

## (riassunto del foglietto illustrativo a cura di Farmacia Internazionale- per l'uso interno della Farmacia)

▼ Questo medicamento è soggetto a monitoraggio addizionale. Ciò consente una rapida identificazione delle nuove conoscenze in materia di sicurezza. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare un nuovo o serio effetto collaterale sospetto. Per indicazioni a proposito della segnalazione di effetti collaterali, cfr. la rubrica «Effetti indesiderati».

## Mounjaro® penna preriempita

Eli Lilly (Suisse) SA

### Composizione

#### Principi attivi

Tirzepatide

#### Sostanze ausiliarie

Monoidrogeno fosfato di sodio eptaidrato

Cloruro di sodio

Acido cloridrico e idrossido di sodio (per la regolazione del valore del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

Tenore di sodio totale: 1.8-1.9 mg/0.5 ml

### Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

Soluzione iniettabile in penna preriempita.

Una penna preriempita monouso contiene 2.5 mg, o 5 mg, o 7.5 mg, o 10 mg, o 12.5 mg o 15 mg di tirzepatide in 0.5 ml di soluzione.

### Indicazioni/Possibilità d'impiego

Mounjaro è indicato per il trattamento di adulti affetti da diabete mellito tipo 2 la cui glicemia non è sufficientemente controllata con la dieta e l'esercizio fisico:

- in monoterapia in caso di controindicazione o intolleranza alla metformina.
- in combinazione con altri medicinali ipoglicemizzanti.

Vedere la sezione «Efficacia clinica» per i risultati degli studi clinici sulle combinazioni di medicinali esaminate.

### Posologia/Impiego

La dose iniziale di tirzepatide è di 2.5 mg una volta alla settimana. Dopo 4 settimane la dose viene aumentata a 5 mg una volta alla settimana. Se necessario la dose può essere aumentata in incrementi di 2.5 mg dopo almeno 4 settimane con la dose attuale.

La dose massima è di 15 mg una volta alla settimana.

Quando tirzepatide viene aggiunto a una terapia preesistente con metformina e/o un inibitore SGLT2 (cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2), la dose di metformina e/o di inibitore SGLT2 può essere mantenuta senza variazioni. Quando tirzepatide viene aggiunto alla terapia in corso con una sulfonilurea o con un'insulina, è opportuno valutare una riduzione della dose di sulfonilurea o di insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia. L'automonitoraggio della glicemia è necessario per correggere la dose di sulfonilurea o di insulina. Si raccomanda di ridurre gradualmente la dose di insulina.

Il giorno della somministrazione settimanale può essere cambiato, se necessario, a condizione che l'ultima dose sia stata somministrata almeno 3 giorni (72 ore) prima.

#### Istruzioni posologiche speciali (vedere anche «Farmacocinetica»)

Non sono necessari aggiustamenti della dose in funzione di genere, origine, appartenenza etnica e peso corporeo.

#### Pazienti anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

#### Pazienti con disturbi della funzionalità renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose, neanche in presenza di patologie renali allo stadio finale.

#### Pazienti con disturbi della funzionalità epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

#### Bambini e adolescenti

La sicurezza e l'efficacia di tirzepatide in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono ancora state stabilite. Non sono disponibili dati.

#### Somministrazione ritardata della dose

Se il paziente dimentica di assumere una dose, questa deve essere somministrata il prima possibile entro 4 giorni (96 ore). Se sono trascorsi più di 4 giorni, la dose che il paziente ha dimenticato di assumere deve essere saltata e l'iniezione successiva deve essere somministrata il giorno regolarmente programmato. In ogni caso, i pazienti possono poi riprendere la loro regolare programmazione una volta alla settimana.

#### Modo di somministrazione

La dose può essere somministrata in qualsiasi momento della giornata indipendentemente dai pasti.

Mounjaro deve essere iniettato per via sottocutanea nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio.

Il sito di iniezione deve essere cambiato ad ogni somministrazione.

### Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a una delle sostanze ausiliarie.

### Avvertenze e misure precauzionali

#### Pazienti con carcinoma midollare della tiroide

Studi con agonisti del recettore del GLP-1 e tirzepatide in roditori dimostrano un rischio aumentato di tumori tiroidei a cellule C (vedere la rubrica «Dati preclinici»). Un aumento analogo nell'uomo del rischio di tumori tiroidei a cellule C, incluso il carcinoma midollare della tiroide (medullary thyroid carcinoma, MTC), non è chiaro. Pazienti con MTC o sindrome da neoplasia endocrina multipla di tipo 2 (MEN 2) non sono stati esaminati in studi clinici con tirzepatide. Questi pazienti dovrebbero pertanto ricevere un trattamento con tirzepatide solo dopo un'attenta ponderazione del rapporto rischio-beneficio.

#### Pancreatite acuta

Tirzepatide non è stato studiato in pazienti con pancreatite nell'anamnesi; pertanto, in questi pazienti deve essere utilizzato con cautela.

Nei pazienti trattati con tirzepatide sono stati segnalati casi di pancreatite acuta.

I pazienti devono essere informati dei sintomi caratteristici della pancreatite acuta. In caso di sospetto di pancreatite, la somministrazione di tirzepatide deve essere interrotta. Se la diagnosi di una pancreatite è confermata, il trattamento con tirzepatide non deve essere ripreso. In assenza di altri sintomi di pancreatite acuta, l'incremento dei soli enzimi pancreatici non è predittivo di pancreatite acuta.

#### ***Ipoglicemia***

I pazienti trattati con tirzepatide in combinazione con sulfonilurea o insulina possono presentare un rischio aumentato di ipoglicemia. Il rischio di ipoglicemia può essere ridotto diminuendo la dose di sulfonilurea o di insulina.

#### ***Effetti gastrointestinali***

La somministrazione di tirzepatide può essere associata a effetti collaterali gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea. Queste reazioni possono provocare disidratazione e portare a un peggioramento della funzione renale e a insufficienza renale acuta. I pazienti trattati con tirzepatide, in particolare quelli con funzionalità renale già limitata, devono essere informati e adottare precauzioni per evitare un'insufficienza di liquidi.

#### ***Patologie gastrointestinali severe***

Tirzepatide non è stato studiato in pazienti affetti da patologie gastrointestinali severe, compresa gastroparesi severa, e deve pertanto essere usato con cautela in questi pazienti.

#### ***Retinopatia diabetica***

La somministrazione di tirzepatide a pazienti con retinopatia diabetica non proliferativa che richiede un trattamento acuto, nonché a pazienti con retinopatia diabetica proliferativa o edema maculare diabetico, richiede cautela e un adeguato monitoraggio. Un abbassamento troppo rapido e intenso del livello glicemico, in particolare in pazienti con retinopatia diabetica, può causare inizialmente un peggioramento di questa patologia.

#### ***Malattie acute della cistifellea***

I risultati di studi clinici e i dati post-marketing sugli agonisti del recettore del GLP-1 evidenziano un rischio aumentato di malattie acute della cistifellea. Negli studi clinici controllati con placebo del programma di sviluppo della tirzepatide tali eventi (colecistiti, colica biliare e colecistectomie) si sono verificati nello 0.6% dei pazienti trattati con tirzepatide, mentre nel controllo con placebo non sono stati riportati casi (0%). In caso di sospetto di colecistiti sono opportuni un'accurata indagine diagnostica e adeguati controlli successivi.

#### ***Tenore di sodio***

Questo medicamento contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente «senza sodio».

#### ***Interazioni***

Tirzepatide ritarda lo svuotamento gastrico misurato sulla base della farmacocinetica del paracetamolo e ha quindi potenzialmente effetti sull'assorbimento di trattamenti concomitanti somministrati per via orale. Occorre tenerne conto in particolare nel caso di medicinali assunti in concomitanza con tirzepatide, la cui efficacia dipende da concentrazioni soglia, e per i medicinali con una stretta finestra terapeutica (p. es. warfarina, digossina).

Secondo modelli farmacocinetici a base fisiologica non si prevede che il trattamento con tirzepatide abbia un'influenza clinicamente significativa su medicinali somministrati per via orale (ad es. warfarin, metformina, lisinopril, metoprololo, digossina, paracetamolo, norelgestromina, etinilestradiolo, sitagliptin e atorvastatina). Non sono necessari aggiustamenti della dose di medicinali orali somministrati in concomitanza.

#### ***Paracetamolo***

Dopo una singola dose di tirzepatide (5 mg) la concentrazione massima di paracetamolo ( $C_{max}$ ) si è ridotta del 50% e il valore massimo medio della concentrazione plasmatica ( $t_{max}$ ) è stato raggiunto un'ora dopo. Dopo la somministrazione concomitante, nella settimana 4 non si sono riscontrati effetti degni di nota sulla  $C_{max}$  e la  $t_{max}$  del paracetamolo. L'esposizione totale del paracetamolo (AUC) non è stata influenzata. In caso di somministrazione concomitante con tirzepatide non è necessario alcun aggiustamento della dose di paracetamolo.

#### ***Contraccettivi orali***

La somministrazione di contraccettivi orali combinati (0,035 mg di etinilestradiolo più 0.25 mg di norgestimato, un profarmaco della norelgestromina) con una singola dose di tirzepatide (5 mg) ha determinato una riduzione di  $C_{max}$  e dell'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) dei contraccettivi orali. La  $C_{max}$  dell'etinilestradiolo si è ridotta del 59% e la AUC del 20% con un ritardo della  $t_{max}$  di 4 ore. La  $C_{max}$  della norelgestromina si è ridotta del 55% e la AUC del 23% con un ritardo della  $t_{max}$  di 4.5 ore. La  $C_{max}$  del norgestimato si è ridotta del 66% e la AUC del 20% con un ritardo della  $t_{max}$  di 2.5 ore.

L'impiego di tirzepatide può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali orali. In caso di contraccezione mediante contraccettivi ormonali orali si consiglia di passare a un metodo non orale oppure, per almeno 4 settimane dopo l'inizio del trattamento con tirzepatide o dopo ogni aumento della dose, di utilizzare anche un metodo barriera.

#### ***Gravidanza/Allattamento***

##### ***Gravidanza***

La quantità di dati sull'uso di tirzepatide in donne in gravidanza è inesistente o limitata. Studi sperimentali condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere «Dati preclinici»). Tirzepatide non deve essere usato durante la gravidanza. Alle donne in età fertile si consiglia di usare la contraccezione durante il trattamento con tirzepatide.

##### ***Allattamento***

Non è noto se il tirzepatide venga escreto nel latte materno. Non è possibile escludere un rischio per i bambini allattati al seno.

Si deve decidere se terminare l'allattamento o l'utilizzo di tirzepatide confrontando i vantaggi dell'allattamento con quelli offerti dalla terapia.

##### ***Fertilità***

Gli effetti di tirzepatide sulla fertilità umana non sono noti.

Studi con il tirzepatide condotti sugli animali non hanno dimostrato effetti dannosi diretti sulla fertilità. Nei ratti femmina non vi sono stati effetti indiretti sulla fertilità (vedere «Dati preclinici»).

#### ***Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine***

Non sono stati condotti studi in merito agli effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine. Quando il tirzepatide viene usato in combinazione con una sulfonilurea o insulina, i pazienti devono essere informati affinché possano prendere precauzioni per prevenire un'ipoglicemia durante la guida o l'utilizzo di macchinari.

#### ***Effetti indesiderati***

##### ***Riassunto del profilo di sicurezza***

In 7 studi conclusi di fase 3, 5119 pazienti hanno assunto tirzepatide da solo o in combinazione con altri medicinali ipoglicemizzanti. Gli effetti collaterali riportati più frequentemente negli studi clinici sono stati disturbi gastrointestinali, compresi nausea, diarrea e vomito. In generale, queste reazioni erano di grado lieve o moderato, si sono verificate più frequentemente durante l'aumento del dosaggio e sono diminuite nel corso del tempo.

##### ***Elenco degli effetti indesiderati***

I seguenti effetti indesiderati sono stati individuati sulla base della valutazione degli studi clinici ed elencati secondo la terminologia MedDRA in base alla classificazione per sistemi e organi e in ordine di frequenza decrescente (molto comune:  $\geq 1/10$ ; comune:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; non comune:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ; raro:  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ; molto raro:  $< 1/10\ 000$ ).

##### ***Patologie del sistema immunitario***

**Comune:** reazioni di ipersensibilità

**Patologie gastrointestinali**

**Molto comune:** nausea (18%), diarrea (15%)

**Comune:** dolori addominali, vomito, dispepsia, stipsi, meteorismo, eruttazione, flatulenza, reflusso gastroesofageo

**Disturbi del metabolismo e della nutrizione**

**Molto comune:**

Ipoglicemia\* quando usato in concomitanza con sulfonilurea o insulina:

- con sulfonilurea (10-14%)
- con insulina basale (14-19%)

**Comune:**

Ipoglicemia\* quando usato con metformina e SGLT2i, diminuzione dell'appetito

**Non comune:**

Ipoglicemia\* quando usato con metformina

\* Un'ipoglicemia clinicamente significativa è stata definita come una glicemia < 3,0 mmol/l (< 54 mg/dl) o ipoglicemia grave (richiede l'assistenza di un'altra persona).

**Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione**

**Comune:** stanchezza, reazioni nel sito di iniezione.

**Descrizione di effetti indesiderati specifici e informazioni aggiuntive**

**Reazioni di ipersensibilità**

In tutti gli studi clinici controllati con placebo sono state riportate reazioni di ipersensibilità a tirzepatide, a volte gravi (ad esempio orticaria ed eczema). Reazioni di ipersensibilità sono state riportate nel 3,2% dei pazienti trattati con tirzepatide rispetto all'1,7% dei pazienti trattati con placebo.

**Ipoglicemia**

Il rischio di ipoglicemia grave sotto tirzepatide è ridotto. Negli studi clinici 10 pazienti (0.20%) hanno riferito 12 episodi di ipoglicemia grave. Di questi 10 pazienti, 5 (0.10%) avevano ricevuto insulina glargine o sulfonilurea e hanno riferito ognuno 1 episodio.

Un'ipoglicemia clinicamente significativa si è verificata nel 10-14% dei pazienti (0.14-0.16 eventi/pazienti-anno) in caso di somministrazione di tirzepatide in aggiunta a sulfonilurea e nel 14-19% dei pazienti (0.43-0.64 eventi/pazienti-anno) in caso di somministrazione di tirzepatide in aggiunta a insulina basale.

Il tasso di ipoglicemie clinicamente significative sotto tirzepatide usato in monoterapia o in aggiunta ad altri antidiabetici orali è stato di 0.03 eventi/pazienti-anno.

**Reazioni avverse gastrointestinali**

Gli eventi gastrointestinali sono stati per lo più lievi o moderati. Nausea, vomito e diarrea si sono verificati in misura maggiore nella fase di aumento del dosaggio e sono diminuiti nel corso del tempo.

**Immunogenicità**

L'incidenza di anticorpi diretti contro il medicamento (ADA) che è stata osservata dipende fortemente dalla sensibilità e dalla specificità del test. Le differenze tra i metodi di analisi utilizzati non consentono comparazioni attendibili tra l'incidenza di ADA negli studi descritti di seguito e quella emersa in altri studi, inclusi quelli sulla tirzepatide o sugli agonisti del recettore del peptide 1 simile a glucagone (GLP-1).

In sette studi clinici di fase 3, 2570 (51.1%) pazienti trattati con tirzepatide hanno sviluppato anticorpi diretti contro il medicamento (ADAs). In questi studi la formazione di ADA nel 34% rispettivamente nel 14% dei pazienti trattati con tirzepatide ha mostrato una reattività incrociata con peptide insulinotropico glucosio-dipendente nativo (GIP) o GLP-1 nativo.

Dei 2570 pazienti trattati con tirzepatide, l'1.9% e il 2.1% presentava anticorpi neutralizzanti, rivolti contro l'attività di tirzepatide su recettori del GIP e del GLP-1, e lo 0,9% rispettivamente 0,4% presentava anticorpi neutralizzanti contro GIP o GLP-1 nativo. Non sono emerse evidenze di un profilo farmacocinetico variato o di un'influenza sull'efficacia in relazione allo sviluppo di ADA.

Nei pazienti trattati con tirzepatide che hanno sviluppato anticorpi diretti contro il tirzepatide sono state riportate reazioni di ipersensibilità o reazioni nel sito di iniezione con maggiore frequenza rispetto ai pazienti che non hanno sviluppato tali anticorpi.

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-beneficio del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi effetto indesiderato sospetto, nuovo o serio, attraverso il portale online EIVIS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

**Posologia eccessiva**

In caso di sovradosaggio, deve essere iniziato un appropriato trattamento di supporto a seconda dei segni e sintomi clinici presentati dal paziente. In considerazione dell'emivita di tirzepatide (circa 5 giorni) possono essere necessari l'osservazione e il trattamento di questi sintomi per un determinato periodo di tempo.

**Proprietà/Effetti**

**Codice ATC**

**A10BX16**

**Meccanismo d'azione**

Tirzepatide è un agonista ad azione lenta del recettore del GIP e del GLP-1. È un peptide composto da 39 aminoacidi e da una porzione di diacido grasso C20 che consente il legame dell'albumina e prolunga l'emivita.

Tirzepatide forma un legame altamente selettivo con recettori del GIP e GLP-1-umani e ha un'elevata affinità con i recettori del GIP e GLP-1. L'attività di tirzepatide sul recettore del GIP è simile a quella dell'ormone GIP nativo. L'attività di tirzepatide sul recettore del GLP-1 è inferiore rispetto a quella dell'ormone GLP-1 nativo.

Tirzepatide aumenta la sensibilità al glucosio delle cellule β. Migliora la prima e la seconda fase della secrezione di insulina e abbassa le concentrazioni plasmatiche del glucagone, in funzione della concentrazione del glucosio.

Tirzepatide migliora la sensibilità all'insulina.

Tirzepatide ritarda lo svuotamento gastrico; questo effetto si attenua nel tempo.

Tirzepatide riduce l'assunzione di cibo.

**Farmacodinamica**

**Controllo glicemico**

Tirzepatide migliora il controllo glicemico abbassando la concentrazione di glucosio a digiuno e postprandiale in pazienti con diabete di tipo 2 tramite diversi meccanismi.

#### ***Glicemia a digiuno***

Il trattamento con tirzepatide ha abbassato significativamente la glicemia a digiuno rispetto al valore basale (differenza tra valore basale e valore finale da -2.4 mmol/l a -3.8 mmol/l). Si sono verificati abbassamenti significativi della glicemia a digiuno rispetto al valore basale a partire da un periodo di due settimane. Il miglioramento della glicemia a digiuno è proseguito per tutta la durata massima dello studio di 104 settimane.

#### ***Glicemia postprandiale***

Il trattamento con tirzepatide ha abbassato significativamente la glicemia postprandiale media 2 ore dopo la somministrazione (media dei tre pasti al giorno) rispetto al valore basale (differenza tra valore basale e valore finale da -3.35 mmol/l a -4.85 mmol/l).

#### ***Secrezione di insulina***

In uno studio con clamp dell'iperglicemia su pazienti con diabete di tipo 2, la secrezione di insulina è stata confrontata con placebo e con l'agonista selettivo del recettore del GLP-1 semaglutide 1 mg. Tirzepatide 15 mg ha migliorato il tasso della prima e della seconda fase della secrezione di insulina rispettivamente del 466% e del 302% rispetto al valore basale. Sotto placebo il tasso della prima e della seconda fase della secrezione di insulina non ha subito variazioni, mentre sotto semaglutide 1 mg i tassi sono aumentati del 298% e del 223%.

#### ***Sensibilità all'insulina***

Tirzepatide 15 mg ha migliorato la sensibilità all'insulina del corpo del 63%, misurata sulla base del valore M, una misura dell'assorbimento del glucosio nei tessuti utilizzando un clamp euglicemico iperinsulinemico. Il valore M è rimasto invariato sotto placebo ed è aumentato del 35% sotto semaglutide 1 mg.

Tirzepatide abbassa il peso corporeo in pazienti con diabete di tipo 2, il che può contribuire al miglioramento della sensibilità all'insulina. La ridotta assunzione di cibo sotto tirzepatide contribuisce alla perdita di peso. Il calo ponderale è da ricondurre prevalentemente alla riduzione della massa grassa.

#### ***Concentrazione di glucagone***

Tirzepatide ha ridotto le concentrazioni di glucagone a digiuno e postprandiali. Tirzepatide 15 mg ha ridotto la concentrazione di glucagone a digiuno del 28% e la AUC del glucagone dopo un pasto misto del 43%, rispetto all'assenza di variazioni sotto placebo e a una riduzione del glucagone a digiuno sotto semaglutide 1 mg del 22% e della AUC del glucagone del 29%.

#### ***Svuotamento gastrico***

Tirzepatide ritarda lo svuotamento gastrico e ciò può rallentare l'assorbimento del glucosio dopo un pasto e avere un effetto favorevole sulla glicemia postprandiale.

#### ***Enzimi pancreatici***

Negli studi controllati con placebo di fase 3, il trattamento con tirzepatide ha determinato un aumento medio dell'amilasi pancreatica dal 33% al 38% e della lipasi dal 31% al 42% rispetto al valore basale. Nei pazienti sotto placebo si è registrato un aumento dell'amilasi del 4% rispetto al valore basale e non si sono osservate variazioni della lipasi. In assenza di altri sintomi di pancreatite acuta, l'incremento dei soli enzimi pancreatici non è predittivo di pancreatite acuta.

#### ***Elettrofisiologia cardiaca (intervalli QTc)***

Con un dosaggio fino a 15 mg tirzepatide non determina un prolungamento dell'intervallo QTc.

#### ***Efficacia clinica***

##### ***Controllo glicemico e peso corporeo***

La sicurezza e l'efficacia di tirzepatide sono state esaminate in cinque studi controllati, randomizzati, globali di fase 3 (SURPASS 1-5) che hanno coinvolto in totale 6263 pazienti con diabete di tipo 2, 4199 dei quali sono stati trattati con tirzepatide. L'endpoint primario per attestare l'efficacia glicemica era la variazione (abbassamento) della HbA1c. Endpoint secondari determinanti erano la variazione (abbassamento) del peso corporeo e del glucosio sierico a digiuno (fasting serum glucose, FSG), nonché la percentuale dei pazienti che raggiungevano il target di HbA1c (tasso di risposta). Tutti gli studi hanno esaminato tirzepatide 5, 10 e 15 mg applicando il seguente schema di titolazione. La dose iniziale era di 2.5 mg alla settimana ed è stata incrementata ogni 4 settimane di 2.5 mg fino a raggiungere la dose target assegnata (5, 10 o 15 mg).

In tutti gli studi il trattamento con tirzepatide ha determinato, rispetto al braccio di confronto (placebo, semaglutide, insulina degludec o insulina glargine), una riduzione superiore di HbA1c e del peso corporeo nel corso di un periodo di trattamento di 40-104 settimane. I risultati dei singoli studi sono descritti in dettaglio qui di seguito sulla base di una popolazione Intent-to-Treat modificata (mITT) (tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto  $\geq 1$  dose del medicamento in studio a eccezione di coloro che hanno interrotto il trattamento a causa di un arruolamento errato). Per stimare l'efficacia è stato utilizzato un modello misto per misurazioni ripetute.

##### ***SURPASS 1 – Monoterapia***

In uno studio controllato con placebo in doppio cieco, condotto per 40 settimane, 478 pazienti (età media all'inizio dello studio ~54 anni) con un controllo glicemico insufficiente con la dieta e l'esercizio fisico (HbA1c media inizio dello studio ~7.94%) sono stati randomizzati con tirzepatide 5 mg, 10 mg o 15 mg una volta alla settimana o con placebo. La durata media del diabete dei pazienti all'inizio dello studio era di ca. 4.7 anni.

***Tabella 1. SURPASS 1: risultati alla settimana 40***

		Tirzepatide 5 mg	Tirzepatide 10 mg	Tirzepatide 15 mg	Placebo
<i>Popolazione mITT (n)</i>		121	121	120	113
<i>HbA<sub>1c</sub>(%)</i>	Valore basale (medio)	7.97	7.88	7.88	8.08
	Variazione rispetto al basale	-1.87 <sup>##</sup>	-1.89 <sup>##</sup>	-2.07 <sup>##</sup>	+0.04
	Differenza rispetto al placebo [95% CI]	-1.91 <sup>**</sup> (-2.18, -1.63)	-1.93 <sup>**</sup> (-2.21, -1.65)	-2.11 <sup>**</sup> (-2.39, -1.83)	-
<i>HbA<sub>1c</sub>(mmol/mol)</i>	Valore basale (medio)	63.6	62.6	62.6	64.8
	Variazione rispetto al basale	-20.4 <sup>##</sup>	-20.7 <sup>##</sup>	-22.7 <sup>##</sup>	+0.4
	Differenza rispetto al placebo [95% CI]	-20.8 <sup>**</sup> (-23.9, -17.8)	-21.1 <sup>**</sup> (-24.1, -18.0)	-23.1 <sup>**</sup> (-26.2, -20.0)	-
<i>Pazienti (%) con HbA<sub>1c</sub> target raggiunta</i>	< 7%	86.8 <sup>**</sup>	91.5 <sup>**</sup>	87.9 <sup>**</sup>	19.6
	≤6.5 %	81.8 <sup>††</sup>	81.4 <sup>††</sup>	86.2 <sup>††</sup>	9.8
	< 5.7%	33.9 <sup>**</sup>	30.5 <sup>**</sup>	51.7 <sup>**</sup>	0.9
<i>Peso corporeo (kg)</i>	Valore basale (medio)	87.0	85.7	85.9	84.4
	Variazione rispetto al basale	-7.0 <sup>##</sup>	-7.8 <sup>##</sup>	-9.5 <sup>##</sup>	-0.7
	Differenza rispetto al placebo [95% CI]	-6.3 <sup>**</sup> (-7.8, -4.7)	-7.1 <sup>**</sup> (-8.6, -5.5)	-8.8 <sup>**</sup> (-10.3, -7.2)	-

\* p < 0.05, \*\* p < 0.001 per la superiorità, correzione per molteplicità.

†p < 0.05, †† p < 0.001 rispetto al placebo, senza correzione per molteplicità.

#p < 0.05, ## p < 0.001 rispetto al valore basale, senza correzione per molteplicità.

**SURPASS 2 – Terapia combinata con metformina**

In uno studio aperto, con controllo attivo, condotto per 40 settimane (in doppio cieco in riferimento alla dose assegnata di tirzepatide), 1879 pazienti sono stati randomizzati con tirzepatide 5 mg, 10 mg o 15 mg una volta alla settimana o con semaglutide 1 mg una volta alla settimana, tutti in combinazione con metformina. La durata media del diabete dei pazienti all'inizio dello studio era di 9 anni.

Tabella 2. SURPASS 2: risultati alla settimana 40

		Tirzepatide 5 mg	Tirzepatide 10 mg	Tirzepatide 15 mg	Semaglutide 1 mg
<i>Popolazione mITT (n)</i>		470	469	469	468
<i>HbA<sub>1c</sub>(%)</i>	Valore basale (medio)	8.33	8.31	8.25	8.24
	Variazione rispetto al basale	-2.09 <sup>##</sup>	-2.37 <sup>##</sup>	-2.46 <sup>##</sup>	-1.86 <sup>##</sup>
	Differenza rispetto a semaglutide [95% CI]	-0.23 <sup>**</sup> (-0.36, -0.10)	-0.51 <sup>**</sup> (-0.64, -0.38)	-0.60 <sup>**</sup> (-0.73, -0.47)	-
<i>HbA<sub>1c</sub>(mmol/mol)</i>	Valore basale (medio)	67.5	67.3	66.7	66.6
	Variazione rispetto al basale	-22.8 <sup>##</sup>	-25.9 <sup>##</sup>	-26.9 <sup>##</sup>	-20.3
	Differenza rispetto a semaglutide [95% CI]	-2.5 <sup>**</sup> (-3.9, -1.1)	-5.6 <sup>**</sup> [-7.0 -4.1]	-6.6 <sup>**</sup> [-8.0 -5.1]	N/A
<i>Pazienti (%) con HbA<sub>1c</sub> target raggiunta</i>	< 7%	85.5 <sup>*</sup>	88.9 <sup>**</sup>	92.2 <sup>**</sup>	81.1
	≤6.5%	74.0 <sup>†</sup>	82.1 <sup>††</sup>	87.1 <sup>††</sup>	66.2
	< 5.7%	29.3 <sup>††</sup>	44.7 <sup>**</sup>	50.9 <sup>**</sup>	19.7
<i>Peso corporeo (kg)</i>	Valore basale (medio)	92.6	94.9	93.9	93.8
	Variazione rispetto al basale	-7.8 <sup>##</sup>	-10.3 <sup>##</sup>	-12.4 <sup>##</sup>	-6.2 <sup>##</sup>
	Differenza rispetto a semaglutide [95% CI]	-1.7 <sup>**</sup> (-2.6, -0.7)	-4.1 <sup>**</sup> (-5.0, -3.2)	-6.2 <sup>**</sup> (-7.1, -5.3)	-

\* p < 0.05, \*\* p < 0.001 per la superiorità, correzione per molteplicità.

† p < 0.05, †† p < 0.001 rispetto a semaglutide 1 mg, senza correzione per molteplicità.

# p < 0.05, ## p < 0.001 rispetto al valore basale, senza correzione per molteplicità.

**SURPASS 3 – In combinazione con metformina con o senza SGLT2i**

In uno studio aperto, con controllo attivo, condotto per 52 settimane, 1444 pazienti sono stati randomizzati con tirzepatide 5 mg, 10 mg o 15 mg una volta alla settimana o con insulina degludec, tutti in combinazione con metformina con o senza SGLT2i. All'inizio dello studio il 32% dei pazienti ha ricevuto SGLT2i. I pazienti sotto insulina degludec hanno iniziato con una dose di 10 unità/giorno e successivo aggiustamento sulla base di un algoritmo con l'obiettivo di una glicemia a digiuno < 5 mmol/l. La durata media del diabete dei pazienti all'inizio dello studio era di 8 anni.

Tabella 3. SURPASS 3: risultati alla settimana 52

		Tirzepatide 5 mg	Tirzepatide 10 mg	Tirzepatide 15 mg	Insulina degludec <sup>a</sup> titolata
Popolazione mITT (n)		358	360	358	359
HbA <sub>1c</sub> (%)	Valore basale (medio)	8.17	8.19	8.21	8.13
	Variazione rispetto al basale	-1.93 <sup>#</sup>	-2.20 <sup>#</sup>	-2.37 <sup>#</sup>	-1.34 <sup>#</sup>
	Differenza rispetto a insulina degludec [95% CI]	-0.59 <sup>**</sup> (-0.73, -0.45)	-0.86 <sup>**</sup> [-1.00, -0.72]	-1.04 <sup>**</sup> [-1.17, -0.90]	-
HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	Valore basale (medio)	65.8	66.0	66.3	65.4
	Variazione rispetto al basale	-21.1 <sup>#</sup>	-24.0 <sup>#</sup>	-26.0 <sup>#</sup>	-14.6 <sup>#</sup>
	Differenza rispetto a insulina degludec [95% CI]	-6.4 <sup>**</sup> (-7.9, -4.9)	-9.4 <sup>**</sup> (-10.9, -7.9)	-11.3 <sup>**</sup> (-12.8, -9.8)	-
Pazienti (%) con HbA <sub>1c</sub> target raggiunta	< 7%	82.4 <sup>**</sup>	89.7 <sup>**</sup>	92.6 <sup>**</sup>	61.3
	≤6.5%	71.4 <sup>††</sup>	80.3 <sup>††</sup>	85.3 <sup>††</sup>	44.4
	< 5.7%	25.8 <sup>††</sup>	38.6 <sup>††</sup>	48.4 <sup>††</sup>	5.4
Peso corporeo (kg)	Valore basale (medio)	94.5	94.3	94.9	94.2
	Variazione rispetto al basale	-7.5 <sup>#</sup>	-10.7 <sup>#</sup>	-12.9 <sup>#</sup>	+2.3 <sup>#</sup>
	Differenza rispetto a insulina degludec [95% CI]	-9.8 <sup>**</sup> (-10.8, -8.8)	-13.0 <sup>**</sup> (-14.0, -11.9)	-15.2 <sup>**</sup> (-16.2, -14.2)	-

<sup>a</sup> La dose media di insulina degludec alla settimana 52 era di 49 unità/giorno.

\* p < 0.05, \*\* p < 0.001 per la superiorità, correzione per molteplicità.

† p < 0.05, †† p < 0.001 rispetto a insulina degludec, senza correzione per molteplicità.

# p < 0.05, ## p < 0.001 rispetto al valore basale, senza correzione per molteplicità.

**Monitoraggio continuo del glucosio (CGM)**

Un sottogruppo di pazienti (N = 243) ha preso parte a una valutazione del profilo del glucosio nelle 24 ore, effettuata con CGM in cieco. Nella settimana 52 i pazienti sotto tirzepatide (10 mg e 15 mg valutati in combinazione) avevano trascorso un periodo significativamente più lungo nell'intervallo euglicemico, definito da valori di glucosio tra 71 e 140 mg/dl (3.9 – 7.8 mmol/l), rispetto a pazienti sotto insulina degludec, con il 73% rispetto al 48% del periodo di 24 ore entro l'intervallo.

Dopo 52 settimane, i pazienti con tutti i 3 dosaggi di tirzepatide avevano trascorso una parte maggiore del periodo di 24 ore con una glicemia nell'intervallo da 71 a 180 mg/dl (3.9 – 10.0 mmol/l) rispetto ai pazienti sotto insulina degludec: tirzepatide (intervallo): 84.9% - 91.2%; insulina degludec, 75.0%.

**Contenuto di grasso epatico (liver fat content, LFC) e tessuto adiposo**

Un sottogruppo di pazienti (N = 296) ha partecipato a una valutazione di LFC, tessuto adiposo viscerale (visceral adipose tissue, VAT) e tessuto adiposo sottocutaneo addominale (abdominal subcutaneous adipose tissue, ASAT), valutati mediante tomografia a risonanza magnetica. Nella settimana 52 i pazienti sotto tirzepatide (10 mg e 15 mg valutati in combinazione) hanno mostrato una riduzione media statisticamente significativamente maggiore di LFC rispetto a insulina degludec (8.09% rispetto a -3.38%), partendo dal 15.67% e 16.58% all'inizio dello studio. I pazienti sotto tirzepatide 5 mg, 10 mg e 15 mg hanno mostrato una riduzione significativamente maggiore del volume di VAT (-1.10, -1.53 o -1.65 l) e ASAT (-1.40, -2.25 e -2.05 l) rispetto ai valori basali totali di 6.6 l e 10.4 l dopo 52 settimane, a fronte di un aumento sotto insulina degludec (0.38 e 0.63 l).

**SURPASS 4 – In combinazione con 1-3 antidiabetici orali (metformina, sulfoniluree o SGLT2i)**

In uno studio aperto, con controllo attivo, condotto per un periodo fino a 104 settimane (endpoint primario dopo 52 settimane), 2002 pazienti con diabete di tipo 2 ed aumentato rischio cardiovascolare sono stati randomizzati con tirzepatide 5 mg, 10 mg o 15 mg una volta alla settimana o con insulina glargine una volta al giorno in aggiunta a metformina (95%) e/o sulfoniluree (54%) e/o SGLT2i (25%). I pazienti trattati con insulina glargine hanno iniziato con una dose di 10 unità/giorno e successivo aggiustamento sulla base di un algoritmo con l'obiettivo di una glicemia a digiuno < 5,6 mmol/l. La durata media del diabete dei pazienti all'inizio dello studio era di 12 anni.

Tabella 4. SURPASS 4: risultati alla settimana 52

		Tirzepatide 5 mg	Tirzepatide 10 mg	Tirzepatide 15 mg	Insulina glargine <sup>a</sup> titolata
Popolazione mITT (n)		328	326	337	998
52 settimane					
HbA <sub>1c</sub> (%)	Valore basale (medio)	8.52	8.60	8.52	8.51
	Variazione rispetto al basale	-2.24 <sup>#</sup>	-2.43 <sup>##</sup>	-2.58 <sup>##</sup>	-1.44 <sup>##</sup>
	Differenza rispetto a insulina glargine [95% CI]	-0.80 <sup>**</sup> (-0.92, -0.68)	-0.99 <sup>**</sup> (-1.11, -0.87)	-1.14 <sup>**</sup> (-1.26, -1.02)	-
HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	Valore basale (medio)	69.6	70.5	69.6	69.5
	Variazione rispetto al basale	-24.5 <sup>##</sup>	-26.6 <sup>##</sup>	-28.2 <sup>##</sup>	-15.7 <sup>##</sup>
	Differenza rispetto a insulina glargine [95% CI]	-8.8 <sup>**</sup> (-10.1, -7.4)	-10.9 <sup>**</sup> (-12.3, -9.6)	-12.5 <sup>**</sup> (-13.8, -11.2)	-
Pazienti (%) con HbA <sub>1c</sub> target raggiunta	< 7%	81.0 <sup>**</sup>	88.2 <sup>**</sup>	90.7 <sup>**</sup>	50.7
	≤6.5%	66.0 <sup>††</sup>	76.0 <sup>††</sup>	81.1 <sup>††</sup>	31.7
	< 5.7%	23.0 <sup>††</sup>	32.7 <sup>††</sup>	43.1 <sup>††</sup>	3.4
Peso corporeo (kg)	Valore basale (medio)	90.3	90.7	90.0	90.3
	Variazione rispetto al basale	-7.1 <sup>##</sup>	-9.5 <sup>##</sup>	-11.7 <sup>##</sup>	+1.9 <sup>##</sup>
	Differenza rispetto a insulina glargine [95% CI]	-9.0 <sup>**</sup> (-9.8, -8.3)	-11.4 <sup>**</sup> (-12.1, -10.6)	-13.5 <sup>**</sup> (-14.3, -12.8)	-

<sup>a</sup> La dose media di insulina glargine alla settimana 52 era di 44 unità/giorno.

\* p < 0.05, \*\* p < 0.001 per la superiorità, correzione per molteplicità.

† p < 0.05, †† p < 0.001 rispetto a insulina glargine, senza correzione per molteplicità.

# p < 0.05, ## p < 0.001 rispetto al valore basale, senza correzione per molteplicità.

**SURPASS 5 – Come terapia add-on all'insulina basale con o senza metformina**

In uno studio controllato con placebo in doppio cieco, condotto per 40 settimane, 475 pazienti con insufficiente controllo glicemico sotto insulina glargine con o senza metformina sono stati randomizzati con tirzepatide 5 mg, 10 mg o 15 mg una volta alla settimana o con placebo. La dose di insulina glargine è stata aggiustata sulla base di un algoritmo con l'obiettivo di una glicemia a digiuno < 5.6 mmol/l. In pazienti con un valore HbA<sub>1c</sub> ≤8.0% la dose di insulina glargine è stata ridotta del 20% entro la prima settimana (fino alla somministrazione della seconda dose di tirzepatide). Nei pazienti con un valore basale di HbA<sub>1c</sub> > 8.0% la dose di insulina glargine non è stata ridotta. La durata media del diabete dei pazienti all'inizio dello studio era di 13 anni.

Tabella 5. SURPASS 5: risultati alla settimana 40

		Tirzepatide 5 mg	Tirzepatide 10 mg	Tirzepatide 15 mg	Placebo <sup>a</sup>
Popolazione mITT (n)		116	118	118	119
HbA <sub>1c</sub> (%)	Valore basale (medio)	8.29	8.34	8.22	8.39
	Variazione rispetto al basale	-2.23 <sup>#</sup>	-2.59 <sup>##</sup>	-2.59 <sup>##</sup>	-0.93 <sup>##</sup>
	Differenza rispetto al placebo [95% CI]	-1.30 <sup>**</sup> (-1.52, -1.07)	-1.66 <sup>**</sup> (-1.88, -1.43)	-1.65 <sup>**</sup> (-1.88, -1.43)	-
HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	Valore basale (medio)	67.1	67.7	66.4	68.2
	Variazione rispetto al basale	-24.4 <sup>##</sup>	-28.3 <sup>##</sup>	-28.3 <sup>##</sup>	-10.2 <sup>##</sup>
	Differenza rispetto al placebo [95% CI]	-14.2 <sup>**</sup> (-16.6, -11.7)	-18.1 <sup>**</sup> (-20.6, -15.7)	-18.1 <sup>**</sup> (-20.5, -15.6)	-
Pazienti (%) con HbA <sub>1c</sub> target raggiunta	< 7%	93.0 <sup>**</sup>	97.4 <sup>**</sup>	94.0 <sup>**</sup>	33.9
	≤6.5%	80.0 <sup>††</sup>	94.7 <sup>††</sup>	92.3 <sup>††</sup>	17.0
	< 5.7%	26.1 <sup>††</sup>	47.8 <sup>††</sup>	62.4 <sup>††</sup>	2.5
Peso corporeo (kg)	Valore basale (medio)	95.5	95.4	96.2	94.1
	Variazione rispetto al basale	-6.2 <sup>##</sup>	-8.2 <sup>##</sup>	-10.9 <sup>##</sup>	+1.7 <sup>#</sup>
	Differenza rispetto al placebo [95% CI]	-7.8 <sup>**</sup> (-9.4, -6.3)	-9.9 <sup>**</sup> (-11.5, -8.3)	-12.6 <sup>**</sup> (-14.2, -11.0)	-

<sup>a</sup> La dose mediana totale di insulina glargine all'inizio dello studio era di 34 unità/giorno. La dose mediana di insulina glargine alla settimana 40 era di 38, 36, 29 o 59 unità/giorno sotto tirzepatide 5 mg, 10 mg, 15 mg rispettivamente sotto placebo.

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.001$  per la superiorità, correzione per molteplicità.

<sup>†</sup>  $p < 0.05$ , <sup>††</sup>  $p < 0.001$  rispetto al placebo, senza correzione per molteplicità.

<sup>#</sup>  $p < 0.05$ , <sup>##</sup>  $p < 0.001$  rispetto al valore basale, senza correzione per molteplicità.

#### **Valutazione cardiovascolare**

Il rischio cardiovascolare (CV) è stato valutato sulla base di una metanalisi degli studi di fase 2 e 3. L'endpoint combinato (major adverse cardiac event, MACE-4) comprendeva morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione a causa di angina instabile. Tutti gli eventi verificatisi sono stati sottoposti a valutazione da un comitato di cardiologi specializzati.

In una metanalisi primaria in totale 116 pazienti (tirzepatide: 60 [n = 4410]; tutti i comparatori: 56 [n = 2169]) hanno riferito almeno un evento MACE confermato nella valutazione. I risultati hanno dimostrato che tirzepatide, rispetto ai comparatori valutati in combinazione, non era associato a un rischio aumentato di eventi cardiovascolari (HR: 0.81; KI: 0.52 - 1.26).

Una valutazione aggiuntiva è stata effettuata specificamente per lo studio SURPASS-4 in cui erano arruolati pazienti con patologia CV confermata. In totale 109 pazienti (tirzepatide: 47 [n = 995]; insulina glargine: 62 [n = 1000]) hanno riferito almeno 1 evento MACE-4 confermato nella valutazione. I risultati hanno dimostrato che tirzepatide non era associato a un rischio aumentato di eventi cardiovascolari rispetto a insulina glargine (HR: 0.74; KI: 0.51 - 1.08).

#### **Pressione arteriosa**

Negli studi controllati con placebo di fase 3 il trattamento con tirzepatide ha portato a una riduzione media della pressione sistolica e diastolica di 6-9 mmHg rispettivamente di 3-4 mmHg. Nei pazienti sotto placebo la pressione sistolica e diastolica è diminuita in media rispettivamente di 2 mmHg.

#### **Frequenza cardiaca**

Negli studi controllati con placebo di fase 3 il trattamento con tirzepatide ha portato a un aumento medio della frequenza cardiaca da 2 a 4 battiti al minuto. Nei pazienti sotto placebo l'aumento medio della frequenza cardiaca è stato di 1 battito al minuto.

#### **Popolazioni speciali**

L'efficacia di tirzepatide non è stata influenzata da età, genere, origine, appartenenza etnica, regione o da BMI iniziale, HbA1c, durata del diabete o grado del disturbo della funzionalità epatica o renale.

#### **Farmacocinetica**

##### **Assorbimento**

La concentrazione massima di tirzepatide viene raggiunta da 8 a 72 ore dopo la somministrazione. L'esposizione steady state viene raggiunta con una somministrazione una volta alla settimana dopo 4 settimane. L'esposizione a tirzepatide aumenta in modo proporzionale alla dose.

In caso di somministrazione sottocutanea di tirzepatide in corrispondenza di addome, coscia o braccio è stata raggiunta un'esposizione simile.

La biodisponibilità assoluta di tirzepatide somministrato per via sottocutanea è dell'80%.

##### **Distribuzione**

Il volume medio apparente di distribuzione di tirzepatide allo steady state dopo somministrazione per via sottocutanea in pazienti con diabete di tipo 2 ammonta all'incirca a 10.3 l.

Tirzepatide si lega fortemente all'albumina plasmatica (99%).

##### **Metabolismo**

Tirzepatide viene metabolizzato tramite scissione proteolitica della struttura peptidica, β-ossidazione della porzione di diacido grasso C20 e idrolisi amidica.

##### **Eliminazione**

La clearance apparente media rilevata per la popolazione di tirzepatide è di 0,06 l/h con un'emivita di eliminazione di circa 5 giorni, che rende possibile una somministrazione una volta alla settimana.

Tirzepatide viene eliminato tramite il metabolismo. I metaboliti di tirzepatide vengono escreti principalmente nell'urina e nelle feci. Non è stato osservato tirzepatide intatto nell'urina o nelle feci.

##### **Cinetica di gruppi di pazienti speciali**

###### **Età, genere, origine, appartenenza etnica**

Età, genere, origine o appartenenza etnica non hanno alcuna influenza clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di tirzepatide. La valutazione si basa su un'analisi farmacocinetica di popolazione.

###### **Disturbi della funzionalità epatica**

Un disturbo della funzionalità epatica non ha alcuna influenza sulla farmacocinetica di tirzepatide. La farmacocinetica di tirzepatide è stata valutata dopo una singola dose di 5 mg in pazienti con disturbi della funzionalità epatica di grado diverso (leggero, moderato, severo) rispetto a pazienti con funzionalità epatica normale.

###### **Disfunzioni renali**

Un disturbo della funzionalità renale non ha alcuna influenza sulla farmacocinetica di tirzepatide. La farmacocinetica di tirzepatide è stata valutata dopo una singola dose di 5 mg in pazienti con disturbi della funzionalità renale di grado diverso (leggero, moderato, severo, ESRD) rispetto a pazienti con funzionalità renale normale. Questo è stato dimostrato anche per pazienti con diabete mellito di tipo 2 e disturbo della funzionalità renale, sulla base di dati da studi clinici. La valutazione si basa su un'analisi farmacocinetica di popolazione.

###### **Pazienti anziani**

L'età non ha un effetto clinicamente rilevante sulle proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche di tirzepatide.

###### **Bambini e adolescenti**

Tirzepatide non è stato studiato in pazienti pediatrici.

###### **Peso corporeo**

Le analisi farmacocinetiche hanno descritto una relazione inversa tra peso corporeo ed esposizione a tirzepatide, sebbene non vi fosse alcun effetto clinicamente rilevante del peso sul controllo glicemico.

###### **Dati preclinici**

Sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, di tossicità per somministrazione ripetuta o di genotossicità, i dati non clinici non rivelano pericoli particolari per l'essere umano.

###### **Cancerogenicità**

Nell'ambito di uno studio di cancerogenicità di 2 anni, ratti maschio e femmina hanno ricevuto tirzepatide in dosaggi di 0.15, 0.50 e 1.5 mg/kg (corrispondenti a 0.12, 0.36 e 1.02 volte la dose massima raccomandata per l'uomo (MRHD) in base alla AUC), somministrati due volte alla settimana mediante iniezione sottocutanea. A tutti i dosaggi tirzepatide ha causato un aumento delle cellule tumorali C della tiroide (adenomi e carcinomi) rispetto ai



controlli. L'importanza di questi risultati per l'uomo è sconosciuta.

In uno studio di cancerogenicità di 6 mesi condotto su topi transgenici rasH2, tirzepatide a dosaggi di 1, 3 e 10 mg/kg (corrispondenti a 1.2, 3.4 e 10.6 volte la dose massima settimanale raccomandata per l'uomo (MRHD) in base alla AUC), somministrati due volte alla settimana mediante iniezione sottocutanea, non ha portato in nessuno dei dosaggi a un'incidenza aumentata di neoplasie.

**Tossicità per la riproduzione**

Studi con tirzepatide condotti su animali non hanno dimostrato effetti dannosi diretti sulla fertilità.

In studi sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce, ratti maschio e femmina hanno ricevuto dosi di 0,5, 1,5 e 3 mg/kg (corrispondenti a 0.3, 1 e 2 volte rispettivamente a 0.3, 0.9 e 2 volte la dose massima raccomandata una volta alla settimana per l'uomo (MRHD) di 15 mg in base alla AUC), somministrate due volte alla settimana mediante iniezione sottocutanea. Non si sono riscontrati effetti di tirzepatide sulla morfologia spermatica, il comportamento nell'accoppiamento, la fertilità e il concepimento. Nei ratti femmina è stato osservato a tutte le dosi un aumento degli animali con diestro prolungato o una diminuzione del numero medio di corpi lutei, con una conseguente diminuzione del numero di siti di impianto ed embrioni vitali. Questi effetti sono stati considerati secondari rispetto agli effetti farmacologici di tirzepatide sull'assunzione di cibo e sul peso corporeo.

In studi sulla riproduzione si è osservata nei ratti un'incidenza aumentata di malformazioni esterne, viscerali e scheletriche nonché di variazioni nello sviluppo viscerale e scheletrico. Nei ratti e nei conigli si sono osservate riduzioni della crescita fetale. Tutti gli effetti sullo sviluppo si sono verificati a dosaggi tossici per la madre. L'esposizione degli animali era al di sotto della MRHD basata sulla AUC. In studi su animali giovani, analogamente agli studi con ratti adulti, gli effetti di tirzepatide sulla crescita e lo sviluppo erano limitati all'effetto farmacologico sul peso corporeo e sull'assunzione di cibo. In animali di sesso maschile e femminile si sono notati ritardi nel solco balano-prepuziale e nella pervietà vaginale, che sono stati attribuiti agli effetti di tirzepatide sul peso corporeo e non sono stati valutati come una reazione diretta a tirzepatide.

**Altre indicazioni**

**Incompatibilità**

Poiché non sono stati condotti studi di compatibilità, non si può somministrare questo medicamento in combinazione con altri medicinali...

**Stabilità**

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

**Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento**

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale al riparo dalla luce.

**Conservazione temporanea**

Mounjaro può essere conservato non refrigerato fino a 21 giorni a una temperatura non superiore a 30°C.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

**Indicazioni per la manipolazione**

La penna preriempita è monouso.

Seguire attentamente le istruzioni per l'utilizzo della penna preriempita incluse nella confezione.

Mounjaro deve essere controllato visivamente prima dell'uso e scartato in presenza di particelle o alterazioni del colore.

Mounjaro non deve essere utilizzato se è stato congelato.

**Numero dell'omologazione**

68726 (Swissmedic)

**Titolare dell'omologazione**

Eli Lilly (Suisse) S.A., Vernier/Genève

**Stato dell'informazione**

Agosto 2023

30858 / 17.11.2023

Produit Description	Firme Emballage le plus petit	Prix CHF	Cat. de remise Cat. de remboursement
MOUNJARO Inj Lös 2.5 mg/0.5 ml H 07/23) A10BX16 Tirzepatid	Eli Lilly (Suisse) SA Fertipgen 4 Stk		B
MOUNJARO Inj Lös 5 mg/0.5 ml H 07/23) A10BX16 Tirzepatid	Eli Lilly (Suisse) SA Fertipgen 4 Stk		B
MOUNJARO Inj Lös 7.5 mg/0.5 ml H 07/23) A10BX16 Tirzepatid	Eli Lilly (Suisse) SA Fertipgen 4 Stk		B
MOUNJARO Inj Lös 10 mg/0.5 ml H 08/23) A10BX16 Tirzepatid	Eli Lilly (Suisse) SA Fertipgen 4 Stk		B
MOUNJARO Inj Lös 12.5 mg/0.5 ml H 08/23)	Eli Lilly (Suisse) SA Fertipgen 4 Stk		B

A10BX16 Tirzepatid

---

**MOUNJARO Inj Lös 15 mg/0.5ml H  
09/23)**

Eli Lilly (Suisse) SA  
Fertigpen 4 Stk

**B**

A10BX16 Tirzepatid