VENTA BAJO RECETA SOLUCIÓN INYECTABLE / VÍA SUBCUTÁNEA

# **Lipoless**®

## Tirzepatida

## Composición:

-Cada 0,5 mL de **Lipoless**\* 2,5 contiene: Tirzepatida 2,5 mg; Excipientes c.s. -Cada 0,5 mL de **Lipoless**\* 5 contiene: Tirzepatida 5 mg; Excipientes c.s.

-Cada 0,5 mL de Lipoless® 7,5 contiene: Tirzepatida 7,5 mg; Excipientes c.s.

-Cada 0,5 mL de Lipoless® 10 contiene: Tirzepatida 10 mg; Excipientes c.s. -Cada 0,5 mL de Lipoless® 12.5 contiene: Tirzepatida 12.5 mg; Excipientes c.s.

-Cada 0,5 mL de Lipoless® 15 contiene: Tirzepatida 15 mg; Excipientes c.s.

Mecanismo de Acción: Trzepatida es un agonista de acción prolongada de los receptores CIP y CIP-1. Ambos receptores están presentes en las células endocrinas a y § del páncreas, corazón, vasculatura, células immunitarias (leucocitos), intestino y nifón. Los receptores GIP lambién están presentes en los adipocitos. Además, tanto los receptores GIP como los GLP-1 se expresan en las zonas del cerebro imorantes sara la reculación del aceito.

Tirzepatida es altamente selectiva para los receptores GIP y GLP-1 humanos. Tirzepatida tiene una gran afinidad por los receptores GIP y GLP-1. La actividad de tirzepatida sobre el receptor GIP es similar a la de la hormona GIP nativa. La actividad de tirzepatida sobre el receptor GLP-1 es inferior a la de la hormona GIP-1 nativa.

-Control de la glucemia: Tirzepatida mejora el control glucémico al reducir las concentraciones de glucosa en ayunas y posprandiales en pacientes con diabetes tipo 2 a través de varios mecanismos.

- Regulación del apetito y metabolismo energético: Tirzepatida reduce el peso corporal y la masa grasa corporal. Los mecanismos asociados a la reducción del peso corporal y de la masa grasa corporal implican una disminución de la ingesta de alimentos a través de la regulación del apetito. Los estudios clínicos demuestran que tirzepatida reduce la ingesta de energía y el apetito aumentando la sensación del saceladad y letitud y disminuvendo la sensación de hambre.

-Secreción de insulina: Tirzepatida aumenta la sensibilidad de las células β pancreáticas a la glucosa.

Aumenta la primera y segunda fase de la secreción de insulina de un modo dependiente de la glucosa.

En un estudio de clamp hiperglucémico en pacientes con diabetes tipo 2, se comparó tirzepatida con placebo y con el agonista selectivo del receptor GLP-1 semaglutida 1 mg para la secreción de insulina. Tirzepatida 15 mg aumentó la tasa de secreción de insulina en la primera y en la segunda fase en un 466 % y un 302 % respecto al valor inicial, respectivamente. No hubo cambios en la tasa de secreción de insulina en la orimera y secunda fase para placebo.

«Sensibilidad a la insulina: Tirzepatida mejora la sensibilidad a la insulina. Tirzepatida 15 mg mejoró la sensibilidad a la insulina de todo el cuerpo en un 63 %, medida por el M-valor, una medida de la captación tisular de glucosa utilizando el clamp hiperinsulinémico-euglucémico. El M-valor no se modificó en el caso de placeño.

Tirzepatida reduce el peso corporal en pacientes con obesidad y sobrepeso, y en pacientes con diabetes tipo 2 (independientemente del peso corporal), lo que puede contribuir a mejorar la sensibilidad a la insulina. La reducción de la ingesta de alimentos con tirzepatida contribuye a la pérdida del peso corporal. La reducción del peso corporals edebe principalimente a la reducción del masa grasa.

Concentración de glucagón: Tirzepatida redujo las concentraciones de glucagón en ayunas y
posprandiales de forma dependiente de la glucosa. Tirzepatida 15 mg redujo la concentración de
glucagón en ayunas en un 28 % y el AUC de glucagón después de una comida mixta en un 43 %, en
comparación con ningún cambio con placebo.

 -Vaciado gástrico: Tirzepatida retrasa el vaciado gástrico, lo que puede ralentizar la absorción de glucosa después de las comidas y puede tener un efecto beneficioso sobre la glucemia posprandial. El retraso del vaciado dástrico inducido por tirzepatida disminuye con el tiempo.

## Eficacia clínica y seguridad

Efectos farmacodinámicos

-Diabetes mellitus (po 2 La seguridad y la eficacia de tirzepadida se seruluaron en ninco ensayos globales bases a aleutorizado por 2 La trabedos 2 en 19 (pue evaluaron en cinno ensayos globales bases a destorizado participado en 19 (19 de 19 d

-Efecto sobre la composición corporal: Los cambios en la composición corporal se evaluaron en un subestudio de SURMOUNT-1 mediante absorcionnetria de rayos X de energía dual (DEXA). Los resultados de la evaluación DEXA mostraron que el tratamiento con tirzepatida se acompaño de una nayor reducción de la masa grasa que de la masa comporta magra, o que conduja a una mejora de la composición corporal en comparación con el placebo al cabo de 72 semanas. Además, esta reducción de la masa grasa botal se acompaño de una reducción de la grasa visceral: Estos resultados sugieren que la major parte de la pérdida de pese total flue atributiba le a una reducción del testido adiposo, incluida la la major parte de la pérdida de pese total flue atributiba el una reducción del testido adiposo, incluida la

Mejora de la funcionalidad fisica: Los pacientes con obesidad o sobrepeso sin diabetes que recibieron tirzepatida mostraron pequeñas mejoras en la calidad de vida relacionada con la salud, incluida la funcionalidad física

En los pacientes tratados con tirzepatida, las mejoras fueron mayores que en los que recibieron placebo. La calidad de vida reliacionada con la salud se evaluó mediante el cuestionario genérico Short Form-36v2 Health Survey Acute Version (SF-36v2).

-Evaluación cardiovascular. Se evaluó el riesgo cardiovascular (CV) mediante un meta-análisis de pacientes con al menos un acontecimiento adverso cardiovascular grave confirmada la adjudicación (MACE, por sus siglas en inglés).

La variable compuesta de MACE-4 incluía muerte CV, infarto de miccardo no mortal, ictus no mortal un hospitalización por angina inestable. En un meba-nafísis principal de los estudios de registro fase 2 y 3 en pacientes con diabetes (po 2, un total de 116 pacientes (tirzepatida: 60 [n = 4 410]; todos los comparadores: 56 [n = 2 169]) experimentaron al menos un MACE-4 confirmada la adjudicación: los resultados mostraron que tirzepatida no se asoció con un aumento del riesgo de acontecimientos CV en comparación con los comparadores agrupados (FIR, CS); 15; CS, 26 1, 26, Sel levia ca boto un análisis adicional específico para el estudio SURPASS-4, que incluyó a pacientes con enfermedad CV establecida. Un total de 109 pacientes (tirzepatida 7 [n = 995]; insulina glargina; 62 [n = 1 000]) experimentaron al menos un MACE-4 confirmada la adjudicación: Los resultados mostraron que tirzepatida no se asoció con un amento del riesgo de caontecimientos CV en comparación con la insulina glargina (FIR; 0.74; CI; 0.51 a 1,08). Además, se realizó un análisis del estudio SURMOUNT 1, un total de 140 pacientes (tirzepatida 2 § n = 1 895]; pecebos 5 [n = 640] pecepimentaron al menos un MACE confirmado por adjudicación: la tasa de eventos fue similar en los grupos placebo y tirzepatida Smy 10 ma, No hubon inquía nacionecimiento en el quodo de 15 m del tergandida.

They vin in vinicuo impliant accinication being upon to my gere acquainat.

Presión arterial: En los estudios lisea 3 controlados con placebo en pacientes con DMT2, el tratamiento con tirzepatida produjo una disminución media de la presión arterial sistólica y diastólica de 6 a 9 mml hgy de 3 a 4 mmly, respectivamente. En los pacientes tratados con placebo se produjo una disminución media de 2 mmly tanto de la presión arterial sistólica como de la diastólica. En el estudio fase 3 controlado con placebo de 72 semanas de duración en pacientes con obesidad o sobrepeso sin DMT2, el tratamiento con tirzepatida produjo una disminución media de la presión arterial sistólica de 1 mmly de 5 a 6 mmly, respectivamente. En los pacientes tratados con placebo se produjo una disminución media de la presión arterial sistólica valente.

## Otra información

-Glucemia en ajvunas: En los ensayos SURPASS-1 a -5, el tratamiento con tirzepatida dio lugar a reducciones significativas de la GSA respecto al valor inicial (los cambios desde el valor inicial hasta la variable primar la teuro de -2, 4 monilo -3,8 mmoll). Se pueden observar reducciones significativas de la GSA lan pronto como a las 2 semanas desde el inicio. Se observó una mejora adicional en la GSA hasta las 42/semanas ve semantivos a lotarno del advintir de mavor furiardino fil 14 semanas.

inasa las-z-semianas y armiantura circulgi deresulario territori ordinario di calculario del semiano.

Cificosa posprandiali: En los ensayos SURPASS-1 a 5, el tratamiento con tirzepatida dio lugar a reducciones significativas en la glucosa posprandial media a las 2 horas (media de las 3 comidas principales del dia) respecto al valor inicial (los cambios desde valores iniciales al momento de evaluación del avriable primaria lucron de 3.3 smmolli a -4.85 mmolli).

- Triglicéridos: En los ensayos SURPASS-1 a - 5, tirzepatida 5 mg, 10 mg y 15 mg dieron lugar a una reducción de los triglicéridos séricos del 15-19 %, 18-27 % y 21-25 % respectivamente. En el ensayo de 40 semans frente a semaduídia 1 mg, tirzepatida 5 mg, 10 mg y 15 mg dieron lugar a

En el ensayio e 4 u se manais meme a semagiunda i mg, irzepatuad a mg, ir umg y i o mg oleron lugar a una reducción de los niveles de triglicerios sericos del 19 %, 24 % y 25 %, respectivamente, en comparación con una reducción del 12% con semaglutida 1 mg.

En el estudio fase 3 controlado con placebo de 72 semanas de duración en pacientes con obesidad o sobrepeos sin DMT2, el tratamiento con litzepatida 5 mg, 10 mg y 15 mg produjo una reducción del 24 %, 27 % y 31 % en los niveles séricos de triglicéridos, respectivamente, en comparación con la reducción del 6% con placebo.

"Proporción de pacientes que alcanzaron una HbA1c<5,7 % sin hipoglucemia clinicamente significativa: En los 4 estudios en los que irrapetida no se combinó con insulha abasal (SuRPASS-13 - 4), entre el 39, 6 % y el 100 % de los pacientes que alcanzaron una glucenia normal de HbA1c<5,7 % (53 #monificativa: In a la visita del objetivo principal con el tratamiento de tirzepatida, lo hicieron sin hipoglucemia clinicamente significativa. En el estudio SURPASS-5, el 85,9 % de los pacientes tradados con tirzepatida que alcanzaron una HbA1c<5,7% (539 mmol/mol) lo hicieron sin hipoglucemia clinicamente significativa. Poblaciones especiales

La eficacia de litrapatida para el tratamiento de la DMT2 no se vio afectada por la edad, el sexo, la raza, la ethia o la región, el IMC al inicio del ensayo, la HbA1 c, la duración de la diabetes ni el nivel de deterioro de la función renal. La eficacia de lirzepatida para el control del peso no se vio afectada por la edad, sexo, raza, etnia, la reción. IMC inicial ni la presencia o ausencia de prediabetes.

-Población pediátrica: La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con tirzepatida en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y en el control del peso.

Farmacocinética: Tirzepatida consta de 39 aminoácidos y tiene una fracción de diácido graso C20 adherida lo que permite la unión a la albúmina y prolonga la semiyida

Alsoración: La concentración máxima de l'izcapatida se alicanza entre 8 y 72 horas después de la dosis. La exposición en estado estacionario se a claraza entre 8 y 72 horas después de la dosis. La exposición el irrepatida aumenta de forma proporcional la dosis. Se logró una exposición similar con la administración subcutánea de tirzepatida en el abdomen, el muslo o el brazo. La biodisponibilidad absolutá de tirzepatida subcutánea fue fel 80 %.

-Distribución: El volumen aparente de distribución medio en estado estacionario de tirzepatida tras la administración subcutánea en pacientes con diabetes tipo 2 es de aproximadamente 10,3 l y 9,7 l en pacientes con obesidad. Tirzepatida está altamente unida a albúmina en obasra 498 %1.

pacientes corriores de la mize para la manera una a a munima en piastria (39 %).

—Biotransformación: Tirzepatida se metaboliza por escisión proteolítica de la espina dorsal del péptido, beta-oxidación de la fracción de diácido graso de C20 e hidrólisis de amida.

«Eliminación: El aclaramiento aperente medio poblacional de litrapatida es aproximadamente de 0.061 hi con una semivida de eliminación de aproximadamente 5 días, lo que permite una administración semanal. Tirzepatida se elimina por el metabolismo. Las principates vias de excreción de los metabolitos de litrapatida son la orina y las heces. No se observa tirzepatida intacta en la orina ni en las heces. Poblaciones especiales

-Edad, sevo, raza, etnia, peso corporal: La edad, el sevo, la raza, la etnia o el peso corporal no tienen un efecto clinicamente relevante sobre la farmacocinética (PK, por sus siglas en inglés) de tirzepatida. En base a un análisis de PK poblacional, la exposición de tirzepatida aumenta con la disminución del peso corporal; sin embargo, el efecto del peso corporal sobre la PK de tirzepatida no parece ser clinicamente relevante.

-Insuficiencia renal: La insuficiencia renal no afecta a la PK de lizzepatida. La PK de tirzepatida tras una incia de 5 mgs e vaulú en pacientes con differentes grados de insuficiencia renal (leve, moderada, grave, enfermedad renal en fase terminal) en comparación con sujeitos con función renal normal y no se observaron diferencias clinicamente relevantes. Esto también se demostró en pacientes con diabetes mellius fun o ej unsuficiencia renal en base a los datos de los persavos diferios.

-Insuficiencia hepática: La insuficiencia hepática no afecta a la PK de tirzepatida. Se evaluó la PK de tirzepatida tras una dosis única de 5 mg en pacientes con diferentes grados de insuficiencia hepática (leve, moderada, grave) en comparación con sujetos con función hepática normal y no se observaron diferencias clinicamente relevantes.

-Población pediátrica: Tirzepatida no se ha estudiado en pacientes pediátricos.

## Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas o genotoxicidad.

estudios convencionales se airmacología de segundad, toxicidad a dosis repetidas o genotioxicidad. Se realizá un estudio de carcinogenidad de 2 años con tirzepatida en ratas macho y hembra a dosis de 0,150,059 1,5 mg/kg (0,12,0.36) y 1,02 veces la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) basada en el AUC) administrada por inyección subcutánea dos veces por semana. Tirzepatida provocó un aumento de los tumores de células C del tiroides (adenomas y carcinomas) en todas las dosis en comparación con los controles. Se desconoce la relevancia en humanos de estos hallazoos.

En un estudio de carcinogenicidad de 6 meses en ratones transgénicos rasH2, tirzepatida a dosis de 1, 3 y 10 mg/kg, administrada por inyección subcutánea dos veces por semana, no produjo un aumento de la incidencia de hiberotlasia o necolosia de debluas C del tiroides a ninouna dosis.

Inducativa terriper piace o interportacione con terriper de la migraniciosa. Los estudios en animales con tirreparatida no indicaron efectos perjudiciales directos respecto a la fertilidad. En estudios de reproducción animal, tirzepatida causó reducciones del crecimiento fetal y anormalidades fetales en exposiciones por debajo de la MRHD basada en el AUC. Se observó un aumento de la incidencia de malformaciones externas, viscerales y esqueléticas y variaciones en el desarrollo visceral y esqueléticos en ratas. Se observaron reducciones del crecimiento fetal en ratas y conciso. Todos los efectos sobre el desarrollo se produtieron a desia materno-doixias.

Indicaciones: \*Diabetes mellitus tipo 2: Tirzepatida está indicada para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 no suficientemente controlada, asociado a dieta vejercicio:

-En monoterapia cuando metformina no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicaciones.

## -Añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

"Control del peso: Tirzepatida está indicada como complemento a una dieta baja en calorías y a un aumento de la actividad física para el control del peso, incluida la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos con un Índice de Masa Corporal (IMC) inicial de: ~30 ko/m2 (obesidad) o

≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso (por ejemplo, hipertensión, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño, enfermedad cardiovascular, prediabetes o diabetes mellitus tipo 2).</p>

Posologia: Via subcutánea. La dosis inicial es de 2,5 mg de tirzepatida una vez por semana. Después de 4 semanas, se debe aumentar la dosis a 5 mg una vez a la semana. Si es necesario, se puede aumentar la dosis en incrementos de 2,5 mg después de un minimo de 4 semans con la dosis a chuica Las dosis de mantenimiento recomendadas son 5 mg, 10 mg v 15 mg. La dosis máxima es 15 mg una vez a la semana. Canado tirzepatida se a riada de un tratamiento previo com metformira y lo inhibitores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLTZI, por sus siglas en inglés), se puede mantener la dosis actual de mediornia y/o SGLTZI. Cuando tirzepatida se a riada e a un tratamiento previo con sulfonilurea y/o insulina, se puede considerar una reducción de la dosis de sulfonilura ca unsulina para reducir el riesgo de hipoglucomia. Es necesario realizar autocontroles de la glucemia para equica el riesgo de hipoglucomia. Es necesario realizar autocontroles de la glucemia para ejustar la dosis de sulfonilurea e insulina. Se recomienda una reducción gradual del a dosis de insulina.

-Dosis olvidadas: Si se olvida una dosis, ésta se debe administrar tan pronto como sea posible dentro de los 4 días siguientes a la dosis olvidada. Si han transcurrido más de 4 días, se debe omitir la dosis olvidada y la siguiente dosis se debe administrar de forma habitual en el dia programado. En ambos casos, los nacientes pueden confluyar con su dosis semanal programada.

-Cambio del día de administración: El día de administración semanal puede cambiarse si es necesario, siempre que el tiempo entre dos dosis sea de al menos 3 días.

## Poblaciones especiales

-Edad avanzada, sexo, raza, etnia o peso corporal: No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad, el sexo, la raza, la etnia o el peso corporal. Solo se dispone de datos muy limitados en pacientes de > 85 años de edad

-Insuficiencia renal: No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo la enfermedad renal en fase terminal (ESRD, por sus siglas en inglés). La experiencia con el uso de tirzepatida en pacientes con insuficiencia renal grave y ESRD es limitada. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con firzepatida.

-Insuficiencia hepática: No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. La experiencia con el uso de tirzepatida en pacientes con insuficiencia hepática grave es limitada. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con tirzenatida.

Población pediátrica: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de tirzepatida en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

## Modo de Uso:

## \*Información para el usuario antes de la aplicación

-Tirzepatida se debe inyectar solamente por vía subcutánea en el abdomen, muslo o parte superior del brazo.

-Las zonas de inyección se deben rotar con cada dosis, para minimizar las molestias. Si el paciente también se inyecta insulina, se debe inyectar tirzepatida en una zona de inyección diferente.

-La dosis puede ser administrada en cualquier momento del dia, con o sin comida.
-Antes de comenzar el proceso de inyección, se deben lavar bien las manos para evitar la contaminación.
"Cómo inyectar Lipoless jeringa precargada:

Seguir exactamente las instrucciones de administración de Lipoless indicadas por el médico. Antes de empezar a usar Lipoless, se debe leer siempre atentamente las "Instrucciones de uso" y consultar al médico, enfermero o farmacéutico si no se está seuror de cómo invectar este producto correctamente. Lipoless se inyecta bajo la piel (inyección subcutánea) en el abbomen, en el muslo, o en la parte superior del brazo. Es posible que se necesite la ayuda de otra persona si se va a inyectar en la parte superior del brazo. No se debe inyectar esta producto directamente en una vena, ya que cambiaria su acción. Se puede inyectar en la misma zona del cuerpo cada semana. Pero en este caso, hay que asegurar de legir dentro de la misma zona del cuerpo cada semana. Pero en este caso, hay que asegurar de legir dentro de la misma zona diferentes sitios de inyección. Si también se inyecta insulina, se debe elegir un sitio de inyección diferente para esa inyección. En caso de que el paciente presente deficiencias visuales, necestiar avuda de alquien para realizar su inyección.

## \*Instrucciones de uso:

1. En primer lugar, lavarse las manos con agua y jabón.

Colocarse en una posición cómoda para la inyección. Se recomienda en posición de pie o sentada.
 Comprobar que el contenido de la jeringa tenga un aspecto transparente e incoloro. No utilizar si está

congelado, turbio o tiene partículas.

4. Antes de poner la inyección, limpiar la piel de la zona donde se va a inyectar con una torunda de

 Antes de poner la inyección, limpiar la piel de la zona donde se va a inyectar con una torunda d algodón o gasa, humedecidos con alcohol.

## Retirar la tapa protectora de la aguja.

Pellizcar y sujetar suavemente un pliegue de piel donde se va a inyectar e insertar la aguja por completo.

 Presionar lentamente el vástago e inyectar todo el contenido de la jeringa, de manera a recibir la dosis indicada.

 Después de la inyección, la aguja debe permanecer bajo la piel durante 5 a 10 segundos para asegurarse de que se recibe la dosis completa.

 Extraer la aguja de la piel cuidadosamente sin soltar el vástago. Soltar la piel de la zona de inyección.
 Si se observa un poco de sangre en el lugar de la inyección, se puede presionar con un algodón o qasa durante lo Secundos. No frotar.

gasa un arte l'osegunuos. Nortous. 17. Desechar la jeringa utilizada y la tapa de la aguja, immediatamente después de cada inyección en un recipiente de materiales punzocortantes o en una botella de plástico de uso doméstico. No se debe volver a coloca fa tapa de la aquia en la ierina utilizada.

Nota: No compartir ni reutilizar la jeringa. El producto está destinado para el uso de una sola persona.
\*Información sobre la jeringa precargada:

Es importante verificar la fecha de vencimiento y la dosis de la jeringa precargada para confirmar que contiene la dosis correcta, de acuerdo a lo indicado por el médico tratante.

-Precauciones especiales de conservación: Conservar en la heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

-rivectudiones especiales de conservación. Conserval en la neladera (entre 2°C y o°C), no congenal.
 -incompatibilidades: En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con etros.

-Eliminación: Se debe desechar la jeringa (junto con la aguja) después de ser utilizada, en un recipiente para objetos cortopunzantes, y de acuerdo con la normativa local.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula

#### Reacciones Adversas:

## Resumen del perfil de seguridad

En los 9 estudios fase 3 completados, 7 702 pacientes fueron expuestos a tizzepatida sola o en combinación con dros medicamentos hipoglucemiantes. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron trastomos gastrointestinales, incluyendo náuseas (muy frecuentes), diarrea (muy frecuente), esteribiliento ficencente) y vámitos (frecuentes). En gerenal, estas reacciones fueron en su mayoría de intensidad leve o moderada y se produjeron con mayor frecuencia durante el aumento del adosis vi diaminuveron con el tiemno.

## Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con los estudios clínicos se enumeran a continuación según la clasificación por órganos y sistemas y en orden de incidencia decreciente (muy frecuente: ≥ 1/10; frecuentes: ≥ 1/100 a < 1/100; racuentes: ≥ 1/1

Tabla Reacciones adversas				
Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones de hipersensibilidad		Reacción anafiláctica", angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia <sup>1*</sup> cuando se usa con sulfonilurea o insulina	Hipoglucemia <sup>**</sup> cuando se usa con metformina y SGLT2i, disminución del apetito <sup>†</sup>	Hipoglucemia <sup>1*</sup> cuando se usa con metformina, disminución del peso <sup>1</sup>	
Trastornos del sistema nervioso		Mareos <sup>2</sup>		
Trastomos vasculares		Hipotensión <sup>2</sup>		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, diarrea	Dolor abdominal, vómitos, dispepsia, estrefilmiento, distensión abdominal, eructos, flatulencia, enfermedad por reflujo gastroesofágico	Colelitiasis, colecistitis, pancreatitis aguda	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Pérdida de cabello <sup>2</sup>		
Trastornos generales y alteraciones en la zona de administración		Fatiga <sup>†</sup> , reacciones en la zona de inyección	Dolor en la zona de inyección	
Exploraciones complementarias		Aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la lipasa, aumento de la amilasa	Aumento de la calcitonina en sangre	

Procedente de informes post-comercializaci
El término hipoglucemia se define abaio

El termino hipoglucemia se define abajo.
Fatiga incluve los términos fatiga, astenia, malestar y letargo.

Reacción adversa que solo aplica a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

<sup>2</sup> Reacción adversa que aplica principalmente a pacientes con sobrepeso u obesidad, con o sin DMT2.

## Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

cuando se añadió tirzepatida a insulina basal.

-Reacciones de hipersensibilidad: Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con tirzepatida en el conjunto de ensayos de DMT2 controlados con placebo, a veces graves (por ejemplo, urticaria y eczema); se notificaron reacciones de hipersensibilidad en el 3,2 % de los pacientes tratados con tirzepatida en comparación con el 1,7 % de los pacientes tratados con placebo.

Se han notificado casos de reacción anafiláctica y angioedema en raras ocasiones con el uso de tirzepatida una vez comercializado.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con tirzepatida en el conjunto de ensayos controlados con placebo en pacientas con IRCO ≥ 27 kg/m² con os in DMT2, en ocasiones graves (por ejemplo, erupción cutánea y dematilist); se notificaron reacciones de hipersensibilidad en el 5,0 % de los pacientes tratados con tirzepatida en comparación con el 23 % de los pacientes tratados con placebo. -Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellius tipo 2: La hipoglucemia clinicamente significativa (glucosa en sanger < 3,0 mmoll (c 45 md/gl) o hipoglucemia grave (que requiere la asistència de otra persona) se produjo en el 10 al 14 % de los pacientes (0,14 a 0,16 episodios/paciente-año) cuando se ariadó tirzepatida a sulfonitura y en el 14 al 19 % de los pacientes (0,3 a 0,04 episodios/spaciente-año)

Cuando se utilizó tirzepatida en monoterapia o cuando se añadió a otros medicamentos antidiabéticos orales, la tasa de hipoglucemia clínicamente significativa fue de hasta 0.04 episodios/paciente-año.

En los estudios clínicos fase 3, 10 pacientes (0,2 %) notificaron 12 episodios de hipoglucemia grave. De estos 10 pacientes, 5 (0,1 %) estaban en tratamiento con insulina glargina o sulfonilurea y notificaron reinsrdir

-Reacciones adversas gastrointestinales: En los estudios fase 3 de DMT2 controlades con placebo, los trastomos gastrointestinales aumentaron de forma dependiente de la dosis para litzepatida 5 mg (37,1 %), 10 mg (39,8 %) y 15 mg (43,8 %) en comparación con placebo (20,4 %), Para litzepatida 5 mg, 10 mg y 15 mg frente al placebo, se produjeron náuseas en el 12,2 %, 15,4 % y 18,3 % frente al 4,3 % y diarea en el 11,8 %, 13,3 % y 16 %, Frente al 8,9 %, Los acontecimientos pastrointestinales (benon en su mayoria de gravedad leve (74 %) o moderada (23,3 %), La incidencia de náuseas, vómitos y diarea fue mayor durante le periodo de aumento de la dosbi vi diarniuvo con el tiernos.

Un mayor número de pacientes en los grupos de tirzepatida 5 mg (3,0 %), 10 mg (5,4 %) y 15 mg (6,6 %), en comparación con el grupo de placebo (0,4 %), interrumpieron de forma permanente el tratamiento debido al acontecimiento activintestinal.

En los estudios fase 3 controlados con placebo en pacientes con IMC ≥ 27 kg/m² con o sin DMT2, los trastomos gastrointestinales aumentaron para litrepatida 5 mg (51,3 %), 10 mg (55,5 %) y 15 mg (55,6 %) en comparación con placebo (28,5 %). Se produjeron náuseas en el 22,1 %, 28,8 % y 27,9 % frente al 8,3 % y diarrea en el 16,9 %, 19,3 % y 21,7 % frente al 8,0 % para tirzepatida 5 mg, 10 mg y 15 mg respectivamente frente a placebo. Los reacciones adversas gastrointestinales fueron en su mayoria de gravedad leve (63 %) o moderada (32,6 %). La incidencia de náuseas, vómitos y diarrea fue mayor durante le período de aumento de la dossi v disminuvo do nel litemo.

Un mayor número de pacientes en los grupos de tirzepatida 5 mg (2,0 %), 10 mg (4,5 %) y 15 mg (4,3 %), en comparación con el grupo placebo (0,5 %), interrumpieron de forma permanente el tratamiento debido al acontecimiento pastrointestinal

-Acontecimientos relacionados con la vesícula billar. En el conjunto de estudios fase 3 controlados con placebo en pacientes con IMC ≥ 27 kg/m² con o sin DMT2, la incidencia global de colecistitis y colecistitis aquad fue del 0.5 % v 0 % cara los pacientes tratados con tirzenentida v placebo, respectivamento

En el conjunto de estudios fase 3 controlados con placebo en pacientes con IMC ≥ 27 kg/m2 con o sin DMT2, se notificó enfermedad aguda de la vesicula biliar en el 1,6 % de los pacientes tratados con tirzepatida y en el 1,0 % de los tratados con placebo. Estos episodios agudos de vesicula biliar se asociaron positivamente con la reducción de peso.

-Immunogenicidad: Se evaluó la presencia de anticuerpos antifármaco (ADA, por sus siglas en inglés) en 5.025 pacientes tratados con tirzepatida en los ensayos clínicos fase 3 de DMT2. De ellos, el 51,1 % desarrollaron ADAs emergentes con el tratamiento (TE ADAs) durante el periodo con tratamiento. En el 38.3 % de los pacientes evaluados. los TE ADAs fueron persistentes (ADAs orseentes en un

periodo de 16 semanas o más). El 1,9 % y el 2,1 % presentaron anticuerpos neutralizantes contra la actividad de tirzepatida en los receptores del pidepitolis o insulinorárojico dependiente de la glucosa (GIP) y del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), respectivamente, y el 0,9 % y el 0,4 % presentaron anticuerpos neutralizantes

contra GIP y GLP-1 fiatilios, respectivamente. No hubo evidencia de un perfil farmacocinético alterado o de un impacto en la eficacia de litrzepatida asociado al desarrollo de ADAs.

En los estudios fase 3 se evalub la presencia de anticuerpos antifarmaco (ADA) en 6 206 pacientes tratados con tirzepatida con un IMC 2 77 kgm² con o sin DMT2. De ellos, el 56,1 % desarrollaron ADAs emergentes con el tratamiento CIP (Jurante le periodo de tratamiento CIP en d4.31 % de los pacientes evaluados, los TE ADAs fueron persistentes (ADAs presentes en un periodo de 16 semanas o más).

evaluados, los TE ADAs fueron persistentes (ADAs presentes en un periodo de 16 semanas o más). E 2.2 %, y el 2.4 % presentano anticuerpos neutridizantes contra la actividad de irrepatida en los receptores del polipéptido insulinotrópico dependiente de la glucosa (GIP) y del péptido similar al glucagón-1 (GIP-1), respectivamente, y el 0,3 % y el 0,3 % presentaron anticuerpos neutralizantes contra GIP y GIP-1 nativos, respectivamente.

-Frecuencia cardiaca: "En los estudios fase 3 controlados con placebo de DMT2, el tratamiento con tirzepatida produjo un aumento medio máximo de la frecuencia cardiaca de 3 a 5 latidos por minuto. En los pacientes tratados con placebo se produjo un aumento medio máximo de la frecuencia cardiaca de 1 latidojen or minuto.

El porcentaje de pacientes que tuvieron un cambio de la frecuencia cardíaca inicial de > 20 lpm durante 2 o más visitas consecutivas fue del 2,1 %, 3,8 % y 2,9 %, para tirzepatida 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente, en comparación con el 2,1 % para placebo.

Se observaron pequeños aumentos medios del intervalo PR con tirzepatida en comparación con placebo (aumento medio de 1,4 a 3,2 ms y disminución media de 1,4 mseg respectivamente). No se observaron diferencias en los acontecimientos emergentes del tratamiento en cuanto a los trastomos de arritmia y de la conducción cardiaca entre tirzepatida 5 mg, 10 mg, 15 mg y placebo (3,8 %, 2,1 %, 3,7 % y 3 % respectivamente).

'Én los estudios (seo 3 controlados con placebo en pacientes con IMC ≥ 27 kg/m² con o sin DMT2, el fusiamento no litrageatata profuju ou aumento medio máximo de la frecuencia cardiaca de 3 da lidios por minuto. El aumento medio máximo de la frecuencia cardiaca de no se pacientes tratados con placebo por minuto. El porcentaje de pacientes se que resentaron un cambio en la frecuencia cardiaca en los pacientes tratados con placebo cardiaca inicial de > 20 lpm durante 2 o más visitas consecutivas fue de 1 latifo y 2,4 % y 3,3 %, para trizepatidá 5 m., lo may y 15 m., respectivamente, en comparación con el 0.7% para placebo.

Se observaron pequeños aumentos medios del intervato PR con tirzepatida y placebo (aumento medio de 0,3 a 1,3 mseg y de 0,6 mseg respectivamente). No se observaron diferencias en los acontecimientos de arritimias y trastomos de la conducción cardiaca emergentes al tratamiento entre tirzepatida 5 mg, 10 m. 15 mor y alacebo (3,9 %, 3,1 %, 3,6 %, v3,3 %, respectivamente).

-Reacciones en la zona de inyección: En los estudios fase 3 controlados con placebo de DMT2, las reacciones en la zona de inyección: En los estudios fase 3 controlados con placebo (0,4 %). En los estudios fase 3 controlados con placebo en pacientes con IMC 2 27 kg/m² con o sis DMT2, las reacciones en el lugar de inyección aumentaron pera tirzepatida (7.2%) en comparación con placebo (1,8 %). En general, en los estudios fase 3, los signos y sintomas más frecuentes de las reacciones en el zona de inyección turren entema y punto. La gravedad máxima de las reacciones en la zona de inyección de los pacientes fue leve (91 %) o moderada (9 %). Ninguna reacción en la zona de inyección fue los pacientes fue leve (91 %) o moderada (9 %). Ninguna reacción en la zona de inyección fue los pacientes fue leve (91 %) o moderada (9 %). Ninguna reacción en la zona de inyección fue los pacientes fue leve (91 %) o moderada (9 %). Ninguna reacción en la zona de inyección fue los pacientes fue leve (91 %) o moderada (9 %). Ninguna reacción en la zona de inyección fue pacientes fue leve (91 %) o moderada (9 %).

-Énzimas pancreáticas: En los estudios fase 3 controlados con placebo de DMT2, el tratamiento con tizzepatida dio lugar a un aumento medio de la amiliasa pancreática del 33 % al 38 % respecto al valor inicial y de la lipasa del 31 % al 42 %. Los pacientes tratados con placebo experimentaron un aumento de la amiliasa del 4 % respecto al valor inicial y no se observaron cambios en la lipasa.

En los estudios fase 3 controlados con placebo en pacientes con IMC ≥ 27 kg/m2 con o sin DMT2, el tratamiento con tirzepatida produjo aumentos medios de la amiliasa pancreatica del 20 % al 24 % y de la lipasa del 29 % al 35 % respecto al valor inicial. Los pacientes tratados con placebo experimentaron un aumento de la amiliasa del 3,8 % y de la lipasa del 5,3 % respecto al valor inicial. Notificación de sospechas de reacciones adversas

Notificación de Sospechas de Reacciones adversas: Ante la sospecha o aparición de Reacciones Adversas es obligation notificar a farmacovigilanda@eltious.com.py para Laboratorió de Productos Éticos o a farmacovigilanda@dinavisa.gov.py para la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitario.

## Precauciones y Advertencias:

Pancreatitis aguda
Tirzepatida no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis y se debe utilizar con
precaución en estos pacientes. Se ha notificado pancreatitis aguda en pacientes tratados con

Se debe informar a los pacientes de los sintonas de pancreatifis aguda. Ante la sospecha de pancreatifis, se debe interrumpir la administración de tirzepatida. Si se confirma el diagnóstico de pancreatifis, no se debe reanudar la administración de tirzepatida. En ausencia de otros signos y sintomas de pancreatifis aguda, als elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatifis aguda.

## Hipoglucemia

Los pacientes que reciben tirzepatida en combinación con un secretagogo de insulina (por ejemplo, una sulfoniturea) o insulina pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia se puede disminuir reduciendo la dosis del secretagogo de insulina o de la insulina.

Flechos nastrointestimates

Tirzepatia se ha asociado a reacciones adversas gastrointestinales, que incluyen náuseas, vómitos y diarrea. Estas reacciones adversas pueden conducir a la destinidación, que podrá leivar a un detenior dela función renal, incluyendo la insuficiencia renal aguda. Se debe informar a los pacientes tratados con tirzepatida sobre el riesgo potencial de deshidratación debido a las reacciones adversas apstrointestinales y tomar precauciones para evitar la depición del fujidos y alteraciones de electrolitos. Esto se debe tener especialmente en cuenta en personas de edad avanzada, que pueden ser más suscorbibes a estas comolicaciones.

## Enfermedad gastrointestinal grave

Tirzepatida no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluyendo gastroparesia grave, ysé debe utilizar con precaución en estos pacientes.

Retinopatia diabética

Tirzepatida no se ha estudiado en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa que requiera un tratamiento agudo, retinopatía diabética proliferativa o edema macular diabético, y se debe utilizar con precaución en estos pacientes con una monitorización adecuada.

Uso durante el embarazo y la lactancia

-Embarazo: No hay datos o son limitados relativos al uso de tirzepatida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se recomienda el uso de tirzepatida durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticoncentivos.

-Lactancia: Se desconoce si tirzepatida se excreta en la leche matema. No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes. Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o bien interrumpir/abstenerse del tratamiento con tirzepatida, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Se desconoce el efecto de tirzepatida sobre la fertilidad en humanos. Los estudios realizados en animales con tirzepatida no indicaron efectos perjudiciales directos respecto a la fertilidad. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La influencia de tirzepatida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Cuando se utilice dirzepatida en combinación con una sulfonilurea o una insulina, se debe advertir a bracientes que tomen precauciones para evitar una hipoglucemán mientras conduceny utilizar máquinas.

Restricciones de Uso: Este producto se debe administrar con restricción en pacientes con antecedentes de insuficiencia renal y hepática, gastroparesia, trastornos electrolíticos, pancreatitis aguda, colecistitis, retinopatia diabética.

Interacciones: Tirzepatida retrasa el vaciado gástrico, y liene el potencial de afectar a la tasa de absorción de medicamentos administrados de forma concomitante por via oral. Este efecto, que se traduce en una disminución de la Cmax y un retraso de la tmax, es más pronunciado en el momento del inicio del tratamiento con tirzepatida. En base a los resultados de un estudio con paracetamol que utilizó como medicamento modelo para evaluar el fecto de tirzepatida en el vaciado gástrico, no se espera que se requieran ajustes de dosis para la mayoría de los medicamentos orales administrados de forma concomitante. Sin embargo, se recomienda vigilar a los posientes que tonam enteciamentos orales con un margen terapéutico estrecho (por ejemplo, varánria, digoxina), especialmente en el momento del inicio del tratamiento ou tirzepatida vi tras el aumento de la dosis.

Se debe considerar también el riesgo de un retraso del efecto para los medicamentos orales en los que es importante un inicio rápido del efecto.

-Paracetamot. Tras una dosis única de litzepatida 5 mg, la concentración plasmática máxima (Cmax) de paracetamo la redujo en un 50 %, la mediana (Imax) se retracia 1 hora el Federo de titzepatida sobre la absorción oral de paracetamol depende de la dosis y del tiempo. A dosis bajas (0,5 y 1,5 mg), solo hubo un cambio menor en la exposición al paracetamol. Tras cuatro dosis semantales consecutivas de titzepatida (55/870 mg), no se observó ningin efecto sobre la Cmax y la timax de paracetamol. La exposición global (AUC) no se vio afectada. No es necesario ajustar la dosis de paracetamol cuando sedministra con tirzepatida.

Anticonceptivos orales: La administración de un anticonceptivo cral combinado (0,035 mg de deriliestración lamb o 25 mg de norgestimato, un profiamaco de la norelegistrominaj junto con una desistúnica de trizepetida (5 mg) dio lugar a una reducción de la Cmax del anticonceptivo cral y del área bajo la cuna (AUC). La Cmax del efinitestración de redu jou m un 5% y e AU. Ce un 20%, cou nu retraso en la timax de 4 horas. La Cmax de conception as eredujo en un 65 % y e AU. Ce un un 23 %, cou nu retraso en la timáx de 4.5 horas. La Cmax de norelgestromina se redujo en un 65 % y e AU. Ce un un 23 %, cou nu retraso en la timáx de 4.5 horas. La Cmax de noregistración en endujo en un 6% y e AU. Ce un un 23 %, cou nu retraso en la timáx de 2.5 horas. Esta reducción de la exposición tras una dossi única de tirzepatida no se considera clinicamente relevante. No se nocesario un ajuste de dossis de unicionoceptivos combinado considera clinicamente relevante. No se nocesario un ajuste de dossis de micrinoceptivos combinado considera clinicamente relevante. No se nocesario un ajuste de dossis de micrinoceptivos combinado profita de la consideración de la exposición tras una dossi única de tirzepatida no se considera clinicamente relevante. No se nocesario un ajuste de dossis de micrinoceptivos combinado profita de la combinado de la combinado profita de la combinado de la combinado profita de la combinado de la combinado profita de la combinado profita de la combinado de la combinado profita de

Sobredosis: En caso de sobredosis, se debs iniciar tratamiento de soporte adecuado en función de los signos y sintomas clínicos del paciente. Los pacientes pueden experimentar reacciones adversas gastrointestinales, incluyendo náuseas. No existe un antidoto específico para la sobredosis de tirzepatida. Puede ser necesario un periodo prolongado de observación y tratamiento de estos síntomas, teriendo en cuenta la asemivida de litrocapatida (aroxivinadamente 5 días).

En caso de sobredosis acudir al Centro Nacional de Toxicología sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelos, Teléf.: (021) 220-418.

## Presentación:

Cajas conteniendo 4 jeringas con vástago precargadas con 0,5 mL de solución inyectable.

Lipoless® puede conservarse sin refrigeración hasta 21 días consecutivos a temperatura por debajo de 30°C, y después de este periodo la jeringa precargada debe ser desechada.

Mantener fuera del alcance de los niños. Almacenar en frío (2°C-8C°). NO CONGELAR. Proteger de la luz.



Elaborado por Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A. Atilio Galifre N.º 151 y Calle 1 - San Lorenzo, Paraguay. Industria Paraguaya - Tel.: (595-21) 521 390 (R.A.) laboratorio@eticos.com.py - www.eticos.com.py D.T.: O.F. Rosarito Paredes - Reg. N.º 4.584. Autorizado en Paraguay or to IDINAVISA.

