SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mounjaro 2,5 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Mounjaro 5 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Mounjaro 7,5 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Mounjaro 10 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Mounjaro 12,5 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Mounjaro 15 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Mounjaro 2,5 mg oplossing voor injectie in injectieflacon
Mounjaro 5 mg oplossing voor injectie in injectieflacon
Mounjaro 7,5 mg oplossing voor injectie in injectieflacon
Mounjaro 10 mg oplossing voor injectie in injectieflacon
Mounjaro 12,5 mg oplossing voor injectie in injectieflacon
Mounjaro 15 mg oplossing voor injectie in injectieflacon
Mounjaro 2,5 mg/dosis KwikPen oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Mounjaro 5 mg/dosis KwikPen oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Mounjaro 7,5 mg/dosis KwikPen oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Mounjaro 10 mg/dosis KwikPen oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Mounjaro 12,5 mg/dosis KwikPen oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Mounjaro 15 mg/dosis KwikPen oplossing voor injectie in voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Voorgevulde pen, eenmalige dosis

Mounjaro 2,5 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Elke voorgevulde pen bevat 2,5 mg tirzepatide in 0,5 ml oplossing (5 mg/ml).

Mounjaro 5 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Elke voorgevulde pen bevat 5 mg tirzepatide in 0,5 ml oplossing (10 mg/ml).

Mounjaro 7,5 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Elke voorgevulde pen bevat 7,5 mg tirzepatide in 0,5 ml oplossing (15 mg/ml).

Mounjaro 10 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Elke voorgevulde pen bevat 10 mg tirzepatide in 0,5 ml oplossing (20 mg/ml).

Mounjaro 12,5 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Elke voorgevulde pen bevat 12,5 mg tirzepatide in 0,5 ml oplossing (25 mg/ml).

Mounjaro 15 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Elke voorgevulde pen bevat 15 mg tirzepatide in 0,5 ml oplossing (30 mg/ml).

Injectieflacon, eenmalige dosis

Mounjaro 2,5 mg oplossing voor injectie in injectieflacon
Elke injectieflacon bevat 2,5 mg tirzepatide in 0,5 ml oplossing (5 mg/ml).

Mounjaro 5 mg oplossing voor injectie in injectieflacon
Elke injectieflacon bevat 5 mg tirzepatide in 0,5 ml oplossing (10 mg/ml).

Mounjaro 7,5 mg oplossing voor injectie in injectieflacon
Elke injectieflacon bevat 7,5 mg tirzepatide in 0,5 ml oplossing (15 mg/ml).

Mounjaro 10 mg oplossing voor injectie in injectieflacon
Elke injectieflacon bevat 10 mg tirzepatide in 0,5 ml oplossing (20 mg/ml).

Mounjaro 12,5 mg oplossing voor injectie in injectieflacon
Elke injectieflacon bevat 12,5 mg tirzepatide in 0,5 ml oplossing (25 mg/ml).

Mounjaro 15 mg oplossing voor injectie in injectieflacon
Elke injectieflacon bevat 15 mg tirzepatide in 0,5 ml oplossing (30 mg/ml).

Voorgevulde pen (KwikPen), meerdere doses

Mounjaro 2,5 mg/dosis KwikPen oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Elke dosis bevat 2,5 mg tirzepatide in 0,6 ml oplossing. Elke voorgevulde pen met meerdere doses bevat 10 mg tirzepatide in 2,4 ml (4,17 mg/ml). Elke pen levert 4 doses van 2,5 mg.

Mounjaro 5 mg/dosis KwikPen oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Elke dosis bevat 5 mg tirzepatide in 0,6 ml oplossing. Elke voorgevulde pen met meerdere doses bevat 20 mg tirzepatide in 2,4 ml (8,33 mg/ml). Elke pen levert 4 doses van 5 mg.

Mounjaro 7,5 mg/dosis KwikPen oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Elke dosis bevat 7,5 mg tirzepatide in 0,6 ml oplossing. Elke voorgevulde pen met meerdere doses bevat 30 mg tirzepatide in 2,4 ml (12,5 mg/ml). Elke pen levert 4 doses van 7,5 mg.

Mounjaro 10 mg/dosis KwikPen oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Elke dosis bevat 10 mg tirzepatide in 0,6 ml oplossing. Elke voorgevulde pen voor meerdere doses bevat 40 mg tirzepatide in 2,4 ml (16,7 mg/ml). Elke pen levert 4 doses van 10 mg.

Mounjaro 12,5 mg/dosis KwikPen oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Elke dosis bevat 12,5 mg tirzepatide in 0,6 ml oplossing. Elke voorgevulde pen voor meerdere doses bevat 50 mg tirzepatide in 2,4 ml (20,8 mg/ml). Elke pen levert 4 doses van 12,5 mg.

Mounjaro 15 mg/dosis KwikPen oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Elke dosis bevat 15 mg tirzepatide in 0,6 ml oplossing. Elke voorgevulde pen met meerdere doses bevat 60 mg tirzepatide in 2,4 ml (25 mg/ml). Elke pen levert 4 doses van 15 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Diabetes mellitus type 2

Mounjaro is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen, adolescenten en kinderen van 10 jaar en ouder met onvoldoende gereguleerde diabetes mellitus type 2, als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging

- als monotherapie wanneer metformine ongeschikt wordt geacht vanwege intolerantie of contra-indicaties
- in aanvulling op andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes.

Voor studieresultaten met betrekking tot combinaties, effecten op glykemische controle en de onderzochte populaties, zie rubriek 4.4, 4.5 en 5.1.

Gewichtsbeheersing

Mounjaro is geïndiceerd als aanvulling op een caloriearm dieet en verhoogde lichamelijke activiteit ten behoeve van gewichtsbeheersing, inclusief gewichtsverlies en gewichtsbehoud, bij volwassenen met een aanvankelijke Body Mass Index (BMI) van

- ≥ 30 kg/m^2 (obesitas) of
- ≥ 27 kg/m^2 tot < 30 kg/m^2 (overgewicht) die ten minste één gewichtsgerelateerde comorbide aandoening hebben (bijv. hypertensie, dyslipidemie, obstructieve slaapapneu, hart- en vaatziekten, prediabetes of diabetes mellitus type 2).

Voor onderzoeksresultaten met betrekking tot obstructieve slaapapneu (OSA) en hartfalen met behouden ejectiefractie (HFpEF), zie rubriek 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De startdosering van tirzepatide is 2,5 mg eenmaal per week. Na 4 weken moet de dosis worden verhoogd tot 5 mg eenmaal per week. Indien nodig kan de dosis worden verhoogd in stappen van 2,5 mg na minimaal 4 weken op de huidige dosering.

Volwassenen

De aanbevolen onderhoudsdoses zijn 5 mg, 10 mg en 15 mg.

De maximale dosering is 15 mg eenmaal per week.

Pediatrische patiënten van 10 jaar en ouder (behandeling van diabetes mellitus type 2)

De aanbevolen onderhoudsdoses zijn 5 mg en 10 mg.

De maximale dosering is 10 mg eenmaal per week.

Combinatietherapie

Wanneer tirzepatide wordt toegevoegd aan een bestaande behandeling met metformine en/of natrium-glucose-cotransporter (SGLT)-2-remmer, kan de huidige dosis metformine en/of SGLT-2-remmer worden voortgezet.

Wanneer tirzepatide wordt toegevoegd aan een bestaande therapie van een sulfonylureumderivaat en/of insuline, kan een verlaging van de dosis van het sulfonylureumderivaat of insuline worden overwogen om het risico op hypoglykemie te verlagen. Zelfcontrole van bloedglucose is noodzakelijk om de dosis van het sulfonylureumderivaat en insuline aan te passen. Een stapsgewijze dosisverlaging van insuline wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Gemiste doses

Als een dosis is vergeten, moet deze zo snel mogelijk binnen 4 dagen na de vergeten dosis worden toegediend. Als er meer dan 4 dagen zijn verstreken, sla dan de gemiste dosis over en dien de volgende dosis toe op de dag volgens het normale schema. In beide gevallen kunnen patiënten vervolgens hun normale doseringsschema van eenmaal per week hervatten.

Het doseringsschema wijzigen

De dag waarop de wekelijkse toediening plaatsvindt, kan indien nodig worden gewijzigd, zolang de tijd tussen twee doses ten minste 3 dagen is.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen, geslacht, ras, etniciteit of lichaamsgewicht
Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd, geslacht, ras, etniciteit of lichaamsgewicht (zie rubriek 5.1 en 5.2). Er zijn slechts zeer beperkte gegevens beschikbaar van patiënten ≥ 85 jaar.

Nierfunctiestoornis
Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een nierfunctiestoornis, waaronder eindstadium nierziekte (ESRD). Ervaring met het gebruik van tirzepatide bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en ESRD is beperkt. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van deze patiënten met tirzepatide (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis
Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met leverfunctiestoornis. Ervaring met het gebruik van tirzepatide bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis is beperkt. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van deze patiënten met tirzepatide (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten
Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd, geslacht, ras, etniciteit of lichaamsgewicht bij kinderen en adolescenten van 10 tot 18 jaar, die worden behandeld voor diabetes mellitus type 2. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor kinderen en adolescenten met diabetes mellitus type 2 met een lichaamsgewicht < 50 kg of een BMI onder het 85^{e} percentiel bij aanvang van de behandeling. Bij kinderen die < 60 kg wegen, is voorzichtigheid geboden bij het verhogen van de dosis naar 10 mg, omdat de veiligheidsgegevens beperkt zijn.

De veiligheid en werkzaamheid van tirzepatide zijn niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 10 jaar voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 en bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar voor gewichtsbeheersing.

Wijze van toediening

Mounjaro moet subcutaan in de buik of het bovenbeen worden geïnjecteerd, of iemand anders moet het in de achterkant van de bovenarm injecteren.

De dosis kan op elk moment van de dag worden toegediend, met of zonder maaltijden.

Injectieplaatsen moeten bij elke dosis worden gewisseld. Als een patiënt ook insuline injecteert, moet de patiënt Mounjaro op een andere injectieplaats injecteren.

Patiënten en hun verzorgers moet worden geadviseerd om de gebruikershandleiding, die bijgesloten is in de bijsluiter, zorgvuldig te lezen voordat het geneesmiddel wordt toegediend. Bij pediatrische patiënten mag een verzorger de injecties toedienen of de patiënt mag zichzelf injecteren als een zorgverlener vaststelt dat dit mogelijk is.

Voordat de Mounjaro KwikPen gebruikt wordt moet de gebruikershandleiding zorgvuldig gelezen worden.

Injectieflacon

Patiënten en hun verzorgers moeten instructie krijgen in de subcutane injectietechniek voor toediening van Mounjaro.

Voor meer informatie voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Acute pancreatitis

Tirzepatide is niet onderzocht bij patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis en moet bij deze patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt.

Acute pancreatitis is gemeld bij patiënten die met tirzepatide werden behandeld.

Patiënten moeten worden geïnformeerd over de symptomen van acute pancreatitis. Als pancreatitis wordt vermoed, moet de behandeling met tirzepatide worden stopgezet. Als de diagnose pancreatitis wordt bevestigd, mag behandeling met tirzepatide niet opnieuw worden gestart. Bij afwezigheid van andere tekenen en symptomen van acute pancreatitis zijn verhogingen van pancreasenzymen alleen niet voorspellend voor acute pancreatitis (zie rubriek 4.8).

Hypoglykemie

Patiënten die tirzepatide krijgen in combinatie met een insulinesecretagoog (bijvoorbeeld een sulfonylureumderivaat) of insuline, kunnen een verhoogd risico hebben op hypoglykemie. Het risico op hypoglykemie kan worden verlaagd door een dosisverlaging van de insulinesecretagoog of insuline (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Gastro-intestinale effecten

Tirzepatide gaat gepaard met gastro-intestinale bijwerkingen, waaronder nausea, braken en diarree (zie rubriek 4.8). Deze bijwerkingen kunnen leiden tot dehydratie, dat kan leiden tot een verslechtering van de nierfunctie, waaronder acuut nierfalen. Patiënten die met tirzepatide worden behandeld, moeten worden geïnformeerd over het mogelijke risico op uitdroging, als gevolg van gastro-intestinale bijwerkingen. Tevens moeten patiënten voorzorgsmaatregelen nemen om vochtdepletie en elektrolytstoornissen te voorkomen. Dit moet met name overwogen worden bij ouderen, die mogelijk gevoeliger zijn voor dergelijke complicaties.

Ernstige gastro-intestinale ziekte

Tirzepatide is niet onderzocht bij patiënten met ernstige gastro-intestinale ziekte, waaronder ernstige gastroparese. Tirzepatide moet bij deze patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt.

Diabetische retinopathie

Tirzepatide is niet onderzocht bij patiënten met niet-proliferatieve diabetische retinopathie die acute behandeling nodig hadden, proliferatieve diabetische retinopathie of diabetisch macula-oedeem, en dient onder adequate monitoring en met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze patiënten.

Aspiratie in verband met algemene anesthesie of diepe sedatie

Er zijn gevallen van pulmonale aspiratie gemeld bij patiënten die GLP-1-receptoragonisten toegediend kregen tijdens algehele anesthesie of diepe sedatie. Daarom moet rekening worden gehouden met het verhoogde risico op residuale maaginhoud als gevolg van vertraagde maaglediging (zie rubriek 4.8) alvorens over te gaan tot procedures met algemene anesthesie of diepe sedatie.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Benzylalcohol

Dit middel bevat 5,4 mg benzylalcohol in elke dosis van 0,6 ml van de Mounjaro KwikPen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tirzepatide vertraagt de maaglediging en kan daardoor de snelheid van absorptie van gelijktijdig toegediende orale geneesmiddelen beïnvloeden. Dit effect, resulterend in een verlaagde C_{max} en een vertraagde t_{max}, is het meest uitgesproken op het moment dat de behandeling met tirzepatide wordt gestart.

Op basis van de resultaten van een studie met paracetamol, dat als modelgeneesmiddel werd gebruikt om het effect van tirzepatide op de maaglediging te evalueren, zijn er naar verwachting geen dosisaanpassingen nodig van de meest gelijktijdig toegediende orale geneesmiddelen. Het wordt echter aanbevolen om patiënten die orale geneesmiddelen met een smalle therapeutische index gebruiken (bijv. warfarine, digoxine) te monitoren, vooral bij het starten van de tirzepatidebehandeling en na dosisverhoging. Het risico van een vertraagd effect moet ook worden overwogen bij orale geneesmiddelen waarbij een snel optreden van effect van belang is.

Paracetamol

Na een enkelvoudige dosis tirzepatide van 5 mg was de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van paracetamol met 50% verlaagd en de mediaan (t_{max}) 1 uur vertraagd. Het effect van tirzepatide op de orale absorptie van paracetamol is dosis- en tijdsafhankelijk. Bij lage doses (0,5 en 1,5 mg) was er slechts een kleine verandering in de blootstelling aan paracetamol. Na vier opeenvolgende wekelijkse doses tirzepatide (5/5/8/10 mg) werd geen effect op de C_{max} en t_{max} van paracetamol waargenomen. De totale blootstelling (AUC) werd niet beïnvloed. Bij gelijktijdige toediening met tirzepatide is geen dosisaanpassing van paracetamol nodig.

Orale anticonceptiva

Toediening van een oraal combinatieanticonceptivum (0,035 mg ethinylestradiol plus 0,25 mg norgestimaat, een prodrug van norelgestromin) in aanwezigheid van een enkele dosis tirzepatide (5 mg) resulteerde in een verlaging van de C_{max} en de oppervlakte onder de curve (AUC) van het orale anticonceptiemiddel. De C_{max} van ethinylestradiol was verlaagd met 59% en de AUC met 20% met een vertraging van de t_{max} van 4 uur. De C_{max} van norelgestromin was met 55% verlaagd en de AUC met 23% met een vertraging van de t_{max} van 4,5 uur. De C_{max} van norgestimaat was verlaagd met 66% en de AUC met 20% met een vertraging van de t_{max} van 2,5 uur. Deze verminderde blootstelling na een enkele dosis tirzepatide wordt niet als klinisch relevant beschouwd. Er is geen dosisaanpassing van orale anticonceptiva nodig.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt aangeraden anticonceptie te gebruiken wanneer ze worden behandeld met tirzepatide.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van tirzepatide bij zwangere vrouwen. Uit dierstudies is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Tirzepatide wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken. Als een patiënt zwanger wil worden of als ze zwanger is, moet de behandeling met tirzepatide worden gestaakt. Tirzepatide dient ten minste één maand voor een geplande zwangerschap te worden gestaakt vanwege de lange halfwaardetijd (zie rubriek 5.2).

Borstvoeding

Na een enkele dosis van 5 mg bleek de concentratie tirzepatide in moedermelk niet detecteerbaar tot zeer laag te zijn, in vergelijking met plasmaconcentraties. Verwacht wordt dat elke lage hoeveelheid in moedermelk wordt afgebroken en niet als intact geneesmiddel oraal wordt opgenomen door de zuigeling, omdat tirzepatide een aminozuursequentie is. Het is niet bekend of de verminderde voedselinname van de moeder, die wordt veroorzaakt door tirzepatide, de samenstelling of het gehalte aan voedingsstoffen van de moedermelk beïnvloedt. Over het algemeen kan het gebruik van tirzepatide tijdens het geven van borstvoeding worden overwogen.

Vruchtbaarheid

Het effect van tirzepatide op de vruchtbaarheid bij de mens is niet bekend.

Dierstudies met tirzepatide wezen niet op direct schadelijke effecten met betrekking tot de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tirzepatide heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Wanneer tirzepatide wordt gebruikt in combinatie met een sulfonylureumderivaat of insuline, moet patiënten worden geadviseerd voorzorgsmaatregelen te nemen om hypoglykemie te voorkomen tijdens het besturen van een voertuig en het gebruik van machines (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van veiligheidsprofiel

In 13 voltooide fase 3-studies werden 8.522 volwassen patiënten blootgesteld aan tirzepatide alleen of in combinatie met andere glucoseverlagende geneesmiddelen. De meest frequent gemelde bijwerkingen waren maagdarmstelselaandoeningen en deze reacties waren meestal licht of matig van ernst. De incidenties van nausea, diarree en braken waren hoger tijdens de dosisverhogingsperiode en namen in de loop van de tijd af (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De volgende gerelateerde bijwerkingen uit klinische studies staan hieronder weergegeven volgens systeem/orgaanklasse en in volgorde van afnemende frequentie (zeer vaak: ≥ 1/10; vaak: ≥ 1/100 tot < 1/10; soms: ≥ 1/1.000 tot < 1/100; zelden: ≥ 1/10.000 tot < 1/1.000; zeer zelden: < 1/10.000). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende frequentie.

Tabel 1. Bijwerkingen

Systeem/ orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheids-reacties		Anafylactische reactie#, Angio-oedeem#
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Hypoglykemie[1]* bij gebruik met sulfonylureum-derivaat of insuline	Hypoglykemie[1]* bij gebruik met metformine en SGLT-2-remmer, Verminderde eetlust[1]	Hypoglykemie[1]* bij gebruik met metformine[6], Gewichtsverlies[1]	
Zenuwstelsel-aandoeningen		Duizeligheid[2]	Dysgeusie, Dysesthesie	
Bloedvat-aandoeningen		Hypotensie[2]		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Nausea, Diarree, Braken[3], Abdominale pijn[3], Constipatie[4]	Dyspepsie, Opgezette buik, Oprispingen, Flatulentie, Gastro-oesofageale refluxziekte	Cholelithiasis, Cholecystitis, Acute pancreatitis, Vertraagde maaglediging	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Haaruitval[2]		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		Vermoeidheid†, Injectieplaatsreacties	Injectieplaatspijn	
Onderzoeken		Verhoogde hartslag, Verhoogde lipase, Verhoogde amylase, Bloed calcitonine verhoogd[5]		

#Van post-marketing rapportages
*Hypoglykemie hieronder gedefinieerd.
†Vermoeidheid omvat de termen vermoeidheid, asthenie, malaise en lethargie.
[1] Bijwerking die alleen van toepassing is op patiënten met diabetes mellitus type 2 (T2DM).
[2] Bijwerking die voornamelijk van toepassing is op patiënten met overgewicht of obesitas, met of zonder T2DM.
[3] Frequentie was zeer vaak in gewichtsbeheersings-, OSA- en HFpEF-studies en de T2DM-studie bij pediatrische patiënten en vaak in T2DM-studies bij volwassenen.
[4] Frequentie was zeer vaak in gewichtsbeheersings-, OSA- en HFpEF-studies en vaak in T2DM-studies bij volwassenen en pediatrische patiënten.
[5] Frequentie was vaak in gewichtsbeheersings- en HFpEF-studies, soms in T2DM- en OSA-studies bij volwassenen en zeer zelden in de T2DM-studie bij pediatrische patiënten.
[6] Frequentie was vaak in de T2DM-studie bij pediatrische patiënten.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld met tirzepatide in gepoolde placebogecontroleerde T2DM-studies bij volwassenen, gepoolde placebogecontroleerde gewichtsbeheersingsstudies, gepoolde placebogecontroleerde OSA-studies en in de placebogecontroleerde HFpEF-studie. Soms waren deze ernstig (bijv. urticaria, eczeem, uitslag, dermatitis). Overgevoeligheidsreacties werden gemeld bij respectievelijk 3,2%, 5,0%, 3,0% en 4,7% van de met tirzepatide behandelde patiënten, vergeleken met respectievelijk 1,7%, 3,8%, 2,1% en 3,5% van de met placebo behandelde patiënten.

Gevallen van anafylactische reactie en angio-oedeem zijn zelden gemeld bij gebruik van tirzepatide in de markt.

Hypoglykemie bij patiënten met diabetes mellitus type 2

Diabetes type 2-studies bij volwassenen
Klinisch significante hypoglykemie (bloedglucose < 3,0 mmol/l (< 54 mg/dl)) of ernstige hypoglykemie (waarbij de hulp van een andere persoon nodig is) trad op bij 10 tot 14% (0,14 tot 0,16 voorvallen/patiëntjaar) van de patiënten wanneer tirzepatide werd toegevoegd aan een sulfonylureumderivaat en bij 14 tot 19% (0,43 tot 0,64 voorvallen/patiëntjaar) van de patiënten wanneer tirzepatide werd toegevoegd aan basale insuline.

De mate van klinisch significante hypoglykemie bij gebruik van tirzepatide als monotherapie of bij toevoeging aan andere orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen was maximaal 0,04 voorvallen/patiëntjaar (zie tabel 1 en rubriek 4.2, 4.4 en 5.1).

In klinische fase 3-studies rapporteerden 10 (0,2%) patiënten 12 episoden van ernstige hypoglykemie. Van deze 10 patiënten gebruikten 5 (0,1%) gelijktijdig insuline glargine of een sulfonylureumderivaat, die ieder 1 episode rapporteerden.

Gewichtsbeheersingsstudie
In een placebogecontroleerde fase 3-gewichtsbeheersingsstudie bij patiënten met T2DM werd hypoglykemie (bloedglucose < 3,0 mmol/l (< 54 mg/dl)) gemeld bij 4,2% van de met tirzepatide behandelde patiënten versus 1,3% van de met placebo behandelde patiënten. In deze studie hadden patiënten die tirzepatide gebruikten in combinatie met een insulinesecretagoog (bijv. sulfonylureumderivaat) een hogere incidentie van hypoglykemie (10,3%) in vergelijking met de met tirzepatide behandelde patiënten die geen sulfonylureumderivaat gebruikten (2,1%). Er werden geen episodes van ernstige hypoglykemie gemeld.

Gastro-intestinale bijwerkingen

In gepoolde placebogecontroleerde fase 3-T2DM-studies bij volwassenen waren gastro-intestinale aandoeningen dosisafhankelijk verhoogd voor tirzepatide 5 mg (37,1%), 10 mg (39,6%) en 15 mg (43,6%) vergeleken met placebo (20,4%). Nausea trad op bij 12,2%, 15,4% en 18,3% versus 4,3% en diarree trad op bij 11,8%, 13,3% en 16,2% versus 8,9% voor tirzepatide 5 mg, 10 mg en 15 mg versus placebo. Gastro-intestinale bijwerkingen waren meestal licht (74%) of matig (23,3%) van ernst. De frequentie van nausea, braken en diarree was hoger tijdens de dosisescalatieperiode en nam in de loop van de tijd af.

Er waren meer patiënten in de groepen met tirzepatide 5 mg (3,0%), 10 mg (5,4%) en 15 mg (6,6%) die permanent de behandeling staakten vanwege het gastro-intestinale voorval dan in de placebogroep (0,4%).

In een placebogecontroleerde fase 3-gewichtsbeheersingsstudie bij patiënten zonder T2DM, waren gastro-intestinale aandoeningen verhoogd voor tirzepatide 5 mg (55,6%), 10 mg (60,8%) en 15 mg (59,2%) vergeleken met placebo (30,3%). Nausea trad op bij 24,6%, 33,3% en 31,0% versus 9,5% en diarree trad op bij 18,7%, 21,2% en 23,0% versus 7,3% voor respectievelijk tirzepatide 5 mg, 10 mg en 15 mg versus placebo. Gastro-intestinale bijwerkingen waren meestal licht (60,8%) of matig (34,6%) van ernst. De frequentie van nausea, braken en diarree was hoger tijdens de dosisescalatieperiode en nam in de loop van de tijd af.

Er waren meer patiënten in de groepen met tirzepatide 5 mg (1,9%), 10 mg (4,4%) en 15 mg (4,1%) die permanent de studiebehandeling staakten vanwege het gastro-intestinale voorval dan in de placebogroep (0,5%).

Galblaasgerelateerde gebeurtenissen

In gepoolde placebogecontroleerde fase 3-gewichtsbeheersingsstudies was de totale incidentie van cholecystitis en acute cholecystitis respectievelijk 0,6% en 0,2% voor met tirzepatide en placebo behandelde patiënten.

In gepoolde placebogecontroleerde fase 3-gewichtsbeheersingsstudies, in gepoolde placebogecontroleerde fase 3-OSA-studies en in een placebogecontroleerde fase 3-HFpEF-studie, werd acute galblaasziekte gemeld bij respectievelijk 2,0%, 0,9% en 4,4% van de met tirzepatide behandelde patiënten en bij respectievelijk 1,6%, 0,9% en 2,7% van de met placebo behandelde patiënten.

In de fase 3-gewichtsbeheersingsstudies waren acute galblaasgerelateerde gebeurtenissen positief geassocieerd met gewichtsvermindering.

Immunogeniciteit

In klinische fase 3-studies werden in totaal 9.094 met tirzepatide behandelde patiënten beoordeeld op anti-drug antilichamen (ADA). In deze studies ontwikkelde 45,1-65,1% van de patiënten ADA tijdens de behandelperiode (*treatment-emergent ADA*- TE ADA). Bij 29,8-51,3% van de beoordeelde patiënten bleven TE ADA aanwezig gedurende een periode van 16 weken of langer. Van deze patiënten had maximaal 3% neutraliserende antilichamen tegen tirzepatide-activiteit op de receptoren voor glucose-afhankelijke insulinotrope polypeptide (GIP) en 2,3% op de receptoren voor glucagon-achtige peptide-1 (GLP-1). Daarnaast had maximaal 1,2% van de patiënten neutraliserende antilichamen tegen lichaamseigen GIP en 0,4% tegen lichaamseigen GLP-1.

Er was geen bewijs voor een veranderd farmacokinetisch profiel of een invloed op de werkzaamheid van tirzepatide gerelateerd aan de ontwikkeling van ADA of neutraliserende antilichamen.

Hartslag

In gepoolde placebogecontroleerde fase 3-T2DM-studies bij volwassen patiënten, resulteerde behandeling met tirzepatide in een maximaal gemiddelde verhoging van de hartslag van 3 tot 5 slagen per minuut (spm) over de verschillende doseringen. De maximaal gemiddelde verhoging van de hartslag bij met placebo behandelde patiënten was 1 slag per minuut.

Het percentage patiënten dat een verandering van de hartslagfrequentie bij baseline van > 20 spm bij 2 of meer opeenvolgende bezoeken had, was respectievelijk 2,1%, 3,8% en 2,9% voor tirzepatide 5 mg, 10 mg en 15 mg, vergeleken met 2,1% voor placebo.

Er werden kleine gemiddelde verhogingen van het PR-interval waargenomen bij behandeling met tirzepatide in vergelijking met placebo (respectievelijk gemiddelde verhoging van 1,4 tot 3,2 msec en gemiddelde daling van 1,4 msec). Er werd geen verschil in aritmie en tijdens de behandeling optredende cardiale geleidingsstoornissen waargenomen tussen tirzepatide 5 mg, 10 mg, 15 mg en placebo (respectievelijk 3,8%, 2,1%, 3,7% en 3%).

In gepoolde placebogecontroleerde fase 3-gewichtsbeheersingsstudies, in gepoolde placebogecontroleerde fase 3-OSA-studies en in een placebogecontroleerde fase 3-HFpEF-studie, resulteerde behandeling met tirzepatide in een gemiddelde verhoging van de hartslag van respectievelijk 3, 2 en 3 slagen per minuut. Er was een gemiddelde verhoging van de hartslag van respectievelijk < 1, < 1 en 1 slag per minuut bij met placebo behandelde patiënten.

In een placebogecontroleerde gewichtsbeheersingsstudie bij patiënten zonder T2DM was het percentage patiënten, dat een verandering van de hartslagfrequentie ten opzichte van baseline van > 20 spm bij 2 of meer opeenvolgende bezoeken had, respectievelijk 2,4%, 4,9% en 6,3% voor tirzepatide 5 mg, 10 mg en 15 mg, vergeleken met 1,2% voor placebo. Er werden kleine gemiddelde verhogingen van het PR-interval waargenomen bij behandeling met tirzepatide en placebo (gemiddelde verhoging van respectievelijk 0,3 tot 1,4 msec en van 0,5 msec). Er werd geen verschil in aritmie en tijdens de behandeling optredende cardiale geleidingsstoornis waargenomen tussen tirzepatide 5 mg, 10 mg, 15 mg en placebo (respectievelijk 3,7%, 3,3%, 3,3% en 3,6%).

Injectieplaatsreacties

In gepoolde placebogecontroleerde fase 3-T2DM-studies bij volwassen patiënten, in gepoolde placebogecontroleerde fase 3-gewichtsbeheersingsstudies, in gepoolde placebogecontroleerde fase 3-OSA-studies en in een placebogecontroleerde fase 3-HFpEF-studie, waren de injectieplaatsreacties verhoogd voor tirzepatide (respectievelijk 3,2%, 8,0%, 8,2% en 6,0%) vergeleken met placebo (respectievelijk 0,4%, 1,8%, 2,6% en 1,6%).

Over het algemeen waren in fase 3-studies de meest voorkomende tekenen en symptomen van de injectieplaatsreacties erytheem en pruritus. De maximale ernst van de injectieplaatsreacties voor patiënten was licht (91%) of matig (9%). Er waren geen ernstige injectieplaatsreacties.

Pancreasenzymen

In gepoolde placebogecontroleerde fase 3-T2DM-studies resulteerde behandeling met tirzepatide bij volwassen patiënten in gemiddelde verhogingen ten opzichte van baseline van 33% tot 38% in pancreasamylase en van 31% tot 42% in lipase over de verschillende doseringen. Met placebo behandelde patiënten hadden een stijging in amylase van 4% ten opzichte van baseline en er werden geen veranderingen waargenomen in lipase.

In gepoolde placebogecontroleerde fase 3-gewichtsbeheersingsstudies, in gepoolde placebogecontroleerde fase 3-OSA-studies en in een placebogecontroleerde fase 3-HFpEF-studie, resulteerde behandeling met tirzepatide in gemiddelde verhogingen ten opzichte van baseline van respectievelijk 23%, 25% en 28% in pancreasamylase en van respectievelijk 34%, 39% en 32% in lipase. Met placebo behandelde patiënten hadden een stijging in amylase van respectievelijk 2%, 1% en 4% ten opzichte van baseline en van respectievelijk 6%, 4% en 1% in lipase.

Pediatrische patiënten

De veiligheids- en immunogeniciteitsprofielen bij kinderen en adolescenten van 10 tot 18 jaar met T2DM die eenmaal per week werden behandeld met 5 mg en 10 mg tirzepatide, waren consistent met die hierboven beschreven voor volwassen patiënten met T2DM, met uitzondering van een hogere frequentie van braken, buikpijn en hypoglykemie in combinatie met alleen metformine.

Tijdens de T2DM-studie bij pediatrische patiënten traden geen ernstige hypoglykemische episodes op. Tijdens de placebogecontroleerde fase trad klinisch significante hypoglykemie (bloedglucose < 3,0 mmol/l (< 54 mg/dl)) op bij 28,6% (1,98 voorvallen/patiëntjaar) van de patiënten behandeld met tirzepatide en bij 10,0% (0,35 voorvallen/patiëntjaar) van de met placebo behandelde patiënten, wanneer toegevoegd aan basale insuline met of zonder metformine. Het percentage was respectievelijk 9,1% (0,28 voorvallen/patiëntjaar) en 4,2% (0,07 voorvallen/patiëntjaar) voor met tirzepatide en met placebo behandelde patiënten, in combinatie met alleen metformine.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

In geval van overdosering dient een geschikte ondersteunende behandeling te worden gestart op basis van de klinische klachten en verschijnselen van de patiënt. Patiënten kunnen gastro-intestinale bijwerkingen krijgen, waaronder nausea. Er is geen specifiek antidotum voor overdosering van tirzepatide. Een langdurige observatieperiode en behandeling van deze verschijnselen kan nodig zijn, waarbij rekening gehouden moet worden met de halfwaardetijd van tirzepatide (ongeveer 5 dagen).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, bloedglucoseverlagende middelen, met uitzondering van insulines, ATC-code: A10BX16

Werkingsmechanisme

Tirzepatide is een langwerkende GIP- en GLP1-receptoragonist, die zeer selectief is voor humane GIP- en GLP-1-receptoren. Tirzepatide heeft een hoge affiniteit voor zowel de GIP- als de GLP-1-receptoren. De activiteit van tirzepatide op de GIP-receptor is vergelijkbaar met het lichaamseigen GIP-hormoon. De activiteit van tirzepatide op de GLP1-receptor is lager in vergelijking met het lichaamseigen GLP-1-hormoon. Beide receptoren zijn aanwezig op de α en β endocriene cellen van de alvleesklier, hart, bloedvaten, immuuncellen (leukocyten), darmen en nieren. GIP-receptoren zijn ook aanwezig op adipocyten.

Bovendien komen zowel GIP- als GLP-1-receptoren tot expressie in de hersengebieden die belangrijk zijn voor de regulering van de eetlust. Dieronderzoeken tonen aan dat tirzepatide naar neuronen distribueert en deze activeert in hersengebieden die betrokken zijn bij de regulering van eetlust en voedselinname. Dieronderzoeken tonen aan dat tirzepatide het vetgebruik via de GIP-receptor kan moduleren. In menselijke adipocyten die *in vitro* worden gekweekt, werkt tirzepatide in op GIP-receptoren om de glucoseopname te reguleren en de lipidenopname en lipolyse te moduleren.

Glykemische controle

Tirzepatide verbetert de glykemische controle door via verschillende mechanismen de nuchtere en postprandiale glucoseconcentraties bij patiënten met diabetes type 2 te verlagen.

Regulering van de eetlust en het energiemetabolisme

Tirzepatide vermindert het lichaamsgewicht en de lichaamsvetmassa. De afname van het lichaamsgewicht is grotendeels te wijten aan een verminderde vetmassa. De mechanismen die geassocieerd zijn met de vermindering van lichaamsgewicht en lichaamsvetmassa houden een verminderde voedselinname in door de regulering van de eetlust. Klinische studies tonen aan dat tirzepatide de energie-inname en eetlust vermindert door het gevoel van verzadiging en volheid te verhogen en het hongergevoel te verminderen. Tirzepatide vermindert ook de intensiteit van het hunkeren naar voedsel en de voorkeur voor voedingsmiddelen met veel suiker en veel vet. Tirzepatide moduleert het vetgebruik.

Farmacodynamische effecten

Insulinesecretie

Tirzepatide verhoogt de glucosegevoeligheid van de bètacellen in de pancreas. Het verbetert de insulinesecretie van de eerste en tweede fase op een glucoseafhankelijke manier.

In een hyperglykemische clampstudie bij volwassen patiënten met diabetes type 2 werd tirzepatide vergeleken met placebo en de selectieve GLP1-receptoragonist semaglutide 1 mg voor insulinesecretie. Tirzepatide 15 mg verhoogde de mate van insulinesecretie van de eerste en tweede fase met respectievelijk 466% en 302% ten opzichte van baseline. Er was geen verandering in de insulinesecretie van de eerste en tweede fase voor placebo.

Insulinegevoeligheid

Tirzepatide verbetert de insulinegevoeligheid.

Bij volwassenen verbeterde tirzepatide 15 mg de insulinegevoeligheid van het hele lichaam met 63%, gemeten aan de hand van de M-waarde, een maatstaf voor de opname van glucose in weefsel, in een hyperinsulinemische euglykemische clampstudie. De M-waarde was onveranderd voor placebo.

Tirzepatide verlaagt het lichaamsgewicht bij patiënten met obesitas en overgewicht en bij patiënten met diabetes type 2 (ongeacht het lichaamsgewicht), wat kan bijdragen aan een verbetering van de insulinegevoeligheid.

Glucagonconcentratie

Tirzepatide verlaagde de nuchtere en postprandiale glucagonconcentraties op een glucoseafhankelijke manier. Bij volwassenen verlaagde tirzepatide 15 mg de nuchtere glucagonconcentratie met 28% en de glucagon AUC na een gemengde maaltijd met 43%, vergeleken met geen verandering voor placebo.

Maaglediging

Tirzepatide vertraagt de maaglediging, wat de opname van glucose na de maaltijd kan vertragen en kan leiden tot een gunstig effect op postprandiale glykemie. De door tirzepatide geïnduceerde vertraging van de maaglediging neemt in de loop van de tijd af.

Effect op de hartstructuur

In een cardiale magnetic resonance imaging (MRI) substudie bij patiënten met HFpEF en obesitas werd een vermindering van massa en paracardiaal vet van het linkerventrikel (LV) waargenomen bij behandeling met tirzepatide.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Diabetes mellitus type 2 bij volwassenen

De veiligheid en werkzaamheid van tirzepatide werden geëvalueerd in vijf wereldwijde, gerandomiseerde, gecontroleerde fase 3-studies (SURPASS-1-5), waarbij het bepalen van de glykemische controle de primaire doelstelling was. Aan de studies namen 6.263 behandelde patiënten met diabetes type 2 (4.199 behandeld met tirzepatide) deel. De secundaire eindpunten waren lichaamsgewicht, het percentage patiënten dat de doelstellingengewichtsvermindering bereikte, nuchtere serumglucose (FSG) en het percentage patiënten dat de HbA1c doelwaarde bereikte. In alle vijf fase 3-studies werd tirzepatide 5 mg, 10 mg en 15 mg beoordeeld. Alle patiënten die met tirzepatide werden behandeld, begonnen met 2,5 mg gedurende 4 weken. Daarna werd de dosis tirzepatide elke 4 weken met 2,5 mg verhoogd totdat de toegewezen dosis was bereikt.

In alle studies liet de behandeling met tirzepatide aanhoudende, statistisch significante en klinisch relevante verlagingen van HbA1c als primaire doelstelling zien ten opzichte van baseline, in vergelijking met placebo of werkzame controlebehandeling (semaglutide, insuline degludec en insuline glargine) gedurende maximaal 1 jaar. In 1 studie hielden deze effecten tot 2 jaar aan. Er werden ook statistisch significante en klinisch relevante verlagingen van het lichaamsgewicht ten opzichte van baseline aangetoond. De resultaten van de fase 3-studies worden hieronder weergegeven op basis van de on-treatment gegevens zonder rescuebehandeling in de gewijzigde intent-to-treat (mITT)-populatie bestaande uit alle gerandomiseerde patiënten die werden blootgesteld aan ten minste 1 dosis studiebehandeling, met uitzondering van patiënten die de studiebehandeling stopzetten wegens onbedoelde inclusie.

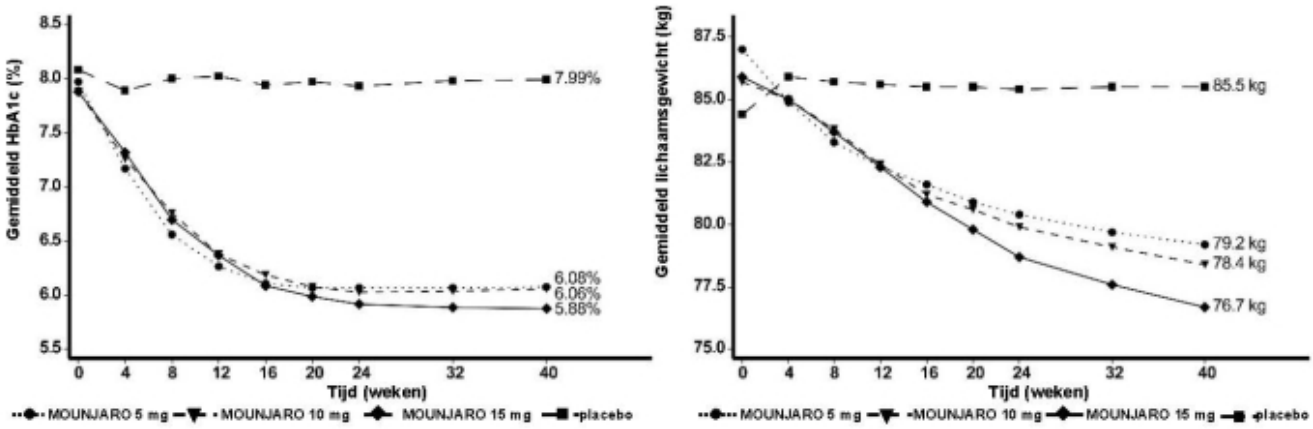
SURPASS-1 – Monotherapie

In een 40 weken durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werden 478 patiënten met onvoldoende glykemische controle ondanks dieet en lichaamsbeweging gerandomiseerd naar tirzepatide 5 mg, 10 mg of 15 mg eenmaal per week of naar placebo. De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 54 jaar en 52% was man. Bij aanvang hadden de patiënten een gemiddelde diabetesduur van 5 jaar en de gemiddelde BMI was 32 kg/m^2.

Tabel 2. SURPASS-1: Resultaten bij week 40

		tirzepatide 5 mg	tirzepatide 10 mg	tirzepatide 15 mg	placebo
mITT populatie (n)		121	121	120	113
HbA_{1c} (%)	Baseline (gemiddeld)	7,97	7,88	7,88	8,08
	Verandering t.o.v. baseline	-1,87##	-1,89##	-2,07##	+0,04
	Verschil met placebo [95%-BI]	-1,91** [-2,18; -1,63]	-1,93** [-2,21; -1,65]	-2,11** [-2,39; -1,83]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Baseline (gemiddeld)	63,6	62,6	62,6	64,8
	Verandering t.o.v. baseline	-20,4##	-20,7##	-22,7##	+0,4
	Verschil met placebo [95%-BI]	-20,8** [-23,9; -17,8]	-21,1** [-24,1; -18,0]	-23,1** [-26,2; -20,0]	-
Patiënten (%) die HbA_{1c} bereikten	< 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)	Baseline (gemiddeld)	8,5	8,5	8,6	8,6
	Verandering t.o.v. baseline	-2,4##	-2,6##	-2,7##	+0,7#
	Verschil met placebo [95%-BI]	-3,13** [-3,71; -2,56]	-3,26** [-3,84; -2,69]	-3,45** [-4,04; -2,86]	-
FSG (mg/dl)	Baseline (gemiddeld)	153,7	152,6	154,6	155,2
	Verandering t.o.v. baseline	-43,6##	-45,9##	-49,3##	+12,9#
	Verschil met placebo [95%-BI]	-56,5** [-66,8; -46,1]	-58,8** [-69,2; -48,4]	-62,1** [-72,7; -51,5]	-
Lichaamsgewicht (kg)	Baseline (gemiddeld)	87,0	85,7	85,9	84,4
	Verandering t.o.v. baseline	-7,0##	-7,8##	-9,5##	-0,7
	Verschil met placebo [95%-BI]	-6,3** [-7,8; -4,7]	-7,1** [-8,6; -5,5]	-8,8** [-10,3; -7,2]	-
Patiënten (%) die gewichtsverlies bereikten	≥ 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 voor superioriteit, gecorrigeerd voor multipliciteit.
†p < 0,05, ††p < 0,001 vergeleken met placebo, niet gecorrigeerd voor multipliciteit.
#p < 0,05, ##p < 0,001 vergeleken met baseline, niet gecorrigeerd voor multipliciteit



Figuur 1. Gemiddeld HbA_{1c} (%) en gemiddeld lichaamsgewicht (kg) vanaf baseline tot week 40

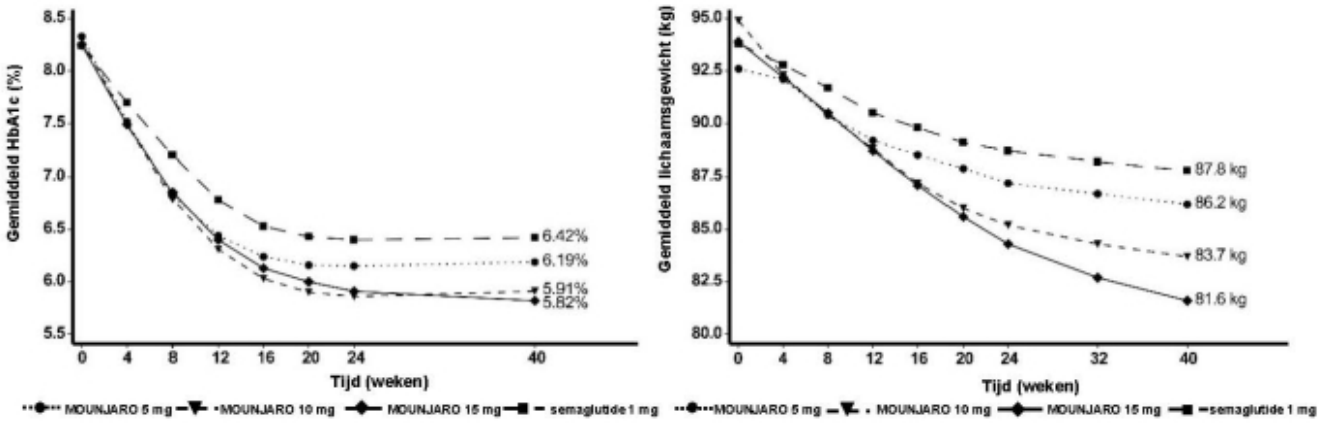
SURPASS-2 - Combinatietherapie met metformine

In een 40 weken durende open-label studie met werkzame controle (dubbelblind met betrekking tot de toegewezen tirzepatide-dosering) werden 1.879 patiënten gerandomiseerd naar tirzepatide 5 mg, 10 mg of 15 mg eenmaal per week of naar semaglutide 1 mg eenmaal per week, allemaal in combinatie met metformine. De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 57 jaar en 47% was man. Bij aanvang hadden de patiënten een gemiddelde diabetesduur van 9 jaar en de gemiddelde BMI was 34 kg/m^2.

Tabel 3. SURPASS-2: Resultaten bij week 40

		tirzepatide 5 mg	tirzepatide 10 mg	tirzepatide 15 mg	semaglutide 1 mg
mITT populatie (n)		470	469	469	468
HbA_{1c} (%)	Baseline (gemiddeld)	8,33	8,31	8,25	8,24
	Verandering t.o.v. baseline	-2,09##	-2,37##	-2,46##	-1,86##
	Verschil met semaglutide [95%-BI]	-0,23** [-0,36; -0,10]	-0,51** [-0,64; -0,38]	-0,60** [-0,73; -0,47]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Baseline (gemiddeld)	67,5	67,3	66,7	66,6
	Verandering t.o.v. baseline	-22,8##	-25,9##	-26,9##	-20,3##
	Verschil met semaglutide [95%-BI]	-2,5** [-3,9; -1,1]	-5,6** [-7,0; -4,1]	-6,6** [-8,0; -5,1]	N/A
Patiënten (%) die HbA_{1c} bereikten	< 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)	Baseline (gemiddeld)	9,67	9,69	9,56	9,49
	Verandering t.o.v. baseline	-3,11##	-3,42##	-3,52##	-2,70##
	Verschil met semaglutide [95%-BI]	-0,41† [-0,65; -0,16]	-0,72†† [-0,97; -0,48]	-0,82†† [-1,06; -0,57]	-
FSG (mg/dl)	Baseline (gemiddeld)	174,2	174,6	172,3	170,9
	Verandering t.o.v. baseline	-56,0##	-61,6##	-63,4##	-48,6##
	Verschil met semaglutide [95%-BI]	-7,3† [-11,7; -3,0]	-13,0†† [-17,4; -8,6]	-14,7†† [-19,1; -10,3]	-
Lichaamsgewicht (kg)	Baseline (gemiddeld)	92,6	94,9	93,9	93,8
	Verandering t.o.v. baseline	-7,8##	-10,3##	-12,4##	-6,2##
	Verschil met semaglutide [95%-BI]	-1,7** [-2,6; -0,7]	-4,1** [-5,0; -3,2]	-6,2** [-7,1; -5,3]	-
Patiënten die (%) gewichtsverlies bereikten	≥ 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 voor superioriteit, gecorrigeerd voor multipliciteit.
†p < 0,05, ††p < 0,001 vergeleken met semaglutide 1 mg, niet gecorrigeerd voor multipliciteit.
#p < 0,05, ##p < 0,001 vergeleken met baseline, niet gecorrigeerd voor multipliciteit



Figuur 2. Gemiddeld HbA_{1c} (%) en gemiddeld lichaamsgewicht (kg) vanaf baseline tot week 40

SURPASS-3 - Combinatietherapie met metformine, met of zonder SGLT-2-remmer

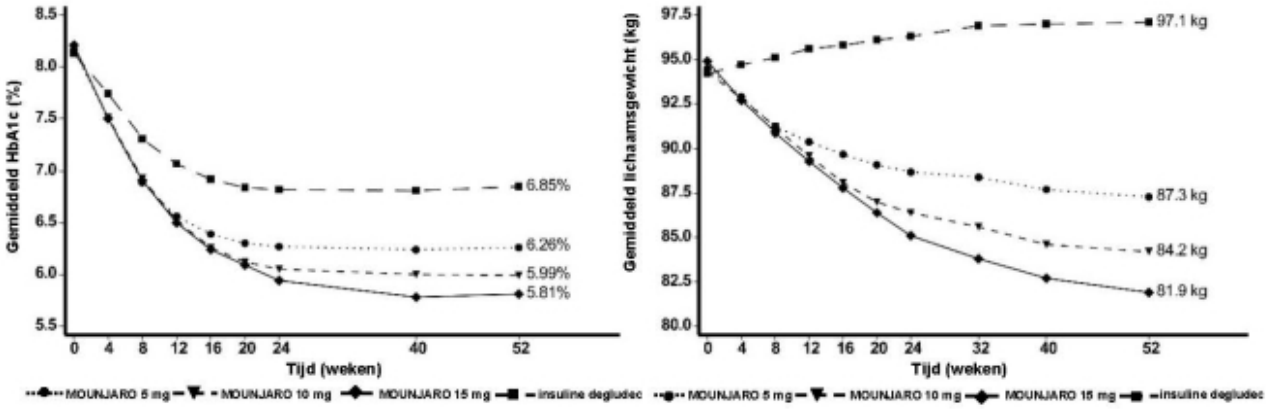
In een 52 weken durende open-label studie met werkzame controle werden 1.444 patiënten gerandomiseerd naar tirzepatide 5 mg, 10 mg of 15 mg eenmaal per week of naar insuline degludec, allemaal in combinatie met metformine met of zonder een SGLT-2-remmer. 32% van de patiënten gebruikte een SGLT-2-remmer bij aanvang. Bij aanvang hadden de patiënten een gemiddelde diabetesduur van 8 jaar, een gemiddelde BMI van 34 kg/m^2, een gemiddelde leeftijd van 57 jaar en 56% was man.

Patiënten die werden behandeld met insuline degludec begonnen met een dosis van 10 eenheden/dag die werd aangepast met behulp van een algoritme met een streefwaarde voor nuchtere bloedglucose van < 5 mmol/l. De gemiddelde dosis insuline degludec in week 52 was 49 eenheden/dag.

Tabel 4. SURPASS-3: Resultaten bij week 52

		tirzepatide 5 mg	tirzepatide 10 mg	tirzepatide 15 mg	Getitreerd insuline degludec
mITT populatie (n)		358	360	358	359
HbA_{1c} (%)	Baseline (gemiddeld)	8,17	8,19	8,21	8,13
	Verandering t.o.v. baseline	-1,93##	-2,20##	-2,37##	-1,34##
	Verschil met insuline degludec [95%-BI]	-0,59** [-0,73; -0,45]	-0,86** [-1,00; -0,72]	-1,04** [-1,17; -0,90]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Baseline (gemiddeld)	65,8	66,0	66,3	65,4
	Verandering t.o.v. baseline	-21,1##	-24,0##	-26,0##	-14,6##
	Verschil met insuline degludec [95%-BI]	-6,4** [-7,9; -4,9]	-9,4** [-10,9; -7,9]	-11,3** [-12,8; -9,8]	-
Patiënten (%) die HbA_{1c} bereikten	< 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)	Baseline (gemiddeld)	9,54	9,48	9,35	9,24
	Verandering t.o.v. baseline	-2,68##	-3,04##	-3,29##	-3,09##
	Verschil met insuline degludec [95%-BI]	0,41† [0,14; 0,69]	0,05 [-0,24; 0,33]	-0,20 [-0,48; 0,08]	-
FSG (mg/dl)	Baseline (gemiddeld)	171,8	170,7	168,4	166,4
	Verandering t.o.v. baseline	-48,2##	-54,8##	-59,2##	-55,7##
	Verschil met insuline degludec [95%-BI]	7,5† [2,4; 12,5]	0,8 [-4,3; 5,9]	-3,6 [-8,7; 1,5]	-
Lichaamsgewicht (kg)	Baseline (gemiddeld)	94,5	94,3	94,9	94,2
	Verandering t.o.v. baseline	-7,5##	-10,7##	-12,9##	+2,3##
	Verschil met insuline degludec [95%-BI]	-9,8** [-10,8; -8,8]	-13,0** [-14,0; -11,9]	-15,2** [-16,2; -14,2]	-
Patiënten (%) die gewichtsverlies bereikten	≥ 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 voor superioriteit, gecorrigeerd voor multipliciteit.
†p < 0,05, ††p < 0,001 vergeleken met insuline degludec, niet gecorrigeerd voor multipliciteit.
#p < 0,05, ##p < 0,001 vergeleken met baseline, niet gecorrigeerd voor multipliciteit



Figuur 3. Gemiddeld HbA_{1c} (%) en gemiddeld lichaamsgewicht (kg) vanaf baseline tot week 52

Continue glucosemonitoring (CGM)
Een subgroep van patiënten (N = 243) nam deel aan een evaluatie van de glucoseprofielen die waren vastgelegd met geblindeerde CGM gedurende 24 uur. Na 52 weken brachten patiënten die werden behandeld met tirzepatide (10 mg en 15 mg gepoold) significant meer tijd door met glucosewaarden in het euglykemische bereik gedefinieerd als 71 tot 140 mg/dl (3,9 tot 7,8 mmol/l) in vergelijking met patiënten die werden behandeld met insuline degludec, met respectievelijk 73% en 48% gedurende de periode van 24 uur binnen het bereik.

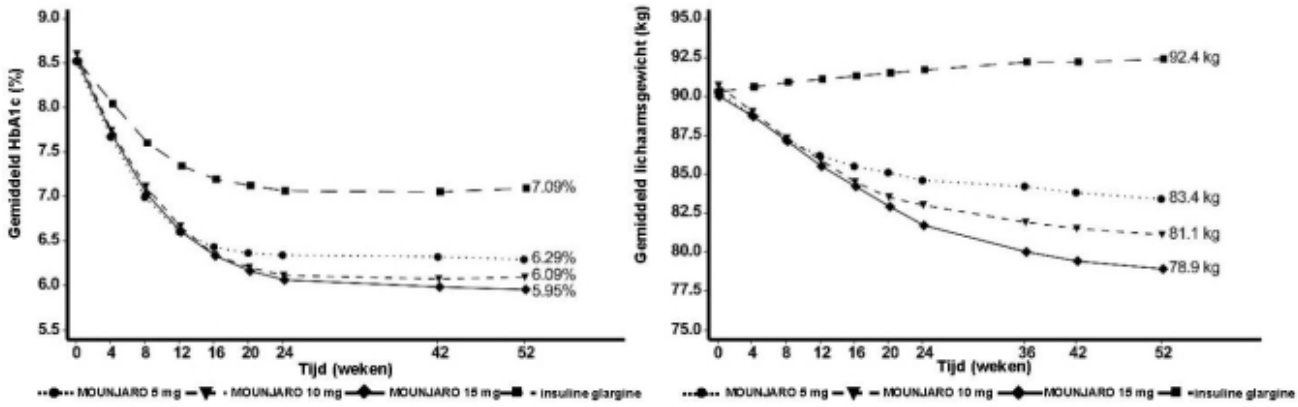
SURPASS-4 – Combinatietherapie met 1-3 orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen: metformine, sulfonylureumderivaten of SGLT-2-remmer

In een open-label studie met werkzame controle van maximaal 104 weken (primair eindpunt bij 52 weken), werden 2.002 patiënten met diabetes type 2 en een verhoogd cardiovasculair risico gerandomiseerd naar tirzepatide 5 mg, 10 mg of 15 mg eenmaal per week of naar insuline glargine eenmaal daags in combinatie met metformine (95%) en/of sulfonylureumderivaten (54%) en/of SGLT-2-remmer (25%). Bij aanvang hadden de patiënten een gemiddelde diabetesduur van 12 jaar, een gemiddelde BMI van 33 kg/m^2, een gemiddelde leeftijd van 64 jaar en 63% was man. Patiënten die behandeld werden met insuline glargine begonnen met een dosering van 10 eenheden/dag die werd aangepast met behulp van een algoritme met een nuchtere bloedglucosestreefwaarde van < 5,6 mmol/l. De gemiddelde dosis insuline glargine bij week 52 was 44 eenheden/dag.

Tabel 5. SURPASS-4: Resultaten bij week 52

		tirzepatide 5 mg	tirzepatide 10 mg	tirzepatide 15 mg	Getitreerd insuline glargine
mITT populatie (n)		328	326	337	998
52 weken					
HbA_{1c} (%)	Baseline (gemiddeld)	8,52	8,60	8,52	8,51
	Verandering t.o.v. baseline	-2,24##	-2,43##	-2,58##	-1,44##
	Verschil t.o.v. insuline glargine [95%-BI]	-0,80** [-0,92; -0,68]	-0,99** [-1,11; -0,87]	-1,14** [-1,26; -1,02]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Baseline (gemiddeld)	69,6	70,5	69,6	69,5
	Verandering t.o.v. baseline	-24,5##	-26,6##	-28,2##	-15,7##
	Verschil t.o.v. insuline glargine [95%-BI]	-8,8** [-10,1; -7,4]	-10,9** [-12,3; -9,6]	-12,5** [-13,8; -11,2]	-
Patiënten (%) die HbA_{1c} bereikten	< 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)	Baseline (gemiddeld)	9,57	9,75	9,67	9,37
	Verandering t.o.v. baseline	-2,80##	-3,06##	-3,29##	-2,84##
	Verschil t.o.v. insuline glargine [95%-BI]	0,04 [-0,22; 0,30]	-0,21 [-0,48; 0,05]	-0,44†† [-0,71; -0,18]	-
FSG (mg/dl)	Baseline (gemiddeld)	172,3	175,7	174,2	168,7
	Verandering t.o.v. baseline	-50,4##	-54,9##	-59,3##	-51,4##
	Verschil t.o.v. insuline glargine [95%-BI]	1,0 [-3,7; 5,7]	-3,6 [-8,2; 1,1]	-8,0†† [-12,6; -3,4]	-
Lichaamsgewicht (kg)	Baseline (gemiddeld)	90,3	90,7	90,0	90,3
	Verandering t.o.v. baseline	-7,1##	-9,5##	-11,7##	+1,9##
	Verschil t.o.v. insuline glargine [95%-BI]	-9,0** [-9,8; -8,3]	-11,4** [-12,1; -10,6]	-13,5** [-14,3; -12,8]	-
Patiënten (%) die gewichtsverlies bereikten	≥ 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 voor superioriteit, gecorrigeerd voor multipliciteit.
†p < 0,05, ††p < 0,001 vergeleken met insuline glargine, niet gecorrigeerd voor multipliciteit.
#p < 0,05, ##p < 0,001 vergeleken met baseline, niet gecorrigeerd voor multipliciteit



Figuur 4. Gemiddeld HbA_{1c} (%) en gemiddeld lichaamsgewicht (kg) vanaf baseline tot week 52

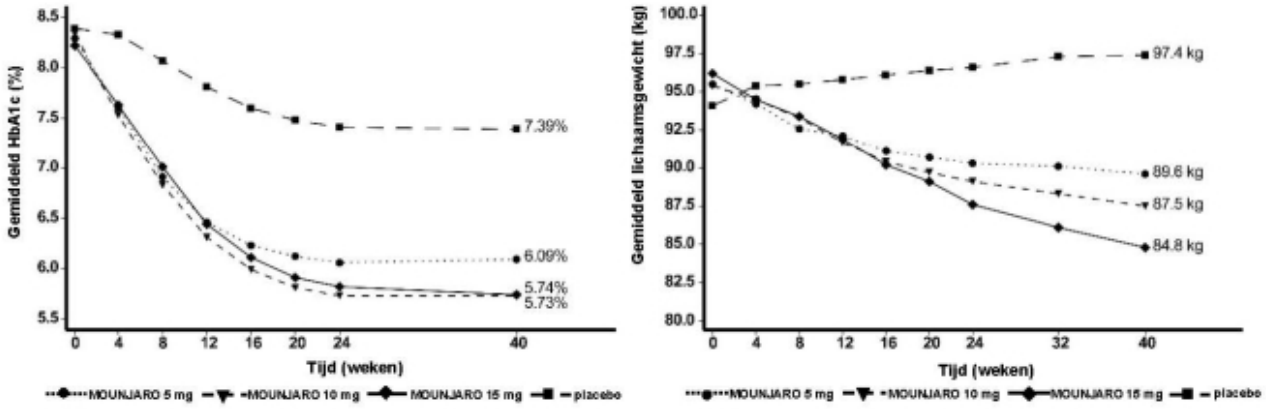
SURPASS-5 - Combinatietherapie met getitreerd basale insuline, met of zonder metformine

In een 40 weken durende dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werden 475 patiënten met onvoldoende glykemische controle die insuline glargine met of zonder metformine gebruikten, gerandomiseerd naar tirzepatide 5 mg, 10 mg of 15 mg eenmaal per week of naar placebo. Doses insuline glargine werden aangepast met behulp van een algoritme met een nuchtere bloedglucosestreefwaarde van < 5,6 mmol/l. Bij aanvang hadden de patiënten een gemiddelde diabetesduur van 13 jaar, een gemiddelde BMI van 33 kg/m^2, een gemiddelde leeftijd van 61 jaar en 56% was man. De totale geschatte mediane dosis insuline glargine bij baseline was 34 eenheden/dag. De mediane dosis insuline glargine in week 40 was 38, 36, 29 en 59 eenheden/dag voor respectievelijk tirzepatide 5 mg, 10 mg, 15 mg en placebo.

Tabel 6. SURPASS-5: Resultaten bij week 40

		tirzepatide 5 mg	tirzepatide 10 mg	tirzepatide 15 mg	placebo
mITT populatie (n)		116	118	118	119
HbA_{1c} (%)	Baseline (gemiddeld)	8,29	8,34	8,22	8,39
	Verandering t.o.v. baseline	-2,23##	-2,59##	-2,59##	-0,93##
	Verschil t.o.v. placebo [95%-BI]	-1,30** [-1,52; -1,07]	-1,66** [-1,88; -1,43]	-1,65** [-1,88; -1,43]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Baseline (gemiddeld)	67,1	67,7	66,4	68,2
	Verandering t.o.v. baseline	-24,4##	-28,3##	-28,3##	-10,2##
	Verschil t.o.v. placebo [95%-BI]	-14,2** [-16,6; -11,7]	-18,1** [-20,6; -15,7]	-18,1** [-20,5; -15,6]	-
Patiënten (%) die HbA_{1c} bereikten	< 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)	Baseline (gemiddeld)	9,00	9,04	8,91	9,13
	Verandering t.o.v. baseline	-3,41##	-3,77##	-3,76##	-2,16##
	Verschil t.o.v. placebo [95%-BI]	-1,25** [-1,64; -0,86]	-1,61** [-2,00; -1,22]	-1,60** [-1,99; -1,20]	-
FSG (mg/dl)	Baseline (gemiddeld)	162,2	162,9	160,4	164,4
	Verandering t.o.v. baseline	-61,4##	-67,9##	-67,7##	-38,9##
	Verschil t.o.v. placebo [95%-BI]	-22,5** [-29,5; -15,4]	-29,0** [-36,0; -22,0]	-28,8** [-35,9; -21,6]	-
Lichaamsgewicht (kg)	Baseline (gemiddeld)	95,5	95,4	96,2	94,1
	Verandering t.o.v. baseline	-6,2##	-8,2##	-10,9##	+1,7#
	Verschil t.o.v. placebo [95%-BI]	-7,8** [-9,4; -6,3]	-9,9** [-11,5; -8,3]	-12,6** [-14,2; -11,0]	-
Patiënten (%) die gewichtsverlies bereikten	≥ 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 voor superioriteit, gecorrigeerd voor multipliciteit.
†p < 0,05, ††p < 0,001 vergeleken met placebo, niet gecorrigeerd voor multipliciteit
#p < 0,05, ##p < 0,001 vergeleken met baseline, niet gecorrigeerd voor multipliciteit



Figuur 5. Gemiddeld HbA_{1c} (%) en gemiddeld lichaamsgewicht vanaf baseline tot week 40

Diabetes mellitus type 2 bij kinderen en adolescenten van 10 tot 18 jaar

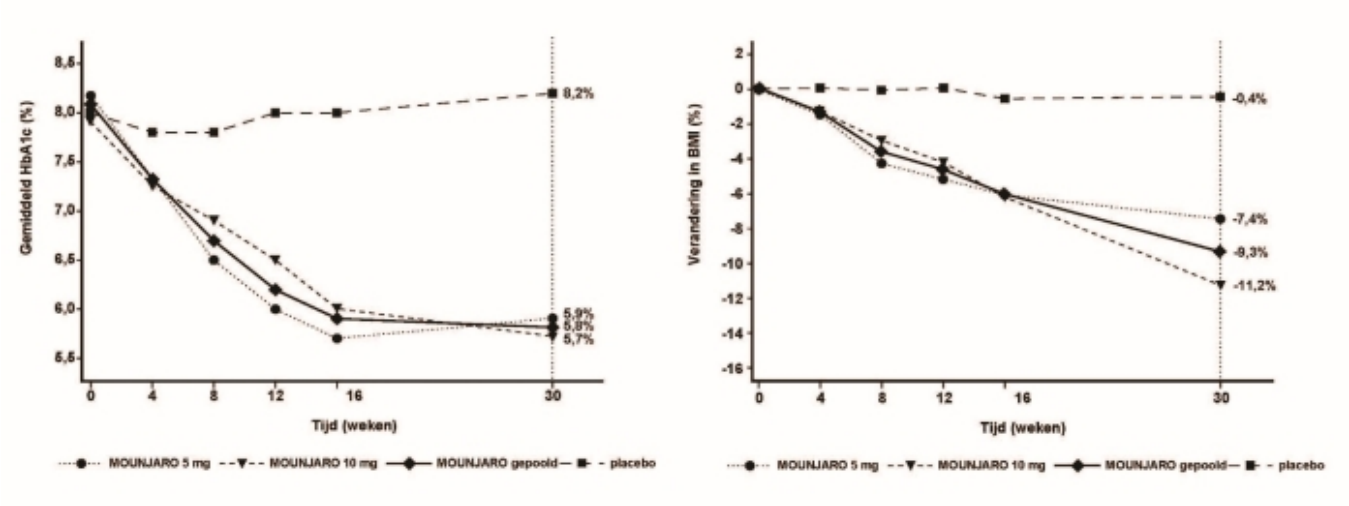
De veiligheid en werkzaamheid van eenmaal per week 5 mg en 10 mg tirzepatide, werden geëvalueerd bij 99 patiënten van 10 tot onder de 18 jaar met diabetes mellitus type 2 die metformine (68,7%) of basaal insuline (8,1%) of beide (23,2%) kregen, in een 30 weken durende dubbelblinde placebogecontroleerde fase 3-studie, gevolgd door een 22 weken durende open-label extensie (SURPASS-PEDS). In de open-label periode, werden alle deelnemers die placebo kregen, overgezet op een onderhoudsdosis van 5 mg tirzepatide, terwijl deelnemers die gerandomiseerd waren naar tirzepatide, hun behandeling voortzetten op dezelfde dosering van 5 mg of 10 mg.

Bij aanvang hadden de patiënten een gemiddelde leeftijd van 14,7 jaar en 61% was vrouw. De gemiddelde duur van de diabetes type 2 was 2,4 jaar. Alle deelnemers hadden overgewicht of obesitas, aangezien een BMI boven het 85e percentiel van de algemene populatie overeenkomend voor leeftijd en geslacht voor het land of regio een inclusiecriterium was. Bij 30 weken waren tirzepatide 5 mg en 10 mg, zowel gepoold als individueel, superieur aan placebo in het verlagen van HbA1c, FSG en BMI. De glykemische werkzaamheid werd behouden en BMI-reducties gingen door tot in week 52.

Tabel 7. SURPASS-PEDS: Resultaten bij week 30

		tirzepatide 5 mg	**tirzepatide 10 mg**	**tirzepatide gepoold**	**placebo**
mITT populatie (n)		32	33	65	34
HbA_{1c} (%)	Baseline (gemiddeld)	8,22	7,92	8,07	8,02
	Verandering t.o.v. baseline	-2,16	-2,30	-2,23	0,049
	Verschil t.o.v. placebo [95%-BI]	-2,21** [-2,89; -1,53]	-2,35** [-3,03; -1,66]	-2,28** [-2,87; -1,69]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Baseline (gemiddeld)	66,3	63,1	64,7	64,2
	Verandering t.o.v. baseline	-23,6	-25,1	-24,4	0,53
	Verschil t.o.v. placebo [95%-BI]	-24,2** [-31,6,;-16,8]	-25,6** [-33,1; -18,2]	-24,9** [-31,4; -18,4]	-
Patiënten (%) die HbA_{1c} bereikten	< 7%	84,2	91,5	87,9	34,3
	≤ 6.5%	70,8**	86,1**	78,6**	27,8
	< 5.7%	46,9	59,6	53,4	14,4
BMI (kg/m^2)	Baseline (gemiddeld)	33,9	37,3	35,6	34,7
	Verandering (%) t.o.v. baseline	-7,4	-11,2	-9,3	-0,4
	Verschil (%) t.o.v. placebo [95%-BI]	-7,0** [-10,48; -3,60]	-10,8** [-14,25; -7,39]	-8,9** [-11,91; -5,95]	-

*p < 0,05, ** p < 0,001 voor superioriteit, gecorrigeerd voor multipliciteit.



Figuur 6. Gemiddeld HbA_{1c} (%) en verandering in BMI (%) ten opzichte van baseline tot week 30

Gewichtsbeheersing

In drie gerandomiseerde dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studies (SURMOUNT-1, SURMOUNT-3, SURMOUNT-4) werden de werkzaamheid en veiligheid geëvalueerd van tirzepatide voor gewichtsbeheersing, in combinatie met een verminderde calorie-inname en verhoogde fysieke activiteit, bij patiënten met obesitas (BMI ≥ 30 kg/m^2) of overgewicht (BMI ≥ 27 kg/m^2 tot < 30 kg/m^2) en ten minste één gewichtsgerelateerde comorbiditeit (zoals behandelde of onbehandelde dyslipidemie, hypertensie, obstructieve slaapapneu of hart- en vaatziekten) en met prediabetes of normoglykemie, maar zonder diabetes mellitus type 2. In totaal werden 3.900 volwassen patiënten (2.518 gerandomiseerd naar tirzepatide) in deze studies opgenomen.

Behandeling met tirzepatide toonde een klinisch relevante en aanhoudende gewichtsvermindering aan vergeleken met placebo. Bovendien bereikte een groter percentage van de patiënten ≥ 5%, ≥ 10%, ≥ 15% en ≥ 20% gewichtsverlies met tirzepatide vergeleken met placebo.

De werkzaamheid en veiligheid van tirzepatide voor gewichtsbeheersing bij patiënten met diabetes type 2 werden geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie (SURMOUNT-2) en in een subpopulatie van patiënten met een BMI ≥ 27 kg/m^2 in vijf gerandomiseerde fase 3-studies (SURPASS-1 tot -5). In deze studies werden in totaal 6.330 patiënten met een BMI ≥ 27 kg/m^2 opgenomen (4.249 gerandomiseerd naar behandeling met tirzepatide). In SURMOUNT-2 vertoonde behandeling met tirzepatide een klinisch relevante en aanhoudende gewichtsvermindering in vergelijking met placebo. Bovendien bereikte een hoger percentage patiënten ≥ 5%, ≥ 10%, ≥ 15% en ≥ 20% gewichtsverlies met tirzepatide in vergelijking met placebo. Subgroepanalyses van patiënten met obesitas of overgewicht in de SURPASS-studies (oplopend tot 86% van de totale populatie van de SURPASS-1 tot -5-studies) toonden aan dat de gewichtsafname aanhield en dat een hoger percentage patiënten de doelstellingen voor gewichtsvermindering bereikten vergeleken met werkzame comparator/placebo.

In alle SURMOUNT-studies werd hetzelfde dosisescalatieschema voor tirzepatide gebruikt als in het SURPASS-programma (beginnend met 2,5 mg gedurende 4 weken, gevolgd door verhogingen in stappen van 2,5 mg om de 4 weken totdat de toegewezen dosis was bereikt).

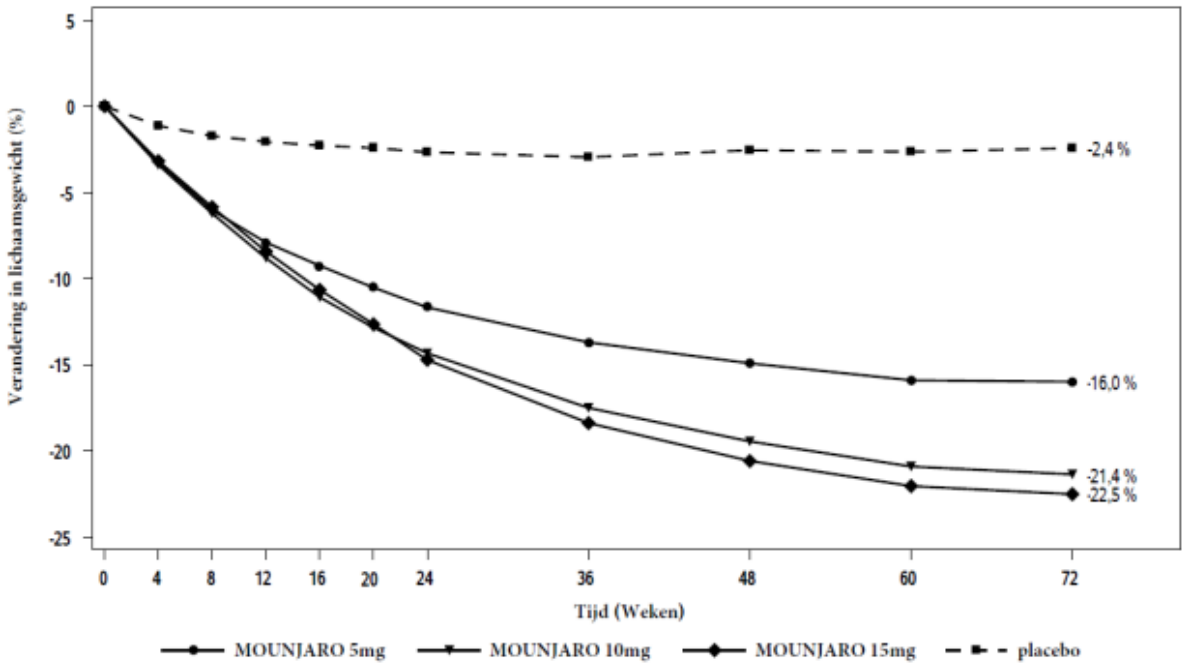
SURMOUNT-1

In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 72 weken werden 2.539 volwassen patiënten met obesitas (BMI ≥ 30 kg/m^2) of met overgewicht (BMI ≥ 27 kg/m^2 tot < 30 kg/m^2) en ten minste één gewichtsgerelateerde comorbide aandoening gerandomiseerd naar tirzepatide 5 mg, 10 mg of 15 mg eenmaal per week of placebo. Alle patiënten kregen tijdens het onderzoek advies over een caloriearm dieet en meer lichaamsbeweging. Bij baseline hadden de patiënten een gemiddelde leeftijd van 45 jaar, 67,5% was vrouw en 40,6% van de patiënten had prediabetes. De gemiddelde BMI bij baseline was 38 kg/m^2.

Tabel 8. SURMOUNT-1: Resultaten bij week 72

	tirzepatide 5 mg	tirzepatide 10 mg	tirzepatide 15 mg	placebo
mITT-populatie (n)	630	636	630	643
Lichaamsgewicht				
Baseline (kg)	102,9	105,9	105,5	104,8
Verandering (%) t.o.v. baseline	-16,0††	-21,4††	-22,5††	-2,4
Verschil (%) t.o.v. placebo [95%-BI]	-13,5** [-14,6; -12,5]	-18,9** [-20,0; -17,8]	-20,1** [-21,2; -19,0]	-
Verandering (kg) t.o.v. baseline	-16,1††	-22,2††	-23,6††	-2,4††
Verschil (kg) t.o.v. placebo [95%-BI]	-13,8## [-15,0; -12,6]	-19,8## [-21,0; -18,6]	-21,2## [-22,4; -20,0]	-
Patiënten (%) die gewichtsverlies bereikten				
≥ 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
Tailleomtrek (cm)				
Baseline	113,2	114,9	114,4	114,0
Verandering t.o.v. baseline	-14,6††	-19,4††	-19,9††	-3,4††
Verschil t.o.v. placebo [95%-BI]	-11,2## [-12,3; -10,0]	-16,0** [-17,2; -14,9]	-16,5** [-17,7; -15,4]	-

††p < 0,001 versus baseline.
**p < 0,001 versus placebo, gecorrigeerd voor multipliciteit.
##p < 0,001 versus placebo, niet gecorrigeerd voor multipliciteit.



Figuur 7. Gemiddelde verandering in lichaamsgewicht (%) vanaf baseline tot week 72

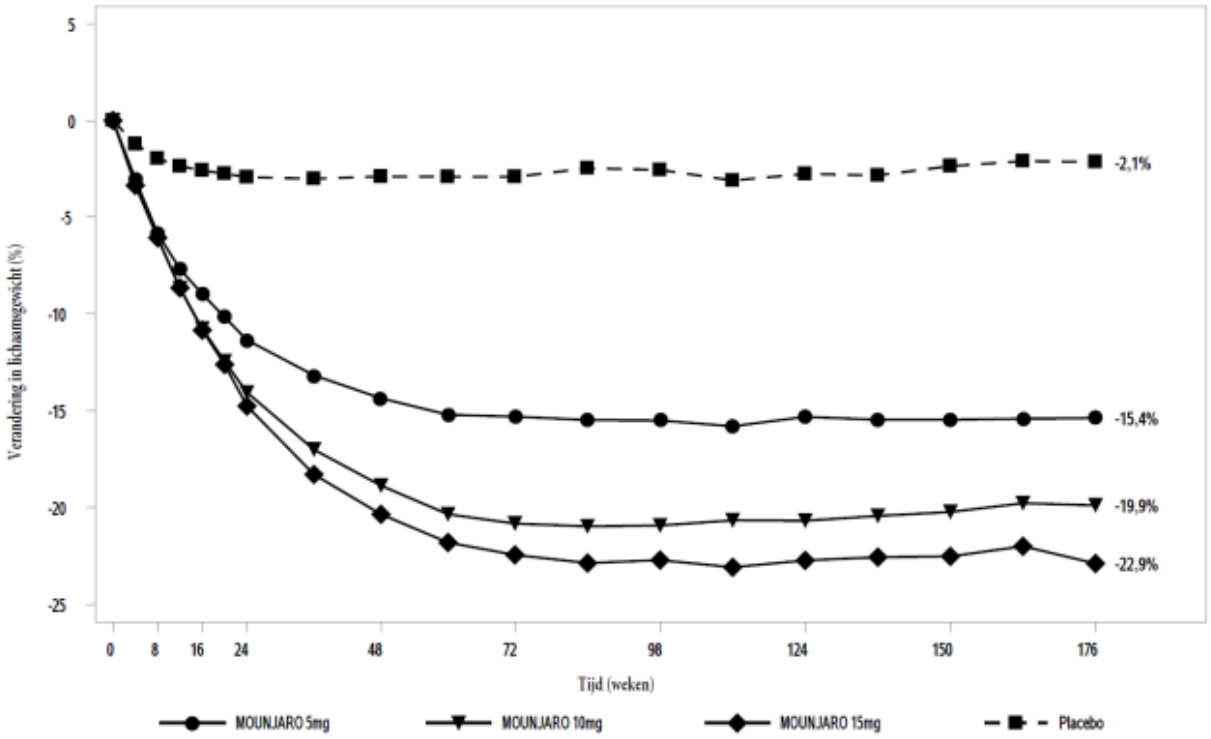
In SURMOUNT-1 leidden gepoolde doses tirzepatide 5 mg, 10 mg en 15 mg tot een significante verbetering in systolische bloeddruk (-8,1 mmHg vs. -1,3 mmHg), triglyceriden (-27,6% vs. -6,3%), non-HDL C (-11,3% vs. -1,8%), HDL C (7,9% vs. 0,3%) en nuchtere insuline (-46,9% vs. -9,7%), vergeleken met placebo.

Patiënten met prediabetes bij baseline gingen door met de behandeling tot 176 weken om de langetermijneffecten op lichaamsgewicht en het ontstaan van door de beoordeling bevestigde diabetes mellitus type 2 te evalueren.

Tabel 9. SURMOUNT-1: Resultaten bij week 176 (patiënten met prediabetes bij baseline)

	tirzepatide 5 mg	**tirzepatide 10 mg**	**tirzepatide 15 mg**	**placebo**
mITT populatie (n)	247	262	253	270
Lichaamsgewicht				
Baseline (kg)	104,6	108,9	108,5	107,4
Verandering (%) t.o.v. baseline	-15,4††	-19,9††	-22,9††	-2,1†
Verschil (%) t.o.v. placebo [95%-BI]	-13.2## [-15,3; -11,1]	-17.7** [-19,8; -15,7]	-20.7** [-22,8; -18,6]	-
Verandering (kg) t.o.v. baseline	-15,7††	-21,4††	-24,6††	-2,3†
Verschil (%) t.o.v. placebo [95%-BI]	-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 baseline.
**p < 0,001 versus placebo, gecorrigeerd voor multipliciteit.
##p < 0.001 versus placebo, niet gecorrigeerd voor multipliciteit.



Figuur 8. Gemiddelde verandering in lichaamsgewicht (%) vanaf baseline tot week 176 (patiënten met prediabetes bij baseline)

Van de patiënten met prediabetes bij baseline die meededen aan de SURMOUNT-1-studie (N = 1.032), viel 95,3% van de met tirzepatide behandelde patiënten terug naar normoglykemie bij week 72, vergeleken met 61,9% van de patiënten in de placebogroep. Aan het einde van 176 weken viel 94,5% van de met tirzepatide behandelde patiënten terug naar normoglykemie, vergeleken met 60,4% van de patiënten in de placebogroep. Van de patiënten die met tirzepatide werden behandeld, ontwikkelde 1,2% diabetes mellitus type 2, vergeleken met 12,6% van de patiënten in de placebogroep.

SURMOUNT-2

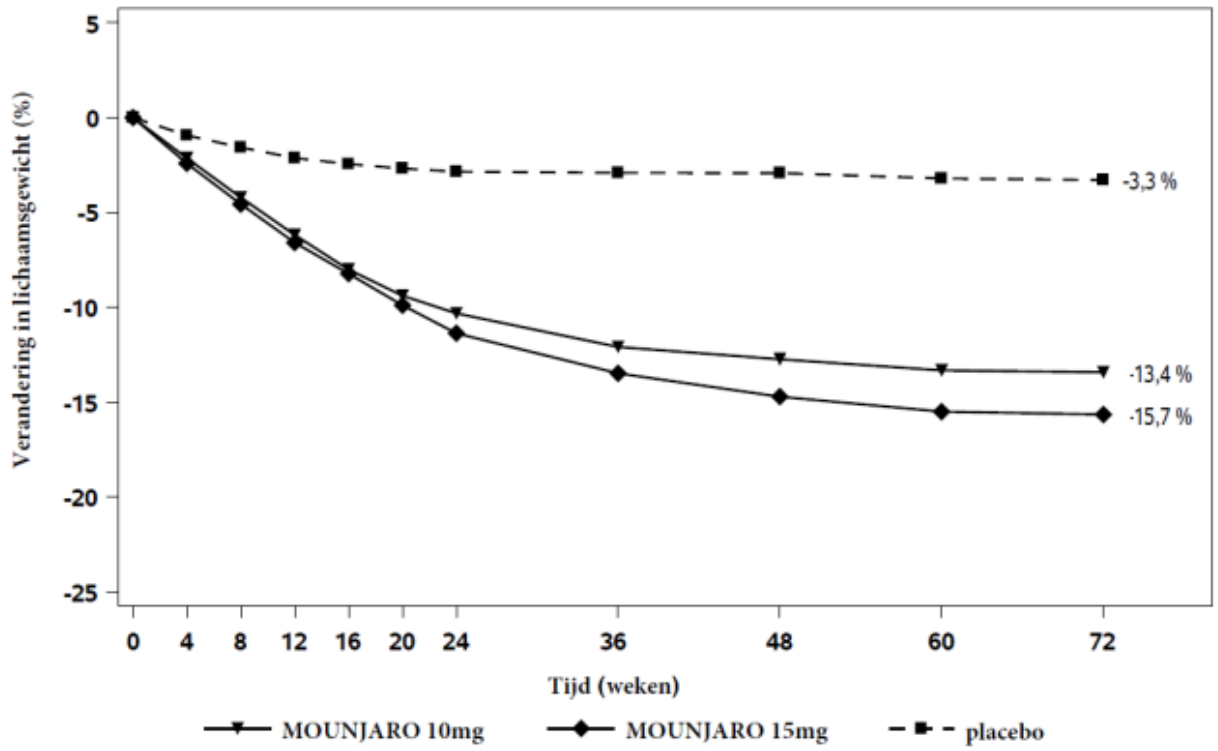
In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 72 weken werden 938 volwassen patiënten met obesitas (BMI ≥ 30 kg/m^2) of overgewicht (BMI ≥ 27 kg/m^2 tot < 30 kg/m^2) en diabetes type 2 gerandomiseerd naar tirzepatide 10 mg of 15 mg eenmaal per week of placebo. Patiënten die deelnamen aan het onderzoek hadden HbA1c 7-10% en werden behandeld met alleen een dieet en lichaamsbeweging, of met een of meer orale antihyperglykemische middelen. Alle patiënten kregen tijdens het onderzoek advies over een calooriearm dieet en meer lichaamsbeweging. De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 54 jaar en 51% was vrouw. De gemiddelde BMI bij baseline was 36,1 kg/m^2.

Tabel 10. SURMOUNT-2: Resultaten bij week 72

	tirzepatide 10 mg	tirzepatide 15 mg	placebo
mITT-populatie (n)	312	311	315
Lichaamsgewicht			
Baseline (kg)	101,1	99,5	101,7
Verandering (%) t.o.v. baseline	-13,4††	-15,7††	-3,3††
Verschil (%) t.o.v. placebo [95 %-BI]	-10,1** [-11,5; -8,8]	-12,4** [-13,7; -11,0]	-
Verandering (kg) t.o.v. baseline	-13,5††	-15,6††	-3,2
Verschil (kg) t.o.v. placebo [95 %-BI]	-10,3## [-11,7; -8,8]	-12,4## [-13,8; -11,0]	-
Patiënten (%) die gewichtsverlies bereikten			
≥ 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
Tailleomtrek (cm)			
Baseline	114,3	114,6	116,1
Verandering t.o.v. baseline	-11,2††	-13,8††	-3,4††
Verschil t.o.v. placebo [95 %-BI]	-7,8** [-9,2; -6,4]	-10,4** [-11,8; -8,9]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)			
Baseline	64,1	64,7	63,4
Verandering t.o.v. baseline	-23,4††	-24,3††	-1,8†
Verschil t.o.v. placebo [95 %-BI]	-21,6** [-23,5; -19,6]	-22,5** [-24,4; -20,6]	-
HbA_{1c} (%)			
Baseline	8,0	8,1	8,0
Verandering t.o.v. baseline	-2,1††	-2,2††	-0,2†
Verschil t.o.v. placebo [95 %-BI]	-2,0** [-2,2; -1,8]	-2,1** [-2,2; -1,9]	-
Patiënten (%) die HbA1c bereikten			
< 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)			
Baseline	8,8	9,0	8,7
Verandering t.o.v. baseline	-2,7††	-2,9††	-0,1

Verschil t.o.v. placebo [95 %-BI]	-2,6** [-2,9; -2,3]	-2,7** [-3,1; -2,4]	-
FSG (mg/dl)			
Baseline	157,8	161,5	156,7
Verandering t.o.v. baseline	-49,2††	-51,7††	-2,4
Verschil t.o.v. placebo [95 %-BI]	-46,8** [-52,7; -40,9]	-49,3** [-55,2; -43,3]	-

†p < 0,05 versus baseline
††p < 0,001 versus baseline.
**p < 0,001 versus placebo, gecorrigeerd voor multipliciteit.
##p < 0,001 versus placebo, niet gecorrigeerd voor multipliciteit.



Figuur 9. Gemiddelde verandering in lichaamsgewicht (%) vanaf baseline tot week 72

In SURMOUNT-2 resulteerden gepoolde doses van tirzepatide 10 mg en 15 mg tot een significante verbetering ten opzichte van placebo in systolische bloeddruk (-7,2 mmHg vs. -1,0 mmHg), triglyceriden (-28,6% vs. -5,8%), niet-HDL C (-6,6% vs. 2,3%) en HDL C (8,2% vs. 1,1%).

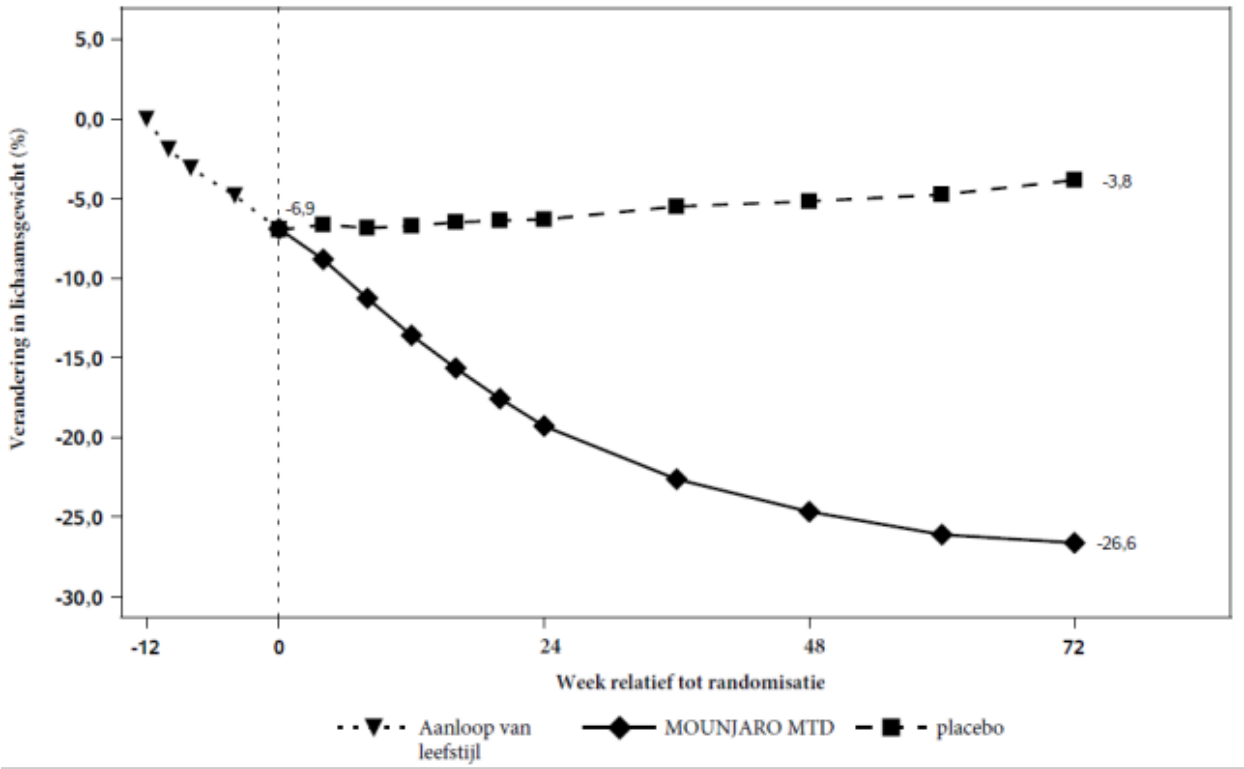
SURMOUNT-3

In een onderzoek van 84 weken gingen 806 volwassen patiënten met obesitas (BMI ≥ 30 kg/m^2) of met overgewicht (BMI ≥ 27 kg/m^2 tot < 30 kg/m^2) en ten minste één gewichtsgerelateerde comorbide aandoening, een aanloopperiode met een intensieve leefstijlinterventie voor 12 weken in. Deze interventie bestond uit een caloriearm dieet (1.200 -1.500 kcal/dag), verhoogde fysieke activiteit en frequente gedragsbegeleiding. Aan het einde van de aanloopperiode van 12 weken werden 579 patiënten die gewichtsvermindering van ≥ 5,0% bereikten, gerandomiseerd naar maximaal getolereerde dosis tirzepatide (MTD) van 10 mg of 15 mg eenmaal per week of naar placebo, gedurende 72 weken (dubbelblinde fase). Gedurende de dubbelblinde fase van het onderzoek volgden patiënten een caloriearm dieet en verhoogde fysieke activiteit. Bij randomisatie hadden patiënten een gemiddelde leeftijd van 46 jaar en 63% was vrouw. De gemiddelde BMI bij randomisatie was 35,9 kg/m^2.

Tabel 11. SURMOUNT-3: Resultaten bij week 72

	tirzepatide MTD	placebo
mITT-populatie (n)	287	292
Lichaamsgewicht		
Baseline[1] (kg)	102,3	101,3
Verandering (%) t.o.v. baseline [1]	-21,1††	3,3††
Verschil (%) t.o.v. placebo [95 %-BI]	-24,5** [-26,1; -22,8]	-
Verandering (kg) t.o.v. baseline[1]	-21,5††	3,5††
Verschil (kg) t.o.v. placebo [95 %-BI]	-25,0## [-26,9; -23,2]	-
Patiënten (%) die gewichtsverlies bereikten		
≥ 5 %	94,4**	10,7
≥ 10 %	88,0**	4,8
≥ 15 %	73,9**	2,1
≥ 20 %	54,9**	1,0
Patiënten (%) die ≥ 80% van het verloren lichaamsgewicht behouden tijdens de aanloopperiode van 12 weken	98,6**	37,8
Tailleomtrek (cm)		
Baseline[1]	109,2	109,6
Verandering t.o.v. baseline[1]	-16,8††	1,1
Verschil t.o.v. [95 %-BI]	-17,9** [-19,5; -16,3]	-

[1]Randomisatie (week 0)
††p < 0,001 versus baseline.
**p < 0,001 versus placebo, gecorrigeerd voor multipliciteit.
##p < 0,001 versus placebo, niet gecorrigeerd voor multipliciteit.



Figuur 10. Gemiddelde verandering in lichaamsgewicht (%) van week -12 tot week 72

SURMOUNT-4

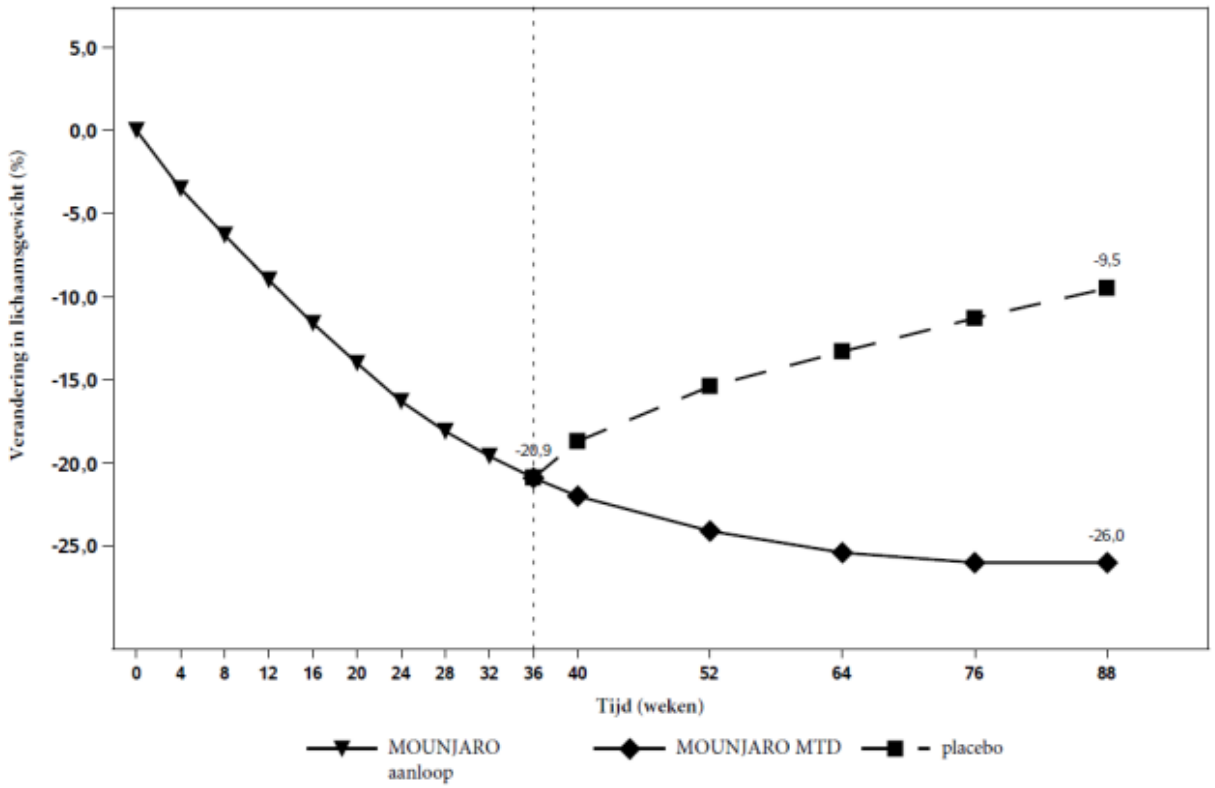
In een onderzoek van 88 weken werden 783 volwassen patiënten met obesitas (BMI ≥ 30 kg/m^2) of met overgewicht (BMI ≥ 27 kg/m^2 tot < 30 kg/m^2) en ten minste één gewichtsgerelateerde comorbide aandoening, opgenomen in een open-label tirzepatide aanloopperiode van 36 weken. Aan het begin van de aanloopperiode hadden de opgenomen patiënten een gemiddeld lichaamsgewicht van 107,0 kg en een gemiddelde BMI van 38,3 kg/m^2. Aan het einde van de aanloopperiode werden 670 patiënten die een MTD van 10 mg of 15 mg tirzepatide bereikten, gerandomiseerd om de behandeling met tirzepatide eenmaal per week voort te zetten of om gedurende 52 weken over te schakelen op placebo (dubbelblinde fase). Patiënten kregen tijdens het onderzoek advies over een caloriearm dieet en meer lichaamsbeweging. Bij randomisatie (week 36) hadden de patiënten een gemiddelde leeftijd van 49 jaar en was 71% vrouw. Het gemiddelde lichaamsgewicht bij randomisatie was 85,2 kg en de gemiddelde BMI was 30,5 kg/m^2.

Patiënten die de behandeling met tirzepatide gedurende nog eens 52 weken (tot 88 weken in totaal) voortzetten, behielden en ondervonden verder gewichtsverlies na de aanvankelijke gewichtsvermindering die werd bereikt tijdens de aanloopperiode van 36 weken. De gewichtsvermindering was superieur en klinisch relevant in vergelijking met de placebogroep, waarin een substantiële toename van het verloren lichaamsgewicht tijdens de aanloopperiode werd waargenomen (zie tabel 12 en figuur 11). Desondanks was het waargenomen gemiddelde lichaamsgewicht voor met placebo behandelde patiënten in week 88 lager dan aan het begin van de aanloopperiode (zie figuur 11).

Tabel 12. SURMOUNT-4: Resultaten bij week 88

	tirzepatide MTD	placebo
mITT populatie (n) alleen patiënten bij week 36	335	335
Lichaamsgewicht		
Gewicht (kg) bij week 0 (baseline)	106,7	107,8
Gewicht (kg) bij week 36 (randomisatie)	84,5	85,9
Verandering (%) t.o.v. week 36 bij week 88	-6,7††	14,8††
Verschil (%) t.o.v. placebo bij week 88 [95 %-BI]	-21,4** [-22,9; -20,0]	-
Verandering (kg) t.o.v. week 36 bij week 88	-5,7††	11,9††
Verschil (kg) t.o.v. placebo bij week 88 [95 %-BI]	-17,6## [-18,8; -16,4]	-
Patiënten (%) die gewichtsverlies bereikten van week 0 tot week 88		
≥ 5 %	98,5**	69,0
≥ 10 %	94,0**	44,4
≥ 15 %	87,1**	24,0
≥ 20 %	72,6**	11,6
Patiënten (%) die ≥ 80% van het verloren lichaamsgewicht behouden tijdens de aanloopperiode van 36 weken bij week 88	93,4**	13,5
Tailleomtrek (cm)		
Baseline (week 0)	114,9	115,6
Randomisatie (week 36)	96,7	98,2
Verandering t.o.v. randomisatie (week 36)	-4,6††	8,3††
Verschil t.o.v. placebo [95 %-BI]	-12,9** [-14,1; -11,7]	-

††p < 0,001 versus baseline.
**p < 0,001 versus placebo, gecorrigeerd voor multipliciteit.
##p < 0,001 versus placebo, niet gecorrigeerd voor multipliciteit.



Figuur 11. Gemiddelde verandering in lichaamsgewicht (%) van baseline (week 0) tot week 88

Risico op gewichtstoename tot > 95% van het gewicht van de baseline studie (week 0) bij week 88
Uit de time-to-event analyse werd aangetoond dat voortzetting van de behandeling met tirzepatide tijdens de dubbelblinde periode het risico op terugkeer naar meer dan 95% lichaamsgewicht in week 0 verminderde. Voor de patiënten die sinds week 0 al ten minste 5% hadden verloren, verminderde het risico op terugkeer met ongeveer 99% in vergelijking met placebo (hazard ratio, 0,013 [95 %-BI; 0,004 tot 0,046]; p < 0,001).

SURMOUNT-5

In een onderzoek van 72 weken werden 751 volwassen patiënten met obesitas (BMI ≥30 kg/m^2) of met overgewicht (BMI ≥27 kg/m^2 tot <30 kg/m^2) en ten minste één gewichtsgerelateerde comorbide aandoening gerandomiseerd naar 15 mg tirzepatide of 2,4 mg semaglutide eenmaal per week. Wanneer patiënten deze dosis niet verdroegen, werd de dosis verlaagd naar 10 mg tirzepatide of 1,7 mg semaglutide eenmaal per week. Patiënten kregen tijdens het onderzoek advies over een caloriearm dieet en meer lichaamsbeweging. Deelnemers hadden een gemiddelde leeftijd van 44,7 jaar en een gemiddelde BMI van 39,4 kg/m^2. In totaal was 64,7% vrouw.

De behandeling met tirzepatide gedurende 72 weken resulteerde in een superieure en klinisch relevante gewichtsvermindering in vergelijking met semaglutide. De procentuele verandering ten opzichte van baseline in week 72 (primair eindpunt) was -21,6% voor tirzepatide en -15,4% voor semaglutide (verschil met semaglutide: -6,2%; 95%-BI [-7,8; -4,6]; p < 0,001). Tirzepatide bereikte ook superioriteit ten opzichte van semaglutide voor de belangrijkste secundaire eindpunten, d.w.z. het percentage patiënten dat een gewichtsvermindering van ≥10%, ≥15%, ≥20% en ≥25% bereikte in week 72, evenals een vermindering van de tailleomtrek in week 72.

Effect op lichaamssamenstelling

In een deelstudie van SURMOUNT-1 werden veranderingen in lichaamssamenstelling geëvalueerd met behulp van *dual energy X-ray absorptiometry* (DEXA). De resultaten van de DEXA-beoordeling toonden aan dat de behandeling met tirzepatide gepaard ging met een grotere afname van de vetmassa dan van de vetvrije massa, wat leidde tot een verbetering van de lichaamssamenstelling in vergelijking met placebo na 72 weken. Bovendien ging deze vermindering van de totale vetmassa gepaard met een vermindering van visceraal vet. Deze resultaten suggereren dat het grootste deel van het totale gewichtsverlies een gevolg was van een vermindering van vetweefsel, inclusief visceraal vet.

Verbetering van het fysiek functioneren

Er werden kleine verbeteringen in de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, waaronder fysiek functioneren, aangetoond bij patiënten met obesitas of overgewicht zonder diabetes die tirzepatide kregen. De verbeteringen waren groter bij de met tirzepatide behandelde patiënten dan bij de patiënten die placebo kregen. Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven werd beoordeeld met behulp van de generieke vragenlijst *Short Form 36v2 Health Survey Acute, Version (SF 36v2).*

Obstructieve slaapapneu

De werkzaamheid en veiligheid van tirzepatide voor de behandeling van matige tot ernstige (AHI>15) obstructieve slaapapneu (OSA), in combinatie met dieet en lichaamsbeweging, bij patiënten met obesitas werden geëvalueerd in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studies (SURMOUNT-OSA-studie 1 en studie 2). In totaal werden 469 volwassen patiënten met matige tot ernstige OSA en obesitas (234 gerandomiseerd naar behandeling met tirzepatide) in deze studies opgenomen. Patiënten met T2DM werden uitgesloten. Studie 1 omvatte patiënten die geen positieve luchtwegdruk (*Positive Airway Pressure*, PAP)-therapie konden of wilden gebruiken. Studie 2 nam patiënten op die PAP-therapie kregen. Uit studie 2 kon geen conclusie worden getrokken over een mogelijk bijkomend voordeel van tirzepatide bovenop de PAP-therapie, aangezien het gebruik van PAP 7 dagen voorafgaand aan de eindpuntmeting werd opgeschort. Alle patiënten werden behandeld met de maximaal getolereerde dosis (*maximum tolerated dose*, MTD; 10 mg of 15 mg) tirzepatide of placebo, eenmaal per week gedurende 52 weken.

In beide studies toonde behandeling met tirzepatide een statistisch significante en klinisch betekenisvolle verlaging aan van de apneu-hypopneu-index (AHI) in vergelijking met placebo (zie tabel 13). Van de met tirzepatide behandelde patiënten bereikte een groter deel van de patiënten een AHI-reductie van ten minste 50% in vergelijking met placebo.

SURMOUNT-OSA, studie 1 en studie 2

In twee dubbelblinde, placebogecontroleerde studies van 52 weken werden 469 volwassen patiënten met matige tot ernstige OSA en obesitas gerandomiseerd naar tirzepatide MTD van 10 mg of 15 mg eenmaal per week, of naar placebo, eenmaal per week. In studie 1 hadden de patiënten een gemiddelde leeftijd van 48 jaar, 33% was vrouw, 35% had matige OSA, 63% had ernstige OSA, 65% had prediabetes, 76% had hypertensie, 10% had hartaandoeningen en 81% had dyslipidemie. Patiënten hadden een gemiddelde 'Epworth Sleepiness Scale'-score (ESS-score) van 10,5.
In studie 2 hadden patiënten een gemiddelde leeftijd van 52 jaar, 28% was vrouw, 31% had matige OSA, 68% had ernstige OSA, 57% had prediabetes, 77% had hypertensie, 11% had hartaandoeningen en 84% had dyslipidemie. Patiënten hadden een gemiddelde ESS van 10,0.

Tabel 13. SURMOUNT-OSA, studie 1 en studie 2: resultaten bij week 52

	OSA studie 1		OSA studie 2	
	tirzepatide MTD	**placebo**	**tirzepatide MTD**	**placebo**
mITT-populatie (n)	114	120	119	114
AHI (voorvallen/uur)				
Gemiddelde baseline	54,3	50,9	45,8	53,1
Verandering t.o.v. baseline	-27,4††	-4,8†	-30,4††	-6,0†
Verschil t.o.v. placebo [95%-BI]	-22,5** [-28,7; -16,4]	-	-24,4** [-30,3; -18,6]	-
% Verandering in AHI				
% Verandering t.o.v. baseline	-55,0††	-5,0	-62,8††	-6,4
% Verschil t.o.v. placebo [95%-BI]	-49,9** [-62,8; -37,0]	-	-56,4** [-70,7; -42,2]	-
Patiënten (%) die een verlaging van de AHI bereikten				
≥ 50%	62,3	19,2	74,3	22,9
% Verschil t.o.v. placebo [95%-BI]	43,6** [31,1; 56,2]	-	50,8** [38,6; 62,9]	-
Slaapapneu-specifieke hypoxische belasting (% min/u)[a]				
Geometrische gemiddelde baseline	156,6	148,2	129,9	139,1
Verandering t.o.v. baseline	-103,1††	-21,1	-103,0††	-40,7†
Verschil t.o.v. placebo [95%-BI]	-82,0** [-107,0; -57,1]	-	-62,4** [-87,1; -37,6]	-
Lichaamsgewicht (kg)				
Gemiddelde baseline	117,0	112,7	115,8	115,0
% Verandering t.o.v. baseline	-18,1††	-1,3	-20,1††	-2,3†
% Verschil t.o.v. placebo [95%-BI]	-16,8** [-18,8; -14,7]	-	-17,8** [-19,9; -15,7]	-
Systolische bloeddruk (mmHg) [b]				
Gemiddelde baseline	128,2	130,3	130,7	130,5
Verandering t.o.v. baseline	-9,6††	-1,7	-7,6††	-3,3†
Verschil t.o.v. placebo [95%-BI]	-7,9** [-11,0; -4,9]	-	-4,3* [-7,3; -1,2]	-
hsCRP (mg/l) [a]				
Geometrische gemiddelde baseline	3,6	3,8	3,0	2,7
Verandering t.o.v. baseline	-1,6††	-0,8†	-1,4††	-0,3
Verschil t.o.v. placebo [95%-BI]	-0,8* [-1,4; -0,3]	-	-1,1** [-1,7; -0,5]	-

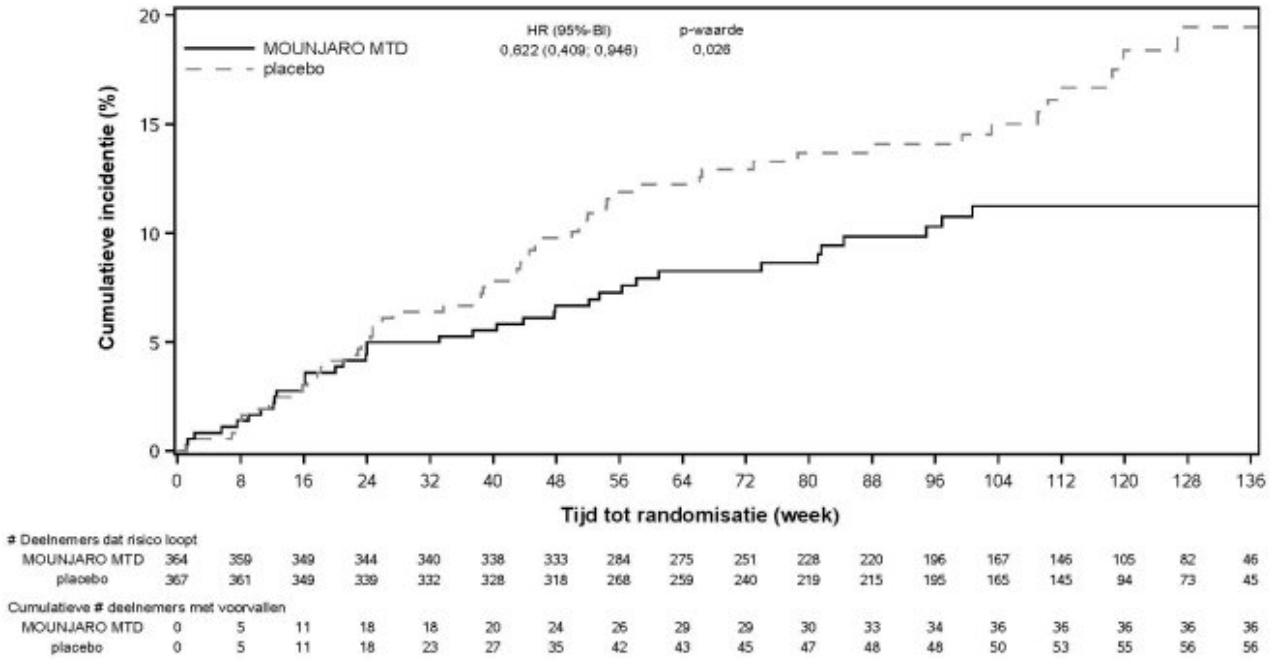
† p < 0,05, †† p < 0,001 versus baseline.
* p < 0,05, ** p < 0,001 versus placebo, gecorrigeerd voor multipliciteit.
[a] Geanalyseerd met behulp van log-getransformeerde data.
[b] De bloeddruk werd beoordeeld bij week 48 omdat stopzetting van PAP bij week 52 voor verwarring van de bloeddrukbeoordeling kan zorgen.

Hartfalen met behouden ejectiefractie

De werkzaamheid en veiligheid van tirzepatide voor de behandeling van chronisch hartfalen (New York Heart Association [NYHA] II-IV) met linkerventrikelejectiefractie ≥ 50% werden geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie (SUMMIT), waarin 731 volwassenen met obesitas werden opgenomen (364 werden gerandomiseerd naar tirzepatidebehandeling). De tweeledige primaire eindpunten waren de samenstelling van door beoordeling bevestigde cardiovasculaire sterfgevallen of voorvallen van hartfalen, geanalyseerd als de tijd tot het eerste voorval, en de verandering ten opzichte van baseline tot week 52 in de Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score (KCCQ-CSS). Patiënten werden eenmaal per week behandeld met de MTD tot 15 mg tirzepatide of met placebo en ze werden gevolgd gedurende een mediane duur van 104 weken.

De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 65,2 jaar, 21,0% was 75 jaar of ouder en 53,8% was vrouw. Bij randomisatie werd 72,5% van de patiënten geclassificeerd als NYHA Klasse II, 27,5% als Klasse III/IV, en 48,2% had T2DM. De gemiddelde BMI bij baseline was 38,2 kg/m^2, en de mediane eGFR was 62,0 ml/min/1,73 m^2. De basisbehandeling voor hartfalen omvatte renine-angiotensinesysteemremmers (80,4%), diuretica (73,6%), bètablokkers (69,5%), mineralocorticoïd receptorantagonisten (35,0%) en 17,2% gebruikte SGLT-2-remmers.

Tirzepatide toonde superioriteit ten opzichte van placebo in het verlagen van het risico op verslechtering van hartfalen, beoordeeld als de samenstelling van cardiovasculaire sterfgevallen of voorval van hartfalen, gedefinieerd als ziekenhuisopname vanwege hartfalen, spoedbezoeken vanwege hartfalen of intensivering van orale diuretica voor verslechtering van hartfalen (zie figuur 12 en tabel 14).



Figuur 12: Analyse van tijd tot eerste voorval voor de samenstelling van door beoordeling bevestigde cardiovasculaire sterfgevallen of voorvallen van hartfalen over een mediane follow-up van 104 weken

Tabel 14. SUMMIT: De samenstelling en de componenten ervan over een mediane follow-up van 104 weken

	tirzepatide MTD	placebo
ITT populatie (n)	364	367
Samenstelling van door beoordeling bevestigde cardiovasculaire sterfgevallen of voorval van hartfalen[a], n (%)	36 (9,9)	56 (15,3)
Hazard ratio vs. placebo (95%-BI)	0,62 (0,41; 0,95)	-
p-waarde voor superioriteit	0,026	-
Cardiovasculaire sterfgevallen, n (%)	10 (2,7)	5 (1,4)
Hazard ratio vs. placebo (95%-BI)	1,99 (0,68; 5,81)	-
Voorval van hartfalen[a], n (%)	29 (8,0)	52 (14,2)
Hazard ratio vs. placebo (95%-BI)	0,54 (0,34; 0,85)	-
Ziekenhuisopname vanwege hartfalen, n (%)	12 (3,3)	26 (7,1)
Hazard ratio vs. placebo (95%-BI)	0,44 (0,22; 0,87)	-
Spoedbezoeken vanwege hartfalen, n (%)	5 (1,4)	12 (3,3)
Hazard ratio vs. placebo (95%-BI)	0,41 (0,14; 1,16)	-
ODI bij verslechtering van hartfalen, n (%)	17 (4,7)	21 (5,7)
Hazard ratio vs. placebo (95%-BI)	0,80 (0,42; 1,52)	-

[a] Voorvallen van hartfalen werden gedefinieerd als ziekenhuisopname vanwege hartfalen, een spoedbezoek vanwege hartfalen of intensivering van orale diuretica (ODI) voor verslechtering van hartfalen.
Gebaseerd op een analyse van tijd tot eerste voorval voor alle gerandomiseerde patiënten, ongeacht hun naleving van de studiemedicatie; een patiënt kan in meerdere componenten worden meegeteld.

Behandeling met tirzepatide resulteerde in een statistisch significante verbetering van symptomen van hartfalen en fysieke beperkingen vergeleken met placebo, zoals beoordeeld door de KCCQ-CSS. Behandeling met tirzepatide verbeterde ook significant de inspanningscapaciteit vergeleken met placebo, zoals beoordeeld aan de hand van de 6-minuten wandelafstand (6MWD) (zie tabel 15).

Tabel 15. SUMMIT: resultaten bij week 52

	tirzepatide MTD	placebo
ITT populatie (n)	364	367
KCCQ-CSS (punten)		
Gemiddelde baseline	54,2	53,0
LS gemiddelde verandering t.o.v. baseline	24,8	15,0
Verschil met placebo [95%-BI]	9,8** [7,1; 12,5]	-
Patiënten (%) die een betekenisvolle verandering ervaren[1]	56,6##	38,7
6MWD (meter)		
Gemiddelde baseline	309,4	303,9
LS gemiddelde verandering t.o.v. baseline	38,2	7,9
Verschil met placebo [95%-BI]	30,3** [20,3; 40,3]	-
Patiënten (%) die een betekenisvolle verandering ervaren[2]	59,9##	30,4
Lichaamsgewicht (kg)		
Gemiddelde baseline	103,1	103,3
LS gemiddelde verandering % t.o.v. baseline	-15,7	-2,2
% Verschil met placebo [95%-BI]	-13,5** [-14,6; -12,4]	-
hsCRP (mg/l)		
Gemiddelde baseline	5,5	5,6
% Verandering t.o.v. baseline	-43,4	-3,5
% Verschil met placebo [95%-BI]	-41,4** [-49,5; -31,9]	-

** p < 0,001 versus placebo, gecorrigeerd voor multipliciteit.
p < 0,001 versus placebo, niet gecorrigeerd voor multipliciteit.
[1] Betekenisvolle verbetering binnen de drempel van patiëntverandering van ≥20 punten.
[2] Betekenisvolle verbetering binnen de drempel van patiëntverandering van ≥25 meter.

Cardiovasculaire evaluatie

Het cardiovasculair (CV) risico werd beoordeeld door middel van een meta-analyse van patiënten bij wie ten minste één bevestigde ernstig cardiovasculair voorval (MACE) is vastgesteld. Het samengestelde eindpunt van MACE-4 omvatte CV sterfte, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname voor instabiele angina.

In een primaire meta-analyse van fase 2- en 3-registratiestudies bij patiënten met diabetes type 2 ondervonden in totaal 116 patiënten (tirzepatide: 60 [n = 4.410]; alle comparators: 56 [n = 2.169]) ten minste één bevestigde MACE-4: De resultaten toonden aan dat tirzepatide niet geassocieerd was met een verhoogd risico op CV voorvallen in vergelijking met gepoolde comparators (HR: 0,81; BI: 0,52 tot 1,26).

Een aanvullende analyse werd specifiek uitgevoerd voor de SURPASS-4-studie waarin patiënten met vastgestelde CV-ziekte werden opgenomen. Een totaal van 109 patiënten (tirzepatide: 47 [n = 995]; insuline glargine: 62 [n = 1.000]) ervoeren ten minste één bevestigd MACE 4: De resultaten toonden aan dat tirzepatide niet geassocieerd was met een verhoogd risico op CV voorvallen vergeleken met insuline glargine (HR: 0,74; BI: 0,51 tot 1,08).

In 3 placebogecontroleerde fase 3-gewichtsbeheersingsstudies (SURMOUNT-1-3) ondervonden in totaal 27 deelnemers ten minste één door beoordeling bevestigde MACE (TZP: 17 (n = 2.806); placebo: 10 (n = 1.250)). Het aantal voorvallen was vergelijkbaar tussen placebo en tirzepatide.

Bloeddruk
In de placebogecontroleerde fase 3-studies bij volwassen patiënten met T2DM resulteerde behandeling met tirzepatide in een gemiddelde verlaging van de systolische en diastolische bloeddruk van respectievelijk 6 tot 9 mmHg en 3 tot 4 mmHg. Er was een gemiddelde afname van de systolische en diastolische bloeddruk van elk 2 mmHg bij met placebo behandelde patiënten.

In 3 placebogecontroleerde fase 3-gewichtsbeheersingsstudies (SURMOUNT-1-3) resulteerde de behandeling met tirzepatide in een gemiddelde verlaging van de systolische en diastolische bloeddruk met respectievelijk 7 mmHg en 4 mmHg. Er was een gemiddelde verlaging van de systolische en diastolische bloeddruk van elk < 1 mmHg bij met placebo behandelde patiënten.

In twee placebogecontroleerde fase 3-OSA-studies met gepoolde veiligheidsanalyse resulteerde behandeling met tirzepatide in een gemiddelde daling van de systolische en diastolische bloeddruk van respectievelijk 9,0 mmHg en 3,8 mmHg in week 52. Er was een gemiddelde daling van de systolische en diastolische bloeddruk van respectievelijk 2,5 mmHg en 1,0 mmHg bij met placebo behandelde patiënten in week 52.

In een placebogecontroleerde fase 3-HFpEF-studie resulteerde de behandeling met tirzepatide in een gemiddelde daling van de systolische en diastolische bloeddruk van respectievelijk 4 mmHg en 1 mmHg. De gemiddelde veranderingen in systolische en diastolische bloeddruk waren <1 mmHg bij met placebo behandelde patiënten.

Overige informatie

Nuchter serumglucose

In de studies SURPASS-1 tot -5 resulteerde behandeling met tirzepatide in significante verlagingen vanaf baseline in FSG (veranderingen van baseline tot primair eindpunt waren -2,4 mmol/l tot -3,8 mmol/l). Significante verlagingen ten opzichte van baseline in FSG konden al na 2 weken worden waargenomen. Verdere verbetering in FSG werd waargenomen tot 42 weken en hield daarna aan gedurende de langste studieduur van 104 weken.

Postprandiale glucose

In de studies SURPASS-1 tot -5 resulteerde behandeling met tirzepatide in significante verlagingen van de gemiddelde 2 uur postprandiale glucose (gemiddelde van 3 hoofdmaaltijden van de dag) vanaf baseline (veranderingen van baseline tot het primaire eindpunt waren -3,35 mmol/l tot -4,85 mmol/l).

Triglyceriden

In de studies SURPASS-1 tot -5 resulteerde behandeling met tirzepatide 5 mg, 10 mg en 15 mg in een verlaging van de serumtriglyceriden met respectievelijk 15-19%, 18-27% en 21-25%.

In de 40 weken durende studie versus semaglutide 1 mg, resulteerde tirzepatide 5 mg, 10 mg en 15 mg in respectievelijk 19%, 24% en 25% verlaging van de serumtriglyceridenspiegels vergeleken met een verlaging van 12% met semaglutide 1 mg.

In de 72 weken durende placebogecontroleerde fase 3-studie bij patiënten met obesitas of overgewicht zonder T2DM (SURMOUNT-1) resulteerde behandeling met tirzepatide 5 mg, 10 mg en 15 mg in respectievelijk 24%, 27% en 31% verlaging van de serumtriglyceridenspiegels in vergelijking met 6% verlaging met placebo.

In de 72 weken durende placebogecontroleerde fase 3-studie bij patiënten met obesitas of overgewicht met T2DM (SURMOUNT-2) resulteerde behandeling met tirzepatide 10 mg en 15 mg in respectievelijk 27% en 31% verlaging van de serumtriglyceridenspiegels in vergelijking met 6% verlaging met placebo.

Percentage patiënten dat HbA1c < 5,7% bereikte zonder klinisch significante hypoglykemie

In de 4 studies waarin tirzepatide niet werd gecombineerd met basale insuline (SURPASS-1 tot -4), bereikte 93,6% tot 100% van de patiënten een normale glykemie van HbA1c < 5,7% (≤ 39 mmol/mol), zonder klinisch significante hypoglykemie bij behandeling met tirzepatide op het primaire eindpuntbezoek. In de SURPASS-5-studie had 85,9% van de met tirzepatide behandelde patiënten die een HbA1c < 5,7% (≤ 39 mmol/mol) bereikten, geen klinisch significante hypoglykemie.

Speciale populaties

De werkzaamheid van tirzepatide voor de behandeling van T2DM werd niet beïnvloed door leeftijd, geslacht, ras, etniciteit, regio of door baseline BMI, HbA1c, duur van de diabetes en de mate van nierfunctiestoornis.

De werkzaamheid van tirzepatide voor gewichtsbeheersing werd niet beïnvloed door leeftijd, geslacht, ras, etniciteit, regio, baseline BMI en aan- of afwezigheid van prediabetes.

De werkzaamheid van tirzepatide voor de behandeling van matige tot ernstige OSA bij patiënten met obesitas werd niet beïnvloed door leeftijd, geslacht, ras, BMI bij baseline of ernst van OSA bij baseline.

De effectiviteit van tirzepatide voor de behandeling van HFpEF bij obesitaspatiënten werd niet beïnvloed door leeftijd, geslacht, ras, etniciteit, regio, of door baseline BMI, NYHA-klasse, NT-proBNP-niveaus, nierfunctie, het gebruik van SGLT-2-remmers en de aan- of afwezigheid van T2DM.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Mounjaro in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 en voor gewichtsbeheersing (zie rubriek 4.2, 4.8 en 5.1 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tirzepatide bestaat uit 39 aminozuren en heeft een C20-vetzuurgroep, die albuminebinding mogelijk maakt en de halfwaardetijd verlengt.

Absorptie

De maximale concentratie van tirzepatide wordt 8 tot 72 uur na de dosis bereikt. Steady-state blootstelling wordt bereikt na 4 weken van toediening van eenmaal per week. De blootstelling aan tirzepatide neemt dosisproportioneel toe.

Een vergelijkbare blootstelling werd bereikt met een subcutane toediening van tirzepatide in de buik, bovenbeen of bovenarm.

De absolute biologische beschikbaarheid van subcutaan tirzepatide was 80%.

Distributie

Het gemiddelde schijnbare distributievolume van tirzepatide bij steady-state na subcutane toediening aan patiënten met diabetes type 2 is ongeveer 10,3 liter en 9,7 liter bij patiënten met obesitas.

Tirzepatide is sterk gebonden aan plasma-albumine (99%).

Biotransformatie

Tirzepatide wordt gemetaboliseerd door proteolytische splitsing van de peptideketen, bèta-oxidatie van de C20-vetzuurgroep en amidehydrolyse.

Eliminatie

De gemiddelde schijnbare klaring van tirzepatide van de populatie is ongeveer 0,06 liter/u met een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 5 dagen, waardoor toediening eenmaal per week mogelijk is.

Tirzepatide wordt geëlimineerd door metabolisme. De primaire excretieroutes van de metabolieten van tirzepatide zijn via urine en feces. Intacte tirzepatide wordt niet waargenomen in urine of feces.

Speciale patiëntengroepen

Leeftijd, geslacht, ras, etniciteit, lichaamsgewicht

Leeftijd, geslacht, ras, etniciteit of lichaamsgewicht heeft geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek (PK) van tirzepatide. Gebaseerd op een populatie PK analyse neemt de blootstelling aan tirzepatide toe met een afnemend lichaamsgewicht. Echter, het effect van het lichaamsgewicht op de PK van tirzepatide lijkt niet klinisch relevant te zijn.

Nierfunctiestoornis

Nierfunctiestoornis heeft geen invloed op de PK van tirzepatide. De PK van tirzepatide na een enkelvoudige dosis van 5 mg werd geëvalueerd bij patiënten met verschillende gradaties van nierfunctiestoornis (licht, matig, ernstig, ESRD) en vergeleken met proefpersonen met een normale nierfunctie en er werden geen klinisch relevante verschillen waargenomen. Dit werd ook aangetoond voor patiënten met zowel diabetes mellitus type 2 als nierfunctiestoornis op basis van gegevens uit klinische studies.

Leverfunctiestoornis

Leverfunctiestoornis heeft geen invloed op de PK van tirzepatide. De PK van tirzepatide na een enkelvoudige dosis van 5 mg werd geëvalueerd bij patiënten met verschillende gradaties van leverfunctiestoornis (licht, matig, ernstig) en vergeleken met proefpersonen met een normale leverfunctie en er werden geen klinisch relevante verschillen waargenomen.

Pediatrische patiënten

De blootstelling van pediatrische patiënten van 10 tot onder de 18 jaar met T2DM die behandeld werden met tirzepatide 5 mg en 10 mg was vergelijkbaar met die waargenomen bij aanbevolen doseringen in de volwassen populatie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie of toxiciteit bij herhaalde dosering of genotoxiciteit.

Er is een 2 jaar durend carcinogeniteitsonderzoek uitgevoerd met tirzepatide bij mannetjes en vrouwtjes ratten in doses van 0,15, 0,50 en 1,5 mg/kg (0,12, 0,36 en 1,02 maal de maximaal aanbevolen dosis voor de mens (MRHD) op basis van de AUC) die tweemaal per week via subcutane injectie worden toegediend. Tirzepatide veroorzaakte bij alle doses een toename van C-celtumoren van de schildklier (adenomen en carcinomen) in vergelijking met controlegroepen. De relevantie van deze bevindingen voor de mens is niet bekend.

In een carcinogeniteitsonderzoek van 6 maanden bij transgene rasH2-muizen veroorzaakte tirzepatide in doses van 1, 3 en 10 mg/kg, toegediend via subcutane injectie tweemaal per week, bij geen enkele dosis een verhoogde incidentie van hyperplasie of neoplasie van schildklier-C-cellen.

Dierstudies met tirzepatide wezen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de vruchtbaarheid.

Bij juveniele ratten veroorzaakte tirzepatide een vertraagde seksuele rijping bij zowel mannetjes als vrouwtjes, welke secundair was aan de farmacologische effecten op lichaamsgewicht. De bevindingen suggereerden geen specifiek risico voor het gebruik in de pediatrische populatie.

In reproductiestudies bij dieren veroorzaakte tirzepatide foetale groeivermindering en foetale afwijkingen bij blootstellingen onder de MRHD op basis van de AUC. Een verhoogde incidentie van uitwendige, viscerale en skeletmisvormingen en viscerale en skeletvariaties tijdens de ontwikkeling werd waargenomen bij ratten. Foetale groeiverminderingen werden waargenomen bij ratten en konijnen. Alle ontwikkelingseffecten traden op bij maternale toxische doses.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Voorgevulde pen, eenmalige dosis; injectieflacon, eenmalige dosis

Dinatriumwaterstoffosfaatheptahydraat (E339)
Natriumchloride
Geconcentreerd zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

Voorgevulde pen (KwikPen), meerdere doses

Dinatriumwaterstoffosfaatheptahydraat (E339)
Benzylalcohol (E1519)
Glycerol
Fenol
Natriumchloride
Geconcentreerd zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Voorgevulde pen, eenmalige dosis; injectieflacon, eenmalige dosis

Voor gebruik
2 jaar

Mounjaro kan ongekoeld bij een temperatuur beneden 30ºC in totaal 21 dagen bewaard worden en daarna moet de voorgevulde pen of injectieflacon worden weggegooid.

Voorgevulde pen (KwikPen), meerdere doses

Voor gebruik
2 jaar

Na het eerste gebruik
30 dagen. Ongekoeld bewaren bij kamertemperatuur beneden 30ºC. De voorgevulde KwikPen moet 30 dagen na het eerste gebruik worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2ºC–8ºC).
Niet in de vriezer bewaren.

Voorgevulde pen, eenmalige dosis; injectieflacon, eenmalige dosis

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voorgevulde pen (KwikPen), meerdere doses

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na het eerste gebruik, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde pen, eenmalige dosis

Glazen injectiespuit behuisd in een voorgevulde wegwerppen.

De voorgevulde pen heeft een verborgen naald die automatisch in de huid wordt gestoken wanneer de injectieknop wordt ingedrukt.
Elke voorgevulde pen bevat 0,5 ml oplossing.

Verpakkingsgrootten van 2 voorgevulde pennen, 4 voorgevulde pennen en multiverpakking met 12 (3 verpakkingen van 4) voorgevulde pennen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Injectieflacon, eenmalige dosis

Helder glazen injectieflacon met een verzegelde stop.
Elke injectieflacon bevat 0,5 ml oplossing.
Verpakkingsgrootten van 1 injectieflacon, 4 injectieflacons, 12 injectieflacons, multiverpakking met 4 (4 verpakkingen van 1) injectieflacons of multiverpakking met 12 (12 verpakkingen van 1) injectieflacons. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Voorgevulde pen (KwikPen), meerdere doses

Doorzichtige glazen patroon verpakt in een voorgevulde pen voor meerdere doses.

Elke voorgevulde KwikPen bevat 2,4 ml oplossing voor injectie (4 doses van 0,6 ml). Elke pen heeft een overmaat aan volume om te ontluchten. Een poging om een restant geneesmiddel te injecteren zal echter resulteren in een onvolledige dosis, ook al zit er nog een geneesmiddel in de pen. Naalden zijn niet inbegrepen.

Verpakkingsgrootten van 1 en 3 voorgevulde KwikPennen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor het gebruik

Bekijk Mounjaro goed vóór gebruik en gooi de pen weg wanneer er deeltjes of een verkleuring zichtbaar zijn.
Mounjaro mag niet worden gebruikt als het bevroren is geweest.

Voorgevulde pen, eenmalige dosis
De voorgevulde pen is alleen voor eenmalig gebruik.

De instructies voor het gebruik van de pen, die in de bijsluiter zijn bijgesloten, moeten zorgvuldig worden opgevolgd.

Injectieflacon, eenmalige dosis
De injectieflacon is alleen voor eenmalig gebruik.

De instructies in de bijsluiter over het injecteren van Mounjaro uit een injectieflacon moeten zorgvuldig worden opgevolgd.

Voorgevulde pen (KwikPen), meerdere doses
De voorgevulde KwikPen is voor meerdere doses. Elke KwikPen bevat 4 doses. Gooi de pen weg na 4 wekelijkse doses.

De instructies voor het gebruik van de KwikPen, die bij de bijsluiter zijn gevoegd, moeten zorgvuldig worden opgevolgd.

Er kan een kleine hoeveelheid Mounjaro-oplossing voor injectie in de KwikPen achterblijven nadat alle 4 doses correct zijn toegediend. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om niet te proberen de resterende Mounjaro-oplossing voor injectie te gebruiken, maar om de KwikPen op de juiste manier weg te gooien.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Nederland.

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 september 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST 29 JANUARI 2026.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.

AFLEVERINGSWIJZE Geneesmiddel op medisch voorschrift.