

# Lipobless<sup>®</sup> MD Pen

Tirzepatida

## Composición cualitativa y cuantitativa de los principios activos:

- Lipobless MD Pen 2.5: Cada dosis contiene 2.5 mg de Tirzepatida en 0.6 ml de solución.
  - Lipobless MD Pen 5: Cada dosis contiene 5 mg de Tirzepatida en 0.6 ml de solución.
  - Lipobless MD Pen 7.5: Cada dosis contiene 7.5 mg de Tirzepatida en 0.6 ml de solución.
  - Lipobless MD Pen 10: Cada dosis contiene 10 mg de Tirzepatida en 0.6 ml de solución.
  - Lipobless MD Pen 12.5: Cada dosis contiene 12.5 mg de Tirzepatida en 0.6 ml de solución.
  - Lipobless MD Pen 15: Cada dosis contiene 15 mg de Tirzepatida en 0.6 ml de solución.
- Excipientes: Cloruro de sodio, glicina, fosfato sódico dibásico heptahidratado, fenol, alcohol bencilico, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, agua para inyectables.

## Forma farmacéutica:

- Solución inyectable
- Datos Clínicos:**
- Indicaciones terapéuticas:**
- Diabetes mellitus tipo 2:** Tirzepatida está indicada para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 no suficientemente controlada, asociada a dieta y ejercicio.
- 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 kg/m<sup>2</sup> (obesidad) o
  - > 27 kg/m<sup>2</sup> a < 30 kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso (por ejemplo, hipertensión, dislipidemia, aterosclerosis cardiovascular, prediabetes o diabetes mellitus tipo 2).

## Posología y Modo de administración

**Posología**  
**Vía 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 mínimo de 4 semanas hasta la dosis final.  
 Las dosis de mantenimiento recomendadas son 5 mg, 10 mg y 15 mg.  
 La dosis máxima es 15 mg una vez a la semana.

Cuando tirzepatida se añada a un tratamiento previo con metformina u/o inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2, por sus siglas en inglés), se puede mantener la dosis actual de metformina u/o SGLT2. Cuando tirzepatida se añada a un tratamiento previo con sulfonilurea u/o insulina, se puede considerar una reducción de la dosis de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia. Es necesario realizar autocontrol de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea e insulina. Se recomienda una reducción gradual de la 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 día programado. En ambos casos, los pacientes pueden continuar 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 7 días.

**Edad avanzada, sexo, raza, etnia o peso corporal**  
 No es necesario un ajuste de la 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 tirzepatida.

**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 e inestable. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con tirzepatida.

**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:** Administración por vía subcutánea exclusivamente.

**Cómo inyectar Lipobless MD Pen**  
 Antes de empezar a usar Lipobless MD Pen, se debe leer siempre atentamente las "Instrucciones de uso" y consultar al médico si no está seguro de cómo inyectar este producto correctamente.

**Preparación para la inyección:** Lávese las manos y asegúrese de tener los siguientes elementos listos antes de la inyección:

- Agua para la pluma.
- Algodón con alcohol.
- Contenedor para desechos con tapa.

**Nota:** No use si se presenta alguna de las siguientes condiciones:

- Si ya ha pasado la fecha de caducidad.
- Si el medicamento está turbio, contiene pequeñas partículas o está congelado.
- La pluma se encuentra rota.

**Selección del lugar de la inyección:**  
 Puede administrar la inyección en la parte externa del brazo, el abdomen o el muslo. Si desea administrar la inyección en el brazo, necesitará la ayuda de otra persona.

Si también se inyecta insulina, se debe elegir un sitio diferente para la inyección.

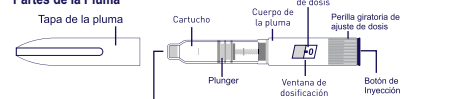
**AVISO:**  
 Lipobless MD Pen se inyecta bajo la piel (inyección subcutánea). No se debe inyectar este producto directamente en la vena, ya que cambiaría su acción.

En caso de que el paciente presente deficiencias visuales, necesitará ayuda de otra persona para realizar su inyección.

No inyecte en zonas de piel delicada, hematomas, enrojecimiento, induración, cicatrices ni estrías. No inyecte a

- ni en las zonas de ombligo.
- Altere los lugares de inyección. No inyecte siempre en el mismo lugar. Por ejemplo, si la última vez se inyectó en el muslo derecho, la próxima vez inyectelo en el muslo izquierdo; el abdomen o la parte superior de la parte superior del brazo.
- Mantenimiento y almacenamiento:
  - Almacene la pluma en el refrigerador entre 2°C y 8°C antes y después de su uso.
  - Desecher la pluma 30 días después de su primer uso, aunque todavía contenga medicamento.
  - No congelar la pluma. Si se ha congelado, deséchela y utilice una nueva.
- Contraindicaciones:
  - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula.
- Advertencias especiales y precauciones de uso:
  - Pancreatitis aguda**

## Partes de la Pluma



## Partes de la aguja de la pluma



## Pasos para la administración

- 1) Refrair de la tapa de la pluma.
- 2) Limpiar el sitio interior con algodón humedecido con alcohol.
- 3) Seleccione la aguja de la pluma. Utilice siempre una nueva aguja por cada inyección. Luego, retire la lengüeta de papel del protector externo de la aguja.
- 4) Empuje directamente la aguja encapuchada sobre la pluma y gírela hasta que quede ajustada.
- 5) Retire la tapa protectora de la aguja y gírela. Este se utilizará para deshechar la aguja.
- 6) Retire el protector interno de la aguja y deséchelo.
- 7) Purgado de la pluma: Se debe purgar la pluma antes de cada inyección.
  - a. Para purgar la pluma gírela la perilla de ajuste de dosis hasta escuchar 2 clics y se muestre en el indicador de dosis el número 2 en la ventana de dosificación.
  - b. Sujete la pluma con la aguja apuntando hacia arriba. Golpee el soporte del cartucho suavemente para llevar las burbujas de aire hacia arriba.
  - c. Presione el botón de inyección hasta que llegue al tope y aparezca "0" en la ventana de dosificación, manteniendo presionado el botón y cortar hasta 5.
  - 7) Girar la perilla de ajuste de dosis hasta que se detenga y se muestre el icono de la ventana de dosificación. El icono de **0** equivale a una dosis completa de 0.6 ml.
  - 8) Colocar firmemente la pluma contra la piel, sin moverlo.
- 8) Inyectar el medicamento presionando el botón de inyección hacia dentro hasta que se detenga y, a continuación, cuenta hasta 10 segundos mientras se mantiene pulsado el botón de inyección. El icono de **0** debe aparecer en la ventana de dosificación antes de retirar la aguja.
- 9) Retire la pluma de la piel. Es normal que quede una gota de medicamento en la punta de la aguja. No afectará a la dosis.

Confirme que el icono **0** esté en la ventana de dosificación, para asegurar que ha recibido la dosis completa.

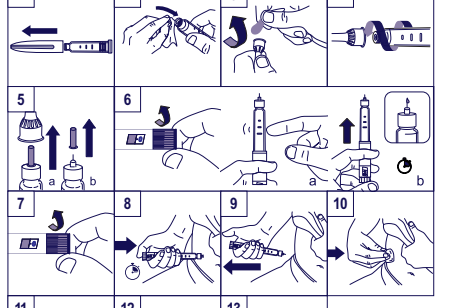
Si observa sangre después de extraer la aguja de la piel, presione ligeramente la zona de la inyección con una gasa o un algodón. No frote la zona de la inyección.

11) Vuelva a colocar con cuidado la tapa protectora de la aguja.

12) Desensaque la aguja tapada tirando del cuerpo de la pluma, y deposítala en un contenedor para desechos apropiado.

13) Vuelva a poner la tapa de la pluma.

No guarde la pluma sin la tapa puesta. No guarde la pluma sin la aguja puesta para evitar fugas, que se bloquee la aguja y que entre aire en la pluma.



**AVISO:** No tire con la basura doméstica. Si no tiene un recipiente para objetos punzantes, deséche en un recipiente de plástico grueso con tapa.

**Mantenimiento y almacenamiento:**  
 Almacene la pluma en el refrigerador entre 2°C y 8°C antes y después de su uso.

Desecher la pluma 30 días después de su primer uso, aunque todavía contenga medicamento.  
 No congelar la pluma. Si se ha congelado, deséchela y utilice una nueva.

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

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**  
**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 continúa 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.

**Advertencia sobre excipientes:**  
 Este producto contiene pequeña cantidad de sodio, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

**Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**  
 Tirzepatida retrasa el vaciado gástrico, y tiene el potencial de afectar a la tasa de absorción de medicamentos administrados por vía 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 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 en formas concomitantes. Sin embargo, se recomienda volver 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 (Cmax) de paracetamol se redujo en un 50, y la mediana (tmax) 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 (5/5/10/10 mg), no se observó ningún efecto sobre la Cmax y la tmax 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 etinestrolado más 0.25 mg de norgestrelato, un progestágeno de la norelgestromina) junto con una dosis única de tirzepatida (5 mg) dio lugar a una reducción de la Cmax del anticonceptivo oral y del área bajo la curva (AUC). La Cmax del etinestrolado se redujo en un 59 % y el AUC en un 20 %, con un retraso en la tmax de 4 horas. La Cmax de norelgestromina se redujo en un 55 % y el AUC en un 23 % con un retraso en la tmax de 4.5 horas. La Cmax de norelgestromina se redujo en un 66 % y el AUC en un 23 % con un retraso en la tmax 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.

**Fertilidad, embarazo y lactancia:**  
**Fertilidad, embarazo y 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/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.

**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 utiliza 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.

**Reacciones adversas**  
**Resumen del perfil de seguridad**  
 En los estudios fase 3 completados, 7 702 pacientes fueron expuestos a tirzepatida sola o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas (muy frecuentes), diarrea (muy frecuente), estreñimiento (frecuente) y vómitos (frecuentes). En general, estas reacciones fueron en su mayoría leves o moderadas y se produjeron con mayor frecuencia durante el aumento de la dosis y disminuyeron con el tiempo.

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 frecuentes:  $\geq 1/100$ ; frecuentes:  $\geq 1/1000$ ; poco frecuentes:  $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ; raras:  $\geq 1/100000$  a  $< 1/10000$ ). Dentro de cada grupo de incidencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones de hipersensibilidad		Reacción alérgica/falacia, angioedema <sup>1</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia 1* cuando se usa con sulfonilurea o insulina	Hipoglucemia 1* cuando se usa con metformina y SGLT2, disminución del apetito 1 Mareos 2	Hipoglucemia 1 cuando se usa con metformina, disminución del peso 1	
Trastornos del sistema nervioso		Hipotensión 2		
Trastornos vasculares	Náuseas, diarrea			
Trastornos gastrointestinales				
	Náuseas, diarrea	Dolor abdominal, vómitos, dispepsia, estreñimiento	Coletillas, colesticis, pancreatitis aguda	
		distensión abdominal, eructos, flatulencia, enfermedad por reflujo gastroesofágico		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Pérdida de cabello 19		
Trastornos generales y alteraciones en la zona de administración		Faliga, 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-comercialización  
 \*El término hipoglucemia se define abajo.  
 1 Falga incluye los términos falga, astenia, mareos y letargo.  
 2 Reacción adversa que solo aplica a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).  
 3 Reacción adversa que aplica principalmente a pacientes con sobrepeso u obesidad, con o sin DMT2.  
 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 niveles graves (por ejemplo, urticaria y eritema); 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  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> o con 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 (< 54 mg/dl) o hipoglucemia grave (que requiere la asistencia de otra persona) se produjo en el 10.4 % de los pacientes (0.14 a 1.6 episodios/paciente-año) cuando se añadió tirzepatida a sulfonilurea y en el 14.1 % de los pacientes (0.43 a 0.54 episodios/paciente-año) cuando se añadió tirzepatida a insulina basal.  
 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, (0,1 %) estaban en tratamiento con insulina gástrica a sulfonilurea y notificación 1 episodio cada uno.

-Reacciones adversas gastrointestinales

En los estudios fase 3 de DM2T controlados con placebo, los trastornos gastrointestinales aumentaron de frecuencia de incidencia de 5 mg (0,71 %, 10 mg (0,85 %) y 15 mg (4,3 %) en comparación con placebo (20,4 %). Para tirazepadola 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 % diarrea en el 11,8 %, 13,3 % y 16,2 % frente al 8,9 %. Los acontecimientos gastrointestinales fueron en su mayoría de gravedad leve a moderada (23,3 %) y moderada (16,3 %) y moderada (32,6 %).

Un mayor número de pacientes en los grupos de tirazepadola 5 mg (3,0 %, 10 mg (5,4 %) y 15 mg (8,6 %), en comparación con el grupo de placebo (0,4 %), interrumpieron de forma permanente el tratamiento debido al acontecimiento gastrointestinales.

En los estudios fase 3 controlados con placebo en pacientes con IMC  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup> con o sin DM2T, los trastornos gastrointestinales aumentaron para tirazepadola 5 mg (51,3 %, 10 mg (55,2 %) y 15 mg (55,6 %) en comparación con placebo (16,8 %). Se produjeron náuseas en el 38,3 % frente al 16,3 %, diarrea en el 16,3 %, 19,3 % y 21,7 % frente al 8,0 % para tirazepadola 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 primer mes de tratamiento y disminuyó con el tiempo.

Un mayor número de pacientes en los grupos de tirazepadola 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 gastrointestinales.

-Acontecimientos relacionados con la vesícula biliar

En el conjunto de estudios fase 3 controlados con placebo en pacientes con IMC  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup> con o sin DM2T, la incidencia global de colelitiasis y colelitiasis aguda fue del 0,5 % y 0 % para los pacientes tratados con tirazepadola y placebo.

En el conjunto de estudios fase 3 controlados con placebo en pacientes con IMC  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup> con o sin DM2T, se notificó enfermedad aguda de la vesícula biliar en el 1,6 % de los pacientes tratados con tirazepadola y en el 1,0 % de los tratados con placebo. Estos episodios agudos de la 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 525 pacientes tratados con tirazepadola en los ensayos clínicos fase 3 de DM2T. De ellos, el 51,1 % desarrollaron ADAs emergentes con el tratamiento (TE ADA) durante el período de tratamiento, el 38,2 % de los pacientes evaluados, los TE ADAs fueron persistentes (ADAs persistentes en un periodo de 16 semanas o más). El 1,9 % y el 2,1 % presentaron anticuerpos neutralizantes contra la actividad de tirazepadola 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 farmacológico alterado o de un impacto en la eficacia de tirazepadola asociado al desarrollo de ADAs.

En los estudios fase 3 se evaluó la presencia de anticuerpos antifármaco (ADA) en 206 pacientes tratados con tirazepadola con un IMC  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup> con o sin DM2T. De ellos, el 61,1 % desarrollaron ADAs emergentes con el tratamiento (TE) durante el periodo de tratamiento. En el 43,1 % de los pacientes evaluados, los TE ADAs fueron persistentes (ADAs persistentes en un periodo de 16 semanas o más). El 2,2 % y el 2,4 % presentaron anticuerpos neutralizantes contra la actividad de tirazepadola 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.

-Reacciones cardiacas

En los estudios fase 3 controlados con placebo de DM2T, el tratamiento con tirazepadola produjo un aumento máximo de la frecuencia cardiaca de 3 a 5 latidos por minuto en comparación con placebo se produjo un aumento medio máximo de la frecuencia cardiaca de 1 latido por minuto.

El porcentaje de pacientes que tuvieron un cambio de la frecuencia cardiaca inicial de  $>$  20 bpm durante 2 o más visitas consecutivas fue del 2,1 %, 3,8 % y 2,9 %, para tirazepadola 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 tirazepadola en comparación con placebo (aumento relativo de 1,4 a 3,2 ms e disminución media de 1,4 ms respectivamente). No se observaron diferencias en los acontecimientos emergentes del tratamiento en cuanto a los trastornos de arritmia y de la conducción cardiaca en tirazepadola 5 mg, 10 mg y 15 mg placebo (3,8 %, 2,1 %, 3,7 % y 3 % respectivamente).

En los estudios fase 3 controlados con placebo en pacientes con IMC  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup> con o sin DM2T, el tratamiento con tirazepadola produjo un aumento medio máximo de la frecuencia cardiaca de 3 a 5 latidos por minuto. El aumento medio máximo de la frecuencia cardiaca en los pacientes tratados con placebo fue de 1 latido por minuto.

El porcentaje de pacientes que presentaron un cambio en la frecuencia cardiaca inicial de  $>$  20 lpm durante 2 más visitas consecutivas fue del 10 %, 2,4 % y 3,3 %, para tirazepadola 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 tirazepadola y placebo (aumento medio de 0,3 a 1,3 ms y de 0,6 ms respectivamente). No se observaron diferencias en los acontecimientos emergentes de arritmias y trastornos de la conducción cardiaca emergentes al tratamiento entre tirazepadola 5 mg, 10 mg y 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 DM2T, las reacciones en la zona de inyección aumentaron con tirazepadola (3,2 %) en comparación con placebo (0,4 %).

En los estudios fase 3 controlados con placebo en pacientes con IMC  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup> con o sin DM2T, las reacciones en la zona de inyección aumentaron para tirazepadola 5 mg (1,2 %) 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 (81 %) o moderada (9 %). Ninguna reacción en la zona de inyección fue grave.

-Erizip, pancreatitis

En los estudios fase 3 controlados con placebo de DM2T, el tratamiento con tirazepadola produjo un aumento medio de la amilasa pancreática del 33 % y 36 % respecto al valor inicial y de la lipasa del 31 % al 42 %. Los pacientes tratados con tirazepadola experimentaron un aumento de la amilasa de 4,4 % respecto al valor inicial y no se observaron cambios en la lipasa.

En los estudios fase 3 controlados con placebo en pacientes con IMC  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup> con o sin DM2T, el tratamiento con tirazepadola produjo aumentos medios de la amilasa pancreática del 20 % al 24 % y de la lipasa del 28 % al 35 % respecto al valor inicial. Los pacientes tratados con placebo experimentaron un aumento de la amilasa del 3,8 % y de la lipasa del 5,3 % respecto al valor inicial.

-Notificación de sospechas de reacciones adversas

Ante la sospecha o aparición de Reacciones Adversas, es obligatorio notificar a farmacovigilancia@eticos.com o por Laboratorio de Productos Eticos o a farmacovigilancia@dinavia.gov.py para la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria.

-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 tirazepadola. Puede ser necesario un periodo prolongado de observación y tratamiento de estos síntomas, teniendo en cuenta la semivida de tirazepadola (aproximadamente 5 días).

En caso de sobredosis acudir al Centro Nacional de Toxicología sito en Avda. Gar. Santos y Teodoro S. Mongelós. Teléf. (555 21) 22 415.

**Propiedades farmacológicas**

**-Propiedades farmacológicas**

Tirazepadola es un agonista de acción prolongada de los receptores GIP y GLP-1. Ambos receptores están presentes en las células endocrinas y β-células α-celulas, corion, vesícula, células inmunitarias (eucitos), intestino y riñón. Los receptores GIP también están presentes en los adipocitos.

Además, tanto los receptores GIP como los GLP-1 se expresan en las zonas del cerebro importantes para la regulación del apetito.

Tirazepadola es altamente selectiva para los receptores GIP y GLP-1 humanos. Tirazepadola tiene una gran afinidad por

los receptores GIP y GLP-1. La actividad de tirazepadola sobre el receptor GIP es similar a la de la hormona GIP nativa.

La actividad de tirazepadola sobre el receptor GLP-1 es inferior a la de la hormona GLP-1 nativa.

-Control de la glucemia

Tirazepadola controla el control glucémico al reducir las concentraciones de glucosa en ayunas y posprandiales en pacientes con diabetes tipo 2 en un modo mecanístico.

-Regulación del apetito y metabolismo energético

Tirazepadola reduce el peso corporal y la masa grasa corporal. Los mecanismos asociados a la reducción del peso corporal incluyen un mayor tiempo de estancia en el estado de alimentos a través de la regulación del apetito. Los estudios clínicos demuestran que tirazepadola reduce la ingesta de energía y el apetito aumentando la sensación de saciedad y plenitud y disminuyendo la sensación de hambre.

-Efectos farmacológicos

-Secreción de insulina

Tirazepadola 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 el estudio SURPASS-1 se comparó tirazepadola en pacientes con diabetes tipo 2 con tirazepadola con placebo y con el agonista selectivo del receptor GLP-1 semaglutina 1 mg para la secreción de insulina. Tirazepadola 15 mg aumentó la tasa de secreción de insulina en la primera y en la segunda fase en un 46% y un 302 % respecto al valor inicial, respectivamente. No hubo cambios en la tasa de secreción de insulina la primera y segunda fase para placebo.

-Sensibilidad a la insulina

Tirazepadola mejora la sensibilidad a la insulina.

Tirazepadola 15 mg mejoró la sensibilidad a la insulina de todo el cuerpo en un 63 %, media por el M-valor, una medida de la resistencia tisular de glucosa utilizando el clamp hiperinsulinémico-euglicémico. El M-valor no se modificó en el caso de placebo.

Tirazepadola 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 tirazepadola contribuye a la pérdida del peso corporal. La reducción del peso corporal se debe principalmente a la reducción de la masa grasa.

-Concentración de glucagón

Tirazepadola reduce las concentraciones de glucagón en ayunas y posprandiales de forma dependiente de la glucosa. Tirazepadola 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.

-Necesidad de insulina

Tirazepadola 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 gástrico inducido por tirazepadola disminuye con el tiempo.

-Eficacia clínica y seguridad

-Diabetes mellitus tipo 2

La seguridad y la eficacia de tirazepadola se evaluaron en cinco ensayos globales fase 3, aleatorizados y controlados (SURPASS-1 a -5) que evaluaron el control glucémico como objetivo principal. En los estudios participaron 6 263 pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento con tirazepadola. Los principales efectos secundarios incluyeron el peso corporal, el porcentaje de pacientes que alcanzan los objetivos de reducción de peso, la glucosa sérica en ayunas (GSA) y el porcentaje de pacientes que alcanzan el objetivo de HbA1c. Los cinco estudios fase 3 evaluaron tirazepadola 5 mg, 10 mg y 15 mg. Todos los pacientes tratados con tirazepadola comenzaron con 2,5 mg durante 4 semanas. A continuación, los dosis de tirazepadola se incrementó en 2,5 mg cada 4 semanas hasta que alcanzaron la dosis asignada.

En todos los estudios, el tratamiento con tirazepadola demostró reducciones sostenidas, estadísticamente significativas y clínicamente relevantes de la HbA1c respecto al valor inicial, como objetivo principal, en comparación con placebo o con el tratamiento de control activo (semaglutina, insulina degludec o insulina gástrica) durante un máximo de un año. En un estudio, estos efectos se mantuvieron hasta 2 años. También se demostraron reducciones estadísticamente significativas y clínicamente relevantes de peso corporal respecto al valor inicial.

-Efecto sobre la composición corporal

Los cambios en la composición corporal se evaluaron en un subestudio de SURMOUNT-1 mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA). Los resultados de la evaluación DEXA mostraron que el tratamiento con tirazepadola se acompañó de una mayor reducción de la masa grasa que de la masa corporal magra, lo que condujo a una mejora de la composición corporal en comparación con el placebo al cabo de 72 semanas. Además, esta reducción de la masa grasa corporal se acompañó de una reducción de la grasa visceral. Estos resultados sugieren que una mayor parte de la pérdida de peso total fue atribuible a una reducción del tejido adiposo, incluida la grasa visceral.

-Mejora de la funcionalidad física

Los pacientes con obesidad y sobrepeso sin diabetes que recibieron tirazepadola mostraron pequeñas mejoras en la calidad de vida relacionada con la salud, incluida la funcionalidad física. En los pacientes tratados con tirazepadola, las mejoras fueron mayores que en los que recibieron placebo. La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el cuestionario genérico Short-Form-36v2 Health Survey Actue Versión SF-36v2).

-Evaluación de riesgo cardiovascular (CV)

Se evaluó el riesgo cardiovascular (CV) mediante un meta-análisis de pacientes con al menos un acontecimiento adverso cardiovascular grave confirmada la adicción (MACE, por sus siglas en inglés). La variable compuesta de MACE-4 incluía muerte CV, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal u hospitalización por angina inestable.

En un meta-análisis primario de los estudios de registro fase 2 y 3 en pacientes con diabetes tipo 2, un total de 16 pacientes (tirazepadola 60 (n = 4) 410), todos los comparados: 56 (n = 2169) experimentaron al menos un MACE-4 confirmada la adicción; los resultados mostraron que tirazepadola no se asoció con un aumento del riesgo de acontecimientos CV en comparación con los comparadores (HR: 0,70; IC 95% 0,52 a 0,96).

Se llevó a cabo un análisis adicional específico para el estudio SURPASS-4, que incluyó a pacientes con enfermedad CV establecida. Un total de 109 pacientes (tirazepadola 47 (n = 95); tirazepadola 62 (n = 100)) experimentaron al menos un MACE-4 confirmada la adicción; los resultados mostraron que tirazepadola no se asoció con un aumento del riesgo de acontecimientos CV en comparación con insulina gástrica (HR: 0,74; IC 95% 0,51 a 1,08). Además, se realizó un análisis del estudio SURMOUNT-1. Un total de 14 pacientes (tirazepadola 9 (n = 186); placebo 5 (n = 643) experimentaron al menos un MACE-4 confirmada por adicción; la tasa de eventos fue similar en los grupos de placebo (tirazepadola 5 mg y 10 mg). No hubo ningún acontecimiento en el grupo de 15 mg tirazepadola.

-Presión arterial

En los estudios fase 3 controlados con placebo en pacientes con DM2T, el tratamiento con tirazepadola produjo una disminución estadística de la presión arterial sistólica en 2 mmHg tanto en el grupo de tirazepadola como en el grupo de placebo.

En el estudio fase 3 controlado con placebo de 72 semanas de duración en pacientes con obesidad y sobrepeso sin DM2T, el tratamiento con tirazepadola produjo una disminución estadística de la presión arterial sistólica de 7,8 a 8,9 mmHg y de 5 a 6 mmHg, respectivamente. En los pacientes tratados con placebo se produjo una disminución media de la presión arterial sistólica y diastólica de 1 mmHg cada una.

-Oxigenación

-Glucemia en ayunas

En los ensayos SURPASS-1 a -5, el tratamiento con tirazepadola dio lugar a reducciones significativas de la GSA respecto al valor inicial (los cambios desde el valor inicial hasta la variable primaria fueron de -2,4 mmol/L a -3,8 mmol/L). Se pueden observar reducciones significativas de la GSA tan pronto como a las 2 semanas después del inicio. Se observó una mejora adicional en la GSA hasta las 42 semanas y se mantuvo a lo largo del periodo de mayor duración de 104 semanas.

-Glucosa posprandial

En los ensayos SURPASS-1 a -5, el tratamiento con tirazepadola dio lugar a reducciones significativas en la glucosa posprandial media a las 2 horas (media de las 3 variables principales del día) respecto al valor inicial (los cambios desde el inicio hasta el momento de evaluación de la variable primaria fueron de -3,35 mmol/L a -4,85 mmol/L).

-Triglicéridos

En los ensayos SURPASS-1 a -5, tirazepadola 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 semanas frente a semaglutina 1 mg, tirazepadola 5 mg, 10 mg y 15 mg dieron lugar a una reducción

de los niveles de triglicéridos séricos del 19 %, 24 % y 25 %, respectivamente, en comparación con una reducción del 12% con semaglutina 1 mg.

En el estudio fase 3 controlado con placebo de 72 semanas de duración en pacientes con obesidad o sobrepeso sin DM2T, el tratamiento con tirazepadola produjo una reducción de la glucosa en ayunas de 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 clínicamente significativa

En los estudios en los que tirazepadola no se combinó con insulina basal (SURPASS-1 a -4), entre el 93,8 % y el 100 % de los pacientes que alcanzaron una glucemia normal de HbA1c  $<$  5,7 % (5,39 mmol/mol) en la visita del objetivo principal con el tratamiento de tirazepadola, lo hicieron sin hipoglucemia clínicamente significativa. En el estudio SURPASS-5, el 65,3 % de los pacientes tratados con tirazepadola que alcanzaron una HbA1c  $<$  5,7 % (5,39 mmol/mol) no tuvieron hipoglucemia clínicamente significativa.

-Poblaciones especiales

La eficacia de tirazepadola para el tratamiento de la DM2T no se vio afectada por la edad, el sexo, la raza, la etnia o la región de residencia. La eficacia de tirazepadola en pacientes con diabetes tipo 2 no fue afectada por el nivel de deterioro de la función renal 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 en tirazepadola en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el control del peso.

-Propiedades Farmacocinéticas

Tirazepadola consta de 39 aminoácidos y tiene una fracción de diágrado graso C20 adherida, lo que permite la unión a la albúmina y prolonga la semivida.

-Absorción

La concentración máxima de tirazepadola se alcanza entre 7 y 12 horas después de la dosis. La exposición en estado de estacionamiento se alcanza tras 4 semanas de administración semanal. La exposición a tirazepadola aumenta de forma proporcional a la dosis.

Se logró una exposición similar con la administración subcutánea de tirazepadola en el abdomen, el muslo o el brazo. La bioequivalencia absoluta de tirazepadola subcutánea fue del 80 %.

-Distribución

El volumen aparente de distribución media en estado estacionario de tirazepadola tras la administración subcutánea en pacientes con diabetes tipo 2 es de aproximadamente 10,3 l y 9,7 l en pacientes con obesidad. Tirazepadola está altamente unida a la albúmina (99 %).

-Biotransformación

Tirazepadola se metaboliza por escisión proteolítica de la espina dorsal del péptido, beta-oxidación de la fracción de diágrado graso C20 e hidrólisis de ésteres.

-Eliminación

El aclaramiento aparente medio poblacional de tirazepadola es aproximadamente de 0,06 l/h con una semivida de eliminación de aproximadamente 5 días, lo que permite una administración semanal. Tirazepadola se elimina por la orina y las heces. No se observa tirazepadola intacta en la orina ni en las heces.

-Poblaciones especiales

Edad, sexo, raza, etnia, peso corporal

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

-Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no afecta a la PK de tirazepadola. La PK de tirazepadola tras una dosis única de 5 mg se evaluó en pacientes con diferentes niveles de insuficiencia renal (leve, moderada, grave, enfermedad renal en fase terminal) en comparación con sujetos con función renal normal y no se observaron diferencias clínicamente relevantes. Esto también se demostró en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal en base a los datos de los ensayos clínicos.

-Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática no afecta a la PK de tirazepadola. Se evaluó la PK de tirazepadola 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 clínicamente relevantes.

-Población pediátrica

Tirazepadola no se ha estudiado en pacientes pediátricos.

-Datos preclínicos sobre seguridad

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.

Se realizó un estudio de carcinogenicidad de 2 años con tirazepadola en ratas macho y hembra a dosis de 0,15, 0,50 y 1,5 mg/kg (12, 0,36 y 1,02 veces la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) basada en el AUC) durante 2 años. Los resultados mostraron que tirazepadola se administró dos veces por semana. Tirazepadola produjo un aumento de los tumores de células C del troides (adenomas y carcinomas) en todas las dosis en comparación con los controles. Se desconoce la relevancia en humanos de estos hallazgos.

Un estudio de carcinogenicidad de 6 meses en ratones transgénicos rAh2, tirazepadola a dosis de 1, 3 y 10 mg/kg administrados por inyección subcutánea dos veces por semana, no produjo un aumento de la incidencia de hiperplasia o neoplasia de células C del troides a ninguna dosis.

Los estudios en animales con tirazepadola no mostraron efectos perjudiciales directos respecto a la fertilidad. En estudios de reproducción animal, tirazepadola causó reducciones del crecimiento fetal y anomalías 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 esquelético en ratas. Se observaron reducciones del crecimiento fetal en ratas y conejos. Todos los efectos sobre el desarrollo se atribuyeron a dosis maternales.

-Datos farmacocinéticos

-Lista de excipientes

Cloruro de sodio

Glicerina

Forato sódico dibásico heptahidratado

Fenol

Alcornoque

Alcornoque

Hidróxido de sodio

Ácido clorhídrico

Agua para inyectables

-Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otro

-Período de Validez

Puma precargada (Pen), multidosis

Antes del primer uso: 2 años

Tras la primera apertura: 30 días. Conservar a temperatura refrigerada 2°C a 8°C. Pen precargado se debe desechar 30 días después del primer uso.

-Precauciones especiales de conservación

Ver Sección Modo de uso

-Naturaleza y contenido del envase

Puma precargada (Pen), multidosis

Cartucho de vidrio transparente encapsulado en una puma precargada multidosis.

Cada Pen precargado contiene 2,4 ml de solución inyectable (4 dosis de 0,6 ml). Cada pluma tiene un volumen sobrecapaz para el purgado. Sin embargo, si se intenta inyectar el medicamento sobrecapaz, se obtendrá una solución inyectable, aunque la pluma todavía contiene medicamento.

-Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de uso

Inspeccione visualmente Lipless MD Pen antes de usarlo y deseche si presenta partículas o decoloración. No se debe utilizar si la solución es gelatinosa.

Puma precargada (Pen), multidosis

El Pen precargado es para múltiples usos. Cada Pen contiene 4 dosis. Deseche la pluma después de 4 dosis semanales.

-Se debe seguir cuidadosamente las instrucciones de uso de la puma precargada (Pen), incluidas en el prospecto

-Número de Registro: Laboratorio de Productos Eticos C.E.I.S.A.

-Notificación del titular de registro: Alivio Calle No 151, San Lorenzo

-Fecha de primera autorización/ renovación de la autorización:

-Fecha de revisión del producto: 24/Julio/2025

-Bibliografía

- Ficha técnica Mounjaro (Tirazepadola) Solución inyectable en puma precargada

Disponible en: https://cima.amp.es/ama/doctm/11221685014FT\_1221685014.html

-Fichas técnicas del producto de Información online de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Disponible en: https://cima.amp.es/ama

-National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary From Tirazepadola

https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/156588824

Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños. Almacén en frío (2°C-8°C). NO CONGELAR. Proteger de la luz.

