

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mounjaro 2,5 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
Mounjaro 5 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
Mounjaro 7,5 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
Mounjaro 10 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
Mounjaro 12,5 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
Mounjaro 15 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
Mounjaro 2,5 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce
Mounjaro 5 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce
Mounjaro 7,5 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce
Mounjaro 10 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce
Mounjaro 12,5 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce
Mounjaro 15 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony

Mounjaro 2,5 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 2,5 mg tirzepatydu w 0,5 ml roztworu.

Mounjaro 5 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 5 mg tirzepatydu w 0,5 ml roztworu.

Mounjaro 7,5 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 7,5 mg tirzepatydu w 0,5 ml roztworu.

Mounjaro 10 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 10 mg tirzepatydu w 0,5 ml roztworu.

Mounjaro 12,5 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 12,5 mg tirzepatydu w 0,5 ml roztworu.

Mounjaro 15 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 15 mg tirzepatydu w 0,5 ml roztworu.

Fiolka

Mounjaro 2,5 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce
Każda fiolka zawiera 2,5 mg tirzepatydu w 0,5 ml roztworu.

Mounjaro 5 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce
Każda fiolka zawiera 5 mg tirzepatydu w 0,5 ml roztworu.

Mounjaro 7,5 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce
Każda fiolka zawiera 7,5 mg tirzepatydu w 0,5 ml roztworu.

Mounjaro 10 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce
Każda fiolka zawiera 10 mg tirzepatydu w 0,5 ml roztworu.

Mounjaro 12,5 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce
Każdą fiolkę zawiera 12,5 mg tirzepatydę w 0,5 ml roztworu.

Mounjaro 15 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce
Każdą fiolkę zawiera 15 mg tirzepatydę w 0,5 ml roztworu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Przezroczysty roztwór, bezbarwny do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Cukrzyca typu 2

Produkt leczniczy Mounjaro jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych

- w monoterapii, gdy stosowanie metforminy uważa się za niewłaściwe z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań,
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.

Wyniki badań dotyczące wpływu leczenia skojarzonego, wpływu na kontrolę glikemii i badane grupy pacjentów, patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1.

Kontrola masy ciała

Produkt leczniczy Mounjaro jest wskazany w uzupełnieniu diety o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększonej aktywności fizycznej w celu kontroli masy ciała, w tym utraty i utrzymania masy ciała, u osób dorosłych z początkowym wskaźnikiem masy ciała (BMI) wynoszącym

- ≥ 30 kg/m² (otyłość) lub
- od ≥ 27 kg/m² do < 30 kg/m² (nadwaga) z współistniejącą co najmniej jedną chorobą związaną z nieprawidłową masą ciała (np. nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, obturacyjny bezdech senny, choroba układu sercowo-naczyniowego, stan przedcukrzycowy lub cukrzyca typu 2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Początkowa dawka tirzepatydę wynosi 2,5 mg raz w tygodniu. Po 4 tygodniach dawkę należy zwiększyć do 5 mg raz w tygodniu. Po upływie co najmniej 4 tygodni leczenia aktualnie stosowaną dawkę można zwiększać dawkę w przyrostach co 2,5 mg, jeśli zajdzie taka potrzeba.

Zalecane dawki podtrzymujące to 5 mg, 10 mg i 15 mg.

Maksymalna dawka wynosi 15 mg raz w tygodniu.

W przypadku dodania tirzepatydę do aktualnie stosowanego schematu leczenia metforminą i (lub) inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2i), metforminą i (lub) SGLT2i można nadal podawać w tej samej dawce.

W przypadku dodania tirzepatytu do aktualnie stosowanego schematu leczenia pochodną sulfonylomocznika i (lub) insuliny, można rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii. Konieczne jest samodzielne monitorowanie stężeń glukozy we krwi w celu dostosowania dawki pochodnej sulfonylomocznika i insuliny. Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki insuliny (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Pominięte dawki

W przypadku pominięcia dawki produktu, należy ją podać możliwie najszybciej, w ciągu 4 dni po terminie podania pominiętej dawki. Jeśli upłynęło ponad 4 dni, należy zrezygnować z pominiętej dawki i podać następną dawkę w zwykłym terminie w wyznaczonym dniu. W każdym przypadku pacjenci mogą następnie powrócić do zwykłego schematu dawkowania raz w tygodniu.

Zmiana schematu dawkowania

W razie potrzeby można zmienić wyznaczony w tygodniu dzień podawania produktu, o ile odstęp między dwiema kolejnymi dawkami wynosi co najmniej 3 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Podeszły wiek, płeć, rasa, przynależność do grupy etnicznej lub masa ciała

Nie trzeba modyfikować dawki ze względu na wiek, płeć, rasę, przynależność do grupy etnicznej ani masę ciała (patrz punkty 5.1 i 5.2). Dostępne są jedynie bardzo ograniczone dane dotyczące pacjentów w wieku ≥ 85 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie trzeba modyfikować dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end stage renal disease, ESRD). Doświadczenia związane ze stosowaniem tirzepatytu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i schyłkową niewydolnością nerek są ograniczone. Należy zachować ostrożność w przypadku leczenia tych pacjentów tirzepatydem (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie trzeba modyfikować dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Doświadczenia związane ze stosowaniem tirzepatytu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. Należy zachować ostrożność w przypadku leczenia tych pacjentów tirzepatydem (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tirzepatytu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Mounjaro należy wstrzykiwać podskórnym w powłoki jamy brzusznej, udo lub górną część ramienia.

Dawkę można podać o dowolnej porze dnia, podczas posiłku lub między posiłkami.

Miejsce wstrzyknięcia każdej dawki należy zmieniać rotacyjnie. Jeśli pacjent przyjmuje także insulinę we wstrzyknięciach, produkt leczniczy Mounjaro powinien wstrzykiwać w inne miejsce.

Pacjentom należy zalecić, aby przed podaniem produktu leczniczego uważnie przeczytali instrukcję użycia w ulotce dołączonej do opakowania.

Dodatkowe informacje przed podaniem produktu, patrz punkt 6.6.

Fiolka

Pacjenci i ich opiekunowie powinni zostać przeszkoleni w zakresie wykonywania wstrzyknięć podskórnych przed podaniem produktu leczniczego Mounjaro.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostre zapalenie trzustki

Nie przeprowadzono badań tirzepatyd u pacjentów po przebytych zapaleniu trzustki i należy zachować ostrożność stosując go u tych pacjentów.

U pacjentów leczonych tirzepatydem zgłaszano występowanie ostrego zapalenia trzustki.

Należy poinformować pacjentów, jakie są objawy ostrego zapalenia trzustki. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy zaprzestać stosowania tirzepatyd. W razie potwierdzenia rozpoznania zapalenia trzustki nie należy wznawiać podawania tirzepatyd. Jeśli brak jest innych przedmiotowych i podmiotowych objawów ostrego zapalenia trzustki, samo podwyższenie stężeń enzymów trzustkowych nie jest czynnikiem predykcyjnym wystąpienia ostrego zapalenia trzustki (patrz punkt 4.8).

Hipoglikemia

U pacjentów przyjmujących tirzepatyd w skojarzeniu z lekiem pobudzającym wydzielanie insuliny (na przykład z pochodną sulfonilomocznika) lub z insuliną możliwe jest zwiększenie ryzyka wystąpienia hipoglikemii. Ryzyko hipoglikemii można obniżyć zmniejszając dawkę insuliny lub leku pobudzającego wydzielanie insuliny (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Działania dotyczące układu pokarmowego

Stosowanie tirzepatyd wiązało się z występowaniem działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności, wymiotów i biegunki (patrz punkt 4.8). Te działania niepożądane mogą prowadzić do odwodnienia, które może spowodować pogorszenie czynności nerek, z ostrą niewydolnością nerek włącznie. Pacjentów leczonych tirzepatydem należy poinformować o możliwym ryzyku wystąpienia odwodnienia, z powodu działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, oraz zastosować środki ostrożności mające na celu uniknięcie nadmiernej utraty płynów i zaburzeń elektrolitowych. Należy szczególnie to wziąć pod uwagę u osób starszych, które mogą być bardziej podatne na takie powikłania.

Ciężka choroba układu pokarmowego

Nie przeprowadzono badań tirzepatyd u pacjentów z ciężką chorobą układu pokarmowego, w tym z ciężkim porażeniem żołądka, i należy zachować ostrożność stosując go u tych pacjentów.

Retinopatia cukrzycowa

Nie przeprowadzono badań tirzepatyd u pacjentów z nieproliferacyjną retinopatią cukrzycową wymagającą natychmiastowego leczenia, retinopatią proliferacyjną lub cukrzycowym obrzękiem płamki i należy zachować ostrożność stosując go u tych pacjentów oraz odpowiednio ich monitorować.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) w jednej dawce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Tirzepatyd opóźnia opróżnianie żołądka i w związku z tym może wpływać na tempo wchłaniania podawanych jednocześnie doustnych produktów leczniczych. To działanie powodujące zmniejszenie wartości C_{max} i wydłużenie t_{max} jest najwyraźniej zaznaczone w momencie rozpoczęcia leczenia tirzepatydem.

Na podstawie wyników badania prowadzonego z zastosowaniem paracetamolu, który posłużył za modelowy produkt leczniczy w ocenie wpływu tirzepatydu na opróżnianie żołądka, przewiduje się że nie będzie konieczna modyfikacja dawek większości podawanych jednocześnie doustnych produktów leczniczych. Zaleca się jednak monitorowanie pacjentów przyjmujących doustne produkty lecznicze o wąskim indeksie terapeutycznym (np. warfarynę, digoksynę), zwłaszcza w czasie rozpoczynania leczenia tirzepatydem i po zwiększeniu dawki. Należy także wziąć pod uwagę ryzyko opóźnionego działania doustnych produktów leczniczych, w przypadku których szybki początek działania ma istotne znaczenie.

Paracetamol

Po podaniu pojedynczej dawki tirzepatydu wynoszącej 5 mg maksymalne stężenie osocze (C_{max}) paracetamolu było zmniejszone o 50%, a mediana (t_{max}) była wydłużona o 1 godzinę. Wpływ tirzepatydu na wchłanianie paracetamolu po podaniu doustnym zależy od dawki i czasu. W przypadku niskich dawek (0,5 i 1,5 mg) obserwowano jedynie niewielką zmianę ekspozycji na paracetamol. Po podaniu czterech kolejnych tygodniowych dawek tirzepatydu (5/5/8/10 mg) nie odnotowano żadnego wpływu na wartości C_{max} i t_{max} paracetamolu. Nie stwierdzono wpływu na całkowitą ekspozycję (AUC). Nie jest konieczna modyfikacja dawki paracetamolu w przypadku podawania leku jednocześnie z tirzepatydem.

Doustne środki antykoncepcyjne

Podanie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego (0,035 mg etynyloestradolu z 0,25 mg norgestymatu, proleku norelgestrominu) razem z pojedynczą dawką tirzepatydu (5 mg) spowodowało zmniejszenie wartości C_{max} i pola pod krzywą (AUC) doustnego środka antykoncepcyjnego. Wartość C_{max} etynyloestradolu była zmniejszona o 59%, a AUC o 20%, natomiast wydłużenie t_{max} wyniosło 4 godziny. Wartość C_{max} norelgestrominu była zmniejszona o 55%, a AUC o 23%, natomiast wydłużenie t_{max} wyniosło 4,5 godziny. Wartość C_{max} norgestymatu była zmniejszona o 66%, a AUC o 20%, natomiast wydłużenie t_{max} wyniosło 2,5 godziny. To zmniejszenie ekspozycji po podaniu pojedynczej dawki tirzepatydu nie jest uważane za znaczące klinicznie. Nie jest konieczna modyfikacja dawki doustnych środków antykoncepcyjnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania tirzepatydu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania tirzepatydu w okresie ciąży ani u kobiet w okresie rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tirzepatyd przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/niemowlęcia.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać stosowanie/powstrzymać się od stosowania tirzepatydu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie jest znany wpływ stosowania tirzepatydu na płodność u ludzi.

Badania na zwierzętach z zastosowaniem tirzepatydu nie wykazują bezpośredniego szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tirzepatyd nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku stosowania tirzepatydu w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną należy zalecić pacjentom, aby podjęli środki ostrożności mające na celu uniknięcie wystąpienia hipoglikemii w czasie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W 9 ukończonych badaniach III fazy, 7702 pacjentów stosowało tirzepatyd w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o działaniu hipoglikemizującym. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia żołądka i jelit, w tym nudności (bardzo często), biegunka (bardzo często), zaparcia (często) i wymioty (często). Na ogół działania te miały przeważnie nasilenie łagodne lub umiarkowane, występowały częściej w czasie zwiększania dawki i zmniejszały się w miarę upływu czasu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane z badań klinicznych wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów w kolejności od najczęściej do najrzadziej występujących: (bardzo często: $\geq 1/10$; często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$; bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością.

Tabela 1. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje nadwrażliwości		Reakcja anafilaktyczna [#] , obrzęk naczynioruchowy [#]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia ^{1*} w przypadku stosowania z pochodną	hipoglikemia ^{1*} w przypadku stosowania z metforminą i SGLT2i,	hipoglikemia ^{1*} w przypadku stosowania z metforminą,	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
	sulfonylomocznika lub insuliną	zmniejszenie łaknienia ¹	zmniejszenie masy ciała ¹	
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy ²		
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie tętnicze ²		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, biegunka	ból brzucha, wymioty, niestrawność, zaparcie, rozdęcie brzucha, odbijanie się, wzdęcia, choroba refluksowa żołądka i przełyku	kamica żółciowa, zapalenie pęcherzyka żółciowego, ostre zapalenie trzustki	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wypadanie włosów ²		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		uczucie zmęczenia [†] , reakcje w miejscu wstrzyknięcia	ból w miejscu wstrzyknięcia	
Badania diagnostyczne		wzrost częstości akcji serca, wzrost stężenia lipazy, wzrost stężenia amylazy	wzrost stężenia kalcytoniny we krwi	

[#]Na podstawie zgłoszeń otrzymanych po wprowadzeniu produktu do obrotu

^{*}Definicję hipoglikemii podano niżej.

[†]Uczucie zmęczenia obejmuje takie terminy, jak: zmęczenie, ogólne osłabienie, złe samopoczucie i ospałość.

¹ Działanie niepożądane, które dotyczy wyłącznie pacjentów z cukrzycą typu 2.

² Działanie niepożądane, które dotyczy głównie pacjentów z nadwagą lub otyłością, z cukrzycą typu 2 lub bez cukrzycy typu 2.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje nadwrażliwości

W puli badań kontrolowanych placebo dotyczących cukrzycy typu 2 zgłaszano reakcje nadwrażliwości w związku ze stosowaniem tirzepatyd, czasami ciężkie (np. pokrzywka i wyprysk); reakcje nadwrażliwości zgłoszono u 3,2% pacjentów leczonych tirzepatydem w porównaniu z 1,7% pacjentów otrzymujących placebo. Rzadko zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznej i obrzęku naczynioruchowego podczas stosowania tirzepatyd po wprowadzeniu produktu do obrotu.

W puli badań kontrolowanych placebo u pacjentów z wartością BMI ≥ 27 kg/m² i z cukrzycą typu 2 lub bez cukrzycy zgłaszano reakcje nadwrażliwości w przypadku stosowania tirzepatyd, czasami ciężkie (np. wysypka i zapalenie skóry); reakcje nadwrażliwości zgłoszono u 5,0% pacjentów leczonych tirzepatydem w porównaniu z 2,3% pacjentów otrzymujących placebo.

Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą typu 2

Istotna klinicznie hipoglikemia (stężenie glukozy we krwi $< 3,0$ mmol/l (< 54 mg/dl) lub ciężka hipoglikemia (wymagająca pomocy innej osoby)) występowała u 10 do 14% (0,14 do 0,16 zdarzeń/pacjento-rok) pacjentów, gdy tirzepatyd dodano do pochodnej sulfonylomocznika, oraz u 14 do 19% (0,43 do 0,64 zdarzeń/pacjento-rok) pacjentów, gdy tirzepatyd dodano do insuliny podstawowej.

Częstość występowania istotnej klinicznie hipoglikemii w przypadku stosowania tirzepatytu w monoterapii lub dodania go do innych doustnych leków przeciw cukrzycowych wynosiła maksymalnie 0,04 zdarzeń/pacjento-rok (patrz tabela 1 oraz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

W badaniach klinicznych III fazy 10 (0,2%) pacjentów zgłosiło 12 epizodów ciężkiej hipoglikemii. Spośród tych 10 pacjentów, 5 (0,1%) stosujących leczenie podstawowe insuliną glargine lub pochodną sulfonylomocznika zgłosiło po 1 epizodzie.

Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego

W kontrolowanych placebo badaniach III fazy dotyczących cukrzycy typu 2 występowanie zaburzeń żołądkowo-jelitowych było zwiększone w sposób zależny od dawki w przypadku stosowania tirzepatytu w dawce 5 mg (37,1%), 10 mg (39,6%) i 15 mg (43,6%) w porównaniu z placebo (20,4%). Nudności wystąpiły u 12,2%, 15,4% i 18,3% pacjentów leczonych tirzepatydem w dawce wynoszącej odpowiednio 5 mg, 10 mg i 15 mg w porównaniu z 4,3% pacjentów otrzymujących placebo, a biegunka u 11,8%, 13,3% i 16,2% pacjentów leczonych tirzepatydem w dawce wynoszącej odpowiednio 5 mg, 10 mg i 15 mg w porównaniu z 8,9% pacjentów otrzymujących placebo. Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego miały przeważnie nasilenie łagodne (74%) lub umiarkowane (23,3%). Częstość występowania nudności, wymiotów i biegunki była wyższa w okresie zwiększania dawki i zmniejszała się w miarę upływu czasu.

Większa liczba pacjentów w grupach otrzymujących tirzepatyd w dawce 5 mg (3,0%), 10 mg (5,4%) i 15 mg (6,6%) definitywnie zrezygnowała z leczenia z powodu wystąpienia zdarzenia związanego z układem pokarmowych w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (0,4%).

W kontrolowanych placebo badaniach III fazy u pacjentów z wartością BMI ≥ 27 kg/m² i z cukrzycą typu 2 lub bez cukrzycy częstość występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych była zwiększona w przypadku stosowania tirzepatytu w dawce 5 mg (51,3%), 10 mg (55,2%) i 15 mg (55,6%) w porównaniu z placebo (28,5%). Nudności wystąpiły u 22,1%, 28,8% i 27,9% w porównaniu z 8,3% pacjentów, a biegunka u 16,9%, 19,3% i 21,7% w porównaniu z 8,0% pacjentów odpowiednio w przypadku przyjmowania tirzepatytu w dawkach 5 mg, 10 mg i 15 mg w porównaniu z placebo. Działania niepożądane związane z układem pokarmowym miały przeważnie nasilenie łagodne (63,0%) lub umiarkowane (32,6%). Częstość występowania nudności, wymiotów i biegunki była wyższa w okresie zwiększania dawki i zmniejszała się w miarę upływu czasu.

Większa liczba pacjentów w grupach otrzymujących tirzepatyd w dawce 5 mg (2,0%), 10 mg (4,5%) i 15 mg (4,3%) definitywnie zrezygnowała z leczenia z powodu wystąpienia zdarzenia związanego z układem pokarmowych w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (0,5%).

Zdarzenia związane z pęcherzykiem żółciowym

W grupie kontrolowanych placebo badań III fazy u pacjentów z wartością BMI ≥ 27 kg/m² z cukrzycą typu 2 lub bez cukrzycy typu 2, całkowita częstość występowania zapalenia pęcherzyka żółciowego i ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego wynosiła odpowiednio 0,5% i 0% u pacjentów leczonych tirzepatydem i placebo.

W grupie kontrolowanych placebo badań III fazy z udziałem pacjentów z wartością BMI ≥ 27 kg/m² z cukrzycą typu 2 lub bez cukrzycy typu 2, ostrą chorobę pęcherzyka żółciowego zgłaszało 1,6% pacjentów leczonych tirzepatydem i 1,0% pacjentów otrzymujących placebo. Te ostre zdarzenia dotyczące pęcherzyka żółciowego były związane z redukcją masy ciała.

Immunogenność

U 5025 pacjentów leczonych tirzepatydem w badaniach klinicznych III fazy dotyczących cukrzycy typu 2 przeprowadzono ocenę występowania przeciwciał przeciwleukowych (ang. anti-drug antibodies, ADA). U 51,1% spośród nich w okresie stosowania leczenia wystąpiły ADA związane z leczeniem. U 38,3% ocenianych pacjentów ADA związane z leczeniem długo się utrzymywały (ADA obecne przez

16 tygodni lub dłużej). U 1,9% i 2,1% występowały przeciwciała neutralizujące skierowane przeciwko działaniu tirzepatytu odpowiednio na receptory glukozależnego polipeptydu insulintropowego (ang. glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP) i glukagonopodobnego peptydu 1 (ang. glucagon-like peptide-1, GLP-1), a u 0,9% i 0,4% występowały przeciwciała neutralizujące skierowane odpowiednio przeciwko naturalnemu GIP i GLP-1. Nie było dowodów świadczących o zmianie profilu farmakokinetycznego ani o wpływie na skuteczność stosowania tirzepatytu w związku z rozwojem ADA.

U 6206 pacjentów leczonych tirzepatydem z wartością BMI ≥ 27 kg/m² i z cukrzycą typu 2 lub bez cukrzycy przeprowadzono w badaniach klinicznych III fazy ocenę częstości występowania przeciwciał przeciwelekowych. U 56,1% spośród nich w okresie stosowania leczenia pojawiły się ADA związane z leczeniem. U 43,1% ocenianych pacjentów ADA związane z leczeniem utrzymywały się długotrwale (ADA obecne przez okres 16 tygodni lub dłużej). U 2,2% i 2,4% pacjentów występowały przeciwciała neutralizujące działanie tirzepatytu odpowiednio na receptory glukozależnego polipeptydu insulintropowego (ang. glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP) i glukagonopodobnego peptydu 1 (ang. glucagon-like peptide-1, GLP-1), a u 0,8% i 0,3% pacjentów występowały przeciwciała neutralizujące skierowane odpowiednio przeciwko naturalnemu GIP i GLP-1.

Częstość akcji serca

W kontrolowanych placebo badaniach III fazy dotyczących cukrzycy typu 2 leczenie tirzepatydem powodowało maksymalny średni wzrost częstości akcji serca o 3 do 5 uderzeń na minutę. Maksymalny średni wzrost częstości akcji serca u pacjentów otrzymujących placebo wynosił 1 uderzenie na minutę.

Odsetek pacjentów, u których stwierdzono zmianę wyjściowej częstości akcji serca o >20 uderzeń na minutę podczas 2 lub większej liczby kolejnych wizyt, wyniósł 2,1%, 3,8% oraz 2,9% odpowiednio w grupach otrzymujących tirzepatyd w dawce 5 mg, 10 mg i 15 mg w porównaniu z 2,1% w grupie otrzymującej placebo.

Nieznaczne średnie wydłużenie odstępu PR obserwowano podczas stosowania tirzepatytu w porównaniu z placebo (odpowiednio średnie wydłużenie o 1,4 do 3,2 ms i średnie skrócenie o 1,4 ms). Nie zaobserwowano różnic w występowaniu arytmii i zaburzeń przewodzenia serca związanych z leczeniem podczas stosowania tirzepatytu w dawce 5 mg, 10 mg, 15 mg i placebo (odpowiednio 3,8%, 2,1%, 3,7% i 3%).

W kontrolowanych placebo badaniach III fazy u pacjentów z wartością BMI ≥ 27 kg/m² i z cukrzycą typu 2 lub bez cukrzycy leczenie tirzepatydem powodowało maksymalny średni wzrost częstości akcji serca o 3 do 5 uderzeń na minutę. Maksymalny średni wzrost częstości akcji serca u pacjentów otrzymujących placebo wynosił 1 uderzenie na minutę.

Odsetek pacjentów, u których stwierdzono zmianę wyjściowej częstości akcji serca o >20 uderzeń na minutę podczas co najmniej 2 kolejnych wizyt, wyniósł 1,0%, 2,4% oraz 3,3% odpowiednio w grupach otrzymujących tirzepatyd w dawce 5 mg, 10 mg i 15 mg w porównaniu z 0,7% w grupie otrzymującej placebo.

Zaobserwowano niewielkie średnie wydłużenie odstępu PR w przypadku stosowania tirzepatytu i placebo (średnie wydłużenie odpowiednio o 0,3 do 1,3 milisekundy i o 0,6 milisekundy). Nie stwierdzono różnicy w częstości występowania zdarzeń związanych z leczeniem w postaci niemiarowości serca i zaburzeń układu przewodzącego serca pomiędzy tirzepatydem podawanym w dawkach 5 mg, 10 mg i 15 mg a placebo (odpowiednio 3,9%, 3,1%, 3,6% oraz 3,3%).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W kontrolowanych placebo badaniach III fazy dotyczących cukrzycy typu 2 odnotowano zwiększenie występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia w przypadku stosowania tirzepatydu (3,2%) w porównaniu z placebo (0,4%).

W kontrolowanych placebo badaniach III fazy u pacjentów z wartością BMI ≥ 27 kg/m² i z cukrzycą typu 2 lub bez cukrzycy częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia była zwiększona w przypadku stosowania tirzepatydu (7,2%) w porównaniu ze stosowaniem placebo (1,8%).

Ogółem w badaniach III fazy najczęstszymi przedmiotowymi i podmiotowymi objawami reakcji w miejscu wstrzyknięcia były rumień i świąd. Maksymalne nasilenie reakcji w miejscu wstrzyknięcia było łagodne (91%) lub umiarkowane (9%). Żadne reakcje w miejscu wstrzyknięcia nie były ciężkie.

Enzymy trzustkowe

W kontrolowanych placebo badaniach III fazy dotyczących cukrzycy typu 2 leczenie tirzepatydem spowodowało średni wzrost stężenia amylazy trzustkowej o 33% do 38% i lipazy o 31% do 42% w porównaniu z wartością wyjściową. U pacjentów otrzymujących placebo stwierdzono wzrost stężenia amylazy o 4% w porównaniu z wartością wyjściową oraz brak zmian stężenia lipazy.

W kontrolowanych placebo badaniach III fazy u pacjentów z wartością BMI ≥ 27 kg/m² i z cukrzycą typu 2 lub bez cukrzycy leczenie tirzepatydem spowodowało średni wzrost stężenia amylazy trzustkowej o 20% do 24% i lipazy o 29% do 35% w porównaniu z wartością wyjściową. U pacjentów otrzymujących placebo stwierdzono wzrost stężenia amylazy o 3,8% i lipazy o 5,3% w porównaniu z wartością wyjściową.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w Załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania należy zastosować odpowiednie leczenie wspomagające, zależnie od klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych występujących u pacjenta. U pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, w tym nudności. Nie ma swoistej odtrutki w przypadku przedawkowania tirzepatydu. Może być konieczny przedłużony okres obserwacji i leczenie tych objawów z uwzględnieniem okresu półtrwania tirzepatydu (około 5 dni).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, leki obniżające stężenie glukozy we krwi, z wyłączeniem insuliny, kod ATC: A10BX16

Mechanizm działania

Tirzepatyd jest długo działającym agonistą receptorów GIP i GLP-1. Obydwa receptory występują na komórkach wewnątrzwydzielniczych α i β trzustki, serca, naczyń krwionośnych, komórkach układu immunologicznego (leukocytach), jelita i nerki. Receptory GIP występują także na adipocytach.

Ponadto zarówno receptory GIP, jak i GLP-1 wykazują ekspresję w obszarach mózgu ważnych w regulacji łaknienia.

Tirzepatyd cechuje się wysokim stopniem selektywności wobec ludzkich receptorów GIP i GLP-1. Tirzepatyd ma wysokie powinowactwo zarówno do receptorów GIP, jak i GLP-1. Działanie tirzepatydu na receptory GIP jest podobne do działania naturalnego hormonu GIP. Działanie tirzepatydu na receptory GLP-1 jest słabsze w porównaniu z naturalnym hormonem GLP-1.

Kontrola glikemii

Tirzepatyd poprawia kontrolę glikemii, powodując obniżenie stężenia glukozy na czczo i po posiłku u pacjentów z cukrzycą typu 2 w kilku mechanizmach.

Kontrola łaknienia i metabolizm energetyczny

Tirzepatyd obniża masę ciała i zmniejsza masę tkanki tłuszczowej w organizmie. Mechanizmy związane z redukcją masy ciała i tkanki tłuszczowej wpływają na zmniejszenie spożycia pokarmu poprzez regulację łaknienia. Badania kliniczne wykazują, że tirzepatyd zmniejsza pobór energii i łaknienie, zwiększając uczucie sytości i pełności oraz zmniejszając uczucie głodu.

Działanie farmakodynamiczne

Wydzielanie insuliny

Tirzepatyd zwiększa wrażliwość komórek β trzustki na glukozę. Nasila wydzielanie insuliny w pierwszej i drugiej fazie w sposób zależny od stężenia glukozy.

W badaniu z zastosowaniem klamry hiperglikemicznej u pacjentów z cukrzycą typu 2 wpływ tirzepatydu na pobudzenie wydzielania insuliny porównywano z wpływem placebo i selektywnego agonisty receptora GLP-1 semaglutylu podawanego w dawce 1 mg. Tirzepatyd w dawce 15 mg zwiększał wydzielanie insuliny w pierwszej i drugiej fazie odpowiednio o 466% i 302% w porównaniu ze stanem wyjściowym. Placebo nie powodowało zmian wydzielania insuliny w pierwszej ani w drugiej fazie.

Wrażliwość na insulinę

Tirzepatyd zwiększa wrażliwość na insulinę.

Tirzepatyd w dawce 15 mg zwiększał wrażliwość na insulinę w całym organizmie o 63% według oceny na podstawie wartości M, czyli miernika wychwyty glukozy w tkankach w testach z zastosowaniem hiperinsulinemicznej euglikemicznej klamry metabolicznej. W przypadku stosowania placebo wartość M pozostała niezmienną.

Tirzepatyd zmniejsza masę ciała u pacjentów otyłością i nadwagą, a także u pacjentów z cukrzycą typu 2 (niezależnie od masy ciała), co może przyczyniać się do poprawy wrażliwości na insulinę. Do utraty masy ciała przyczynia się zmniejszenie spożycia pokarmu w przypadku stosowania tirzepatydu. Zmniejszenie masy ciała wynika w głównej mierze z redukcji masy tkanki tłuszczowej.

Stężenie glukagonu

Tirzepatyd powodował obniżenie stężenia glukagonu na czczo i po posiłku w sposób zależny od poziomu glukozy. Tirzepatyd w dawce 15 mg obniżał stężenie glukagonu na czczo o 28%, a wartość AUC glukagonu po posiłku mieszanym o 43% w porównaniu z brakiem zmiany w przypadku stosowania placebo.

Opróżnianie żołądka

Tirzepatyd opóźnia opróżnianie żołądka, co może hamować tempo wchłaniania glukozy po posiłku i wywierać korzystny wpływ na glikemię poposiłkową. Opóźnienie opróżniania żołądka przez tirzepatyd zmniejsza się z upływem czasu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Cukrzyca typu 2

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność tirzepatydu oceniano w pięciu randomizowanych, kontrolowanych badaniach III fazy o zasięgu globalnym (SURPASS 1-5), w których celem pierwszorzędowym była kontrola glikemii. W tych badaniach wzięło udział 6263 leczonych pacjentów z cukrzycą typu 2 (w tym 4199 leczonych tirzepatydem). Drugorzędowymi celami badań były: masa ciała, odsetek pacjentów osiągających docelowe zmniejszenie masy ciała, stężenie glukozy w surowicy na czczo oraz odsetek pacjentów, u których uzyskano docelową wartość HbA1c. We wszystkich pięciu badaniach III fazy oceniano tirzepatyd w dawce 5 mg, 10 mg i 15 mg. Wszyscy pacjenci stosujący tirzepatyd rozpoczęli leczenie od dawki 2,5 mg przyjmowanej przez 4 tygodnie. Następnie dawkę tirzepatydu zwiększano o 2,5 mg co 4 tygodnie do chwili osiągnięcia dawki przypisanej pacjentowi.

We wszystkich badaniach wykazano, że leczenie tirzepatydem wiązało się z długotrwałym, statystycznie istotnym i znaczącym klinicznie zmniejszeniem wartości HbA1c w stosunku do poziomu wyjściowego jako celem pierwszorzędowym, w porównaniu z placebo lub aktywnym leczeniem kontrolnym (semaglutyd, insulina degludec i insulina glargine), przez okres do 1 roku. W 1 badaniu efekt ten utrzymywał się przez okres do 2 lat. Wykazano również statystycznie istotne i znaczące klinicznie zmniejszenie masy ciała w stosunku do poziomu wyjściowego. Poniżej przedstawiono wyniki tych badań III fazy oparte na danych zebranych w trakcie leczenia bez stosowania leków doraźnych (ratunkowych) w zmodyfikowanej populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. modified intent-to-treat, mITT) złożonej ze wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanego leku, z wykluczeniem pacjentów, u których przerwano stosowanie badanego leczenia ze względu na omyłkowe włączenie do badania.

SURPASS 1 – monoterapia

W trwającym 40 tygodni podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu 478 pacjentów z glikemią niewystarczająco kontrolowaną dietą i ćwiczeniami fizycznymi przydzielono drogą randomizacji do leczenia tirzepatydem podawanym w dawce 5 mg, 10 mg lub 15 mg raz w tygodniu lub placebo. Średnia wieku pacjentów wynosiła 54 lata, a 52% stanowili mężczyźni. W punkcie wyjścia średni czas trwania cukrzycy u pacjentów wynosił 5 lat, a średnia wartość BMI wynosiła 32 kg/m².

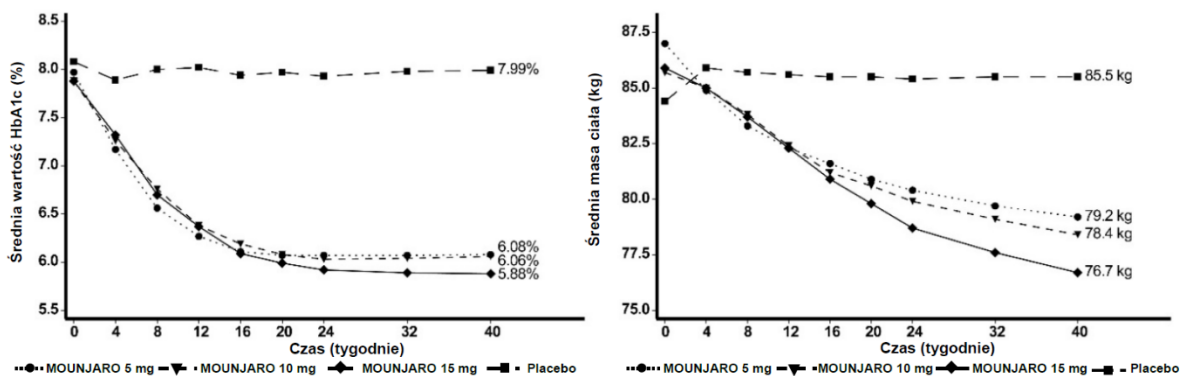
Tabela 2. SURPASS 1: Wyniki w 40. Tygodniu

		Tirzepatyd 5 mg	Tirzepatyd 10 mg	Tirzepatyd 15 mg	Placebo
Populacja mITT (n)		121	121	120	113
HbA_{1c} (%)	Wynik wyjściowy (wartość średnia)	7,97	7,88	7,88	8,08
	Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym	-1,87 ^{##}	-1,89 ^{##}	-2,07 ^{##}	+0,04
	Różnica w porównaniu z placebo [95% CI]	-1,91 ^{**} [-2,18; -1,63]	-1,93 ^{**} [-2,21; -1,65]	-2,11 ^{**} [-2,39; -1,83]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Wynik wyjściowy (wartość średnia)	63,6	62,6	62,6	64,8
	Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym	-20,4 ^{##}	-20,7 ^{##}	-22,7 ^{##}	+0,4
	Różnica w porównaniu z placebo [95% CI]	-20,8 ^{**} [-23,9; -17,8]	-21,1 ^{**} [-24,1; -18,0]	-23,1 ^{**} [-26,2; -20,0]	-
Pacjenci (%), u których uzyskano wartość HbA_{1c}	<7%	86,8 ^{**}	91,5 ^{**}	87,9 ^{**}	19,6
	≤6,5%	81,8 ^{††}	81,4 ^{††}	86,2 ^{††}	9,8
	<5,7%	33,9 ^{**}	30,5 ^{**}	51,7 ^{**}	0,9
Stężenie glukozy w surowicy na czczo (mmol/l)	Wynik wyjściowy (wartość średnia)	8,5	8,5	8,6	8,6
	Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym	-2,4 ^{##}	-2,6 ^{##}	-2,7 ^{##}	+0,7 [#]
	Różnica w porównaniu z placebo [95% CI]	-3,13 ^{**} [-3,71; -2,56]	-3,26 ^{**} [-3,84; -2,69]	-3,45 ^{**} [-4,04; -2,86]	-
Stężenie glukozy w surowicy na czczo (mg/dl)	Wynik wyjściowy (wartość średnia)	153,7	152,6	154,6	155,2
	Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym	-43,6 ^{##}	-45,9 ^{##}	-49,3 ^{##}	+12,9 [#]
	Różnica w porównaniu z placebo [95% CI]	-56,5 ^{**} [-66,8; -46,1]	-58,8 ^{**} [-69,2; -48,4]	-62,1 ^{**} [-72,7; -51,5]	-
Masa ciała (kg)	Wynik wyjściowy (wartość średnia)	87,0	85,7	85,9	84,4
	Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym	-7,0 ^{##}	-7,8 ^{##}	-9,5 ^{##}	-0,7
	Różnica w porównaniu z placebo [95% CI]	-6,3 ^{**} [-7,8; -4,7]	-7,1 ^{**} [-8,6; -5,5]	-8,8 ^{**} [-10,3; -7,2]	-
Pacjenci (%), u których uzyskano zmniejszenie masy ciała	≥5%	66,9 ^{††}	78,0 ^{††}	76,7 ^{††}	14,3
	≥10%	30,6 ^{††}	39,8 ^{††}	47,4 ^{††}	0,9
	≥15%	13,2 [†]	17,0 [†]	26,7 [†]	0,0

* p < 0,05; ** p < 0,001 dla przewagi, skorygowana z uwzględnieniem liczebności porównań.

† p < 0,05; †† p < 0,001 w porównaniu z placebo, bez korekty z uwzględnieniem liczebności porównań.

p < 0,05; ## p < 0,001 w porównaniu z punktem wyjścia, bez korekty z uwzględnieniem liczebności porównań.



Rycina 1. Zmiana średniej wartości HbA_{1c} (%) i średniej masy ciała (kg) w okresie od punktu wyjściowego do 40. tygodnia.

SURPASS 2 - terapia skojarzona z metforminą

W trwającym 40 tygodni badaniu z grupą kontrolną leczoną aktywnie prowadzonym metodą otwartej próby (z podwójnym zaślepieniem w odniesieniu do przypisanej dawki tirzepatytu) 1879 pacjentów zostało przydzielonych drogą randomizacji do leczenia tirzepatydem podawanym w dawce 5 mg, 10 mg lub 15 mg raz w tygodniu lub semaglutydem podawanym w dawce 1 mg raz w tygodniu, we wszystkich przypadkach w skojarzeniu z metforminą. Średnia wieku pacjentów wynosiła 57 lata, a 47% stanowili mężczyźni. W punkcie wyjścia średni czas trwania cukrzycy u pacjentów wynosił 9 lat, a średnia wartość BMI wynosiła 34 kg/m².

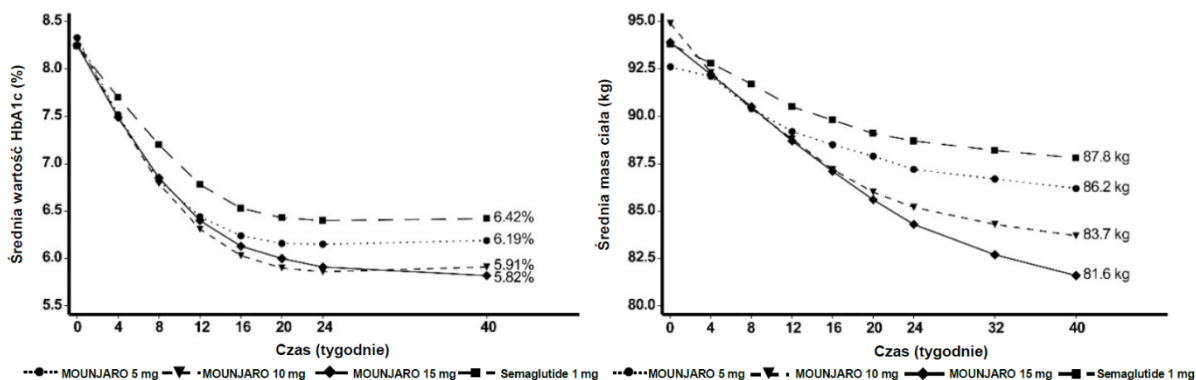
Tabela 3. SURPASS 2: Wyniki w 40. tygodniu

		Tirzepatyd 5 mg	Tirzepatyd 10 mg	Tirzepatyd 15 mg	Semaglutyd 1 mg
Populacja mITT (n)		470	469	469	468
HbA_{1c} (%)	Wynik wyjściowy (wartość średnia)	8,33	8,31	8,25	8,24
	Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym	-2,09 ^{##}	-2,37 ^{##}	-2,46 ^{##}	-1,86 ^{##}
	Różnica w porównaniu z semaglutydem [95% CI]	-0,23 ^{**} [-0,36; -0,10]	-0,51 ^{**} [-0,64; -0,38]	-0,60 ^{**} [-0,73; -0,47]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Wynik wyjściowy (wartość średnia)	67,5	67,3	66,7	66,6
	Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym	-22,8 ^{##}	-25,9 ^{##}	-26,9 ^{##}	-20,3 ^{##}
	Różnica w porównaniu z semaglutydem [95% CI]	-2,5 ^{**} [-3,9; -1,1]	-5,6 ^{**} [-7,0; -4,1]	-6,6 ^{**} [-8,0; -5,1]	Nie dotyczy
Pacjenci (%), u których uzyskano wartość HbA_{1c}	<7%	85,5 [*]	88,9 ^{**}	92,2 ^{**}	81,1
	≤6,5%	74,0 [†]	82,1 ^{††}	87,1 ^{††}	66,2
	<5,7%	29,3 ^{††}	44,7 ^{**}	50,9 ^{**}	19,7
Stężenie glukozy w surowicy na czczo (mmol/l)	Wynik wyjściowy (wartość średnia)	9,67	9,69	9,56	9,49
	Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym	-3,11 ^{##}	-3,42 ^{##}	-3,52 ^{##}	-2,70 ^{##}
	Różnica w porównaniu z semaglutydem [95% CI]	-0,41 [†] [-0,65; -0,16]	-0,72 ^{††} [-0,97; -0,48]	-0,82 ^{††} [-1,06; -0,57]	-
Stężenie glukozy w surowicy na czczo (mg/dl)	Wynik wyjściowy (wartość średnia)	174,2	174,6	172,3	170,9
	Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym	-56,0 ^{##}	-61,6 ^{##}	-63,4 ^{##}	-48,6 ^{##}
	Różnica w porównaniu z semaglutydem [95% CI]	-7,3 [†] [-11,7; -3,0]	-13,0 ^{††} [-17,4; -8,6]	-14,7 ^{††} [-19,1; -10,3]	-
Masa ciała (kg)	Wynik wyjściowy (wartość średnia)	92,6	94,9	93,9	93,8
	Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym	-7,8 ^{##}	-10,3 ^{##}	-12,4 ^{##}	-6,2 ^{##}
	Różnica w porównaniu z semaglutydem [95% CI]	-1,7 ^{**} [-2,6; -0,7]	-4,1 ^{**} [-5,0; -3,2]	-6,2 ^{**} [-7,1; -5,3]	-
Pacjenci (%), u których uzyskano zmniejszenie masy ciała	≥5%	68,6 [†]	82,4 ^{††}	86,2 ^{††}	58,4
	≥10%	35,8 ^{††}	52,9 ^{††}	64,9 ^{††}	25,3
	≥15%	15,2 [†]	27,7 ^{††}	39,9 ^{††}	8,7

*p <0,05; **p <0,001 dla przewagi, skorygowana z uwzględnieniem liczebności porównań.

†p <0,05; ††p <0,001 w porównaniu z semaglutydem w dawce 1 mg, bez korekty z uwzględnieniem liczebności porównań.

#p <0,05; ##p <0,001 w porównaniu z punktem wyjścia, bez korekty z uwzględnieniem liczebności porównań.



Rycina 2. Zmiana średniej wartości HbA_{1c} (%) i średniej masy ciała (kg) w okresie od punktu wyjściowego do 40. tygodnia.

SURPASS 3 - terapia skojarzona z metforminą i z SGLT2i lub bez SGLT2i

W trwającym 52 tygodnie badaniu z grupą kontrolną leczoną aktywnie prowadzonym metodą otwartej próby 1444 pacjentów zostało przydzielonych drogą randomizacji do leczenia tirzepatydem podawanym w dawce 5 mg, 10 mg lub 15 mg raz w tygodniu lub insuliną degludec, we wszystkich przypadkach w skojarzeniu z metforminą i z SGLT2i lub bez SGLT2i. 32% pacjentów stosowało SGLT2i w punkcie wyjścia. W punkcie wyjścia średni czas trwania cukrzycy u pacjentów wynosił 8 lat, średnia wartość BMI wynosiła 34 kg/m², średni wiek wynosił 57 lat, a 56% stanowili mężczyźni.

Pacjenci stosujący insulinę degludec leczenie rozpoczęli od dawki 10 j. na dobę, którą modyfikowano zgodnie z algorytmem zakładając, że docelowe stężenie glukozy we krwi na czczo wyniesie <5 mmol/l. Średnia dawka insuliny degludec w 52. tygodniu wynosiła 49 j. na dobę.

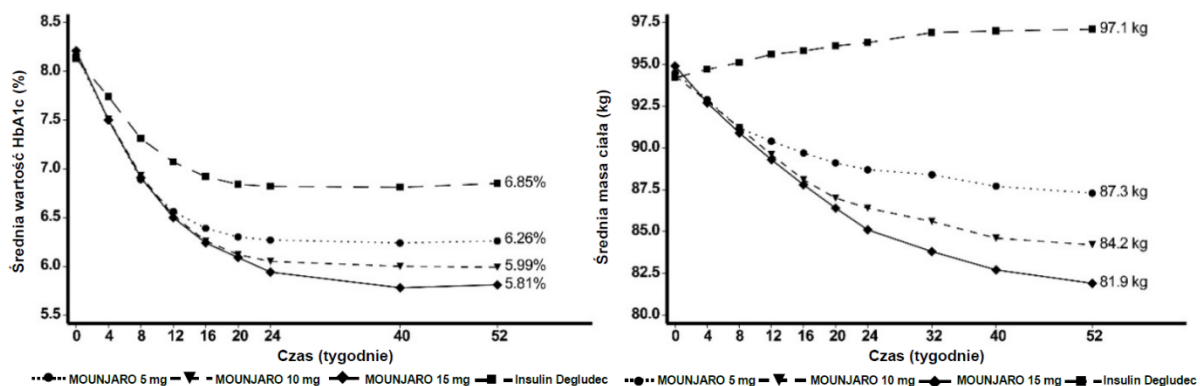
Tabela 4. SURPASS 3: Wyniki w 52. tygodniu

		Tirzepatyd 5 mg	Tirzepatyd 10 mg	Tirzepatyd 15 mg	Modyfiko wana dawka insuliny degludec
Populacja mITT (n)		358	360	358	359
HbA_{1c} (%)	Wynik wyjściowy (wartość średnia)	8,17	8,19	8,21	8,13
	Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym	-1,93 ^{##}	-2,20 ^{##}	-2,37 ^{##}	-1,34 ^{##}
	Różnica w porównaniu z insuliną degludec [95% CI]	-0,59 ^{**} [-0,73; -0,45]	-0,86 ^{**} [-1,00; -0,72]	-1,04 ^{**} [-1,17; -0,90]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Wynik wyjściowy (wartość średnia)	65,8	66,0	66,3	65,4
	Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym	-21,1 ^{##}	-24,0 ^{##}	-26,0 ^{##}	-14,6 ^{##}
	Różnica w porównaniu z insuliną degludec [95% CI]	-6,4 ^{**} [-7,9; -4,9]	-9,4 ^{**} [-10,9; -7,9]	-11,3 ^{**} [-12,8; -9,8]	-
Pacjenci (%), u których uzyskano wartość HbA_{1c}	<7%	82,4 ^{**}	89,7 ^{**}	92,6 ^{**}	61,3
	≤6,5%	71,4 ^{††}	80,3 ^{††}	85,3 ^{††}	44,4
	<5,7%	25,8 ^{††}	38,6 ^{††}	48,4 ^{††}	5,4
Stężenie glukozy w surowicy na czczo (mmol/l)	Wynik wyjściowy (wartość średnia)	9,54	9,48	9,35	9,24
	Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym	-2,68 ^{##}	-3,04 ^{##}	-3,29 ^{##}	-3,09 ^{##}
	Różnica w porównaniu z insuliną degludec [95% CI]	0,41 [†] [0,14; 0,69]	0,05 [-0,24; 0,33]	-0,20 [-0,48; 0,08]	-
Stężenie glukozy w surowicy na czczo (mg/dl)	Wynik wyjściowy (wartość średnia)	171,8	170,7	168,4	166,4
	Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym	-48,2 ^{##}	-54,8 ^{##}	-59,2 ^{##}	-55,7 ^{##}
	Różnica w porównaniu z insuliną degludec [95% CI]	7,5 [†] [2,4; 12,5]	0,8 [-4,3; 5,9]	-3,6 [-8,7; 1,5]	-
Masa ciała (kg)	Wynik wyjściowy (wartość średnia)	94,5	94,3	94,9	94,2
	Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym	-7,5 ^{##}	-10,7 ^{##}	-12,9 ^{##}	+2,3 ^{##}
	Różnica w porównaniu z insuliną degludec [95% CI]	-9,8 ^{**} [-10,8; -8,8]	-13,0 ^{**} [-14,0; -11,9]	-15,2 ^{**} [-16,2; -14,2]	-
Pacjenci (%), u których uzyskano zmniejszenie masy ciała	≥5%	66,0 ^{††}	83,7 ^{††}	87,8 ^{††}	6,3
	≥10%	37,4 ^{††}	55,7 ^{††}	69,4 ^{††}	2,9
	≥15%	12,5 ^{††}	28,3 ^{††}	42,5 ^{††}	0,0

* p < 0,05; ** p < 0,001 dla przewagi, skorygowana z uwzględnieniem liczebności porównań.

† p < 0,05; †† p < 0,001 w porównaniu z insuliną degludec, bez korekty z uwzględnieniem liczebności porównań.

p < 0,05; ## p < 0,001 w porównaniu z punktem wyjścia, bez korekty z uwzględnieniem liczebności porównań.



Rycina 3. Zmiana średniej wartości HbA_{1c} (%) i średniej masy ciała (kg) w okresie od punktu wyjściowego do 52. tygodnia.

SURPASS 4 - terapia skojarzona z 1-3 doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi: metforminą, pochodną sulfonilomocznika lub SGLT2i

W badaniu z grupą kontrolną leczoną aktywnie prowadzonym metodą otwartej próby przez okres do 104 tygodni (pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany po 52 tygodniach), 2002 pacjentów z cukrzycą typu 2 i zwiększonym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego przydzielono drogą randomizacji do leczenia tirzepatydem podawanym w dawce 5 mg, 10 mg lub 15 mg raz w tygodniu lub do leczenia insuliną glargine podawaną raz na dobę w połączeniu z leczeniem podstawowym metforminą (95%) i (lub) pochodną sulfonilomocznika (54%), i (lub) SGLT2i (25%). W punkcie wyjścia średni czas trwania cukrzycy u pacjentów wynosił 12 lat, średnia wartość BMI wynosiła 33 kg/m², średni wiek wynosił 64 lata, a 63% stanowili mężczyźni. Pacjenci stosujący insulinę glargine leczenie rozpoczęli od dawki 10 j. na dobę, którą modyfikowano zgodnie z algorytmem zakładając, że docelowe stężenie glukozy we krwi na czczo wyniesie <5,6 mmol/l. Średnia dawka insuliny glargine w 52. tygodniu wynosiła 44 j. na dobę.

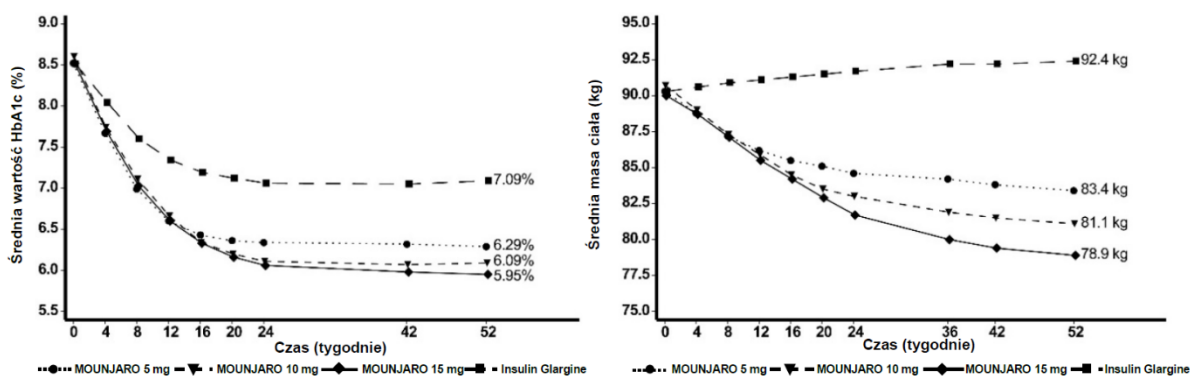
Tabela 5. SURPASS 4: Wyniki w 52. tygodniu

		Tirzepatyd 5 mg	Tirzepatyd 10 mg	Tirzepatyd 15 mg	Modyfikowana dawka insuliny glargine
Populacja mITT (n)		328	326	337	998
52 tygodnie					
HbA_{1c} (%)	Wynik wyjściowy (wartość średnia)	8,52	8,60	8,52	8,51
	Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym	-2,24 ^{##}	-2,43 ^{##}	-2,58 ^{##}	-1,44 ^{##}
	Różnica w porównaniu z insuliną glargine [95% CI]	-0,80 ^{**} [-0,92; -0,68]	-0,99 ^{**} [-1,11; -0,87]	-1,14 ^{**} [-1,26; -1,02]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Wynik wyjściowy (wartość średnia)	69,6	70,5	69,6	69,5
	Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym	-24,5 ^{##}	-26,6 ^{##}	-28,2 ^{##}	-15,7 ^{##}
	Różnica w porównaniu z insuliną glargine [95% CI]	-8,8 ^{**} [-10,1; -7,4]	-10,9 ^{**} [-12,3; -9,6]	-12,5 ^{**} [-13,8; -11,2]	-
Pacjenci (%), u których uzyskano wartość HbA_{1c}	<7%	81,0 ^{**}	88,2 ^{**}	90,7 ^{**}	50,7
	≤6,5%	66,0 ^{††}	76,0 ^{††}	81,1 ^{††}	31,7
	<5,7%	23,0 ^{††}	32,7 ^{††}	43,1 ^{††}	3,4
Stężenie glukozy w surowicy na czczo (mmol/l)	Wynik wyjściowy (wartość średnia)	9,57	9,75	9,67	9,37
	Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym	-2,80 ^{##}	-3,06 ^{##}	-3,29 ^{##}	-2,84 ^{##}
	Różnica w porównaniu z insuliną glargine [95% CI]	0,04 [-0,22; 0,30]	-0,21 [-0,48; 0,05]	-0,44 ^{††} [-0,71; -0,18]	-
Stężenie glukozy w surowicy na czczo (mg/dl)	Wynik wyjściowy (wartość średnia)	172,3	175,7	174,2	168,7
	Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym	-50,4 ^{##}	-54,9 ^{##}	-59,3 ^{##}	-51,4 ^{##}
	Różnica w porównaniu z insuliną glargine [95% CI]	1,0 [-3,7; 5,7]	-3,6 [-8,2; 1,1]	-8,0 ^{††} [-12,6; -3,4]	-
Masa ciała (kg)	Wynik wyjściowy (wartość średnia)	90,3	90,7	90,0	90,3
	Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym	-7,1 ^{##}	-9,5 ^{##}	-11,7 ^{##}	+1,9 ^{##}
	Różnica w porównaniu z insuliną glargine [95% CI]	-9,0 ^{**} [-9,8; -8,3]	-11,4 ^{**} [-12,1; -10,6]	-13,5 ^{**} [-14,3; -12,8]	-
Pacjenci (%), u których uzyskano zmniejszenie masy ciała	≥5%	62,9 ^{††}	77,6 ^{††}	85,3 ^{††}	8,0
	≥10%	35,9 ^{††}	53,0 ^{††}	65,6 ^{††}	1,5
	≥15%	13,8 ^{††}	24,0 ^{††}	36,5 ^{††}	0,5

*p <0,05; **p <0,001 dla przewagi, skorygowana z uwzględnieniem liczebności porównań.

†p <0,05; ††p <0,001 w porównaniu z insuliną glargine, bez korekty z uwzględnieniem liczebności porównań.

#p <0,05; ##p <0,001 w porównaniu z punktem wyjścia, bez korekty z uwzględnieniem liczebności porównań.



Rycina 4. Zmiana średniej wartości HbA_{1c} (%) i średniej masy ciała (kg) w okresie od punktu wyjściowego do 52. tygodnia.

SURPASS 5 - terapia skojarzona z insuliną podstawową w modyfikowanej dawce i z metforminą lub bez metforminy

W trwającym 40 tygodni podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu 475 pacjentów z glikemią niewystarczająco kontrolowaną z zastosowaniem insuliny glargine podawanej w skojarzeniu z metforminą lub bez metforminy przydzielono drogą randomizacji do leczenia tirzepatydem podawanym w dawce 5 mg, 10 mg lub 15 mg raz w tygodniu lub placebo. Dawki insuliny glargine modyfikowano zgodnie z algorytmem, zakładając że docelowe stężenie glukozy na czczo we krwi wyniesie <5,6 mmol/l. W punkcie wyjścia średni czas trwania cukrzycy u pacjentów wynosił 13 lat, średnia wartość BMI wynosiła 33 kg/m², średni wiek wynosił 61 lat, a 56% stanowili mężczyźni. Całkowita szacowana mediana dawki insuliny glargine w punkcie wyjścia badania wynosiła 34 j. na dobę. Mediana dawki insuliny glargine w tygodniu 40. wyniosła 38, 36, 29 i 59 jednostek na dobę odpowiednio w przypadku przyjmowania tirzepatydu w dawce 5 mg, 10 mg, 15 mg oraz placebo.

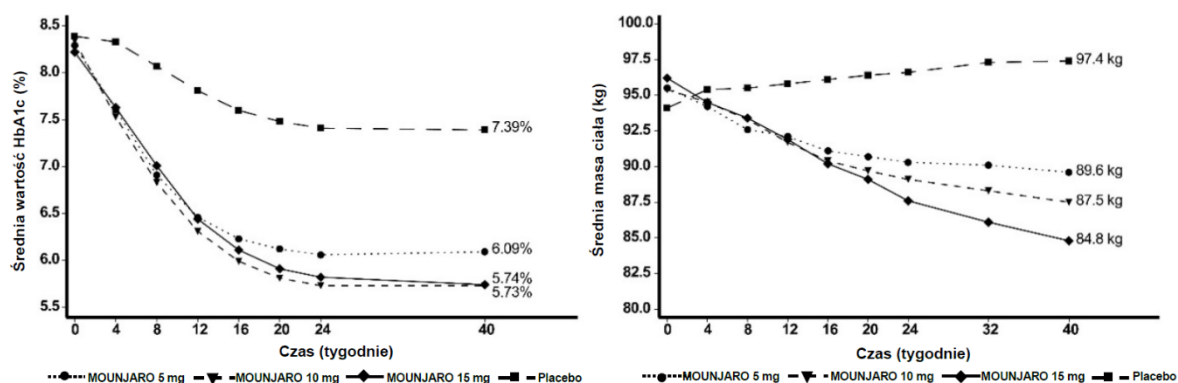
Tabela 6. SURPASS 5: Wyniki w 40. tygodniu

		Tirzepatyd 5 mg	Tirzepatyd 10 mg	Tirzepatyd 15 mg	Placebo
Populacja mITT (n)		116	118	118	119
HbA_{1c} (%)	Wynik wyjściowy (wartość średnia)	8,29	8,34	8,22	8,39
	Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym	-2,23 ^{##}	-2,59 ^{##}	-2,59 ^{##}	-0,93 ^{##}
	Różnica w porównaniu z placebo [95% CI]	-1,30 ^{**} [-1,52; -1,07]	-1,66 ^{**} [-1,88; -1,43]	-1,65 ^{**} [-1,88; -1,43]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Wynik wyjściowy (wartość średnia)	67,1	67,7	66,4	68,2
	Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym	-24,4 ^{##}	-28,3 ^{##}	-28,3 ^{##}	-10,2 ^{##}
	Różnica w porównaniu z placebo [95% CI]	-14,2 ^{**} [-16,6; -11,7]	-18,1 ^{**} [-20,6; -15,7]	-18,1 ^{**} [-20,5; -15,6]	-
Pacjenci (%), u których uzyskano wartość HbA_{1c}	<7%	93,0 ^{**}	97,4 ^{**}	94,0 ^{**}	33,9
	≤6,5%	80,0 ^{††}	94,7 ^{††}	92,3 ^{††}	17,0
	<5,7%	26,1 ^{††}	47,8 ^{††}	62,4 ^{††}	2,5
Stężenie glukozy w surowicy na czczo (mmol/l)	Wynik wyjściowy (wartość średnia)	9,00	9,04	8,91	9,13
	Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym	-3,41 ^{##}	-3,77 ^{##}	-3,76 ^{##}	-2,16 ^{##}
	Różnica w porównaniu z placebo [95% CI]	-1,25 ^{**} [-1,64; -0,86]	-1,61 ^{**} [-2,00; -1,22]	-1,60 ^{**} [-1,99; -1,20]	-
Stężenie glukozy w surowicy na czczo (mg/dl)	Wynik wyjściowy (wartość średnia)	162,2	162,9	160,4	164,4
	Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym	-61,4 ^{##}	-67,9 ^{##}	-67,7 ^{##}	-38,9 ^{##}
	Różnica w porównaniu z placebo [95% CI]	-22,5 ^{**} [-29,5; -15,4]	-29,0 ^{**} [-36,0; -22,0]	-28,8 ^{**} [-35,9; -21,6]	-
Masa ciała (kg)	Wynik wyjściowy (wartość średnia)	95,5	95,4	96,2	94,1
	Zmiana w porównaniu z wynikiem wyjściowym	-6,2 ^{##}	-8,2 ^{##}	-10,9 ^{##}	+1,7 [#]
	Różnica w porównaniu z placebo [95% CI]	-7,8 ^{**} [-9,4; -6,3]	-9,9 ^{**} [-11,5; -8,3]	-12,6 ^{**} [-14,2; -11,0]	-
Pacjenci (%), u których uzyskano zmniejszenie masy ciała	≥5%	53,9 ^{††}	64,6 ^{††}	84,6 ^{††}	5,9
	≥10%	22,6 ^{††}	46,9 ^{††}	51,3 ^{††}	0,9
	≥15%	7,0 [†]	26,6 [†]	31,6 ^{††}	0,0

*p <0,05; **p <0,001 dla przewagi, skorygowana z uwzględnieniem liczebności porównań.

†p <0,05; ††p <0,001 w porównaniu z placebo, bez korekty z uwzględnieniem liczebności porównań.

#p <0,05; ##p <0,001 w porównaniu z punktem wyjścia, bez korekty z uwzględnieniem liczebności porównań.



Rycina 5. Zmiana średniej wartości HbA_{1c} (%) i średniej masy ciała (kg) w okresie od punktu wyjściowego do 40. tygodnia.

Kontrola masy ciała

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tirzepatyd w kontroli masy ciała, w połączeniu ze zmniejszeniem ilości spożywanych kalorii i zwiększoną aktywnością fizyczną, u pacjentów z otyłością (BMI ≥ 30 kg/m²) lub nadwagą (BMI od ≥ 27 kg/m² do < 30 kg/m²) i co najmniej jedną chorobą współistniejącą związaną z nieprawidłową masą ciała, ale bez cukrzycy, oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu fazy III (SURMOUNT-1).

Wykazano, że leczenie tirzepatydem wiąże się z klinicznie istotną i trwałą (do 72 tygodni) redukcją masy ciała w porównaniu z placebo. Ponadto, w badaniu SURMOUNT-1 zmniejszenie masy ciała o $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ i $\geq 20\%$ uzyskano u większego odsetka pacjentów leczonych tirzepatydem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo.

Skuteczność i bezpieczeństwo dotyczące kontroli masy ciała podczas stosowania tirzepatyd u pacjentów z cukrzycą typu 2 oceniano w podgrupie pacjentów z BMI ≥ 27 kg/m² w pięciu randomizowanych badaniach fazy III (SURPASS-1 do -5). Do badań tych włączono łącznie 5 392 pacjentów z BMI ≥ 27 kg/m² (3 626 przydzielonych drogą randomizacji do leczenia tirzepatydem). Analizy w podgrupach pacjentów z otyłością lub nadwagą w badaniach SURPASS (stanowiących do 86% całej populacji uczestników badań SURPASS-1 do -5) wykazały trwałą (do 52 tygodni) redukcję masy ciała oraz wyższy odsetek pacjentów osiągających docelowe wartości redukcji masy ciała w porównaniu z aktywnym produktem porównawczym/placebo.

SURMOUNT-1

W trwającym 72 tygodnie badaniu podwójnie zaślepionym i kontrolowanym placebo, 2 539 dorosłych pacjentów z otyłością (BMI ≥ 30 kg/m²) lub nadwagą (BMI od ≥ 27 kg/m² do < 30 kg/m²) i co najmniej jedną chorobą współistniejącą związaną z nieprawidłową masą ciała, taką jak leczona lub nieleczona dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, obturacyjny bezdech senny lub choroba układu sercowo-naczyniowego, zostało przydzielonych drogą randomizacji do grupy otrzymującej tirzepatyd w dawce 5 mg, 10 mg lub 15 mg raz w tygodniu lub placebo. Pacjenci stosujący tirzepatyd rozpoczęli leczenie od dawki 2,5 mg przyjmowanej przez 4 tygodnie. Następnie dawkę tirzepatyd zwiększano o 2,5 mg co 4 tygodnie do chwili osiągnięcia przypisanej im dawki. Pacjenci z cukrzycą typu 2 zostali wykluczeni z badania. Średni wiek pacjentów wynosił 45 lat, a 67,5% stanowiły kobiety. Podczas oceny wyjściowej u 40,6% pacjentów stwierdzono stan przedcukrzycowy. Średnia wyjściowa masa ciała wynosiła 104,8 kg, a średnia wartość BMI wynosiła 38 kg/m².

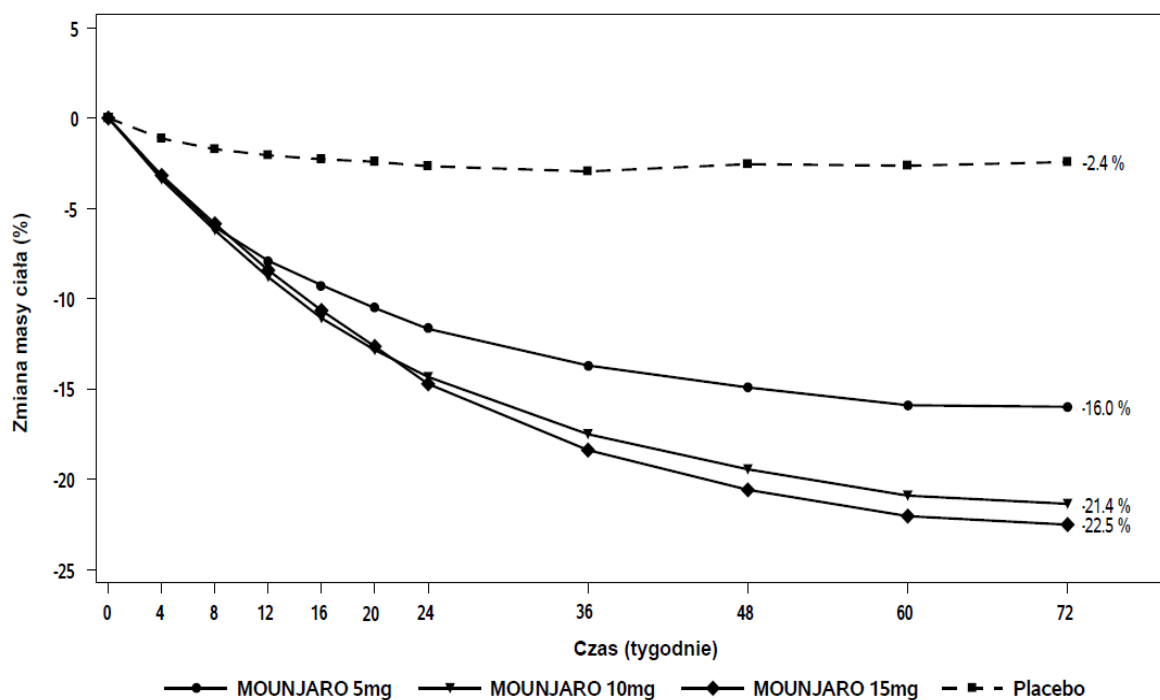
Tabela 7. SURMOUNT-1: Wyniki uzyskane w 72. tygodniu

	Tirzepatyd 5 mg	Tirzepatyd 10 mg	Tirzepatyd 15 mg	Placebo
Populacja mITT (n)	630	636	630	643
Masa ciała				
Wartość wyjściowa (kg)	102,9	105,9	105,5	104,8
Zmiana (%) w porównaniu z wartością wyjściową	-16,0 ^{††}	-21,4 ^{††}	-22,5 ^{††}	-2,4
Różnica (%) w porównaniu z placebo [95% CI]	-13,5 ^{**} [-14,6; -12,5]	-18,9 ^{**} [-20,0; -17,8]	-20,1 ^{**} [-21,2; -19,0]	-
Zmiana (kg) w porównaniu z wartością wyjściową	-16,1 ^{††}	-22,2 ^{††}	-23,6 ^{††}	-2,4 ^{††}
Różnica (kg) w porównaniu z placebo [95% CI]	-13,8 ^{##} [-15,0; -12,6]	-19,8 ^{##} [-21,0; -18,6]	-21,2 ^{##} [-22,4; -20,0]	-
Pacjenci (%), u których uzyskano zmniejszenie masy ciała				
≥5%	89,4 ^{**}	96,2 ^{**}	96,3 ^{**}	27,9
≥10%	73,4 ^{##}	85,9 ^{**}	90,1 ^{**}	13,5
≥15%	50,2 ^{##}	73,6 ^{**}	78,2 ^{**}	6,0
≥20%	31,6 ^{##}	55,5 ^{**}	62,9 ^{**}	1,3
Obwód talii (cm)				
Wartość wyjściowa	113,2	114,9	114,4	114,0
Zmiana w porównaniu z wartością wyjściową	-14,6 ^{††}	-19,4 ^{††}	-19,9 ^{††}	-3,4 ^{††}
Różnica w porównaniu z placebo [95% CI]	-11,2 ^{##} [-12,3; -10,0]	-16,0 ^{**} [-17,2; -14,9]	-16,5 ^{**} [-17,7; -15,4]	-

^{††}p <0,001 w porównaniu z wartością wyjściową.

^{**}p <0,001 w porównaniu z placebo, skorygowana z uwzględnieniem liczebności porównań.

^{##}p <0,001 w porównaniu z placebo, nieskorygowana z uwzględnieniem liczebności porównań.



Rycina 6. Średnia zmiana masy ciała (%) w okresie od oceny wyjściowej do 72. tygodnia

W badaniu SURMOUNT-1 przyjmowanie tirzepatydu w dawkach wynoszących 5 mg, 10 mg i 15 mg łącznie doprowadziło do znaczącej poprawy dotyczącej skurczowego ciśnienia krwi (-8,1 mmHg w porównaniu z -1,3 mmHg), stężenia trójglicerydów (-27,6% w porównaniu z -6,3%), stężenia cholesterolu nie-HDL (-11,3% w porównaniu z -1,8%), stężenia cholesterolu HDL (7,9% w porównaniu z 0,3%) oraz stężenia insuliny na czczo (-46,9% w porównaniu z -9,7%) w porównaniu z placebo.

Wśród pacjentów w badaniu SURMOUNT-1, u których wyjściowo stwierdzono stan przedcukrzycowy (N = 1032), w 72. tygodniu nastąpił powrót do normoglikemii u 95,3% pacjentów leczonych tirzepatydem w porównaniu z 61,9% pacjentów w grupie otrzymującej placebo.

Wpływ na skład ciała

Zmiany w składzie ciała oceniano w badaniu cząstkowym SURMOUNT-1 z zastosowaniem metody dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej (DEXA). Wyniki oceny DEXA wykazały, że leczenie tirzepatydem wiązało się z większą redukcją masy tkanki tłuszczowej niż beztłuszczowej masy ciała, co prowadziło do poprawy składu ciała po 72 tygodniach w porównaniu ze stosowaniem placebo. Ponadto, redukcji całkowitej masy tkanki tłuszczowej towarzyszyła redukcja tłuszczu trzewnego. Wyniki te wskazują na to, że większość całkowitej utraty masy ciała można przypisać redukcji tkanki tłuszczowej, w tym tłuszczu trzewnego.

Poprawa sprawności fizycznej

U pacjentów z otyłością lub nadwagą bez cukrzycy, którzy otrzymywali tirzepatyd, wykazano niewielką poprawę jakości życia związaną ze stanem zdrowia, w tym sprawności fizycznej. Poprawa była większa u pacjentów leczonych tirzepatydem niż u tych, którzy otrzymywali placebo. Jakość życia związaną ze stanem zdrowia oceniano za pomocą ogólnego kwestionariusza Short Form-36v2 Health Survey Acute Version (krótki 36-punktowy formularz oceny stanu zdrowia w badaniu wyników medycznych, wersja 2, SF-36v2).

Ocena układu sercowo-naczyniowego

Ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego oceniano w metaanalizie danych pacjentów z co najmniej jednym poważnym kardiologicznym zdarzeniem niepożądanym (ang. major adverse cardiac event, MACE) potwierdzonym na podstawie orzeczenia. Złożony punkt końcowy MACE-4 obejmował zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego, udar mózgu bez skutku śmiertelnego lub hospitalizację z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej.

W podstawowej metaanalizie danych z badań rejestracyjnych II i III fazy z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2, u 116 pacjentów łącznie (tirzepatyd: 60 [n = 4 410]; wszystkie produkty porównawcze: 56 [n = 2 169]) wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie MACE-4 potwierdzone na podstawie orzeczenia. Wyniki wykazały, że stosowanie tirzepatydu nie wiązało się z nadmiernym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu ze stosowaniem wszystkich produktów porównawczych łącznie (HR: 0,81; CI: 0,52 do 1,26).

Przeprowadzono dodatkową analizę dotyczącą konkretnie badania SURPASS-4, do którego włączono pacjentów z potwierdzoną chorobą układu sercowo-naczyniowego. U 109 pacjentów łącznie (tirzepatyd: 47 [n = 995]; insulina glargine: 62 [n = 1000]) wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie MACE-4 potwierdzone na podstawie orzeczenia. Wyniki wykazały, że stosowanie tirzepatydu nie wiązało się z nadmiernym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu ze stosowaniem insuliny glargine (HR: 0,74; CI: 0,51 do 1,08).

Ponadto przeprowadzono analizę na potrzeby badania SURMOUNT-1. Łącznie u 14 pacjentów (tirzepatyd: 9 [n = 1 896]; placebo: 5 [n = 643]) wystąpiło co najmniej jedno poważne kardiologiczne zdarzenie niepożądane (MACE) potwierdzone na podstawie orzeczenia: częstość wystąpienia takiego

zdarzenia była podobna w grupach otrzymujących placebo i tirzepatyd w dawkach 5 mg i 10 mg. W grupie otrzymującej tirzepatyd w dawce 15 mg nie wystąpiło żadne zdarzenie.

Ciśnienie krwi

W kontrolowanych placebo badaniach III fazy u pacjentów z cukrzycą typu 2, leczenie tirzepatydem powodowało średnie obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi odpowiednio o 6 do 9 mmHg i o 3 do 4 mmHg. U pacjentów otrzymujących placebo stwierdzono średnie obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w każdym przypadku o 2 mmHg.

W trwającym 72 tygodnie kontrolowanym placebo badaniu III fazy u pacjentów z otyłością lub nadwagą bez cukrzycy typu 2 leczenie tirzepatydem powodowało średnie obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi odpowiednio o 7 do 8 mmHg i o 5 do 6 mmHg. U pacjentów otrzymujących placebo stwierdzono średnie obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w każdym przypadku o 1 mmHg.

Inne informacje

Stężenie glukozy w surowicy na czczo

W badaniach SURPASS 1 do -5, leczenie tirzepatydem spowodowało istotne obniżenie stężenia glukozy w surowicy na czczo w stosunku do poziomu wyjściowego (zmiana od punktu wyjścia do pierwszorzędowego punktu końcowego wyniosła od -2,4 mmol/l do -3,8 mmol/l). Istotne obniżenie stężenia glukozy w surowicy na czczo w stosunku do poziomu wyjściowego można było zaobserwować już po 2 tygodniach. Dalsze obniżenie stężenia glukozy w surowicy na czczo obserwowano do 42. tygodnia, a następnie stężenie utrzymywało się przez cały czas trwania najdłuższego badania, czyli 104 tygodnie.

Stężenie glukozy po posiłku

W badaniach SURPASS 1 do -5, leczenie tirzepatydem spowodowało istotne obniżenie średniego stężenia glukozy 2 godziny po posiłku (średnio 3 główne posiłki w ciągu dnia) w stosunku do poziomu wyjściowego (zmiana od punktu wyjścia do pierwszorzędowego punktu końcowego wyniosła od -3,35 mmol/l do -4,85 mmol/l).

Trójglicerydy

W badaniach SURPASS 1 do 5, tirzepatyd podawany w dawkach 5 mg, 10 mg i 15 mg spowodował obniżenie stężenia trójglicerydów w surowicy odpowiednio o 15-19%, 18-27% i 21-25%.

W trwającym 40 tygodni badaniu dotyczącym porównania z semaglutydem w dawce 1 mg, tirzepatyd podawany w dawkach 5 mg, 10 mg i 15 mg spowodował obniżenie stężenia trójglicerydów w surowicy odpowiednio o 19%, 24% i 25% w porównaniu z obniżeniem o 12% w przypadku stosowania semaglutydu w dawce 1 mg.

W trwającym 72 tygodnie kontrolowanym placebo badaniu III fazy u pacjentów z otyłością lub nadwagą bez cukrzycy typu 2 leczenie tirzepatydem podawanym w dawkach 5 mg, 10 mg i 15 mg spowodował obniżenie stężenia trójglicerydów w surowicy odpowiednio o 24%, 27% i 31% w porównaniu z obniżeniem o 6% w przypadku stosowania placebo.

Odsetek pacjentów, u których uzyskano wartość HbA1c <5,7% bez istotnej klinicznie hipoglikemii

W 4 badaniach, w których tirzepatyd nie był stosowany w skojarzeniu z insuliną podstawową (SURPASS 1 do -4), u 93,6% do 100% pacjentów, u których uzyskano prawidłowe stężenie glukozy z wartością HbA1c <5,7% (≤ 39 mmol/mol) podczas wizyty z oceną pierwszorzędowego punktu końcowego w czasie leczenia tirzepatydem, nie stwierdzono istotnej klinicznie hipoglikemii. W badaniu SURPASS-5, u 85,9% pacjentów leczonych tirzepatydem, u których uzyskano wartość HbA1c <5,7% (≤ 39 mmol/mol), nie stwierdzono istotnej klinicznie hipoglikemii.

Szczególne grupy pacjentów

Na skuteczność tirzepatydu w leczeniu cukrzycy typu 2 nie miały wpływu takie czynniki, jak wiek, płeć, rasa, przynależność do grupy etnicznej, region ani wyjściowa wartość BMI, HbA1c, czas trwania cukrzycy oraz stopień zaburzeń czynności nerek.

Na skuteczność kontroli masy ciała przez tirzepatyd nie miały wpływu takie czynniki, jak wiek, płeć, rasa, pochodzenie etniczne, region, wyjściowa wartość BMI ani współistnienie stanu przedcukrzycowego lub jego brak.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Mounjaro w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu cukrzycy typu 2 i w celu kontroli masy ciała (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tirzepatyd składa się z 39 aminokwasów i ma przyłączoną cząsteczkę dwukwasu tłuszczowego C20, która umożliwia wiązanie z albuminą i wydłuża okres półtrwania związku.

Wchłanianie

Maksymalne stężenie tirzepatydu osiągnięte jest 8 do 72 godzin po podaniu dawki. Ekspozycję w stanie równowagi dynamicznej uzyskuje się po 4 tygodniach podawania raz w tygodniu. Ekspozycja na tirzepatyd zwiększa się w sposób proporcjonalny do dawki.

Ekspozycja była podobna po podaniu tirzepatydu podskórnym w powłoki brzuszne, w udo lub w górną część ramienia.

Bezwzględna biodostępność tirzepatydu podawanego podskórnym wynosiła 80%.

Dystrybucja

Średnia pozorna objętość dystrybucji tirzepatydu w stanie równowagi dynamicznej po podaniu podskórnym u pacjentów z cukrzycą typu 2 wynosi około 10,3 l i 9,7 l u pacjentów z otyłością.

Tirzepatyd w znacznym stopniu wiąże się z albuminą osocza (99%).

Metabolizm

Tirzepatyd jest metabolizowany poprzez rozszczepienie szkieletu peptydowego przez enzymy proteolityczne, beta-oksydację dwukwasu tłuszczowego C20 oraz hydrolizę amidu.

Eliminacja

Pozorny średni klirens populacyjny tirzepatydu wynosi około 0,06 l/godz., przy czym okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 5 dni, co umożliwia podawanie raz w tygodniu.

Tirzepatyd jest usuwany z organizmu na drodze metabolizmu. Metabolity tirzepatydu są wydalane głównie z moczem i kałem. W moczu ani w kale nie stwierdzono obecności tirzepatydu w postaci niezmięnionej.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek, płeć, rasa, przynależność do grupy etnicznej, masa ciała

Wiek, płeć, rasa, przynależność do grupy etnicznej ani masa ciała nie mają znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę (FK) tirzepatytu. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że ekspozycja na tirzepatyd zwiększa się wraz ze zmniejszaniem się masy ciała; jednak wpływ masy ciała na farmakokinetykę tirzepatytu nie wydaje się być istotny klinicznie.

Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają na FK tirzepatytu. FK tirzepatytu po podaniu pojedynczej dawki 5 mg oceniano u pacjentów z różnego stopnia zaburzeniami czynności nerek (zaburzenia łagodne, umiarkowane, ciężkie i schyłkowa niewydolność nerek) w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek i nie zaobserwowano żadnych znaczących klinicznie różnic. Wykazano to również u pacjentów z cukrzycą typu 2 i zaburzeniami czynności nerek na podstawie danych z badań klinicznych.

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby nie wpływają na FK tirzepatytu. FK tirzepatytu po podaniu pojedynczej dawki 5 mg oceniano u pacjentów z różnego stopnia zaburzeniami czynności wątroby (zaburzenia łagodne, umiarkowane, ciężkie) w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby i nie zaobserwowano żadnych znaczących klinicznie różnic.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań tirzepatytu u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa lub badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Przeprowadzono trwające 2 lata badanie rakotwórczości u osobników płci męskiej i żeńskiej szczurów z tirzepatydem w dawkach 0,15, 0,50 i 1,5 mg/kg mc. (0,12-, 0,36- i 1,02-krotność maksymalnej dawki zalecanej u ludzi [ang. maximum recommended human dose, MRHD] ustalonej na podstawie wartości AUC) podawanym we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu. Tirzepatyd powodował zwiększenie prawdopodobieństwa rozwoju nowotworów tarczycy z komórek C (gruczolaków i raków) we wszystkich dawkach w porównaniu z kontrolą. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi jest nieznane.

W trwającym 6 miesięcy badaniu rakotwórczości u myszy transgenicznym rasH2 tirzepatyd w dawkach 1, 3 i 10 mg/kg mc. podawany we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu nie powodował wzrostu częstości występowania przerostu ani transformacji nowotworowej komórek C tarczycy w żadnej dawce.

Badania na zwierzętach z zastosowaniem tirzepatytu nie wykazują bezpośredniego szkodliwego wpływu na płodność.

W badaniach wpływu na reprodukcję u zwierząt tirzepatyd powodował zmniejszenie wzrostu płodów i nieprawidłowe zmiany u płodów, gdy narażenie było mniejsze niż po podaniu maksymalnej dawki zalecanej u ludzi ustalonej na podstawie AUC. U szczurów obserwowano zwiększenie częstości występowania zewnętrznych, trzewnych i szkieletowych wad rozwojowych oraz zmian rozwojowych trzewi i szkieletu. U szczurów i królików obserwowano zmniejszenie wzrostu płodów. Wszystkie działania wpływające na rozwój potomstwa występowały po podaniu dawek toksycznych dla matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu fosforan dwuzasadowy siedmiowodny
Sodu chlorek
Kwas chlorowodorowy stężony i sodu wodorotlenek (do regulacji pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak badań dotyczących zgodności farmaceutycznej, produktu nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (w temperaturze 2°C – 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Produkt leczniczy Mounjaro może być przechowywany poza lodówką łącznie nie dłużej niż przez 21 dni w temperaturze nieprzekraczającej 30°C, a później wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony lub fiolkę należy wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony

Strzykawka ze szkła zamknięta we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym do jednorazowego użycia.

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony ze schowaną igłą, która zostanie automatycznie wprowadzona w skórę po naciśnięciu przycisku do wstrzykiwania.
Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 0,5 ml roztworu.

Opakowania zawierające po 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione, 4 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione oraz opakowanie zbiorcze zawierające 12 (3 opakowania po 4 sztuki) wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych.

Fiolka

Fiolka z przezroczystego szkła z zapieczętowanym korkiem.
Każda fiolka zawiera 0,5 ml roztworu.
Opakowania zawierające 1 fiolkę, 4 fiołki, 12 fiołek, opakowanie zbiorcze zawierające 4 (4 opakowania po 1) fiołki lub opakowanie zbiorcze zawierające 12 (12 opakowań po 1) fiołek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja użycia

Produkt leczniczy Mounjaro należy obejrzeć przed użyciem i wyrzucić w przypadku stwierdzenia obecności cząstek stałych lub zmiany zabarwienia.

Nie wolno używać produktu leczniczego Mounjaro po zamrożeniu.

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.

Należy starannie przestrzegać instrukcji użycia wstrzykiwacza podanej w ulotce dołączonej do opakowania.

Fiolka

Fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Należy starannie przestrzegać instrukcji podanych w ulotce dołączonej do opakowania, dotyczących sposobu wstrzykiwania produktu leczniczego Mounjaro z fiolki.

Utylizacja

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandia.

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1685/001
EU/1/22/1685/002
EU/1/22/1685/003
EU/1/22/1685/004
EU/1/22/1685/005
EU/1/22/1685/006
EU/1/22/1685/007
EU/1/22/1685/008
EU/1/22/1685/009
EU/1/22/1685/010
EU/1/22/1685/011
EU/1/22/1685/012
EU/1/22/1685/013
EU/1/22/1685/014
EU/1/22/1685/015
EU/1/22/1685/016
EU/1/22/1685/017
EU/1/22/1685/018
EU/1/22/1685/019
EU/1/22/1685/020
EU/1/22/1685/021
EU/1/22/1685/022

EU/1/22/1685/023
EU/1/22/1685/024
EU/1/22/1685/025
EU/1/22/1685/026
EU/1/22/1685/027
EU/1/22/1685/028
EU/1/22/1685/029
EU/1/22/1685/030
EU/1/22/1685/031
EU/1/22/1685/032
EU/1/22/1685/033
EU/1/22/1685/034
EU/1/22/1685/035
EU/1/22/1685/036
EU/1/22/1685/037
EU/1/22/1685/038
EU/1/22/1685/039
EU/1/22/1685/040
EU/1/22/1685/041
EU/1/22/1685/042
EU/1/22/1685/043
EU/1/22/1685/044
EU/1/22/1685/045
EU/1/22/1685/046
EU/1/22/1685/047
EU/1/22/1685/048

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 września 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>