

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

-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 pacientes con IMC ≥ 27 kg/m² con o sin DMT2, en ocasiones graves (por ejemplo, erupción cutánea y dermatitis); se notificaron reacciones de hipersensibilidad en el 5,0 % de los pacientes tratados con tirzepatida en comparación con el 2,3 % de los pacientes tratados con placebo.

-Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: La hipoglucemia clínicamente significativa (glucosa en sangre $< 3,0$ mmol/L (< 54 mg/dl) o hipoglucemia grave (que requiere la asistencia de otra persona)) se produjo en el 10 al 14 % de los pacientes (0,14 al 0,16 episodios/paciente-año) cuando se añadió tirzepatida a sulfonilurea y en el 14 al 19 % de los pacientes (0,43 a 0,64 episodios/paciente-año) cuando se añadió tirzepatida a insulina basal.

Cuando se utilizó tirzepatida en monoterapia o cuando se añadió a otros medicamentos antihiperbólicos 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 1 episodio cada uno.

-Reacciones adversas gastrointestinales: En los estudios fase 3 de DMT2 controlados con placebo, los trastornos gastrointestinales aumentaron de forma dependiente de la dosis para tirzepatida 5 mg (37,1 %), 10 mg (39,6 %) y 15 mg (43,6 %) en comparación con placebo (20,4 %). Para tirzepatida 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 diarrea en el 11,8 %, 13,3 % y 16,2 % frente al 8,9 %. Los acontecimientos gastrointestinales fueron en su mayoría de gravedad leve (74 %) o moderada (23,3 %). La incidencia de náuseas, vómitos y diarrea fue mayor durante el período de aumento de la dosis y disminuyó con el tiempo.

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 gastrointestinal.

En los estudios fase 3 controlados con placebo en pacientes con IMC ≥ 27 kg/m² con o sin DMT2, los trastornos gastrointestinales aumentaron para tirzepatida 5 mg (51,3 %), 10 mg (55,2 %) 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. Las reacciones adversas gastrointestinales fueron en su mayoría de gravedad leve (63 %) o moderada (32,6 %). La incidencia de náuseas, vómitos y diarrea fue mayor durante el período de aumento de la dosis y disminuyó con el tiempo.

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 gastrointestinal.

-Acontecimientos relacionados con la vesícula biliar: 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 colelitiasis y colelitiasis aguda fue del 0,5 % y 0 % para los pacientes tratados con tirzepatida y placebo, respectivamente.

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 vesícula 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 vesícula biliar se asociaron positivamente con la reducción de peso.

-Inmunogenicidad: 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 (TEADAs) durante el período de tratamiento. En el 38,3 % de los pacientes evaluados, los TE ADAs fueron persistentes (ADAs presentes en un período de 16 semanas o más).

El 1,9 % y el 2,1 % presentaron anticuerpos neutralizantes contra la actividad de tirzepatida en los receptores del polipéptido insulínico 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 nativos, respectivamente. No hubo evidencia de un perfil farmacocinético alterado o de un impacto en la eficacia de tirzepatida asociado al desarrollo de ADAs.

En los estudios fase 3 se evaluó la presencia de anticuerpos antifármaco (ADA) en 6 206 pacientes tratados con tirzepatida con un IMC ≥ 27 kg/m² con o sin DMT2. De ellos, el 56,1 % desarrollaron ADAs emergentes con el tratamiento (TE) durante el período de tratamiento. En el 43,1 % de los pacientes evaluados, los TE ADAs fueron persistentes (ADAs presentes en un período de 16 semanas o más). El 2,2 % y el 2,4 % presentaron anticuerpos neutralizantes contra la actividad de tirzepatida en los receptores del polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP) y del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), respectivamente, y el 0,8 % y el 0,3 % presentaron anticuerpos neutralizantes contra GIP y GLP-1 nativos, respectivamente.

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

El porcentaje de pacientes que tuvieron un cambio de la frecuencia cardíaca inicial de > 20 bpm 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 msq respectivamente). No se observaron diferencias en los acontecimientos emergentes del tratamiento en cuanto a los trastornos de arritmia y de la conducción cardíaca entre tirzepatida 5 mg, 10 mg, 15 mg y placebo (3,8 %, 2,1 %, 3,7 % y 3 % respectivamente).

*En los estudios fase 3 controlados con placebo en pacientes con IMC ≥ 27 kg/m² con o sin DMT2, el tratamiento con tirzepatida produjo un aumento medio máximo de la frecuencia cardíaca de 3 a 5 latidos por minuto. El aumento medio máximo de la frecuencia cardíaca en los pacientes tratados con placebo fue de 1 latido por minuto. El porcentaje de pacientes que presentaron un cambio en la frecuencia cardíaca inicial de > 20 bpm durante 2 o más visitas consecutivas fue del 1,0 %, 2,4 % y 3,3 %, para tirzepatida 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente, en comparación con el 0,7 % para placebo.

Se observaron pequeños aumentos medios del intervalo PR con tirzepatida y placebo (aumento medio de 0,3 a 1,3 msq y de 0,6 msq respectivamente). No se observaron diferencias en los acontecimientos de arritmias y trastornos de la conducción cardíaca emergentes al tratamiento entre tirzepatida 5 mg, 10 mg, 15 mg y placebo (3,9 %, 3,1 %, 3,6 % y 3,3 % respectivamente).

-Reacciones en la zona de inyección: En los estudios fase 3 controlados con placebo de DMT2, las reacciones en la zona de inyección aumentaron con tirzepatida (3,2 %) en comparación con placebo (0,4 %). En los estudios fase 3 controlados con placebo en pacientes con IMC ≥ 27 kg/m² con o sin DMT2, las reacciones en el lugar de inyección aumentaron para tirzepatida (7,2 %) en comparación con placebo (1,8 %). En general, en los estudios fase 3, los signos y síntomas más frecuentes de las reacciones en la zona de inyección fueron eritema y prurito. 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 grave.

-Fórmulas pancreáticas: En los estudios fase 3 controlados con placebo de DMT2, el tratamiento con tirzepatida produjo un aumento medio de la amilasa 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 amilasa 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 amilasa pancreática 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 amilasa del 3,8 % de la lipasa del 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 obligatorio notificar a farmacovigilancia@eticos.com.py para Laboratorio de Productos Éticos o a farmacovigilancia@dinavis.gov.py para la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria.

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 tirzepatida.

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

Hipoglucemia

Los pacientes que reciben tirzepatida en combinación con un secretagogo de insulina (por ejemplo, una sulfonilurea) 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.

Efectos gastrointestinales

Tirzepatida se ha asociado a reacciones adversas gastrointestinales, que incluyen náuseas, vómitos y diarrea. Estas reacciones adversas pueden conducir a la deshidratación, que podría llevar a un deterioro de la 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 gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la depleción de líquidos y alteraciones de electrolitos. Esto se debe tener especialmente en cuenta en personas de edad avanzada, que pueden ser más susceptibles a estas complicaciones.

Enfermedad gastrointestinal grave

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

Retinopatía 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 anticonceptivos.

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

Fertilidad

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 tirzepatida en combinación con una sulfonilurea o una insulina, se debe advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen y utilizan 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, colelitiasis, retinopatía diabética.

Interacciones:

Tirzepatida retrasa el vaciado gástrico, y tiene el potencial de afectar a la tasa de absorción de medicamentos administrados de forma concomitante por vía oral. Este efecto, que se traduce en una disminución de la C_{max} y un retraso de la t_{max}, es más pronunciado en el momento del inicio del tratamiento con tirzepatida. En base a los resultados de un estudio con paracetamol que se utilizó como medicamento modelo para evaluar el efecto 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 pacientes que toman medicamentos orales con un margen terapéutico estrecho (por ejemplo, warfarina, digoxina), especialmente en el momento del inicio del tratamiento con tirzepatida y 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.

-Paracetamol: Tras una dosis única de tirzepatida 5 mg, la concentración plasmática máxima (C_{max}) de paracetamol se redujo en un 50 %, y la mediana (t_{max}) se retrasó 1 hora. El efecto de tirzepatida 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 semanales consecutivas de tirzepatida (5/5/6/10 mg), no se observó ningún efecto sobre la C_{max} y la t_{max} de paracetamol. La exposición global (AUC) no se vio afectada. No es necesario ajustar la dosis de paracetamol cuando se administra con tirzepatida.

-Anticonceptivos orales: La administración de un anticonceptivo oral combinado (0,035 mg de etinilrelatol más 0,25 mg de norgestímato, un profármaco de la norelgestromina) junto con una dosis única de tirzepatida (5 mg) dio lugar a una reducción de la C_{max} del anticonceptivo oral y del área bajo la curva (AUC). La C_{max} del etinilrelatol se redujo en un 59 % y el AUC en un 20 %, con un retraso en la t_{max} de 4 horas. La C_{max} de norgestímato se redujo en un 55 % y el AUC en un 23 % con un retraso en la t_{max} de 4,5 horas. La C_{max} de norgestímato se redujo en un 66 % y el AUC en un 20 % con un retraso en la t_{max} de 2,5 horas. Esta reducción de la exposición tras una dosis única de tirzepatida no se considera clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de dosis de anticonceptivos orales.

Sobredosis: En caso de sobredosis, se debe iniciar tratamiento de soporte adecuado en función de los signos y síntomas clínicos del paciente. Los pacientes pueden experimentar reacciones adversas gastrointestinales, incluyendo náuseas. No existe un antídoto específico para la sobredosis de tirzepatida. Puede ser necesario un período prolongado de observación y tratamiento de estos síntomas, teniendo en cuenta la semivida de tirzepatida (aproximadamente 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.

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

Mantener fuera del alcance de los niños.

Almacenar en frío (2°C-8°C). NO CONGELAR. Proteger de la luz.



ETICOS®

Elaborado por Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A.

Allio Galfre N° 151 y Calle 1 - San Lorenzo, Paraguay.

Industria Paraguay - Tel.: (595-21) 521 590 (R.A.)

laboratorio@eticos.com.py - www.eticos.com.py

D.T.: Q.F. Rosarito Paredes - Reg. N° 4.584.

Autorizado en Paraguay por la DINAVIS.

