

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, den Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Rubrik «Unerwünschte Wirkungen».

MOUNJARO® Fertigpen

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Tirzepatid

Hilfsstoffe

Natriummonohydrogenphosphat-Heptahydrat

Natriumchlorid

Salzsäure und Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes)

Wasser für Injektionszwecke

Gesamt-Natriumgehalt: 1.8-1.9 mg/0.5ml

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Injektionslösung im Fertigpen.

Ein Fertigpen zum einmaligen Gebrauch enthält 2.5 mg, bzw. 5 mg, bzw. 7.5 mg, bzw. 10 mg, bzw. 12.5 mg bzw. 15 mg Tirzepatid in 0.5 ml Lösung.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Mounjaro wird zur Behandlung Erwachsener mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 ergänzend zu Diät und Bewegung angewendet:

- als Monotherapie bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Metformin.
- in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln.

Siehe Abschnitt «Klinische Wirksamkeit» für Ergebnisse zu den in klinischen Studien untersuchten Kombinationen.

Dosierung/Anwendung

Die Anfangsdosis von Tirzepatid beträgt einmal wöchentlich 2.5 mg. Nach 4 Wochen wird die Dosis auf 5 mg einmal wöchentlich erhöht. Bei Bedarf kann die Dosis in Schritten von 2.5 mg erhöht werden, nach mindestens 4 Wochen mit der aktuellen Dosis.

Die Höchstdosis beträgt 15 mg einmal wöchentlich.

Wenn Tirzepatid zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit Metformin und/oder einem SGLT2 (Natrium-Glucose-Cotransporter 2)-Inhibitor angewendet wird, kann die Dosis von Metformin und/oder dem SGLT2-Inhibitor beibehalten werden. Wird Tirzepatid zusätzlich zu einem Sulfonylharnstoff oder Insulin gegeben, sollte eine Verringerung der Sulfonylharnstoff- bzw. Insulindosis in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern. Eine Eigenkontrolle des Blutzuckers durch den Patienten ist erforderlich, um die Dosis des

Sulfonylharnstoffs oder des Insulins anzupassen. Es wird empfohlen, die Insulindosis schrittweise zu verringern.

Wenn nötig, kann der Tag der wöchentlichen Gabe gewechselt werden, sofern die letzte Dosis mindestens 3 Tage (72 Stunden) zuvor gegeben wurde.

Spezielle Dosierungsanweisungen (siehe auch Rubrik „Pharmakokinetik“)

Dosisanpassungen in Abhängigkeit von, Geschlecht, Abstammung, ethnischer Zugehörigkeit und Körpergewicht sind nicht erforderlich.

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich, auch bei Nierenerkrankungen im Endstadium ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tirzepatid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen. Es sind keine Daten verfügbar.

Verspätete Dosisgabe

Falls eine Injektion versäumt wurde, sollte sie sobald wie möglich innerhalb von 4 Tagen (96 Stunden) nachgeholt werden. Wenn mehr als 4 Tage vergangen sind, wird die versäumte Dosis ausgelassen und die nächste Injektion erfolgt am nächsten, normal geplanten Tag. In jedem Fall kann der Patient dann wieder seinen gewohnten wöchentlichen Applikationsrhythmus aufnehmen.

Art der Anwendung

Die Anwendung kann zu jeder Tageszeit erfolgen, unabhängig von den Mahlzeiten.

Mounjaro wird subkutan in Abdomen, Oberschenkel oder Oberarm injiziert.

Die Injektionsstelle soll bei jeder Anwendung geändert werden.

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom

Studien mit GLP-1-Rezeptoragonisten und Tirzepatid in Nagern zeigen ein erhöhtes Risiko thyreoidaler C-Zelltumoren (siehe Rubrik «Präklinische Daten»). Eine analoge Erhöhung des Risikos thyreoidaler C-Zell-Tumoren, einschliesslich des medullären Schilddrüsenkarzinoms (medullary thyroid carcinoma, MTC) beim Menschen ist unklar. Patienten mit MTC oder multiplem endokrinen Neoplasie-Syndrom vom Typ 2 (MEN 2) wurden in klinischen Studien mit Tirzepatid nicht untersucht. Diese sollten daher nur nach gründlicher Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer Behandlung mit Tirzepatid erhalten.

Akute Pankreatitis

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

Bei Patienten, die mit Tirzepatid behandelt wurden, wurde über akute Pankreatitis berichtet.

Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden. Bei Verdacht auf Pankreatitis sollte Tirzepatid abgesetzt werden. Wird die Diagnose einer Pankreatitis bestätigt, sollte Tirzepatid dauerhaft abgesetzt werden. Eine alleinige Erhöhung der Pankreasenzyme ohne weitere Symptome einer akuten Pankreatitis sagt eine akute Pankreatitis nicht voraus.

Hypoglykämie

Bei Patienten, die Tirzepatid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin verwenden, kann das Risiko einer Hypoglykämie erhöht sein. Das Risiko einer Hypoglykämie kann durch Reduktion der Dosis des Sulfonylharnstoffs bzw. Insulins gesenkt werden.

Gastrointestinale Wirkungen

Die Anwendung von Tirzepatid kann mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden sein, zu denen Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe gehören. Diese Ereignisse können zu Dehydratation führen, was zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion, einschliesslich akutem Nierenversagen, führen kann. Patienten, die mit Tirzepatid behandelt werden, insbesondere solche mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion, sollten darauf hingewiesen werden und Vorkehrungen treffen, um einen Flüssigkeitsmangel zu vermeiden.

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 soll bei Patienten mit nicht-proliferativer diabetischer Retinopathie, die eine Akuttherapie erfordert, sowie bei Patienten mit proliferativer diabetischer Retinopathie oder diabetischem Makulaödem mit Vorsicht und entsprechender Überwachung angewendet werden. Eine zu rasche und starke Absenkung des Blutzuckerspiegels kann insbesondere bei Patienten mit diabetischer Retinopathie initial eine Verschlechterung derselben auslösen.

Akute Erkrankungen der Gallenblase

Ergebnisse klinischer Studien und Postmarketing Daten für GLP-1-Rezeptoragonisten legen ein erhöhtes Risiko für akute Erkrankungen der Gallenblase nahe. In den Placebo-kontrollierten klinischen Studien des Tirzepatid-Entwicklungsprogramms traten solche Ereignisse (Cholelithiasis, Gallenkolik und Cholecystektomie) bei 0.6% der Tirzepatid-behandelten Patienten auf, während in der Placebo Kontrolle keine (0%) Fälle berichtet wurden. Bei Verdacht auf Cholelithiasis sind eine sorgfältige diagnostische Abklärung und entsprechende Nachkontrollen angezeigt.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu ‚natriumfrei‘.

Interaktionen

Tirzepatid verzögert die Magenentleerung, gemessen anhand der Pharmakokinetik von Paracetamol, und hat damit potentiell Auswirkungen auf die Absorption von oral gegebener Begleitmedikation. Dies

sollte insbesondere bei gleichzeitig mit Tirzepatid verabreichten Medikamenten mit engem therapeutischem Fenster berücksichtigt werden, da eine gesteigerte Freisetzung aufgrund einer ausgedehnten Magenverweildauer die Arzneimittelexposition geringfügig ansteigen lassen kann.

Anhand von pharmakokinetischen Modellen auf physiologischer Basis wird nicht erwartet, dass die Behandlung mit Tirzepatid einen klinisch bedeutsamen Einfluss auf oral verabreichte Arzneimittel haben wird (z. B. Warfarin, Metformin, Lisinopril, Metoprolol, Digoxin, Paracetamol, Norelgestromin, Ethinylestradiol, Sitagliptin und Atorvastatin). Dosisanpassungen von gleichzeitig verabreichten oralen Arzneimitteln sind nicht erforderlich.

Paracetamol

Nach einer Einzeldosis Tirzepatid (5 mg) verringerte sich die maximale Paracetamol-Konzentration (C_{max}) um 50 % und der mittlere Höchstwert der Plasmakonzentration (t_{max}) wurde eine Stunde später erreicht. Nach gleichzeitiger Verabreichung zeigten sich in Woche 4 keine nennenswerten Auswirkungen auf die C_{max} und die t_{max} von Paracetamol. Die Paracetamol-Gesamtexposition (AUC) wurde nicht beeinflusst. Bei einer gleichzeitigen Verabreichung mit Tirzepatid ist keine Anpassung der Paracetamol-Dosis erforderlich.

Orale Kontrazeptiva

Die Verabreichung kombinierter oraler Kontrazeptiva (0.035 mg Ethinylestradiol plus 0.25 mg Norgestimat, ein Prodrug von Norelgestromin) bei einer Einzeldosis Tirzepatid (5 mg) führte zu einer Verringerung der C_{max} und Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) oraler Kontrazeptiva. Die C_{max} von Ethinylestradiol verringerte sich um 59 % und die AUC um 20 % mit einer Verzögerung des t_{max} von 4 Stunden. Die C_{max} von Norelgestromin verringerte sich um 55 % und die AUC um 23 % mit einer Verzögerung des t_{max} von 4.5 Stunden. Die C_{max} von Norgestimat verringerte sich um 66 % und die AUC um 20 % mit einer Verzögerung des t_{max} von 2.5 Stunden.

Die Anwendung von Tirzepatid kann die Wirksamkeit oraler hormonaler Kontrazeptiva verringern. Bei Empfängnisverhütung mittels oraler hormoneller Kontrazeptiva wird geraten auf eine nicht-orale Verhütungsmethode zu wechseln oder für mindestens 4 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Tirzepatid bzw. nach jeder Dosissteigerung zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden.

Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Tirzepatid bei schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe „Präklinische Daten“). Tirzepatid sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter wird empfohlen, während der Behandlung mit Tirzepatid zu verhüten.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tirzepatid in die Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

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

Fertilität

Die Wirkungen von Tirzepatid auf die menschliche Fertilität sind nicht bekannt.

Studien mit Tirzepatid bei Tieren zeigten keine direkten schädigenden Wirkungen auf die Fertilität. Bei weiblichen Ratten gab es indirekte Effekte auf die Fertilität (siehe „Präklinische Daten“).

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Wenn Tirzepatid in Kombination mit Sulfonylharnstoff oder Insulin angewendet wird, müssen Patienten angewiesen werden, bei der Teilnahme am Strassenverkehr oder während des Bedienens von Maschinen Massnahmen zur Hypoglykämievermeidung zu ergreifen.

Unerwünschte Wirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In 7 abgeschlossenen Studien der Phase 3 hatten 5'119 Patienten Tirzepatid allein oder in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln erhalten. Die am häufigsten in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Störungen einschliesslich Übelkeit, Diarrhoe und Erbrechen. Diese Reaktionen waren im Allgemeinen leicht oder mittelschwer ausgeprägt, traten während der Dosissteigerung häufiger auf und nahmen im Laufe der Zeit ab.

Liste der unerwünschten Wirkungen

Bei Auswertungen der klinischen Studien wurden die folgenden Nebenwirkungen festgestellt und in MedDRA Terminologie nach Systemorganklasse und mit abnehmender Häufigkeit aufgeführt (sehr häufig: $\geq 1/10$; häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$; gelegentlich: $\geq 1/1000$ bis $< 1/100$; selten: $\geq 1/10'000$ bis $< 1/1000$; sehr selten: $< 1/10'000$).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit (18 %), Diarrhoe (15 %)

Häufig: abdominale Schmerzen, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Meteorismus, Aufstossen, Flatulenz, Gastroösophagealer Reflux

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig:

Hypoglykämie* bei gleichzeitiger Anwendung von Sulfonylharnstoff oder Insulin:

- Mit Sulfonylharnstoff (10-14 %).
- mit basalem Insulin (14-19 %).

Häufig:

Hypoglykämie* bei Anwendung mit Metformin und SGLT2i, verminderter Appetit

Gelegentlich:

Hypoglykämie* bei Anwendung mit Metformin

* Eine klinisch relevante Hypoglykämie wurde definiert als eine Blutglucose < 3.0 mmol/l (< 54 mg/dl) oder schwere Hypoglykämie (erfordert die Hilfe einer anderen Person).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit, Reaktionen an der Injektionsstelle.

Beschreibung spezifischer unerwünschter Wirkungen und Zusatzinformationen

Hypoglykämie

Das Risiko einer schweren Hypoglykämie unter Tirzepatid ist gering. In klinischen Studien berichteten 10 (0.20 %) Patienten über 12 Episoden einer schweren Hypoglykämie. Von diesen 10 Patienten hatten 5 (0.10 %) im Hintergrund Insulin glargin oder Sulfonylharnstoff erhalten und berichteten jeweils 1 Episode.

Klinisch relevante Hypoglykämie trat bei 10 bis 14 % (0.14 bis 0.16 Ereignisse/Patientenjahr) der Patienten auf, wenn Tirzepatid zusätzlich zu Sulfonylharnstoff angewendet wurde, und bei 14 bis 19 % (0.43 bis 0.64 Ereignisse/Patientenjahr) der Patienten, wenn Tirzepatid zusätzlich zu Basalinsulin angewendet wurde.

Die Rate klinisch relevanter Hypoglykämien unter Tirzepatid bei Anwendung als Monotherapie oder als Zusatz zu anderen oralen Antidiabetika betrug bis zu 0,03 Ereignisse/Patientenjahr.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Gastrointestinale Ereignisse waren meist leicht oder mittelschwer. Das Auftreten von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe war in der Phase der Dosissteigerung höher und nahm im Laufe der Zeit ab.

Immunogenität

In sieben klinischen Studien Phase 3 entwickelten 2'570 (51.1 %) mit Tirzepatid behandelte Patienten gegen das Arzneimittel gerichtete Antikörper, (ADAs). In diesen Studien zeigte die ADA-Bildung bei 34 % bzw. 14 % der mit Tirzepatid behandelten Patienten eine Kreuzreaktivität mit nativem Glucose-abhängigem insulinotropem Polypeptid (GIP) bzw. nativem GLP-1.

Von den 2'570 mit Tirzepatid behandelten Patienten hatten 1.9 % und 2.1 % neutralisierende Antikörper, die sich gegen die Aktivität von Tirzepatid an GIP und GLP-1 Rezeptoren richteten, und 0,9 % bzw. 0,4 % wiesen neutralisierende Antikörper gegen natives GIP bzw. GLP-1 auf. Es gab keine Hinweise auf ein verändertes pharmakokinetisches Profil oder einen Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit im Zusammenhang mit der Entwicklung von ADA.

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung ist eine angemessene, unterstützende Behandlung einzuleiten, die sich an der klinischen Symptomatik des Patienten orientiert. Unter Berücksichtigung der Halbwertszeit von Tirzepatid (ungefähr 5 Tage) kann die Beobachtung und Behandlung dieser Symptome über einen Zeitraum erforderlich sein.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

A10BX16

Wirkungsmechanismus

Tirzepatid ist ein langwirksamer, dualer GIP- und GLP-1-Rezeptor-Agonist. Es ist ein Peptid aus 39 Aminosäuren und einer C20-Fett-di-Säureinheit, die die Albuminbindung ermöglicht und die Halbwertszeit verlängert.

Tirzepatid bindet hochselektiv an humane GIP- und GLP-1-Rezeptoren und hat eine hohe Affinität zu GIP- und GLP-1-Rezeptoren. Die Aktivität von Tirzepatid am GIP-Rezeptor ist ähnlich dem nativen GIP-Hormon. Die Aktivität von Tirzepatid am GLP-1-Rezeptor ist niedriger im Vergleich zu nativem GLP-1-Hormon.

Tirzepatid erhöht die Glucoseempfindlichkeit der β -Zellen. Es verbessert die erste und zweite Phase der Insulinausschüttung und senkt die Plasmaglukagonkonzentrationen, beides in Abhängigkeit der Glucosekonzentration.

Tirzepatid verbessert die Insulinsensitivität.

Tirzepatid verzögert die Magenentleerung, diese Wirkung lässt mit der Zeit nach.

Tirzepatid verringert die Nahrungsaufnahme.

Pharmakodynamik

Glykämische Kontrolle

Tirzepatid verbessert die glykämische Kontrolle durch Senkung der nüchtern und postprandial gemessenen Glucosekonzentration bei Patienten mit Typ 2 Diabetes über verschiedene Mechanismen.

Nüchternblutzuckerspiegel

Die Behandlung mit Tirzepatid führte zu signifikanten Senkungen des Nüchternblutzuckerspiegels im Vergleich zum Ausgangswert (die Differenz zwischen dem Ausgangswert und Endwert betrug - 2.4 mmol/L bis -3.8 mmol/L). Ab einem Zeitraum von zwei Wochen zeigten sich signifikante Senkungen des Nüchternblutzuckerspiegels im Vergleich zum Ausgangswert. Die Verbesserung des Nüchternblutzuckerspiegels setzte sich während der längsten Studiendauer von 104 Wochen fort.

Postprandialer Blutzuckerspiegel

Die Behandlung mit Tirzepatid führte zu signifikanten Senkungen des durchschnittlichen postprandialen Blutzuckerspiegels 2 Stunden nach der Verabreichung (Durchschnitt der drei Mahlzeiten pro Tag), im Vergleich zum Ausgangswert (die Differenz zwischen dem Ausgangswert und Endwert betrug -3.35 mmol/L bis -4.85 mmol/L)

Insulinsekretion

In einer hyperglykämischen Clamp-Studie bei Patienten mit Typ 2 Diabetes, wurde die Insulinsekretion unter Tirzepatid mit Placebo und dem selektiven GLP-1-Rezeptoragonist Semaglutide 1 mg verglichen. Tirzepatid 15 mg verbesserte die Rate für die erste und zweite Phase der Insulinsekretion um 466 % und 302 % gegenüber dem Ausgangswert. Unter Placebo veränderte sich die Rate für die erste und zweite Phase der Insulinsekretion nicht, und unter Semaglutide 1 mg stiegen die Raten um 298 % bzw. 223 %.

Insulinsensitivität

Tirzepatid 15 mg verbesserte die Insulinempfindlichkeit des gesamten Körpers um 63 %, gemessen anhand des M-Wert, ein Mass für die Glucoseaufnahme in das Gewebe unter Verwendung eines

hyperinsulinämischen euglykämischen Clamp. Der M-Wert blieb unter Placebo unverändert und erhöhte sich unter Semaglutide 1 mg um 35 %.

Tirzepatid senkt das Körpergewicht bei Patienten mit Typ 2 Diabetes, was zur Verbesserung der Insulinsensitivität beitragen kann. Die reduzierte Nahrungsaufnahme unter Tirzepatid trägt zur Gewichtsabnahme bei. Die Gewichtsabnahme ist überwiegend auf eine reduzierte Fettmasse zurückzuführen.

Glukagon-Konzentration

Tirzepatid reduzierte die nüchtern und postprandial gemessenen Glukagonkonzentrationen. Tirzepatid 15 mg reduzierte die nüchtern gemessene Glukagonkonzentration um 28 % und die AUC von Glukagon nach einer gemischten Mahlzeit um 43 %, verglichen mit keiner Veränderung unter Placebo und einer Abnahme des nüchtern gemessenen Glukagons unter Semaglutide 1 mg um 22 % und der AUC von Glukagon um 29 %.

Magenentleerung

Tirzepatid verzögert die Magenentleerung, dies kann die Glucoseabsorption nach einer Mahlzeit verlangsamen und zu einer günstigen Wirkung auf die postprandiale Glykämie führen.

Pankreasenzyme

In den placebokontrollierten Studien Phase 3 führte die Behandlung mit Tirzepatid zu einem mittleren Anstieg der Pankreas-Amylase von 33 % auf 38 % und der Lipase von 31 % auf 42 % gegenüber dem Ausgangswert. Patienten unter Placebo zeigten einen Anstieg der Amylase um 4 % gegenüber dem Ausgangswert und es wurden keine Veränderungen der Lipase beobachtet. Eine alleinige Erhöhung der Pankreasenzyme ohne weitere Symptome einer akuten Pankreatitis sagt eine akute Pankreatitis nicht voraus.

Kardiale Elektrophysiologie (QTc Intervalle)

Bei einer Dosierung von bis zu 15 mg führt Tirzepatid nicht zu einer Verlängerung der QTc-Intervalle.

Klinische Wirksamkeit

Glykämische Kontrolle und Körpergewicht

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tirzepatid wurden in fünf globalen, randomisierten, kontrollierten Phase 3 Studien (SURPASS 1 - 5) untersucht, welche insgesamt 6'263 Patienten mit Typ 2 Diabetes einschlossen, von denen 4'199 mit Tirzepatid behandelt wurden. Primärer Endpunkt für den Nachweis der glykämischen Wirksamkeit war die Änderung (Senkung) des HbA1c. Massgebliche Sekundärendpunkte waren die Änderung (Senkung) des Körpergewichts und der Nüchtern-Serumglucose (fasting serum glucose, FSG) sowie der Anteil der Patienten, die den Zielwert für den HbA1c erreichten (Responderrate). Alle Studien untersuchten Tirzepatid 5, 10 und 15 mg, wobei folgendes Titrationschema angewendet wurde. Die Initialdosis betrug 2.5 mg pro Woche und konnte jeweils nach 4 Wochen um 2.5 mg erhöht werden, bis zum Erreichen der zugeordneten Zieldosis (5, 10 oder 15 mg). Die Behandlung mit Tirzepatid bewirkte in allen Studien eine gegenüber dem Vergleichsarm (Placebo, Semaglutide, Insulin degludec oder Insulin glargin) überlegene Senkung des HbA1c und des Körpergewichts über einen Behandlungszeitraum von 40 – 104 Wochen. Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden basierend auf einer modifizierten Intent-to-Treat (mITT) Population (alle randomisierten Patienten, welche ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten, ausgenommen solche, die die Behandlung aufgrund eines irrtümlichen Einschlusses beendeten) detailliert beschrieben. Zur Schätzung der Wirksamkeit wurde ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen verwendet.

SURPASS 1 – Monotherapie

In einer über 40 Wochen durchgeführten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie erhielten 478 Patienten (mittleres Alter zu Studienbeginn ~54 Jahre) mit einer unter Diät und Bewegung

unzureichenden glykämischen Kontrolle (mittlerer HbA_{1c} zu Studienbeginn ~7,94%) randomisiert Tirzepatid 5 mg, 10 mg oder 15 mg einmal wöchentlich oder Placebo. Die mittlere Diabetesdauer der Patienten zu Studienbeginn betrug ca. 4,7 Jahre.

Tabelle 1. 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 (Mittel)	7.97	7.88	7.88	8.08
	Veränderung gegenüber Ausgangswert	-1.87 ^{##}	-1.89 ^{##}	-2.07 ^{##}	+0.04
	Unterschied gegenüber 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 (Mittel)	63.6	62.6	62.6	64.8
	Veränderung gegenüber Ausgangswert	-20.4 ^{##}	-20.7 ^{##}	-22.7 ^{##}	+0.4
	Unterschied gegenüber Placebo [95 % CI]	-20.8 ^{**} [-23.9, -17.8]	-21.1 ^{**} [-24.1, -18.0]	-23.1 ^{**} [-26.2, -20.0]	-
Patienten (%) mit erreichtem Ziel-HbA_{1c}	< 7 %	86.8 ^{**}	91.5 ^{**}	87.9 ^{**}	19.6
	≤ 6.5 %	81.8 ^{††}	81.4 ^{††}	86.2 ^{††}	9.8
	< 5.7 %	33.9 ^{**}	30.5 ^{**}	51.7 ^{**}	0.9
Körpergewicht (kg)	Ausgangswert (Mittel)	87.0	85.7	85.9	84.4
	Veränderung gegenüber Ausgangswert	-7.0 ^{##}	-7.8 ^{##}	-9.5 ^{##}	-0.7
	Unterschied gegenüber Placebo [95 % CI]	-6.3 ^{**} [-7.8, -4.7]	-7.1 ^{**} [-8.6, -5.5]	-8.8 ^{**} [-10.3, -7.2]	-

* p < 0,05, ** p < 0,001 für die Überlegenheit, bereinigt für Multiplizität.

^{lch} p < 0,05, ^{††} p < 0,001 im Vergleich zu Placebo, nicht auf Multiplizität bereinigt.

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

SURPASS 2 - Kombinationstherapie mit Metformin

In einer über 40 Wochen durchgeführten, aktiv kontrollierten, offenen Studie (doppelblind in Bezug auf die zugeordnete Dosis von Tirzepatid) erhielten 1'879 Patienten randomisiert Tirzepatid 5 mg, 10 mg oder 15 mg einmal wöchentlich oder Semaglutide 1 mg einmal wöchentlich, alle in Kombination mit Metformin. Die mittlere Diabetesdauer der Patienten zu Studienbeginn betrug 9 Jahre.

Tabelle 2. SURPASS 2: Ergebnisse in Woche 40

		Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Semaglutide 1 mg
mITT Population (n)		470	469	469	468
HbA_{1c} (%)	Ausgangswert (Mittel)	8.33	8.31	8.25	8.24
	Veränderung gegenüber Ausgangswert	-2.09 ^{##}	-2.37 ^{##}	-2.46 ^{##}	-1.86 ^{##}

	Unterschied gegenüber Semaglutide [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 (Mittel)	67.5	67.3	66.7	66.6
	Veränderung gegenüber Ausgangswert	-22.8 ^{##}	-25.9 ^{##}	-26.9 ^{##}	-20.3
	Unterschied gegenüber Semaglutide [95 % CI]	-2.5** [-3.9, -1.1]	-5.6** [-7,0 -4.1]	-6.6** [-8,0 -5.1]	N/A
Patienten (%) mit erreichtem Ziel-HbA_{1c}	< 7 %	85.5*	88.9**	92.2**	81.1
	≤ 6.5 %	74.0 [†]	82.1 ^{††}	87.1 ^{††}	66.2
	< 5.7 %	29.3 ^{††}	44.7**	50.9**	19.7
Körpergewicht (kg)	Ausgangswert (Mittel)	92.6	94.9	93.9	93.8
	Veränderung gegenüber Ausgangswert	-7.8 ^{##}	-10.3 ^{##}	-12.4 ^{##}	-6.2 ^{##}
	Unterschied gegenüber Semaglutide [95 % CI]	-1.7** [-2.6, -0.7]	-4.1** [-5.0, -3.2]	-6.2** [-7.1, -5.3]	-

* p < 0.05, ** p < 0.001 für die Überlegenheit, bereinigt für Multiplizität.

[†] p < 0.05, ^{††} p < 0.001 im Vergleich zu Semaglutide 1 mg, nicht bereinigt für Multiplizität.

[#] p < 0.05, ^{##} p < 0.001 im Vergleich zum Ausgangswert, nicht bereinigt für Multiplizität.

SURPASS 3 – In Kombination zu Metformin mit oder ohne SGLT2i

In einer über 52 Wochen durchgeführten, aktiv kontrollierten, offenen Studie erhielten 1'444 Patienten randomisiert Tirzepatid 5 mg, 10 mg oder 15 mg einmal wöchentlich oder Insulin degludec, alle in Kombination mit Metformin mit oder ohne SGLT2i. Zu Studienbeginn erhielten 32 % der Patienten SGLT2i. Patienten unter Insulin degludec starteten mit einer Dosis von 10 E/Tag und nachfolgender Anpassung anhand eines Algorithmus mit dem Ziel eines Nüchternblutzucker < 5 mmol/l. Die mittlere Diabetesdauer der Patienten zu Studienbeginn betrug 8 Jahre.

Tabelle 3. SURPASS 3: Ergebnisse in Woche 52

		Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Insulin degludec^a titriert
mITT Population (n)		358	360	358	359
HbA_{1c} (%)	Ausgangswert (Mittel)	8.17	8.19	8.21	8.13
	Veränderung gegenüber Ausgangswert	-1.93 ^{##}	-2.20 ^{##}	-2.37 ^{##}	-1.34 ^{##}
	Unterschied gegenüber 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 (Mittel)	65.8	66.0	66.3	65.4
	Veränderung gegenüber Ausgangswert	-21.1 ^{##}	-24.0 ^{##}	-26.0 ^{##}	-14.6 ^{##}
	Unterschied gegenüber Insulin degludec [95 % CI]	-6.4** [-7.9, -4.9]	-9.4** [-10.9, -7.9]	-11.3** [-12.8, -9.8]	-

Patienten (%) mit erreichtem Ziel-HbA_{1c}	< 7 %	82.4**	89.7**	92.6**	61.3
	≤ 6.5 %	71.4††	80.3††	85.3††	44.4
	< 5.7 %	25.8††	38.6††	48.4††	5.4
Körpergewicht (kg)	Ausgangswert (Mittel)	94.5	94.3	94.9	94.2
	Veränderung gegenüber Ausgangswert	-7.5 ^{##}	-10.7 ^{##}	-12.9 ^{##}	+2.3 ^{##}
	Unterschied gegenüber Insulin degludec [95 % CI]	-9.8** [-10.8, -8.8]	-13.0** [-14.0, -11.9]	-15.2** [-16.2, -14.2]	-

^a Die mittlere Dosis von Insulin degludec in Woche 52 betrug 49 Einheiten/Tag.

* p < 0.05, ** p < 0.001 für die Überlegenheit, bereinigt für Multiplizität.

† p < 0.05, †† p < 0.001 im Vergleich zu Insulin degludec, nicht bereinigt für Multiplizität.

p < 0.05, ## p < 0.001 im Vergleich zum Ausgangswert, nicht bereinigt für Multiplizität.

Kontinuierliche Glucoseüberwachung (CGM)

Eine Untergruppe von Patienten (N = 243) nahm an einer Auswertung der 24-Stunden-Glucoseprofile teil, die mit verblindetem CGM erfasst wurden. In Woche 52 verbrachten Patienten unter Tirzepatid (10 mg und 15 mg kombiniert ausgewertet) signifikant mehr Zeit im euglykämischen Bereich, definiert als Glucosewerte zwischen 71 bis 140 mg/dl (3,9 bis 7,8 mmol/l), im Vergleich zu Patienten unter Insulin degludec, mit 73 % versus 48 % des 24-Stunden-Zeitraums im Bereich.

Nach 52 Wochen verbrachten Patienten aller 3 Tirzepatid Dosierungen einen grösseren Teil des 24-Stunden-Zeitraums mit einem Blutzuckerspiegel im Bereich von 71 bis 180 mg/dl (3,9 bis 10,0 mmol/l) im Vergleich zu Patienten unter Insulin degludec: Tirzepatid (Bereich): 84.9 % bis 91.2 %; Insulin degludec, 75.0 %.

Leberfettgehalt (liver fat content, LFC) und Fettgewebe

Eine Untergruppe von Patienten (N = 296) nahm an einer Beurteilung von LFC, viszeralem Fettgewebe (visceral adipose tissue, VAT) und abdominalem subkutanem Fettgewebe (abdominal subcutaneous adipose tissue, ASAT) teil, die anhand von Magnetresonanztomographie beurteilt wurden. In Woche 52 zeigten Patienten unter Tirzepatid (10 mg und 15 mg kombiniert ausgewertet) eine statistisch signifikant grössere mittlere Reduktion des LFC im Vergleich zu Insulin degludec, -8.09 % versus -3.38 %, ausgehend von 15.67 % und 16.58 % zu Studienbeginn. Patienten unter Tirzepatid 5 mg, 10 mg und 15 mg zeigten eine signifikant grössere Reduktion des Volumens von VAT (-1.10, -1.53 bzw. -1.65 l) und ASAT (-1.40, -2.25 bzw. -2.05 l) gegenüber den Gesamt-Ausgangswerten von 6.6 l bzw. 10.4 l, jeweils nach 52 Wochen, im Vergleich zu einem Anstieg unter Insulins degludec (0.38 und 0.63 l).

SURPASS 4 – In Kombination mit 1-3 oralen Antidiabetika (Metformin, Sulfonylharnstoffe oder SGLT2i)

In einer aktiv kontrollierten, offenen Studie über einen Zeitraum von bis zu 104 Wochen (primärer Endpunkt nach 52 Wochen) wurden 2'002 Patienten mit Typ 2 Diabetes und erhöhtem kardiovaskulären Risiko randomisiert auf Tirzepatid 5 mg, 10 mg oder 15 mg einmal wöchentlich oder Insulin glargin einmal täglich bei Hintergrund mit Metformin (95 %) und/oder Sulfonylharnstoffen (54 %) und/oder SGLT2i (25 %). Patienten, die mit Insulin glargin behandelt wurden, begannen mit einer Dosis von 10 E/Tag und nachfolgender Anpassung anhand eines Algorithmus mit dem Ziel eines Nüchternblutzuckers von < 5.6 mmol/l. Die mittlere Diabetesdauer der Patienten zu Studienbeginn betrug 12 Jahre.

Tabelle 4. SURPASS 4: Ergebnisse in Woche 52

		Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Insulin glargin ^a titriert
mITT Population (n)		328	326	337	998
52 Wochen					
HbA_{1c} (%)	Ausgangswert (Mittel)	8.52	8.60	8.52	8.51
	Veränderung gegenüber Ausgangswert	-2.24 ^{##}	-2.43 ^{##}	-2.58 ^{##}	-1.44 ^{##}
	Unterschied gegenüber 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 (Mittel)	69.6	70.5	69.6	69.5
	Veränderung gegenüber Ausgangswert	-24.5 ^{##}	-26.6 ^{##}	-28.2 ^{##}	-15.7 ^{##}
	Unterschied gegenüber Insulin glargin [95 % CI]	-8.8 ^{**} [-10.1, -7.4]	-10.9 ^{**} [-12.3, -9.6]	-12.5 ^{**} [-13.8, -11.2]	-
Patienten (%) mit erreichtem Ziel- HbA_{1c}	< 7 %	81.0 ^{**}	88.2 ^{**}	90.7 ^{**}	50.7
	≤ 6.5 %	66.0 ^{††}	76.0 ^{††}	81.1 ^{††}	31.7
	< 5.7 %	23.0 ^{††}	32.7 ^{††}	43.1 ^{††}	3.4
Körpergewicht (kg)	Ausgangswert (Mittel)	90.3	90.7	90.0	90.3
	Veränderung gegenüber Ausgangswert	-7.1 ^{##}	-9.5 ^{##}	-11.7 ^{##}	+1.9 ^{##}
	Unterschied gegenüber Insulin glargin [95 % CI]	-9.0 ^{**} [-9.8, -8.3]	-11.4 ^{**} [-12.1, - 10.6]	-13.5 ^{**} [-14.3, -12.8]	-

^a Die mittlere Dosis von Insulin glargin in Woche 52 betrug 44 Einheiten/Tag.

* p < 0.05, ** p < 0.001 für die Überlegenheit, bereinigt für Multiplizität.

† p < 0.05, †† p < 0.001 im Vergleich zu Insulin glargin, nicht bereinigt für Multiplizität.

p < 0.05, ## p < 0.001 im Vergleich zum Ausgangswert, nicht bereinigt für Multiplizität.

SURPASS 5 – Als Add-on zu Basalinsulin mit oder ohne Metformin

In einer über 40 Wochen durchgeführten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden 475 Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle unter Insulin glargin mit oder ohne Metformin randomisiert auf Tirzepatid 5 mg, 10 mg oder 15 mg einmal wöchentlich oder Placebo. Die Dosis von Insulin glargin wurde angepasst anhand eines Algorithmus mit dem Ziel eines Nüchternblutzuckers von < 5.6 mmol/l. Bei Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert von ≤ 8,0 % wurde die Dosis von Insulin glargin innerhalb der ersten Woche (bis zur Verabreichung der zweiten Tirzepatid-Dosis) um 20 % reduziert. Bei Patienten mit einem HbA_{1c}-Ausgangswert von > 8,0 % wurde die Dosis von Insulin glargin nicht verringert. Die mittlere Diabetesdauer der Patienten zu Studienbeginn betrug 13 Jahre.

Tabelle 5. SURPASS 5: Ergebnisse in Woche 40

		Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Placebo ^a
mITT Population (n)		116	118	118	119
HbA_{1c} (%)	Ausgangswert (Mittel)	8.29	8.34	8.22	8.39
	Veränderung gegenüber Ausgangswert	-2.23 ^{##}	-2.59 ^{##}	-2.59 ^{##}	-0.93 ^{##}
	Unterschied gegenüber 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 (Mittel)	67.1	67.7	66.4	68.2
	Veränderung gegenüber Ausgangswert	-24.4 ^{##}	-28.3 ^{##}	-28.3 ^{##}	-10.2 ^{##}
	Unterschied gegenüber Placebo [95 % CI]	-14.2 ^{**} [-16.6, -11.7]	-18.1 ^{**} [-20.6, -15.7]	-18.1 ^{**} [-20.5, -15.6]	-
Patienten (%) mit erreichtem Ziel-HbA_{1c}	< 7 %	93.0 ^{**}	97.4 ^{**}	94.0 ^{**}	33.9
	≤ 6.5 %	80.0 ^{††}	94.7 ^{††}	92.3 ^{††}	17.0
	< 5.7 %	26.1 ^{††}	47.8 ^{††}	62.4 ^{††}	2.5
Körpergewicht (kg)	Ausgangswert (Mittel)	95.5	95.4	96.2	94.1
	Veränderung gegenüber Ausgangswert	-6.2 ^{##}	-8.2 ^{##}	-10.9 ^{##}	+1.7 [#]
	Unterschied gegenüber Placebo [95 % CI]	-7.8 ^{**} [-9.4, -6.3]	-9.9 ^{**} [-11.5, -8.3]	-12.6 ^{**} [-14.2, -11.0]	-

^a Die insgesamt mediane Dosis von Insulin glargin zu Studienbeginn betrug 34 Einheiten/Tag. Die mediane Dosis von Insulin glargin in Woche 40 betrug 38, 36, 29 bzw. 59 Einheiten/Tag unter Tirzepatid 5 mg, 10 mg, 15 mg bzw. Placebo.

* p < 0.05, ** p < 0.001 für die Überlegenheit, bereinigt für Multiplizität.

† p < 0.05, †† p < 0.001 im Vergleich zu Placebo, nicht bereinigt für Multiplizität.

p < 0.05, ## p < 0.001 im Vergleich zum Ausgangswert, nicht bereinigt für Multiplizität.

Kardiovaskuläre Beurteilung

Das kardiovaskuläre (CV) Risiko wurde anhand einer Metaanalyse der Phase 2 und 3 Studien bewertet. Der kombinierte Endpunkt (major adverse cardiac event, MACE-4) umfasste kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt, nicht-tödlichen Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina. Alle aufgetretenen Ereignisse wurden durch ein Gremium kardiologischer Spezialisten einer Adjudizierung unterzogen.

In einer primären Metaanalyse berichteten insgesamt 116 Patienten (Tirzepatid: 60 [n = 4'410]; alle Komparatoren: 56 [n = 2'169]) mindestens ein in der Adjudizierung bestätigtes MACE-4: Die Ergebnisse zeigten, dass Tirzepatid im Vergleich zu den kombiniert ausgewerteten Komparatoren nicht mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse verbunden war (HR: 0.81; KI: 0.52 bis 1.26).

Eine zusätzliche Auswertung wurde speziell für die SURPASS-4 Studie durchgeführt, hier eingeschlossen waren Patienten mit gesicherter CV Erkrankung. Insgesamt 109 Patienten (Tirzepatid: 47 [n = 995]; Insulin glargin: 62 [n = 1'000]) berichteten mindestens 1 in der Adjudizierung bestätigtes

MACE-4: Die Ergebnisse zeigten, dass Tirzepatid nicht mit einem erhöhten Risiko für CV Ereignisse verbunden war im Vergleich zu Insulin glargin (HR: 0.74; KI: 0.51 bis 1.08).

Blutdruck

In den placebokontrollierten Studien Phase 3 führte die Behandlung mit Tirzepatid zu einer mittleren Abnahme des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks von 6 bis 9 mmHg bzw. 3 bis 4 mmHg. Bei Patienten unter Placebo sank der Blutdruck systolisch und diastolisch im Mittel um jeweils 2 mmHg.

Herzfrequenz

In den placebokontrollierten Studien Phase 3 führte die Behandlung mit Tirzepatid zu einem mittleren Anstieg der Herzfrequenz von 2 bis 4 Schlägen pro Minute. Patienten unter Placebo wiesen einen mittleren Anstieg der Herzfrequenz um 1 Schlag pro Minute auf.

Spezielle Populationen

Die Wirksamkeit von Tirzepatid wurde nicht durch Alter, Geschlecht, Abstammung, ethnische Zugehörigkeit, Region oder durch Ausgangs-BMI, HbA1c, Diabetesdauer und Grad der Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung beeinflusst.

Pharmakokinetik

Absorption

Die maximale Konzentration von Tirzepatid wird 8 bis 72 Stunden nach der Anwendung erreicht. Die Steady-State-Exposition wird mit einmal wöchentlicher Anwendung nach 4 Wochen erreicht. Die Tirzepatid-Exposition steigt dosisproportional.

Bei subkutaner Anwendung von Tirzepatid an Bauch, Oberschenkel oder Oberarm wurde eine ähnliche Exposition erreicht.

Absolute Bioverfügbarkeit von subkutan angewendetem Tirzepatid beträgt 80 %.

Distribution

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

Tirzepatid ist stark an Plasmaalbumin gebunden (99 %).

Metabolismus

Tirzepatid wird metabolisiert durch proteolytische Spaltung des Peptidgerüsts, Beta-Oxidation der C20-Fett-di-Säureeinheit und Amidhydrolyse.

Elimination

Die für die Population ermittelte scheinbare mittlere Clearance von Tirzepatid beträgt 0,06 l/h mit einer Eliminationshalbwertszeit von etwa 5 Tagen, was eine einmal wöchentliche Anwendung ermöglicht.

Tirzepatid wird durch Metabolismus eliminiert. Tirzepatid-Metabolite werden primär über Urin und Faeces ausgeschieden. Intaktes Tirzepatid wird in Urin oder Faeces nicht beobachtet.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Alter, Geschlecht, Abstammung, ethnische Zugehörigkeit

Alter, Geschlecht, Abstammung oder ethnische Zugehörigkeit haben keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik (PK) von Tirzepatid. Die Bewertung beruht auf einer populationspharmakokinetischen Analyse.

Leberfunktionsstörungen

Eine Leberfunktionsstörung hat keinen Einfluss auf die PK von Tirzepatid. Die PK von Tirzepatid wurde nach einer 5 mg Einzeldosis bei Patienten mit Leberfunktionsstörung unterschiedlicher Grade (leicht, mittelschwer, schwer) im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion ausgewertet.

Nierenfunktionsstörungen

Eine Nierenfunktionsstörung hat keinen Einfluss auf die PK von Tirzepatid. Die PK von Tirzepatid wurde nach einer 5 mg Einzeldosis bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung unterschiedlicher Grade (leicht, mittelschwer, schwer, ESRD) im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion ausgewertet. Dies wurde auch für Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und Nierenfunktionsstörung gezeigt, basierend auf Daten aus klinischen Studien. Die Bewertung beruht auf einer populationspharmakokinetischen Analyse.

Ältere Patienten

Das Alter hatte keinen klinisch relevanten Effekt auf die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von Tirzepatid

Kinder und Jugendliche

Tirzepatid wurde bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht.

Körpergewicht

Pharmakokinetische Analysen haben eine inverse Beziehung zwischen Körpergewicht und Tirzepatid-Exposition beschrieben, obwohl es keine klinisch relevante Auswirkung des Gewichts auf die glykämische Kontrolle gab.

Präklinische Daten

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

Kanzerogenität

Im Rahmen einer Kanzerogenitätsstudie über 2 Jahre erhielten männlichen und weiblichen Ratten Tirzepatid in Dosierungen von 0.15, 0.50 und 1.5 mg/kg (dem 0.12, 0.36 und 1.02-Fachen der empfohlenen Höchstdosis beim Menschen (MRHD) basierend auf der AUC), die zweimal wöchentlich durch subkutane Injektion verabreicht wurden. Tirzepatid verursachte bei allen Dosierungen einen Anstieg von C-Zelltumoren der Schilddrüse (Adenome und Karzinome) im Vergleich zu Kontrollen. Die Bedeutung dieser Ergebnisse für den Menschen ist unbekannt.

In einer Karzinogenitätsstudie über 6 Monate an rasH2-transgenen Mäusen führte Tirzepatid bei Dosierungen von 1, 3 und 10 mg/kg (dem 1.2-, 3.4- und 10.6-fachen der wöchentlich empfohlenen Höchstdosis beim Menschen (MRHD) basierend auf der AUC), die zweimal wöchentlich als subkutane Injektion verabreicht wurden, bei keiner der Dosierungen zu einer erhöhten Inzidenz von Neoplasien.

Reproduktionstoxizität

Studien mit Tirzepatid an Tieren zeigten keine direkten schädigenden Wirkungen auf die Fertilität. In Studien zu Fertilität und früher Embryonalentwicklung erhielten männliche und weibliche Ratten Dosen von 0.5, 1.5 und 3 mg/kg (dem 0.3-, 1- und 2-Fachen bzw. 0.3-, 0.9 und 2-Fachen der einmal wöchentlich empfohlenen Höchstdosis beim Menschen (MRHD) von 15 mg basierend auf der AUC), die zweimal wöchentlich durch subkutane Injektion verabreicht wurden. Es wurden keine Auswirkungen von Tirzepatid auf die Spermienmorphologie, das Paarungsverhalten, die Fertilität und Empfängnis festgestellt. Bei weiblichen Ratten wurde bei allen Dosen eine Zunahme der weiblichen Tiere mit verlängertem Diöstrus oder eine Abnahme der durchschnittlichen Anzahl Corpora lutea beobachtet, was zu einer Verringerung der durchschnittlichen Anzahl Implantationsorte und lebensfähiger Embryonen führte. Diese Auswirkungen wurden als sekundär zu den pharmakologischen Wirkungen von Tirzepatid auf Nahrungsaufnahme und Körpergewicht erachtet.

In Reproduktionsstudien wurde bei Ratten eine erhöhte Inzidenz externer, viszeraler und skelettaler Fehlbildungen sowie viszeraler und skelettaler Entwicklungsvariationen beobachtet. Bei Ratten und Kaninchen wurden Reduktionen des fötalen Wachstums beobachtet. Alle Auswirkungen auf die Entwicklung traten bei maternal toxischen Dosierungen auf. Die Exposition der Tiere war unterhalb der MRHD basierend auf der AUC. In Studien mit Jungtieren, analog zu den Studien mit erwachsenen Ratten, waren die Auswirkungen von Tirzepatid auf das Wachstum und die Entwicklung von Jungtieren auf die pharmakologische Wirkung von Körpergewicht und Nahrungsaufnahme begrenzt. Bei männlichen und weiblichen Tieren wurden Verzögerungen der balanopreputialen Trennung und der vaginalen Durchgängigkeit bemerkt, welche den Auswirkungen von Tirzepatid auf das Körpergewicht zugeschrieben wurden und nicht als direkte Reaktion auf Tirzepatid gewertet wurden.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf das Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit „EXP“ bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, zum Schutz vor Licht.

Temporäre Lagerung

Mounjaro kann ungekühlt bis zu 21 Tage bei einer Temperatur von nicht über 30 °C gelagert werden.

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Hinweise für die Handhabung

Der Fertigpen ist nur für den einmaligen Gebrauch.

Die der Packung beiliegende Bedienungsanleitung für den Fertigpen muss sorgfältig befolgt werden. Mounjaro muss vor Gebrauch visuell geprüft und bei Partikeln oder Verfärbungen verworfen werden. Mounjaro, das eingefroren war, darf nicht mehr verwendet werden.

Zulassungsnummer

68726 (Swissmedic)

Packungen

Mounjaro 2.5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen zum einmaligen Gebrauch: 4 Pens (B)

Mounjaro 5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen zum einmaligen Gebrauch: 4 Pens (B)

Mounjaro 7.5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen zum einmaligen Gebrauch: 4 Pens (B)

Mounjaro 10 mg Injektionslösung in einem Fertigpen zum einmaligen Gebrauch: 4 Pens (B)

Mounjaro 12.5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen zum einmaligen Gebrauch: 4 Pens (B)

Mounjaro 15 mg Injektionslösung in einem Fertigpen zum einmaligen Gebrauch: 4 Pens (B)

Zulassungsinhaberin

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

Stand der Information

Oktober 2022