

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mounjaro[®] 2,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
Mounjaro[®] 5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
Mounjaro[®] 7,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
Mounjaro[®] 10 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
Mounjaro[®] 12,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
Mounjaro[®] 15 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Mounjaro 2,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 2,5 mg Tirzepatid in 0,5 ml Lösung.

Mounjaro 5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 5 mg Tirzepatid in 0,5 ml Lösung.

Mounjaro 7,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 7,5 mg Tirzepatid in 0,5 ml Lösung.

Mounjaro 10 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 10 mg Tirzepatid in 0,5 ml Lösung.

Mounjaro 12,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 12,5 mg Tirzepatid in 0,5 ml Lösung.

Mounjaro 15 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 15 mg Tirzepatid in 0,5 ml Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose bis leicht gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mounjaro ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend eingestelltem Diabetes mellitus Typ 2 als Ergänzung zu Diät und Bewegung

- als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist,
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.

Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle, sowie auf die untersuchten Populationen, sind in den Abschnitten 4.4, 4.5 und 5.1 zu finden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Anfangsdosis von Tirzepatid beträgt 2,5 mg einmal wöchentlich. Nach 4 Wochen sollte die Dosis auf 5 mg einmal wöchentlich erhöht werden. Bei Bedarf kann die Dosis in 2,5-mg-Schritten weiter erhöht werden, nachdem eine Behandlung mindestens 4 Wochen mit der jeweils aktuellen Dosis erfolgt ist.

Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 5, 10 oder 15 mg.

Die Höchstdosis beträgt 15 mg einmal wöchentlich.

Wenn Tirzepatid zu einer bestehenden Therapie mit Metformin und/oder einem Natrium-Glukose-Co-Transporter-2-Hemmer (SGLT2i) hinzugefügt wird, kann die aktuelle Dosis von Metformin und/oder SGLT2i beibehalten werden.

Wenn Tirzepatid zu einer bestehenden Therapie mit einem Sulfonylharnstoff und/oder Insulin hinzugefügt wird, kann eine Reduktion der Sulfonylharnstoff- oder Insulindosis in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern. Zur Anpassung der Sulfonylharnstoff- und Insulindosis ist eine Blutzuckerselbstkontrolle erforderlich. Es wird empfohlen, die Insulindosis schrittweise zu reduzieren. (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Versäumte Dosis

Falls eine Dosis versäumt wurde, sollte die Gabe so schnell wie möglich innerhalb von 4 Tagen nach der versäumten Dosis nachgeholt werden. Wenn mehr als 4 Tage vergangen sind, ist die vergessene Dosis zu überspringen und die nächste Dosis am regulär geplanten Tag zu verabreichen. In jedem Fall können die Patienten anschließend mit der regelmäßigen, einmal wöchentlichen Gabe fortfahren.

Änderung des Dosierungsplans

Der Tag der wöchentlichen Gabe kann bei Bedarf geändert werden, solange der Zeitraum zwischen zwei Dosen mindestens 3 Tage beträgt.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen, Geschlecht, Herkunft, ethnische Zugehörigkeit oder Körpergewicht

Es ist keine Dosisanpassung aufgrund von Alter, Geschlecht, Herkunft, ethnischer Zugehörigkeit oder Körpergewicht notwendig (siehe Abschnitt 5.1 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion einschließlich terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Erfahrungen mit der Anwendung von Tirzepatid bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und ESRD sind begrenzt. Bei der Behandlung dieser Patienten mit Tirzepatid ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Erfahrung mit der Anwendung von Tirzepatid bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist begrenzt. Bei der Behandlung dieser Patienten mit Tirzepatid ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tirzepatid bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Mounjaro wird subkutan in Bauch, Oberschenkel oder Oberarm injiziert.

Die Dosis kann zu jeder Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten verabreicht werden.

Die Injektionsstellen sollten bei jeder Dosis gewechselt werden. Wenn ein Patient auch Insulin injiziert, sollte er Mounjaro an einer anderen Injektionsstelle injizieren.

Die Patienten sollten angewiesen werden, die Gebrauchsanweisung in der Packungsbeilage sorgfältig zu lesen, bevor sie sich das Arzneimittel verabreichen.

Für weitere Informationen vor der Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Akute Pankreatitis

Tirzepatid wurde bei Patienten mit Pankreatitis in der Anamnese nicht untersucht und sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Bei mit Tirzepatid behandelten Patienten wurde von akuter Pankreatitis berichtet.

Patienten sollten über die Symptome einer akuten Pankreatitis aufgeklärt werden. Bei Verdacht auf eine Pankreatitis sollte Tirzepatid abgesetzt werden. Wenn die Diagnose einer Pankreatitis bestätigt wird, darf die Behandlung mit Tirzepatid nicht wieder aufgenommen werden. Wenn keine anderen Anzeichen und Symptome einer akuten Pankreatitis vorliegen, sind Erhöhungen der Pankreasenzyme allein kein Hinweis auf eine akute Pankreatitis (siehe Abschnitt 4.8).

Hypoglykämie

Bei Patienten, die Tirzepatid in Kombination mit einem Wirkstoff, der die Insulin-Sekretion anregt (z. B. einem Sulfonylharnstoff), oder in Kombination mit Insulin erhalten, besteht möglicherweise ein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko. Das Risiko einer Hypoglykämie kann durch eine Dosisreduktion des Wirkstoffes, der die Insulin-Sekretion anregt, oder des Insulins gesenkt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Gastrointestinale Wirkungen

Tirzepatid wurde mit gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Diese Nebenwirkungen können zu Dehydratation führen, was zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich akutem Nierenversagen, führen kann. Patienten, die mit Tirzepatid behandelt werden, sollten auf das potenzielle Risiko einer Dehydratation aufgrund gastrointestinaler Nebenwirkungen hingewiesen werden und Vorkehrungen treffen, um einen Flüssigkeitsmangel und Elektrolytstörungen zu vermeiden. Dies sollte insbesondere bei älteren Patienten berücksichtigt werden, die anfälliger für solche Komplikationen sein können.

Schwere gastrointestinale Erkrankungen

Tirzepatid wurde bei Patienten mit schweren gastrointestinalen Erkrankungen, einschließlich schwerer Gastroparese, nicht untersucht und sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Diabetische Retinopathie

Tirzepatid wurde bei Patienten mit akut therapiebedürftiger nicht-proliferativer diabetischer Retinopathie, proliferativer diabetischer Retinopathie oder diabetischem Makulaödem nicht untersucht und sollte bei diesen Patienten unter angemessener Überwachung mit Vorsicht angewendet werden.

Ältere Patienten

Es existieren nur sehr begrenzte Daten von Patienten ab einem Alter von ≥ 85 Jahren.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tirzepatid verursacht eine verzögerte Magenentleerung und hat damit potenziell Auswirkungen auf die Absorptionsrate von gleichzeitig verabreichten oralen Arzneimitteln. Dieser Effekt, der zu einer reduzierten C_{\max} und einer verzögerten t_{\max} führt, ist zu Beginn einer Tirzepatid-Behandlung am meisten ausgeprägt.

Gemäß den Ergebnissen einer Studie mit Paracetamol, welches als Modell-Arzneimittel für Evaluierung des Effektes von Tirzepatid auf die Magenentleerung verwendet wurde, ist zu erwarten, dass keine Dosisanpassungen für die meisten gleichzeitig verabreichten oralen Arzneimittel notwendig sind. Es wird jedoch empfohlen, Patienten mit oralen Arzneimitteln, welche eine geringe therapeutische Breite aufweisen (z. B. Warfarin, Digoxin), insbesondere bei Therapiebeginn oder Dosiserhöhung zu überwachen. Das Risiko einer verzögerten Wirkung sollte auch bei solchen Arzneimitteln berücksichtigt werden, bei denen ein schneller Wirkungseintritt wichtig ist.

Paracetamol

Nach einer Tirzepatid-Einzeldosis von 5 mg war die maximale Plasma-Konzentration (C_{\max}) von Paracetamol um 50 % reduziert, und die mediane t_{\max} um 1 Stunde verzögert. Die Wirkung von

Tirzepatid auf die orale Resorption von Paracetamol ist dosis- und zeitabhängig. Bei niedrigen Dosen (0,5 und 1,5 mg) gab es nur eine geringfügige Veränderung der Paracetamol-Exposition. Nach vier aufeinanderfolgenden wöchentlichen Dosen von Tirzepatid (5/5/8/10 mg) wurde keine Wirkung auf die C_{\max} und t_{\max} von Paracetamol beobachtet. Die Gesamtexposition (AUC) wurde nicht beeinflusst. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Tirzepatid ist keine Dosisanpassung von Paracetamol erforderlich.

Orale Kontrazeptiva

Die Verabreichung eines oralen Kombinationskontrazeptivums (0,035 mg Ethinylestradiol plus 0,25 mg Norgestimat, ein Prodrug von Norelgestromin) in Gegenwart einer Einzeldosis Tirzepatid (5 mg) führte zu einer Verringerung der C_{\max} des oralen Kontrazeptivums und der Fläche unter der Kurve (AUC). Die C_{\max} von Ethinylestradiol wurde um 59 % und die AUC um 20 % verringert, mit einer Verzögerung von t_{\max} um 4 Stunden. Die C_{\max} von Norelgestromin wurde um 55 % und die AUC um 23 % reduziert, mit einer Verzögerung von t_{\max} um 4,5 Stunden. Die C_{\max} von Norgestimat wurde um 66 % und die AUC um 20 % reduziert, mit einer Verzögerung von t_{\max} um 2,5 Stunden. Diese Verringerung der Exposition nach einer Einzeldosis von Tirzepatid wird nicht als klinisch relevant erachtet. Eine Dosisanpassung oraler Kontrazeptiva ist nicht erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Tirzepatid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Tirzepatid wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeptiva anwenden, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tirzepatid in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kleinkind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau entschieden werden, ob das Stillen beendet oder die Tirzepatid-Therapie abgebrochen/abgesetzt werden soll.

Fertilität

Die Wirkung von Tirzepatid auf die Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt.

Tierstudien mit Tirzepatid zeigten keine direkten schädlichen Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tirzepatid hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn Tirzepatid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin angewendet wird, sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen, um eine Hypoglykämie beim Autofahren und beim Bedienen von Maschinen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In 7 abgeschlossenen Phase-3-Studien wurden 5 119 Patienten Tirzepatid allein oder in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln ausgesetzt. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Störungen, einschließlich Übelkeit (sehr häufig), Durchfall (sehr häufig) und Erbrechen (häufig). Im Allgemeinen waren diese Reaktionen meist leicht oder moderat, traten häufiger während einer Dosissteigerung auf und nahmen mit der Zeit ab. (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen aus klinischen Studien sind untenstehend nach Systemorganklassen und in der Reihenfolge ihrer abnehmenden Häufigkeit aufgeführt (sehr häufig: $\geq 1/10$; häufig: $\geq 1/100$, $< 1/10$; gelegentlich: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; selten: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; sehr selten: $< 1/10\ 000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge ihrer abnehmenden Häufigkeit aufgeführt.

Tabelle 1. Nebenwirkungen

System- organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen	
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	Hypoglykämie* bei Anwendung mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin	Hypoglykämie* bei Anwendung mit Metformin und SGLT2- Inhibitoren, verminderter Appetit	Hypoglykämie* bei Anwendung mit Metformin, Gewichtsverlust
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Übelkeit, Diarrhoe	Bauchschmerzen, Erbrechen, Dyspepsie, Verstopfung, Blähungen, Aufstoßen, Flatulenz, gastroösophageale Refluxkrankheit	Cholelithiasis, akute Pankreatitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fatigue [†] , Reaktionen an der Injektionsstelle	
Untersuchungen		erhöhte Herzfrequenz, erhöhte Lipase- und Amylasewerte	erhöhter Calcitoninwert

*Hypoglykämie wird unten definiert.

[†]Fatigue umfasst die Begriffe Müdigkeit, Asthenie, Unwohlsein und Lethargie.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen mit Tirzepatid wurden in mehreren placebo-kontrollierten Studien berichtet, manchmal schwerwiegend (z. B. Urtikaria und Ekzem); Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei 3,2 % der mit Tirzepatid behandelten Patienten im Vergleich zu 1,7 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Hypoglykämie

Klinisch signifikante Hypoglykämien (Blutzucker < 3,0 mmol/l (< 54 mg/dl) oder schwere Hypoglykämien (die die Hilfe einer anderen Person erfordern)) traten bei 10 bis 14 % (0,14 bis 0,16 Ereignisse/Patient und Jahr) der Patienten auf, wenn Tirzepatid mit Sulfonylharnstoffen kombiniert wurde, und bei 14 bis 19 % (0,43 bis 0,64 Ereignisse/Patient und Jahr) der Patienten, wenn Tirzepatid mit Basalinsulin kombiniert wurde.

Die Rate klinisch signifikanter Hypoglykämien bei Anwendung von Tirzepatid als Monotherapie oder als Zusatz zu anderen oralen Antidiabetika betrug bis zu 0,04 Ereignisse/Patient und Jahr (siehe Tabelle 1 und Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

In klinischen Studien der Phase 3 berichteten 10 (0,2 %) Patienten von 12 Episoden schwerer Hypoglykämie. Von diesen 10 Patienten waren 5 (0,1 %) mit Insulin Glargin oder Sulfonylharnstoff behandelt worden und berichteten jeweils von einer Episode.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

In den Placebo-kontrollierten Phase-3-Studien waren gastrointestinale Störungen unter Tirzepatid 5 mg (37,1 %), 10 mg (39,6 %) und 15 mg (43,6 %) im Vergleich zu Placebo (20,4 %) dosisabhängig erhöht. Übelkeit trat bei 12,2 %, 15,4 % und 18,3 % versus 4,3 % und Durchfall bei 11,8 %, 13,3 % und 16,2 % versus 8,9 % unter Tirzepatid 5 mg, 10 mg und 15 mg versus Placebo auf. Der Schweregrad gastrointestinaler Nebenwirkungen war typischerweise leicht (74 %) oder mäßig (23,3 %). Das Auftreten von Übelkeit, Erbrechen und Durchfall war in der Phase der Dosisescalation höher und nahm im Laufe der Zeit ab.

Im Vergleich zur Placebogruppe (0,4 %) brachen mehr Patienten die Behandlung in den Gruppen mit Tirzepatid 5 mg (3,0 %), 10 mg (5,4 %) und 15 mg (6,6 %) aufgrund von gastrointestinalen Ereignissen dauerhaft ab.

Immunogenität

5 025 mit Tirzepatid behandelte Patienten in den klinischen Studien der Phase 3 wurden auf Anti-Arzneimittel-Antikörper (ADAs) untersucht. Davon entwickelten 51,1 % behandlungsbedingte ADAs während des Behandlungszeitraums. Bei 38,3 % der betrachteten Patienten waren die behandlungsbedingten ADAs persistent (ADAs über einen Zeitraum von mindestens 16 Wochen nachweisbar). 1,9 % bzw. 2,1 % hatten neutralisierende Antikörper gegen die Aktivität von Tirzepatid an den Rezeptoren für glukoseabhängiges insulinotropes Polypeptid (GIP) bzw. Glucagon-like Peptid-1 (GLP-1). 0,9 % bzw. 0,4 % hatten neutralisierende Antikörper gegen natives GIP bzw. GLP-1. Es gab keine Hinweise auf ein verändertes pharmakokinetisches Profil oder einen Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Tirzepatid im Zusammenhang mit der Entwicklung von ADAs.

Herzfrequenz

In den placebo-kontrollierten Phase-3-Studien führte die Behandlung mit Tirzepatid zu einem mittleren maximalen Anstieg der Herzfrequenz von 3 bis 5 Schlägen pro Minute. Der mittlere maximale Anstieg der Herzfrequenz bei mit Placebo behandelten Patienten betrug 1 Schlag pro Minute.

Die Inzidenz von Patienten, die eine Änderung der Ausgangsherzfrequenz von > 20 bpm bei 2 oder mehr aufeinanderfolgenden Besuchen aufwiesen, betrug 2,1 %, 3,8 % und 2,9 % für Tirzepatid 5 mg, 10 mg bzw. 15 mg, verglichen mit 2,1 % für Placebo.

Unter Tirzepatid wurden im Vergleich zu Placebo geringfügige mittlere Verlängerungen des PR-Intervalls beobachtet (mittlere Zunahme von 1,4 bis 3,2 ms bzw. mittlere Abnahme von 1,4 ms). Zwischen Tirzepatid 5 mg, 10 mg, 15 mg und Placebo (jeweils 3,8 %, 2,1 %, 3,7 % bzw. 3 %) wurde

kein Unterschied in Bezug auf Arrhythmie und behandlungsbedingte Erregungsleitungsstörungen beobachtet.

Reaktionen an der Injektionsstelle

In den placebo-kontrollierten Phase-3-Studien waren die Reaktionen an der Injektionsstelle bei Tirzepatid (3,2 %) im Vergleich zum Placebo (0,4 %) erhöht.

Insgesamt waren in den Phase-3-Studien die häufigsten Anzeichen und Symptome von Reaktionen an der Injektionsstelle Erythem und Juckreiz. Der maximale Schweregrad der Reaktionen an der Injektionsstelle bei den Patienten war leicht (90 %) oder mäßig (10 %). Keine Reaktionen an der Injektionsstelle waren schwerwiegend.

Pankreasenzyme

In den placebo-kontrollierten Phase-3-Studien führte die Behandlung mit Tirzepatid gegenüber dem Ausgangswert zu einem mittleren Anstieg der Pankreasamylase von 33 % bis 38 % und der Lipase von 31 % bis 42 %. Bei den mit Placebo behandelten Patienten stieg die Amylase im Vergleich zum Ausgangswert um 4 %, und bei der Lipase wurden keine Veränderungen beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Österreich:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung sollte eine angemessene unterstützende Behandlung entsprechend den klinischen Anzeichen und Symptomen des Patienten eingeleitet werden. Bei den Patienten können gastrointestinale Nebenwirkungen einschließlich Übelkeit auftreten. Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung von Tirzepatid. Unter Berücksichtigung der Halbwertszeit von Tirzepatid (etwa 5 Tage) kann eine längere Beobachtung und Behandlung dieser Symptome erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, exkl. Insuline, ATC-Code: **noch nicht zugewiesen**

Wirkmechanismus

Tirzepatid ist ein lang wirkender dualer GIP- und GLP-1-Rezeptor-Agonist. Beide Rezeptoren sind auf den endokrinen α - und β -Zellen der Bauchspeicheldrüse, in Gehirn, Herz, Gefäßen, Immunzellen (Leukozyten), Darm und Niere vorhanden. GIP-Rezeptoren sind auch auf Adipozyten zu finden.

Tirzepatid ist hochselektiv für menschliche GIP- und GLP-1-Rezeptoren. Tirzepatid hat eine hohe Affinität sowohl zu GIP- als auch zu GLP-1-Rezeptoren. Die Aktivität von Tirzepatid auf dem GIP-Rezeptor ist ähnlich wie die des nativen GIP-Hormons. Die Aktivität von Tirzepatid am GLP-1-Rezeptor ist im Vergleich zum nativen GLP-1-Hormon geringer.

Kontrolle des Blutzuckerspiegels

Tirzepatid verbessert die glykämische Kontrolle durch Senkung der Nüchtern- und postprandialen Glukosekonzentration bei Patienten mit Typ-2-Diabetes über unterschiedliche Mechanismen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Insulinausschüttung

Tirzepatid erhöht die Glukosesensitivität der β -Zellen des Pankreas. Es steigert die Insulinsekretion in der ersten und zweiten Phase in einer glukoseabhängigen Weise.

In einer hyperglykämischen Clamp-Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes wurde Tirzepatid hinsichtlich der Insulinsekretion mit Placebo und dem selektiven GLP-1-Rezeptor-Agonisten Semaglutid 1 mg verglichen. Tirzepatid 15 mg erhöhte die Insulinsekretionsrate in der ersten und zweiten Phase um 466 % bzw. 302 % gegenüber dem Ausgangswert. Bei der Insulinsekretionsrate in der ersten und zweiten Phase gab es unter Placebo keine Veränderung.

Insulinempfindlichkeit

Tirzepatid verbessert die Insulinsensitivität.

Tirzepatid 15 mg verbesserte die Ganzkörper-Insulinsensitivität um 63 %, gemessen am M-Wert, einem Maß für die Glukoseaufnahme im Gewebe unter Verwendung des hyperinsulinämischen euglykämischen Clamps. Der M-Wert war bei Placebo unverändert.

Tirzepatid senkt das Körpergewicht bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, was zu einer Verbesserung der Insulinempfindlichkeit beitragen kann. Die verringerte Nahrungsaufnahme unter Tirzepatid trägt zur Verringerung des Körpergewichts bei. Die Verringerung des Körpergewichts ist hauptsächlich auf die reduzierte Fettmasse zurückzuführen.

Glucagon-Konzentration

Tirzepatid senkte glucoseabhängig die Nüchtern- und postprandiale Glucagon-Konzentration. Tirzepatid 15 mg verringerte die Nüchtern-Glucagon-Konzentration um 28 % und die Glucagon-AUC nach einer gemischten Test-Mahlzeit um 43 %, bei Placebo kam es zu keiner Veränderung.

Magenentleerung

Tirzepatid verzögert die Magenentleerung, was die Absorption von Glukose nach einer Mahlzeit verlangsamen und zu einem positiven Effekt auf die postprandiale Glykämie führen kann. Die durch Tirzepatid induzierte Verzögerung der Magenentleerung nimmt mit der Zeit ab.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tirzepatid wurde in fünf globalen randomisierten, kontrollierten Phase-3-Studien (SURPASS 1-5) untersucht, in denen die glykämische Kontrolle als primäres Ziel bewertet wurde. In den Studien wurden 6 263 Patienten mit Typ-2-Diabetes behandelt (davon 4 199 mit Tirzepatid). Zu den sekundären Zielen gehörten Körpergewicht, Nüchtern-Serum-Glukose (FSG) und der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Zielwert erreichten. In allen fünf Phase-3-Studien wurden Tirzepatid 5 mg, 10 mg und 15 mg untersucht. Alle Patienten, die mit Tirzepatid behandelt

wurden, begannen mit 2,5 mg für 4 Wochen. Danach wurde die Tirzepatid-Dosis alle 4 Wochen um 2,5 mg erhöht, bis die Patienten die ihnen zugewiesene Dosis erreicht hatten.

In allen Studien zeigte die Behandlung mit Tirzepatid über einen Zeitraum von bis zu einem Jahr eine anhaltende, statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Senkung des HbA_{1c}-Wertes gegenüber dem Ausgangswert (primäres Ziel) im Vergleich zu Placebo oder einer aktiven Kontrollbehandlung (Semaglutid, Insulin degludec bzw. Insulin glargin). In einer 2-jährigen Studie hielten diese Wirkungen über den gesamten Beobachtungszeitraum an. Statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verringerungen des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert wurden ebenfalls nachgewiesen. Die Ergebnisse der Phase-3-Studien werden nachstehend basierend auf den Behandlungsdaten ohne Bedarfstherapie in der modifizierten Intent-to-treat (mITT)-Population dargestellt. Diese besteht aus allen randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienbehandlung erhalten haben, ausgenommen solcher Patienten, die die Studienbehandlung aufgrund eines irrtümlichen Einschlusses beendeten.

SURPASS 1 – Monotherapie

In einer 40-wöchigen doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie wurden 478 Patienten mit einer durch Diät und körperlicher Betätigung unzureichenden Blutzuckerkontrolle auf Tirzepatid 5 mg, 10 mg oder 15 mg einmal wöchentlich oder Placebo randomisiert. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 54 Jahren, 52 % waren Männer. Bei Studienbeginn hatten die Patienten eine durchschnittliche Diabetesdauer von 5 Jahren und einen durchschnittlichen BMI von 32 kg/m².

Tabelle 2. SURPASS 1: Ergebnisse in Woche 40

		Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Placebo
mITT Population (n)		121	121	120	113
HbA_{1c} (%)	Ausgangswert (Mittelwert)	7,97	7,88	7,88	8,08
	Änderung vom Ausgangswert	-1,87 ^{##}	-1,89 ^{##}	-2,07 ^{##}	+0,04
	Unterschied zu Placebo [95 % CI]	-1,91 ^{**} [-2,18; -1,63]	-1,93 ^{**} [-2,21; -1,65]	-2,11 ^{**} [-2,39; -1,83]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Ausgangswert (Mittelwert)	63,6	62,6	62,6	64,8
	Änderung vom Ausgangswert	-20,4 ^{##}	-20,7 ^{##}	-22,7 ^{##}	0,4
	Unterschied zu Placebo [95 % CI]	-20,8 ^{**} [-23,9; -17,8]	-21,1 ^{**} [-24,1; -18,0]	-23,1 ^{**} [-26,2; -20,0]	-
Patienten (%) die den HbA_{1c} erreichen	< 7 %	86,8 ^{**}	91,5 ^{**}	87,9 ^{**}	19,6
	≤ 6,5 %	81,8 ^{††}	81,4 ^{††}	86,2 ^{††}	9,8
	< 5,7 %	33,9 ^{**}	30,5 ^{**}	51,7 ^{**}	0,9
FSG (mmol/L)	Ausgangswert (Mittelwert)	8,5	8,5	8,6	8,6
	Änderung vom Ausgangswert	-2,4 ^{##}	-2,6 ^{##}	-2,7 ^{##}	+0,7 [#]
	Unterschied zu Placebo [95 % CI]	-3,13 ^{**} [-3,71; -2,56]	-3,26 ^{**} [-3,84; -2,69]	-3,45 ^{**} [-4,04; -2,86]	-
FSG (mg/dL)	Ausgangswert (Mittelwert)	153,7	152,6	154,6	155,2
	Änderung vom Ausgangswert	-43,6 ^{##}	-45,9 ^{##}	-49,3 ^{##}	+12,9 [#]
	Unterschied zu Placebo [95 % CI]	-56,5 ^{**} [-66,8; -46,1]	-58,8 ^{**} [-69,2; -48,4]	-62,1 ^{**} [-72,7; -51,5]	-
Körpergewicht (kg)	Ausgangswert (Mittelwert)	87,0	85,7	85,9	84,4
	Änderung vom Ausgangswert	-7,0 ^{##}	-7,8 ^{##}	-9,5 ^{##}	-0,7
	Unterschied zu Placebo [95 % CI]	-6,3 ^{**} [-7,8; -4,7]	-7,1 ^{**} [-8,6; -5,5]	-8,8 ^{**} [-10,3; -7,2]	-
Patienten (%) mit Gewichts- reduktion	≥ 5 %	66,9 ^{††}	78,0 ^{††}	76,7 ^{††}	14,3
	≥ 10 %	30,6 ^{††}	39,8 ^{††}	47,4 ^{††}	0,9
	≥ 15 %	13,2 [†]	17,0 [†]	26,7 [†]	0,0

*p < 0,05, **p < 0,001 für Überlegenheit, adjustiert für Multiplizität.

†p < 0,05, ††p < 0,001 im Vergleich zu Placebo, nicht multiplizitätsadjustiert.

[#]p < 0,05, ^{##}p < 0,001 im Vergleich zum Ausgangswert, nicht multiplizitätsadjustiert.

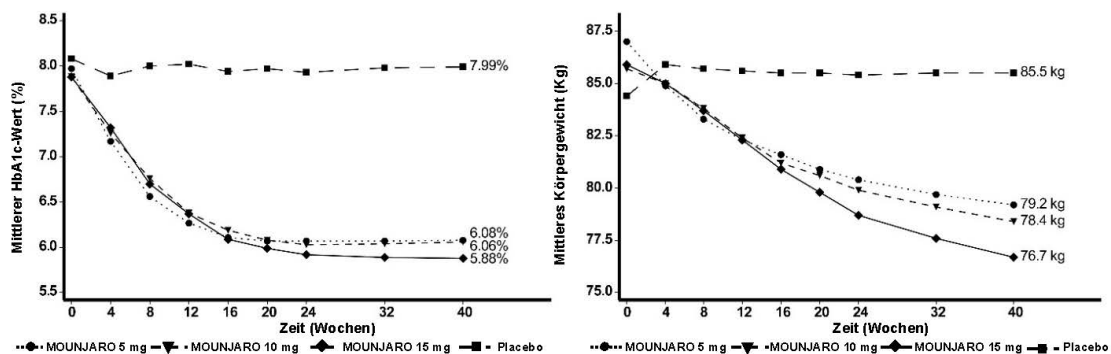


Abbildung 1. Mittlerer HbA_{1c}-Wert (%) und mittleres Körpergewicht (kg) vom Ausgangswert bis Woche 40

SURPASS 2 - Kombinationstherapie mit Metformin

In einer 40 wöchigen aktiv-kontrollierten Open-Label-Studie (doppelblind in Bezug auf die Tirzepatid-Dosierung) wurden 1 879 Patienten randomisiert auf Tirzepatid 5 mg, 10 mg oder 15 mg einmal wöchentlich oder Semaglutid 1 mg einmal wöchentlich, jeweils in Kombination mit Metformin. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 57 Jahren, und 47 % waren Männer. Bei Studienbeginn hatten die Patienten eine durchschnittliche Diabetesdauer von 9 Jahren und einen durchschnittlichen BMI von 34 kg/m².

Tabelle 3. SURPASS 2: Ergebnisse in Woche 40

		Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Semaglutid 1 mg
mITT Population (n)		470	469	469	468
HbA_{1c} (%)	Ausgangswert (Mittelwert)	8,33	8,31	8,25	8,24
	Änderung vom Ausgangswert	-2,09 ^{##}	-2,37 ^{##}	-2,46 ^{##}	-1,86 ^{##}
	Unterschied zu Semaglutid [95 % CI]	-0,23 ^{**} [-0,36; -0,10]	-0,51 ^{**} [-0,64; -0,38]	-0,60 ^{**} [-0,73; -0,47]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Ausgangswert (Mittelwert)	67,5	67,3	66,7	66,6
	Änderung vom Ausgangswert	-22,8 ^{##}	-25,9 ^{##}	-26,9 ^{##}	-20,3
	Unterschied zu Semaglutid [95 % CI]	-2,5 ^{**} [-3,9; -1,1]	-5,6 ^{**} [-7; -4,1]	-6,6 ^{**} [-8; -5,1]	N/A
Patienten (%) die den HbA_{1c} erreichen	< 7 %	85,5 [*]	88,9 ^{**}	92,2 ^{**}	81,1
	≤ 6,5 %	74,0 [†]	82,1 ^{††}	87,1 ^{††}	66,2
	< 5,7 %	29,3 ^{††}	44,7 ^{**}	50,9 ^{**}	19,7
FSG (mmol/L)	Ausgangswert (Mittelwert)	9,67	9,69	9,56	9,49
	Änderung vom Ausgangswert	-3,11 ^{##}	-3,42 ^{##}	-3,52 ^{##}	-2,70 ^{##}
	Unterschied zu Semaglutid [95 % CI]	-0,41 [†] [-0,65; -0,16]	-0,72 ^{††} [-0,97; -0,48]	-0,82 ^{††} [-1,06; -0,57]	-
FSG (mg/dL)	Ausgangswert (Mittelwert)	174,2	174,6	172,3	170,9
	Änderung vom Ausgangswert	-56,0 ^{##}	-61,6 ^{##}	-63,4 ^{##}	-48,6 ^{##}
	Unterschied zu Semaglutid [95 % CI]	-7,3 [†] [-11,7; -3,0]	-13,0 ^{††} [-17,4; -8,6]	-14,7 ^{††} [-19,1; -10,3]	-
Körpergewicht (kg)	Ausgangswert (Mittelwert)	92,6	94,9	93,9	93,8
	Änderung vom Ausgangswert	-7,8 ^{##}	-10,3 ^{##}	-12,4 ^{##}	-6,2 ^{##}
	Unterschied zu Semaglutid [95 % CI]	-1,7 ^{**} [-2,6; -0,7]	-4,1 ^{**} [-5,0; -3,2]	-6,2 ^{**} [-7,1; -5,3]	-
Patienten (%) mit Gewichts- reduktion	≥ 5 %	68,6 [†]	82,4 ^{††}	86,2 ^{††}	58,4
	≥ 10 %	35,8 ^{††}	52,9 ^{††}	64,9 ^{††}	25,3
	≥ 15 %	15,2 [†]	27,7 ^{††}	39,9 ^{††}	8,7

*p < 0,05, **p < 0,001 für Überlegenheit, adjustiert für Multiplizität.

†p < 0,05, ††p < 0,001 im Vergleich zu Semaglutid 1 mg, nicht multiplizitätsadjustiert.

[#]p < 0,05, ^{##}p < 0,001 im Vergleich zum Ausgangswert, nicht multiplizitätsadjustiert.

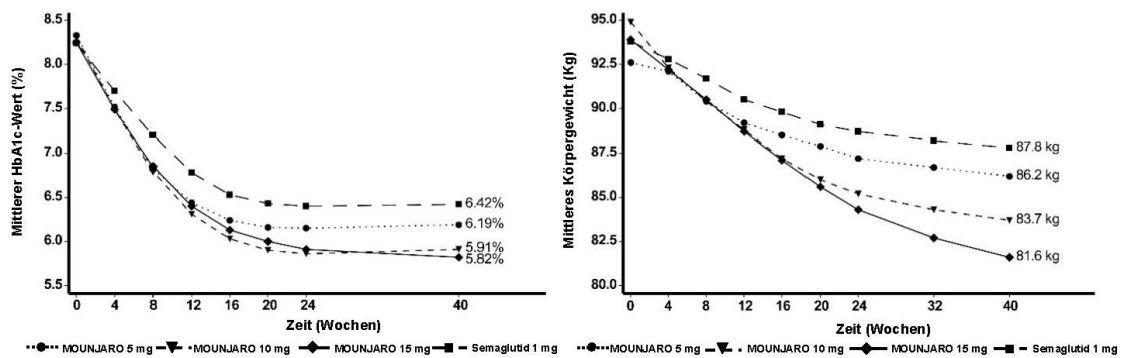


Abbildung 2. Mittlerer HbA1c-Wert (%) und mittleres Körpergewicht (kg) vom Ausgangswert bis Woche 40

SURPASS 3 - Kombinationstherapie mit Metformin, mit oder ohne SGLT2i

In einer 52-wöchigen aktiv-kontrollierten Open-Label-Studie wurden 1 444 Patienten auf Tirzepatid 5 mg, 10 mg oder 15 mg einmal wöchentlich oder titriertem Insulin degludec randomisiert, jeweils in Kombination mit Metformin und mit oder ohne SGLT2i. 32 % der Patienten nahmen zu Studienbeginn SGLT2i ein. Zu Studienbeginn hatten die Patienten eine durchschnittliche Diabetesdauer von 8 Jahren, einen durchschnittlichen BMI von 34 kg/m², ein Durchschnittsalter von 57 Jahren und 56 % waren Männer.

Die mit Insulin degludec behandelten Patienten begannen mit einer Dosis von 10 Einheiten/Tag, die anhand eines Algorithmus auf einen Ziel-Nüchternblutzucker von < 5 mmol/L (90 mg/dL) eingestellt wurde. Die mittlere Dosis von Insulin degludec lag in Woche 52 bei 49 Einheiten/Tag.

Tabelle 4. SURPASS 3: Ergebnisse in Woche 52

		Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	titriertes Insulin degludec
mITT Population (n)		358	360	358	359
HbA_{1c} (%)	Ausgangswert (Mittelwert)	8,17	8,19	8,21	8,13
	Änderung vom Ausgangswert	-1,93 ^{##}	-2,20 ^{##}	-2,37 ^{##}	-1,34 ^{##}
	Unterschied zu Insulin degludec [95 % CI]	-0,59 ^{**} [-0,73; -0,45]	-0,86 ^{**} [-1,00; -0,72]	-1,04 ^{**} [-1,17; -0,90]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Ausgangswert (Mittelwert)	65,8	66,0	66,3	65,4
	Änderung vom Ausgangswert	-21,1 ^{##}	-24,0 ^{##}	-26,0 ^{##}	-14,6 ^{##}
	Unterschied zu Insulin degludec [95 % CI]	-6,4 ^{**} [-7,9; -4,9]	-9,4 ^{**} [-10,9; -7,9]	-11,3 ^{**} [-12,8; -9,8]	-
Patienten (%) die den HbA_{1c} erreichen	< 7 %	82,4 ^{**}	89,7 ^{**}	92,6 ^{**}	61,3
	≤ 6,5 %	71,4 ^{††}	80,3 ^{††}	85,3 ^{††}	44,4
	< 5,7 %	25,8 ^{††}	38,6 ^{††}	48,4 ^{††}	5,4
FSG (mmol/L)	Ausgangswert (Mittelwert)	9,54	9,48	9,35	9,24
	Änderung vom Ausgangswert	-2,68 ^{##}	-3,04 ^{##}	-3,29 ^{##}	-3,09 ^{##}
	Unterschied zu Insulin degludec [95 % CI]	0,41 [†] [0,14; 0,69]	0,05 [-0,24; 0,33]	-0,20 [-0,48; 0,08]	-
FSG (mg/dL)	Ausgangswert (Mittelwert)	171,8	170,7	168,4	166,4
	Änderung vom Ausgangswert	-48,2 ^{##}	-54,8 ^{##}	-59,2 ^{##}	-55,7
	Unterschied zu Insulin degludec [95 % CI]	7,5 [†] [2,4; 12,5]	0,8 [-4,3; 5,9]	-3,6 [-8,7; 1,5]	-
Körpergewicht (kg)	Ausgangswert (Mittelwert)	94,5	94,3	94,9	94,2
	Änderung vom Ausgangswert	-7,5 ^{##}	-10,7 ^{##}	-12,9 ^{##}	+2,3 ^{##}
	Unterschied zu Insulin degludec [95 % CI]	-9,8 ^{**} [-10,8; -8,8]	-13,0 ^{**} [-14,0; -11,9]	-15,2 ^{**} [-16,2; -14,2]	-
Patienten (%) mit Gewichts- reduktion	≥ 5 %	66,0 ^{††}	83,7 ^{††}	87,8 ^{††}	6,3
	≥ 10 %	37,4 ^{††}	55,7 ^{††}	69,4 ^{††}	2,9
	≥ 15 %	12,5 ^{††}	28,3 ^{††}	42,5 ^{††}	0,0

*p < 0,05, **p < 0,001 für Überlegenheit, adjustiert für Multiplizität.

†p < 0,05, ††p < 0,001 im Vergleich zu Insulin degludec, nicht multiplizitätsadjustiert.

#p < 0,05, ##p < 0,001 im Vergleich zum Ausgangswert, nicht multiplizitätsadjustiert.

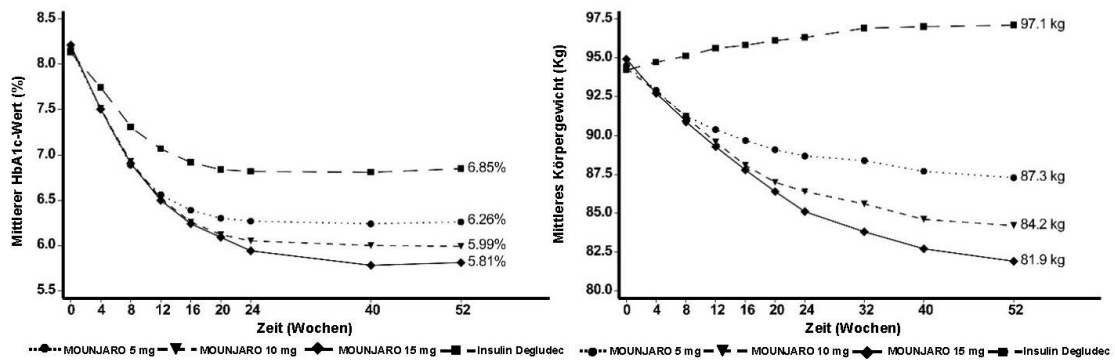


Abbildung 3. Mittlerer HbA1c-Wert (%) und mittleres Körpergewicht (kg) vom Ausgangswert bis Woche 52

SURPASS 4 – Kombinationstherapie mit 1-3 oralen Antidiabetika: Metformin, Sulfonylharnstoffe oder SGLT2i

In einer aktiv kontrollierten offenen Studie über bis zu 104 Wochen (primärer Endpunkt nach 52 Wochen) wurden 2 002 Patienten mit Typ-2-Diabetes und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko randomisiert entweder einmal wöchentlich 5 mg, 10 mg oder 15 mg Tirzepatid oder einmal täglich Insulin glargin verabreicht vor einer Hintergrundtherapie mit Metformin (95 %) und/oder Sulfonylharnstoffen (54 %) und/oder SGLT2i (25 %). Zu Studienbeginn hatten die Patienten eine mittlere Diabetesdauer von 12 Jahren, einen mittleren BMI von 33 kg/m², ein mittleres Alter von 64 Jahren und 63 % waren Männer. Patienten, die mit Insulin glargin behandelt wurden, begannen mit einer Dosis von 10 Einheiten/Tag, die mithilfe eines Algorithmus mit einem Nüchtern-Blutzuckerzielwert von < 5,6 mmol/l (100 mg/dl) angepasst wurde. Die mittlere Dosis von Insulin glargin in Woche 52 betrug 44 Einheiten/Tag.

Tabelle 5. SURPASS 4: Ergebnisse in Woche 52

		Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	titriertes Insulin glargin
mITT Population (n)		328	326	337	998
52 Wochen					
HbA_{1c} (%)	Ausgangswert (Mittelwert)	8,52	8,60	8,52	8,51
	Änderung vom Ausgangswert	-2,24 ^{##}	-2,43 ^{##}	-2,58 ^{##}	-1,44 ^{##}
	Unterschied zu Insulin glargin [95 % CI]	-0,80 ^{**} [-0,92; -0,68]	-0,99 ^{**} [-1,11; -0,87]	-1,14 ^{**} [-1,26; -1,02]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Ausgangswert (Mittelwert)	69,6	70,5	69,6	69,5
	Änderung vom Ausgangswert	-24,5 ^{##}	-26,6 ^{##}	-28,2 ^{##}	-15,7 ^{##}
	Unterschied zu Insulin glargin [95 % CI]	-8,8 ^{**} [-10,1; -7,4]	-10,9 ^{**} [-12,3; -9,6]	-12,5 ^{**} [-13,8; -11,2]	-
Patienten (%) die den HbA_{1c} erreichen	< 7 %	81,0 ^{**}	88,2 ^{**}	90,7 ^{**}	50,7
	≤ 6,5 %	66,0 ^{††}	76,0 ^{††}	81,1 ^{††}	31,7
	< 5,7 %	23,0 ^{††}	32,7 ^{††}	43,1 ^{††}	3,4
FSG (mmol/L)	Ausgangswert (Mittelwert)	9,57	9,75	9,67	9,37
	Änderung vom Ausgangswert	-2,8 ^{##}	-3,06 ^{##}	-3,29 ^{##}	-2,84 ^{##}
	Unterschied zu Insulin glargin [95 % CI]	0,04 [-0,22; 0,30]	-0,21 [-0,48; 0,05]	-0,44 ^{††} [-0,71; -0,18]	-
FSG (mg/dL)	Ausgangswert (Mittelwert)	172,3	175,7	174,2	168,7
	Änderung vom Ausgangswert	-50,4 ^{##}	-54,9 ^{##}	-59,3 ^{##}	-51,4 ^{##}
	Unterschied zu Insulin glargin [95 % CI]	1,0 [-3,7; 5,7]	-3,6 [-8,2; 1,1]	-8,0 ^{††} [-12,6; -3,4]	-
Körpergewicht (kg)	Ausgangswert (Mittelwert)	90,3	90,7	90,0	90,3
	Änderung vom Ausgangswert	-7,1 ^{##}	-9,5 ^{##}	-11,7 ^{##}	+1,9 ^{##}
	Unterschied zu Insulin glargin [95 % CI]	-9,0 ^{**} [-9,8; -8,3]	-11,4 ^{**} [-12,1; -10,6]	-13,5 ^{**} [-14,3; -12,8]	-
Patienten (%) mit Gewichts- reduktion	≥ 5 %	62,9 ^{††}	77,6 ^{††}	85,3 ^{††}	8,0
	≥ 10 %	35,9 ^{††}	53,0 ^{††}	65,6 ^{††}	1,5
	≥ 15 %	13,8 ^{††}	24,0 ^{††}	36,5 ^{††}	0,5

*p < 0,05, **p < 0,001 für Überlegenheit, adjustiert für Multiplizität.

†p < 0,05, ††p < 0,001 im Vergleich zu Insulin glargin, nicht multiplizitätsadjustiert.

#p < 0,05, ##p < 0,001 im Vergleich zum Ausgangswert, nicht multiplizitätsadjustiert.

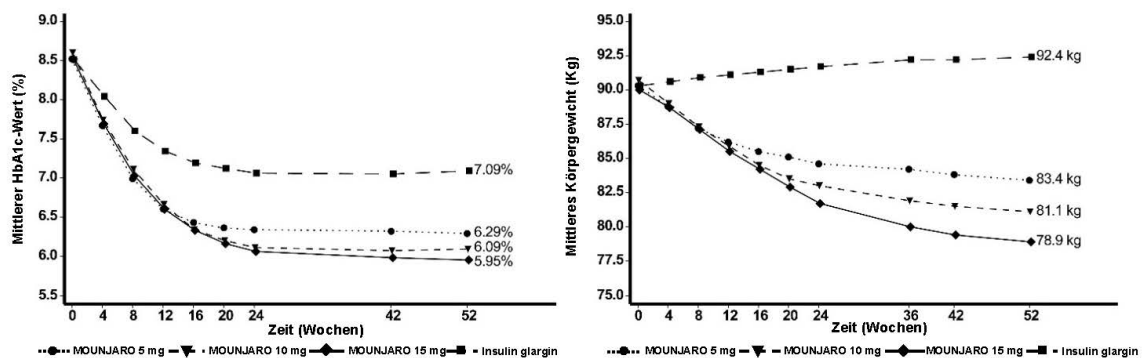


Abbildung 4. Mittlerer HbA1c-Wert (%) und mittleres Körpergewicht (kg) vom Ausgangswert bis Woche 52

SURPASS 5 - Kombinationstherapie mit titriertem Basalinsulin, mit oder ohne Metformin

In einer 40-wöchigen doppelverblindeten, placebo-kontrollierten Studie wurden 475 Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle, die Insulin glargin, mit oder ohne Metformin erhielten, mit Tirzepatid 5 mg, 10 mg oder 15 mg einmal wöchentlich oder mit Placebo randomisiert. Die Insulin-glargin-Dosis wurde mithilfe eines Algorithmus mit einem Nüchternblutzuckerziel von < 5,6 mmol/l (100 mg/dl) angepasst. Bei Studienbeginn hatten die Patienten eine durchschnittliche Diabetesdauer von 13 Jahren, einen durchschnittlichen BMI von 33 kg/m², ein Durchschnittsalter von 61 Jahren und 56 % waren Männer. Die geschätzte mediane Gesamtdosis von Insulin glargin betrug bei Studienbeginn 34 Einheiten/Tag. Die mediane Dosis von Insulin glargin in Woche 40 betrug 38, 36, 29 und 59 Einheiten/Tag für Tirzepatid 5 mg, 10 mg, 15 mg bzw. Placebo.

Tabelle 6. SURPASS 5: Ergebnisse in Woche 40

		Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Placebo
mITT Population (n)		116	118	118	119
HbA_{1c} (%)	Ausgangswert (Mittelwert)	8,29	8,34	8,22	8,39
	Änderung vom Ausgangswert	-2,23 ^{##}	-2,59 ^{##}	-2,59 ^{##}	-0,93 ^{##}
	Unterschied zu Placebo [95 % CI]	-1,30 ^{**} [-1,52; -1,07]	-1,66 ^{**} [-1,88; -1,43]	-1,65 ^{**} [-1,88; -1,43]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Ausgangswert (Mittelwert)	67,1	67,7	66,4	68,2
	Änderung vom Ausgangswert	-24,4 ^{##}	-28,3 ^{##}	-28,3 ^{##}	-10,2 ^{##}
	Unterschied zu Placebo [95 % CI]	-14,2 ^{**} [-16,6; -11,7]	-18,1 ^{**} [-20,6; -15,7]	-18,1 ^{**} [-20,5; -15,6]	-
Patienten (%) die den HbA_{1c} erreichen	< 7 %	93,0 ^{**}	97,4 ^{**}	94,0 ^{**}	33,9
	≤ 6,5 %	80,0 ^{††}	94,7 ^{††}	92,3 ^{††}	17,0
	< 5,7 %	26,1 ^{††}	47,8 ^{††}	62,4 ^{††}	2,5
FSG (mmol/L)	Ausgangswert (Mittelwert)	9,00	9,04	8,91	9,13
	Änderung vom Ausgangswert	-3,41 ^{##}	-3,77 ^{##}	-3,76 ^{##}	-2,16 ^{##}
	Unterschied zu Placebo [95 % CI]	-1,25 ^{**} [-1,64; -0,86]	-1,61 ^{**} [-2,00; -1,22]	-1,60 ^{**} [-1,99; -1,20]	-
FSG (mg/dL)	Ausgangswert (Mittelwert)	162,2	162,9	160,4	164,4
	Änderung vom Ausgangswert	-61,4 ^{##}	-67,9 ^{##}	-67,7 ^{##}	-38,9 ^{##}
	Unterschied zu Placebo [95 % CI]	-22,5 ^{**} [-29,5; -15,4]	-29,0 ^{**} [-36,0; -22,0]	-28,8 ^{**} [-35,9; -21,6]	-
Körpergewicht (kg)	Ausgangswert (Mittelwert)	95,5	95,4	96,2	94,1
	Änderung vom Ausgangswert	-6,2 ^{##}	-8,2 ^{##}	-10,9 ^{##}	+1,7 [#]
	Unterschied zu Placebo [95 % CI]	-7,8 ^{**} [-9,4; -6,3]	-9,9 ^{**} [-11,5; -8,3]	-12,6 ^{**} [-14,2; -11,0]	-
Patienten (%) mit Gewichts- reduktion	≥ 5 %	53,9 ^{††}	64,6 ^{††}	84,6 ^{††}	5,9
	≥ 10 %	22,6 ^{††}	46,9 ^{††}	51,3 ^{††}	0,9
	≥ 15 %	7,0 [†]	26,6 [†]	31,6 ^{††}	0,0

*p < 0,05, **p < 0,001 für Überlegenheit, adjustiert für Multiplizität.

†p < 0,05, ††p < 0,001 im Vergleich zu Placebo, nicht multiplizitätsadjustiert.

#p < 0,05, ##p < 0,001 im Vergleich zum Ausgangswert, nicht multiplizitätsadjustiert.

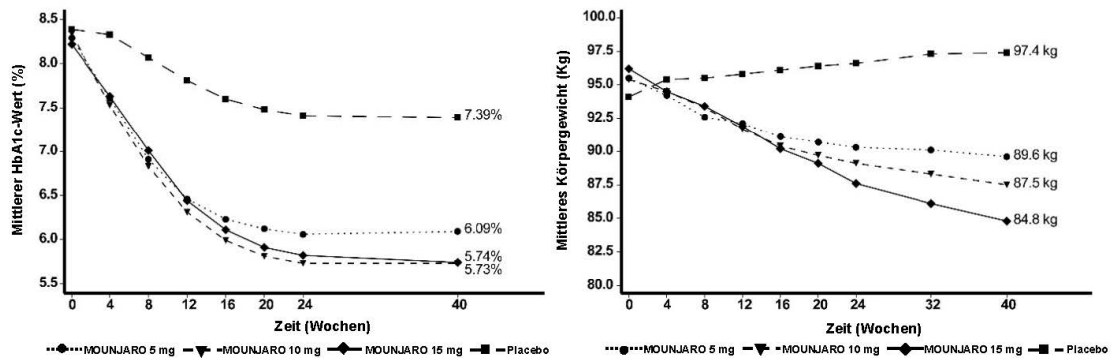


Abbildung 5. Mittlerer HbA1c-Wert (%) und mittleres Körpergewicht (kg) vom Ausgangswert bis Woche 40

Kardiovaskuläre-Bewertung

Das kardiovaskuläre (CV) Risiko wurde über eine Meta-Analyse von Patienten mit mindestens einem bestätigten schwerwiegenden unerwünschten kardialen Ereignis (MACE) bewertet. Der zusammengesetzte Endpunkt von MACE 4 umfasste kardiovaskulären Tod, nicht tödlichen Myokardinfarkt, nicht tödlichen Schlaganfall oder Krankenhauseinweisung wegen instabiler Angina pectoris.

In einer primären Metaanalyse der Zulassungsstudien der Phasen 2 und 3 trat bei insgesamt 116 Patienten (Tirzepatid: 60 [n = 4 410]; alle Vergleichspräparate: 56 [n = 2 169]) mindestens ein bestätigtes MACE 4-Ereignis auf: Die Ergebnisse zeigten, dass Tirzepatid im Vergleich zu gepoolten Vergleichspräparaten nicht mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert war (HR: 0,81; KI: 0,52 bis 1,26).

Eine zusätzliche Analyse wurde speziell für die SURPASS 4-Studie durchgeführt, in die Patienten mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung aufgenommen wurden. Bei insgesamt 109 Patienten (Tirzepatid: 47 [n = 995]; Insulin glargin: 62 [n = 1 000]) trat mindestens ein bestätigtes MACE 4-Ereignis auf: Die Ergebnisse zeigten, dass Tirzepatid nicht mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert war im Vergleich mit Insulin glargin (HR: 0,74; KI: 0,51 bis 1,08).

Blutdruck

In den placebo-kontrollierten Phase-3-Studien führte die Behandlung mit Tirzepatid zu einer mittleren Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks um 6 bis 9 mmHg bzw. 3 bis 4 mmHg. Bei den mit Placebo behandelten Patienten kam es zu einer mittleren Abnahme des systolischen und diastolischen Blutdrucks um jeweils 2 mmHg.

Andere Informationen

Nüchtern-Serumglukose (FSG)

Die Behandlung mit Tirzepatid führte zu einer signifikanten Verringerung des FSG gegenüber dem Ausgangswert (Veränderungen vom Ausgangswert zum primären Endpunkt betragen -2,4 mmol/l bis -3,8 mmol/l). Bereits nach 2 Wochen konnten signifikante Reduktionen der FSG gegenüber dem Ausgangswert beobachtet werden. Eine weitere Verbesserung der FSG wurde bis zu 42 Wochen beobachtet und hielt über die längste Studiendauer von 104 Wochen an.

Postprandiale Glukose

Die Behandlung mit Tirzepatid führte zu einer signifikanten Reduktion des mittleren postprandialen Glukosespiegels nach 2 Stunden (Mittelwert aus 3 Hauptmahlzeiten des Tages) gegenüber dem Ausgangswert (Veränderungen vom Ausgangswert bis zum primären Endpunkt betragen 3,35 mmol/l bis 4,85 mmol/l).

Triglyceride

Studienübergreifend (SURPASS 1-5) führten 5 mg, 10 mg und 15 mg Tirzepatid zu einer Senkung der Serumtriglyceride um 15-19 %, 18-27 % bzw. 21-25 %.

In der 40-wöchigen Studie im Vergleich zu 1 mg Semaglutid führten 5 mg, 10 mg und 15 mg Tirzepatid zu einer Verringerung der Serumtriglyceridspiegel von 19 %, 24 % bzw. 25 % im Vergleich zu einer Verringerung von 12 % mit 1 mg Semaglutid.

Anteil der Patienten, die ohne klinisch signifikante Hypoglykämie einen HbA1c < 5,7 % erreichen

In den 4 Studien wurde Tirzepatid nicht mit Basalinsulin kombiniert. 93,6 % bis 100 % der mit Tirzepatid behandelten Patienten, die einen normalen Glykämiewert von HbA1c < 5,7 % (≤ 39 mmol/mol) bei der Visite zum primären Endpunkt erreichten, erzielten dies ohne klinisch relevante Hypoglykämie. In Studie SURPASS 5 erreichten 85,9 % der mit Tirzepatid behandelten Patienten, die einen HbA1c < 5,7 % (≤ 39 mmol/mol) erreichten, dies ohne klinisch signifikante Hypoglykämie.

Besondere Populationen

Die Wirksamkeit von Tirzepatid wurde nicht durch Alter, Geschlecht, Herkunft, ethnische Zugehörigkeit, Region oder BMI, HbA1c, Diabetesdauer und Grad der Nierenfunktionsstörung beeinflusst.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Mounjaro eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von Typ-2-Diabetes mellitus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Tirzepatid ist ein 39 Aminosäuren langes Peptid mit einer C20-Fettsäureeinheit, die die Albuminbindung ermöglicht und die Halbwertszeit verlängert.

Resorption

Die maximale Konzentration von Tirzepatid wird 8 bis 72 Stunden nach subkutaner Gabe erreicht. Die Steady-State-Exposition wird nach 4 Wochen bei einmal wöchentlicher Gabe erreicht. Die Tirzepatid-Exposition steigt proportional zur Dosis an.

Bei subkutaner Gabe von Tirzepatid in Bauch, Oberschenkel oder Oberarm wurde jeweils eine ähnliche Exposition erreicht.

Die absolute Bioverfügbarkeit von subkutan verabreichtem Tirzepatid betrug 80 %.

Verteilung

Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen von Tirzepatid im Steady State nach subkutaner Gabe bei Patienten mit Typ-2-Diabetes beträgt etwa 10,3 l.

Tirzepatid wird stark an Plasma-Albumin gebunden (99 %).

Biotransformation

Tirzepatid wird durch proteolytische Spaltung der Peptidkette, Beta-Oxidation der C20-Fettsäureeinheit und Amid-Hydrolyse metabolisiert.

Elimination

Die scheinbare mittlere Clearance von Tirzepatid in der Population beträgt 0,06 l/h mit einer Eliminationshalbwertszeit von etwa 5 Tagen, was eine einmal wöchentliche Verabreichung ermöglicht.

Tirzepatid wird durch Metabolisierung eliminiert. Die primären Ausscheidungswege von Tirzepatid-Metaboliten verlaufen über Urin und Fäzes. Intaktes Tirzepatid wurde im Urin oder Fäzes nicht gefunden.

Besondere Patientengruppen

Alter, Geschlecht, Herkunft, ethnische Zugehörigkeit, Körpergewicht

Alter, Geschlecht, Herkunft, ethnische Zugehörigkeit oder Körpergewicht haben keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik (PK) von Tirzepatid.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine eingeschränkte Nierenfunktion hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik (PK) von Tirzepatid. Die PK von Tirzepatid nach einer Einzeldosis von 5 mg wurde bei Patienten mit unterschiedlich stark eingeschränkter Nierenfunktion (leicht, mäßig, schwer, ESRD) im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion untersucht und es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede beobachtet. Dies wurde anhand von Daten aus klinischen Studien auch für Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und eingeschränkter Nierenfunktion gezeigt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Leberfunktionsstörung hat keinen Einfluss auf die PK von Tirzepatid. Die PK von Tirzepatid nach einer Einzeldosis von 5 mg wurde bei Patienten mit unterschiedlich stark eingeschränkter Leberfunktion (leicht, mäßig, schwer) im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion untersucht, und es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Tirzepatid wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe oder Genotoxizität, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Eine 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie wurde mit Tirzepatid bei männlichen und weiblichen Ratten in Dosen von 0,15, 0,50 und 1,5 mg/kg (0,12-, 0,36- und 1,02-faches der maximal empfohlenen

Humandosis (MRHD) basierend auf der AUC), zweimal pro Woche als subkutane Injektion verabreicht, durchgeführt. Tirzepatid verursachte bei allen Dosierungen im Vergleich zu den Kontrollen eine Zunahme von C-Zell-Tumoren (Adenome und Karzinome) der Schilddrüse. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

In einer 6-monatigen Karzinogenitätsstudie an rasH2-transgenen Mäusen führte Tirzepatid in Dosierungen von 1, 3 und 10 mg/kg, verabreicht als subkutane Injektion zweimal wöchentlich, in keiner Dosis zu einer erhöhten Inzidenz von Schilddrüsen-C-Zell-Hyperplasie oder -Neoplasie.

Tierstudien mit Tirzepatid zeigten keine direkten schädlichen Wirkungen in Bezug auf die Fertilität.

In Reproduktionsstudien an Tieren verursachte Tirzepatid bei Expositionen unterhalb der MRHD, basierend auf der AUC, eine Verringerung des fötalen Wachstums und fötale Anomalien. Bei Ratten wurde eine erhöhte Inzidenz äußerer, viszeraler und skelettaler Missbildungen sowie viszeraler und skelettbezogener Entwicklungsvariationen beobachtet. Bei Ratten und Kaninchen wurde eine Verringerung des fötalen Wachstums beobachtet. Alle Auswirkungen auf die Entwicklung traten bei für das Muttertier toxischen Dosen auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumphosphat 7 H₂O
Natriumchlorid
Konzentrierte Salzsäure (zur pH-Wert Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Aufgrund fehlender Kompatibilitätsstudien darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Mounjaro kann bis zu 21 aufeinander folgende Tage ungekühlt bei einer Temperatur von nicht mehr als 30 °C gelagert werden. Danach muss der Fertigen entsorgt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasspritze in einem vorgefüllten Einweg-Pen.

Der Fertigpen hat eine versteckte Nadel, die automatisch in die Haut eindringt, wenn der Injektionsknopf gedrückt wird.

Jeder Fertigpen enthält 0,5 ml der Lösung.

Packungsgrößen mit 2 Fertigpens, 4 Fertigpens und Bündelpackungen von 12 (3 Packungen zu je 4) Fertigpens. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bedienungsanleitung

Der Fertigpen ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Die in der Packungsbeilage enthaltenen Anweisungen zur Anwendung des Pens müssen sorgfältig befolgt werden.

Untersuchen Sie Mounjaro vor Gebrauch visuell und entsorgen Sie es bei Partikeln oder Verfärbungen.

Mounjaro das eingefroren war, darf nicht verwendet werden.

Entsorgung

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterialien sind gemäß den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. September 2022

10. STAND DER INFORMATION

September 2022

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.