecuentes.

^b Incluye estreñimiento, heces duras.

^c Incluye molestia abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal alto, sensibilidad abdominal.

^d Incluye varios términos de eventos adversos relacionados, tales como hematomas en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, erupción en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección.

^e Incluye astenia, fatiga, letargo, malestar general.

^f Incluye disminución de la presión arterial, hipotensión, hipotensión ortostática.

Inyección de ZEPBOUND™ (tirzepatida), para uso subcutáneo

ZEP-0001-USPI-20231 108

Reacciones Adversas Gastrointestinales

En los ensayos clínicos de ZEPBOUND, las reacciones adversas gastrointestinales se produjeron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron ZEPBOUND (56 % en 5 mg, 10 mg y 15 mg) que en pacientes que recibieron placebo (30 %). Más pacientes que recibían ZEPBOUND 5 mg (1,9 %), ZEPBOUND 10 mg (3,3 %) y ZEPBOUND 15 mg (4,3 %) suspendieron el tratamiento a causa de reacciones gastrointestinales adversas en comparación con los pacientes que recibían placebo (0,5 %). La mayoría de los casos de náuseas, vómitos o diarrea se produjeron durante el aumento escalonado de la dosis y disminuyeron con el tiempo.

Hipotensión

En los ensayos clínicos de ZEPBOUND, la hipotensión se produjo con mayor frecuencia en pacientes que tomaban ZEPBOUND (1,6 %) que en pacientes que tomaban placebo (0,1 %). La hipotensión se observó con mayor frecuencia en pacientes tratados con ZEPBOUND en tratamiento antihipertensivo concomitante (2,2 %) en comparación con los pacientes tratados con ZEPBOUND que no recibían tratamiento antihipertensivo (1,2 %). La hipotensión también se produjo en asociación con eventos adversos gastrointestinales y deshidratación.

Reacciones de Hipersensibilidad

En los ensayos clínicos de ZEPBOUND, se produjeron reacciones de hipersensibilidad inmediatas (en el plazo de un día después de la administración del medicamento) en el 2,1 % de los pacientes tratados con ZEPBOUND en comparación con el 0,4 % de los pacientes tratados con placebo, mientras que se produjeron reacciones de hipersensibilidad no inmediatas en el 3,5 % de los pacientes tratados con ZEPBOUND en comparación con el 2,7 % de los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes tratados con ZEPBOUND, las reacciones de hipersensibilidad fueron más frecuentes en los pacientes con anticuerpos antitirzepatida (6,2 %) en comparación con aquellos que no desarrollaron anticuerpos antitirzepatida (3 %) (consulte la sección *Farmacología Clínica* [12.6]). La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad en los ensayos fueron reacciones cutáneas (p. ej., erupción, picazón).

Reacciones en el Lugar de la Inyección

En los pacientes tratados con ZEPBOUND en ensayos clínicos, las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en aquellos con anticuerpos antitirzepatida (11,3 %) en comparación con aquellos que no desarrollaron anticuerpos antitirzepatida (1 %) (consulte la sección *Farmacología Clínica* [12.6]).

Pérdida del Cabello

Las reacciones adversas a la pérdida del cabello en pacientes tratados con ZEPBOUND se asociaron con la reducción de peso. En los ensayos clínicos de ZEPBOUND, se informó pérdida del cabello con mayor frecuencia en mujeres que en hombres en los grupos de tratamiento con ZEPBOUND (7,1 % en las mujeres frente al 0,5 % en los hombres) y placebo (1,3 % en las mujeres frente al 0 % en los hombres). Ningún paciente tratado con ZEPBOUND y un paciente tratado con placebo suspendieron el tratamiento del estudio debido a la pérdida del cabello.

Otras Reacciones Adversas

Insuficiencia Renal Aguda

En ensayos clínicos, se informó insuficiencia renal aguda en el 0,5 % de los pacientes tratados con ZEPBOUND en comparación con el 0,2 % de los pacientes tratados con placebo.

Enfermedad Aguda de la Vesícula Biliar

En los ensayos clínicos de ZEPBOUND, se informó colestiasis en el 1,1 % de los pacientes tratados con ZEPBOUND y en el 1 % de los pacientes tratados con placebo; colecistitis en el 0,7 % de los pacientes tratados con ZEPBOUND y en el 0,2 % de los pacientes tratados con placebo, y colecistectomía en el 0,2 % de los pacientes tratados con ZEPBOUND y en ningún paciente tratado con placebo.

Hipoglucemia

En un ensayo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e IMC ≥ 27 kg/m², se informó hipoglucemia (glucosa plasmática < 54 mg/dl) en el 4,2 % de los pacientes tratados con ZEPBOUND frente al 1,3 % de los pacientes tratados con placebo.

En un ensayo de ZEPBOUND en adultos con obesidad/sobrepeso sin diabetes mellitus de tipo 2, no hubo una captación sistemática de hipoglucemia, pero se informó una glucosa plasmática < 54 mg/dl en el 0,3 % de los pacientes tratados con ZEPBOUND en comparación con ningún paciente tratado con placebo.

Aumento de la Frecuencia Cardíaca

En el grupo de ensayos controlados con placebo, el tratamiento con ZEPBOUND dio como resultado un aumento promedio en la frecuencia cardíaca de 1 a 3 latidos por minuto en comparación con la ausencia de aumento en los pacientes tratados con placebo.

Anomalías de Laboratorio

Aumento de Amilasa y Lipasa

En los ensayos clínicos, el tratamiento con ZEPBOUND provocó aumentos promedios desde el período inicial en las concentraciones de amilasa pancreática sérica del 20 % al 25 % y concentraciones de lipasa sérica del 28 % al 35 %, en comparación con aumentos promedios desde el período inicial en la amilasa pancreática del 2,1 % y en la lipasa sérica del 5,8 % en pacientes tratados con placebo. Se desconoce la importancia clínica de los aumentos en la amilasa o la lipasa con ZEPBOUND en ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis.

6.2 Experiencia Posterior a la Comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han informado durante el uso posterior a la aprobación de tirzepatida, el ingrediente activo de ZEPBOUND. Debido a que estas reacciones se informan de forma voluntaria en una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular fehacientemente la frecuencia o establecer una relación causal a la exposición al medicamento.

Hipersensibilidad: anafilaxia, angioedema.

Gastrointestinal: íleo.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

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

ZEPBOUND reduce la glucosa en sangre. Cuando se comienza a usar ZEPBOUND, se debe considerar reducir la dosis de secretagogos de insulina administrados (p. ej., sulfonilureas) o de insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia (consulte la sección *Advertencias y Precauciones* [5.7]).

7.2 Medicamentos Orales

ZEPBOUND retrasa el vaciado gástrico y, por lo tanto, 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 ZEPBOUND.

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

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

Inyección de ZEPBOUND™ (tirzepatida), para uso subcutáneo

ZEP-0001-USPI-20231 108

del inicio y durante 4 semanas después de cada aumento escalonado de la dosis con ZEPBOUND. Los anticonceptivos hormonales que no se administran por vía oral no deben verse afectados (consulte las secciones *Administración en Poblaciones Específicas* [8.3] y *Farmacología Clínica* [12.2 y 12.3]).

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de Exposición en el Embarazo

Habrà un registro de exposición en el embarazo que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a ZEPBOUND (tirzepatida) durante el embarazo. Se recomienda a las pacientes embarazadas expuestas a ZEPBOUND y a los profesionales de la salud que se comuniquen con Eli Lilly and Company al 1-800-LillyRx (1-800-545-5979).

Resumen del Riesgo

La pérdida de peso no beneficia a una paciente embarazada y puede dañar al feto. Informe a las pacientes embarazadas que no se recomienda perder peso durante el embarazo y que suspendan el tratamiento con ZEPBOUND si se reconoce un embarazo (consulte la sección *Consideraciones Clínicas*). Los datos disponibles sobre tirzepatida en mujeres embarazadas son insuficientes para evaluar el riesgo de la aparición de defectos congénitos importantes, abortos espontáneos u otros resultados maternos o fetales adversos relacionados con el medicamento. Según los estudios de reproducción en animales, podrían existir riesgos para el feto debido a la exposición a la tirzepatida durante el embarazo.

En ratas preñadas a las que se les administró tirzepatida durante la organogénesis, se produjeron reducciones del crecimiento y anomalías fetales en la exposición clínica en ratas maternas según el área normalizada bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés). 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 AUC. Estos efectos adversos embriofetales en animales coincidieron con los efectos farmacológicos en el peso materno y el consumo de alimentos (consulte la sección *Datos*).

El riesgo subyacente estimado de para defectos de nacimiento graves y abortos espontáneos en la población indicada es mayor en comparación con la población general. En la población general de los EE. UU., el riesgo subyacente estimado en embarazos reconocidos clínicamente para defectos de nacimiento graves es del 2 % a 4 % y para abortos espontáneos del 15 % al 20 %.

Consideraciones Clínicas

Riesgo Materno o Embriofetal Asociado a la Enfermedad

Actualmente, se recomienda un aumento de peso adecuado en función del peso antes del embarazo para todas las pacientes, incluidas aquellas con obesidad o sobrepeso, debido al aumento de peso obligatorio que se produce en los tejidos maternos durante el embarazo.

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 dosis máxima recomendada para humanos [MRHD, por sus siglas en inglés] de 15 mg una vez por semana según el AUC) 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 F₂ de las ratas maternas F₁ 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 o sus metabolitos 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 al desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir ZEPBOUND y cualquier efecto adverso potencial en el bebé lactante, ya sea de ZEPBOUND o de la afección materna subyacente.

8.3 Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo

Anticoncepción

El uso de ZEPBOUND podría reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales orales debido al retraso del vaciado gástrico. La demora es mayor después de la primera dosis y disminuye con las dosis posteriores. Recomendamos 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 de ZEPBOUND y durante 4 semanas después de cada aumento escalonado de la dosis (consulte las secciones *Interacciones Farmacológicas* [7.2] y *Farmacología Clínica* [12.2 y 12.3]).

8.4 Uso Pediátrico

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

8.5 Uso en Pacientes Geriátricos

En los ensayos clínicos de ZEPBOUND, 226 (9 %) pacientes tratados con ZEPBOUND tenían 65 años o más y 13 (0,5 %) pacientes tratados con ZEPBOUND tenían 75 años o más al inicio del estudio.

No se han observado diferencias generales en la seguridad o la eficacia de ZEPBOUND entre pacientes de 65 años y más y pacientes adultos más jóvenes.

8.6 Insuficiencia Renal

No se recomienda ajustar la dosis de ZEPBOUND en los pacientes con insuficiencia renal. En sujetos con insuficiencia renal, incluida la enfermedad renal terminal (ESRD, por sus siglas en inglés), no se observaron cambios en la farmacocinética (PK, por sus siglas en inglés) de la tirzepatida (consulte la sección *Farmacología Clínica* [12.3]). Monitoree la función renal en pacientes que informen reacciones adversas a ZEPBOUND que podrían causar la hipovolemia (consulte la sección *Advertencias y Precauciones* [5.3]).

Inyección de ZEPBOUND™ (tirzepatida), para uso subcutáneo

ZEP-0001-USPI-20231 108

8.7 Insuficiencia Hepática

No se recomienda ajustar la dosis de ZEPBOUND 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 la sección *Farmacología Clínica* [12.3]).

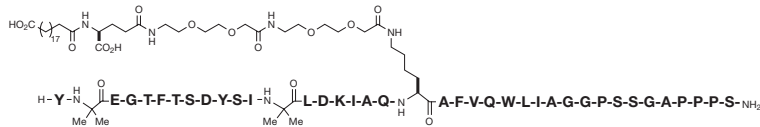
10 SOBREDOSIS

En caso de sobredosis, comuníquese con la Línea de ayuda para intoxicaciones (1-800-222-1222) o con un toxicólogo médico para obtener recomendaciones adicionales sobre el manejo terapéutico de la sobredosis. Se debe iniciar un tratamiento médico de apoyo adecuado de acuerdo con los signos y síntomas clínicos del paciente. Podría ser necesario un período de observación y tratamiento para estos síntomas, teniendo en cuenta que la vida media de la tirzepatida es de aproximadamente 5 días.

11 DESCRIPCIÓN

La inyección de ZEPBOUND (tirzepatida), para uso subcutáneo, contiene tirzepatida, un receptor del GIP y un agonista del receptor del GLP-1. La tirzepatida se basa en la secuencia del GIP y contiene 2 aminoácidos no codificados (ácido aminoisobutírico, Aib) en las posiciones 2 y 13, una amida C-terminal y un residuo Lys en la posición 20 que está unido al ácido 1,20-eicosanoico a través de un enlazador. El peso molecular es de 4813,53 Da y la fórmula empírica es $C_{225}H_{348}N_{48}O_{68}$.

Fórmula estructural:



ZEPBOUND 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. Se podría añadir una solución de ácido clorhídrico o solución de hidróxido de sodio para ajustar el pH. ZEPBOUND tiene un pH de 6,5–7,5.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

La tirzepatida es un receptor del GIP y un agonista del receptor del GLP-1. Es una secuencia de aminoácidos en una fracción de diácido C20 que permite la unión de la albúmina y prolonga la semivida. La tirzepatida se une selectivamente a los receptores del GIP y del GLP-1 y los activa, los objetivos para el GIP nativo y GLP-1.

El GLP-1 es un regulador fisiológico del apetito y de la ingesta de calorías. Los estudios no clínicos indican que la adición del GIP puede contribuir aún más a la regulación de la ingesta de alimentos.

12.2 Farmacodinámica

La tirzepatida disminuye el peso corporal con una mayor pérdida de masa grasa que de masa magra. La tirzepatida disminuye la ingesta de calorías y es probable que los efectos estén mediados por el efecto del apetito.

La tirzepatida estimula la secreción de insulina de forma dependiente de la glucosa y reduce la secreción de glucagón. La tirzepatida aumenta la sensibilidad a la insulina, como se demostró en un estudio de pinzamiento euglicémico hiperinsulinémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 después de 28 semanas de tratamiento. Estos efectos pueden provocar una reducción de la glucosa en sangre.

La tirzepatida retrasa el vaciado gástrico. La demora es mayor después de la primera dosis y este efecto disminuye con el tiempo.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de tirzepatida es similar entre los sujetos sanos y los pacientes con sobrepeso u obesidad. 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, la mediana de tiempo (rango) hasta la máxima concentración de tirzepatida en plasma es de 24 horas (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.

Distribución

El volumen de distribución promedio aparente (coeficiente de variación [CV] %) en estado de equilibrio de tirzepatida después de la administración subcutánea en pacientes con sobrepeso u obesidad es de aproximadamente 9,7 l (28,5 %). La tirzepatida está altamente unida a la albúmina del plasma (el 99 %).

Eliminación

La depuración promedio poblacional aparente (CV %) de tirzepatida en pacientes con sobrepeso u obesidad es de 0,056 l/h (20,9 %) con una vida media de eliminación de aproximadamente 5 días.

Metabolismo

La tirzepatida se metaboliza mediante la escisión proteolítica de la cadena principal del péptido, la beta-oxidación de la fracción de diácido 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 ni en las heces.

Poblaciones Específicas

Los factores intrínsecos de la edad (de 18 a 84 años), el sexo, la raza (71 % raza blanca, 11 % raza asiática, 9 % raza indio americano o nativo de Alaska y 8 % raza negra o afroamericana), la etnia o el peso corporal no tienen un efecto clínicamente relevante sobre la PK de 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 (leve, moderado, grave y ESRD) en comparación con sujetos con función renal normal. Los datos de los estudios

Inyección de ZEPBOUND™ (tirzepatida), para uso subcutáneo

ZEP-0001-USPI-20231 108

clínicos también han demostrado que la disfunción renal en pacientes con sobrepeso u obesidad no afecta la farmacocinética de la tirzepatida (consulte la sección *Uso 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 o aguda) en comparación con sujetos con función hepática normal (consulte la sección *Uso en Poblaciones Específicas* [8,7]).

Estudios de Interacción con Otras Medicinas

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.

ZEPBOUND retrasa el vaciado gástrico y, por lo tanto, tiene el potencial de afectar la absorción de medicamentos orales administrados de forma concomitante (consulte la sección *Interacciones Farmacológicas* [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 ($C_{máx}$) se redujo al 55 % y la mediana de la concentración máxima en plasma ($t_{máx}$) se produjo 1 hora después. Después de la administración simultánea con tirzepatida 15 mg en la semana 6, no hubo un efecto significativo sobre la $C_{máx}$ y la $t_{máx}$ del acetaminofeno. La exposición general al acetaminofeno ($AUC_{0-24 h}$) no se vio afectada.

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 $C_{máx}$ media de etinil estradiol, la norgestimato y norelgestromina se redujo al 59 %, al 66 % y al 55 %, mientras que el AUC media se redujo al 20 %, al 21 % y al 23 %, respectivamente. Se observó un retraso en el $t_{máx}$ de 2,5 a 4,5 horas.

12.6 Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos contra fármacos 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 contra fármacos, en los ensayos descritos a continuación, con la incidencia de anticuerpos contra fármacos en otros ensayos.

Durante el período de tratamiento de 72 semanas con muestreo de anticuerpos antifármaco (ADA, por sus siglas en inglés) en los estudios de control crónico del peso (consulte la sección *Estudios Clínicos* [14]), el 64,5 % (1591/2467) de los pacientes tratados con ZEPBOUND desarrollaron anticuerpos anti-tirzepatida. En estos ensayos, la formación de anticuerpos anti-tirzepatida en el 40 % y el 16,5 % de los pacientes tratados con ZEPBOUND mostró reactividad cruzada con el GIP nativo o el GLP-1 nativo, respectivamente.

De los pacientes tratados con ZEPBOUND, el 2,8 % y el 2,7 % desarrollaron anticuerpos neutralizantes contra la actividad de tirzepatida en los receptores del GIP o del GLP-1, respectivamente, y el 0,8 % y el 0,1 % desarrollaron anticuerpos neutralizantes contra el GIP nativo o el GLP-1, respectivamente.

No se identificó un efecto clínicamente significativo de los anticuerpos anti-tirzepatida sobre la farmacocinética o la efectividad de ZEPBOUND. Más pacientes tratados con ZEPBOUND que desarrollaron anticuerpos anti-tirzepatida presentaron reacciones de hipersensibilidad o reacciones en el lugar de la inyección que aquellos que no desarrollaron estos anticuerpos (consulte la sección *Reacciones Adversas* [6,1]).

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis y Problemas de Fertilidad

Se realizó un estudio de carcinogenicidad de 2 años con tirzepatida en ratas de ambos sexos con dosis de 0,15 mg/kg, 0,50 mg/kg y 1,5 mg/kg (0,1, 0,4 y 1 veces la MRHD de 15 mg una vez a la semana según el AUC) 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 las ratas macho ($\geq 0,5$ mg/kg) y en las ratas hembra ($\geq 0,15$ mg/kg), y se observó un aumento estadísticamente significativo en los adenomas y carcinomas de células C de la tiroides combinados en ratas macho y hembra 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 dosis subcutáneas en ratas macho y hembra 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 la cantidad de hembras con diestro prolongado y una disminución en la cantidad promedio de cuerpos lúteos, lo que dio como resultado una disminución en la cantidad 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.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Estudios de Control del Peso en Adultos con Sobrepeso u Obesidad

Resumen de los Estudios Clínicos

Se estudió la eficacia de ZEPBOUND para el control crónico del peso (reducción y mantenimiento de peso) junto con una dieta reducida en calorías y un aumento de la actividad física en dos ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (Estudio 1 y Estudio 2), en los cuales se evaluó la reducción de peso después de 72 semanas de tratamiento (al menos 52 semanas en la dosis de mantenimiento). En el Estudio 1, la dosis de ZEPBOUND o placebo equivalente se aumentó a 5 mg, 10 mg o 15 mg por vía subcutánea una vez a la semana durante un período de ajuste de la dosis de 20 semanas seguido por el período de mantenimiento. En el Estudio 2, la dosis de ZEPBOUND o placebo equivalente se aumentó a 10 mg o 15 mg por vía subcutánea una vez a la semana durante un período de ajuste de la dosis de 20 semanas seguido por el período de mantenimiento.

En los Estudios 1 y 2, todos los pacientes recibieron instrucciones sobre una dieta reducida en calorías (con un déficit de aproximadamente 500 kcal/día) y asesoramiento sobre el aumento de la actividad física (recomendado hasta un mínimo de 150 minutos/semana) que comenzó con la primera dosis del medicamento del estudio o placebo y continuó durante todo el ensayo.

El Estudio 1 (NCT04184622) fue un ensayo de 72 semanas en el que se inscribieron 2539 pacientes adultos con obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²), o con sobrepeso (IMC 27 a <30 kg/m²) y al menos una afección comórbida relacionada con el peso, como dislipidemia, hipertensión, apnea obstructiva del sueño o enfermedad cardiovascular; se excluyó a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 1:1:1 a ZEPBOUND 5 mg, ZEPBOUND 10 mg, ZEPBOUND 15 mg o placebo una vez por semana.

Inyección de ZEPBOUND™ (tirzepatida), para uso subcutáneo

ZEP-0001-USPI-20231 108

Al comienzo del estudio, la edad media fue de 45 años (rango de 18 a 84 años), el 68 % eran mujeres, el 71 % eran de raza blanca, el 11 % de raza asiática, el 9 % de raza indio americano/nativo de Alaska y el 8 % eran de raza negra o afroamericana. Un total del 48 % eran de raza hispana o latina. El peso corporal inicial medio fue de 104.8 kg y el IMC medio fue de 38 kg/m². Las características iniciales incluyeron un 32 % con hipertensión, un 30 % con dislipidemia, un 8 % con apnea obstructiva del sueño y un 3 % con enfermedad cardiovascular.

El Estudio 2 (NCT04657003) fue un ensayo de 72 semanas de duración en el que se inscribieron 938 pacientes adultos con un IMC ≥ 27 kg/m² y diabetes mellitus tipo 2. Los pacientes incluidos en el ensayo tenían de un HbA1c de 7 % a 10 % y fueron tratados solo con dieta y ejercicio, o con cualquier agente antidiabético oral, excepto inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) o agonistas del receptor del GPL-1. Se excluyó a los pacientes que tomaban insulina o agonistas de receptores del GPL-1 inyectables para la diabetes mellitus de tipo 2. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 1:1:1 a ZEPBOUND 10 mg, ZEPBOUND 15 mg o placebo una vez por semana. Al comienzo del estudio, la edad media fue de 54 años (rango de 18 a 85 años), el 51 % eran mujeres, el 76 % eran de raza blanca, el 13 % eran de raza asiática y el 8 % eran de raza negra o afroamericana. Un total del 60 % eran de raza hispana o latina. El peso corporal inicial medio fue de 100.7 kg y el IMC medio fue de 36.1 kg/m². Las características iniciales incluyeron un 66 % con hipertensión, un 61 % con dislipidemia, un 8 % con apnea obstructiva del sueño y un 10 % con enfermedad cardiovascular.

Resultados

Las proporciones de pacientes que suspendieron el medicamento del estudio en el Estudio 1 fueron 14.3 %, 16.4 % y 15.1 % para los grupos tratados con ZEPBOUND 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente, y 26.4 % para el grupo tratado con placebo. Las proporciones de pacientes que suspendieron el medicamento del estudio en el Estudio 2 fueron de 9.3 % y 13.8 % para los grupos tratados con ZEPBOUND 10 mg y 15 mg, respectivamente, y de 14.9 % para el grupo tratado con placebo.

Para los Estudios 1 y 2, los parámetros primarios de eficacia fueron el cambio porcentual medio en el peso corporal y el porcentaje de pacientes que alcanzaron una reducción de peso ≥ 5 % desde el período inicial hasta la semana 72 (consulte la Tabla 3).

Después de 72 semanas de tratamiento, ZEPBOUND dio como resultado una reducción estadísticamente significativa del peso corporal en comparación con el placebo, y mayores proporciones de pacientes tratados con ZEPBOUND 5 mg, 10 mg y 15 mg alcanzaron al menos un 5 % de reducción de peso en comparación con el placebo. Entre los pacientes tratados con ZEPBOUND 10 mg y 15 mg, mayores proporciones de pacientes alcanzaron una reducción de peso de al menos un 10 %, un 15 % y un 20 % en comparación con el placebo (consulte la Tabla 3). Se observó una reducción en el peso corporal con ZEPBOUND independientemente de la edad, el sexo, la raza, la etnia, el IMC inicial y el estado glucémico.

Tabla 3: Cambios en el peso corporal en la semana 72 en los Estudios 1 y 2

Población con Intención de Tratar (ITT) ^a	Estudio 1				Estudio 2		
	Placebo N = 643	ZEPBOUND 5 mg N = 630	ZEPBOUND 10 mg N = 636	ZEPBOUND 15 mg N = 630	Placebo N = 315	ZEPBOUND 10 mg N = 312	ZEPBOUND 15 mg N = 311
Peso corporal (kg)							
Promedio al inicio (kg)	104,8	102,9	105,8	105,6	101,7	100,9	99,6
% de cambio con respecto al valor inicial ^b	-3,1	-15,0	-19,5	-20,9	-3,2	-12,8	-14,7
% de diferencia con el placebo ^b (IC del 95 %)		-11,9 (-13,4, -10,4) ^d	-16,4 (-17,9, -14,8) ^d	-17,8 (-19,3, -16,3) ^d		-9,6 (-11,1, -8,1) ^d	-11,6 (-13,0, -10,1) ^d
% de pacientes con pérdida de ≥ 5 % del peso corporal	34,5	85,1	88,9	90,9	32,5	79,2	82,8
% de diferencia con el placebo (IC del 95 %)		50,3 (44,3, 56,2) ^{c,d}	54,6 (49,1, 60,0) ^{c,d}	56,4 (50,9, 62,0) ^{c,d}		46,8 (39,5, 54,1) ^{c,d}	50,4 (43,1, 57,8) ^{c,d}
% de pacientes con pérdida de ≥ 10 % del peso corporal	18,8	68,5	78,1	83,5	9,5	60,5	64,8
% de diferencia con el placebo (IC del 95 %)		49,3 (43,6, 54,9) ^{c,e}	59,5 (54,2, 64,9) ^{c,d}	64,8 (59,6, 70,1) ^{c,d}		51,0 (44,4, 57,7) ^{c,d}	55,3 (48,6, 62,0) ^{c,d}
% de pacientes con pérdida de ≥ 15 % del peso corporal	8,8	48,0	66,6	70,6	2,7	39,7	48,0
% de diferencia con el placebo (IC del 95 %)		38,7 (33,6, 43,7) ^{c,e}	58,1 (53,2, 63,0) ^{c,d}	62,0 (57,2, 66,8) ^{c,d}		37,0 (31,1, 42,9) ^{c,d}	45,4 (39,4, 51,4) ^{c,d}
% de pacientes con pérdida de ≥ 20 % del peso corporal	3,1	30,0	50,1	56,7	1,0	21,5	30,8
% de diferencia con el placebo (IC del 95 %)		26,6 (22,4, 30,7) ^{c,e}	47,3 (42,7, 51,9) ^{c,d}	53,8 (49,3, 58,3) ^{c,d}		20,5 (15,7, 25,4) ^{c,d}	29,7 (24,3, 35,0) ^{c,d}

Abreviaturas: ANCOVA = análisis de covarianza; IC = intervalo de confianza; N = cantidad de pacientes asignados aleatoriamente al medicamento del estudio.

^a La población con intención de tratar incluye a todos los pacientes asignados de manera aleatoria. En la semana 72 del Estudio 1, faltaba el peso corporal para el 21,6 %, 10,2 %, 10,5 % y 9,4 % de los pacientes asignados al azar para recibir placebo, ZEPBOUND 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente. En la semana 72 del Estudio 2, faltaba el peso corporal para el 11,1 %, 4,8 % y 8,4 % de los pacientes asignados al azar para recibir placebo, ZEPBOUND 10 mg y 15 mg, respectivamente. Los valores que faltaban se imputaron mediante un enfoque híbrido utilizando los abandonos del mismo grupo de tratamiento (si los datos que faltaban no se debían al COVID-19) o utilizando los datos que no faltaban asumiendo que eran faltantes al azar (para los datos que faltaban solamente debido al COVID-19).

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

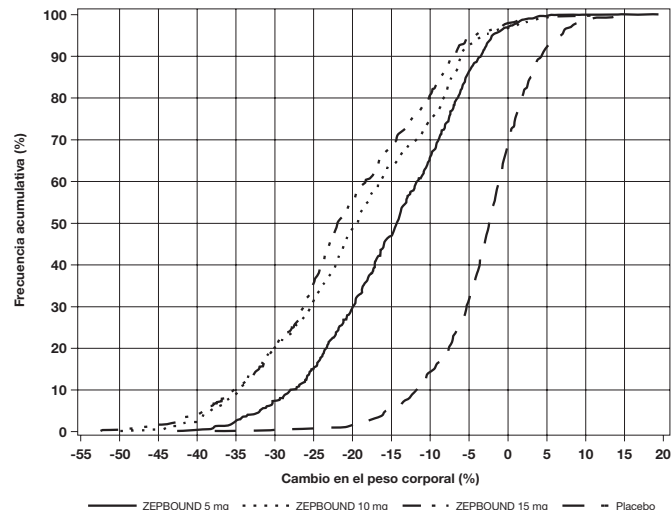
^c Analizado mediante regresión logística ajustada para el valor inicial.

^d Valor $p < 0,001$ (bilateral sin ajustar) para superioridad, tasa de error de tipo I controlado.

^e Tasa de error de tipo I no controlado.

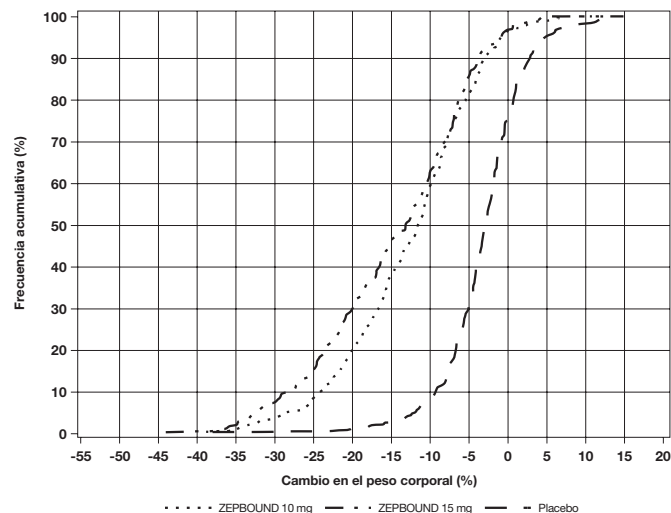
Las distribuciones de frecuencia acumulativas del cambio en el peso corporal se muestran en la Figura 1 para el Estudio 1 y en la Figura 2 para el Estudio 2. Una forma de interpretar esta figura es seleccionar un cambio en el peso corporal de interés en el eje horizontal y observar las proporciones correspondientes de pacientes (eje vertical) en cada grupo de tratamiento que alcanzaron al menos ese grado de reducción de peso. Por ejemplo, cabe destacar que la línea vertical que surge del -10 % en la Figura 1 cruza las curvas de ZEPBOUND 15 mg y del placebo a aproximadamente el 83,5 % y el 18,8 %, respectivamente, lo que corresponde a los valores que se muestran en la Tabla 3.

Figura 1: Cambios en el peso corporal (%) desde el período inicial hasta la semana 72 en el Estudio 1



Nota: Basado en el cambio porcentual promedio del peso de cada paciente aleatorizado dentro de cada grupo de tratamiento específico a partir de 100 conjuntos de datos imputados, incluidos los datos observados y los datos imputados mediante un método híbrido para los valores faltantes.

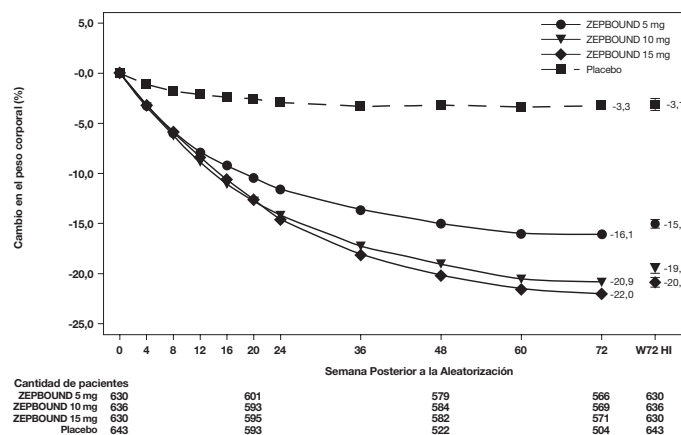
Figura 2: Cambios en el peso corporal (%) desde el período inicial hasta la semana 72 en el Estudio 2



Nota: Basado en el cambio porcentual promedio del peso de cada paciente aleatorizado dentro de cada grupo de tratamiento específico a partir de 100 conjuntos de datos imputados, incluidos los datos observados y los datos imputados mediante un método híbrido para los valores faltantes.

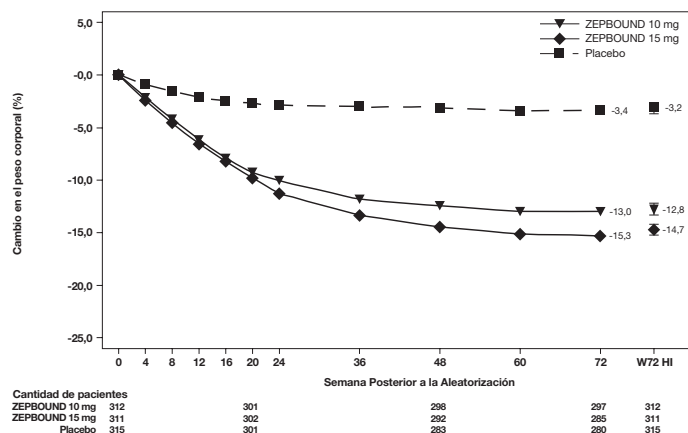
Las evoluciones temporales de la reducción de peso con ZEPBOUND y placebo desde el período inicial hasta la semana 72 se ilustran en la Figura 3 para el Estudio 1 y en la Figura 4 para el Estudio 2.

Figura 3: Cambio en el peso corporal con respecto al período inicial (%) en el Estudio 1



Nota: Los resultados que se muestran corresponden a la población con intención de tratar. (1) Valor promedio observado desde la semana 0 hasta la semana 72 y (2) promedio de mínimos cuadrados ± error estándar en la imputación híbrida (HI, por sus siglas en inglés) de la semana 72.

Figura 4: Cambio en el peso corporal con respecto al periodo inicial (%) en el Estudio 2



Nota: Los resultados que se muestran corresponden a la población con intención de tratar. (1) Valor promedio observado desde la Semana 0 hasta la Semana 72 y (2) promedio de mínimos cuadrados ± error estándar en la imputación híbrida (HI, por sus siglas en inglés) de la Semana 72.

Efecto de ZEPBOUND sobre la antropometría y los parámetros cardiometabólicos

Los cambios en la circunferencia de la cintura y los parámetros cardiometabólicos con ZEPBOUND se muestran en la Tabla 4 para el Estudio 1 y el Estudio 2.

Tabla 4: Cambios en los Parámetros Antropométricos y Cardiometabólicos en la Semana 72 en los Estudios 1 y 2

	Estudio 1				Estudio 2		
	Placebo N = 643	ZEPBOUND 5 mg N = 630	ZEPBOUND 10 mg N = 636	ZEPBOUND 15 mg N = 630	Placebo N = 315	ZEPBOUND 10 mg N = 312	ZEPBOUND 15 mg N = 311
Circunferencia de la cintura (cm)							
Período inicial (promedio)	114,0	113,2	114,8	114,4	116,0	114,2	114,6
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-4,0	-14,0	-17,7	-18,5	-3,3	-10,8	-13,1
Diferencia con el placebo ^b (IC del 95 %)		-10,1 (-11,6, -8,6) ^e	-13,8 (-15,2, -12,3) ^d	-14,5 (-15,9, -13,0) ^d		-7,4 (-9,0, -5,9) ^d	-9,8 (-11,2, -8,3) ^d
Presión Arterial Sistólica (mmHg)							
Período inicial (promedio)	122,9	123,6	123,8	123,0	131,0	130,6	130,0
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-1,0	-6,6	-7,7	-7,4	-1,2	-5,6	-7,1
Diferencia con el placebo ^b (IC del 95 %)		-5,6 (-7,2, -3,9) ^e	-6,7 (-8,4, -5,0) ^e	-6,4 (-8,0, -4,8) ^e		-4,4 (-6,7, -2,1) ^e	-5,9 (-8,3, -3,6) ^e
Presión Arterial Diastólica (mmHg)							
Período inicial (promedio)	79,6	79,3	79,9	79,3	79,4	80,2	79,7
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-0,8	-4,9	-5,0	-4,5	-0,3	-2,1	-2,9
Diferencia con el placebo ^b (IC del 95 %)		-4,1 (-5,2, -3,0) ^e	-4,2 (-5,3, -3,0) ^e	-3,7 (-4,8, -2,7) ^e		-1,8 (-3,3, -0,4) ^e	-2,7 (-4,2, -1,2) ^e
Pulsaciones (latidos por minuto)							
Período inicial (promedio)	72,9	72,4	71,8	72,4	74,8	75,9	75,6
Cambio con respecto al valor inicial ^f	0,1	0,6	2,3	2,6	-0,5	0,6	1,0
Diferencia con el placebo ^f (IC del 95 %)		0,5 (-0,5, 1,5) ^e	2,2 (1,2, 3,2) ^e	2,5 (1,5, 3,4) ^e		1,2 (-0,1, 2,5) ^e	1,5 (0,2, 2,8) ^e
Colesterol total (mg/dl)							
Período inicial (promedio)	187,5	187,1	190,6	187,5	174,9	173,9	167,0
% de cambio con respecto al valor inicial ^b	-1,8	-3,8	-4,4	-6,3	2,8	-2,8	-1,0
Diferencia relativa con el placebo ^b (IC del 95 %)		-2,1 (-4,5, 0,4) ^{c,e}	-2,7 (-5,1, -0,2) ^{c,e}	-4,6 (-6,8, -2,2) ^{c,e}		-5,5 (-8,7, -2,2) ^{c,e}	-3,8 (-7,1, -0,3) ^{c,e}

Inyección de ZEPBOUND™ (tirzepatida), para uso subcutáneo

ZEP-0001-USPI-20231108

Tabla 4: Cambios en los Parámetros Antropométricos y Cardiometabólicos en la Semana 72 en los Estudios 1 y 2 (cont.)

	Estudio 1				Estudio 2		
	Placebo N = 643	ZEPBOUND 5 mg N = 630	ZEPBOUND 10 mg N = 636	ZEPBOUND 15 mg N = 630	Placebo N = 315	ZEPBOUND 10 mg N = 312	ZEPBOUND 15 mg N = 311
Colesterol LDL (mg/dl)							
Período inicial (promedio)	109,4	108,7	112,3	109,3	92,4	90,5	85,7
% de cambio con respecto al valor inicial ^b	-1,7	-4,6	-5,6	-7,1	7,4	1,8	4,1
Diferencia relativa con el placebo ^b (IC del 95 %)		-2,9 (-6,6, 0,9) ^{c,e}	-4,0 (-7,5, -0,5) ^{c,e}	-5,5 (-8,9, -2,0) ^{c,e}		-5,2 (-10,1, 0,1) ^{c,e}	-3,0 (-8,4, 2,6) ^{c,e}
HDL (mg/dl)							
Período inicial (promedio)	46,6	47,6	47,6	47,6	42,7	43,8	42,2
% de cambio con respecto al valor inicial ^b	-0,7	6,9	9,2	8,0	0,2	8,2	9,7
Diferencia relativa con el placebo ^b (IC del 95 %)		7,7 (4,6, 10,8) ^{c,e}	9,9 (6,7, 13,2) ^{c,e}	8,7 (5,7, 11,8) ^{c,e}		8,0 (4,2, 11,8) ^{c,e}	9,5 (5,6, 13,5) ^{c,e}
No HDL (mg/dl)							
Período inicial (promedio)	138,3	137,0	140,4	137,5	129,6	127,2	121,9
% de cambio con respecto al valor inicial ^b	-2,3	-8,0	-9,4	-11,7	3,7	-6,6	-5,2
Diferencia relativa con el placebo ^b (IC del 95 %)		-5,8 (-8,9, -2,6) ^{c,e}	-7,2 (-10,3, -4,1) ^{c,e}	-9,6 (-12,4, -6,6) ^{c,e}		-9,9 (-14,1, -5,6) ^{c,e}	-8,5 (-12,9, -4,0) ^{c,e}
Triglicéridos (mg/dl)							
Período inicial (promedio)	130,8	128,7	125,7	128,1	165,0	158,8	158,5
% de cambio con respecto al valor inicial ^b	-5,6	-21,2	-23,8	-29,1	-3,3	-27,1	-27,3
Diferencia relativa con el placebo ^b (IC del 95 %)		-16,5 (-21,2, -11,4) ^{c,e}	-19,3 (-23,9, -14,4) ^{c,e}	-24,9 (-29,1, -20,4) ^{c,e}		-24,6 (-30,0, -18,7) ^{c,e}	-24,8 (-30,3, -18,9) ^{c,e}
HbA1c (%)							
Período inicial (promedio)	5,6	5,6	5,5	5,6	8,0	8,0	8,1
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-0,1	-0,4	-0,4	-0,4	-0,5	-2,1	-2,1
Diferencia con el placebo ^b (IC del 95 %)		-0,3 (-0,3, 0,2) ^e	-0,4 (-0,4, -0,3) ^e	-0,4 (-0,4, -0,3) ^e		-1,6 (-1,7, -1,4) ^d	-1,6 (-1,8, -1,4) ^d

Abreviaturas: ANCOVA = análisis de covarianza; IC = intervalo de confianza; N = cantidad de pacientes asignados aleatoriamente al medicamento del estudio.

- ^a La población con intención de tratar incluye a todos los pacientes asignados de manera aleatoria. Los valores que faltaban se imputaron mediante un enfoque híbrido utilizando los abandonos del mismo grupo de tratamiento (si los datos que faltaban no se debían al COVID-19) o utilizando los datos que no faltaban asumiendo que eran faltantes al azar (para los datos que faltaban solamente debido al COVID-19).
- ^b Promedio de mínimos cuadrados del ANCOVA ajustado para el valor inicial y otros factores de estratificación.
- ^c Analizado con los datos transformados logaritmicamente.
- ^d Valor p<0,001 (bilateral sin ajustar) para superioridad, tasa de error de tipo I controlado.
- ^e Tasa de error de tipo I no controlado.
- ^f Promedio de mínimos cuadrados del modelo mixto para mediciones repetidas ajustado para el valor inicial y otros factores de estratificación.
- ^g El valor inicial es la media geométrica.

16. PRESENTACIÓN/ ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

ZEPBOUND 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	0002-2506-80
5 mg/0,5 ml	4 plumas de dosis única	0002-2495-80
7,5 mg/0,5 ml	4 plumas de dosis única	0002-2484-80
10 mg/0,5 ml	4 plumas de dosis única	0002-2471-80
12,5 mg/0,5 ml	4 plumas de dosis única	0002-2460-80
15 mg/0,5 ml	4 plumas de dosis única	0002-2457-80

Inyección de ZEPBOUND™ (tirzepatida), para uso subcutáneo

ZEP-0001-USPI-20231108

16.2 Almacenamiento y Manipulación

- Almacene ZEPBOUND en un 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. Si se almacena ZEPBOUND a temperatura ambiente, no se debe volver a colocar en el refrigerador.
- Descarte si no se administra en el plazo de 21 días después de retirarlo del refrigerador.
- No congele ZEPBOUND. No utilice ZEPBOUND si está congelado.
- Almacene ZEPBOUND en la caja original para protegerlo de la luz.

17 INFORMACIÓN PARA ASESORAR AL PACIENTE

Aconseje 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 ZEPBOUND causa tumores de las células C de la tiroides en ratas y que no se ha determinado la pertinencia humana de este hallazgo. Aconseje a los pacientes que informen los síntomas de tumores de la tiroides (p. ej., un bulto en el cuello, ronquera persistente, disfagia o disnea) a su profesional de la salud (*consulte el Recuadro de Advertencia y la sección Advertencias y Precauciones [5.1]*).

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 profesional de la salud si tienen síntomas gastrointestinales persistentes o graves (*consulte la sección Advertencias y Precauciones [5.2]*).

Insuficiencia Renal Aguda

Aconseje a los pacientes tratados con ZEPBOUND 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 (*consulte la sección Advertencias y Precauciones [5.3]*).

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 profesional de la salud para realizar un seguimiento clínico adecuado si se sospecha de enfermedad de la vesícula biliar (*consulte la sección Advertencias y Precauciones [5.4]*).

Pancreatitis Aguda

Informe a los pacientes sobre el riesgo potencial de pancreatitis. Indique a los pacientes que suspendan el tratamiento con ZEPBOUND de inmediato y que contacten a su profesional de la salud si se sospecha de pancreatitis (dolor abdominal agudo que podría extenderse a la espalda y que podría o no estar acompañado de vómitos) (*consulte la sección Advertencias y Precauciones [5.5]*).

Reacciones de Hipersensibilidad

Indique a los pacientes que se han informado reacciones de hipersensibilidad grave durante el uso de tirzepatida. Informe a los pacientes sobre los síntomas de las reacciones de hipersensibilidad e indíqueles que dejen de tomar ZEPBOUND y que busquen asesoramiento médico de inmediato si se presentan dichos síntomas (*consulte la sección Advertencias y Precauciones [5.6]*).

Hipoglucemia

Se debe informar a los pacientes acerca del riesgo de padecer hipoglucemia y enseñarles cuáles son los signos y los síntomas de esta. Aconseje a los pacientes que reciben tratamiento con un secretagogo de insulina o insulina que pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia al usar ZEPBOUND y que informen a su profesional de la salud los signos o síntomas de hipoglucemia (*consulte la sección Advertencias y Precauciones [5.7]*).

Complicaciones de la Retinopatía Diabética

Informe a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que se comuniquen con su profesional de la salud si se experimentan cambios en la visión durante el tratamiento con ZEPBOUND (*consulte la sección Advertencias y Precauciones [5.8]*).

Comportamiento e Ideación Suicida

Recomiende a los pacientes que informen la aparición o el empeoramiento de depresión, pensamientos o comportamientos suicidas o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento. Informe a los pacientes que si experimentan pensamientos o comportamientos suicidas, deben dejar de tomar ZEPBOUND (*consulte la sección Advertencias y Precauciones [5.9]*).

Embarazo

Informe a las pacientes embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconseje a las pacientes que informen a su profesional de la salud en caso de que estén embarazadas o que tengan la intención de concebir durante el tratamiento con ZEPBOUND. Informe a las pacientes que habrá un registro de exposición durante el embarazo que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a ZEPBOUND durante el embarazo (*consulte la sección Uso en Poblaciones Específicas [8.1]*).

Anticoncepción

El uso de ZEPBOUND podría reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales orales. 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 ZEPBOUND (*consulte las secciones Interacciones Farmacológicas [7.2], Uso en Poblaciones Específicas [8.3] y Farmacología Clínica [12.3]*).

Dosis Omitidas

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 reanuden su cronograma de dosificación regular una vez a la semana (*consulte la sección Dosis y Administración [2.3]*).

Comercializado por: Lilly USA, LLC, Indianápolis, IN 46285, USA

Copyright © 2023, Eli Lilly and Company. Todos los derechos reservados.

PP-ZP-US-0369

Inyección de ZEPBOUND™ (tirzepatida), para uso subcutáneo

ZEP-0001-USPI-20231108