VENTA BAJO RECETA
SOLUCIÓN INYECTABLE / VÍA SUBCUTÁNEA

Lipoless®
Tirzepatida

Composición:
-Cada 0,5 mL de **Lipoless® 2,5** contiene: Tirzepatida 2,5 mg; Excipientes c.s.
-Cada 0,5 mL de **Lipoless® 5** contiene: Tirzepatida 5 mg; Excipientes c.s.
-Cada 0,5 mL de **Lipoless® 7,5** contiene: Tirzepatida 7,5 mg; Excipientes c.s.
-Cada 0,5 mL de **Lipoless® 10** contiene: Tirzepatida 10 mg; Excipientes c.s.
-Cada 0,5 mL de **Lipoless® 12,5** contiene: Tirzepatida 12,5 mg; Excipientes c.s.
-Cada 0,5 mL de **Lipoless® 15** contiene: Tirzepatida 15 mg; Excipientes c.s.

Mecanismo de Acción:
Tirzepatida es un agonista de acción prolongada de los receptores GIP y GLP-1. Ambos receptores están presentes en las células endocrinas α y β del páncreas, corazón, vasculatura, células inmunitarias (leucocitos), 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.
Tirzepatida es altamente selectiva para los receptores GIP y GLP-1 humanos. Tirzepatida tiene una gran afinidad por los receptores GIP y GLP-1. La actividad de tirzepatida sobre el receptor GIP es similar a la de la hormona GIP nativa. La actividad de tirzepatida sobre el receptor GLP-1 es inferior a la de la hormona GLP-1 nativa.
-*Control de la glucemia:* Tirzepatida mejora el control glucémico al reducir las concentraciones de glucosa en ayunas y posprandiales en pacientes con diabetes tipo 2 a través de varios mecanismos.
-*Regulación del apetito y metabolismo energético:* Tirzepatida reduce el peso corporal y la masa grasa corporal. Los mecanismos asociados a la reducción del peso corporal y de la masa grasa corporal implican una disminución de la ingesta de alimentos a través de la regulación del apetito. Los estudios clínicos demuestran que tirzepatida reduce la ingesta de energía y el apetito aumentando la sensación de saciedad y plenitud y disminuyendo la sensación de hambre.
Efectos farmacodinámicos
-*Secreción de insulina:* Tirzepatida aumenta la sensibilidad de las células β pancreáticas a la glucosa. Aumenta la primera y segunda fase de la secreción de insulina de un modo dependiente de la glucosa. En un estudio de clamp hiperglucémico en pacientes con diabetes tipo 2, se comparó tirzepatida con placebo y con el agonista selectivo del receptor GLP-1 semaglutida 1 mg para la secreción de insulina. Tirzepatida 15 mg aumentó la tasa de secreción de insulina en la primera y en la segunda fase en un 466 % y un 302 % respecto al valor inicial, respectivamente. No hubo cambios en la tasa de secreción de insulina en la primera y segunda fase para placebo.
-*Sensibilidad a la insulina:* Tirzepatida mejora la sensibilidad a la insulina. Tirzepatida 15 mg mejoró la sensibilidad a la insulina de todo el cuerpo en un 63 %, medida por el M-valor, una medida de la captación tisular de glucosa utilizando el clamp hiperinsulinémico-euglucémico. El M-valor no se modificó en el caso de placebo.
Tirzepatida reduce el peso corporal en pacientes con obesidad y sobrepeso, y en pacientes con diabetes tipo 2 (independientemente del peso corporal), lo que puede contribuir a mejorar la sensibilidad a la insulina. La reducción de la ingesta de alimentos con tirzepatida contribuye a la pérdida del peso corporal. La reducción del peso corporal se debe principalmente a la reducción de la masa grasa.
-*Concentración de glucagón:* Tirzepatida redujo las concentraciones de glucagón en ayunas y posprandiales de forma dependiente de la glucosa. Tirzepatida 15 mg redujo la concentración de glucagón en ayunas en un 28 % y el AUC de glucagón después de una comida mixta en un 43 %, en comparación con ningún cambio con placebo.
-*Vaciado gástrico:* Tirzepatida retrasa el vaciado gástrico, lo que puede ralentizar la absorción de glucosa después de las comidas y puede tener un efecto beneficioso sobre la glucemia posprandial. El retraso del vaciado gástrico inducido por tirzepatida disminuye con el tiempo.
Eficacia clínica y seguridad
-*Diabetes mellitus tipo 2:* La seguridad y la eficacia de tirzepatida 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 (4.199 tratados con tirzepatida). Los objetivos secundarios incluían 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 alcanzaban el objetivo de HbA1c.

Los cinco estudios fase 3 evaluaron tirzepatida 5 mg, 10 mg y 15 mg. Todos los pacientes tratados con tirzepatida comenzaron con 2,5 mg durante 4 semanas. A continuación, la dosis de tirzepatida se incrementó en 2,5 mg cada 4 semanas hasta que alcanzaron la dosis asignada. En todos los estudios, el tratamiento con tirzepatida 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 (semaglutida, insulina degludec e insulina glargina) 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 del 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 tirzepatida 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 total se acompañó de una reducción de la grasa visceral. Estos resultados sugieren que la 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 o sobrepeso sin diabetes que recibieron tirzepatida mostraron pequeñas mejoras en la calidad de vida relacionada con la salud, incluida la funcionalidad física.

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

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

La variable compuesta de MACE-4 incluía muerte CV, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal u hospitalización por angina inestable. En un meta-análisis principal de los estudios de registro fase 2 y 3 en pacientes con diabetes tipo 2, un total de 116 pacientes (tirzepatida: 60 [n = 4 410]; todos los comparadores: 56 [n = 2 169]) experimentaron al menos un MACE-4 confirmada la adjudicación: los resultados mostraron que tirzepatida no se asoció con un aumento del riesgo de acontecimientos CV en comparación con los comparadores agrupados (HR: 0,81; IC: 0,52 a 1,26).

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 (tirzepatida: 47 [n = 995]; insulina glargina: 62 [n = 1 000]) experimentaron al menos un MACE-4 confirmada la adjudicación: Los resultados mostraron que tirzepatida no se asoció con un aumento del riesgo de acontecimientos CV en comparación con la insulina glargina (HR: 0,74; CI: 0,51 a 1,08). Además, se realizó un análisis del estudio SURMOUNT 1. Un total de 14 pacientes (tirzepatida: 9 [n = 1 896]; placebo: 5 [n = 643]) experimentaron al menos un MACE confirmado por adjudicación: la tasa de eventos fue similar en los grupos placebo y tirzepatida 5 mg y 10 mg. No hubo ningún acontecimiento en el grupo de 15 mg de tirzepatida.

-Presión arterial: En los estudios fase 3 controlados con placebo en pacientes con DMT2, el tratamiento con tirzepatida produjo una disminución media de la presión arterial sistólica y diastólica de 6 a 9 mmHg y de 3 a 4 mmHg, respectivamente. En los pacientes tratados con placebo se produjo una disminución media de 2 mmHg tanto de la presión arterial sistólica como de la diastólica.

En el estudio fase 3 controlado con placebo de 72 semanas de duración en pacientes con obesidad o sobrepeso sin DMT2, el tratamiento con tirzepatida produjo una disminución media de la presión arterial sistólica y diastólica de 7 a 8 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.

Otra información

-Glucemia en ayunas: En los ensayos SURPASS-1 a -5, el tratamiento con tirzepatida dio lugar a reducciones significativas de la GSA respecto al valor inicial (los cambios desde el valor inicial hasta la variable 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 desde el inicio. Se observó una mejora adicional en la GSA hasta las 42 semanas y se mantuvo a lo largo del estudio de mayor duración de 104 semanas.

-Glucosa posprandial: En los ensayos SURPASS-1 a -5, el tratamiento con tirzepatida dio lugar a reducciones significativas en la glucosa posprandial media a las 2 horas (media de las 3 comidas principales del día) respecto al valor inicial (los cambios desde valores iniciales al 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, tirzepatida 5 mg, 10 mg y 15 mg dieron lugar a una reducción

de los triglicéridos séricos del 15-19 %, 18-27 % y 21-25 % respectivamente.
En el ensayo de 40 semanas frente a semaglutida 1 mg, tirzepatida 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 semaglutida 1 mg.
En el estudio fase 3 controlado con placebo de 72 semanas de duración en pacientes con obesidad o sobrepeso sin DMT2, el tratamiento con tirzepatida 5 mg, 10 mg y 15 mg produjo una reducción del 24 %, 27 % y 31 % en los niveles séricos de triglicéridos, respectivamente, en comparación con la reducción del 6 % con placebo.
-Proporción de pacientes que alcanzaron una HbA1c <5,7 % sin hipoglucemia clínicamente significativa: En los 4 estudios en los que tirzepatida no se combinó con insulina basal (SURPASS-1 a -4), entre el 93,6 % y el 100 % de los pacientes que alcanzaron una glucemia normal de HbA1c < 5,7 % (≤ 39 mmol/mol) en la visita del objetivo principal con el tratamiento de tirzepatida, lo hicieron sin hipoglucemia clínicamente significativa.
En el estudio SURPASS-5, el 85,9% de los pacientes tratados con tirzepatida que alcanzaron una HbA1c <5,7% (≤ 39 mmol/mol) lo hicieron sin hipoglucemia clínicamente significativa.
Poblaciones especiales
La eficacia de tirzepatida para el tratamiento de la DMT2 no se vio afectada por la edad, el sexo, la raza, la etnia o la región, el IMC al inicio del ensayo, la HbA1c, la duración de la diabetes ni el nivel de deterioro de la función renal. La eficacia de tirzepatida para el control del peso no se vio afectada por la edad, sexo, raza, etnia, la región, IMC inicial ni la presencia o ausencia de prediabetes.
-Población pediátrica: La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con tirzepatida en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y en el control del peso.

Farmacocinética:
Tirzepatida consta de 39 aminoácidos y tiene una fracción de diácido graso C20 adherida, lo que permite la unión a la albúmina y prolonga la semivida.
-Absorción: La concentración máxima de tirzepatida se alcanza entre 8 y 72 horas después de la dosis. La exposición en estado estacionario se alcanza tras 4 semanas de administración semanal. La exposición a tirzepatida aumenta de forma proporcional a la dosis. Se logró una exposición similar con la administración subcutánea de tirzepatida en el abdomen, el muslo o el brazo. La biodisponibilidad absoluta de tirzepatida subcutánea fue del 80 %.
-Distribución: El volumen aparente de distribución medio en estado estacionario de tirzepatida tras la administración subcutánea en pacientes con diabetes tipo 2 es de aproximadamente 10,3 l y 9,7 l en pacientes con obesidad. Tirzepatida está altamente unida a albúmina en plasma (99 %).
-Biotransformación: Tirzepatida se metaboliza por escisión proteolítica de la espina dorsal del péptido, beta-oxidación de la fracción de diácido graso de C20 e hidrólisis de amida.
-Eliminación: El aclaramiento aparente medio poblacional de tirzepatida es aproximadamente de 0,06 l/h con una semivida de eliminación de aproximadamente 5 días, lo que permite una administración semanal. Tirzepatida se elimina por el metabolismo. Las principales vías de excreción de los metabolitos de tirzepatida son la orina y las heces. No se observa tirzepatida 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 tirzepatida. En base a un análisis de PK poblacional, la exposición de tirzepatida aumenta con la disminución del peso corporal; sin embargo, el efecto del peso corporal sobre la PK de tirzepatida no parece ser clínicamente relevante.
-Insuficiencia renal: La insuficiencia renal no afecta a la PK de tirzepatida. La PK de tirzepatida tras una dosis única de 5 mg se evaluó en pacientes con diferentes grados 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 tirzepatida. Se evaluó la PK de tirzepatida tras una dosis única de 5 mg en pacientes con diferentes grados de insuficiencia hepática (leve, moderada, grave) en comparación con sujetos con función hepática normal y no se observaron diferencias clínicamente relevantes.
-Población pediátrica: Tirzepatida no se ha estudiado en pacientes pediátricos.
Datos preclínicos sobre seguridad
Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas o genotoxicidad.
Se realizó un estudio de carcinogenicidad de 2 años con tirzepatida en ratas macho y hembra a dosis de 0,15, 0,50 y 1,5 mg/kg (0,12, 0,36 y 1,02 veces la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) basada en el AUC) administrada por inyección subcutánea dos veces por semana.
Tirzepatida provocó un aumento de los tumores de células C del tiroides (adenomas y carcinomas) en todas las dosis en comparación con los controles. Se desconoce la relevancia en humanos de estos hallazgos.

En un estudio de carcinogenicidad de 6 meses en ratones transgénicos rasH2, tirzepatida a dosis de 1, 3 y 10 mg/kg, administrada por inyección subcutánea dos veces por semana, no produjo un aumento de la incidencia de hiperplasia o neoplasia de células C del tiroides a ninguna dosis.
Los estudios en animales con tirzepatida no indicaron efectos perjudiciales directos respecto a la fertilidad. En estudios de reproducción animal, tirzepatida causó reducciones del crecimiento fetal y anormalidades fetales en exposiciones por debajo de la MRHD basada en el AUC.
Se observó un aumento de la incidencia de malformaciones externas, viscerales y esqueléticas y variaciones en el desarrollo visceral y esquelético en ratas. Se observaron reducciones del crecimiento fetal en ratas y conejos. Todos los efectos sobre el desarrollo se produjeron a dosis materno-tóxicas.

Indicaciones:
**Diabetes mellitus tipo 2:* Tirzepatida está indicada para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 no suficientemente controlada, asociado 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/m2 (obesidad) o
-≥ 27 kg/m2 a < 30 kg/m2 (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso (por ejemplo, hipertensión, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño, enfermedad cardiovascular, prediabetes o diabetes mellitus tipo 2).

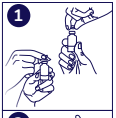
Posología:
Vía subcutánea. La dosis inicial es de 2,5 mg de tirzepatida una vez por semana. Después de 4 semanas, se debe aumentar la dosis a 5 mg una vez a la semana. Si es necesario, se puede aumentar la dosis en incrementos de 2,5 mg después de un mínimo de 4 semanas con la dosis actual. Las dosis 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 añade a un tratamiento previo con metformina y/o inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i, por sus siglas en inglés), se puede mantener la dosis actual de metformina y/o SGLT2i. Cuando tirzepatida se añade a un tratamiento previo con sulfonilurea y/o insulina, se puede considerar una reducción de la dosis de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia. Es necesario realizar autocontroles 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 3 días.
Poblaciones especiales
-Edad avanzada, sexo, raza, etnia o peso corporal: No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad, el sexo, la raza, la etnia o el peso corporal. Solo se dispone de datos muy limitados en pacientes de ≥ 85 años de edad.
-Insuficiencia renal: No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo la enfermedad renal en fase terminal (ESRD, por sus siglas en inglés). La experiencia con el uso de tirzepatida en pacientes con insuficiencia renal grave y ESRD es limitada. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con 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 es limitada. 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:
Información para el usuario antes de la aplicación:
-Tirzepatida se inyecta por vía subcutánea en el abdomen, muslo o parte superior del brazo.
-Las zonas de inyección se deben rotar con cada dosis. Si el paciente también se inyecta insulina, debe inyectar tirzepatida en una zona de inyección diferente.
-La dosis puede ser administrada en cualquier momento del día, con o sin comida.
-Antes de comenzar el proceso de inyección, se debe lavar bien las manos para evitar la contaminación.
Vial: Cada vial contiene 0,5 ml de solución.

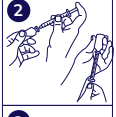
Cómo utilizar Lipoless Vial: Seguir exactamente las instrucciones de administración de Lipoless indicadas por el médico. Antes de empezar a usar Lipoless, se debe leer siempre atentamente las "Instrucciones de uso" y consultar al médico, enfermero o farmacéutico si no está seguro de como inyectar este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

Nota: Para la presentación de CAJA CONTENIENDO 4 VIALES DE 0,5 mL DE SOLUCIÓN INYECTABLE, el paciente deberá adquirir 4 jeringas estériles con aguja de 1 mL, para la aplicación de cada dosis.

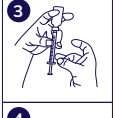
Instrucciones de uso (Vía subcutánea):



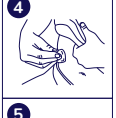
1. Retirar la cápsula de cierre de plástico del vial y desinfectar la superficie del tapón de goma con un algodón o torunda embebida en alcohol.



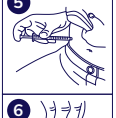
2. Utilizando una técnica aséptica, acoplar firmemente una aguja estéril a la jeringa. Introducir la aguja en el centro del tapón del vial hasta que esté completamente insertada y el extremo entre en contacto con la solución.



3. Manteniendo la técnica aséptica, extraer el volumen indicado de solución inyectable en la jeringa. Mantener la jeringa en posición vertical, con la aguja hacia arriba, y verificar que no haya burbujas de aire. En caso de haberlas, golpear suavemente la jeringa con el dedo para que asciendan y expulsarlas. Asegurar la eliminación completa de las burbujas.



4. Seleccionar el sitio de aplicación subcutánea (por ejemplo, cara anterior del muslo, parte posterior del brazo o abdomen, evitando un radio de 5 cm alrededor del ombligo). Limpiar la piel con una torunda o algodón con alcohol y dejar secar antes de aplicar la inyección.



5. Pellizcar suavemente un pliegue de piel entre los dedos, insertar la aguja en un ángulo de 45° a 90° según el grosor del tejido subcutáneo, y administrar lentamente todo el contenido de la jeringa. Retirar la aguja con suavidad. Si aparece una pequeña cantidad de sangre, presionar el sitio con una gasa o algodón sin frotar.

6. Colocar la jeringa y la aguja usadas en un recipiente para desechar objetos punzocortantes o en una botella de plástico de uso doméstico inmediatamente después de su uso. No se debe volver a colocar la tapa de la aguja en la jeringa utilizada.

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

-Precauciones especiales de conservación: Conservar en la heladera a temperatura entre 2° y 8°C. No congelar.
-Incompatibilidades: En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.
-Eliminación: Vial de dosis única, el mismo deberá ser descartado al final del uso con la aguja y jeringa. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se

realizará de acuerdo con la normativa local.

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

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En los 9 estudios fase 3 completados, 7 702 pacientes fueron expuestos a 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 de intensidad leve o moderada 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 frecuente: ≥ 1/10; frecuentes: ≥ 1/100 a < 1/10; poco frecuentes: ≥ 1/1 000 a < 1/100; raras: ≥ 1/10 000 a < 1/1 000; muy raras: < 1/10 000). Dentro de cada grupo de incidencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia.

Tabla Reacciones adversas				
Clasificación por órganos y sistemas	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones de hipersensibilidad		Reacción anafiláctica[#], angioedema[#]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia[*†] cuando se usa con sulfonilurea o insulina	Hipoglucemia[*†] cuando se usa con metformina y SGLT2i, disminución del apetito[‡]	Hipoglucemia[*†] cuando se usa con metformina, disminución del peso[‡]	
Trastornos del sistema nervioso		Mareos[2]		
Trastornos vasculares		Hipotensión[2]		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, diarrea	Dolor abdominal, vómitos, dispepsia, estreñimiento, distensión abdominal, eructos, flatulencia, enfermedad por reflujo gastroesofágico	Colelitiasis, colecistitis, pancreatitis aguda	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Pérdida de cabello[2]		
Trastornos generales y alteraciones en la zona de administración		Fatiga[1], 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] Fatiga incluye los términos fatiga, astenia, malestar y letargo.
[†] Reacción adversa que solo aplica a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).
[‡] 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 veces graves (por ejemplo, urticaria y eczema); se notificaron reacciones de hipersensibilidad en el 3,2 % de los pacientes tratados con tirzepatida en comparación con el 1,7 % de los pacientes tratados con placebo.

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

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

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

Cuando se utilizó tirzepatida en monoterapia o cuando se añadió a otros medicamentos antidiabéticos orales, la tasa de hipoglucemia clínicamente significativa fue de hasta 0,04 episodios/paciente-año.

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

-Reacciones adversas gastrointestinales: En los estudios fase 3 de DMT2 controlados con placebo, los trastornos gastrointestinales aumentaron de forma dependiente de la dosis para tirzepatida 5 mg (37,1 %), 10 mg (39,6 %) y 15 mg (43,6 %) en comparación con placebo (20,4 %). Para tirzepatida 5 mg, 10 mg y 15 mg frente al placebo, se produjeron náuseas en el 12,2 %, 15,4 % y 18,3 % frente al 4,3 % y diarrea en el 11,8 %, 13,3 % y 16,2 % frente al 8,9 %.

Los acontecimientos gastrointestinales fueron en su mayoría de gravedad leve (74 %) o moderada (23,3 %). La incidencia de náuseas, vómitos y diarrea fue mayor durante el período de aumento de la dosis y disminuyó con el tiempo.

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

En los estudios fase 3 controlados con placebo en pacientes con IMC ≥ 27 kg/m2 con o sin DMT2, los trastornos gastrointestinales aumentaron para tirzepatida 5 mg (51,3 %), 10 mg (55,2 %) y 15 mg (55,6 %) en comparación con placebo (28,5 %).

Se produjeron náuseas en el 22,1 %, 28,8 % y 27,9 % frente al 8,3 % y diarrea en el 16,9 %, 19,3 % y 21,7 % frente al 8,0 % para tirzepatida 5 mg, 10 mg y 15 mg respectivamente frente a placebo.

Las reacciones adversas gastrointestinales fueron en su mayoría de gravedad leve (63 %) o moderada (32,6 %).

La incidencia de náuseas, vómitos y diarrea fue mayor durante el período de aumento de la dosis y disminuyó con el tiempo.

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

-Acontecimientos relacionados con la vesícula biliar: En el conjunto de estudios fase 3 controlados con placebo en pacientes con IMC ≥ 27 kg/m2 con o sin DMT2, la incidencia global de colecistitis y colecistitis aguda fue del 0,5 % y 0 % para los pacientes tratados con tirzepatida y placebo, respectivamente.

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

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

En el 38,3 % de los pacientes evaluados, los TE ADAs fueron persistentes (ADAs presentes en un periodo de 16 semanas o más).

El 1,9 % y el 2,1 % presentaron anticuerpos neutralizantes contra la actividad de tirzepatida en los receptores del polipéptido insulinotrópico dependiente de la glucosa (GIP) y del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), respectivamente, y el 0,9 % y el 0,4 % presentaron anticuerpos neutralizantes contra GIP y GLP-1 nativos, respectivamente.

No hubo evidencia de un perfil farmacocinético alterado o de un impacto en la eficacia de tirzepatida asociado al desarrollo de ADAs.

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

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

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

Se observaron pequeños aumentos medios del intervalo PR con tirzepatida en comparación con placebo (aumento medio de 1,4 a 3,2 ms y disminución media de 1,4 mseg respectivamente).

No se observaron diferencias en los acontecimientos emergentes del tratamiento en cuanto a los trastornos de arritmia y de la conducción cardíaca entre tirzepatida 5 mg, 10 mg, 15 mg y placebo (3,8 %, 2,1 %, 3,7 % y 3 % respectivamente).

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

Se observaron pequeños aumentos medios del intervalo PR con tirzepatida y placebo (aumento medio de 0,3 a 1,3 mseg y de 0,6 mseg respectivamente).

No se observaron diferencias en los acontecimientos de arritmias y trastornos de la conducción cardíaca emergentes al tratamiento entre tirzepatida 5 mg, 10 mg, 15 mg y placebo (3,9 %, 3,1 %, 3,6 % y 3,3 % respectivamente).

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

En general, en los estudios fase 3, los signos y síntomas más frecuentes de las reacciones en la zona de inyección fueron eritema y prurito. La gravedad máxima de las reacciones en la zona de inyección de los pacientes fue leve (91 %) o moderada (9 %). Ninguna reacción en la zona de inyección fue grave.

-*Enzimas pancreáticas:* En los estudios fase 3 controlados con placebo de DMT2, el tratamiento con tirzepatida dio lugar a un aumento medio de la amilasa pancreática del 33 % al 38 % respecto al valor inicial y de la lipasa del 31 % al 42 %.

Los pacientes tratados con placebo experimentaron un aumento de la amilasa del 4 % respecto al valor inicial y no se observaron cambios en la lipasa.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Este medicamento se encuentra bajo farmaco-vigilancia activa. Ante la sospecha o aparición de Reacciones Adversas, es obligatorio notificar a farmacovigilancia@eticos.com.py / Teléf.: +595 991 204 971 para Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A. o a farmacovigilancia@dinavisa.gov.py para la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria.

Precauciones y Advertencias:

Pancreatitis aguda

Tirzepatida no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis y se debe utilizar con precaución en estos pacientes. Se ha notificado pancreatitis aguda en pacientes tratados con tirzepatida. Se debe informar a los pacientes de los síntomas de pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir la administración de tirzepatida. Si se confirma el diagnóstico de pancreatitis, no se debe reanudar la administración de tirzepatida.

En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia

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

Efectos gastrointestinales

Tirzepatida se ha asociado a reacciones adversas gastrointestinales, que incluyen náuseas, vómitos y diarrea. Estas reacciones adversas pueden conducir a la deshidratación, que podría llevar a un deterioro de la función renal, incluyendo la insuficiencia renal aguda.

Se debe informar a los pacientes tratados con tirzepatida sobre el riesgo potencial de deshidratación debido

a las reacciones adversas gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la depleción de líquidos y alteraciones de electrolitos.
Esto se debe tener especialmente en cuenta en personas de edad avanzada, que pueden ser más susceptibles a estas complicaciones.

Enfermedad gastrointestinal grave
Tirzepatida no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluyendo gastroparesia grave, y se debe utilizar con precaución en estos pacientes.
Retinopatía diabética
Tirzepatida no se ha estudiado en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa que requiera un tratamiento agudo, retinopatía diabética proliferativa o edema macular diabético, y se debe utilizar con precaución en estos pacientes con una monitorización adecuada.
Uso durante el embarazo y la lactancia
-*Embarazo:* No hay datos o son limitados relativos al uso de tirzepatida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se recomienda el uso de tirzepatida durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.
-*Lactancia:* Se desconoce si tirzepatida se excreta en la leche materna. No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/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 utilice tirzepatida en combinación con una sulfonilurea o una insulina, se debe advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen y utilizan máquinas.

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

Interacciones:
Tirzepatida retrasa el vaciado gástrico, y tiene el potencial de afectar a la tasa de absorción de medicamentos administrados de forma concomitante por vía oral. Este efecto, que se traduce en una disminución de la 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 de forma concomitante. Sin embargo, se recomienda vigilar a los pacientes que toman medicamentos orales con un margen terapéutico estrecho (por ejemplo, warfarina, digoxina), especialmente en el momento del inicio del tratamiento con tirzepatida y tras el aumento de la dosis.
Se debe considerar también el riesgo de un retraso del efecto para los medicamentos orales en los que es importante un inicio rápido del efecto.
-*Paracetamol:* Tras una dosis única de tirzepatida 5 mg, la concentración plasmática máxima (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 (5/5/8/10 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 etinilestradiol más 0,25 mg de norgestimato, un profármaco 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 etinilestradiol 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 tmáx de 4,5 horas. La Cmax de norgestimato se redujo en un 66 % y el AUC en un 20 % 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.
Sobredosis: En caso de sobredosis, se debe iniciar tratamiento de soporte adecuado en función de los signos y síntomas clínicos del paciente. Los pacientes pueden experimentar reacciones adversas gastrointestinales, incluyendo náuseas. No existe un antídoto específico para la sobredosis de tirzepatida.

Puede ser necesario un periodo prolongado de observación y tratamiento de estos síntomas, teniendo en cuenta la semivida de tirzepatida (aproximadamente 5 días).
En caso de sobredosis acudir al Centro Nacional de Toxicología sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelos. Teléf.: (021) 220-418.

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

ETICOS®