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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mounjaro® 2,5 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche
Mounjaro® 5 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche
Mounjaro® 10 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche
Mounjaro® 2,5 mg/Dosis KwikPen® Injektionslösung in einem Fertigpen
Mounjaro® 5 mg/Dosis KwikPen® Injektionslösung in einem Fertigpen
Mounjaro® 7,5 mg/Dosis KwikPen® Injektionslösung in einem Fertigpen
Mounjaro® 10 mg/Dosis KwikPen® Injektionslösung in einem Fertigpen
Mounjaro® 12,5 mg/Dosis KwikPen® Injektionslösung in einem Fertigpen
Mounjaro® 15 mg/Dosis KwikPen® Injektionslösung in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Durchstechflasche, Einzeldosis

Mounjaro® 2,5 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche
Jede Durchstechflasche enthält 2,5 mg Tirzepatid in 0,5 ml Lösung (5 mg/ml).

Mounjaro® 5 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche
Jede Durchstechflasche enthält 5 mg Tirzepatid in 0,5 ml Lösung (10 mg/ml).

Mounjaro® 10 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche
Jede Durchstechflasche enthält 10 mg Tirzepatid in 0,5 ml Lösung (20 mg/ml).

Fertigpen (KwikPen®), Mehrfachdosis

Mounjaro® 2,5 mg/Dosis KwikPen® Injektionslösung in einem Fertigpen
Jede Dosis enthält 2,5 mg Tirzepatid in 0,6 ml Lösung. Jeder Mehrfachdosis-Fertigpen enthält 10 mg Tirzepatid in 2,4 ml (4,17 mg/ml). Jeder Pen gibt 4 Dosen zu je 2,5 mg ab.

Mounjaro® 5 mg/Dosis KwikPen® Injektionslösung in einem Fertigpen
Jede Dosis enthält 5 mg Tirzepatid in 0,6 ml Lösung. Jeder Mehrfachdosis-Fertigpen enthält 20 mg Tirzepatid in 2,4 ml (8,33 mg/ml). Jeder Pen gibt 4 Dosen zu je 5 mg ab.

Mounjaro® 7,5 mg/Dosis KwikPen® Injektionslösung in einem Fertigpen
Jede Dosis enthält 7,5 mg Tirzepatid in 0,6 ml Lösung. Jeder Mehrfachdosis-Fertigpen enthält 30 mg Tirzepatid in 2,4 ml (12,5 mg/ml). Jeder Pen gibt 4 Dosen zu je 7,5 mg ab.

Mounjaro® 10 mg/Dosis KwikPen® Injektionslösung in einem Fertigpen
Jede Dosis enthält 10 mg Tirzepatid in 0,6 ml Lösung. Jeder Mehrfachdosis-Fertigpen enthält 40 mg Tirzepatid in 2,4 ml (16,7 mg/ml). Jeder Pen gibt 4 Dosen zu je 10 mg ab.

Mounjaro® 12,5 mg/Dosis KwikPen® Injektionslösung in einem Fertigpen
Jede Dosis enthält 12,5 mg Tirzepatid in 0,6 ml Lösung. Jeder Mehrfachdosis-Fertigpen enthält 50 mg Tirzepatid in 2,4 ml (20,8 mg/ml). Jeder Pen gibt 4 Dosen zu je 12,5 mg ab.

Mounjaro® 15 mg/Dosis KwikPen® Injektionslösung in einem Fertigpen
Jede Dosis enthält 15 mg Tirzepatid in 0,6 ml Lösung. Jeder Mehrfachdosis-Fertigpen enthält 60 mg Tirzepatid in 2,4 ml (25 mg/ml). Jeder Pen gibt 4 Dosen zu je 15 mg ab.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Klare, farblose bis leicht gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Typ-2-Diabetes mellitus

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

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

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

Gewichtsmanagement

Mounjaro® ist angezeigt als Ergänzung zu einer kalorienreduzierten Diät und erhöhter körperlicher Aktivität zum Gewichtsmanagement, einschließlich Gewichtsabnahme und Gewichtserhaltung, bei Erwachsenen mit einem Ausgangs-Body-Mass-Index (BMI) von

- ≥ 30 kg/m^2 (Adipositas) oder
- ≥ 27 kg/m^2 bis < 30 kg/m^2 (Übergewicht) bei Vorliegen mindestens einer gewichtsbedingten Begleiterkrankung (z. B. Hypertonie, Dyslipidämie, obstruktive Schlafapnoe, Herz-Kreislauf-Erkrankung, Prädiabetes oder Typ-2-Diabetes mellitus).

Studienergebnisse hinsichtlich obstruktiver Schlafapnoe (OSA) sind in Abschnitt 5.1 zu finden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 5 mg, 10 mg oder 15 mg.

Die Höchstdosis beträgt 15 mg einmal wöchentlich.

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

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

Versäumte Dosis

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

Änderung des Dosierungsplans

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen, Geschlecht, Herkunft, ethnische Zugehörigkeit oder Körpergewicht
Es ist keine Dosisanpassung aufgrund von Alter, Geschlecht, Herkunft, ethnischer Zugehörigkeit oder Körpergewicht notwendig (siehe Abschnitt 5.1 und 5.2). Für Patienten im Alter von ≥ 85 Jahren liegen nur sehr begrenzte Daten vor.

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

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

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

Art der Anwendung

Mounjaro® wird subkutan in Bauch, Oberschenkel oder Oberarm injiziert.

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

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

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

Durchstechflasche

Patienten und ihre Betreuer sollten vor der Anwendung von Mounjaro zur subkutanen Injektionstechnik geschult werden.

Für weitere Informationen vor der Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Akute Pankreatitis

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

Bei mit Tirzepatid behandelten Patienten wurde von akuter Pankreatitis berichtet.

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

Hypoglykämie

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

Gastrointestinale Wirkungen

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

Schwere gastrointestinale Erkrankungen

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

Diabetische Retinopathie

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

Aspiration in Verbindung mit Vollnarkose oder tiefer Sedierung

Bei Patienten, die GLP-1-Rezeptor-Agonisten erhielten und sich einer Vollnarkose oder einer tiefen Sedierung unterzogen, wurden Fälle von Aspirationspneumonie berichtet. Daher sollte das erhöhte Risiko von verbliebenen Resten von Mageninhalt aufgrund einer verzögerten Magenentleerung (siehe Abschnitt 4.8) bedacht werden vor der Durchführung von Eingriffen mit Vollnarkose oder tiefer Sedierung.

Natriumgehalt

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

Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält 5,4 mg Benzylalkohol in jeder Dosis von 0,6 ml Mounjaro® KwikPen®.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Paracetamol

Nach einer Tirzepatid-Einzeldosis von 5 mg war die maximale Plasma-Konzentration (C_{max}) von Paracetamol um 50 % reduziert und die mediane t_{max} um 1 Stunde verzögert. Die Wirkung von Tirzepatid auf die orale Resorption von Paracetamol ist dosis- und zeitabhängig. Bei niedrigen Dosen (0,5 und 1,5 mg) gab es nur eine geringfügige Veränderung der Paracetamol-Exposition. Nach vier aufeinanderfolgenden wöchentlichen Dosen von Tirzepatid (5/5/8/10 mg) wurde keine Wirkung auf die C_{max} und t_{max} von Paracetamol beobachtet. Die Gesamtexposition (AUC) wurde nicht beeinflusst. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Tirzepatid ist keine Dosisanpassung von Paracetamol erforderlich.

Orale Kontrazeptiva

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter wird bei Behandlung mit Tirzepatid empfohlen zu verhüten.

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Tirzepatid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Tirzepatid wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeptiva anwenden, nicht empfohlen. Wenn eine Patientin schwanger werden möchte oder es zu einer Schwangerschaft kommt, sollte Tirzepatid abgesetzt werden. Tirzepatid sollte aufgrund der langen Halbwertszeit mindestens 1 Monat vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In 12 abgeschlossenen Phase-3-Studien wurden 8 158 Patienten Tirzepatid allein oder in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln ausgesetzt. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Störungen, die meist leicht oder mäßig waren. Die Inzidenz von Übelkeit, Durchfall und Erbrechen war in der Phase der Dosiseskalation höher und nahm im Laufe der Zeit ab (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen mit Tirzepatid wurden in mehreren T2DM Placebo-kontrollierten Studien berichtet, manchmal schwerwiegend (z. B. Urtikaria und Ekzem); Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei 3,2 % der mit Tirzepatid behandelten Patienten im Vergleich zu 1,7 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Über Fälle von anaphylaktischen Reaktionen und Angioödemen wurde bei der Anwendung des vermarkteten Tirzepatids selten berichtet.

Überempfindlichkeitsreaktionen mit Tirzepatid wurden in einem Pool von 3 Placebo-kontrollierten Studien zum Gewichtsmanagement und in einem Pool von 2 Placebo-kontrollierten Studien zur OSA berichtet, manchmal schwerwiegend (z. B. Hautausschlag und Dermatitis); Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei 3,0 – 5,0 % der mit Tirzepatid behandelten Patienten im Vergleich zu 2,1 – 3,8 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Hypoglykämie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus

Typ-2-Diabetes-Studien

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

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

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

Studie zum Gewichtsmanagement

In einer Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie zum Gewichtsmanagement bei Patienten mit T2DM wurde bei 4,2 % der mit Tirzepatid behandelten Patienten im Vergleich zu 1,3 % der mit Placebo behandelten Patienten eine Hypoglykämie berichtet (Blutzucker < 3,0 mmol/l (< 54 mg/dl)). In dieser Studie hatten Patienten, die Tirzepatid in Kombination mit einem Wirkstoff anwendeten, der die Insulin-Sekretion anregt (z. B. Sulfonylharnstoff), eine höhere Inzidenz von Hypoglykämie (10,3 %) im Vergleich zu mit Tirzepatid behandelten Patienten, die keinen Sulfonylharnstoff einnahmen (2,1 %). Es wurden keine schweren Hypoglykämien berichtet.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

In den T2DM Placebo-kontrollierten Phase-3-Studien waren gastrointestinale Störungen

Tabelle 1. Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen		Anaphylaktische Reaktion[#], Angioödem[#]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie[1*] bei Anwendung mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin	Hypoglykämie[1*] bei Anwendung mit Metformin und SGLT2-Inhibitoren, verminderter Appetit[1]	Hypoglykämie[1*] bei Anwendung mit Metformin, Gewichtsverlust[1]	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel[2]	Dysgeusie, Dysästhesie	
Gefäßerkrankungen		Hypotonie[2]		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen[3], Abdominalschmerz[3], Obstipation[3]	Dyspepsie, Blähungen, Aufstoßen, Flatulenz, gastroösophageale Refluxkrankheit	Cholelithiasis, Cholezystitis, akute Pankreatitis, verzögerte Magenentleerung	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Haarausfall[2]		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fatigue[†], Reaktionen an der Injektionsstelle	Schmerzen an der Injektionsstelle	
Untersuchungen		erhöhte Herzfrequenz, erhöhte Lipase- und Amylasewerte, erhöhter Calcitoninwert[4]		

[#] Über Berichte nach Markteinführung
[*] Hypoglykämie wird unten definiert.
[†] Fatigue umfasst die Begriffe Müdigkeit, Asthenie, Unwohlsein und Lethargie.
[1] Nebenwirkung, die nur auf die Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) zutrifft.
[2] Nebenwirkung, die hauptsächlich auf Patienten mit Übergewicht oder Adipositas mit oder ohne T2DM zutrifft.
[3] Die Häufigkeit war in Studien zum Gewichtsmanagement und zur OSA sehr häufig und in T2DM-Studien häufig.
[4] Die Häufigkeit war in Studien zum Gewichtsmanagement häufig und in T2DM- und OSA-Studien gelegentlich.

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

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

In einer Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie zum Gewichtsmanagement mit Patienten ohne T2DM traten gastrointestinale Störungen unter Tirzepatid 5 mg (55,6 %), 10 mg (60,8 %) und 15 mg (59,2 %) im Vergleich zu Placebo (30,3 %) häufiger auf. Übelkeit trat bei 24,6 %, 33,3 % und 31,0 % versus 9,5 % und Diarrhoe bei 18,7 %, 21,2 % und 23,0 % versus 7,3 % % unter Tirzepatid 5 mg, 10 mg bzw. 15 mg im Vergleich zu Placebo auf. Der Schweregrad gastrointestinaler Nebenwirkungen war überwiegend leicht (60,8 %) oder mäßig (34,6 %). Das Auftreten von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe war in der Phase der Dosiseskalation höher und nahm im Laufe der Zeit ab.

Im Vergleich zur Placebogruppe (0,5 %) brachen mehr Patienten die Behandlung in den Gruppen mit Tirzepatid 5 mg (1,9 %), 10 mg (4,4 %) und 15 mg (4,1 %) aufgrund von gastrointestinalen Ereignissen dauerhaft ab.

Gallenblasen-bezogene Ereignisse

In einem Pool von 3 Placebo-kontrollierten Phase-3-Studien zum Gewichtsmanagement lag die Gesamtinzidenz einer Cholezystitis und einer akuten Cholezystitis bei 0,6 % bzw. 0,2 % für die mit Tirzepatid bzw. Placebo behandelten Patienten.

In einem Pool von 3 Placebo-kontrollierten Phase-3-Studien zum Gewichtsmanagement und in einem Pool von 2 Placebo-kontrollierten Phase-3-Studien zur OSA wurde bei bis zu 2,0 % der mit Tirzepatid behandelten Patienten und bei bis zu 1,6 % der mit Placebo behandelten Patienten eine akute Gallenblasenerkrankung berichtet.

In den Phase-3-Studien zum Gewichtsmanagement waren akute Gallenblasen-Ereignisse positiv mit einer Gewichtsreduktion assoziiert.

Immunogenität

Es gab keine Hinweise auf ein verändertes pharmakokinetisches Profil oder einen Einfluss auf die Wirksamkeit von Tirzepatid im Zusammenhang mit der Entwicklung von Anti-Arzneimittel-Antikörpern (ADA) oder neutralisierenden Antikörpern.

5 025 mit Tirzepatid behandelte Patienten in den T2DM klinischen Studien der Phase 3 wurden auf ADA untersucht. Davon entwickelten 51,1 % behandlungsbedingte ADA während des Behandlungszeitraums. Bei 38,3 % der betrachteten Patienten waren die behandlungsbedingten ADA persistent (das heißt, dass behandlungsbedingte ADA über einen Zeitraum von mindestens 16 Wochen nachweisbar sind). 1,9 % bzw. 2,1 % hatten neutralisierende Antikörper gegen die Aktivität von Tirzepatid an den Rezeptoren für glukoseabhängiges insulinotropes Polypeptid (GIP) bzw. Glucagon-like Peptid-1 (GLP-1). 0,9 % bzw. 0,4 % hatten neutralisierende Antikörper gegen natives GIP bzw. natives GLP-1.

3 710 mit Tirzepatid behandelte Patienten wurden in den 4 Phase-3-Studien zum Gewichtsmanagement und in den 2 Phase-3-Studien zur OSA auf ADA untersucht. Davon entwickelten 60,6 – 65,1 % behandlungsbedingte ADA während des Behandlungszeitraums. Bei 46,5 – 51,3 % der betrachteten Patienten waren die behandlungsbedingten ADA persistent. Bis zu 2,3 % bzw. 2,3 % hatten neutralisierende Antikörper gegen die Aktivität von Tirzepatid an den Rezeptoren für GIP bzw. GLP-1. Bis zu 0,7 % bzw. 0,1 % hatten neutralisierende Antikörper gegen natives GIP bzw. natives GLP-1.

Herzfrequenz

In den T2DM Placebo-kontrollierten Phase-3-Studien führte die Behandlung mit Tirzepatid zu einem mittleren maximalen Anstieg der Herzfrequenz von 3 bis 5 Schlägen pro Minute. Der mittlere maximale Anstieg der Herzfrequenz bei mit Placebo behandelten Patienten betrug 1 Schlag pro Minute.

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

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

In 3 Placebo-kontrollierten Phase-3-Studien zum Gewichtsmanagement führte die Behandlung mit Tirzepatid zu einem mittleren Anstieg der Herzfrequenz um 3 Schläge pro Minute. Es gab keinen mittleren Anstieg der Herzfrequenz bei den mit Placebo behandelten Patienten.

In einer Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie zum Gewichtsmanagement bei Patienten ohne T2DM betrug der prozentuale Anteil von Patienten, die eine Änderung der Ausgangsherzfrequenz von > 20 bpm bei 2 oder mehr aufeinanderfolgenden Besuchen aufwiesen 2,4 %, 4,9 % bzw. 6,3 % für Tirzepatid 5 mg, 10 mg bzw. 15 mg, verglichen mit 1,2 % für Placebo. Unter Tirzepatid bzw. Placebo wurden geringfügige mittlere Verlängerungen des PR-Intervalls beobachtet (mittlere Verlängerung von 0,3 bis 1,4 ms bzw. von 0,5 ms). Zwischen Tirzepatid 5 mg, 10 mg, 15 mg bzw. Placebo (3,7 %, 3,3 %, 3,3 % bzw. 3,6 %) wurde kein Unterschied in Bezug auf Arrhythmie und behandlungsbedingte Erregungsleitungsstörungen beobachtet.

Reaktionen an der Injektionsstelle

In den T2DM Placebo-kontrollierten Phase-3-Studien waren die Reaktionen an der Injektionsstelle bei Tirzepatid (3,2 %) im Vergleich zum Placebo (0,4 %) erhöht.

In 3 Placebo-kontrollierten Phase-3-Studien zum Gewichtsmanagement und in 2 Placebo-kontrollierten Phase-3-Studien zur OSA waren die Reaktionen an der Injektionsstelle bei Tirzepatid (8,0 – 8,6 %) im Vergleich zu Placebo (1,8 – 2,6 %) erhöht.

Insgesamt waren in Phase-3-Studien die häufigsten Anzeichen und Symptome von Reaktionen an der Injektionsstelle Erythem und Juckreiz. Der maximale Schweregrad der Reaktionen an der Injektionsstelle bei den Patienten war leicht (91 %) oder mäßig (9 %). Keine Reaktionen an der Injektionsstelle waren schwerwiegend.

Pankreasenzyme

In den T2DM Placebo-kontrollierten Phase-3-Studien führte die Behandlung mit Tirzepatid gegenüber dem Ausganswert zu einem mittleren Anstieg der Pankreasamylase von 33 % bis 38 % und der Lipase von 31 % bis 42 %. Bei den mit Placebo behandelten Patienten stieg die Amylase im Vergleich zum Ausgangswert um 4 %, und bei der Lipase wurden keine Veränderungen beobachtet.

In 3 Placebo-kontrollierten Phase-3-Studien zum Gewichtsmanagement und in 2 Placebo-kontrollierten Phase-3-Studien zur OSA führte die Behandlung mit Tirzepatid gegenüber dem Ausgangswert zu einem mittleren Anstieg der Pankreas-Amylase um 23 – 24,6 % und der Lipase um 34 – 39 %. Bei mit Placebo behandelten Patienten stieg die Amylase im Vergleich zum Ausgangswert um 0,7 – 1,8 % und die Lipase um 3,5 – 5,7 %.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,
Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn,
Website: http://www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, exkl. Insuline, ATC-Code: A10BX16

Wirkmechanismus

Tirzepatid ist ein lang wirkender GIP- und GLP-1-Rezeptor-Agonist, der hochselektiv für humane GIP- und GLP-1-Rezeptoren ist. Tirzepatid hat eine hohe Affinität sowohl zu den GIP- als auch zu den GLP-1-Rezeptoren. Die Aktivität von Tirzepatid auf den GIP-Rezeptor ähnelt der des nativen GIP-Hormons. Die Aktivität von Tirzepatid am GLP-1-Rezeptor ist im Vergleich zum nativen GLP-1-Hormon geringer. Beide Rezeptoren sind auf den endokrinen α- und β-Zellen der Bauchspeicheldrüse, sowie in Herz, Gefäßen, Immunzellen (Leukozyten), Darm und Niere vorhanden. GIP-Rezeptoren sind auch auf Adipozyten zu finden.

Darüber hinaus werden sowohl GIP- als auch GLP-1-Rezeptoren in den Bereichen des Gehirns exprimiert, die für die Appetitregulierung wichtig sind. Tierstudien zeigen, dass Tirzepatid sich in Neuronen in Gehirnregionen, die an der Regulierung des Appetits und der Nahrungsaufnahme beteiligt sind, anreichert und diese aktiviert. Tierstudien zeigen, dass Tirzepatid den Fettstoffwechsel über den GIP-Rezeptor modulieren kann. In menschlichen Adipozyten, die in vitro kultiviert wurden, wirkt Tirzepatid an GIP-Rezeptoren, um die Glukoseaufnahme zu regulieren sowie die Lipidaufnahme und Lipolyse zu modulieren.

Kontrolle des Blutzuckerspiegels

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

Appetitregulierung und Energiestoffwechsel

Tirzepatid senkt das Körpergewicht und die Körperfettmasse. Die Reduktion des Körpergewichts ist hauptsächlich auf die reduzierte Fettmasse zurückzuführen. Die mit der Reduzierung des Körpergewichts und der Körperfettmasse verbundenen Mechanismen beinhalten eine verringerte Nahrungsaufnahme durch die Regulierung des Appetits. Klinische Studien zeigen, dass Tirzepatid die Energieaufnahme und den Appetit reduziert, indem es das Sättigungsgefühl steigert und das Hungergefühl verringert. Tirzepatid reduziert auch die Intensität von Heißhungerattacken und Vorlieben für zucker- und fettreiche Lebensmittel. Tirzepatid moduliert den Fettstoffwechsel.

Pharmakodynamische Wirkungen

Insulinausschüttung

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

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

Insulinempfindlichkeit

Tirzepatid verbessert die Insulinsensitivität.

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

Tirzepatid senkt das Körpergewicht bei Patienten mit Adipositas und Übergewicht, und bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (unabhängig vom Körpergewicht), was zu einer Verbesserung der Insulinempfindlichkeit beitragen kann.

Glucagon-Konzentration

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

Magenentleerung

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Typ-2-Diabetes mellitus

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tirzepatid wurde in fünf globalen randomisierten, kontrollierten Phase-3-Studien (SURPASS-1 – 5) untersucht, in denen die glykämische Kontrolle als primäres Ziel bewertet wurde. In den Studien wurden 6 263 Patienten mit Typ-2-Diabetes behandelt (davon 4 199 mit Tirzepatid). Zu den sekundären Zielen gehörten Körpergewicht, prozentualer Anteil der Patienten, die ihre Gewichtsreduktionsziele erreichten, Nüchtern-Serum-Glukose (FSG) und der prozentuale Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Zielwert erreichten. In allen fünf Phase-3-Studien wurden Tirzepatid 5 mg, 10 mg und 15 mg untersucht. Alle Patienten, die mit Tirzepatid behandelt wurden, begannen mit 2,5 mg für 4 Wochen. Danach wurde die Tirzepatid-Dosis alle 4 Wochen um 2,5 mg erhöht, bis die Patienten die ihnen zugewiesene Dosis erreicht hatten.

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

SURPASS-1 – Monotherapie

In einer 40-wöchigen doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurden 478 Patienten mit einer durch Diät und körperlicher Betätigung unzureichenden Blutzuckerkontrolle auf Tirzepatid 5 mg, 10 mg oder 15 mg einmal wöchentlich oder Placebo randomisiert. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 54 Jahren, 52 % waren Männer. Bei Studienbeginn hatten die Patienten eine durchschnittliche Diabetesdauer von 5 Jahren und einen durchschnittlichen BMI von 32 kg/m^2.

Siehe Tabelle 2 und Abbildung 1 auf Seite 6

SURPASS-2 – Kombinationstherapie mit Metformin

In einer 40 wöchigen aktiv-kontrollierten Open-Label-Studie (doppelblind in Bezug auf die Tirzepatid-Dosierung) wurden 1 879 Patienten randomisiert auf Tirzepatid 5 mg, 10 mg oder 15 mg einmal wöchentlich oder Semaglutid 1 mg einmal wöchentlich, jeweils in Kombination mit Metformin. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 57 Jahren und 47 % waren Männer. Bei Studienbeginn hatten die Patienten eine durchschnittliche Diabetesdauer von 9 Jahren und einen durchschnittlichen BMI von 34 kg/m^2.

Siehe Tabelle 3 und Abbildung 2 auf Seite 7

SURPASS-3 – Kombinationstherapie mit Metformin, mit oder ohne SGLT2i

In einer 52-wöchigen aktiv-kontrollierten Open-Label-Studie wurden 1 444 Patienten auf Tirzepatid 5 mg, 10 mg oder 15 mg einmal wöchentlich oder titriertem Insulin degludec randomisiert, jeweils in Kombination mit Metformin und mit oder ohne SGLT2i. 32 % der Patienten nahmen zu Studienbeginn SGLT2i ein. Zu Studienbeginn hatten die Patienten eine durchschnittliche Diabetesdauer von 8 Jahren, einen durchschnittlichen BMI von 34 kg/m^2, ein Durchschnittsalter von 57 Jahren und 56 % waren Männer.

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

Siehe Tabelle 4 und Abbildung 3 auf Seite 8

Kontinuierliche Glukoseüberwachung (CGM)

Eine Untergruppe von Patienten (N = 243) nahm an einer Auswertung der 24-Stunden-Glukoseprofile teil, die mit verblindeter CGM erfasst wurden. Nach 52 Wochen verbrachten Patienten, die mit Tirzepatid (10 mg und

Tabelle 2. SURPASS-1: Ergebnisse in Woche 40

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

*p < 0,05, **p < 0,001 für Überlegenheit, adjustiert für Multiplizität.
†p < 0,05, ††p < 0,001 im Vergleich zu Placebo, nicht multiplizitätsadjustiert.
#p < 0,05, ##p < 0,001 im Vergleich zum Ausgangswert, nicht multiplizitätsadjustiert.

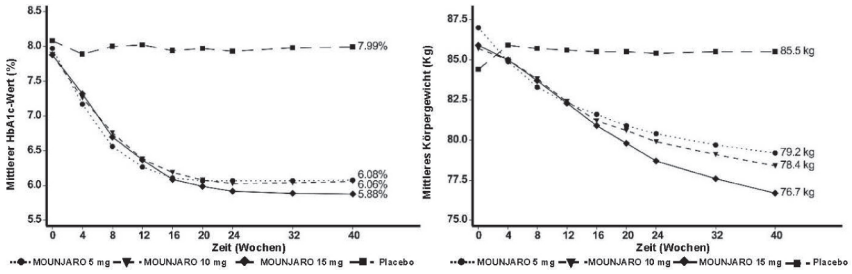

Abbildung 1 Mittlerer HbA_{1c}-Wert (%) und mittleres Körpergewicht (kg) vom Ausgangswert bis Woche 40

15 mg gepoolt) behandelt wurden, eine signifikant längere Zeit mit Glukosewerten im euglykämischen Bereich, definiert als 71 bis 140 mg/dl (3,9 bis 7,8 mmol/l), verglichen mit Patienten, die mit Insulin degludec behandelt wurden, wobei 73 % bzw. 48 % des 24-Stunden-Zeitraums im Zielbereich lagen.

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

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

Siehe Tabelle 5 und Abbildung 4 auf Seite 9

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

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

Siehe Tabelle 6 und Abbildung 5 auf Seite 10

Gewichtsmanagement

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tirzepatid zum Gewichtsmanagement in Kombination mit einer reduzierten Kalorienaufnahme und erhöhter körperlicher Aktivität bei Pa-

Tabelle 3. SURPASS-2: Ergebnisse in Woche 40

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

*p < 0,05, **p < 0,001 für Überlegenheit, adjustiert für Multiplizität.
†p < 0,05, ††p < 0,001 im Vergleich zu Semaglutid 1 mg, nicht multiplizitätsadjustiert.
#p < 0,05, ##p < 0,001 im Vergleich zum Ausgangswert, nicht multiplizitätsadjustiert.

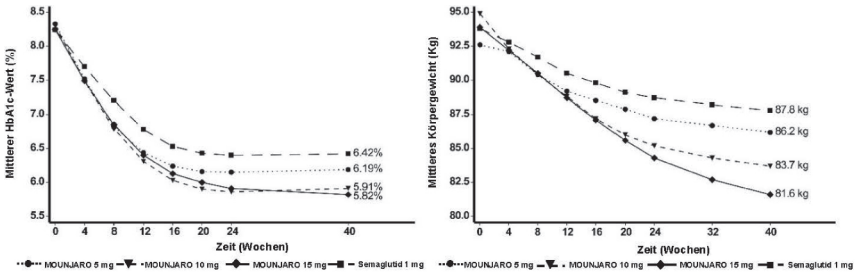

Abbildung 2 Mittlerer HbA_{1c}-Wert (%) und mittleres Körpergewicht (kg) vom Ausgangswert bis Woche 40

tienten mit Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) oder Übergewicht (BMI ≥ 27 kg/m² bis < 30 kg/m²) und mindestens einer behandelten oder unbehandelten gewichtsbedingten Begleiterkrankung (wie Dyslipidämie, Bluthochdruck, obstruktive Schlafapnoe oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen), und mit Prädiabetes oder Normoglykämie, jedoch ohne Typ-2 Diabetes mellitus, wurden in drei randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studien untersucht (SURMOUNT-1, SURMOUNT-3, SURMOUNT-4). Insgesamt wurden 3 900 erwachsene Patienten (2 518 randomisiert auf Tirzepatid) in diese Studien eingeschlossen.

Im Vergleich zu Placebo zeigte die Behandlung mit Tirzepatid eine klinisch bedeutsame und anhaltende Gewichtsreduktion. Darüber hinaus erreichte ein höherer prozentualer Anteil der Patienten mit Tirzepatid einen Gewichtsverlust von ≥ 5 %, ≥ 10 %, ≥ 15 % und ≥ 20 % im Vergleich zu Placebo.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tirzepatid zum Gewichtsmanagement bei Patienten mit Typ-2-Diabetes wurden in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie (SURMOUNT-2) und in einer Subpopulation von Patienten mit einem BMI ≥ 27 kg/m² in fünf randomisierten Phase-3-Studien (SURPASS-1 bis-5) untersucht. In diesen Studien wurden insgesamt 6 330 Patienten mit einem BMI ≥ 27 kg/m² (4 249 randomisiert auf Tirzepatid) eingeschlossen. In SURMOUNT-2 zeigte die Behandlung mit Tirzepatid eine klinisch bedeutsame und anhaltende Gewichtsreduktion im Vergleich zu Placebo. Darüber hinaus erreichte ein höherer Prozentsatz der Patienten mit Tirzepatid einen Gewichtsverlust von ≥ 5 %, ≥ 10 %, ≥ 15 % und ≥ 20 % im Vergleich zu Placebo. Subgruppenanalysen von Patienten mit Adipositas oder Übergewicht in den SURPASS-Studien (entsprechend 86 % der Gesamtpopulation von SURPASS-1 bis -5) zeigten eine anhaltende Gewichtsreduktion und einen höheren prozentualen Anteil an Patienten, die die Gewichtsreduktionsziele erreichten, im Vergleich zum aktiven Vergleichspräparat/Placebo.

In allen SURMOUNT-Studien wurde das gleiche Tirzepatid-Dosis-Eskalationsschema wie im SURPASS-Programm angewendet (beginnend mit 2,5 mg für 4 Wochen, gefolgt von Erhöhungen in Schritten von 2,5 mg alle 4 Wochen, bis die zugewiesene Dosis erreicht war).

SURMOUNT-1

In einer 72-wöchigen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurden 2 539 erwachsene Patienten mit Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) oder mit Übergewicht (BMI ≥ 27 kg/m² bis < 30 kg/m²) und mindestens einer gewichtsbedingten Begleiterkrankung auf Tirzepatid 5 mg, 10 mg oder 15 mg einmal wöchentlich oder Placebo

Tabelle 4. SURPASS-3: Ergebnisse in Woche 52

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

*p < 0,05, **p < 0,001 für Überlegenheit, adjustiert für Multiplizität.
†p < 0,05, ††p < 0,001 im Vergleich zu Insulin degludec, nicht multiplizitätsadjustiert.
#p < 0,05, ##p < 0,001 im Vergleich zum Ausgangswert, nicht multiplizitätsadjustiert.

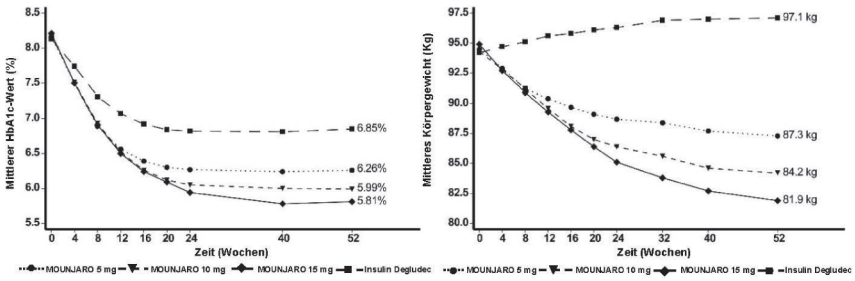

Abbildung 3. Mittlerer HbA_{1c}-Wert (%) und mittleres Körpergewicht (kg) vom Ausgangswert bis Woche 52

randomisiert. Alle Patienten wurden während der gesamten Studie zu einer kalorienreduzierten Diät und erhöhter körperlicher Aktivität beraten. Bei Studienbeginn hatten die Patienten ein Durchschnittsalter von 45 Jahren, 67,5 % waren Frauen und 40,6 % der Patienten hatten einen Prädiabetes. Der mittlere BMI zu Studienbeginn lag bei 38 kg/m².

Siehe Tabelle 7 und Abbildung 6 auf Seite 11

In SURMOUNT-1 führten gepoolte Daten der Dosen 5 mg, 10 mg und 15 mg Tirzepatid im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung des systolischen Blutdrucks (–8,1 mmHg vs. –1,3 mmHg), der Triglyceride (–27,6 % vs. –6,3 %), des Non-HDL-Cholesterins (–11,3 % vs. –1,8 %), des HDL-Cholesterins (7,9 % vs. 0,3 %) und des Nüchtern-Insulinspiegels (–46,9 % vs. –9,7 %).

Die Behandlung wurde von Patienten mit Prädiabetes zu Studienbeginn bis zu 176 Wochen lang fortgesetzt, um die Langzeiteffekte auf das Körpergewicht und das Auftreten eines bestätigten Typ-2-Diabetes mellitus zu untersuchen.

Siehe Tabelle 8 auf Seite 11 und Abbildung 7 auf Seite 12

Unter den Patienten in SURMOUNT-1 mit Prädiabetes zu Studienbeginn (N = 1 032) erreichten 95,3 % der mit Tirzepatid behandelten Patienten in Woche 72 eine Normoglykämie, verglichen mit 61,9 % der Teilnehmer in der Placebogruppe.

Nach 176 Wochen erreichten 94,5 % der mit Tirzepatid behandelten Patienten wieder eine Normoglykämie, verglichen mit 60,4 % der Patienten aus der Placebogruppe. Bei 1,2 % der mit Tirzepatid behandelten Patienten entwickelte sich ein Typ-2-Diabetes mellitus, verglichen mit 12,6 % der Patienten aus der Placebogruppe.

SURMOUNT-2

In einer 72-wöchigen doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurden 938 erwachsene Patienten mit Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) oder mit Übergewicht (BMI ≥ 27 kg/m² bis < 30 kg/m²) und Typ-2-Diabetes auf Tirzepatid 10 mg oder 15 mg einmal wöchentlich oder Placebo randomisiert. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten einen HbA_{1c}-Wert von 7 – 10 % und wurden entweder mit Diät und Bewegung allein oder mit einem oder mehreren oralen blutzuckersenkenden Wirkstoffen behandelt. Alle Patienten wurden während der gesamten Studie zu einer kalorienreduzierten Diät und erhöhter körperlicher Aktivität beraten. Die Patienten hatten ein Durchschnittsalter von 54 Jahren und 51 % waren Frauen. Der mittlere BMI zu Studienbeginn lag bei 36,1 kg/m².

Siehe Tabelle 9 auf Seite 12 und Abbildung 8 auf Seite 13

Tabelle 5. SURPASS-4: Ergebnisse in Woche 52

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

*p < 0,05, **p < 0,001 für Überlegenheit, adjustiert für Multiplizität.
†p < 0,05, ††p < 0,001 im Vergleich zu Insulin glargin, nicht multiplizitätsadjustiert.
#p < 0,05, ##p < 0,001 im Vergleich zum Ausgangswert, nicht multiplizitätsadjustiert.

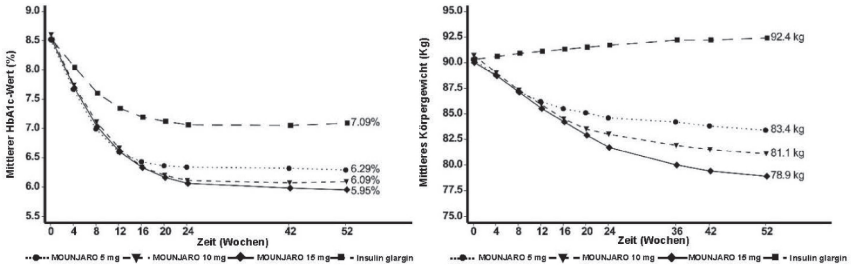

Abbildung 4. Mittlerer HbA_{1c}-Wert (%) und mittleres Körpergewicht (kg) vom Ausgangswert bis Woche 52

In SURMOUNT-2 führten gepoolte Daten der Dosen von 10 mg und 15 mg Tirzepatid zu einer signifikanten Verbesserung des systolischen Blutdrucks (–7,2 mmHg gegenüber –1,0 mmHg), der Triglyceride (–28,6 % vs. –5,8 %), des Non-HDL-Cholesterins (–6,6 % vs. 2,3 %) und des HDL-Cholesterins (8,2 % vs. 1,1 %).

SURMOUNT-3

In einer 84-wöchigen Studie nahmen 806 erwachsene Patienten mit Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) oder mit Übergewicht (BMI ≥ 27 kg/m² bis < 30 kg/m²) und mindestens einer gewichtsbedingten Begleiterkrankung an einer 12-wöchigen intensiven Lebensstilintervention-Einführungsphase teil, die aus einer kalorienarmen Diät (1 200 – 1 500 kcal/Tag), erhöhter körperlicher Aktivität und regelmäßiger Verhaltensberatung bestand. Am Ende der 12-wöchigen Einführungsphase wurden 579 Patienten, die eine Gewichtsreduktion von ≥ 5,0 % erreichten, 72 Wochen lang auf die maximal tolerierte Tirzepatid-Dosis (MTD) von 10 mg oder 15 mg einmal wöchentlich oder auf Placebo randomisiert (doppelblinde Phase). Die Patienten erhielten während der gesamten doppelblinden-Phase der Studie eine kalorienreduzierte Diät mit erhöhter körperlicher Aktivität. Bei der Randomisierung hatten die Patienten ein Durchschnittsalter von 46 Jahren und 63 % waren Frauen. Der mittlere BMI zum Zeitpunkt der Randomisierung betrug 35,9 kg/m².

Siehe Tabelle 10 und Abbildung 9 auf Seite 14

SURMOUNT-4

In einer 88-wöchigen Studie wurden 783 erwachsene Patienten mit Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) oder mit Übergewicht (BMI ≥ 27 kg/m² bis < 30 kg/m²) und mindestens einer gewichtsbedingten Begleiterkrankung in einer 36-wöchigen offenen Tirzepatid-Einführungsphase eingeschlossen. Zu Beginn der Einführungsphase hatten die eingeschlossenen Patienten ein mittleres Körpergewicht von 107,0 kg und einen mittleren BMI von 38,3 kg/m². Am Ende der Einführungsphase wurden 670 Patienten, die die maximal tolerierte Tirzepatid-Dosis (MTD) von 10 mg oder 15 mg erreichten, auf eine Fortsetzung der Behandlung mit Tirzepatid einmal wöchentlich oder einen Umstieg auf Placebo für 52 Wochen (doppelblinde Phase) randomisiert. Die Patienten wurden während der gesamten Studie zu einer kalorienreduzierten Diät und erhöhter körperlicher Aktivität beraten. Zum Zeitpunkt der Randomisierung (Woche 36) hatten die Patienten ein Durchschnittsalter von 49 Jahren und 71 % waren Frauen. Das mittlere

Tabelle 6. SURPASS-5: Ergebnisse in Woche 40

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

*p < 0,05, **p < 0,001 für Überlegenheit, adjustiert für Multiplizität.
†p < 0,05, ††p < 0,001 im Vergleich zu Placebo, nicht multiplizitätsadjustiert.
#p < 0,05, ##p < 0,001 im Vergleich zum Ausgangswert, nicht multiplizitätsadjustiert.

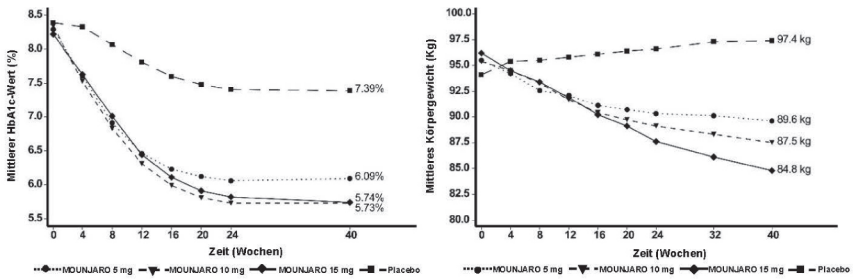

Abbildung 5. Mittlerer HbA_{1c}-Wert (%) und mittleres Körpergewicht (kg) vom Ausgangswert bis Woche 40

Körpergewicht bei Randomisierung betrug 85,2 kg und der mittlere BMI 30,5 kg/m².

Patienten, die die Behandlung mit Tirzepatid für weitere 52 Wochen (insgesamt bis zu 88 Wochen) fortsetzten, behielten den während der 36-wöchigen Einführungsphase erreichten Gewichtsverlust bei und verzeichneten einen weiteren Gewichtsverlust über die initiale Gewichtsreduktion hinaus. Die Gewichtsreduktion war überlegen und klinisch bedeutsam im Vergleich zur Placebogruppe, in der eine erhebliche Wiederzunahme des während der Einführungsphase verlorenen Körpergewichts beobachtet wurde (siehe Tabelle 11 und Abbildung 10). Dennoch war das beobachtete mittlere Körpergewicht der mit Placebo-behandelten Patienten in Woche 88 niedriger als zu Beginn der Einführungsphase (siehe Abbildung 10).

Siehe Tabelle 11 und Abbildung 10 auf Seite 15

Risiko einer erneuten Gewichtszunahme auf > 95 % des Studien-Ausgangswerts (Woche 0) in Woche 88

Die Time-to-Event-Analyse zeigte, dass die fortgesetzte Behandlung mit Tirzepatid während der doppelblinden-Phase das Risiko einer Rückkehr auf mehr als 95 % Körpergewicht in Woche 0 für diejenigen um etwa 99 % im Vergleich zu Placebo reduzierte, die seit Woche 0 bereits mindestens 5 % verloren hatten, (Hazard Ratio 0,013 [95 % CI, 0,004 bis 0,046]; p < 0,001).

Wirkung auf die Körperzusammensetzung

Veränderungen der Körperzusammensetzung wurden in einer Teilstudie in SURMOUNT-1 mithilfe der Doppelröntgenabsorptiometrie (DEXA-Messung) bewertet. Die Ergebnisse der DEXA-Messung zeigten, dass die Behandlung mit Tirzepatid mit einer stärkeren Reduzierung der Fettmasse als der fettfreien Körpermasse einherging, was nach 72 Wochen zu einer Verbesserung der Körperzusammensetzung im Vergleich zu Placebo führte. Darüber hinaus ging diese Verringerung der Gesamtfettmasse mit einer Verringerung des viszeralen Fetts einher. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der größte Teil des Gesamtgewichtsverlusts auf eine Verringerung des Fettgewebes, einschließlich des viszeralen Fetts, zurückzuführen ist.

Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit

Patienten mit Adipositas oder Übergewicht ohne Diabetes, die Tirzepatid erhielten, zeigten kleinere Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, einschließlich der körperlichen Funktionsfähigkeit. Die Verbesserungen waren bei den mit Tirzepatid behandelten Patienten größer, als bei denjenigen, die Placebo erhielten. Die ge-

Tabelle 7. SURMOUNT-1: Ergebnisse in Woche 72

	Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Placebo
mITT Population (n)	630	636	630	643
Körpergewicht				
Ausgangswert (kg)	102,9	105,9	105,5	104,8
Änderung vom Ausgangswert (%)	–16,0††	–21,4††	–22,5††	–2,4
Unterschied zu Placebo [95 % CI]	–13,5** [–14,6, –12,5]	–18,9** [–20,0, –17,8]	–20,1** [–21,2, –19,0]	-
Änderung vom Ausgangswert (kg)	–16,1††	–22,2††	–23,6††	–2,4††
Unterschied zu Placebo (kg) [95 % CI]	–13,8## [–15,0, –12,6]	–19,8## [–21,0, –18,6]	–21,2## [–22,4, –20,0]	-
Anteil von Patienten, die eine Gewichtsreduktion erreichten (%)				
≥ 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
Taillenumfang (cm)				
Ausgangswert	113,2	114,9	114,4	114,0
Änderung vom Ausgangswert	–14,6††	–19,4††	–19,9††	–3,4††
Unterschied zu Placebo [95 % CI]	–11,2## [–12,3, –10,0]	–16,0** [–17,2, –14,9]	–16,5** [–17,7, –15,4]	-

†† p < 0,001 versus Ausgangswert.
** p < 0,001 versus Placebo, adjustiert für Multiplizität.
p < 0,001 versus Placebo, nicht adjustiert für Multiplizität.

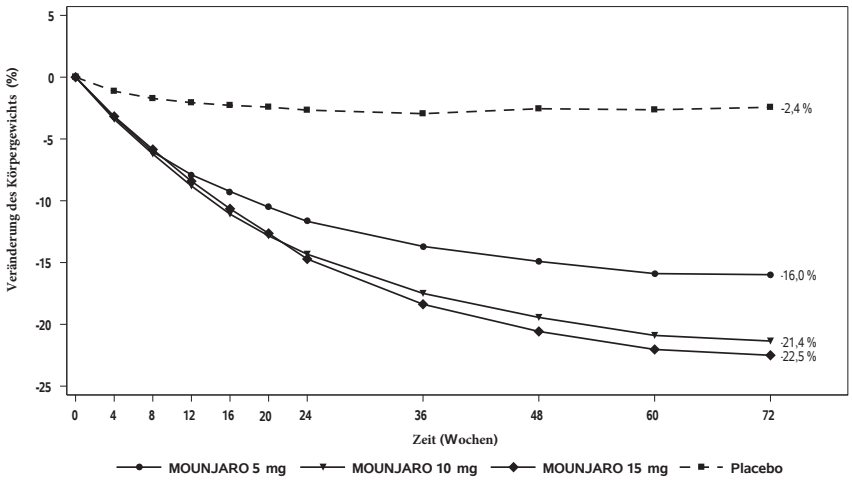

Abbildung 6. Mittlere Veränderung des Körpergewichts (%) vom Ausgangswert bis Woche 72

sundheitsbezogene Lebensqualität wurde mithilfe des generischen Fragebogens Short Form-36v2 Health Survey Acute, Version (SF-36v2) bewertet.

Obstruktive Schlafapnoe

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tirzepatid zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer (AHI > 15) obstruktiver Schlafapnoe (OSA), in Kombination mit Diät und Bewegung, wurde bei Patienten mit Adipositas in zwei randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studien (SURMOUNT-OSA Studie 1 und Studie 2) bewertet. Insgesamt wurden 469 erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer OSA und Adipositas (234 randomisiert zur Behandlung mit Tirzepatid) in diese Studien eingeschlossen. Patienten mit T2DM wurden ausgeschlossen. In Studie 1 wurden Patienten aufgenommen, die nicht in der Lage oder nicht bereit waren, eine Positiv-

Tabelle 8. SURMOUNT-1: Ergebnisse nach 176 Wochen (Patienten mit Prädiabetes zu Studienbeginn)

	Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Placebo
mITT Population (n)	247	262	253	270
Körpergewicht				
Ausgangswert (kg)	104,6	108,9	108,5	107,4
Änderung vom Ausgangswert (%)	–15,4††	–19,9††	–22,9††	–2,1†
Unterschied zu Placebo (%) [95 % CI]	–13,2## [–15,3, –11,1]	–17,7** [–19,8, –15,7]	–20,7** [–22,8, –18,6]	-
Änderung vom Ausgangswert (kg)	–15,7††	–21,4††	–24,6††	–2,3†
Unterschied zu Placebo (kg) [95 % CI]	–13,4## [–15,9, –11,0]	–19,1## [–21,5, –16,7]	–22,3## [–24,7, –19,9]	-

†p < 0,05, ††p < 0,001 versus Ausgangswert.
** p < 0,001 versus Placebo, adjustiert für Multiplizität.
p < 0,001 versus Placebo, nicht adjustiert für Multiplizität.

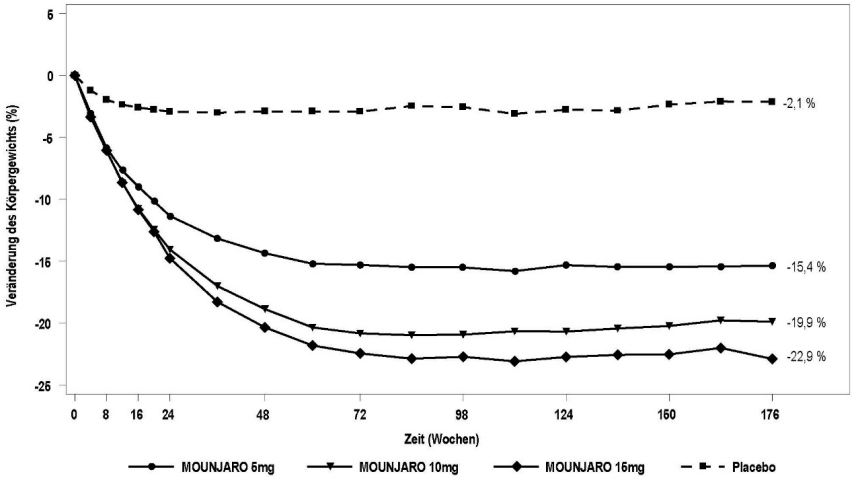

Abbildung 7. Mittlere Veränderung des Körpergewichts (%) vom Ausgangswert bis Woche 176 (Patienten mit Prädiabetes zu Studienbeginn)

druck-Atemwegstherapie (PAP) anzuwenden. In Studie 2 wurden Patienten aufgenommen, die bereits eine PAP-Therapie erhielten. Studie 2 lässt keine Schlussfolgerung über einen möglichen Zusatznutzen von Tirzepatid zusätzlich zur PAP-Therapie zu, da die PAP-Anwendung 7 Tage vor der Endpunktmessung ausgesetzt wurde. Alle Patienten wurden einmal pro Woche für 52 Wochen mit der maximal tolerierten Dosis (MTD; 10 mg oder 15 mg) von Tirzepatid oder mit Placebo behandelt.

In beiden Studien zeigte die Behandlung mit Tirzepatid im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Reduktion des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 12). Bei den mit Tirzepatid behandelten Patienten erreichte ein größerer Anteil der Patienten eine mindestens 50 %ige AHI-Reduktion im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 9. SURMOUNT-2: Ergebnisse in Woche 72

	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Placebo
mITT Population (n)	312	311	315
Körpergewicht			
Ausgangswert (kg)	101,1	99,5	101,7
Änderung vom Ausgangswert (%)	–13,4††	–15,7††	–3,3††
Unterschied zu Placebo (%) [95 % CI]	–10,1** [–11,5, –8,8]	–12,4** [–13,7, –11,0]	-
Änderung vom Ausgangswert (kg)	–13,5††	–15,6††	–3,2††
Unterschied zu Placebo (kg) [95 % CI]	–10,3## [–11,7, –8,8]	–12,4## [–13,8, –11,0]	-
Anteil von Patienten, die eine Gewichtsreduktion erreichten (%)			
≥ 5 %	81,6**	86,4**	30,5**
≥ 10 %	63,4**	69,6**	8,7**
≥ 15 %	41,4**	51,8**	2,6**
≥ 20 %	23,0**	34,0**	1,0**
Taillenumfang (cm)			
Ausgangswert	114,3	114,6	116,1
Änderung vom Ausgangswert	–11,2††	–13,8††	–3,4††
Unterschied zu Placebo [95 % CI]	–7,8## [–9,2, –6,4]	–10,4** [–11,8, –8,9]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)			
Ausgangswert	64,1	64,7	63,4
Änderung vom Ausgangswert	–23,4††	–24,3††	–1,8†
Unterschied zu Placebo [95 % CI]	–21,6** [–23,5, –19,6]	–22,5** [–24,4, –20,6]	
HbA_{1c} (%)			
Ausgangswert	8,0	8,1	8,0
Änderung vom Ausgangswert	–2,1††	–2,2††	–0,2†
Unterschied zu Placebo [95 % CI]	–2,0** [–2,2, –1,8]	–2,1** [–2,2, –1,9]	-
Anteil von Patienten, die HbA1c erreichen (%)			
< 7 %	90,0**	90,7**	29,3
≤ 6,5 %	84,1**	86,7**	15,5
< 5,7 %	50,2**	55,3**	2,8
FSG (mmol/l)			
Ausgangswert	8,8	9,0	8,7
Änderung vom Ausgangswert	–2,7††	–2,9††	–0,1

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 13

Fortsetzung der Tabelle

	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Placebo
mITT Population (n)	312	311	315
Unterschied zu Placebo [95 % CI]	−2,6** [−2,9, −2,3]	−2,7** [−3,1, −2,4]	-
FSG (mg/dl)			
Ausgangswert	157,8	161,5	156,7
Änderung vom Ausgangswert	−49,2††	−51,7††	−2,4
Unterschied zu Placebo [95 % CI]	−46,8** [−52,7, −40,9]	−49,3** [−55,2, −43,3]	-

† p < 0,05 versus Ausgangswert.
†† p < 0,001 versus Ausgangswert.
** p < 0,001 versus Placebo, adjustiert für Multiplizität.
p < 0,001 versus Placebo, nicht adjustiert für Multiplizität.

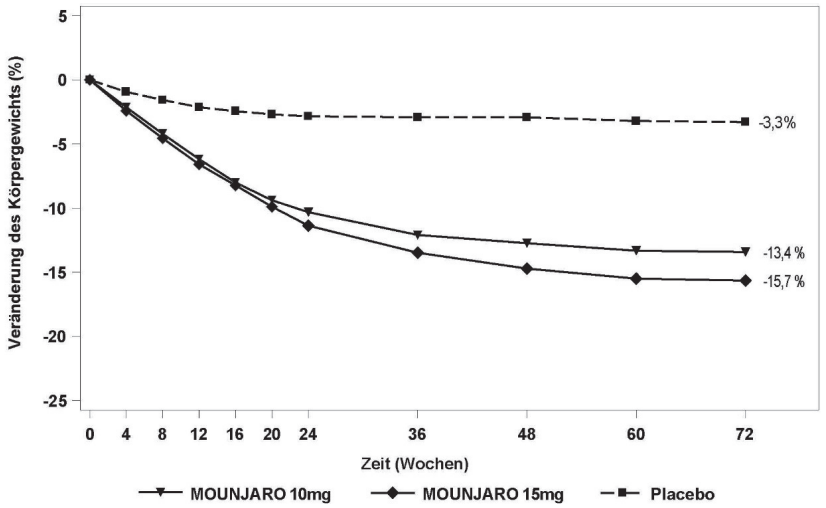

Abbildung 8. Mittlere Veränderung des Körpergewichts (%) vom Ausgangswert bis Woche 72

SURMOUNT-OSA, Studie 1 und Studie 2

In zwei 52-wöchigen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien wurden 469 erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer OSA und Adipositas auf eine einmal wöchentliche maximal tolerierte Tirzepatid-Dosis von 10 mg bzw. 15 mg oder auf Placebo randomisiert. In Studie 1 hatten die Patienten ein mittleres Alter von 48 Jahren, 33 % waren weiblich, 35 % hatten eine mittelschwere OSA, 63 % hatten eine schwere OSA, 65 % hatten Prädiabetes, 76 % hatten Bluthochdruck, 10 % hatten Herzerkrankungen und 81 % hatten Dyslipidämien. Die Patienten hatten einen mittleren Wert der Epworth Schläfrigkeitsskala (ESS) von 10,5. In Studie 2 hatten die Patienten ein mittleres Alter von 52 Jahren, 28 % waren weiblich, 31 % hatten eine mittelschwere OSA, 68 % hatten eine schwere OSA, 57 % hatten Prädiabetes, 77 % hatten Bluthochdruck, 11 % hatten Herzerkrankungen und 84 % hatten Dyslipidämien.
Die Patienten hatten einen mittleren Wert der ESS von 10,0.

Siehe Tabelle 12 auf Seite 16

Kardiovaskuläre-Bewertung

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

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

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

In 3 Placebo-kontrollierten Phase-3-Studien (SURMOUNT 1 – 3) zum Gewichtsmanagement kam es bei insgesamt 27 Teilnehmern mindestens zu einem bestätigten schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignis (MACE) (TZP: 17 (n = 2 806); Placebo: 10 (n = 1 250)); Die Ereignisrate war bei Placebo und Tirzepatid vergleichbar.

Blutdruck

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

In 3 Placebo-kontrollierten Phase-3-Studien zum Gewichtsmanagement (SURMOUNT 1 – 3) führte die Behandlung mit Tirzepatid zu einer mittleren Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks um 7 mmHg bzw. 4 mmHg. Bei den mit Placebo behandelten Patienten kam es zu einer durchschnittlichen Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks um jeweils < 1 mmHg.

In zwei Placebo-kontrollierten Phase-3-Studien zur OSA mit einer gepoolten Sicherheitsanalyse führte die Behandlung mit Tirzepatid jeweils zu einer mittleren Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks um 9,0 mmHg bzw. 3,8 mmHg in Woche 52. Bei mit Placebo behandelten Patienten betrug die mittlere Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks in Woche 52 jeweils 2,5 mmHg bzw. 1,0 mmHg.

Andere Informationen

Nüchtern-Serumglukose (FSG)

Studienübergreifend (SURPASS-1 bis -5), führte die Behandlung mit Tirzepatid zu einer signifikanten Verringerung des FSG gegenüber dem Ausgangswert (Veränderungen vom Ausgangswert zum primären Endpunkt betrugen -2,4 mmol/l bis -3,8 mmol/l). Bereits nach 2 Wochen konnten signifikante Reduktionen der FSG gegenüber dem Ausgangswert beobachtet werden. Eine weitere Verbesserung der FSG wurde bis zu 42 Wochen beobachtet und hielt über die längste Studiendauer von 104 Wochen an.

Tabelle 10. SURMOUNT-3: Ergebnisse in Woche 72

	Tirzepatid MTD	Placebo
mITT Population (n)	287	292
Körpergewicht		
Ausgangswert[1] (kg)	102,3	101,3
Änderung vom Ausgangswert[1] (%)	–21,1††	3,3††
Unterschied zu Placebo (%) [95 % CI]	–24,5** [–26,1, –22,8]	-
Änderung vom Ausgangswert[1] (kg)	–21,5††	3,5††
Unterschied zu Placebo (kg) [95 % CI]	–25,0## [–26,9, –23,2]	-
Anteil von Patienten, die eine Gewichtsreduktion erreichten (%)		
≥ 5 %	94,4**	10,7
≥ 10 %	88,0**	4,8
≥ 15 %	73,9**	2,1
≥ 20 %	54,9**	1,0
Anteil von Patienten, die ≥ 80 % des während der 12-wöchigen Einführungsphase erreichten Körpergewichtsverlusts halten (%)	98,6**	37,8
Taillenumfang (cm)		
Ausgangswert[1]	109,2	109,6
Änderung vom Ausgangswert[1]	–16,8††	1,1
Unterschied zu Placebo [95 % CI]	–17,9** [–19,5, –16,3]	-

[1] Randomisierung (Woche 0)
†† p < 0,001 versus Ausgangswert.
** p < 0,001 versus Placebo, adjustiert für Multiplizität.
p < 0,001 versus Placebo, nicht adjustiert für Multiplizität.

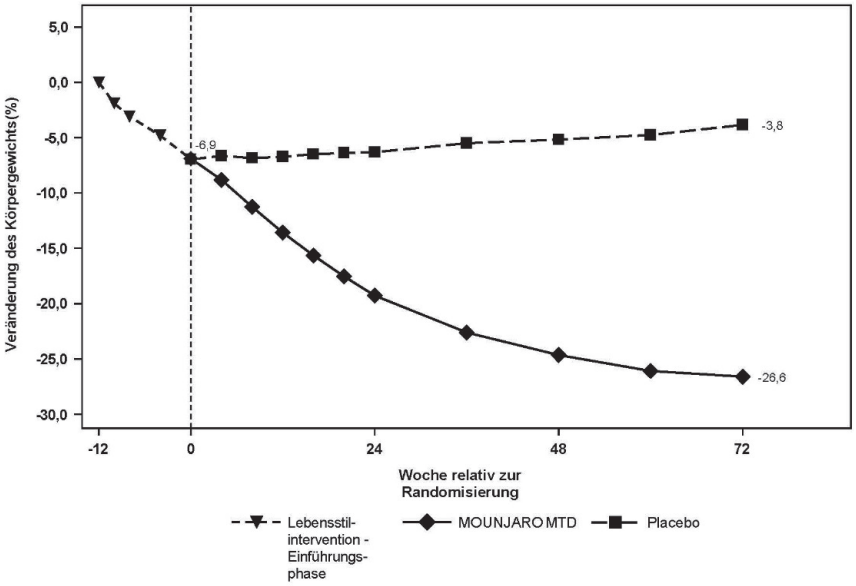

Abbildung 9. Mittlere Veränderung des Körpergewichts (%) von Woche –12 bis Woche 72

Postprandiale Glukose

Studienübergreifend (SURPASS-1 bis -5), führte die Behandlung mit Tirzepatid zu einer signifikanten Reduktion des mittleren postprandialen Glukosespiegels nach 2 Stunden (Mittelwert aus 3 Hauptmahlzeiten des Tages) gegenüber dem Ausgangswert (Veränderungen vom Ausgangswert bis zum primären Endpunkt betrugen –3,35 mmol/l bis –4,85 mmol/l).

Triglyceride

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

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

In der 72-wöchigen Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie mit Patienten mit Adipositas oder Übergewicht ohne T2DM (SURMOUNT-1) führte die Behandlung mit Tirzepatid 5 mg, 10 mg und 15 mg zu einer Senkung der Serum-Triglycerid-Spiegel um 24 %, 27 % bzw. 31 %, verglichen mit einer Senkung um 6 % unter Placebo.

In der 72-wöchigen Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie bei Patienten mit Adipositas oder Übergewicht mit T2DM (SURMOUNT-2) führte die Behandlung mit Tirzepatid 10 mg und 15 mg zu einer Verringerung der Serum-Triglycerid-Spiegel um 27 % bzw. 31 %, verglichen mit einer Reduktion von 6 % unter Placebo.

Anteil der Patienten, die ohne klinisch signifikante Hypoglykämie einen HbA_{1c} < 5,7 % erreichen

In den 4 Studien (SURPASS-1 bis -4) wurde Tirzepatid nicht mit Basalinsulin kombiniert. 93,6 % bis 100 % der mit Tirzepatid behandelten Patienten, die einen normalen Glykämiewert von HbA_{1c} < 5,7 % (≤ 39 mmol/mol) bei der Visite zum primären Endpunkt erreichten, erzielten dies ohne klinisch relevante Hypoglykämie. In Studie SURPASS-5 erreichten 85,9 % der mit Tirzepatid behandelten Patienten, die einen HbA_{1c} < 5,7 % (≤ 39 mmol/mol) erreichten, dies ohne klinisch signifikante Hypoglykämie.

Besondere Populationen

Die Wirksamkeit von Tirzepatid zur Behandlung von T2DM wurde nicht durch Alter, Geschlecht, Herkunft, ethnische Zugehörigkeit, Region oder BMI, HbA_{1c}, Diabetesdauer und Grad der Nierenfunktionsstörung beeinflusst.

Die Wirksamkeit von Tirzepatid zum Gewichtsmanagement wurde nicht durch Alter, Geschlecht, Herkunft, ethnische Zugehörigkeit, Region, BMI und (Nicht-)Vorhandensein eines Prädiabetes beeinflusst.

Die Wirksamkeit von Tirzepatid für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer OSA bei Patienten mit Adipositas wurde nicht durch Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Ausgangswert des BMI oder Ausgangswert des Schweregrads der OSA beeinflusst.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Tirzepatid besteht aus 39 Aminosäuren und hat eine anhängende C20-Fettdisäureeinheit, welche die Albuminbindung ermöglicht und die Halbwertszeit verlängert.

Resorption

Die maximale Konzentration von Tirzepatid wird 8 bis 72 Stunden nach subkutaner Gabe erreicht. Die Steady-State-Exposition

Tabelle 11. SURMOUNT-4: Ergebnisse in Woche 88

	Tirzepatid MTD	Placebo
mITT-Population (n) nur Patienten in Woche 36	335	335
Körpergewicht		
Gewicht in Woche 0 (Ausgangswert) (kg)	106,7	107,8
Gewicht in Woche 36 (Randomisierung) (kg)	84,5	85,9
Änderung von Woche 36 bis Woche 88 (%)	–6,7††	14,8††
Unterschied zu Placebo in Woche 88 (%) [95 % CI]	–21,4** [–22,9, –20,0]	-
Änderung von Woche 36 bis Woche 88 (kg)	–5,7††	11,9††
Unterschied zu Placebo in Woche 88 (kg) [95 % CI]	–17,6## [–18,8, –16,4]	-
Anteil von Patienten, die von Woche 0 bis Woche 88 eine Reduktion des Körpergewichts erreichten (%)		
≥ 5 %	98,5**	69,0
≥ 10 %	94,0**	44,4
≥ 15 %	87,1**	24,0
≥ 20 %	72,6**	11,6
Anteil von Patienten, die ≥ 80 % des während der 36-wöchigen Einführungsphase erreichten Körpergewichtsverlusts in Woche 88 halten(%)	93,4**	13,5
Taillenumfang (cm)		
Ausgangswert (Woche 0)	114,9	115,6
Randomisierung (Woche 36)	96,7	98,2
Änderung von der Randomisierung (Woche 36)	–4,6††	8,3††
Unterschied zu Placebo [95 % CI]	–12,9** [–14,1, –11,7]	-

†† p < 0,001 versus Ausgangswert.
** p < 0,001 versus Placebo, adjustiert für Multiplizität.
p < 0,001 versus Placebo, nicht adjustiert für Multiplizität.

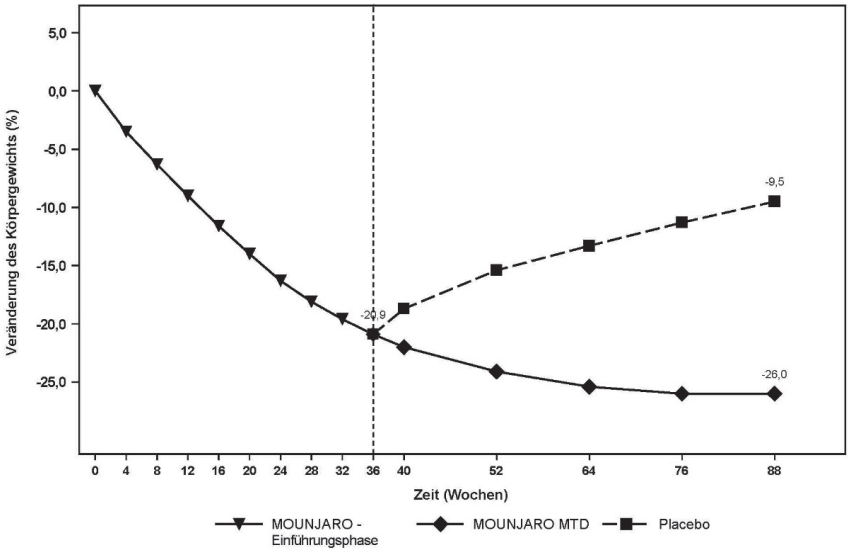

Abbildung 10. Mittlere Veränderung des Körpergewichts (%) vom Ausgangswert (Woche 0) bis Woche 88

wird nach 4 Wochen bei einmal wöchentlicher Gabe erreicht. Die Tirzepatid-Exposition steigt proportional zur Dosis an.

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

Die absolute Bioverfügbarkeit von subkutan verabreichtem Tirzepatid betrug 80 %.

Verteilung

Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen von Tirzepatid im Steady State nach subkutaner Gabe bei Patienten mit Typ-2-Diabetes beträgt etwa 10,3 l und 9,7 l bei Patienten mit Adipositas.

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Besondere Patientengruppen

Alter, Geschlecht, Herkunft, ethnische Zugehörigkeit, Körpergewicht

Alter, Geschlecht, Herkunft, ethnische Zugehörigkeit oder Körpergewicht haben keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik (PK) von Tirzepatid. Basierend auf einer Analyse der PK der Population nimmt die Exposition von Tirzepatid mit abnehmendem Körpergewicht zu; der Einfluss des Körpergewichts auf die PK von Tirzepatid scheint jedoch klinisch nicht relevant zu sein.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

Tirzepatid wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Eine 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie wurde mit Tirzepatid bei männlichen und weiblichen Ratten in Dosen von 0,15, 0,50 und 1,5 mg/kg (0,12-, 0,36- und 1,02-faches der maximal empfohlenen Humandosis (MRHD) basierend auf der AUC), zweimal pro Woche als subkutane Injektion verabreicht, durch-

Tabelle 12. SURMOUNT-OSA, Studie 1 und Studie 2: Ergebnisse der Woche 52

	OSA Studie 1		OSA Studie 2	
	Tirzepatid MTD	**Placebo**	**Tirzepatid MTD**	**Placebo**
mITT Population (n)	114	120	119	114
AHI (Ereignisse/h)				
Ausgangswert (Mittelwert)	54,3	50,9	45,8	53,1
Änderung vom Ausgangswert	–27,4††	–4,8†	–30,4††	–6,0†
Unterschied zu Placebo [95 % CI]	–22,5** [–28,7, –16,4]	-	–24,4** [–30,3, –18,6]	-
% Veränderung des AHI				
% Änderung vom Ausgangswert	–55,0††	–5,0	–62,8††	–6,4
% Unterschied zu Placebo [95 % CI]	–49,9** [–62,8, –37,0]	-	–56,4** [–70,7, –42,2]	-
Patienten (%), die eine Senkung des AHI erreichen				
≥ 50 %	62,3	19,2	74,3	22,9
% Unterschied zu Placebo [95 % CI]	43,6** [31,1, 56,2]	-	50,8** [38,6, 62,9]	-
Schlafapnoe-spezifische hypoxische Belastung (% min/h)[a]				
Ausgangswert (geometrisches Mittel)	156,6	148,2	129,9	139,1
Änderung vom Ausgangswert	–103,1††	–21,1	–103,0††	–40,7†
Unterschied zu Placebo [95 % CI]	–82,0** [–107,0, –57,1]	-	–62,4** [–87,1, –37,6]	-
Körpergewicht (kg)				
Ausgangswert (Mittelwert)	117,0	112,7	115,8	115,0
% Änderung vom Ausgangswert	–18,1††	–1,3	–20,1††	–2,3†
% Unterschied zu Placebo [95 % CI]	–16,8** [–18,8, –14,7]	-	–17,8** [–19,9, –15,7]	-
Systolischer Blutdruck (mmHg)[b]				
Ausgangswert (Mittelwert)	128,2	130,3	130,7	130,5
Änderung vom Ausgangswert	–9,6††	–1,7	–7,6††	–3,3†
Unterschied zu Placebo [95 % CI]	–7,9** [–11,0, –4,9]	-	–4,3* [–7,3, –1,2]	-
hsCRP (mg/l)[a]				
Ausgangswert (geometrisches Mittel)	3,6	3,8	3,0	2,7
Änderung vom Ausgangswert	–1,6††	–0,8†	–1,4††	–0,3
Unterschied zu Placebo [95 % CI]	–0,8* [–1,4, –0,3]	-	–1,1** [–1,7, –0,5]	-

† $p < 0,05$, †† $p < 0,001$ im Vergleich zum Ausgangswert
* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ im Vergleich zu Placebo, adjustiert für Multiplizität.
[a] Analysiert mit logarithmisch transformierten Daten.
[b] Der Blutdruck wurde in Woche 48 bestimmt, da das PAP-Aussetzen in Woche 52 die Blutdruckbestimmung beeinflussen könnte.

geführt. Tirzepatid verursachte bei allen Dosierungen im Vergleich zu den Kontrollen eine Zunahme von C-Zell-Tumoren (Adenome und Karzinome) der Schilddrüse. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Durchstechflasche, Einzeldosis

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H_2O (E 339)
Natriumchlorid
Salzsäure 36 % (zur pH-Wert Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

Fertigpen (KwikPen®), Mehrfachdosis

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H_2O (E 339)
Benzylalkohol (E 1519)
Glycerin
Phenol
Natriumchlorid
Salzsäure 36 % (zur pH-Wert Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Durchstechflasche, Einzeldosis

Vor dem Gebrauch
2 Jahre

Mounjaro® kann ungekühlt insgesamt bis zu 21 Tage bei einer Temperatur unter 30 °C gelagert werden. Danach muss die Durchstechflasche entsorgt werden.

Fertigpen (KwikPen®), Mehrfachdosis

Vor dem Gebrauch
2 Jahre

Nach dem ersten Gebrauch
30 Tage. Ungekühlte Lagerung bei Raumtemperatur unter 30 ºC. Der vorgefüllte KwikPen® muss 30 Tage nach erstem Gebrauch entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.

Durchstechflasche, Einzeldosis

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Fertigpen (KwikPen®), Mehrfachdosis

Für die Aufbewahrungsbedingungen nach erstem Gebrauch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche, Einzeldosis

Klarglas-Durchstechflasche mit versiegeltem Stopfen.
Jede Durchstechflasche enthält 0,5 ml Lösung.
Packungsgrößen mit 1 Durchstechflasche, 4 Durchstechflaschen, 12 Durchstechflaschen, einer Bündelpackung von 4 (4 Packungen zu je 1) Durchstechflaschen oder einer Bündelpackung von 12 (12 Packungen zu je 1) Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Fertigpen (KwikPen®), Mehrfachdosis

Klarglaskartusche in einem Mehrfachdosis-Fertigpen.

Jeder vorgefüllte KwikPen® enthält 2,4 ml Injektionslösung (4 Dosen zu je 0,6 ml). Jeder Pen enthält eine Überfüllung zur Entlüftung. Der Versuch, jegliches übrig gebliebenes Arzneimittel zu injizieren, führt jedoch zu einer unvollständigen Dosis, selbst wenn der Pen noch Arzneimittel enthält. Nadeln sind nicht enthalten.

Packungsgrößen mit 1 und 3 vorgefüllten KwikPens®. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bedienungsanleitung

Untersuchen Sie Mounjaro® vor Gebrauch visuell und entsorgen Sie es bei Partikeln oder Verfärbungen.
Mounjaro®, das eingefroren war, darf nicht verwendet werden.

Durchstechflasche, Einzeldosis
Die Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Die in der Packungsbeilage enthaltenen Anweisungen zur Injektion von Mounjaro® aus einer Durchstechflasche müssen sorgfältig befolgt werden.

Fertigpen (KwikPen®), Mehrfachdosis
Der vorgefüllte KwikPen® ist für eine mehrfache Gabe einzelner Dosen bestimmt. Jeder KwikPen® enthält 4 Dosen. Entsorgen Sie den Pen nach der vierten Wochen-Dosis.

Die in der Packungsbeilage enthaltenen Anweisungen für den Gebrauch des KwikPens® müssen sorgfältig befolgt werden.

Entsorgung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1685/001
EU/1/22/1685/002
EU/1/22/1685/003
EU/1/22/1685/004
EU/1/22/1685/005
EU/1/22/1685/006
EU/1/22/1685/007
EU/1/22/1685/008
EU/1/22/1685/009
EU/1/22/1685/010
EU/1/22/1685/011
EU/1/22/1685/012
EU/1/22/1685/013
EU/1/22/1685/014
EU/1/22/1685/015
EU/1/22/1685/016
EU/1/22/1685/017
EU/1/22/1685/018
EU/1/22/1685/019
EU/1/22/1685/020
EU/1/22/1685/021
EU/1/22/1685/022
EU/1/22/1685/023
EU/1/22/1685/024
EU/1/22/1685/025
EU/1/22/1685/026
EU/1/22/1685/027
EU/1/22/1685/028
EU/1/22/1685/029
EU/1/22/1685/030
EU/1/22/1685/031
EU/1/22/1685/032
EU/1/22/1685/033
EU/1/22/1685/034
EU/1/22/1685/035
EU/1/22/1685/036
EU/1/22/1685/037
EU/1/22/1685/038
EU/1/22/1685/039
EU/1/22/1685/040
EU/1/22/1685/041
EU/1/22/1685/042
EU/1/22/1685/043
EU/1/22/1685/044
EU/1/22/1685/045
EU/1/22/1685/046
EU/1/22/1685/047
EU/1/22/1685/048
EU/1/22/1685/049
EU/1/22/1685/050
EU/1/22/1685/051
EU/1/22/1685/052
EU/1/22/1685/053
EU/1/22/1685/054
EU/1/22/1685/055
EU/1/22/1685/056
EU/1/22/1685/057
EU/1/22/1685/058
EU/1/22/1685/059
EU/1/22/1685/060

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
15. September 2022

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2025

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

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. VERPACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Mounjaro® 2,5 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche
4 (4 × 1) Durchstechflaschen mit je 0,5 ml Lösung
(Bündelpackung)

Mounjaro® 5 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche
4 (4 × 1) Durchstechflaschen mit je 0,5 ml Lösung
(Bündelpackung)

Mounjaro® 10 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche
4 (4 × 1) Durchstechflaschen mit je 0,5 ml Lösung
(Bündelpackung)

Mounjaro® 2,5 mg/Dosis KwikPen® Injektionslösung in einem Fertigpen
1 Fertigpen mit 2,4 ml Lösung

Mounjaro® 5 mg/Dosis KwikPen® Injektionslösung in einem Fertigpen
1 Fertigpen mit 2,4 ml Lösung
3 Fertigpens mit je 2,4 ml Lösung

Mounjaro® 7,5 mg/Dosis KwikPen® Injektionslösung in einem Fertigpen
1 Fertigpen mit 2,4 ml Lösung

Mounjaro® 10 mg/Dosis KwikPen® Injektionslösung in einem Fertigpen
1 Fertigpen mit 2,4 ml Lösung
3 Fertigpens mit je 2,4 ml Lösung

Mounjaro® 12,5 mg/Dosis KwikPen® Injektionslösung in einem Fertigpen
1 Fertigpen mit 2,4 ml Lösung

Mounjaro® 15 mg/Dosis KwikPen® Injektionslösung in einem Fertigpen
1 Fertigpen mit 2,4 ml Lösung
3 Fertigpens mit je 2,4 ml Lösung

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Lilly Deutschland GmbH
Werner-Reimers-Straße 2 – 4
D-61352 Bad Homburg
Medizinische Abteilung:
Tel.: +49-(0) 6172 273 2222

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt