

MOUNJARO®

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Solução Injetável

2,5 mg/0,5 mL, 5 mg/0,5 mL, 7,5 mg/0,5 mL,
10 mg/0,5 mL, 12,5 mg/0,5 mL, 15 mg/0,5 mL

CDS05JUN25



MOUNJARO®
tirzepatida

APRESENTAÇÕES

MOUNJARO é apresentado na forma de solução injetável, contendo 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg ou 15 mg de tirzepatida em 0,5 mL.

Cada embalagem contém 4 canetas aplicadoras de 0,5 mL. Caneta de uso único.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada 0,5 mL de solução contém 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg ou 15 mg de tirzepatida.

Excipientes: cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Diabetes *mellitus* tipo 2

MOUNJARO é indicado como adjuvante à dieta e exercícios para melhorar o controle glicêmico de adultos com diabetes *mellitus* tipo 2.

Controle crônico do peso

MOUNJARO é indicado como adjuvante à dieta de baixa caloria e aumento de atividade física para controle crônico do peso, incluindo perda de peso e manutenção do peso, em adultos com Índice de Massa Corpórea (IMC):

- Maior ou igual a 30 kg/m² (obesidade) ou
- Maior ou igual a 27 kg/m² (sobrepeso) na presença de pelo menos uma condição de comorbidade relacionada ao peso (por exemplo, hipertensão, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono, doença cardiovascular, pré-diabetes ou diabetes *mellitus* tipo 2).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Diabetes *mellitus* tipo 2

Controle glicêmico e perda de peso

A segurança e a eficácia de MOUNJARO foram avaliadas em cinco estudos de fase 3, globais, randomizados e controlados (SURPASS 1-5)¹⁻⁵ cujo objetivo primário foi mensurar a eficácia glicêmica em 6.263 pacientes com diabetes tipo 2 (4.199 tratados com MOUNJARO). Os objetivos secundários incluíram perda de peso, glicemia de jejum e proporção de pacientes atingindo a meta de hemoglobina glicada (HbA_{1c}). Todos os cinco estudos de fase 3 avaliaram MOUNJARO 5 mg, 10 mg e 15 mg. Todos os pacientes tratados com MOUNJARO iniciaram com 2,5 mg por 4 semanas. Em seguida a dose de MOUNJARO aumentou 2,5 mg a cada 4 semanas até atingir a dose designada.

Em todos os estudos, o tratamento com MOUNJARO demonstrou reduções de HbA_{1c} e peso corporal sustentadas, estatisticamente e clinicamente significativas em relação ao período basal em comparação com placebo ou com o tratamento controle (semaglutida, insulina degludeca ou insulina glargina) por até 1 ano. Em um estudo, esses efeitos foram mantidos por até 2 anos. Os resultados dos estudos fase 3 estão apresentados abaixo com base na população com intenção de tratar modificada (*modified intent-to-treat*, mITT), que consiste em todos os pacientes selecionados aleatoriamente que foram expostos a pelo menos uma dose do tratamento em estudo, excluindo pacientes que interromperam o tratamento devido a recrutamento inadvertido. A análise alinhada à estimativa de eficácia para uma variável contínua longitudinal empregou um modelo misto para medidas repetidas.

SURPASS 1 – Monoterapia¹

Em um estudo de 40 semanas, duplo-cego e controlado por placebo, 478 pacientes com controle glicêmico inadequado com dieta e exercícios foram randomizados para MOUNJARO 5 mg, 10 mg ou 15 mg uma vez por semana ou placebo. No início do estudo, os pacientes tinham uma duração média de diabetes de 5 anos.

Tabela 1: SURPASS 1: Resultados na semana 40

	MOUNJARO 5 mg	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO 15 mg	Placebo
População (n) com intenção de tratar modificada (mITT)	121	121	120	113
HbA_{1c} (%)				
Período basal (média)	7,97	7,88	7,88	8,08
Alteração em relação ao período basal	-1,87 ^{##}	-1,89 ^{##}	-2,07 ^{##}	+0,04
Diferença em relação ao placebo [IC 95%]	-1,91 ^{**} [-2,18; -1,63]	-1,93 ^{**} [-2,21; -1,65]	-2,11 ^{**} [-2,39; -1,83]	-
Pacientes (%) atingindo a meta de HbA_{1c}				
< 7,0%	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
Glicemia em jejum (mg/dL)				
Período basal (média)	153,7	152,6	154,6	155,2
Alteração em relação ao período basal	-43,6 ^{##}	-45,9 ^{##}	-49,3 ^{##}	+12,9 [#]
Diferença em relação ao placebo [IC 95%]	-56,5 ^{**} [-66,8; -46,1]	-58,8 ^{**} [-69,2; -48,4]	-62,1 ^{**} [-72,7; -51,5]	-
Peso corporal (kg)				
Período basal (média)	87,0	85,7	85,9	84,4
Alteração em relação ao período basal	-7,0 ^{##}	-7,8 ^{##}	-9,5 ^{##}	-0,7
Diferença em relação ao placebo [IC 95%]	-6,3 ^{**} [-7,8; -4,7]	-7,1 ^{**} [-8,6; -5,5]	-8,8 ^{**} [-10,3; -7,2]	-
Pacientes (%) atingindo a meta de perda de peso				

≥ 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 para superioridade, ajustado para multiplicidade.

† p < 0,05; †† p < 0,001 comparado ao placebo, não ajustado para multiplicidade.

p < 0,05; ## p < 0,001 comparado ao período basal.

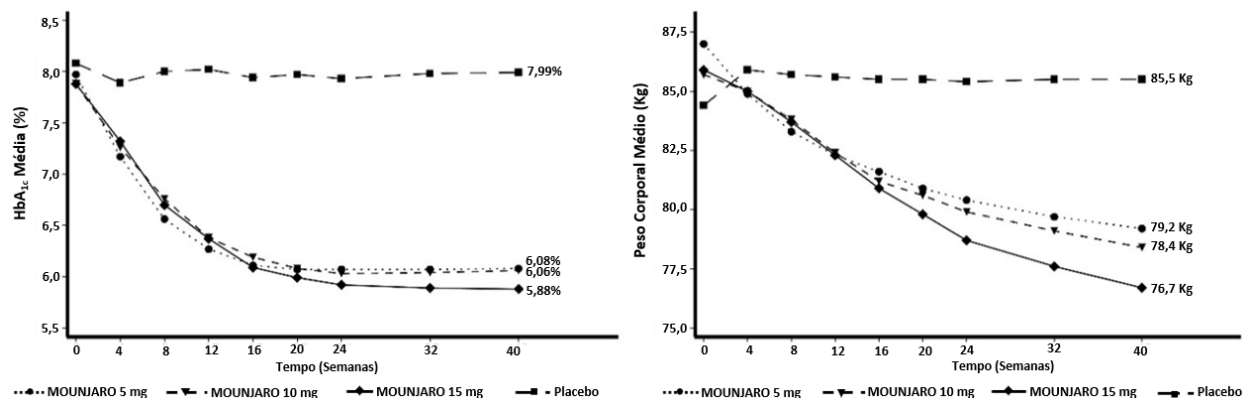


Figura 1: Alteração média da HbA_{1c} (%) e do peso corporal (kg) em relação ao período basal até a semana 40

SURPASS 2 – Terapia combinada com metformina²

Em um estudo de 40 semanas, aberto e ativo-controlado (duplo-cego em relação à atribuição da dose de MOUNJARO), 1.879 pacientes foram randomizados para MOUNJARO 5 mg, 10 mg ou 15 mg uma vez por semana ou semaglutida 1 mg uma vez por semana, todos em combinação com metformina. No período basal, os pacientes tinham uma duração média de diabetes de 9 anos.

Tabela 2: SURPASS 2: Resultados na semana 40

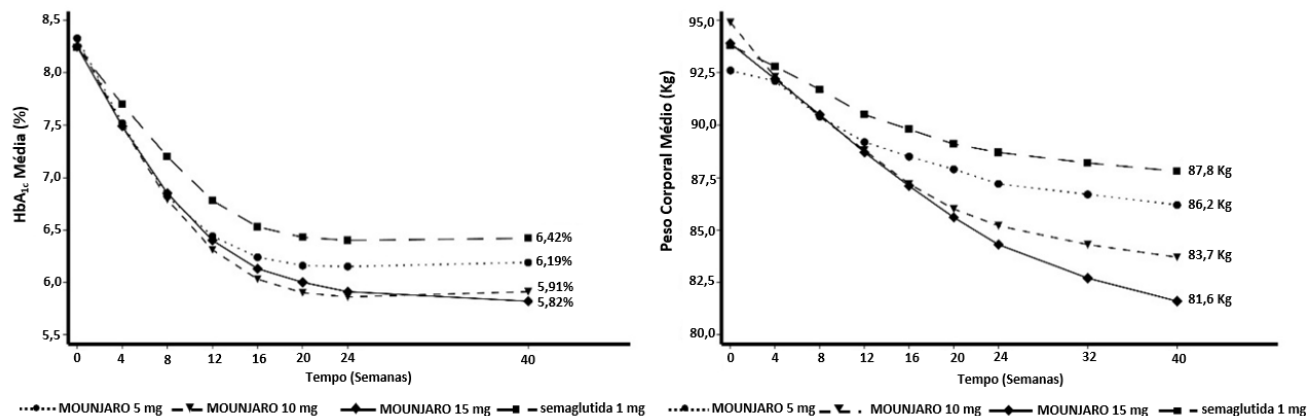
	MOUNJARO 5 mg	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO 15 mg	semaglutida 1 mg
População (n) com intenção de tratar modificada (mITT)	470	469	469	468
HbA_{1c} (%)				
Período basal (média)	8,33	8,31	8,25	8,24
Alteração em relação ao período basal	-2,09 ^{##}	-2,37 ^{##}	-2,46 ^{##}	-1,86 ^{##}
Diferença em relação à semaglutida [IC 95%]	-0,23 ^{**} [-0,36; -0,10]	-0,51 ^{**} [-0,64; -0,38]	-0,60 ^{**} [-0,73; -0,47]	-
Pacientes (%) atingindo a meta de 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
Glicemia em jejum (mg/dL)				

Período basal (média)	174,2	174,6	172,3	170,9
Alteração em relação ao período basal	-56,0 ^{##}	-61,6 ^{##}	-63,4 ^{##}	-48,6 ^{##}
Diferença em relação à semaglutida [IC 95%]	-7,3 [†] [-11,7; -3,0]	-13,0 ^{††} [-17,4; -8,6]	-14,7 ^{††} [-19,1; -10,3]	-
Peso corporal (kg)				
Período basal (média)	92,6	94,9	93,9	93,8
Alteração em relação ao período basal	-7,8 ^{##}	-10,3 ^{##}	-12,4 ^{##}	-6,2 ^{##}
Diferença em relação à semaglutida [IC 95%]	-1,7 ^{**} [-2,6; -0,7]	-4,1 ^{**} [-5,0; -3,2]	-6,2 ^{**} [-7,1; -5,3]	-
Pacientes (%) atingindo a meta de perda de peso				
≥ 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 para superioridade, ajustado para multiplicidade.

† p < 0,05, †† p < 0,001 comparado a semaglutida 1 mg, não ajustado para multiplicidade.

p < 0,05, ## p < 0,001 comparado ao período basal.



SURPASS 3 – Terapia combinada com metformina, com ou sem iSGLT2 (inibidor do cotransportador de sódio-glicose 2)³

Em um estudo de 52 semanas, aberto e ativo-controlado, 1.444 pacientes foram randomizados para MOUNJARO 5 mg, 10 mg ou 15 mg uma vez por semana ou insulina degludeca, todos em combinação com metformina com ou sem um iSGLT2. 32% dos pacientes estavam usando iSGLT2 no período basal. O paciente tratado com insulina degludeca começou com uma dose de

10 U/dia, que foi ajustada usando um algoritmo para uma meta de glicemia em jejum de < 90 mg/dL. No período basal, os pacientes tinham uma duração média de diabetes de 8 anos.

Tabela 3: SURPASS 3: Resultados na semana 52

	MOUNJARO 5 mg	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO 15 mg	insulina degludeca titulada^a
População (n) com intenção de tratar modificada (mITT)	358	360	358	359
HbA_{1c} (%)				
Período basal (média)	8,17	8,19	8,21	8,13
Alteração em relação ao período basal	-1,93 ^{##}	-2,20 ^{##}	-2,37 ^{##}	-1,34 ^{##}
Diferença em relação à insulina degludeca [IC 95%]	-0,59 ^{**} [-0,73; -0,45]	-0,86 ^{**} [-1,00; -0,72]	-1,04 ^{**} [-1,17; -0,90]	-
Pacientes (%) atingindo a meta de 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
Glicemia em jejum (mg/dL)				
Período basal (média)	171,8	170,7	168,4	166,4
Alteração em relação ao período basal	-48,2 ^{##}	-54,8 ^{##}	-59,2 ^{##}	-55,7
Diferença em relação à insulina degludeca [IC 95 %]	7,5 [†] [2,4; 12,5]	0,8 [-4,3; 5,9]	-3,6 [-8,7; 1,5]	-
Peso corporal (kg)				
Período basal (média)	94,5	94,3	94,9	94,2
Alteração em relação ao período basal	-7,5 ^{##}	-10,7 ^{##}	-12,9 ^{##}	+2,3 ^{##}
Diferença em relação à insulina degludeca [IC 95 %]	-9,8 ^{**} [-10,8; -8,8]	-13,0 ^{**} [-14,0; -11,9]	-15,2 ^{**} [-16,2; -14,2]	-
Pacientes (%) atingindo a meta de perda de peso				
≥ 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

^a A dose média de insulina degludeca na semana 52 foi 49 unidades/dia.

* p < 0,05, ** p < 0,001 para superioridade, ajustado para multiplicidade.

† p < 0,05, †† p < 0,001 comparado à insulina degludeca, não ajustado para multiplicidade.

p < 0,05, ## p < 0,001 comparado ao período basal.

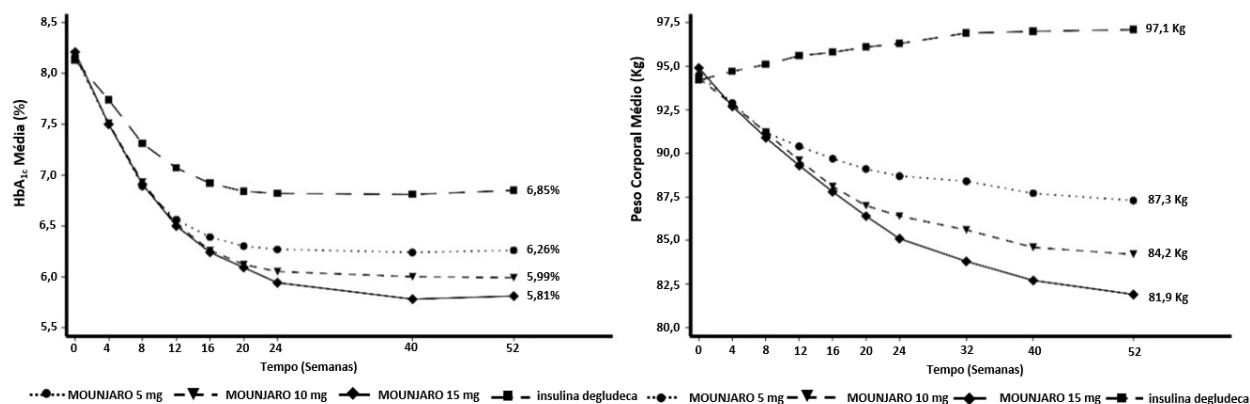


Figura 3: Alteração média da HbA_{1c} (%) e do peso corporal (kg) em relação ao período basal até a semana 52

Monitoramento contínuo de glicose (MCG)⁶

Um subgrupo de pacientes (N = 243) participaram na avaliação do perfil de glicose durante 24 horas com MCG cego. Em 52 semanas, os pacientes tratados com MOUNJARO (10 mg e 15 mg combinados) passaram significativamente mais tempo com valores de glicose na faixa euglicêmica definida como 71 a 140 mg/dL em comparação com pacientes tratados com insulina degludeca, com 73% e 48% dentro da faixa no período de 24 horas, respectivamente.

Na semana 52, os pacientes em todos os 3 grupos de dose de MOUNJARO passaram uma proporção maior do período de 24 horas com glicemia na faixa de 71 a 180 mg/dL do que os pacientes tratados com insulina degludeca: MOUNJARO (faixa), 84,9% a 91,2%; insulina degludeca, 75,0%.

Conteúdo de gordura hepática (CGH) e tecido adiposo⁷

Um subconjunto de pacientes (N = 296) participou de uma avaliação de CGH, tecido adiposo visceral e tecido adiposo subcutâneo abdominal avaliado por imagem de ressonância magnética. Em 52 semanas, os pacientes tratados com MOUNJARO (10 mg e 15 mg combinados) demonstraram reduções médias estatisticamente e significativamente maiores no conteúdo de gordura hepática em comparação com a insulina degludeca, -8,09% versus -3,38%, respectivamente, a partir do período basal de 15,67% e 16,58%. Os pacientes tratados com MOUNJARO 5 mg, 10 mg e 15 mg tiveram reduções significativamente maiores no volume de tecido adiposo visceral (-1,10, -1,53 e -1,65 L, respectivamente) e tecido subcutâneo abdominal (-1,40, -2,25 e -2,05 L, respectivamente) em relação ao período basal geral de 6,6 L e 10,4 L, respectivamente, em 52 semanas em comparação com um aumento no grupo da insulina degludeca (0,38 e 0,63 L).

SURPASS 4 – Terapia combinada com 1-3 antidiabéticos orais: metformina, sulfonilureias ou iSGLT2⁴

Em um estudo aberto, ativo-controlado de até 104 semanas (desfecho primário de 52 semanas), 2.002 pacientes com diabetes tipo 2 e risco cardiovascular aumentado foram randomizados para MOUNJARO 5 mg, 10 mg ou 15 mg uma vez por semana ou insulina glargina uma vez por dia como adjuvante a metformina (95 %) e/ou sulfonilureias (54 %) e/ou iSGLT2 (25 %). O paciente tratado com insulina glargina iniciou com uma dose de 10 U/dia, que foi ajustada por meio de um

algoritmo com meta de glicemia em jejum de < 100 mg/dL. No período basal os pacientes tinham uma duração média de diabetes de 12 anos.

Tabela 4: SURPASS 4: Resultados na semana 52

	MOUNJARO 5 mg	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO 15 mg	insulina glargina titulada^a
População (n) com intenção de tratar modificada (mITT)	328	326	337	998
HbA_{1c} (%)				
Período basal (média)	8,52	8,60	8,52	8,51
Alteração em relação ao período basal	-2,24 ^{##}	-2,43 ^{##}	-2,58 ^{##}	-1,44 ^{##}
Diferença em relação à insulina glargina [IC 95%]	-0,80** [-0,92; -0,68]	-0,99** [-1,11; -0,87]	-1,14** [-1,26; -1,02]	-
Pacientes (%) atingindo a meta de 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
Glicemia em jejum (mg/dL)				
Período basal (média)	172,3	175,7	174,2	168,7
Alteração em relação ao período basal	-50,4 ^{##}	-54,9 ^{##}	-59,3 ^{##}	-51,4 ^{##}
Diferença em relação à insulina glargina [IC 95%]	1,0 [-3,7; 5,7]	-3,6 [-8,2; 1,1]	-8,0 ^{††} [-12,6; -3,4]	-
Peso corporal (kg)				
Período basal (média)	90,3	90,7	90,0	90,3
Alteração em relação ao período basal	-7,1 ^{##}	-9,5 ^{##}	-11,7 ^{##}	+1,9 ^{##}
Diferença em relação à insulina glargina [95 % IC]	-9,0 ^{**} [-9,8; -8,3]	-11,4 ^{**} [-12,1; -10,6]	-13,5 ^{**} [-14,3; -12,8]	-
Pacientes (%) atingindo a meta de perda de peso				
≥ 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

^a A dose média de insulina glargina na semana 52 foi 44 unidades/dia.

* p < 0,05, ** p < 0,001 para superioridade, ajustada para multiplicidade.

† p < 0,05, †† p < 0,001 comparado à insulina glargina, não ajustado para multiplicidade.

p < 0,05, ## p < 0,001 comparado ao período basal.

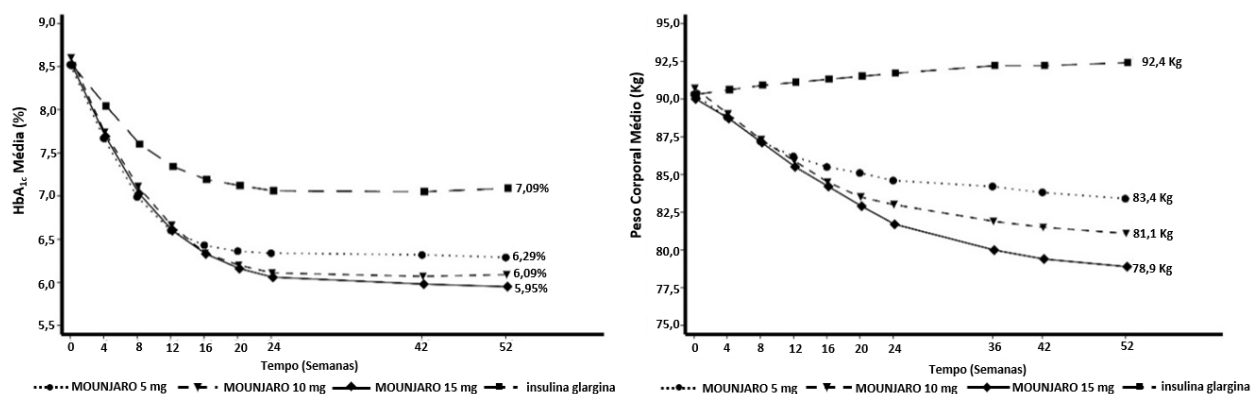


Figura 4: Alteração média da HbA_{1c} (%) e do peso corporal (kg) em relação ao período basal até a semana 52

SURPASS 5 – Terapia combinada com insulina basal titulada, com ou sem metformina⁵

Em um estudo de 40 semanas, duplo-cego e controlado por placebo, 475 pacientes com controle glicêmico inadequado usando insulina glargina com ou sem metformina foram randomizados para MOUNJARO 5 mg, 10 mg ou 15 mg uma vez por semana ou placebo. As doses de insulina glargina foram ajustadas por meio de um algoritmo com meta de glicemia em jejum de < 100 mg/dL. No período basal, os pacientes tinham uma duração média de diabetes de 13 anos.

Tabela 5: SURPASS 5: Resultados na semana 40

	MOUNJARO 5 mg	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO 15 mg	Placebo ^a
População (n) com intenção de tratar modificada (MITT)	116	118	118	119
HbA_{1c} (%)				
Período basal (média)	8,29	8,34	8,22	8,39
Alteração em relação ao período basal	-2,23 ^{##}	-2,59 ^{##}	-2,59 ^{##}	-0,93 ^{##}
Diferença em relação ao placebo [IC 95 %]	-1,30 ^{**} [-1,52; -1,07]	-1,66 ^{**} [-1,88; -1,43]	-1,65 ^{**} [-1,88; -1,43]	-
Pacientes (%) atingindo a meta de 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
Glicemia em jejum (mg/dL)				
Período basal (média)	162,2	162,9	160,4	164,4
Alteração em relação ao período basal	-61,4 ^{##}	-67,9 ^{##}	-67,7 ^{##}	-38,9 ^{##}
Diferença em relação ao placebo [IC 95 %]	-22,5 ^{**} [-29,5; -15,4]	-29,0 ^{**} [-36,0; -22,0]	-28,8 ^{**} [-35,9; -21,6]	-
Peso corporal (kg)				

Período basal (média)	95,5	95,4	96,2	94,1
Alteração em relação ao período basal	-6,2 ^{##}	-8,2 ^{##}	-10,9 ^{##}	+1,7 [#]
Diferença em relação ao placebo [IC 95 %]	-7,8 ^{**} [-9,4; -6,3]	-9,9 ^{**} [-11,5; -8,3]	-12,6 ^{**} [-14,2; -11,0]	-
Pacientes (%) atingindo a meta de perda de peso				
≥ 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

^a A mediana da dose geral de insulina glargina no período basal foi de 34 unidades/dia. A mediana da dose de insulina glargina na semana 40 foi de 38, 36, 29 e 59 unidades/dia para MOUNJARO 5 mg, 10 mg, 15 mg e placebo, respectivamente.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ para superioridade, ajustado para multiplicidade.

† $p < 0,05$, †† $p < 0,001$ comparado ao placebo, não ajustado para multiplicidade.

$p < 0,05$, ## $p < 0,001$ comparado ao período basal.

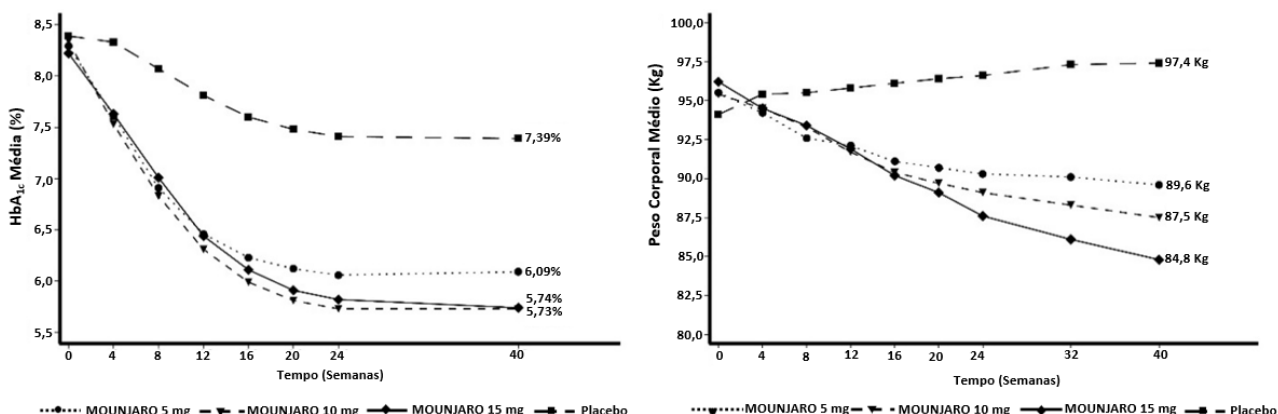


Figura 5: Alteração média da HbA_{1c} (%) e do peso corporal (kg) em relação ao período basal até a semana 40

Avaliação cardiovascular⁸

O risco cardiovascular foi avaliado por meio de uma meta-análise de pacientes com pelo menos uma adjudicação confirmada de evento cardiovascular adverso maior (MACE)⁸. O desfecho composto de MACE-4 incluiu morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou hospitalização por angina instável.

Em uma meta-análise primária dos estudos de registro fase 2 e 3, um total de 116 pacientes (MOUNJARO: 60 [n = 4.410]; todos os comparadores: 56 [n = 2.169]) experimentaram pelo menos uma adjudicação confirmada de MACE-4: Os resultados mostraram que MOUNJARO não esteve associado com aumento de risco para eventos cardiovasculares em comparação aos comparadores agrupados (HR: 0,81; IC: 0,52 a 1,26).

Uma análise adicional foi realizada especificamente para o estudo SURPASS-4 que envolveu pacientes com doença cardiovascular estabelecida. Um total de 109 pacientes (MOUNJARO: 47 [n = 995]; insulina glargina: 62 [n = 1.000]) experimentaram pelo menos uma adjudicação confirmada de MACE-4: Os resultados mostraram que MOUNJARO não esteve associado com

aumento de risco para eventos cardiovasculares em comparação à insulina glargina (HR: 0,74; IC: 0,51 a 1,08).

Pressão sanguínea

Nos estudos de fase 3 controlados por placebo, o tratamento com MOUNJARO resultou em uma redução média da pressão arterial sistólica e diastólica de 6 a 9 mmHg e de 3 a 4 mmHg, respectivamente. Houve uma redução média da pressão arterial sistólica e diastólica de 2 mmHg cada, em pacientes tratados com placebo.

Frequência cardíaca

Nos estudos de fase 3 controlados por placebo, o tratamento com MOUNAJRO resultou em um aumento médio da frequência cardíaca de 2 a 4 batimentos por minuto. Houve um aumento médio da frequência cardíaca de 1 batimento por minuto em pacientes tratados com placebo.

Intervalo QTc

MOUNJARO não prolonga o intervalo QTc em doses de até 15 mg.

Outras informações¹⁻⁵

Glicemia em jejum

O tratamento com MOUNJARO resultou em reduções significativas da glicemia em jejum em relação ao período basal (as alterações em relação ao período basal até o desfecho primário foram de -43,24 mg/dL a -68,46 mg/dL). Reduções significativas da glicemia em jejum em relação ao período basal podem ser observadas a partir de 2 semanas. A melhora da glicemia em jejum foi sustentada durante o período do estudo mais longo de 104 semanas.

Glicemia pós-prandial

O tratamento com MOUNJARO resultou em reduções significativas na média da glicemia pós-prandial após 2 horas (média das 3 refeições principais do dia) em relação ao período basal (alteração em relação ao período basal até o desfecho primário foram -60,35 mg/dL a -87,38 mg/dL).

Experiência do paciente

Os resultados relatados pelos pacientes foram medidos em todos os estudos de fase 3. Em todas as medidas de qualidade de vida, os resultados de MOUNJARO mostraram melhora em relação ao período basal para a grande maioria dos escores de medição (para todos, exceto um dos 108 escores de medição de resultados relatados pelo paciente).

MOUNJARO 5 mg, 10 mg e 15 mg melhoraram significativamente o funcionamento físico em comparação à semaglutida injetável 1,0 mg.

MOUNJARO 5 mg, 10 mg, 15 mg melhoraram significativamente a satisfação com o tratamento em comparação à insulina degludeca ou insulina glargina.

Enzimas pancreáticas

Nos estudos de fase 3 controlados por placebo, o tratamento com MOUNJARO resultou em um aumento médio das enzimas pancreáticas amilase e lipase em relação ao período basal de 33% a 38% e 31% a 42%, respectivamente. Os pacientes tratados com placebo tiveram um aumento da amilase em relação ao período basal de 4% e nenhuma alteração da lipase foi observada. Na

ausência de outros sinais e sintomas de pancreatite aguda, elevações nas enzimas pancreáticas sozinhas não são preditivos de pancreatite aguda.

Triglicerídeos

Em todos os estudos SURPASS 1-5, MOUNJARO 5 mg, 10 mg e 15 mg resultou na redução dos triglicerídeos séricos de 15 a 19%, 18 a 27% e 21 a 25%, respectivamente.

No estudo de 40 semanas versus semaglutida 1 mg, MOUNJARO 5 mg, 10 mg e 15 mg resultou em 19%, 24% e 25% de redução nos níveis de triglicerídeos séricos, respectivamente, em comparação com 12% de redução com semaglutida 1 mg.

Proporção de pacientes atingindo $HbA_{1c} < 5,7\%$ sem hipoglicemia clinicamente significativa

Nos 4 estudos em que MOUNJARO não foi combinado com a insulina basal, 93,6% a 100% dos pacientes em tratamento de MOUNJARO que alcançaram no desfecho primário uma glicemia normal de $HbA_{1c} < 5,7\%$, o fizeram sem hipoglicemia clinicamente significativa. No estudo SURPASS-5, 85,9% dos pacientes tratados com MOUNJARO que atingiram $HbA_{1c} < 5,7\%$ o fizeram sem hipoglicemia clinicamente significativa.

Controle crônico do peso

A segurança e eficácia de MOUNJARO para o controle crônico do peso (redução e manutenção do peso) em conjunto com a redução da ingestão calórica e aumento da atividade física foram avaliadas em dois estudos de fase 3 randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo em pacientes sem diabetes *mellitus* (SURMOUNT-1)⁹ e com diabetes *mellitus* tipo 2 (SURMOUNT-2)¹⁰. Um total de 3.477 pacientes (2.519 randomizados para tratamento com MOUNJARO) foi incluído nos estudos.

O SURMOUNT-1 incluiu um total de 2.539 pacientes (1.896 randomizados para tratamento com MOUNJARO), enquanto um total de 938 pacientes (623 randomizados para tratamento com MOUNJARO) foram incluídos no SURMOUNT-2.

Todos os pacientes tratados com MOUNJARO começaram com a dose semanal de 2,5 mg por 4 semanas. Em seguida, a dose de MOUNJARO foi aumentada em 2,5 mg a cada 4 semanas até atingirem a dose designada do estudo.

No SURMOUNT-1, a dose de MOUNJARO ou placebo correspondente foi escalonada para 5 mg, 10 mg ou 15 mg por via subcutânea uma vez por semana durante um período de 20 semanas seguido pelo período de manutenção. No SURMOUNT-2, a dose de MOUNJARO ou placebo correspondente foi escalonada para 10 mg ou 15 mg por via subcutânea uma vez por semana durante um período de 20 semanas seguido pelo período de manutenção.

O tratamento com MOUNJARO demonstrou redução de peso clinicamente e estatisticamente significativa e sustentada em comparação com placebo em pacientes com sobrepeso ($IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$) com pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso e em pacientes com obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Além disso, ao longo dos estudos, uma maior proporção de pacientes atingiu perda de peso $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ e $\geq 20\%$ com MOUNJARO em comparação com placebo. O tratamento com MOUNJARO também mostrou melhoras na circunferência abdominal, pressão arterial sistólica e parâmetros lipídicos em comparação com placebo.

Em pacientes adultos com sobrepeso ou obesidade, o tratamento com MOUNJARO produziu uma redução estatisticamente significativa desde o período basal no peso corporal em comparação com placebo. Observou-se uma redução no peso corporal com MOUNJARO independentemente da idade, sexo, raça, etnia, IMC no período basal e estado glicêmico.

SURMOUNT-1⁹

Em um estudo duplo-cego controlado por placebo de 72 semanas, 2.539 pacientes adultos com obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou com sobrepeso ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) e pelo menos uma condição de comorbidade relacionada ao peso, como dislipidemia tratada ou não tratada, hipertensão, apneia obstrutiva do sono ou doença cardiovascular, foram randomizados para MOUNJARO 5 mg, 10 mg ou 15 mg uma vez por semana ou placebo. Pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 foram excluídos. Os pacientes tinham idade média de 45 anos e 67,5% eram mulheres. No período basal, 40,6% dos pacientes apresentavam pré-diabetes. O peso corporal médio no período basal foi de 104,8 kg e o IMC médio foi de 38 kg/m^2 .

A perda de peso ocorreu precocemente e continuou durante todo o estudo. No final do tratamento (semana 72), a perda de peso foi superior e clinicamente significativa em comparação com placebo (ver Tabela 6 e Figura 6). 89%, 96% e 96% dos pacientes nos grupos de MOUNJARO 5 mg, 10 mg e 15 mg, respectivamente, tiveram uma redução de peso corporal de 5% ou mais em 72 semanas, em comparação com 28% dos pacientes no grupo placebo ($p < 0,001$ para todas as comparações com placebo). Mais pacientes nos grupos MOUNJARO tiveram reduções no peso corporal de 10% ou mais, 15% ou mais e 20% ou mais em relação ao período basal do que pacientes no grupo placebo ($p < 0,001$).

Tabela 6: SURMOUNT 1: Resultados na semana 72

	MOUNJARO 5 mg	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO 15 mg	Placebo
População (n) com intenção de tratar modificada (mITT)	630	636	630	643
Peso Corporal				
Período basal (kg)	102,9	105,9	105,5	104,8
Alteração (%) em relação ao período basal	-16,0 ^{†††}	-21,4 ^{†††}	-22,5 ^{†††}	-2,4 ^{†††}
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	-13,5 ^{***} [-14,6; -12,5]	-18,9 ^{***} [-20,0; -17,8]	-20,1 ^{***} [-21,2; -19,0]	-
Alteração (kg) em relação ao período basal	-16,1 ^{†††}	-22,2 ^{†††}	-23,6 ^{†††}	-2,4 ^{†††}
Diferença (kg) em relação ao placebo [IC 95 %]	-13,8 ^{###} [-15,0; -12,6]	-19,8 ^{###} [-21,0; -18,6]	-21,2 ^{###} [-22,4; -20,0]	-
Pacientes (%) atingindo perda de peso corporal				
≥ 5%	89,4 ^{***}	96,2 ^{***}	96,3 ^{***}	27,9
≥ 10%	73,4 ^{###}	85,9 ^{***}	90,1 ^{***}	13,5
≥ 15%	50,2 ^{###}	73,6 ^{***}	78,2 ^{***}	6,0
≥ 20%	31,6 ^{###}	55,5 ^{***}	62,9 ^{***}	1,3
Circunferência abdominal (cm)				
Período basal	113,2	114,9	114,4	114,0
Alteração em relação ao período basal	-14,6 ^{†††}	-19,4 ^{†††}	-19,9 ^{†††}	-3,4 ^{†††}
Diferença em relação ao placebo [IC 95 %]	-11,2 ^{###} [-12,3; -10,0]	-16,0 ^{***} [-17,2; -14,9]	-16,5 ^{***} [-17,7; -15,4]	-

Pressão arterial sistólica (mmHg)				
Período basal	123,6	123,8	122,9	122,8
Alteração em relação ao período basal	-7,4 ^{†††}	-8,8 ^{†††}	-8,0 ^{†††}	-1,3 ^{††}
Diferença em relação ao placebo [IC 95 %]	-6,1 ^{###} [-7,4; -4,8]	-7,5 ^{###} [-8,8; -6,2]	-6,7 ^{###} [-8,0; -5,4]	-
Pressão arterial diastólica (mmHg)				
Período basal	79,2	79,9	79,3	79,5
Alteração em relação ao período basal	-5,3 ^{†††}	-5,8 ^{†††}	-4,7 ^{†††}	-1,0 ^{††}
Diferença em relação ao placebo [IC 95 %]	-4,3 ^{###} [-5,3; -3,4]	-4,8 ^{###} [-5,7; -3,8]	-3,7 ^{###} [-4,7; -2,8]	-
Colesterol total (mg/dL)				
Período basal	185,6	189,5	189,5	185,6
Alteração (%) em relação ao período basal	-5,0 ^{†††}	-5,7 ^{†††}	-7,5 ^{†††}	-1,2
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	-3,9 ^{###} [-5,7; -2,1]	-4,6 ^{###} [-6,4; -2,7]	-6,4 ^{###} [-8,2; -4,6]	
Triglicerídeos (mg/dL)				
Período basal	132,8	124,0	124,0	132,8
Alteração (%) em relação ao período basal	-24,3 ^{†††}	-27,0 ^{†††}	-31,4 ^{†††}	-6,3 ^{†††}
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	-19,3 ^{###} [-22,8; -15,6]	-22,1 ^{###} [-25,5; -18,5]	-26,7 ^{###} [-29,9; -23,4]	-
LDL (mg/dL)				
Período basal	139,2	139,2	139,2	139,2
Alteração (%) em relação ao período basal	-9,6 ^{†††}	-11,0 ^{†††}	-13,5 ^{†††}	-1,8 [†]
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	-7,9 ^{###} (-10,1; -5,7)	-9,3 ^{###} (-11,4; -7,1)	-11,9 ^{###} (-13,9; -9,7)	-
HDL (mg/dL)				
Período basal	46,4	46,4	46,4	46,4
Alteração (%) em relação ao período basal	7,0 ^{†††}	8,6 ^{†††}	8,2 ^{†††}	0,2
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	7,0 ^{###} [4,6; 8,9]	8,3 ^{###} [6,1; 10,6]	7,9 ^{###} [5,8; 10,2]	-
HbA1c (%)				
Período basal	5,6	5,6	5,6	5,6
Alteração em relação ao período basal	-0,4 ^{†††}	-0,5 ^{†††}	-0,5 ^{†††}	-0,1 ^{†††}

Diferença em relação ao placebo [IC 95 %]	-0,3 ^{###} [-0,4; -0,3]	-0,4 ^{###} [-0,5; -0,4]	-0,4 ^{###} [-0,5; -0,4]	-
--	-------------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------	---

^{##} p < 0,01, ^{###} p < 0,001 comparado ao placebo, não ajustado para multiplicidade.

^{***} p < 0,001, comparado ao placebo, ajustado para multiplicidade.

^{††} p < 0,01, ^{†††} p < 0,001 comparado ao período basal.

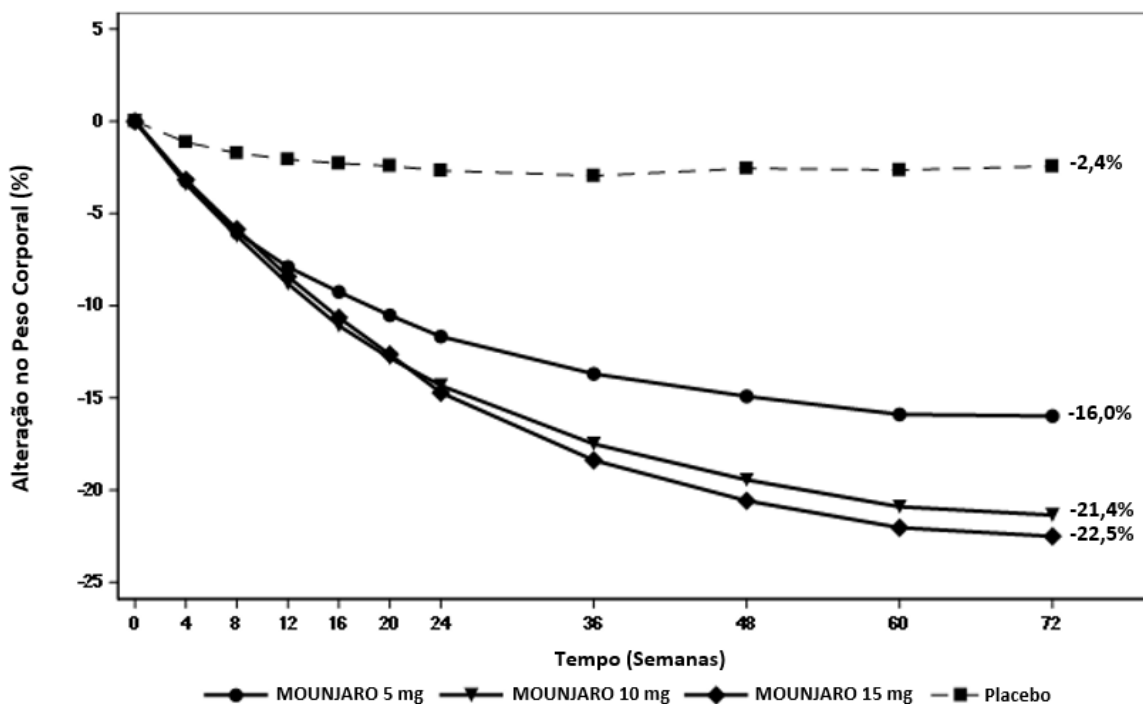


Figura 6: Alteração média no peso corporal (%) em relação ao período basal até a semana 72

Entre os pacientes em SURMOUNT-1 com pré-diabetes no período basal (N=1.032), 95,3% dos pacientes tratados com MOUNJARO reverteram para normoglicemia na semana 72, em comparação com 61,9% dos pacientes no grupo placebo.

SURMOUNT-2¹⁰

Em um estudo duplo-cego controlado por placebo de 72 semanas, 938 pacientes adultos com IMC ≥ 27 kg/m² e diabetes *mellitus* tipo 2 foram randomizados para MOUNJARO 10 mg ou 15 mg uma vez por semana ou placebo. Os pacientes tinham idade média de 54 anos e 50,7% eram mulheres. O peso corporal médio no período basal foi de 100,7 kg e o IMC médio foi de 36,1 kg/m².

A perda de peso ocorreu precocemente e continuou durante todo o estudo. No final do tratamento (semana 72), a perda de peso foi superior e clinicamente significativa em comparação com placebo (ver Tabela 7 e Figura 7). 81,6% e 86,4% dos pacientes nos grupos de MOUNJARO 10 mg e 15 mg, respectivamente, tiveram uma redução de peso corporal de 5% ou mais em 72 semanas, em comparação com 30,6% dos pacientes no grupo placebo (p < 0,001 para todas as comparações com placebo). Mais pacientes nos grupos MOUNJARO tiveram reduções no peso corporal de 10% ou mais, 15% ou mais e 20% ou mais em relação ao período basal do que pacientes no grupo placebo (p < 0,001).

Tabela 7: SURMOUNT 2: Resultados na semana 72

	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO 15 mg	Placebo
População (n) com intenção de tratar modificada (mITT)	312	311	315
Peso Corporal			
Período basal (kg)	101,1	99,5	101,7
Alteração (%) em relação ao período basal	-13,4 ^{†††}	-15,7 ^{†††}	-3,3 ^{†††}
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	-10,1 ^{***} [-11,5; -8,8]	-12,4 ^{***} [-13,7; -11,0]	-
Alteração (kg) em relação ao período basal	-13,5 ^{†††}	-15,6 ^{†††}	-3,2 ^{†††}
Diferença (kg) em relação ao placebo [IC 95 %]	-10,3 ^{***} [-11,7; -8,8]	-12,4 ^{***} [-13,8; -11,0]	-
Pacientes (%) atingindo perda de peso corporal			
≥ 5%	81,6 ^{***}	86,4 ^{***}	30,6
≥ 10%	63,4 ^{***}	69,6 ^{***}	8,7
≥ 15%	41,4 ^{***}	51,8 ^{***}	2,6
≥ 20%	23,0 ^{***}	34,0 ^{***}	1,0
Circunferência abdominal (cm)			
Período basal	114,3	114,6	116,1
Alteração em relação ao período basal	-11,2 ^{†††}	-13,8 ^{†††}	-3,4 ^{†††}
Diferença em relação ao placebo [IC 95 %]	-7,8 ^{***} [-9,2; -6,4]	-10,4 ^{***} [-11,8; -8,9]	-
Pressão arterial sistólica (mmHg)			
Período basal	130,6	130,0	131,1
Alteração em relação ao período basal	-6,1 ^{†††}	-8,2 ^{†††}	-1,0
Diferença em relação ao placebo [IC 95 %]	-5,2 ^{###} [-7,2; -3,1]	-7,3 ^{###} [-9,3; -5,2]	
Pressão arterial diastólica (mmHg)			
Período basal	80,2	79,7	79,4
Alteração em relação ao período basal	-2,2 ^{†††}	-2,9 ^{†††}	-0,2
Diferença em relação ao placebo [IC 95 %]	-2,0 ^{##} [-3,3; -0,8]	-2,7 ^{###} [-4,0; -1,5]	
Colesterol total (mg/dL)			
Período basal	174,0	166,3	174,0
Alteração (%) em relação ao período basal	-3,0 ^{††}	-2,2 [†]	2,1
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	-5,0 ^{##} [-7,8; -2,0]	-4,2 ^{##} [-7,1; -1,2]	

Triglicerídeos (mg/dL)			
Período basal	159,4	159,4	168,3
Alteração (%) em relação ao período basal	-26,8 ^{†††}	-30,6 ^{†††}	-5,8 [†]
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	-22,2 ^{###} [-27,3; -16,8]	-26,3 ^{###} [-31,1; -21,0]	
não-HDL (mg/dL)			
Período basal	127,6	123,7	131,5
Alteração (%) em relação ao período basal	-6,6 ^{†††}	-6,7 ^{†††}	2,3
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	-8,7 ^{###} (-12,5; -4,8]	-8,8 ^{###} [-12,6; -4,8]	
LDL (mg/dL)			
Período basal	88,9	85,1	92,8
Alteração (%) em relação ao período basal	2,3	3,2	6,3 ^{†††}
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	-3,7 [-8,3; 1,0]	-3,0 [-7,6; 1,9]	
HDL (mg/dL)			
Período basal	42,5	42,5	42,5
Alteração (%) em relação ao período basal	6,9 ^{†††}	9,6 ^{†††}	1,1
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	5,7 ^{###} [2,7; 8,7]	8,4 ^{###} [5,3; 11,6]	
HbA1c (%)			
Período basal	8,0	8,1	8,0
Alteração em relação ao período basal	-2,1 ^{†††}	-2,2 ^{†††}	-0,2 [†]
Diferença em relação ao placebo [IC 95 %]	-2,0 ^{***} [-2,2; -1,8]	-2,1 ^{***} [-2,2; -1,9]	

^{##} p < 0,01, ^{###} p < 0,001 comparado ao placebo, não ajustado para multiplicidade.

^{***} p < 0,001, comparado ao placebo, ajustado para multiplicidade.

[†] p < 0,05, ^{††} p < 0,01, ^{†††} p < 0,001 comparado ao período basal.

Durante o estudo, o tratamento foi descontinuado permanentemente por 9,3% e 13,8% dos pacientes randomizados para MOUNJARO 10 mg e 15 mg, respectivamente, em comparação com 14,9% randomizados para placebo.

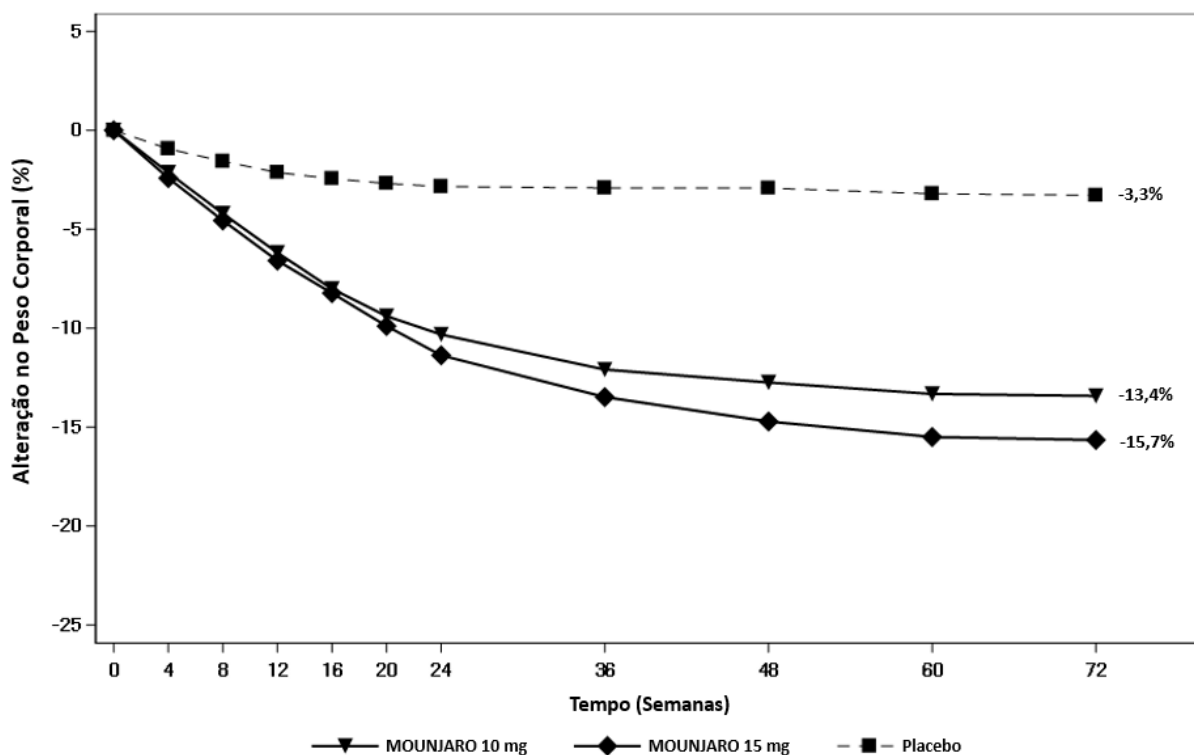


Figura 7: Alteração média no peso corporal (%) em relação ao período basal até a semana 72

Avaliação cardiovascular⁹⁻¹⁰

Foi realizada uma análise para o estudo SURMOUNT-1, onde um total de 14 pacientes (MOUNJARO: 9 (0,47%) de 1.896; placebo: 5 (0,78%) de 643) apresentaram pelo menos uma adjudicação confirmada de MACE. As percentagens de pacientes com adjudicação confirmada de MACE foram semelhantes nos grupos placebo e MOUNJARO.

A análise foi conduzida para o estudo SURMOUNT 2. Um total de 11 pacientes (MOUNJARO: 7 (1,12%) de 623; placebo: 4 (1,27%) de 315) apresentaram pelo menos uma adjudicação confirmada de MACE. As percentagens de pacientes com adjudicação confirmada de MACE foram semelhantes nos grupos placebo e MOUNJARO.

Pressão arterial

No SURMOUNT-1, o tratamento com MOUNJARO resultou em uma diminuição média na pressão arterial sistólica e diastólica de 8,1 mmHg e 5,3 mmHg, respectivamente. Houve uma diminuição média na pressão arterial sistólica e diastólica de 1,3 mmHg e 1,0 mmHg, respectivamente, em pacientes tratados com placebo.

No SURMOUNT-2, o tratamento com MOUNJARO resultou em uma diminuição média na pressão arterial sistólica e diastólica de 7,2 mmHg e 2,6 mmHg, respectivamente. Houve uma diminuição média na pressão arterial sistólica e diastólica de 1,0 mmHg e 0,2 mmHg, respectivamente, em pacientes tratados com placebo.

Outras informações

Alterações na composição corporal

As alterações na composição corporal foram avaliadas em um subestudo do SURMOUNT-1 usando densitometria por dupla emissão de raios X (DEXA). Os resultados da avaliação por DEXA mostraram que o tratamento com MOUNJARO foi acompanhado por maior redução na massa gorda do que na massa corporal magra, levando a uma melhora na composição corporal em comparação com placebo após 72 semanas. Além disso, essa redução na massa gorda total foi acompanhada por uma redução na gordura visceral. Esses resultados sugerem que a maior parte da perda total de peso foi atribuída a uma redução no tecido adiposo, incluindo a gordura visceral.

Resultados relatados pelo paciente

No SURMOUNT-1 e -2, os resultados relatados pelo paciente, incluindo aspectos do funcionamento físico e psicossocial, foram avaliados por meio do autorrelato do paciente usando o formulário agudo do questionário de qualidade de vida Short Form 36 versão 2 (SF-36v2) e o questionário específico para obesidade, Impacto do Peso na Qualidade de Vida - versão Leve de Estudo Clínico (IWQOL-Lite-CT).

No SURMOUNT-1, MOUNJARO demonstrou melhoras desde o período basal em comparação com placebo em todos os oito domínios do SF-36v2 (Capacidade Funcional, Aspectos Físicos, Dor Corporal, Estado Geral de Saúde, Vitalidade, Aspectos Sociais, Aspectos Emocionais e Saúde Mental) e nas pontuações do Resumo do Componente Físico e do Resumo do Componente Mental (Tabela 8). Isso incluiu uma melhora estatisticamente e clinicamente significativa em relação ao período basal para MOUNJARO (doses combinadas de 10 mg e 15 mg) em comparação com placebo na pontuação do domínio Capacidade Funcional.

No SURMOUNT-2, MOUNJARO 10 mg e 15 mg mostrou melhoras em comparação com placebo para as pontuações dos domínios Capacidade Funcional e Estado Geral de Saúde do SF-36v2, bem como para a pontuação do Resumo do Componente Físico. O grupo MOUNJARO 15 mg também mostrou uma melhora em comparação com placebo para as pontuações dos domínios Dor Corporal, Vitalidade e Aspectos Sociais (Tabela 9).

Os efeitos benéficos de MOUNJARO também foram demonstrados no SURMOUNT-1 e -2 nos compostos (Função Física, Físico e Psicossocial) e nas pontuações totais do IWQOL-Lite-CT (Tabela 10 e 11).

A redução de peso com MOUNJARO foi acompanhada por melhoras nos aspectos de saúde mental e física relatados pelo paciente, conforme avaliado pelo formulário agudo do SF-36v2 e IWQOL-Lite-CT em pacientes com obesidade ou sobrepeso, com ou sem diabetes *mellitus* tipo 2.

Tabela 8: SURMOUNT 1: Alteração em relação ao período basal nos domínios e resumo dos componentes do SF-36v2 na semana 72

Parâmetros	MOUNJARO 5 mg (N=630)	MOUNJARO 10 mg (N=636)	MOUNJARO 15 mg (N=630)	Placebo (N=643)
Capacidade Funcional				
n	543	541	539	482
Período basal	49,6	49,6	49,6	49,7
Alteração em relação ao período basal	3,9 ^{†††}	3,9 ^{†††}	4,1 ^{†††}	1,8 ^{†††}
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	2,1 ^{***} [1,4; 2,8]	2,1 ^{***} [1,4; 2,8]	2,4 ^{***} [1,7; 3,1]	-
Aspectos Físicos				

n	544	539	538	482
Período basal	51,1	51,7	51,3	51,5
Alteração em relação ao período basal	2,5 ^{†††}	2,1 ^{†††}	2,8 ^{†††}	1,4 ^{†††}
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	1,1 ^{**} [0,4; 1,8]	0,7 [*] [0,0; 1,4]	1,3 ^{***} [0,6; 2,1]	-
Dor Corporal				
n	544	539	537	481
Período basal	52,5	52,1	52,0	51,8
Alteração em relação ao período basal	1,7 ^{†††}	2,1 ^{†††}	2,8 ^{†††}	0,4
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	1,2 ^{**} [0,3; 2,1]	1,6 ^{***} [0,7; 2,5]	2,4 ^{***} [1,5; 3,3]	-
Estado Geral de Saúde				
n	544	541	539	482
Período basal	53,0	52,1	52,0	52,7
Alteração em relação ao período basal	3,3 ^{†††}	3,9 ^{†††}	4,2 ^{†††}	1,0 ^{†††}
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	2,3 ^{***} [1,5; 3,1]	2,9 ^{***} [2,1; 3,7]	3,2 ^{***} [2,4; 4,0]	-
Vitalidade				
n	543	539	538	482
Período basal	54,4	54,9	54,5	54,9
Alteração em relação ao período basal	2,8 ^{†††}	2,3 ^{†††}	3,2 ^{†††}	0,2
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	2,6 ^{***} [1,7; 3,4]	2,1 ^{***} [1,3; 3,0]	3,0 ^{***} [2,1; 3,9]	-
Aspectos Sociais				
n	544	539	538	482
Período basal	52,6	52,4	52,6	52,4
Alteração em relação ao período basal	1,3 ^{†††}	1,2 ^{†††}	1,1 ^{†††}	0,3
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	1,0 ^{***} [0,3; 1,7]	0,9 [*] [0,1; 1,6]	0,9 [*] [0,1; 1,6]	-
Aspectos Emocionais				
n	544	539	538	481
Período basal	50,7	51,0	50,5	50,8
Alteração em relação ao período basal	1,7 ^{†††}	1,3 ^{†††}	1,8 ^{†††}	0,3
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	1,4 ^{**} [0,5; 2,2]	1,0 [*] [0,2; 1,9]	1,5 ^{***} [0,6; 2,3]	-
Saúde Mental				
n	543	539	538	482

Período basal	53,4	54,0	53,4	53,4
Alteração em relação ao período basal	0,8 ^{††}	0,8 ^{††}	1,1 ^{†††}	-0,2
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	1,1* [0,2; 1,9]	1,1* [0,2; 1,9]	1,3** [0,4; 2,1]	-
Pontuação do Resumo do Componente Mental				
n	543	539	538	481
Período basal	53,3	53,8	53,4	53,5
Alteração em relação ao período basal	0,7 [†]	0,4	0,7 [†]	-0,5
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	1,2** [0,4; 2,0]	0,9* [0,1; -1,7]	1,2** [0,4; 2,0]	-
Pontuação do Resumo do Componente Físico				
n	542	539	538	481
Período basal	51,0	50,6	50,7	50,9
Alteração em relação ao período basal	3,5 ^{†††}	3,6 ^{†††}	4,2 ^{†††}	1,6 ^{†††}
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	1,8*** [1,2; 2,5]	2,0*** [1,3; 2,7]	2,6*** [1,9; 3,2]	-

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 comparado ao placebo, não ajustado para multiplicidade.

† p < 0,05, †† p < 0,01, ††† p < 0,001 comparado ao período basal.

Tabela 9: SURMOUNT 2: Alteração em relação ao período basal nos domínios e resumo dos componentes do SF-36v2 na semana 72

Parâmetros	Tirzepatide 10 mg (N=312)	Tirzepatide 15 mg (N=311)	Placebo (N=315)
Capacidade Funcional			
n	281	270	270
Período basal	48,5	48,1	47,9
Alteração em relação ao período basal	3,4 ^{†††}	3,8 ^{†††}	1,6 ^{†††}
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	1,8*** [0,7; 2,9]	2,3*** [1,1; 3,4]	-
Aspectos Físicos			
n	281	270	270
Período basal	50,5	49,7	50,4
Alteração em relação ao período basal	2,3 ^{†††}	2,6 ^{†††}	1,7 ^{†††}
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	0,5 [-0,5; 1,6]	0,9 [-0,2; 1,9]	-
Dor Corporal			
n	281	270	270
Período basal	50,6	50,7	51,9

Alteração em relação ao período basal	1,5 ^{†††}	2,9 ^{†††}	0,7
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	0,7 [-0,5; 2,0]	2,1 ^{***} [0,9; 3,4]	-
Estado Geral de Saúde			
n	281	270	270
Período basal	48,2	48,8	49,5
Alteração em relação ao período basal	4,1 ^{†††}	4,1 ^{†††}	1,6 ^{†††}
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	2,5 ^{***} [1,4; 3,7]	2,6 ^{***} [1,4; 3,7]	-
Vitalidade			
n	281	270	270
Período basal	54,5	55,0	55,4
Alteração em relação ao período basal	1,6 ^{†††}	2,1 ^{†††}	0,9 [†]
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	0,7 [-0,4; 1,9]	1,3 [*] [0,1; 2,5]	-
Aspectos Sociais			
n	281	270	270
Período basal	52,0	51,7	52,1
Alteração em relação ao período basal	0,7	1,5 ^{†††}	0,3
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	0,4 [-0,6; 1,5]	1,3 [*] [0,2; 2,4]	-
Aspectos Emocionais			
n	281	270	270
Período basal	49,3	48,8	49,9
Alteração em relação ao período basal	1,7 ^{†††}	1,8 ^{†††}	1,7 ^{†††}
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	0,0 [-1,1; 1,2]	0,1 [-1,1; 1,3]	-
Saúde Mental			
n	281	270	270
Período basal	52,2	52,2	53,3
Alteração em relação ao período basal	1,2 ^{††}	1,7 ^{†††}	1,2 ^{††}
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	0,1 [-1,0; 1,2]	0,5 [-0,6; 1,6]	-
Pontuação do Resumo do Componente Mental			
n	281	270	270
Período basal	52,7	52,6	53,6
Alteração em relação ao período basal	0,7	1,0 [†]	0,9 [†]

Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	-0,2 [-1,3; 0,8]	0,1 [-1,0; 1,2]	-
Pontuação do Resumo do Componente Físico			
n	281	270	270
Período basal	49,0	48,9	49,2
Alteração em relação ao período basal	3,1 ^{†††}	3,8 ^{†††}	1,3 ^{†††}
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	1,8 ^{***} [0,8; 2,8]	2,5 ^{***} [1,5; 3,5]	-

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 comparado ao placebo, não ajustado para multiplicidade.

† p < 0,05, †† p < 0,01, ††† p < 0,001 comparado ao período basal.

Tabela 10: SURMOUNT 1: Resultados do IWQOL-Lite-CT no período basal e na semana 72

Pontuação	MOUNJARO 5 mg (N=630)	MOUNJARO 10 mg (N=636)	MOUNJARO 15 mg (N=630)	Placebo (N=643)
Pontuação do composto de Função Física				
n	545	539	535	477
Período basal	64,4	61,9	63,3	64,0
Alteração em relação ao período basal	17,8 ^{†††}	20,7 ^{†††}	21,8 ^{†††}	10,1 ^{†††}
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	7,7 ^{***} [5,6; 9,8]	10,7 ^{***} [8,6; 12,8]	11,7 ^{***} [9,6; 13,8]	-
Pontuação do composto Físico				
n	545	539	535	477
Período basal	64,0	61,5	62,7	63,3
Alteração em relação ao período basal	16,8 ^{†††}	19,5 ^{†††}	20,8 ^{†††}	9,7 ^{†††}
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	7,2 ^{***} [5,2; 9,2]	9,9 ^{***} [7,9; 11,9]	11,1 ^{***} [9,1; 13,1]	-
Pontuação do composto Psicossocial				
n	545	539	535	477
Período basal	64,3	62,1	63,2	63,2
Alteração em relação ao período basal	19,6 ^{†††}	22,1 ^{†††}	23,6 ^{†††}	11,0 ^{†††}
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	8,7 ^{***} [6,7; 10,6]	11,2 ^{***} [9,3; 13,1]	12,7 ^{***} [10,7; 14,6]	-
Pontuação total do IWQOL-Lite-CT				
n	545	539	535	477
Período basal	64,2	61,9	63,0	63,2
Alteração em relação ao período basal	18,6 ^{†††}	21,2 ^{†††}	22,6 ^{†††}	10,5 ^{†††}
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	8,1 ^{***} [6,3; 9,9]	10,7 ^{***} [8,9; 12,5]	12,1 ^{***} [10,3; 13,9]	-

*** p < 0,001 comparado ao placebo, não ajustado para multiplicidade.

††† p < 0,001 comparado ao período basal.

Tabela 11: SURMOUNT 2: Resultados do IWQOL-Lite-CT no período basal e na semana 72

Parameters	MOUNJARO 10 mg (N=312)	MOUNJARO 15 mg (N=311)	Placebo (N=315)
Pontuação do composto de Função Física			
n	282	269	270
Período basal	64,0	66,5	64,6
Alteração em relação ao período basal	14,3 ^{†††}	15,2 ^{†††}	7,4 ^{†††}
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	6,9 ^{***} [4,1; 9,7]	7,8 ^{***} [5,0; 10,7]	-
Pontuação do composto Físico			
n	282	269	270
Período basal	63,4	66,5	64,9
Alteração em relação ao período basal	13,5 ^{†††}	14,6 ^{†††}	6,9 ^{†††}
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	6,6 ^{***} [4,0; 9,3]	7,7 ^{***} [5,1; 10,4]	-
Pontuação do composto Psicossocial			
n	282	269	270
Período basal	72,4	73,1	74,7
Alteração em relação ao período basal	12,5 ^{†††}	14,2 ^{†††}	8,4 ^{†††}
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	4,0 ^{***} [2,0; 6,0]	5,8 ^{***} [3,7; 7,8]	-
Pontuação total do IWQOL-Lite-CT			
n	282	269	270
Período basal	69,3	70,8	71,3
Alteração em relação ao período basal	12,8 ^{†††}	14,4 ^{†††}	7,9 ^{†††}
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	5,0 ^{***} [2,9; 7,0]	6,5 ^{***} [4,5; 8,5]	-

*** p < 0,001 comparado ao placebo, não ajustado para multiplicidade.

††† p < 0,001 comparado ao período basal.

SURMOUNT-4¹¹

Em um estudo de 88 semanas, 783 pacientes adultos com obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²) ou com sobrepeso (IMC ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m²) e pelo menos uma condição de comorbidade relacionada ao peso, como dislipidemia tratada ou não tratada, hipertensão, apneia obstrutiva do sono ou doença cardiovascular, foram recrutados. Pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 foram excluídos. Todos os pacientes receberam tratamento com MOUNJARO por 36 semanas para atingir a DMT

(dose máxima tolerada) de 10 mg ou 15 mg (fase de titulação aberta). Os pacientes começaram com uma dose de 2,5 mg de MOUNJARO por 4 semanas e a dose foi aumentada em 2,5 mg a cada 4 semanas até que os pacientes atingissem sua DMT. No início da fase de titulação, os pacientes tinham um peso corporal médio de 107,0 kg e um IMC médio de 38,3 kg/m². No final da fase de titulação, 670 pacientes que atingiram a DMT de MOUNJARO de 10 mg ou 15 mg foram randomizados para continuar o tratamento com tirzepatida uma vez por semana ou para mudar para placebo por 52 semanas (fase duplo-cega). Os pacientes foram aconselhados a seguir uma dieta de baixa caloria e aumentar a atividade física durante todo o estudo. Na randomização (semana 36), os pacientes tinham uma idade média de 49 anos e 71% eram mulheres. O peso corporal médio na randomização era de 85,2 kg e o IMC médio era de 30,5 kg/m².

Os pacientes que continuaram o tratamento com MOUNJARO por mais 52 semanas (até 88 semanas no total) mantiveram e apresentaram uma perda de peso maior após a redução inicial de peso alcançada durante as 36 semanas da fase de titulação. A redução de peso foi superior e clinicamente significativa em comparação com o grupo placebo, no qual foi observado um reganho de peso corporal substancial perdido durante a fase de titulação (Tabela 12 e Figura 8). No entanto, o peso corporal médio observado para os pacientes tratados com placebo foi menor na semana 88 do que no início da fase de titulação (Figura 8).

Tabela 12: SURMOUNT-4: Resultados na semana 88

	MOUNJARO	Placebo
	MTD	
População (n) com intenção de tratar modificada (mITT) – apenas pacientes na Semana 36	335	335
Peso corporal		
Peso (kg) na Semana 0 (período basal)	106,7	107,8
Peso (kg) na Semana 36 (randomização)	84,5	85,9
Variação (%) da Semana 36 até a Semana 88	-6,7 ^{††}	14,8 ^{††}
Diferença (%) em relação ao placebo na Semana 88 [IC 95%]	-21,4 ^{**} [-22,9, -20,0]	-
Variação (kg) da Semana 36 até a Semana 88	-5,7 ^{††}	11,9 ^{††}
Diferença (kg) em relação ao placebo na Semana 88 [IC 95%]	-17,6 ^{##} [-18,8, -16,4]	-
Pacientes (%) que alcançaram redução de peso corporal da Semana 0 até a Semana 88		
≥ 5%	98,5 ^{**}	69,0
≥ 10%	94,0 ^{**}	44,4
≥ 15%	87,1 ^{**}	24,0
≥ 20%	72,6 ^{**}	11,6
Pacientes (%) que mantiveram ≥ 80% da perda de peso durante a fase de	93,4 ^{**}	13,5

titulação de 36 semanas até a Semana 88		
Circunferência da cintura (cm)		
Período basal (Semana 0)	114,9	115,6
Randomização (Semana 36)	96,7	98,2
Variação desde a randomização (Semana 36)	-4,6 ^{††}	8,3 ^{††}
Diferença em relação ao placebo [IC 95%]	-12,9** [-14,1, -11,7]	-

^{††} p < 0,001 comparado ao período basal.

^{**} p < 0,001, comparado ao placebo, ajustado para multiplicidade.

^{##} p < 0,001 comparado ao placebo, não ajustado para multiplicidade.

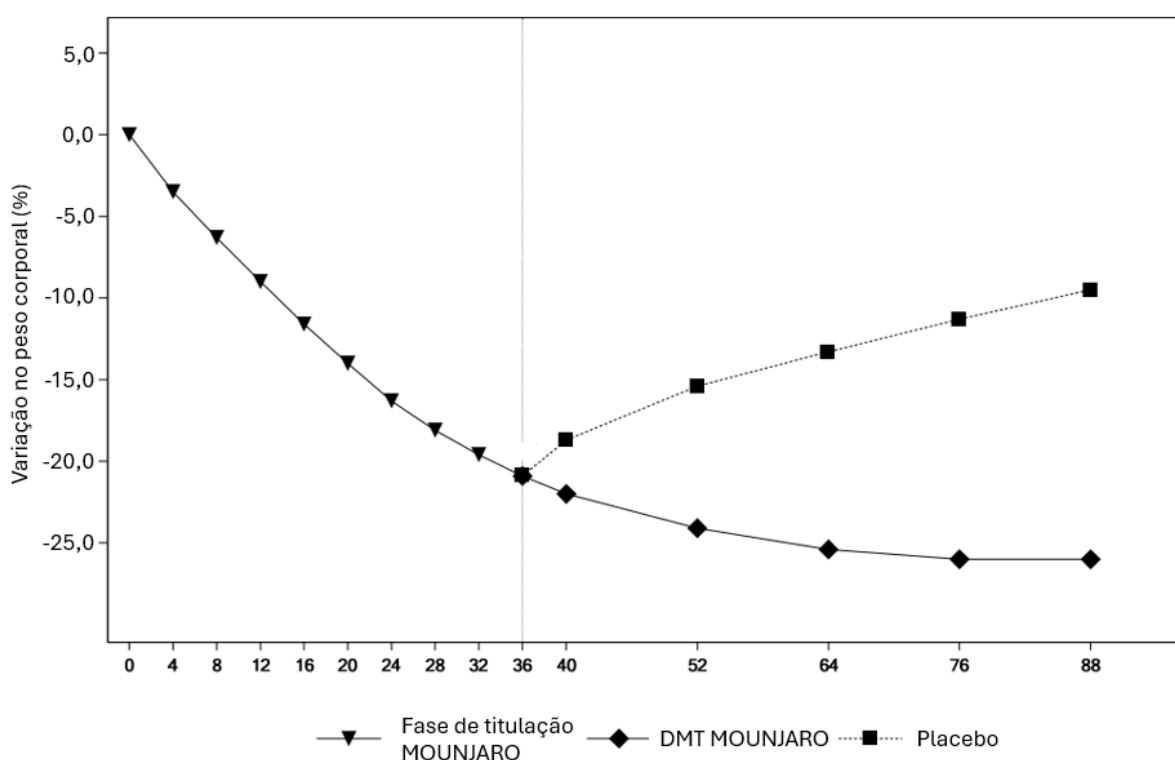


Figura 8: Mudança média no peso corporal (%) em relação ao período basal (semana 0) até a Semana 88

Risco de recuperação de peso para mais de 95% do peso inicial do estudo (Semana 0) na Semana 88

A análise de tempo até o evento mostrou que o tratamento contínuo com MOUNJARO durante o período duplo-cego reduziu o risco de retornar mais de 95% do peso corporal observado na Semana 0, para aqueles que já haviam perdido pelo menos 5% desde a semana 0, em aproximadamente 99% em comparação com o placebo (razão de risco, 0,013 [IC 95%, 0,004 a 0,046]; p < 0,001).

Referências bibliográficas

- 1) Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, Mao H, Cui X, Karanikas CA, Thieu VT. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul 10;398(10295):143-155. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6. Epub 2021 Jun 27. Erratum in: *Lancet*. 2021 Jul 17;398(10296):212.
- 2) Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, Liu B, Cui X, Brown K; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021 Aug 5;385(6):503-515. doi: 10.1056/NEJMoA2107519.
- 3) Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, Frías JP, Fernández Landó L, Brown K, Bray R, Rodríguez Á. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Aug 14;398(10300):583-598. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01443-4.
- 4) Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J, Aizenberg D, Wynne AG, Riesmeyer JS, Heine RJ, Wiese RJ; SURPASS-4 Investigators. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Nov 13;398(10313):1811-1824. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7.
- 5) Dahl D, Onishi Y, Norwood P, Huh R, Bray R, Patel H, Rodríguez Á. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Feb 8;327(6):534-545. doi: 10.1001/jama.2022.0078.
- 6) Battelino T, et al. Efficacy of once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec on glycaemic control measured by continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes (SURPASS-3 CGM): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Published Online April 22, 2022.
- 7) Gastaldelli A, et al. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Published Online April 22, 2022.
- 8) Sattar N, McGuire DK, Pavo I, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nature Medicine*. 2022 Mar;28(3):591-598. DOI: 10.1038/s41591-022-01707-4.
- 9) Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, Kiyosue A, Zhang S, Liu B, Bunck MC, Stefanski A; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022 Jul 21;387(3):205-216. Doi: 10.1056/NEJMoA2206038. Epub 2022 Jun 4. PMID: 35658024.

10) Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, Mao H, Zhang S, Ahmad NN, Bunck MC, Benabbad I, Zhang XM; SURMOUNT-2 investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Jun 26;S0140-6736(23)01200-X. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X. Epub ahead of print. PMID: 37385275.

11) Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin WY, Ahmad NN, Zhang S, Liao R, Bunck MC, Jouravskaya I, Murphy MA; SURMOUNT-4 Investigators. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024 Jan 2;331(1):38-48. doi: 10.1001/jama.2023.24945. PMID: 38078870; PMCID: PMC10714284.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: MOUNJARO é um agonista de ação prolongada dos receptores de GIP e GLP-1. É uma sequência de aminoácidos com um fragmento de diácido graxo de 20 carbonos que permite a ligação da albumina e prolonga a meia-vida.

Mecanismo de ação: MOUNJARO é altamente seletivo aos receptores de GIP e GLP-1 humanos, para os quais apresenta alta afinidade. A atividade de MOUNJARO sobre o receptor de GIP é similar à do hormônio GIP natural. A atividade de MOUNJARO sobre o receptor de GLP-1 é inferior à do hormônio GLP-1 natural.

Diabetes *mellitus* tipo 2

MOUNJARO aumenta a sensibilidade de células β à glicose, aumentando a secreção de insulina de primeira e segunda fase e reduzindo os níveis de glucagon, ambos de modo dependente da glicose.

MOUNJARO melhora a sensibilidade à insulina, retarda o esvaziamento gástrico, sendo que esse efeito diminui com o tempo, e reduz a ingestão de alimentos.

Controle crônico do peso

Ambos os receptores de GIP e GLP-1 são encontrados em áreas importantes para regulação do apetite no cérebro.

Estudos em animais demonstram que MOUNJARO é distribuído e ativa neurônios em regiões do cérebro envolvidas na regulação do apetite e ingestão de alimento.

MOUNJARO regula o apetite e reduz a ingestão de alimento, peso e gordura corporal, e melhora a sensibilidade à insulina.

Os receptores de GIP também estão presentes em adipócitos. Estudos em animais demonstram que MOUNJARO modula a utilização de gordura por meio do receptor de GIP.

Propriedades farmacodinâmicas

Controle glicêmico: MOUNJARO melhora o controle glicêmico, reduzindo a concentração de glicose de jejum e pós-prandial em pacientes com diabetes tipo 2 por diversos mecanismos. Em estudos com pacientes adultos:

- MOUNJARO 15 mg aumentou a taxa de secreção de insulina de primeira e segunda fase em 466% e 302%, respectivamente (ver Figura 9).

- MOUNJARO 15 mg melhorou a sensibilidade à insulina em todo o corpo em 63%, medida pelo Valor M, uma medida de captação de glicose pelos tecidos. MOUNJARO reduz o peso corporal em pacientes com diabetes tipo 2, o que pode contribuir à melhora da sensibilidade à insulina (ver Figura 10).
- MOUNJARO 15 mg reduziu a concentração de glucagon de jejum em 28% e a área sob a curva (ASC) de glucagon após uma refeição mista em 43%.

Atraso no esvaziamento gástrico: MOUNJARO adia o esvaziamento gástrico, o que pode reduzir a velocidade da absorção da glicose após a refeição e pode levar a um efeito benéfico sobre a glicemia pós-prandial. MOUNJARO retarda a absorção da glicose pós-prandial, reduzindo a glicose pós-prandial. O atraso é maior após a primeira dose e esse efeito diminui com o tempo.

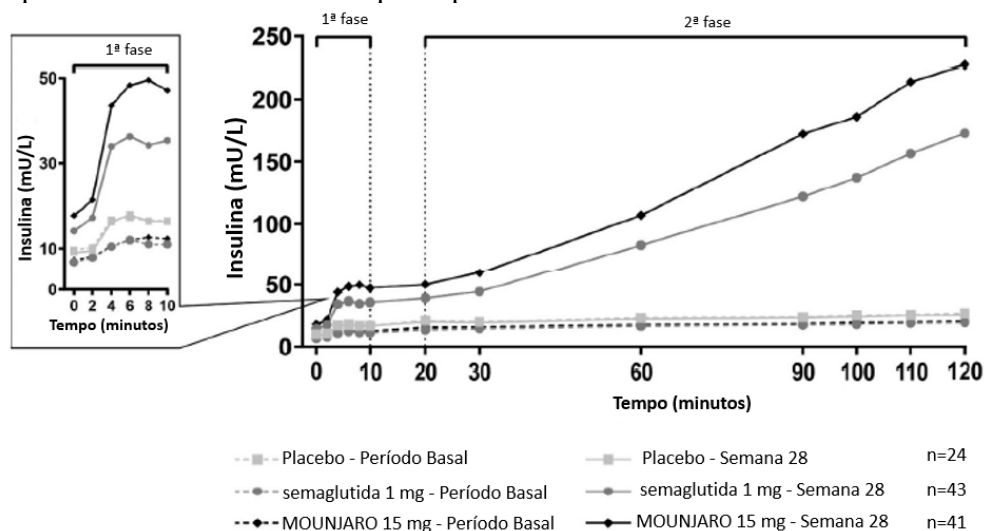
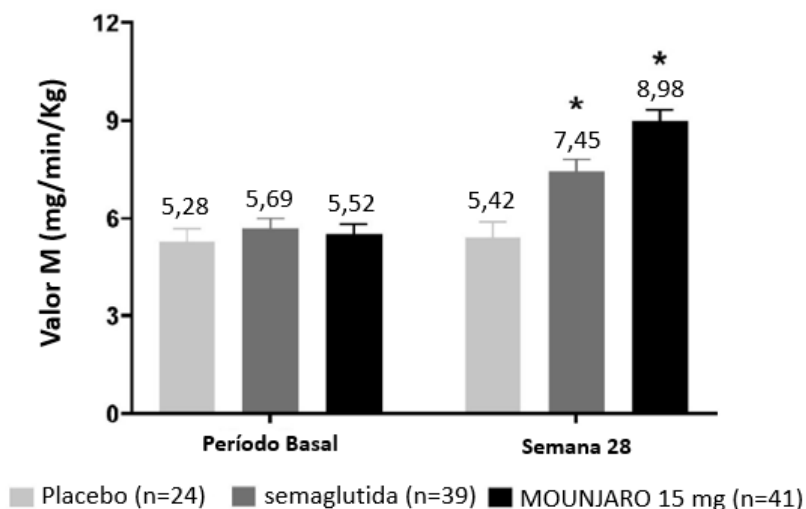


Figura 9: Concentração média de insulina em 1-120 minutos durante o clamp hiperglicêmico no período basal e na semana 28



Nota: Os resultados apresentados são os mínimos quadrados +- erros padrão no período basal e na Semana 28
 *p<0,001 para alteração em relação ao período basal

Figura 10: Sensibilidade à insulina (Valor M do clamp euglicêmico hiperinsulinêmico) no período basal e na semana 28

Propriedades farmacocinéticas

Absorção: após a administração, a concentração máxima de MOUNJARO é alcançada entre 8 e 72 horas. A exposição no estado de equilíbrio é alcançada após 4 semanas de administração uma vez por semana. A exposição à MOUNJARO aumenta de modo proporcional à dose. Foi obtida exposição similar com a administração subcutânea de MOUNJARO no abdome, coxa ou braço. A biodisponibilidade absoluta de MOUNJARO subcutânea foi de 80%.

Distribuição: o volume de distribuição aparente médio no estado de equilíbrio de MOUNJARO após a administração subcutânea é de aproximadamente 10,3 L em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 e 9,66 L em pacientes com obesidade. MOUNJARO apresenta alta ligação à albumina plasmática (99,06%).

Metabolismo: MOUNJARO é metabolizado por clivagem proteolítica do esqueleto peptídico, beta-oxidação do fragmento diácido graxo de 20 carbonos e hidrólise da amida.

Eliminação: o *clearance* aparente médio populacional de MOUNJARO é de aproximadamente 0,06 L/h com uma meia-vida de eliminação de aproximadamente 5 dias, permitindo a administração uma vez por semana.

Excreção: MOUNJARO é eliminado por metabolização. As vias de excreção primárias dos metabólitos de MOUNJARO são a urina e as fezes. Não se observa MOUNJARO intacto na urina nem nas fezes.

Populações específicas: os fatores intrínsecos de idade, sexo, raça, etnia, peso corporal ou comprometimento renal ou hepático não têm um efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética de MOUNJARO.

4. CONTRAINDICAÇÕES

MOUNJARO é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade grave conhecida a tirzepatida ou a qualquer um de seus componentes.

MOUNJARO é contraindicado em pacientes com histórico pessoal ou familiar de carcinoma medular de tireoide (CMT) ou em pacientes com neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM 2) (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Risco de tumores de células C da tireoide: em ambos os sexos de ratos, a tirzepatida causou um aumento dependente da dose e da duração do tratamento na incidência de tumores de células C da tireoide (adenomas e carcinomas) em um estudo de 2 anos em exposições plasmáticas clinicamente relevantes (ver subseção Toxicologia não clínica). Não se sabe se MOUNJARO causa tumores de células C da tireoide, incluindo carcinoma medular de tireoide (CMT), em humanos, uma vez que a relevância em humanos dos tumores de células C da tireoide induzidos por tirzepatida não foi determinada.

MOUNJARO é contraindicado em pacientes com histórico pessoal ou familiar de CMT ou em pacientes com NEM 2. Aconselhar os pacientes sobre o risco potencial de CMT com o uso de MOUNJARO e informá-los sobre os sintomas de tumores de tireoide (por exemplo, massa no pescoço, disfagia, dispneia, rouquidão persistente).

O monitoramento de rotina da calcitonina sérica ou o uso de ultrassonografia da tireoide são de valor incerto para a detecção precoce de CMT em pacientes tratados com MOUNJARO. Esse monitoramento pode aumentar o risco de procedimentos desnecessários, devido à baixa especificidade do teste para calcitonina sérica e uma alta incidência de doenças da tireoide. Valores de calcitonina sérica significativamente elevados podem indicar CMT e os pacientes com CMT geralmente apresentam valores de calcitonina >50 ng/L. Se a calcitonina sérica for medida e estiver elevada, o paciente deve ser avaliado mais detalhadamente. Pacientes com nódulos tireoidianos observados no exame físico ou em exame de imagem cervical também devem ser avaliados mais detalhadamente.

Pancreatite aguda: MOUNJARO não foi estudado em pacientes com histórico de pancreatite e deve ser utilizado com cautela nesses pacientes.

Pancreatite foi relatada em pacientes tratados com MOUNJARO. Os pacientes devem ser informados dos sintomas da pancreatite. Em caso de suspeita de pancreatite, MOUNJARO deve ser descontinuado. Caso o diagnóstico de pancreatite seja confirmado, MOUNJARO não deve ser reiniciado. Na ausência de outros sinais e sintomas de pancreatite, a presença isolada de elevações de enzimas pancreáticas não é preditiva de pancreatite.

Hipoglicemia: pacientes em tratamento com MOUNJARO combinado a um secretagogo de insulina (por exemplo, sulfonilureia) ou à insulina podem apresentar um risco aumentado de hipoglicemia. O risco de hipoglicemia pode ser diminuído por meio de uma redução na dose do secretagogo de insulina ou da insulina.

Reações de hipersensibilidade: nos estudos clínicos foram relatadas reações de hipersensibilidade (por exemplo, urticária e eczema) à MOUNJARO as quais algumas vezes foram graves. Se ocorrerem reações de hipersensibilidade, interrompa o uso de MOUNJARO; trate prontamente de acordo com o tratamento padrão e monitore até que os sinais e sintomas desapareçam. Não utilizar em pacientes com reação de hipersensibilidade grave prévia à tirzepatida ou a qualquer um dos excipientes de MOUNJARO (ver seção 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Anafilaxia e angioedema foram relatados com agonistas do receptor GLP-1. Tenha cuidado em pacientes com histórico de angioedema ou anafilaxia com um agonista do receptor GLP-1, pois não se sabe se esses pacientes estarão predispostos a essas reações com MOUNJARO.

Efeitos gastrointestinais: MOUNJARO foi associado a reações adversas gastrointestinais, incluindo náusea, vômito e diarreia (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Esses eventos podem levar à desidratação, que pode causar uma deterioração da função renal, incluindo insuficiência renal aguda. A função renal de pacientes que relatam reações adversas dessa natureza deve ser monitorada.

Aspiração pulmonar: MOUNJARO retarda o esvaziamento gástrico. Aspiração pulmonar (broncoaspiração) foi reportada em pacientes que fazem uso de agonistas do receptor de GLP-1 de ação longa sob anestesia geral ou sedação profunda. Antes da realização desses procedimentos, questione o paciente quanto ao uso de agonistas do receptor de GLP-1.

Doença gastrointestinal grave: foram reportados eventos relacionados com atraso no esvaziamento gástrico, incluindo gastroparesia grave. MOUNJARO não foi estudado em pacientes com doença gastrointestinal grave, incluindo gastroparesia grave e, portanto, não é recomendado para estes pacientes.

Desnutrição: foram reportados eventos relacionados a desnutrição, incluindo eventos graves, em pacientes em tratamento com MOUNJARO. Os riscos associados à desnutrição incluem, mas não se limitam a: deficiência de vitaminas e minerais, deficiência de proteínas e baixo peso corporal. Suporte nutricional balanceado deve ser considerado. A descontinuação do tratamento deve ser considerada para casos graves ou persistentes.

Retinopatia diabética: a rápida melhora no controle da glicemia tem sido associada a uma piora temporária da retinopatia diabética. MOUNJARO não foi estudado em pacientes com retinopatia diabética não proliferativa necessitando de tratamento agudo, retinopatia diabética proliferativa ou edema macular diabético e deve ser utilizado com cautela nesses pacientes com monitoramento adequado.

Doença aguda da vesícula biliar: eventos agudos de doença da vesícula biliar, como colelitíase ou colecistite, foram relatados com agonistas do receptor de GLP-1 em estudos e pós-comercialização.

Nos estudos clínicos controlados com placebo de MOUNJARO, a doença aguda da vesícula biliar (colelitíase, cólica biliar e colecistectomia) foi relatada por 0,6% dos pacientes tratados com MOUNJARO e 0% dos pacientes tratados com placebo. Se houver suspeita de colelitíase, são indicados estudos de diagnóstico da vesícula biliar e acompanhamento clínico adequado.

Ideação suicida: comportamento e ideação suicida têm sido reportados com o uso de produtos que induzem a perda de peso (controle crônico do peso). Pacientes devem ser monitorados quanto ao surgimento ou agravamento de depressão, pensamentos ou comportamentos suicidas e/ou quaisquer mudanças incomuns de humor ou comportamento. Considere os benefícios e riscos de forma individual para os pacientes antes de iniciar ou continuar a terapia em pacientes com pensamentos ou comportamentos suicidas ou que tenham histórico de tentativas de suicídio.

Toxicologia não clínica

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para humanos com base em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de doses repetidas ou genotoxicidade realizados com MOUNJARO.

Carcinogenicidade: um estudo de carcinogenicidade de 2 anos foi realizado com MOUNJARO em ratos machos e fêmeas, em doses de 0,15, 0,50 e 1,5 mg/kg [0,12, 0,36 e 1,02 vez a dose humana máxima recomendada (DHMR) com base na área sob a curva (ASC)], administrado por injeção subcutânea duas vezes por semana. MOUNJARO causou um aumento em tumores tireoidianos de células C (adenomas e carcinomas) em todas as doses quando comparado aos controles. A relevância desses achados para humanos é desconhecida.

Em um estudo de carcinogenicidade de 6 meses em camundongos transgênicos rasH2, MOUNJARO em doses de 1, 3 e 10 mg/kg, administrado por injeção subcutânea duas vezes por

semana, não produziu incidências aumentadas de hiperplasia ou neoplasia tireoidiana de células C em nenhuma dose.

Comprometimento da fertilidade: estudos com MOUNJARO em animais não indicaram efeitos prejudiciais diretos relacionados à fertilidade. Em estudos de toxicologia reprodutiva, MOUNJARO, em doses tóxicas para a mãe, causou malformações, variações do desenvolvimento e crescimento fetal reduzido.

Uso durante a gestação e lactação

Uso durante a gestação (categoria C): em estudos de reprodução em animais, MOUNJARO causou reduções do crescimento fetal e anormalidades fetais em exposições inferiores à DHMR com base na ASC. Uma incidência aumentada de malformações externas, viscerais e esqueléticas e variações do desenvolvimento visceral e esquelético foi observada em ratos. Reduções do crescimento fetal foram observadas em ratos e coelhos. Todos os efeitos no desenvolvimento ocorreram com doses tóxicas para a mãe.

Não existem estudos adequados e bem controlados de MOUNJARO em mulheres grávidas.

Se uma paciente deseja engravidar, MOUNJARO deve ser descontinuado pelo menos 1 mês antes de uma gravidez planejada devido à longa meia-vida da tirzepatida.

Diabetes *mellitus* tipo 2: MOUNJARO somente deverá ser administrado a gestantes se o benefício potencial justificar o risco potencial ao feto.

Controle crônico do peso: MOUNJARO não deve ser utilizado para redução de peso durante a gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a lactação: após uma única dose de 5 mg, a concentração de tirzepatida no leite materno foi considerada indetectável a muito baixa em comparação com as concentrações plasmáticas. Como a tirzepatida é uma sequência de aminoácidos, é esperado que qualquer quantidade baixa presente no leite materno seja degradada e, portanto, não absorvida oralmente como medicamento intacto pelo lactente. MOUNJARO somente deverá ser administrado a mulheres lactantes se o benefício potencial para a mãe justificar o risco potencial para o lactente.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Populações especiais

Os fatores intrínsecos de idade, sexo, raça, etnia, peso corporal ou insuficiência renal ou hepática não têm efeito clinicamente relevante na farmacocinética da tirzepatida.

Uso pediátrico: a segurança e a eficácia de MOUNJARO não foram estabelecidas em pacientes pediátricos (menores de 18 anos de idade).

Uso geriátrico:

Diabetes *mellitus* tipo 2: no conjunto de sete estudos clínicos, 1.539 (30,1%) pacientes tratados com MOUNJARO tinham 65 anos de idade ou mais e 212 (4,1%) pacientes tratados com MOUNJARO tinham 75 anos de idade ou mais no período basal. Não foram detectadas diferenças

gerais na segurança ou eficácia entre esses pacientes e pacientes mais jovens, mas uma maior sensibilidade de alguns indivíduos mais velhos não pode ser descartada.

Controle crônico de peso: Nos estudos clínicos de controle de peso, 226 (9,0%) pacientes tratados com MOUNJARO tinham 65 anos de idade ou mais e 13 (0,5%) tinham 75 anos de idade ou mais no período basal. Não foram observadas diferenças gerais na segurança ou eficácia entre pacientes com 65 anos de idade e pacientes adultos mais velhos e mais jovens.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Nenhum estudo sobre os efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas foi realizado. Quando MOUNJARO é utilizado em combinação com uma sulfonilureia ou insulina, os pacientes devem ser orientados a tomar precauções para evitar a hipoglicemia ao dirigir veículos e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

MOUNJARO adia o esvaziamento gástrico e por isso tem o potencial de afetar a absorção de medicamentos orais administrados concomitantemente. Com base em modelos farmacocinéticos de base fisiológica, não é esperado que o tratamento com MOUNJARO resulte em impacto clinicamente significativo sobre medicamentos administrados via oral (isto é, atorvastatina, digoxina, etinilestradiol, lisinopril, metformina, metoprolol, norelgestromina, paracetamol, sitagliptina e varfarina). No entanto, recomenda-se monitorar pacientes que utilizam medicamentos orais com um baixo índice terapêutico (por exemplo, varfarina, digoxina), especialmente no início do tratamento com MOUNJARO e após o aumento da dose. O risco de efeito retardado também deve ser considerado para medicamentos orais em que um início rápido de efeito é importante.

Não é necessário ajuste de dose de medicamentos orais administrados concomitantemente.

Há informações limitadas sobre o efeito da tirzepatida na farmacocinética e eficácia dos contraceptivos orais em mulheres com obesidade ou sobrepeso. Como a redução da eficácia dos contraceptivos orais não pode ser excluída, recomenda-se a troca para um método contraceptivo não oral, ou adicionar um método de barreira ao iniciar a terapia com tirzepatida (por 4 semanas), ou após cada escalonamento de dose (por 4 semanas).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira de 2°C a 8°C. Manter na embalagem original para proteger da luz. Não congelar. O prazo de validade é de 24 meses quando armazenado de 2°C a 8°C.

MOUNJARO pode ser armazenado fora de refrigeração a temperaturas abaixo de 30°C por até 21 dias.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

MOUNJARO é uma solução injetável, transparente e incolor a levemente amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia: a dose inicial de MOUNJARO é 2,5 mg uma vez por semana. Após 4 semanas, a dose deve ser aumentada para 5 mg uma vez por semana. Se necessário, aumentos de dose podem ser feitos em acréscimos de 2,5 mg após o mínimo de 4 semanas na dose atual. As doses de manutenção recomendadas são 5, 10 e 15 mg. A dose máxima de MOUNJARO é 15 mg uma vez por semana.

Quando MOUNJARO é adicionado ao tratamento existente com metformina e/ou iSGLT2, a dose atual de metformina e/ou iSGLT2 pode ser continuada.

Quando MOUNJARO é adicionado ao tratamento existente com uma sulfonilureia e/ou insulina, pode ser considerada uma redução na dose de sulfonilureia ou insulina para reduzir o risco de hipoglicemia. A automonitorização da glicemia é necessária para ajustar a dose de sulfonilureia e insulina. Recomenda-se uma abordagem gradual para a redução da insulina (ver seções 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Para o controle do peso, se o paciente não conseguir perder pelo menos 5% do seu peso corporal inicial após 6 meses da titulação até a dose tolerada mais elevada, é necessária uma decisão sobre a continuação do tratamento, levando em consideração o risco/benefício no paciente individual (ver seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Não é necessário ajustar a dose com base na idade, gênero, raça, etnia, peso corporal ou insuficiência hepática ou renal (incluindo doença renal em estágio terminal).

A segurança e eficácia de MOUNJARO não foi estabelecida em pacientes menores de 18 anos de idade. A experiência de uso de tirzepatida em pacientes com insuficiência hepática grave ou insuficiência renal grave (incluindo doença renal em estágio terminal) é limitada e, portanto, deve ser utilizado com cuidado nesses casos.

Modo de usar: administrar MOUNJARO por via subcutânea no abdome, coxa ou outra pessoa deve administrar na parte superior do braço. O local de injeção de cada dose deve ser alternado. Administrar MOUNJARO em qualquer horário do dia, independente das refeições.

Quando utilizado com insulina, MOUNJARO deve ser administrado como injeções separadas e nunca misturado, e MOUNJARO deve ser administrado em um local de injeção diferente.

Para maiores informações sobre como utilizar a caneta aplicadora de uso único, ler atentamente e seguir as recomendações descritas nas **INSTRUÇÕES DE USO** que acompanham o medicamento.

Dose esquecida: se uma dose for esquecida, ela deverá ser administrada assim que possível dentro de 4 dias (96 horas) após o esquecimento da dose. Caso mais de 4 dias tenham se passado, a dose esquecida não deverá ser administrada, e a próxima dose deverá ser administrada no dia do cronograma usual. Em cada caso, os pacientes poderão então retomar o seu cronograma usual de administração uma vez por semana.

Alteração do cronograma de administração semanal: o dia da administração semanal pode ser alterado, se necessário, contanto que o intervalo entre as duas doses seja de pelo menos 3 dias (72 horas).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de estudos clínicos

As reações adversas relacionadas a seguir foram identificadas e estão listadas na Tabela 13.

Tabela 13: Frequência das reações adversas de MOUNJARO

Classe de Sistemas e Órgãos Termo da Reação Adversa	Muito comum (≥1/10)	Comum (≥1/100 a <1/10)	Incomum (≥1/1.000 a <1/100)	Rara (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muito rara (<1/10.000)
Distúrbios gastrointestinais					
Náusea	X				
Diarreia	X				
Dor abdominal		X			
Vômito	X ^f	X ^e			
Dispepsia		X			
Constipação	X ^f	X ^e			
Distensão abdominal		X			
Eructação		X			
Flatulência		X			
Doença do refluxo gastroesofágico		X			
Doença aguda da vesícula biliar		X			
Colelitíase			X		
Pancreatite aguda			X		
Colecistite ^d			X		
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração					
Fadiga		X			
Reação no local da injeção		X			
Dor no local da injeção			X		
Distúrbios do sistema imunitário					
Reação de hipersensibilidade		X			
Distúrbios metabólicos e nutricionais					
Redução do apetite ^a		X			
Redução de peso ^a			X		
Hipoglicemia em pacientes com diabetes tipo 2 ^b					
Hipoglicemia com secretagogos/insulina concomitante					
- Combinado com insulina basal, com ou sem metformina	X				
- Combinado com sulfonilureia, com ou sem metformina e/ou iSGLT-2 ^c	X				
Hipoglicemia sem secretagogos/insulina concomitante					
- Combinado com metformina e iSGLT2 ^c		X			

- Combinado com metformina			X		
Distúrbios do sistema servoso					
Tontura ^d		X			
Disgeusia			X		
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos					
Queda de cabelo ^d		X			
Distúrbios vasculares					
Hipotensão ^d		X			
Investigações					
Frequência cardíaca aumentada		X ^e	X ^f		
Amilase aumentada		X ^e	X ^f		
Lipase aumentada		X			
Calcitonina sérica aumentada			X		

^a Somente para a indicação diabetes *mellitus* tipo 2.

^b Hipoglicemia com glicose no sangue <54 mg/dL ou hipoglicemia grave.

^c Inibidor do cotransportador sódio-glicose 2.

^d Somente para a indicação controle crônico do peso.

^e Frequência reportada para a indicação diabetes *mellitus* tipo 2.

^f Frequência reportada para a indicação controle crônico do peso.

Distúrbio gastrointestinal: os eventos gastrointestinais foram na sua maioria de gravidade leve ou moderada. A incidência de náusea, vômito e diarreia foi maior durante o período de aumento de dose e diminuiu com o tempo (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Imunogenicidade: o perfil farmacocinético e a eficácia não foram impactados pelo desenvolvimento de anticorpos antidroga. Um maior número de pacientes tratados com MOUNJARO que desenvolveram anticorpos antitirzepatida apresentaram reações de hipersensibilidade ou reações no local da injeção, quando comparado àqueles que não desenvolveram esses anticorpos.

Diabetes *mellitus* tipo 2: em estudos clínicos de fase 3, aproximadamente 51,1% dos pacientes tratados com MOUNJARO desenvolveram anticorpos antidroga. Entre todos os pacientes tratados com MOUNJARO:

- 1,9% e 2,1% apresentaram anticorpos neutralizantes contra a atividade de MOUNJARO sobre os receptores de GIP e GLP-1, respectivamente;
- 0,9% e 0,4% apresentaram anticorpos neutralizantes contra GIP e GLP-1 naturais, respectivamente.

Controle crônico do peso: em estudos clínicos de fase 3, aproximadamente 64,5% dos pacientes tratados com MOUNJARO desenvolveram anticorpos antidroga. Entre todos os pacientes tratados com MOUNJARO:

- 2,8% e 2,7% apresentaram anticorpos neutralizantes contra a atividade de MOUNJARO sobre os receptores de GIP e GLP-1, respectivamente;

- 0,8% e 0,1% apresentaram anticorpos neutralizantes contra GIP e GLP-1 naturais, respectivamente.

Sinais vitais

Diabetes mellitus tipo 2: nos estudos de fase 3 controlados por placebo, o tratamento de pacientes adultos com todas as doses de MOUNJARO resultou em uma redução média na pressão arterial sistólica e diastólica de 6 a 9 mmHg e 3 a 4 mmHg, respectivamente. Houve uma redução média na pressão arterial sistólica e diastólica de 2 mmHg cada, em pacientes tratados com placebo.

O tratamento com todas as doses de MOUNJARO resultou em um aumento médio na frequência cardíaca de 2 a 4 batimentos por minuto (bpm). Houve um aumento médio na frequência cardíaca de 1 bpm em pacientes tratados com placebo.

Controle crônico do peso: nos estudos de fase 3 controlados por placebo, o tratamento com todas as doses de MOUNJARO resultou em uma redução média na pressão arterial sistólica e diastólica de 7 a 8 mmHg e 4 a 5 mmHg, respectivamente. Houve uma redução média na pressão arterial sistólica e diastólica de 1 mmHg cada, em pacientes tratados com placebo.

O tratamento com doses de MOUNJARO resultou em um aumento médio na frequência cardíaca de 1 a 3 batimentos por minuto (bpm). Não houve aumento médio na frequência cardíaca em pacientes tratados com placebo.

Enzimas pancreáticas

Diabetes mellitus tipo 2: nos estudos de fase 3 controlados por placebo, o tratamento de pacientes adultos com MOUNJARO resultou em um aumento médio das enzimas pancreáticas amilase e lipase em relação ao período basal de 33% a 38% e 31% a 42% em todas as doses, respectivamente.

Controle crônico do peso: nos estudos de fase 3 controlados por placebo, o tratamento com MOUNJARO resultou em um aumento médio das enzimas pancreáticas amilase e lipase em relação ao período basal de 20% a 25% e 28% a 35% em todas as doses, respectivamente.

Dados pós-comercialização

As seguintes reações adversas ao medicamento são baseadas em relatos pós-comercialização de MOUNJARO.

Distúrbios do sistema nervoso

Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): disestesia.

Distúrbios do sistema imunitário

Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): reação anafilática e angioedema.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdosagem, o tratamento de suporte adequado deverá ser iniciado conforme os sinais e sintomas clínicos do paciente. Um período de observação e tratamento para esses sintomas poderá ser necessário, levando em conta a meia-vida de MOUNJARO (aproximadamente 5 dias).
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1260.0202

Produzido por:

Eli Lilly and Company – Indianápolis – EUA

ou

Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG – Ravensburg – Alemanha

Importado e Registrado por:

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Av. Morumbi, 8264 – São Paulo, SP

CNPJ 43.940.618/0001-44

Lilly SAC 0800 701 0444

sac_brasil@lilly.com

www.lilly.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO - COM RETENÇÃO DA RECEITA.



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/05/2025	0658629/25-5	Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/11/2021	4712554/21-3	Registro de Medicamento Novo	25/09/2023	Inclusão inicial do texto de bula	VPS	Embalagem contendo 4 canetas com 0,5 mL de solução injetável contendo 2,5 mg, 5 mg, 7,5mg, 10 mg, 12,5 mg ou 15 mg de tirzepatida.
			24/09/2024	1311616/24-1	CBRES – Resposta a Ofícios	24/09/2024			
			21/11/2024	1594509/24-7	CBRES – Resposta a Ofícios	21/11/2024			
11/06/2025	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/09/2023	1029212/23-8	Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	09/06/2025	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	Embalagem contendo 4 canetas com 0,5 mL de solução injetável contendo 2,5 mg, 5 mg, 7,5mg, 10 mg, 12,5 mg ou 15 mg de tirzepatida.

Instruções de Uso

MOUNJARO®

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Solução Injetável

2,5 mg/0,5 mL, 5 mg/0,5 mL, 7,5 mg/0,5 mL,
10 mg/0,5 mL, 12,5 mg/0,5 mL, 15 mg/0,5 mL

INSTRUÇÕES DE USO

MOUNJARO® tirzepatida

Caneta aplicadora de uso único de 2,5 mg/0,5 mL

Caneta aplicadora de uso único de 5 mg/0,5 mL

Caneta aplicadora de uso único de 7,5 mg/0,5 mL

Caneta aplicadora de uso único de 10 mg/0,5 mL

Caneta aplicadora de uso único de 12,5 mg/0,5 mL

Caneta aplicadora de uso único de 15 mg/0,5 mL

Uso semanal



Informações importantes que você precisa saber antes de aplicar MOUNJARO

Leia estas Instruções de Uso e a Bula ao Paciente antes de utilizar a sua Caneta Aplicadora MOUNJARO e toda vez que adquirir uma nova. Pode haver informações novas. Estas informações não substituem a conversa com seu médico sobre a sua condição médica ou o seu tratamento.

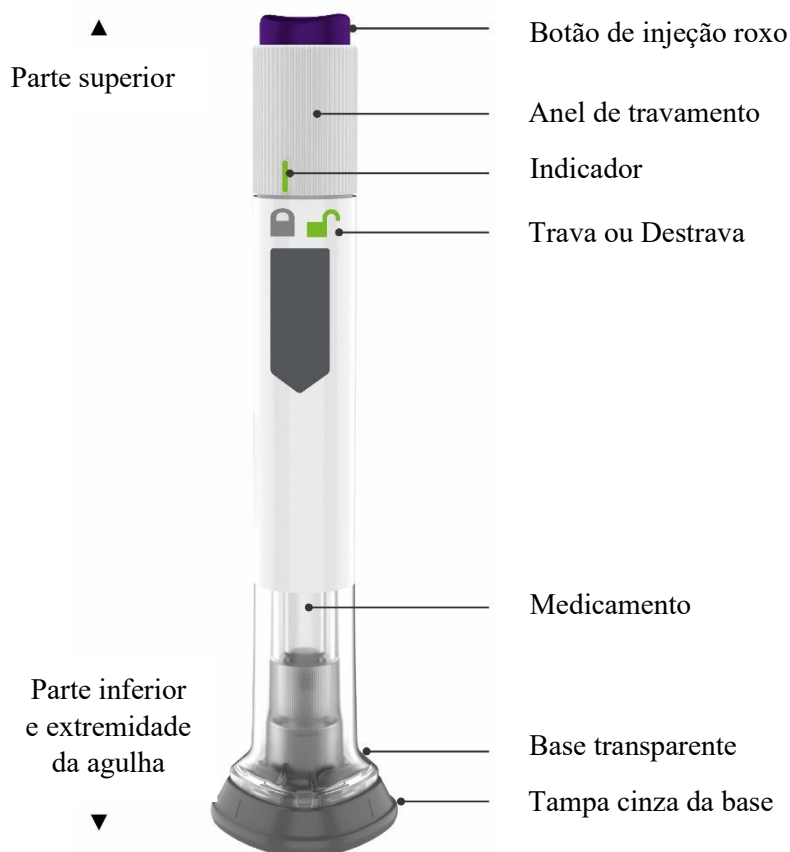
Fale com seu médico sobre como aplicar MOUNJARO do modo correto.

- MOUNJARO é uma caneta aplicadora de uso único.
- MOUNJARO é utilizado 1 vez por semana.
- Injete somente sob a pele (via subcutânea).
- Você ou outra pessoa podem injetar o medicamento na sua barriga (abdome) ou coxa.
- Outra pessoa pode aplicar a sua injeção na parte posterior do seu braço.

Armazenamento e manuseio

- Armazene sua Caneta aplicadora (Caneta) na geladeira entre 2°C e 8°C.
- Você pode armazenar sua Caneta a temperatura ambiente abaixo de 30°C por até 21 dias no total.
- **Não** congele sua Caneta. Em caso de congelamento da Caneta, descarte a Caneta e utilize uma Caneta nova.
- Armazene sua Caneta na embalagem original para proteger a Caneta da luz.
- A Caneta possui partes de vidro. Tenha cuidado ao manuseá-la. Caso derrube a Caneta sobre uma superfície dura, **não** a utilize. Use uma Caneta nova para sua injeção.
- Mantenha sua Caneta MOUNJARO fora do alcance das crianças.

Guia das partes



Preparando para injetar MOUNJARO

Retire a Caneta da geladeira.

Não retire a tampa cinza da base até que você esteja pronto para aplicar a injeção.

Verifique o rótulo da Caneta para confirmar que você está com o medicamento e a dose certa e que não esteja expirado.

Inspecione a Caneta para confirmar que ela não está danificada.

Tenha certeza que o medicamento:

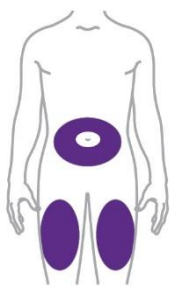
- não está congelado
- é incolor a levemente amarelo
- não está turvo
- não apresenta partículas

Lave suas mãos.

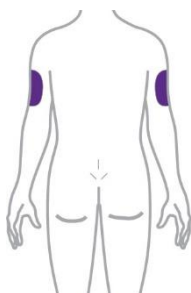
Escolha seu local de injeção

Seu médico pode ajudá-lo a escolher o local de injeção que é melhor para você.



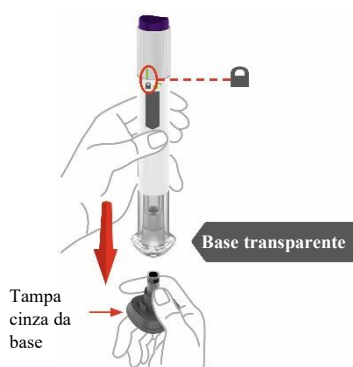


Você ou outra pessoa podem injetar o medicamento na sua barriga (abdome) ou coxa.



Outra pessoa deve aplicar sua injeção na parte posterior do seu braço. Mude (alterne) seu local de injeção a cada semana. Você poderá usar a mesma região do seu corpo, mas certifique-se de escolher um local de injeção diferente nessa região.

Passo 1 **Puxe para fora a tampa cinza da base**



Certifique-se de que a Caneta esteja **Travada**.

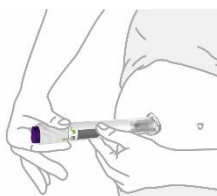
Não destrave a Caneta antes de posicionar a base transparente sobre a sua pele e estar pronto para aplicar a injeção.

Puxe a tampa cinza da base para fora em linha reta e descarte-a em seu lixo doméstico.

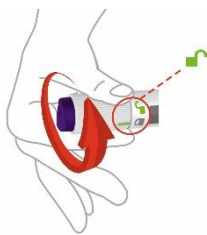
Não coloque a tampa cinza de volta à base – isso pode danificar a agulha.

Não toque a agulha.

Passo 2 **Posicione a Base Transparente na pele, depois Destrave**



Posicione a base transparente de forma plana contra a sua pele no local da injeção.



Destrave girando o anel de travamento.

Passo
3

Pressione e Segure por até 10 segundos



Pressione e Segure o botão de injeção roxo.

Ouçã para o:

- Primeiro clique = injeção iniciada
- Segundo clique = injeção concluída



Êmbolo
cinza

Você saberá que a sua injeção está concluída quando o êmbolo cinza estiver visível.

Após sua injeção, coloque a Caneta usada em um recipiente para materiais perfurocortantes.

Descarte da sua Caneta usada

- Coloque sua Caneta usada em um recipiente para descarte de materiais perfurocortantes imediatamente após o uso. **Não** jogue (descarte) Canetas em seu lixo doméstico.
- Caso não tenha um recipiente para descarte de materiais perfurocortantes, você poderá usar um recipiente de uso doméstico que:
 - seja feito de um plástico resistente;
 - possa ser fechado com uma tampa bem ajustada e resistente a perfurações, que impeça a saída de materiais perfurocortantes;
 - fique em posição vertical e estável durante o uso;
 - seja à prova de vazamentos;
 - e seja devidamente rotulada para advertir sobre os resíduos perigosos no interior do recipiente.
- Quando seu recipiente para descarte de materiais perfurocortantes estiver quase cheio, você terá de seguir as diretrizes da sua comunidade para o modo correto de descartar o seu recipiente para descarte de materiais perfurocortantes. Pode haver leis locais sobre como você deverá descartar agulhas e seringas usadas.
- **Não** recicle seu recipiente para descarte de materiais perfurocortantes usado.



Perguntas frequentes

O que devo fazer se vir bolhas de ar em minha Caneta?

Bolhas de ar são normais.

O que devo fazer se minha Caneta não estiver a temperatura ambiente?

Não é necessário aquecer a Caneta até a temperatura ambiente.

O que acontece se eu destravar a Caneta e pressionar o botão de injeção roxo antes de retirar a tampa cinza da base?

Não retire a tampa cinza da base. Descarte a Caneta e pegue uma Caneta nova.

O que devo fazer se houver uma gota de líquido na ponta da agulha quando eu retirar a tampa cinza da base?

Uma gota de líquido na ponta da agulha é normal. **Não** toque a agulha.

Preciso segurar o botão de injeção para baixo até que a injeção seja concluída?

Isso não é necessário, mas pode ajudá-lo a manter a Caneta firme contra sua pele.

Escutei mais de 2 cliques durante minha injeção—2 cliques altos e 1 clique baixo. Recebi minha injeção completa?

Algumas pessoas podem ouvir um clique baixo imediatamente antes do segundo clique alto. Esse é o funcionamento normal da Caneta. **Não** retire a Caneta da sua pele até escutar o segundo clique alto.

Não sei se minha Caneta funcionou corretamente.



Verifique se você recebeu sua dose. Sua dose foi administrada corretamente se o êmbolo cinza estiver visível. Consulte também o **Passo 3** das instruções.

Caso não veja o êmbolo cinza, entre em contato com o Lilly SAC 0800 701 0444 para mais instruções. Até lá, armazene sua Caneta de modo seguro para evitar acidentes com a agulha.

O que devo fazer se houver uma gota de líquido ou sangue na minha pele após minha injeção?

Isso é normal. Pressione uma bola de algodão ou gaze sobre o local da injeção. **Não** esfregue o local da injeção.

Outras informações

- Caso tenha problemas de visão, **não** use sua Caneta sem a ajuda de uma pessoa treinada para usar a Caneta aplicadora MOUNJARO.

Onde obter mais informações

- Em caso de dúvidas ou problemas com sua Caneta aplicadora MOUNJARO, entre em contato com a Lilly pelo Lilly SAC 0800 701 0444 ou ligue para o seu médico.
- Para mais informações sobre a Caneta aplicadora MOUNJARO, visite nosso website www.lilly.com.br.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1260.0202

Produzido por:

Eli Lilly and Company – Indianápolis – EUA

ou

Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG – Ravensburg – Alemanha

Importado e Registrado por:

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Av. Morumbi, 8264 - São Paulo, SP

CNPJ 43.940.618/0001-44

MOUNJARO é uma marca registrada da Eli Lilly and Company.

Copyright© 2024, Eli Lilly and Company. Todos os direitos reservados.

A Caneta aplicadora MOUNJARO cumpre os requerimentos vigentes de exatidão de dose e funcionais da ISO 11608-1 e 11608-5.

Lilly SAC 0800 701 0444

sac_brasil@lilly.com

www.lilly.com.br