MOUNJARO®

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Solução Injetável- Caneta aplicadora

2,5 mg/0,5 mL, 5 mg/0,5 mL, 7,5 mg/0,5 mL,

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

CDS12FEV26

MOUNJARO®
tirzepatida

APRESENTAÇÕES
MOUNJARO é apresentado na forma de solução injetável, contendo 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg ou 15 mg de tirzepatida em 0,5 mL.
Cada embalagem contém 4 canetas aplicadoras de 0,5 mL. Caneta de uso único.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada 0,5 mL de solução contém 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg ou 15 mg de tirzepatida.
Excipientes: cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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

MOUNJARO é indicado para melhorar o controle glicêmico em pacientes pediátricos com 10 anos de idade ou mais com diabetes *mellitus* tipo 2, como monoterapia quando a metformina é considerada inapropriada devido à intolerância ou contraindicações, ou como terapia combinada quando há controle glicêmico inadequado com metformina.

Controle crônico do peso
MOUNJARO é indicado como adjuvante à dieta de baixa caloria e aumento de atividade física para controle crônico do peso, incluindo perda de peso e manutenção do peso, em adultos com Índice de Massa Corpórea (IMC):
- Maior ou igual a 30 kg/m^2 (obesidade) ou
- Maior ou igual a 27 kg/m^2 (sobrepeso) na presença de pelo menos uma condição de comorbidade relacionada ao peso (por exemplo, hipertensão, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono, doença cardiovascular, pré-diabetes ou diabetes *mellitus* tipo 2).

Apneia obstrutiva do sono
MOUNJARO é indicado para o tratamento de apneia obstrutiva do sono moderada a grave em adultos com obesidade.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Diabetes *mellitus* tipo 2 em pacientes adultos
Controle glicêmico e perda de peso

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

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

SURPASS 1 – Monoterapia[1]

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

Tabela 1: SURPASS 1: Resultados na semana 40

	MOUNJARO 5 mg	**MOUNJARO 10 mg**	**MOUNJARO 15 mg**	**Placebo**
População (n) com intenção de tratar modificada (mITT)	121	121	120	113
HbA_{1c} (%)				
Período basal (média)	7,97	7,88	7,88	8,08
Alteração em relação ao período basal	-1,87$^{\#\#}$	-1,89$^{\#\#}$	-2,07$^{\#\#}$	+0,04
Diferença em relação ao placebo [IC 95%]	-1,91** [-2,18; -1,63]	-1,93** [-2,21; -1,65]	-2,11** [-2,39; -1,83]	-
Pacientes (%) atingindo a meta de HbA_{1c}				
< 7,0%	86,8**	91,5**	87,9**	19,6
≤ 6,5%	81,8††	81,4††	86,2††	9,8
< 5,7%	33,9**	30,5**	51,7**	0,9
Glicemia em jejum (mg/dL)				
Período basal (média)	153,7	152,6	154,6	155,2
Alteração em relação ao período basal	-43,6$^{\#\#}$	-45,9$^{\#\#}$	-49,3$^{\#\#}$	+12,9$^{\#}$
Diferença em relação ao placebo [IC 95%]	-56,5** [-66,8; -46,1]	-58,8** [-69,2; -48,4]	-62,1** [-72,7; -51,5]	-

Peso corporal (kg)				
Período basal (média)	87,0	85,7	85,9	84,4
Alteração em relação ao período basal	-7,0[##]	-7,8[##]	-9,5[##]	-0,7
Diferença em relação ao placebo [IC 95%]	-6,3[**] [-7,8; -4,7]	-7,1[**] [-8,6; -5,5]	-8,8[**] [-10,3; -7,2]	-
Pacientes (%) atingindo a meta de perda de peso				
≥ 5%	66,9[††]	78,0[††]	76,7[††]	14,3
≥ 10%	30,6[††]	39,8[††]	47,4[††]	0,9
≥ 15%	13,2[†]	17,0[†]	26,7[†]	0,0

[*] p < 0,05; [**] p < 0,001 para superioridade, ajustado para multiplicidade.
[†] p < 0,05; [††] p < 0,001 comparado ao placebo, não ajustado para multiplicidade.
[#] p < 0,05; [##] p < 0,001 comparado ao período basal.

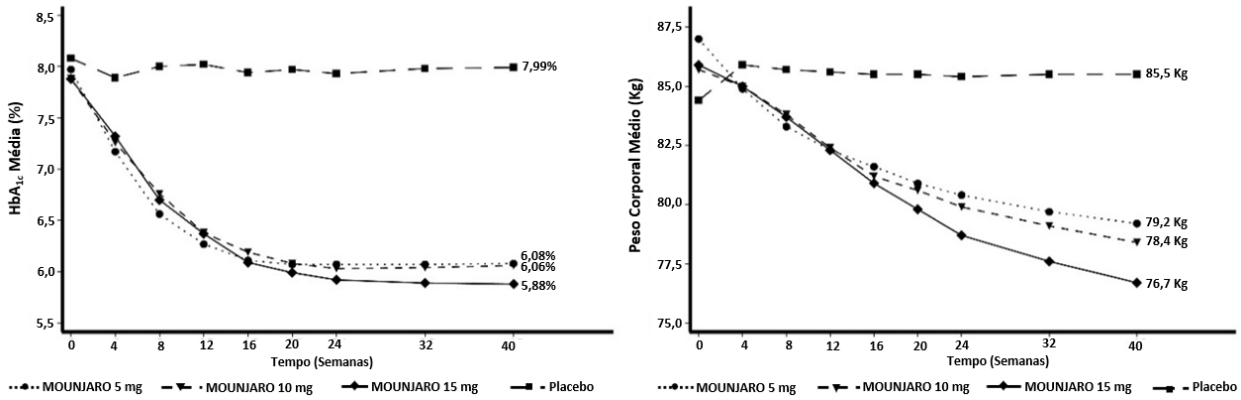


Figura 1: Alteração média da HbA1c (%) e do peso corporal (kg) em relação ao período basal até a semana 40

SURPASS 2 – Terapia combinada com metformina[2]

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

Tabela 2: SURPASS 2: Resultados na semana 40

	MOUNJARO 5 mg	**MOUNJARO 10 mg**	**MOUNJARO 15 mg**	**semaglutida 1 mg**
População (n) com intenção de tratar modificada (mITT)	470	469	469	468
HbA1c (%)				
Período basal (média)	8,33	8,31	8,25	8,24
Alteração em relação ao período basal	-2,09[##]	-2,37[##]	-2,46[##]	-1,86[##]

Diferença em relação à semaglutida [IC 95%]	-0,23** [-0,36; -0,10]	-0,51** [-0,64; -0,38]	-0,60** [-0,73; -0,47]	-
Pacientes (%) atingindo a meta de HbA_{1c}				
< 7%	85,5*	88,9**	92,2**	81,1
≤ 6,5%	74,0†	82,1††	87,1††	66,2
< 5,7%	29,3††	44,7**	50,9**	19,7
Glicemia em jejum (mg/dL)				
Período basal (média)	174,2	174,6	172,3	170,9
Alteração em relação ao período basal	-56,0##	-61,6##	-63,4##	-48,6##
Diferença em relação à semaglutida [IC 95%]	-7,3† [-11,7; -3,0]	-13,0†† [-17,4; -8,6]	-14,7†† [-19,1; -10,3]	-
Peso corporal (kg)				
Período basal (média)	92,6	94,9	93,9	93,8
Alteração em relação ao período basal	-7,8##	-10,3##	-12,4##	-6,2##
Diferença em relação à semaglutida [IC 95%]	-1,7** [-2,6; -0,7]	-4,1** [-5,0; -3,2]	-6,2** [-7,1; -5,3]	-
Pacientes (%) atingindo a meta de perda de peso				
≥ 5%	68,6†	82,4††	86,2††	58,4
≥ 10%	35,8††	52,9††	64,9††	25,3
≥ 15%	15,2†	27,7††	39,9††	8,7

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

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

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

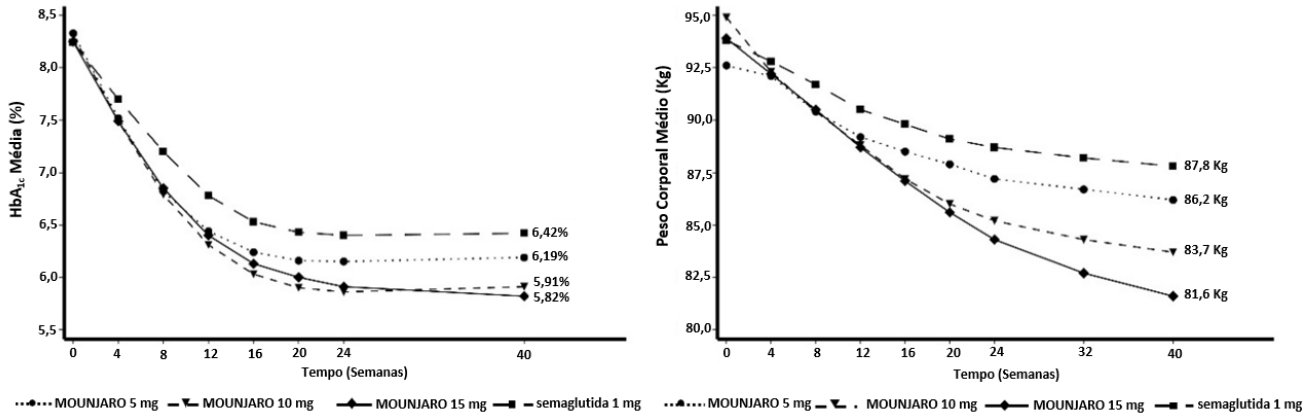


Figura 2: Alteração média da HbA_{1c} (%) e do peso corporal (kg) em relação ao período basal até a semana 40

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

Em um estudo de 52 semanas, aberto e ativo-controlado, 1.444 pacientes foram randomizados para MOUNJARO 5 mg, 10 mg ou 15 mg uma vez por semana ou insulina degludeca, todos em combinação com metformina com ou sem um iSGLT2. 32% dos pacientes estavam usando iSGLT2 no período basal. O paciente tratado com insulina degludeca começou com uma dose de 10 U/dia, que foi ajustada usando um algoritmo para uma meta de glicemia em jejum de < 90 mg/dL. No período basal, os pacientes tinham uma duração média de diabetes de 8 anos.

Tabela 3: SURPASS 3: Resultados na semana 52

	MOUNJARO 5 mg	**MOUNJARO 10 mg**	**MOUNJARO 15 mg**	**insulina degludeca titulada[a]**
População (n) com intenção de tratar modificada (mITT)	358	360	358	359
HbA_{1c} (%)				
Período basal (média)	8,17	8,19	8,21	8,13
Alteração em relação ao período basal	-1,93[##]	-2,20[##]	-2,37[##]	-1,34[##]
Diferença em relação à insulina degludeca [IC 95%]	-0,59[**] [-0,73; -0,45]	-0,86[**] [-1,00; -0,72]	-1,04[**] [-1,17; -0,90]	-
Pacientes (%) atingindo a meta de HbA_{1c}				
<7 %	82,4[**]	89,7[**]	92,6[**]	61,3
≤ 6,5 %	71,4[††]	80,3[††]	85,3[††]	44,4
< 5,7 %	25,8[††]	38,6[††]	48,4[††]	5,4
Glicemia em jejum (mg/dL)				
Período basal (média)	171,8	170,7	168,4	166,4
Alteração em relação ao período basal	-48,2[##]	-54,8[##]	-59,2[##]	-55,7
Diferença em relação à insulina degludeca [IC 95 %]	7,5[†] [2,4; 12,5]	0,8 [-4,3; 5,9]	-3,6 [-8,7; 1,5]	-
Peso corporal (kg)				
Período basal (média)	94,5	94,3	94,9	94,2
Alteração em relação ao período basal	-7,5[##]	-10,7[##]	-12,9[##]	+2,3[##]
Diferença em relação à insulina degludeca [IC 95 %]	-9,8** [-10,8; -8,8]	-13,0** [-14,0; -11,9]	-15,2** [-16,2; -14,2]	-
Pacientes (%) atingindo a meta de perda de peso				
≥ 5%	66,0[††]	83,7[††]	87,8[††]	6,3

≥ 10%	37,4††	55,7††	69,4††	2,9
≥ 15%	12,5††	28,3††	42,5††	0,0

[a] A dose média de insulina degludeca na semana 52 foi 49 unidades/dia.
[*] $p < 0,05$, [**] $p < 0,001$ para superioridade, ajustado para multiplicidade.
[†] $p < 0,05$, [††] $p < 0,001$ comparado à insulina degludeca, não ajustado para multiplicidade.
[#] $p < 0,05$, [##] $p < 0,001$ comparado ao período basal.

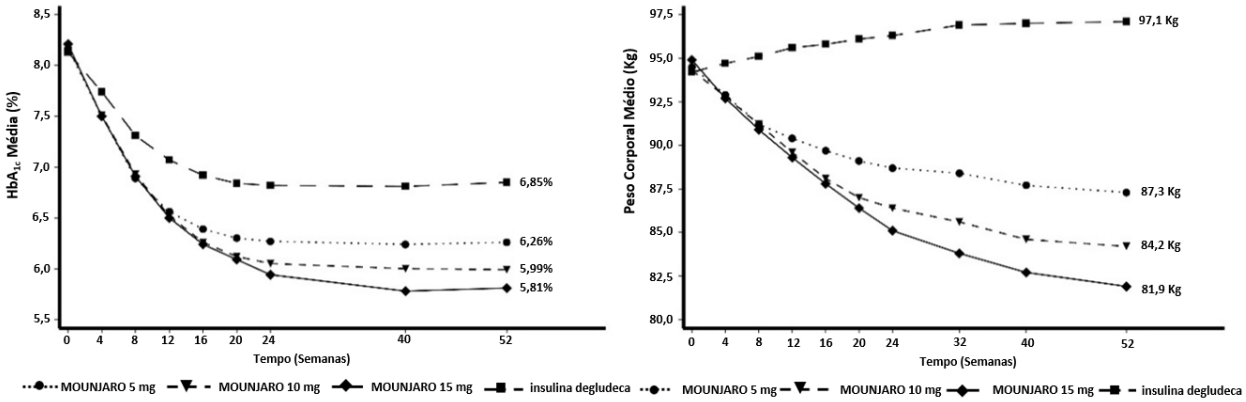


Figura 3: Alteração média da HbA_{1c} (%) e do peso corporal (kg) em relação ao período basal até a semana 52

Monitoramento contínuo de glicose (MCG)[6]

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

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

Conteúdo de gordura hepática (CGH) e tecido adiposo[7]

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

SURPASS 4 – Terapia combinada com 1-3 antidiabéticos orais: metformina, sulfonilureias ou iSGLT2[4]

Em um estudo aberto, ativo-controlado de até 104 semanas (desfecho primário de 52 semanas), 2.002 pacientes com diabetes tipo 2 e risco cardiovascular aumentado foram randomizados para MOUNJARO 5 mg, 10 mg ou 15 mg uma vez por semana ou insulina glargina uma vez por dia como adjuvante a metformina (95 %) e/ou sulfonilureias (54 %) e/ou iSGLT2 (25 %). O paciente tratado com insulina glargina iniciou com uma dose de 10 U/dia, que foi ajustada por meio de um algoritmo com meta de glicemia em jejum de < 100 mg/dL. No período basal os pacientes tinham uma duração média de diabetes de 12 anos.

Tabela 4: SURPASS 4: Resultados na semana 52

	MOUNJARO 5 mg	**MOUNJARO 10 mg**	**MOUNJARO 15 mg**	**insulina glargina titulada[a]**
População (n) com intenção de tratar modificada (mITT)	328	326	337	998
HbA_{1c} (%)				
Período basal (média)	8,52	8,60	8,52	8,51
Alteração em relação ao período basal	-2,24##	-2,43##	-2,58##	-1,44##
Diferença em relação à insulina glargina [IC 95%]	-0,80** [-0,92; -0,68]	-0,99** [-1,11; -0,87]	-1,14** [-1,26; -1,02]	-
Pacientes (%) atingindo a meta de HbA_{1c}				
< 7%	81,0**	88,2**	90,7**	50,7
≤ 6,5%	66,0††	76,0††	81,1††	31,7
< 5,7%	23,0††	32,7††	43,1††	3,4
Glicemia em jejum (mg/dL)				
Período basal (média)	172,3	175,7	174,2	168,7
Alteração em relação ao período basal	-50,4##	-54,9##	-59,3##	-51,4##
Diferença em relação à insulina glargina [IC 95%]	1,0 [-3,7; 5,7]	-3,6 [-8,2; 1,1]	-8,0†† [-12,6; -3,4]	-
Peso corporal (kg)				
Período basal (média)	90,3	90,7	90,0	90,3
Alteração em relação ao período basal	-7,1##	-9,5##	-11,7##	+1,9##
Diferença em relação à insulina glargina [95 % IC]	-9,0** [-9,8; -8,3]	-11,4** [-12,1; -10,6]	-13,5** [-14,3; -12,8]	-
Pacientes (%) atingindo a meta de perda de peso				
≥ 5%	62,9††	77,6††	85,3††	8,0
≥ 10%	35,9††	53,0††	65,6††	1,5
≥ 15%	13,8††	24,0††	36,5††	0,5

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

[*] p < 0,05, [**] p < 0,001 para superioridade, ajustada para multiplicidade.
[†] p < 0,05, [††] p < 0,001 comparado à insulina glargina, não ajustado para multiplicidade.
[#] p < 0,05, [##] p < 0,001 comparado ao período basal.

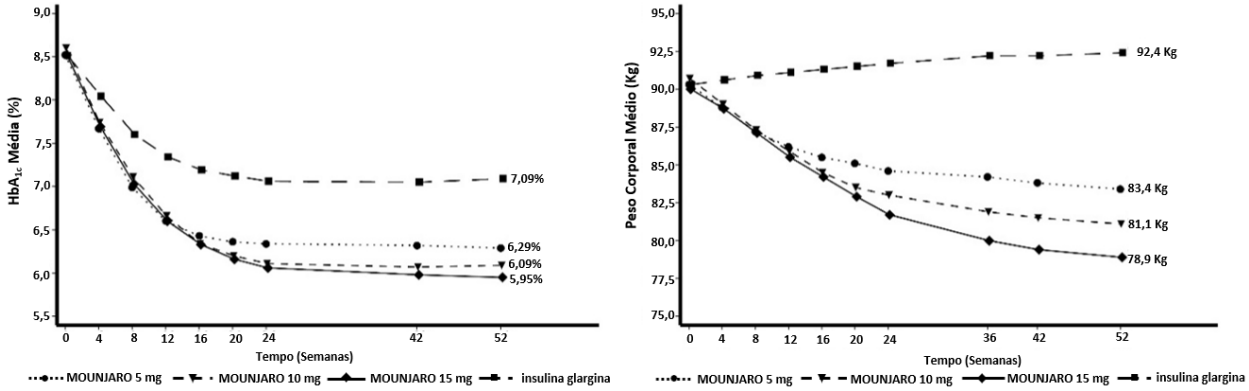


Figura 4: Alteração média da HbA1c (%) e do peso corporal (kg) em relação ao período basal até a semana 52

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

Tabela 5: SURPASS 5: Resultados na semana 40

	MOUNJARO 5 mg	**MOUNJARO 10 mg**	**MOUNJARO 15 mg**	**Placebo[a]**
População (n) com intenção de tratar modificada (mITT)	116	118	118	119
HbA1c (%)				
Período basal (média)	8,29	8,34	8,22	8,39
Alteração em relação ao período basal	-2,23[##]	-2,59[##]	-2,59[##]	-0,93[##]
Diferença em relação ao placebo [IC 95 %]	-1,30[**] [-1,52; -1,07]	-1,66[**] [-1,88; -1,43]	-1,65[**] [-1,88; -1,43]	-
Pacientes (%) atingindo a meta de HbA1c				
<7%	93,0[**]	97,4[**]	94,0[**]	33,9
≤ 6,5%	80,0[††]	94,7[††]	92,3[††]	17,0
< 5,7%	26,1[††]	47,8[††]	62,4[††]	2,5
Glicemia em jejum (mg/dL)				
Período basal (média)	162,2	162,9	160,4	164,4
Alteração em relação ao período basal	-61,4[##]	-67,9[##]	-67,7[##]	-38,9[##]

Diferença em relação ao placebo [IC 95 %]	-22,5** [-29,5; -15,4]	-29,0** [-36,0; -22,0]	-28,8** [-35,9; -21,6]	-
Peso corporal (kg)				
Período basal (média)	95,5	95,4	96,2	94,1
Alteração em relação ao período basal	-6,2##	-8,2##	-10,9##	+1,7#
Diferença em relação ao placebo [IC 95 %]	-7,8** [-9,4, -6,3]	-9,9** [-11,5; -8,3]	-12,6** [-14,2; -11,0]	-
Pacientes (%) atingindo a meta de perda de peso				
≥ 5%	53,9††	64,6††	84,6††	5,9
≥ 10%	22,6††	46,9††	51,3††	0,9
≥ 15%	7,0†	26,6†	31,6††	0,0

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

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

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

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

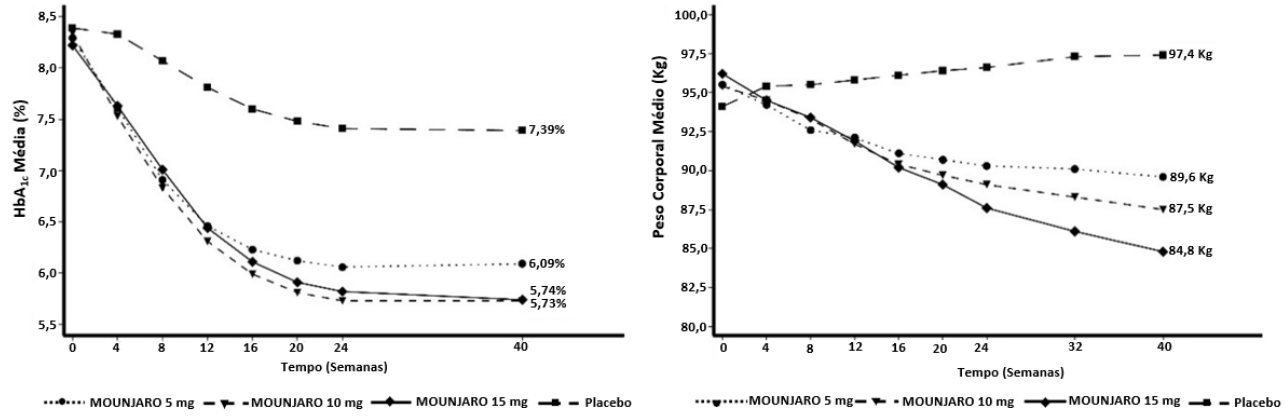


Figura 5: Alteração média da HbA_{1c} (%) e do peso corporal (kg) em relação ao período basal até a semana 40

Avaliação cardiovascular[8]

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

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

Uma análise adicional foi realizada especificamente para o estudo SURPASS-4 que envolveu pacientes com doença cardiovascular estabelecida. Um total de 109 pacientes (MOUNJARO: 47

[n = 995]; insulina glargina: 62 [n = 1.000]) experimentaram pelo menos uma adjudicação confirmada de MACE-4: Os resultados mostraram que MOUNJARO não esteve associado com aumento de risco para eventos cardiovasculares em comparação à insulina glargina (HR: 0,74; IC: 0,51 a 1,08).

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

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

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

Outras informações[1-5]
Glicemia em jejum
O tratamento com MOUNJARO resultou em reduções significativas da glicemia em jejum em relação ao período basal (as alterações em relação ao período basal até o desfecho primário foram de -43,24 mg/dL a -68,46 mg/dL). Reduções significativas da glicemia em jejum em relação ao período basal podem ser observadas a partir de 2 semanas. A melhora da glicemia em jejum foi sustentada durante o período do estudo mais longo de 104 semanas.

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

Experiência do paciente
Os resultados relatados pelos pacientes foram medidos em todos os estudos de fase 3. Em todas as medidas de qualidade de vida, os resultados de MOUNJARO mostraram melhora em relação ao período basal para a grande maioria dos escores de medição (para todos, exceto um dos 108 escores de medição de resultados relatados pelo paciente).
MOUNJARO 5 mg, 10 mg e 15 mg melhoraram significativamente o funcionamento físico em comparação à semaglutida injetável 1,0 mg.
MOUNJARO 5 mg, 10 mg, 15 mg melhoraram significativamente a satisfação com o tratamento em comparação à insulina degludeca ou insulina glargina.

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

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

Triglicerídeos
Em todos os estudos SURPASS 1-5, MOUNJARO 5 mg, 10 mg e 15 mg resultou na redução dos triglicerídeos séricos de 15 a 19%, 18 a 27% e 21 a 25%, respetivamente.
No estudo de 40 semanas versus semaglutida 1 mg, MOUNJARO 5 mg, 10 mg e 15 mg resultou em 19%, 24% e 25% de redução nos níveis de triglicerídeos séricos, respectivamente, em comparação com 12% de redução com semaglutida 1 mg.

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

Diabetes *mellitus* tipo 2 em pacientes pediátricos acima de 10 anos[9]
A segurança e eficácia de MOUNJARO 5 mg e 10 mg uma vez por semana foram avaliadas em 99 pacientes com idades entre 10 e menos de 18 anos com diabetes *mellitus* tipo 2 em uso de metformina (68,7%) ou insulina basal (8,1%), ou ambos (23,2%), em um estudo de fase 3 de 30 semanas, duplo-cego, controlado por placebo, seguido por uma extensão aberta de 22 semanas (SURPASS-PEDS).
No período aberto, todos os participantes no grupo placebo passaram a receber tratamento com MOUNJARO em uma dose de manutenção de 5 mg, enquanto os participantes randomizados para MOUNJARO continuaram seu tratamento na mesma dose de 5 ou 10 mg.
No período basal, os pacientes tinham uma idade média de 14,7 anos e 61% eram do sexo feminino. A duração média do diabetes *mellitus* tipo 2 foi de 2,4 anos. Todos os participantes tinham sobrepeso ou obesidade, pois um IMC acima do percentil 85 da população geral, pareada por idade e sexo para o país ou região, era um critério de inclusão. Na semana 30, MOUNJARO 5 mg e 10 mg foram superiores ao placebo, tanto na análise agrupada quanto individual, na redução de HbA_{1c} e IMC. A eficácia glicêmica foi mantida e as reduções de IMC continuaram até a semana 52.

Tabela 6: SURPASS-PEDS - resultados na semana 30

		MOUNJARO 5 mg	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO agrupado	Placebo
População (n) com intenção de tratar modificada (mITT)		32	33	65	34
HbA_{1c} (%)	Período basal (média)	8,22	7,92	8,07	8,02
	Alteração em relação ao período basal	-2,16##	-2,30##	-2,23##	0,049
	Diferença em relação ao placebo [IC 95 %]	-2,21** [-2,89; -1,53]	-2,35** [-3,03; -1,66]	-2,28** [-2,87; -1,69]	-
Pacientes (%) atingindo a	< 7%	84,2††	91,5††	87,9††	34,3
	≤ 6,5%	70,8**	86,1**	78,6**	27,8

meta de HbA_{1c}	< 5,7%	46,9†	59,6††	53,4††	14,4
Glicemia em jejum (mg/dL)	Período basal (média)	148,6	154,2	151,4	153,3
	Alteração em relação ao período basal	-35,0##	-53,5##	-44,2##	-7,93
	Diferença em relação ao placebo [IC 95 %]	-27,0* [-48,9; -5,2]	-45,6** [-66,7; -24,5]	-36,3** [-55,0; -17,6]	-
IMC (kg/m^2)	Período basal (média)	33,9	37,3	35,6	34,7
	Alteração em relação ao período basal	-7,4##	-11,2##	-9,3##	-0,4
	Diferença em relação ao placebo [IC 95 %]	-7,0** [-10,48; -3,60]	-10,8** [-14,25; -7,39]	-8,9** [-11,91; -5,95]	-

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

A eficácia da tirzepatida foi avaliada em subgrupos definidos pela medicação anti-hiperglicêmica basal. Na Semana 30, reduções de HbA_{1c} com tirzepatida *versus* placebo foram observadas em todos os subgrupos: apenas metformina (TZP *ALL vs* PBO, diferença de *LSMean* -1,96%, IC 95%: -2,56, -1,36, p<0,001), metformina mais insulina basal (TZP *ALL vs* PBO, diferença de *LSMean* -1,21%, IC 95%: -2,78, 0,36, p=0,130) e apenas insulina basal (TZP *ALL vs* PBO, diferença de *LSMean* -2,08%, IC 95%: -4,66, 0,50, p=0,113). Dado o pequeno tamanho amostral de cada subgrupo, os resultados devem ser interpretados com cautela. A interação tratamento-por-subgrupo não foi estatisticamente significativa (p=0,625), indicando efeitos de tratamento consistentes entre os subgrupos definidos pela medicação basal.

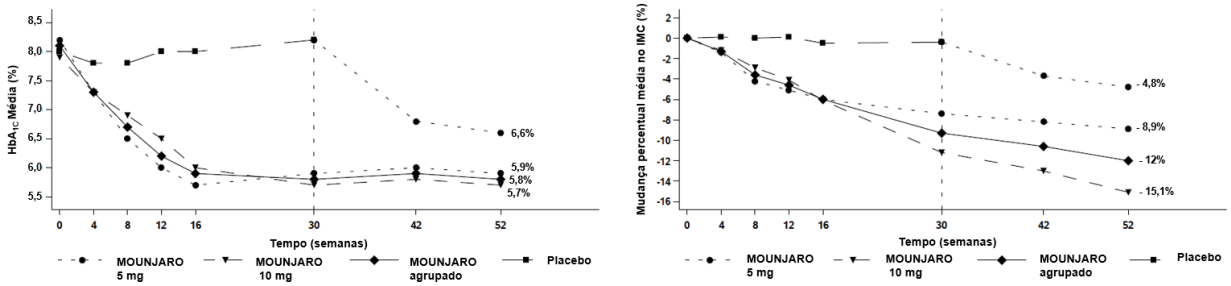


Figura 6: Alteração média de HbA_{1c} (%) e do % do IMC em relação ao período basal até a semana 52

Controle crônico do peso

A segurança e eficácia de MOUNJARO para o controle crônico do peso (redução e manutenção do peso) em conjunto com a redução da ingestão calórica e aumento da atividade física foram avaliadas em dois estudos de fase 3 randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo em pacientes sem diabetes *mellitus* (SURMOUNT-1)[10] e com diabetes *mellitus* tipo 2 (SURMOUNT-2)[11]. Um total de 3.477 pacientes (2.519 randomizados para tratamento com MOUNJARO) foi incluído nos estudos.

O SURMOUNT-1 incluiu um total de 2.539 pacientes (1.896 randomizados para tratamento com MOUNJARO), enquanto um total de 938 pacientes (623 randomizados para tratamento com MOUNJARO) foram incluídos no SURMOUNT-2.
Todos os pacientes tratados com MOUNJARO começaram com a dose semanal de 2,5 mg por 4 semanas. Em seguida, a dose de MOUNJARO foi aumentada em 2,5 mg a cada 4 semanas até atingirem a dose designada do estudo.
No SURMOUNT-1, a dose de MOUNJARO ou placebo correspondente foi escalonada para 5 mg, 10 mg ou 15 mg por via subcutânea uma vez por semana durante um período de 20 semanas seguido pelo período de manutenção. No SURMOUNT-2, a dose de MOUNJARO ou placebo correspondente foi escalonada para 10 mg ou 15 mg por via subcutânea uma vez por semana durante um período de 20 semanas seguido pelo período de manutenção.
O tratamento com MOUNJARO demonstrou redução de peso clinicamente e estatisticamente significativa e sustentada em comparação com placebo em pacientes com sobrepeso (IMC ≥ 27 kg/m^2) com pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso e em pacientes com obesidade (IMC ≥ 30 kg/m^2). Além disso, ao longo dos estudos, uma maior proporção de pacientes atingiu perda de peso ≥ 5%, ≥ 10%, ≥ 15% e ≥ 20% com MOUNJARO em comparação com placebo. O tratamento com MOUNJARO também mostrou melhoras na circunferência abdominal, pressão arterial sistólica e parâmetros lipídicos em comparação com placebo.
Em pacientes adultos com sobrepeso ou obesidade, o tratamento com MOUNJARO produziu uma redução estatisticamente significativa desde o período basal no peso corporal em comparação com placebo. Observou-se uma redução no peso corporal com MOUNJARO independentemente da idade, sexo, raça, etnia, IMC no período basal e estado glicêmico.

SURMOUNT-1[10]
Em um estudo duplo-cego controlado por placebo de 72 semanas, 2.539 pacientes adultos com obesidade (IMC ≥ 30 kg/m^2) ou com sobrepeso (IMC ≥ 27 kg/m^2) e pelo menos uma condição de comorbidade relacionada ao peso, como dislipidemia tratada ou não tratada, hipertensão, apneia obstrutiva do sono ou doença cardiovascular, foram randomizados para MOUNJARO 5 mg, 10 mg ou 15 mg uma vez por semana ou placebo. Pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 foram excluídos. Os pacientes tinham idade média de 45 anos e 67,5% eram mulheres. No período basal, 40,6% dos pacientes apresentavam pré-diabetes. O peso corporal médio no período basal foi de 104,8 kg e o IMC médio foi de 38 kg/m2.
A perda de peso ocorreu precocemente e continuou durante todo o estudo. No final do tratamento (semana 72), a perda de peso foi superior e clinicamente significativa em comparação com placebo (ver Tabela 7 e Figura 7). 89%, 96% e 96% dos pacientes nos grupos de MOUNJARO 5 mg, 10 mg e 15 mg, respectivamente, tiveram uma redução de peso corporal de 5% ou mais em 72 semanas, em comparação com 28% dos pacientes no grupo placebo ($p < 0,001$ para todas as comparações com placebo). Mais pacientes nos grupos MOUNJARO tiveram reduções no peso corporal de 10% ou mais, 15% ou mais e 20% ou mais em relação ao período basal do que pacientes no grupo placebo ($p < 0,001$).

Tabela 7: SURMOUNT 1: Resultados na semana 72

	MOUNJARO 5 mg	**MOUNJARO 10 mg**	**MOUNJARO 15 mg**	**Placebo**
População (n) com intenção de tratar modificada (mITT)	630	636	630	643
Peso Corporal				

Período basal (kg)	102,9	105,9	105,5	104,8
Alteração (%) em relação ao período basal	-16,0†††	-21,4†††	-22,5†††	-2,4†††
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	-13,5*** [-14,6; -12,5]	-18,9*** [-20,0; -17,8]	-20,1*** [-21,2; -19,0]	-
Alteração (kg) em relação ao período basal	-16,1†††	-22,2†††	-23,6†††	-2,4†††
Diferença (kg) em relação ao placebo [IC 95 %]	-13,8$^{\#\#\#}$ [-15,0; -12,6]	-19,8$^{\#\#\#}$ [-21,0; -18,6]	-21,2$^{\#\#\#}$ [-22,4; -20,0]	-
Pacientes (%) atingindo perda de peso corporal				
≥ 5%	89,4***	96,2***	96,3***	27,9
≥ 10%	73,4$^{\#\#\#}$	85,9***	90,1***	13,5
≥ 15%	50,2$^{\#\#\#}$	73,6***	78,2***	6,0
≥ 20%	31,6$^{\#\#\#}$	55,5***	62,9***	1,3
Circunferência abdominal (cm)				
Período basal	113,2	114,9	114,4	114,0
Alteração em relação ao período basal	-14,6†††	-19,4†††	-19,9†††	-3,4†††
Diferença em relação ao placebo [IC 95 %]	-11,2$^{\#\#\#}$ [-12,3; -10,0]	-16,0*** [-17,2; -14,9]	-16,5*** [-17,7; -15,4]	-
Pressão arterial sistólica (mmHg)				
Período basal	123,6	123,8	122,9	122,8
Alteração em relação ao período basal	-7,4†††	-8,8†††	-8,0†††	-1,3††
Diferença em relação ao placebo [IC 95 %]	-6,1$^{\#\#\#}$ [-7,4; -4,8]	-7,5$^{\#\#\#}$ [-8,8; -6,2]	-6,7$^{\#\#\#}$ [-8,0; -5,4]	-
Pressão arterial diastólica (mmHg)				
Período basal	79,2	79,9	79,3	79,5
Alteração em relação ao período basal	-5,3†††	-5,8†††	-4,7†††	-1,0††
Diferença em relação ao placebo [IC 95 %]	-4,3$^{\#\#\#}$ [-5,3; -3,4]	-4,8$^{\#\#\#}$ [-5,7; -3.8]	-3,7$^{\#\#\#}$ [-4,7; -2,8]	-
Colesterol total (mg/dL)				
Período basal	185,6	189,5	189,5	185,6
Alteração (%) em relação ao período basal	-5,0†††	-5,7†††	-7,5†††	-1,2
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	-3,9$^{\#\#\#}$ [-5,7; -2;1]	-4,6$^{\#\#\#}$ [-6,4; -2,7]	-6,4$^{\#\#\#}$ [-8,2; -4,6]	
Triglicerídeos (mg/dL)				
Período basal	132,8	124,0	124,0	132,8
Alteração (%) em relação ao período basal	-24,3†††	-27,0†††	-31,4†††	-6,3†††
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	-19,3$^{\#\#\#}$ [-22,8; -15,6]	-22,1$^{\#\#\#}$ [-25,5; -18,5]	-26,7$^{\#\#\#}$ [-29,9; -23,4]	-
não-HDL (mg/dL)				
Período basal	139,2	139,2	139,2	139,2

Alteração (%) em relação ao período basal	-9,6†††	-11,0†††	-13,5†††	-1,8†
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	-7,9$^{\#\#\#}$ (-10,1; -5,7)	-9,3$^{\#\#\#}$ (-11,4; -7,1)	-11,9$^{\#\#\#}$ (-13,9; -9,7)	-
LDL (mg/dL)				
Período basal	108,3	112,1	108,3	108,3
Alteração (%) em relação ao período basal	-5,3†††	-6,6†††	-8,6†††	-0,9
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	-4,5$^{\#\#}$ [-7,3; -1,7]	-5,8$^{\#\#\#}$ [-8,5; -3,0]	-7,8$^{\#\#\#}$ [-10,5; -5,8]	-
HDL (mg/dL)				
Período basal	46,4	46,4	46,4	46,4
Alteração (%) em relação ao período basal	7,0†††	8,6†††	8,2†††	0,2
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	7,0$^{\#\#\#}$ [4,6; 8,9]	8,3$^{\#\#\#}$ [6,1; 10,6]	7,9$^{\#\#\#}$ [5,8; 10,2]	-
HbA_{1c} (%)				
Período basal	5,6	5,6	5,6	5,6
Alteração em relação ao período basal	-0,4†††	-0,5†††	-0,5†††	-0,1†††
Diferença em relação ao placebo [IC 95 %]	-0,3$^{\#\#\#}$ [-0,4; -0,3]	-0,4$^{\#\#\#}$ [-0,5; -0,4]	-0,4$^{\#\#\#}$ [-0,5; -0,4]	-

$^{\#\#}$ p < 0,01, $^{\#\#\#}$ p < 0,001 comparado ao placebo, não ajustado para multiplicidade.
*** p < 0,001, comparado ao placebo, ajustado para multiplicidade.
†† p < 0,01, ††† p < 0,001 comparado ao período basal.

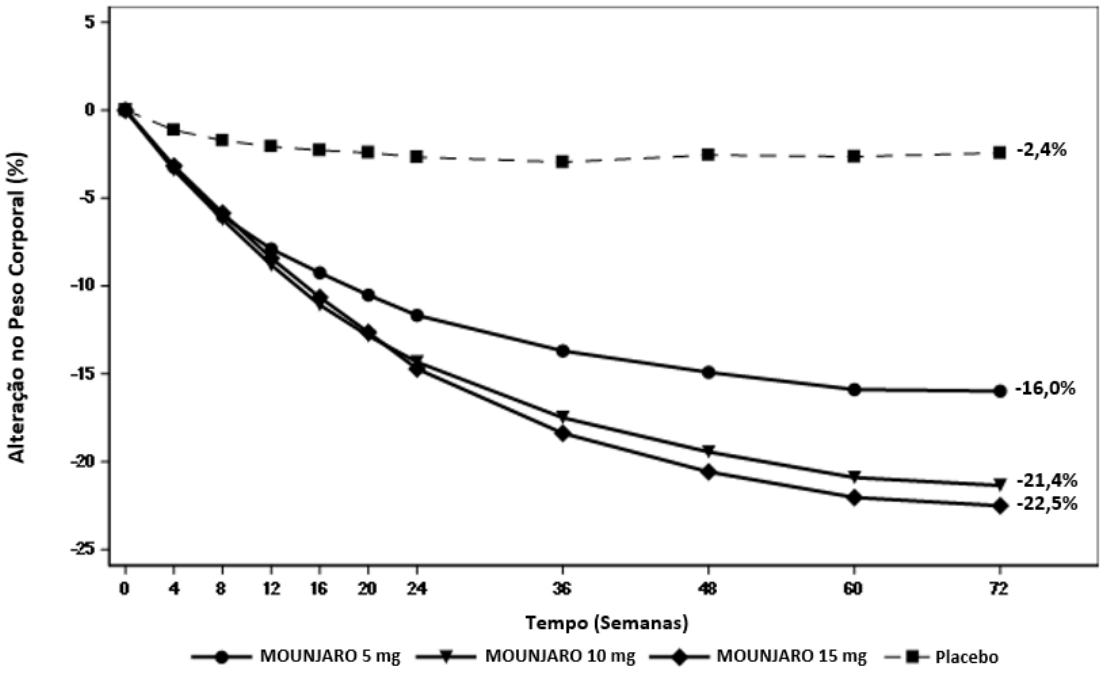


Figura 7: Alteração média no peso corporal (%) em relação ao período basal até a semana 72

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

SURMOUNT-2[11]

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

A perda de peso ocorreu precocemente e continuou durante todo o estudo. No final do tratamento (semana 72), a perda de peso foi superior e clinicamente significativa em comparação com placebo (ver Tabela 8 e Figura 8). 81,6% e 86,4% dos pacientes nos grupos de MOUNJARO 10 mg e 15 mg, respectivamente, tiveram uma redução de peso corporal de 5% ou mais em 72 semanas, em comparação com 30,6% dos pacientes no grupo placebo (p < 0,001 para todas as comparações com placebo). Mais pacientes nos grupos MOUNJARO tiveram reduções no peso corporal de 10% ou mais, 15% ou mais e 20% ou mais em relação ao período basal do que pacientes no grupo placebo (p < 0,001).

Tabela 8: SURMOUNT 2: Resultados na semana 72

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

Período basal	130,6	130,0	131,1
Alteração em relação ao período basal	-6,1†††	-8,2†††	-1,0
Diferença em relação ao placebo [IC 95 %]	-5,2$^{\#\#\#}$ [-7,2; -3,1]	-7,3$^{\#\#\#}$ [-9,3; -5,2]	
Pressão arterial diastólica (mmHg)			
Período basal	80,2	79,7	79,4
Alteração em relação ao período basal	-2,2†††	-2,9†††	-0,2
Diferença em relação ao placebo [IC 95 %]	-2,0$^{\#\#}$ [-3,3; -0,8]	-2,7$^{\#\#\#}$ [-4,0; -1,5]	
Colesterol total (mg/dL)			
Período basal	174,0	166,3	174,0
Alteração (%) em relação ao período basal	-3,0††	-2,2†	2,1
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	-5,0$^{\#\#}$ [-7,8; -2,0]	-4,2$^{\#\#}$ [-7,1; -1,2]	
Triglicerídeos (mg/dL)			
Período basal	159,4	159,4	168,3
Alteração (%) em relação ao período basal	-26,8†††	-30,6†††	-5,8†
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	-22,2$^{\#\#\#}$ [-27,3; -16,8]	-26,3$^{\#\#\#}$ [-31,1; -21,0]	
não-HDL (mg/dL)			
Período basal	127,6	123,7	131,5
Alteração (%) em relação ao período basal	-6,6†††	-6,7†††	2,3
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	-8,7$^{\#\#\#}$ (-12,5; -4,8]	-8,8$^{\#\#\#}$ [-12,6; -4,8]	
LDL (mg/dL)			
Período basal	88,9	85,1	92,8
Alteração (%) em relação ao período basal	2,3	3,2	6,3†††
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	-3,7 [-8,3; 1,0]	-3,0 [-7,6; 1,9]	
HDL (mg/dL)			
Período basal	42,5	42,5	42,5
Alteração (%) em relação ao período basal	6,9†††	9,6†††	1,1
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	5,7$^{\#\#\#}$ [2,7; 8,7]	8,4$^{\#\#\#}$ [5,3; 11,6]	
HbA_{1c} (%)			
Período basal	8,0	8,1	8,0
Alteração em relação ao período basal	-2,1†††	-2,2†††	-0,2†
Diferença em relação ao placebo [IC 95 %]	-2,0*** [-2,2; -1,8]	-2,1*** [-2,2; -1,9]	

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

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

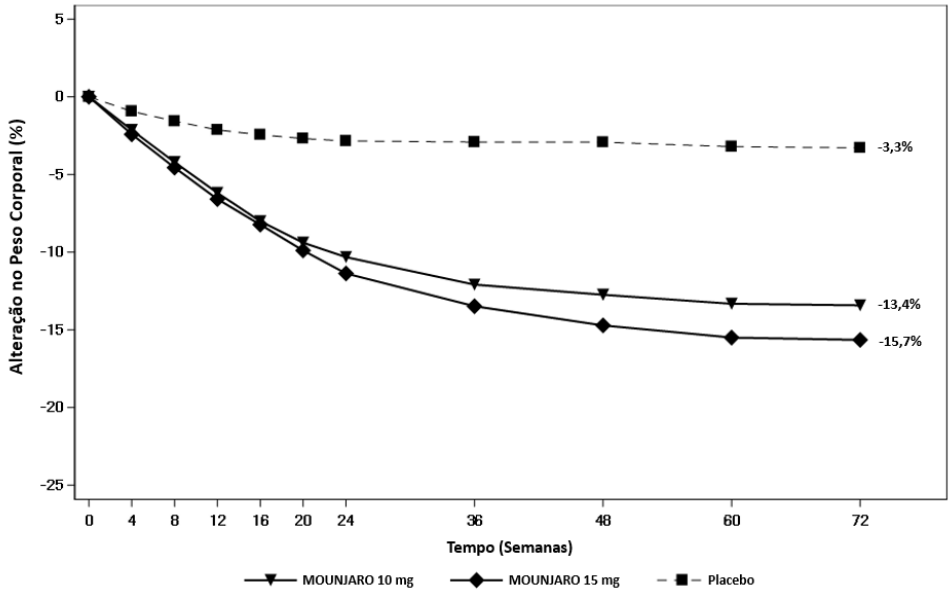


Figura 8: Alteração média no peso corporal (%) em relação ao período basal até a semana 72

Avaliação cardiovascular[10-11]
Foi realizada uma análise para o estudo SURMOUNT-1, onde um total de 14 pacientes (MOUNJARO: 9 (0,47%) de 1.896; placebo: 5 (0,78%) de 643) apresentaram pelo menos uma adjudicação confirmada de MACE. As percentagens de pacientes com adjudicação confirmada de MACE foram semelhantes nos grupos placebo e MOUNJARO.
A análise foi conduzida para o estudo SURMOUNT 2. Um total de 11 pacientes (MOUNJARO: 7 (1,12%) de 623; placebo: 4 (1,27%) de 315) apresentaram pelo menos uma adjudicação confirmada de MACE. As percentagens de pacientes com adjudicação confirmada de MACE foram semelhantes nos grupos placebo e MOUNJARO.
Pressão arterial
No SURMOUNT-1, o tratamento com MOUNJARO resultou em uma diminuição média na pressão arterial sistólica e diastólica de 8,1 mmHg e 5,3 mmHg, respectivamente. Houve uma diminuição média na pressão arterial sistólica e diastólica de 1,3 mmHg e 1,0 mmHg, respectivamente, em pacientes tratados com placebo.
No SURMOUNT-2, o tratamento com MOUNJARO resultou em uma diminuição média na pressão arterial sistólica e diastólica de 7,2 mmHg e 2,6 mmHg, respectivamente. Houve uma diminuição média na pressão arterial sistólica e diastólica de 1,0 mmHg e 0,2 mmHg, respectivamente, em pacientes tratados com placebo.

Outras informações
Alterações na composição corporal

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

Resultados relatados pelo paciente

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

No SURMOUNT-1, MOUNJARO demonstrou melhoras desde o período basal em comparação com placebo em todos os oito domínios do SF-36v2 (Capacidade Funcional, Aspectos Físicos, Dor Corporal, Estado Geral de Saúde, Vitalidade, Aspectos Sociais, Aspectos Emocionais e Saúde Mental) e nas pontuações do Resumo do Componente Físico e do Resumo do Componente Mental (Tabela 9). Isso incluiu uma melhora estatisticamente e clinicamente significativa em relação ao período basal para MOUNJARO (doses combinadas de 10 mg e 15 mg) em comparação com placebo na pontuação do domínio Capacidade Funcional.

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

Os efeitos benéficos de MOUNJARO também foram demonstrados no SURMOUNT-1 e -2 nos compostos (Função Física, Físico e Psicossocial) e nas pontuações totais do IWQOL-Lite-CT (Tabela 11 e 12).

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

Tabela 9: SURMOUNT 1: Alteração em relação ao período basal nos domínios e resumo dos componentes do SF-36v2 na semana 72

Parâmetros	**MOUNJARO 5 mg** (N=630)	**MOUNJARO 10 mg** (N=636)	**MOUNJARO 15 mg** (N=630)	**Placebo** (N=643)
Capacidade Funcional				
n	543	541	539	482
Período basal	49,6	49,6	49,6	49,7
Alteração em relação ao período basal	3,9†††	3,9†††	4,1†††	1,8†††
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	2,1*** [1,4; 2,8]	2,1*** [1,4; 2,8]	2,4*** [1,7; 3,1]	-
Aspectos Físicos				
n	544	539	538	482

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

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

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

Tabela 10: SURMOUNT 2: Alteração em relação ao período basal nos domínios e resumo dos componentes do SF-36v2 na semana 72

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

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

Alteração em relação ao período basal	3,1†††	3,8†††	1,3†††
Diferença (%) em relação ao placebo [IC 95 %]	1,8*** [0,8; 2,8]	2,5*** [1,5; 3,5]	-

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

Tabela 11: SURMOUNT 1: Resultados do IWQOL-Lite-CT no período basal e na semana 72

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

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

Tabela 12: SURMOUNT 2: Resultados do IWQOL-Lite-CT no período basal e na semana 72

Parâmetros	**MOUNJARO 10 mg**	**MOUNJARO 15 mg**	**Placebo**

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

*** $p < 0,001$ comparado ao placebo, não ajustado para multiplicidade.
††† $p < 0,001$ comparado ao período basal.

SURMOUNT-4[12]

Em um estudo de 88 semanas, 783 pacientes adultos com obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²) ou com sobrepeso (IMC ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m²) e pelo menos uma condição de comorbidade relacionada ao peso, como dislipidemia tratada ou não tratada, hipertensão, apneia obstrutiva do sono ou doença cardiovascular, foram recrutados. Pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 foram excluídos. Todos os pacientes receberam tratamento com MOUNJARO por 36 semanas para atingir a DMT (dose máxima tolerada) de 10 mg ou 15 mg (fase de titulação aberta). Os pacientes começaram com uma dose de 2,5 mg de MOUNJARO por 4 semanas e a dose foi aumentada em 2,5 mg a cada 4 semanas até que os pacientes atingissem sua DMT. No início da fase de titulação, os pacientes tinham um peso corporal médio de 107,0 kg e um IMC médio de 38,3 kg/m². No final da fase de titulação, 670 pacientes que atingiram a DMT de MOUNJARO de 10 mg ou 15 mg foram randomizados para continuar o tratamento com tirzepatida uma vez por semana ou para mudar para placebo por 52 semanas (fase duplo-cega). Os pacientes foram aconselhados a seguir uma dieta de baixa caloria e aumentar a atividade física durante todo o estudo. Na randomização

(semana 36), os pacientes tinham uma idade média de 49 anos e 71% eram mulheres. O peso corporal médio na randomização era de 85,2 kg e o IMC médio era de 30,5 kg/m².

Os pacientes que continuaram o tratamento com MOUNJARO por mais 52 semanas (até 88 semanas no total) mantiveram e apresentaram uma perda de peso maior após a redução inicial de peso alcançada durante as 36 semanas da fase de titulação. A redução de peso foi superior e clinicamente significativa em comparação com o grupo placebo, no qual foi observado um reganho de peso corporal substancial perdido durante a fase de titulação (Tabela 13 e Figura 9). No entanto, o peso corporal médio observado para os pacientes tratados com placebo foi menor na semana 88 do que no início da fase de titulação (Figura 9).

Tabela 13: SURMOUNT-4: Resultados na semana 88

	MOUNJARO **MTD**	**Placebo**
População (n) com intenção de tratar modificada (mITT) – apenas pacientes na Semana 36	335	335
Peso corporal		
Peso (kg) na Semana 0 (período basal)	106,7	107,8
Peso (kg) na Semana 36 (randomização)	84,5	85,9
Variação (%) da Semana 36 até a Semana 88	-6,7††	14,8††
Diferença (%) em relação ao placebo na Semana 88 [IC 95%]	-21,4** [-22,9, -20,0]	-
Variação (kg) da Semana 36 até a Semana 88	-5,7††	11,9††
Diferença (kg) em relação ao placebo na Semana 88 [IC 95%]	-17,6## [-18,8, -16,4]	-
Pacientes (%) que alcançaram redução de peso corporal da Semana 0 até a Semana 88		
≥ 5%	98,5**	69,0
≥ 10%	94,0**	44,4
≥ 15%	87,1**	24,0
≥ 20%	72,6**	11,6
Pacientes (%) que mantiveram ≥ 80% da perda de peso durante a fase de titulação de 36 semanas até a Semana 88	93,4**	13,5
Circunferência da cintura (cm)		
Período basal (Semana 0)	114,9	115,6
Randomização (Semana 36)	96,7	98,2
Variação desde a randomização (Semana 36)	-4,6††	8,3††
Diferença em relação ao placebo [IC 95%]	-12,9** [-14,1, -11,7]	-

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

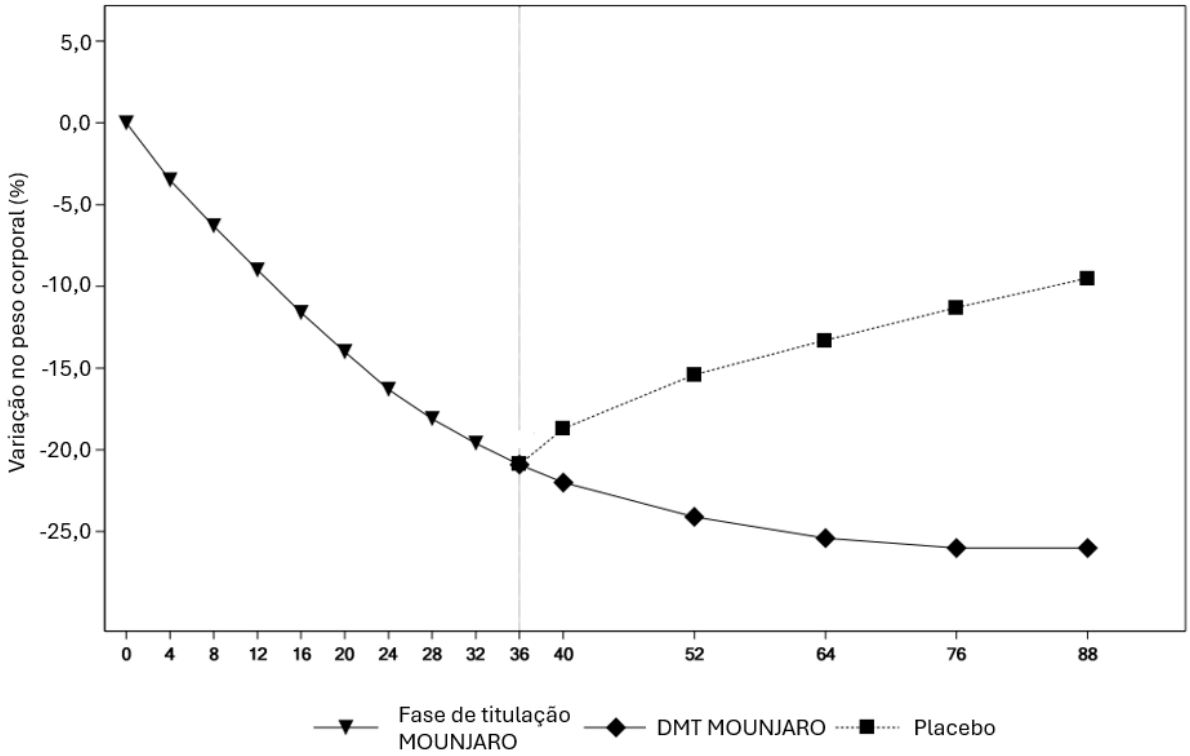


Figura 9: Mudança média no peso corporal (%) em relação ao período basal (semana 0) até a Semana 88

Risco de recuperação de peso para mais de 95% do peso inicial do estudo (Semana 0) na Semana 88
A análise de tempo até o evento mostrou que o tratamento contínuo com MOUNJARO durante o período duplo-cego reduziu o risco de retornar mais de 95% do peso corporal observado na Semana 0, para aqueles que já haviam perdido pelo menos 5% desde a semana 0, em aproximadamente 99% em comparação com o placebo (razão de risco, 0,013 [IC 95%, 0,004 a 0,046]; p < 0,001).

SUMMIT[13]
SUMMIT foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em adultos com insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção preservada [fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) ≥ 50%] e obesidade, com ou sem diabetes *mellitus* tipo 2. Um total de 731 pacientes foram randomizados 1:1 para a dose máxima tolerada de MOUNJARO até 15 mg (n = 364) ou placebo (n = 367). O acompanhamento mediano do estudo foi de 104 semanas.

A idade média dos pacientes foi de 65 anos (variação de 39-93 anos), 54% eram mulheres, 70% eram brancos, 18% eram asiáticos, 6% eram índios americanos/nativos do Alasca e 5% eram negros ou afro-americanos. Um total de 55% eram hispânicos ou latinos. O IMC médio inicial foi de 38 kg/m² e a relação cintura-altura média foi de 0,7. Os pacientes tinham uma pontuação média

inicial no Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City (KCCQ-CSS) de 53,6 pontos e a distância média inicial do teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) foi de 303 metros.

No início do estudo, os pacientes apresentavam insuficiência cardíaca (IC) nas seguintes Classes NYHA: 73% estavam na Classe II, 27% na Classe III e 0,1% na Classe IV. A mediana de NT-proBNP (peptídeo natriurético pró-tipo B N-terminal) era de 175 ng/L, a mediana de proteína C-reativa ultrassensível (PCR-us) era de 3,2 mg/L e a mediana de TFGe (taxa de filtração glomerular estimada) era de 62 mL/min/1,73 m². 48% dos pacientes tinham diabetes *mellitus* tipo 2. 87% dos pacientes tinham hipertensão, 46% tinham TFGe < 60 mL/min/1,73 m², 30% tinham doença arterial coronariana e 25% tinham fibrilação atrial. 47% tiveram uma hospitalização ou visita de urgência por piora da insuficiência cardíaca nos 12 meses anteriores. Medicamentos concomitantes para IC foram usados por 97% dos pacientes no início do estudo e incluíam inibidores do sistema renina-angiotensina iSRA (80%), diuréticos (74%), beta-bloqueadores (70%), antagonistas dos receptores de mineralocorticoides (ARM) (35%) e inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) (17%).

Os dois desfechos primários foram o tempo da primeira ocorrência do composto de morte cardiovascular ou eventos relacionados à IC e mudança no KCCQ-CSS do início do estudo até a Semana 52. Evento de IC foi definido como piora dos sintomas clínicos ou sinais relacionados à IC, que são significativos para o paciente e requerem intensificação do tratamento caracterizada por um ou mais dos seguintes: hospitalização por IC independentemente da duração ou tratamento recebido; uso de medicamento intravenoso, geralmente um diurético intravenoso, mas pode incluir vasodilatadores intravenosos ou medicamentos inotrópicos positivos (classificados como visita urgente de IC), ou aumento ou incremento na terapia diurética oral.

Resultados

As proporções de pacientes que descontinuaram o medicamento do estudo foram de 19,2% para o grupo MOUNJARO e 21,3% para o grupo placebo. 77% dos pacientes tratados com MOUNJARO tiveram uma dosagem máxima tolerada de 15 mg semanalmente com base na dose final. MOUNJARO demonstrou superioridade em comparação com o placebo na redução do risco de piora da IC, avaliada como o desfecho composto de morte cardiovascular (CV) ou eventos de IC (ver Tabela 14 e Figura 10). Esse efeito foi principalmente impulsionado pela redução do risco de eventos de IC (hospitalização, visitas urgentes, intensificação de diuréticos orais para piora da IC). Os resultados do desfecho composto primário foram consistentes nos subgrupos pré-especificados (ver Figura 11).

MOUNJARO também demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa nos sintomas de IC e limitações físicas, conforme avaliado pelo KCCQ-CSS (ver Tabela 15 e Figuras 12 e 13). Foi observada uma melhoria estatisticamente significativa na capacidade de exercício, conforme avaliado pelo TC6M (ver Tabela 15 e Figura 14).

Tabela 14: Efeito do Tratamento nos Desfechos de Insuficiência Cardíaca

Desfecho composto primário e componentes	**Placebo (N = 367) n (%)**	**MOUNJARO (N = 364) n (%)**	**HR[a,b] (IC 95%)**	**Valor de p[b]**

Desfechos de insuficiência cardíaca	56 (15,3)	36 (9,9)	0,62 (0,41; 0,95)	0,026
Morte CV	5 (1,4)	10 (2,7)	1,99 (0,68; 5,81)	-
Eventos de insuficiência cardíaca	52 (14,2)	29 (8,0)	0,54 (0,34; 0,85)	-
Hospitalização por insuficiência cardíaca	26 (7,1)	12 (3,3)	0,44 (0,22; 0,87)	-
Visita Urgente por insuficiência cardíaca	12 (3,3)	5 (1,4)	0,41 (0,14; 1,16)	-
Intensificação de diuréticos orais devido à piora da insuficiência cardíaca	21 (5,7)	17 (4,7)	0,80 (0,42; 1,52)	-

Abreviações: IC = intervalo de confiança; CV = cardiovascular; HR = razão de risco; N = número de pacientes na população randomizada; n = número de pacientes na categoria especificada.

[a] As estimativas utilizam a estratégia da política de tratamento.

[b] HR, Intervalo de Confiança e Valor de p são derivados de um modelo de riscos proporcionais de Cox com tratamento como efeito fixo, ajustando para o estado diabetes *mellitus* tipo 2, probabilidade basal de ICFEP (< 0,8; ≥ 0,8) e NT-proBNP basal (< 200; ≥ 200 ng/L).

Tabela 15: Alterações desde a avaliação inicial até a Semana 52

População com intenção de tratamento (ITT) (unidades)	Placebo (N = 367)	MOUNJARO (N = 364)
KCCQ-CSS[a]		
Média basal (pontos)	53,2	53,9
Alteração no KCCQ-CSS desde a avaliação inicial até a Semana 52 (pontos)	12,7[b]	19,5[b]
Diferença em relação ao placebo (IC 95%)	--	6,9 (3,3; 10,6)[c,d]
TC6M[a]		
Média basal (metros)	300,6	305,0
Alteração no TC6M desde a avaliação inicial até a Semana 52 (metros)	10,1[b]	26,0[b]
Diferença em relação ao placebo (IC 95%)	--	18,3 (9,9; 26,7)[c,d]
Peso corporal[e]		
Média basal (kg)	103,1	102,9
Alteração no peso corporal desde a avaliação inicial até a Semana 52 (%)	-2,2[b]	-13,9[b]
Diferença em relação ao placebo (IC 95%)	--	-11,6 (-12,9; -10,40)[d]
PCR-us		
Média basal (mg/L)	5,8	5,7
Alteração na PCR-us desde a avaliação inicial até a Semana 52 (%)	-5,9[b]	-38,8[b]
Diferença em relação ao placebo (IC 95%)	--	-34,9 (-45,6; -22,2)[d]

Abreviações: TC6M = distância do teste de caminhada de 6 minutos; IC = intervalo de confiança; PCR-us = proteína C-reativa ultrassensível; KCCQ-CSS = pontuação do resumo clínico do questionário de cardiomiopatia de Kansas City; Média dos MQ = média dos mínimos quadrados; N = número total de pacientes na população randomizada.

[a] Os valores ausentes foram imputados por meio de um método de imputação múltipla usando os piores dados observados de 15% no mesmo grupo de tratamento se os dados estiverem ausentes devido à morte; ou usando desistências recuperadas do mesmo grupo de tratamento se os dados estiverem ausentes devido a outros motivos.

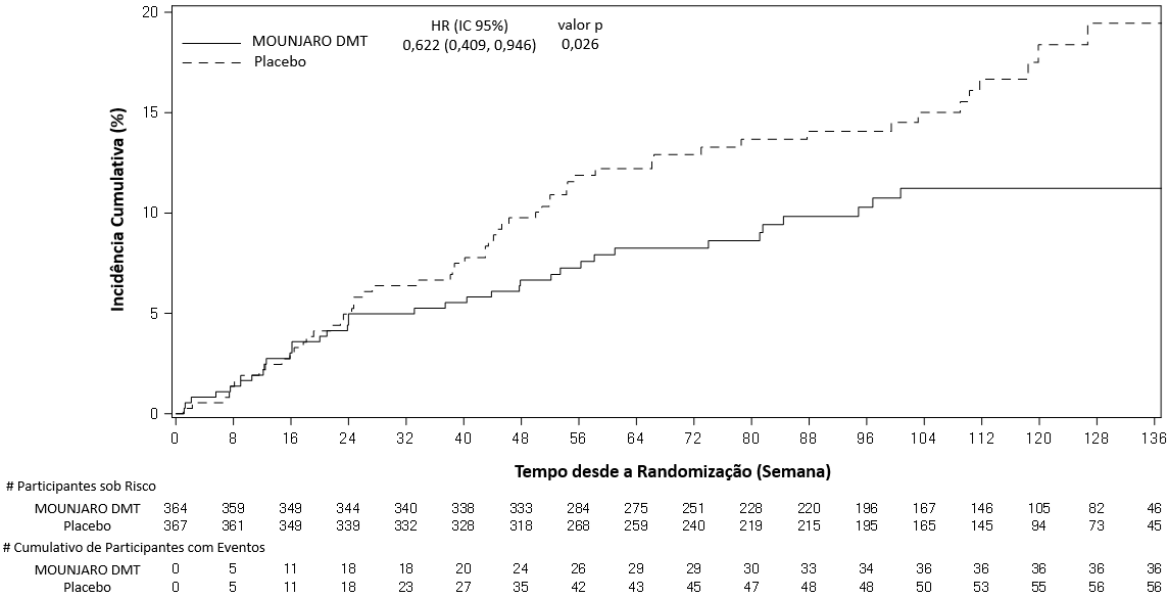
[b] Alteração média dos MQ em relação à ANCOVA com ajuste para o valor basal e fatores de estratificação.

[c] Os valores são a diferença mediana estimada.

[d] Valor de $p < 0,001$ (bilateral não ajustado) para superioridade, controlado para taxa de erro tipo 1.

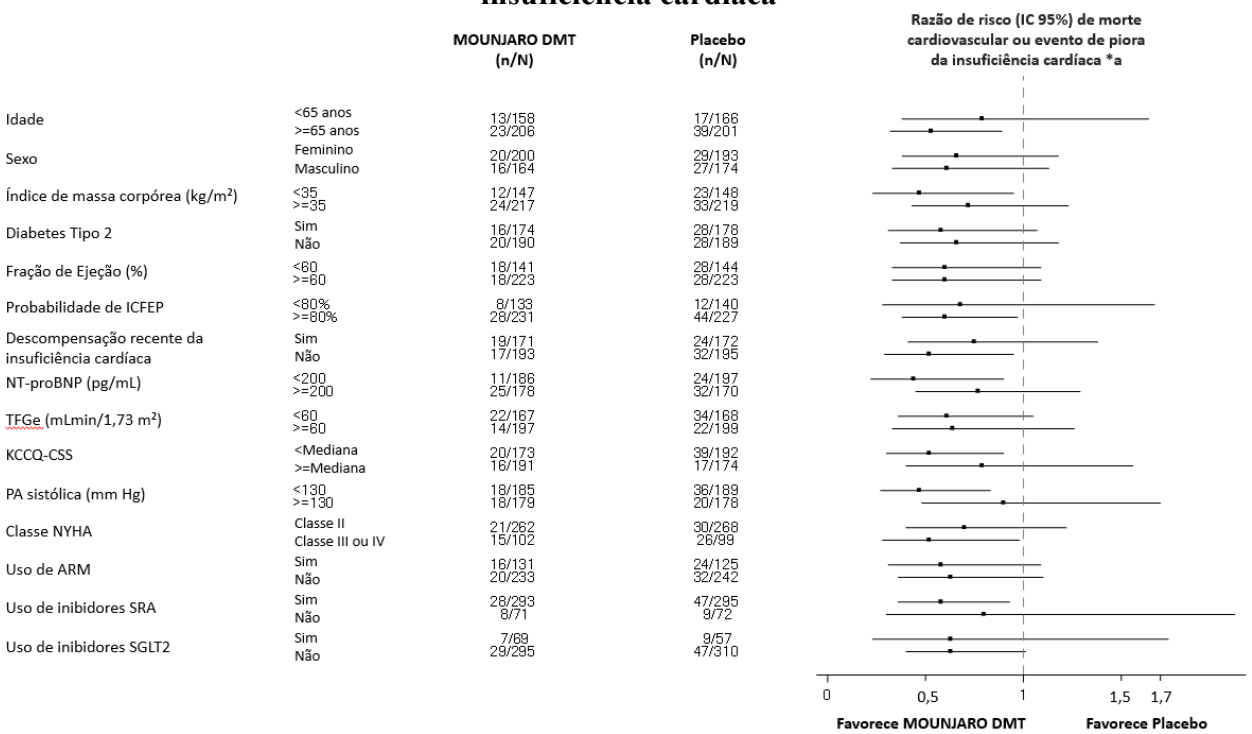
[e] Os valores ausentes foram imputados por meio de desistências recuperadas.

Figura 10: Tempo até a primeira ocorrência do desfecho de insuficiência cardíaca



Abreviações: IC = intervalo de confiança; HR = razão de risco; DMT = dose máxima tolerada.

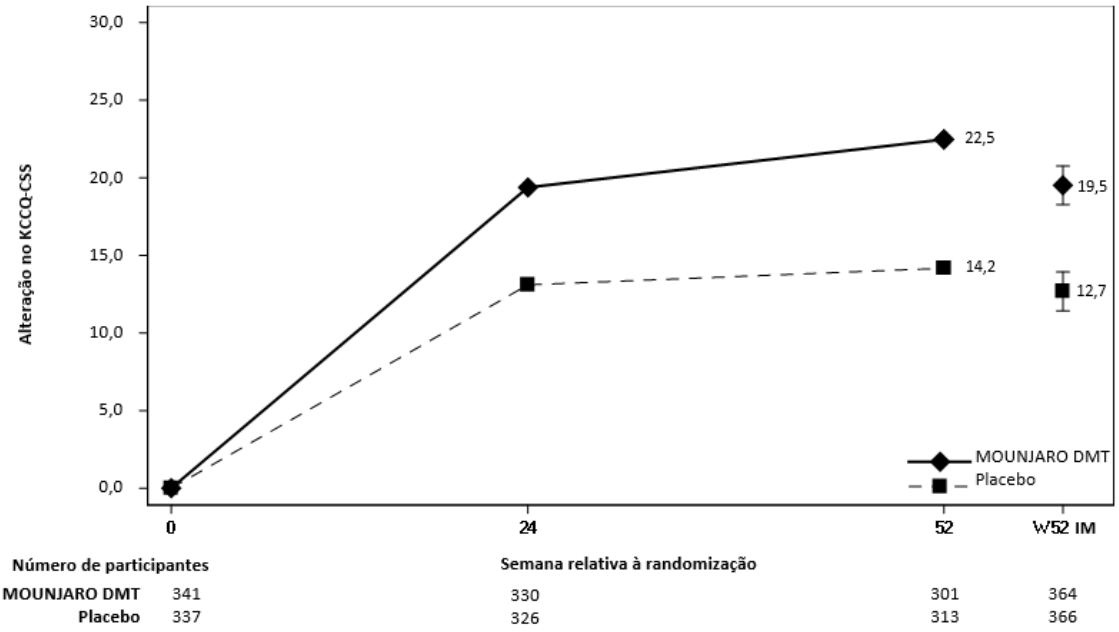
Figura 11: Análise de subgrupos do tempo até a primeira ocorrência do desfecho de insuficiência cardíaca



Abreviações: PA = pressão arterial; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada; KCCQ-CSS = Pontuação do resumo clínico do questionário de cardiomiopatia de Kansas City; ARM = antagonista do receptor mineralocorticoide; DMT = dose máxima tolerada; N = número de participantes na população de análise; NT-proBNP = peptídeo natriurético pró-tipo B N-terminal; NYHA = New York Heart Association; n = número de participantes na categoria especificada; SRA = sistema renina-angiotensina; SGLT2 = cotransportador de sódio-glicose 2.
Obs.: A mediana do KCCQ-CSS é de 54,4 pontos.

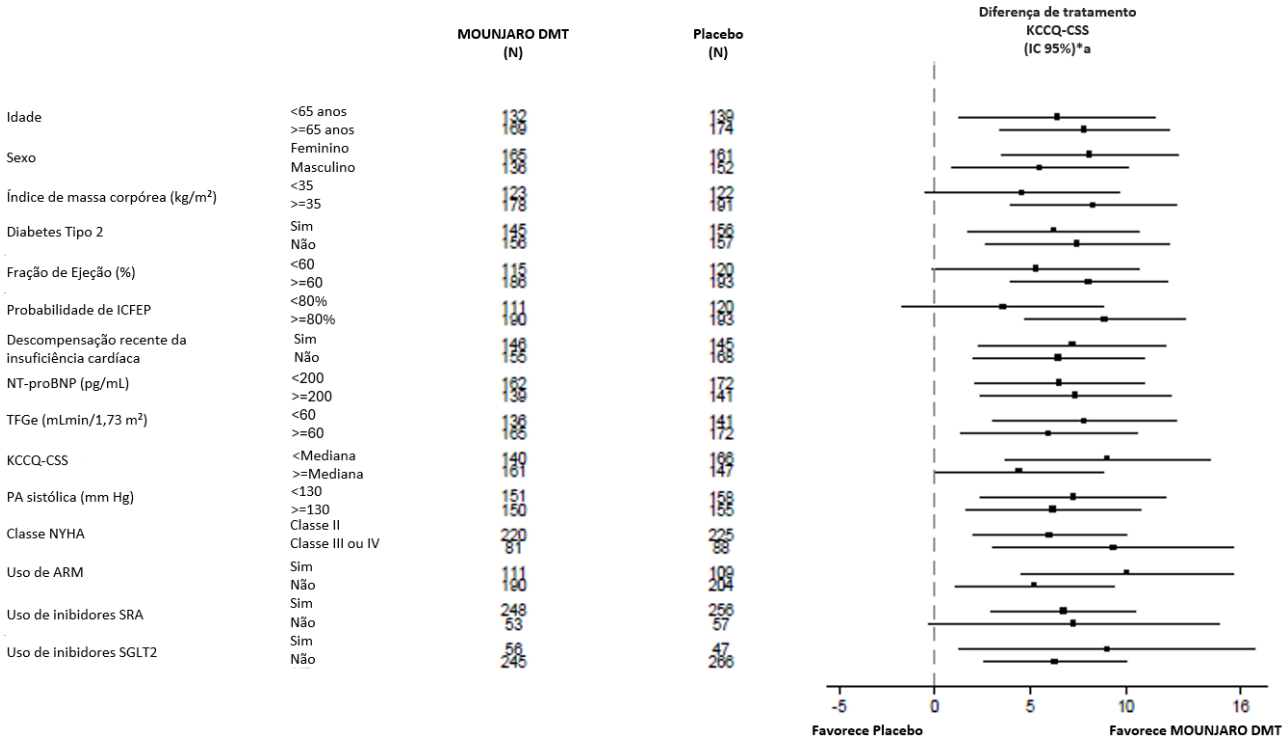
[*a] Derivado de um modelo de riscos proporcionais de Cox com tratamento como efeito fixo, com ajuste para o estado de DM2 (diabetes *mellitus* tipo 2), probabilidade basal de ICFEP (< 0,8; ≥ 0,8) e NT-proBNP basal (< 200; ≥ 200 ng/L) dentro de cada subgrupo.

Figura 12: Alteração em relação à avaliação inicial no KCCQ-CSS (pontos)



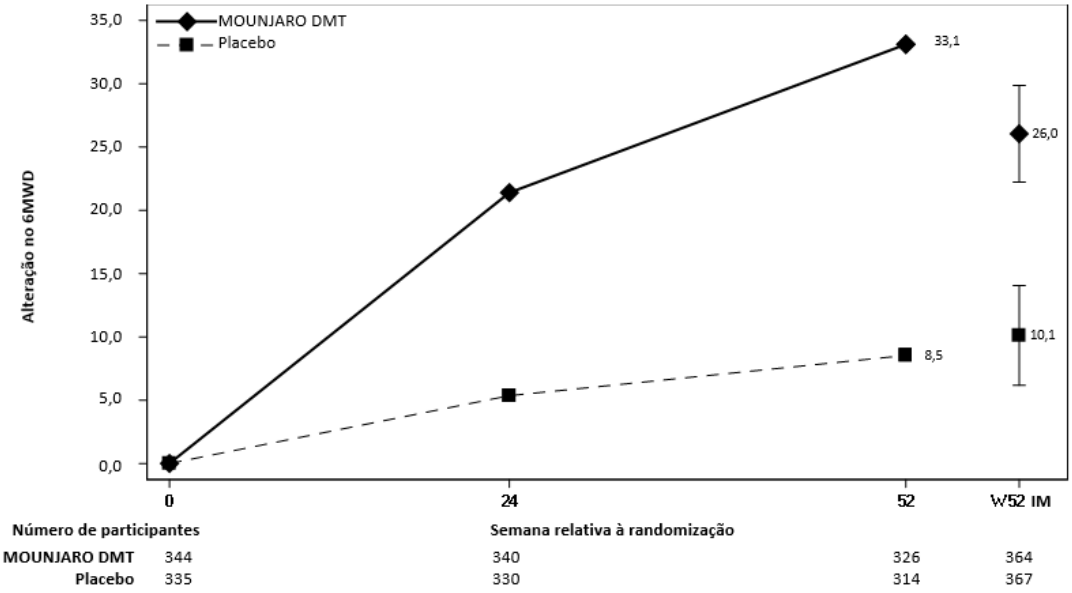
Abreviações: KCCQ-CSS = pontuação do resumo clínico do questionário de cardiomiopatia de Kansas City; IM = imputação múltipla; DMT = dose máxima tolerada; W52 = Semana 52.
Obs.: Os resultados exibidos são da população randomizada. (1) Os dados da Semana 0 até a Semana 52 são a média dos mínimos quadrados das medidas repetidas do modelo misto (MMRM) e (2) os dados no IM da W52 são a média dos mínimos quadrados ± erro padrão da análise de covariância (ANCOVA) com uma abordagem de imputação múltipla para dados ausentes.

Figura 13: Análise de subgrupo da alteração da avaliação inicial até a Semana 52 no KCCQ-CSS



Abreviações: PA = pressão arterial; IC = intervalo de confiança; ICFEP = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; KCCQ-CSS = Questionário de cardiomiopatia de Kansas City - Pontuação do resumo clínico; ARM = antagonista do receptor mineralocorticoide; DMT = dose máxima tolerada; N = número de participantes na população de análise; NT-proBNP = peptídeo natriurético pró-tipo B N-terminal; NYHA = New York Heart Association; SRA = sistema renina-angiotensina; SGLT2 = cotransportador de sódio-glicose 2.
*a O modelo ANCOVA dentro de cada subgrupo incluiu valor basal e fatores de estratificação como covariável.

Figura 14: Alteração em relação à avaliação inicial na TC6M (metros)



Abreviações: TC6M = distância do teste de caminhada de 6 minutos; IM = imputação múltipla; DMT = dose máxima tolerada; W52 = Semana 52.

Obs.: Os resultados exibidos são da população randomizada. (1) Os dados da Semana 0 até a Semana 52 são a média dos mínimos quadrados das medidas repetidas do modelo misto e (2) os dados no IM da W52 são a média dos mínimos quadrados ± erro padrão da análise de covariância com uma abordagem de imputação múltipla para dados ausentes.

Apneia obstrutiva do sono (AOS) em adultos com obesidade[14]

A eficácia de MOUNJARO para apneia obstrutiva do sono (AOS) foi avaliada em dois estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (NCT05412004). O estudo SURMOUNT-OSA 1 (*Obstructive Sleep Apnea*) incluiu pacientes impossibilitados ou não dispostos a usar a terapia de Pressão Positiva nas Vias Aéreas (PAP). O estudo SURMOUNT-OSA 2 incluiu pacientes em uso de terapia PAP. Todos os pacientes foram tratados com a dose máxima tolerada (DMT; 10 mg ou 15 mg) de MOUNJARO ou placebo, uma vez por semana durante 52 semanas; pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 foram excluídos de ambos os estudos. Nos estudos SURMOUNT-OSA 1 e 2, todos os pacientes receberam instruções sobre uma dieta de baixa caloria e aconselhamento para aumentar a atividade física durante todo o período do estudo.

O estudo SURMOUNT-OSA 1 incluiu 234 pacientes adultos com AOS moderada a grave e obesidade. Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para MOUNJARO ou placebo, uma vez por semana. No período basal, a idade média era de 48 anos (variação de 20 a 76 anos), 33% eram mulheres, 67% eram homens, 66% eram brancos, 20% eram asiáticos, 8% eram índios americanos/nativos do Alasca e 6% eram negros ou afro-americanos. Um total de 42% eram hispânicos ou latinos. O IMC médio era de 39,1 kg/m². As características no período basal incluíam 35% com AOS moderada, 63% com AOS grave, 65% com pré-diabetes, 76% com hipertensão, 10% com doenças cardíacas e 81% com dislipidemia. A pontuação média na Escala de Sonolência de Epworth (ESS) foi de 10,6.

O estudo SURMOUNT-OSA 2 incluiu 235 pacientes adultos com AOS moderada a grave e obesidade. Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para MOUNJARO ou placebo, uma vez por semana. No período basal, a idade média era de 52 anos (variação de 26-79 anos), 28% eram mulheres, 72% eram homens, 73% eram brancos, 14% eram asiáticos, 8% eram índios americanos/nativos do Alasca, e 5% eram negros ou afro-americanos. Um total de 32% eram hispânicos ou latinos. O IMC médio era de 38,7 kg/m^2. As características no período basal incluíam 31% com AOS moderada, 68% com AOS grave, 57% com pré-diabetes, 77% com hipertensão, 11% com doenças cardíacas e 84% com dislipidemia. A pontuação média na ESS foi de 10,2.

Resultados

SURMOUNT-OSA 1: Participantes com AOS impossibilitados ou não dispostos a usar terapia PAP.

A proporção de pacientes que descontinuou o medicamento foi de 14,9% para o grupo tratado com MOUNJARO e 30,0% para o grupo tratado com placebo. O parâmetro de eficácia primário foi a mudança do índice de apneia-hipopneia (IAH) no período basal em comparação com a semana 52. Após 52 semanas de tratamento, MOUNJARO resultou em uma redução estatisticamente significativa no IAH em comparação com o placebo e maiores proporções de pacientes tratados com MOUNJARO alcançaram remissão ou AOS leve não sintomática em comparação com o placebo. Entre os pacientes tratados com MOUNJARO, uma maior proporção de pacientes alcançou pelo menos 50% de redução no IAH em comparação com o placebo (vide tabela 16). Uma redução no IAH foi observada com MOUNJARO, independentemente da idade, sexo, etnia, IMC ou gravidade da AOS no período basal.

SURMOUNT-OSA 2: Participantes com AOS em terapia PAP.
A proporção de pacientes que descontinuou o medicamento foi de 10,0% para o grupo tratado com MOUNJARO e 26,1% para o grupo tratado com placebo. O parâmetro de eficácia primário foi a mudança do IAH no período basal em comparação com a semana 52. Os participantes foram instruídos a suspender o PAP por 7 dias antes da avaliação.

Após 52 semanas de tratamento, MOUNJARO resultou em uma redução estatisticamente significativa no IAH em comparação com o placebo e maiores proporções de pacientes tratados com MOUNJARO alcançaram remissão ou AOS leve não sintomática em comparação com o placebo. Entre os pacientes tratados com MOUNJARO, uma maior proporção de pacientes alcançou pelo menos 50% de redução no IAH em comparação com o placebo (vide tabela 16). Uma redução no IAH foi observada com MOUNJARO, independentemente da idade, sexo, etnia, IMC ou gravidade da AOS no período basal.

Tabela 16: Alterações no Índice de Apneia-Hipopneia (IAH), carga hipóxica, peso corporal e parâmetros cardiometabólicos na Semana 52

População com intenção de tratar modificada (mITT)[a]	**SURMOUNT-OSA 1**		**SURMOUNT-OSA 2**	
	Placebo N = 120	**MOUNJARO** N = 114	**Placebo** N = 114	**MOUNJARO** N = 119
IAH (eventos/h)				
Média no período basal	50,1	52,9	53,1	46,1
Alteração em relação ao período basal[b]	-5,3	-25,3	-5,5	-29,3
Diferença (%) em relação ao placebo[b] (IC 95%)	-20,0 (-25,8, -14,2)[e]		-23,8 (-29,6, -17,9)[e]	
Alteração no IAH (%)				
Alteração em relação ao período basal (%)[b]	-3,0	-50,7	-2,5	-58,7
Diferença (%) em relação ao placebo[b] (IC 95%)	-47,7 (-65,8, -29,6)[e]		-56,2 (-73,7, -38,7)[e]	
% de pacientes com redução ≥ 50% no IAH	19,0	61,2	23,3	72,4
Diferença (%) em relação ao placebo (IC 95%)	42,8 (30,8, 54,8)[e]		48,6 (36,6, 60,7)[e]	
Remissão ou AOS leve não sintomática				
% de pacientes com IAH <5 ou IAH 5-14 e ESS ≤10	15,9	42,2	14,3	50,2
Diferença (%) em relação ao placebo (IC 95%)	28,7 (18,3, 39,2)[e]		33,2 (22,1, 44,3)[e]	
Carga hipóxica específica da apneia do sono (% min/h)				
Média no período basal[h]	137,8	153,6	142,1	132,2

Alteração (%) em relação ao período basal[b]	-17,3	-65,5	-30,4	-75,2
Diferença (%) em relação ao placebo[b] (IC 95%)	-58,3 (-66,8, -47,7)[c, e]		-64,3 (-74,1, -50,9)[c, e]	
Peso corporal (kg)				
Média no período basal	112,8	116,7	115,1	115,8
Alteração (%) em relação ao período basal[b]	-1,6	-17,7	-2,3	-19,6
Diferença (%) em relação ao placebo[b] (IC 95%)	-16,1 (-18,0, -14,2)[e]		-17,3 (-19,3, -15,3)[e]	
Pressão arterial sistólica[d] (mmHg)				
Média no período basal	130,3	128,4	130,5	130,5
Alteração (%) em relação ao período basal[b]	-1,8	-9,5	-3,9	-7,6
Diferença em relação ao placebo[b] (IC 95%)	-7,6 (-10,5, -4,8)[e]		-3,7 (-6,8, -0,7)[e]	
Pressão Arterial Diastólica[d] (mmHg)				
Média no período basal	84,0	83,7	80,5	83,2
Alteração (%) em relação ao período basal[b]	-2,1	-4,9	-2,2	-3,3
Diferença em relação ao placebo[b] (IC 95%)	-2,8 (-5,0, -0,7)[g]		-1,1 (-3,2, 1,0)[g]	
PCR-us (mg/L)				
Média no período basal[h]	3,6	3,5	2,7	3,0
Alteração (%) em relação ao período basal[b]	-19,9	-40,1	-11,5	-48,2
Diferença relativa do placebo[b] (IC 95%)	-25,2 (-38,6, -8,9) [c, f]		-41,5 (-54,5, -24,8) [c, e]	
HDL (mg/dL)				
Média no período basal[h]	44,9	43,1	45,0	42,5
Alteração (%) em relação ao período basal[i]	3,1	10,6	4,5	15,0
Diferença relativa do placebo[i] (IC 95%)	7,2 (3,2, 11,4) [c, g]		10,0 (4,6, 15,7) [c, g]	
Colesterol Não-HDL (mg/dL)				
Média no período basal[h]	141,6	146,6	136,3	146,6
Alteração (%) em relação ao período basal[i]	-2,3	-15,0	-1,8	-15,8
Diferença relativa do placebo[i] (IC 95%)	-13,0 (-18,9, -6,6) [c, g]		-14,3 (-19,1, -9,2) [c, g]	

Triglicerídeos (mg/dL)				
Média no período basal[h]	151,4	150,1	146,8	149,0
Alteração (%) em relação ao período basal[i]	-1,0	-32,9	-5,4	-35,2
Diferença relativa do placebo[i] (IC 95%)	-32,2 (-39,2, -24,3) [c, g]		-31,5 (-38,5, -23,8) [c, g]	

Abreviações: IAH= Índice de Apneia-Hipopneia; ANCOVA = análise de covariância; IC = intervalo de confiança; ESS = Escala de Sonolência de Epworth; HDL = lipoproteína de alta densidade; h = hora; PCR-us = proteína C-reativa ultrassensível; DMT = dose máxima tolerada; N = número de participantes aleatoriamente designados e que receberam pelo menos 1 dose do medicamento do estudo.

[a] Participantes designados aleatoriamente que foram expostos a pelo menos 1 dose da intervenção do estudo; dois participantes no SURMOUNT-OSA 2 foram randomizados, mas não receberam o medicamento do estudo.

[b] Média dos quadrados mínimos da ANCOVA ajustada para valores de base e fatores de estratificação, com imputação múltipla para dados ausentes na Semana 52.

[c] Analisado usando dados transformados em logaritmo.

[d] A pressão arterial (PA) foi avaliada na Semana 48 porque a retirada do PAP na Semana 52 poderia confundir a avaliação da PA.

[e] p-valor < 0.001 (não ajustado bilateral) para superioridade, controlado por multiplicidade.

[f] p-valor < 0.05 (não ajustado bilateral) para superioridade, controlado por multiplicidade.

[g] Não controlado por multiplicidade.

[h] O valor basal é a média geométrica.

[i] Média dos quadrados mínimos do modelo misto para medidas repetidas ajustadas para o valor de base e fatores de estratificação.

A evolução temporal da mudança no IAH com MOUNJARO e placebo desde o período basal até a Semana 52 é mostrada na Figura 15 para o SURMOUNT-OSA 1 e na Figura 16 para o SURMOUNT-OSA2.

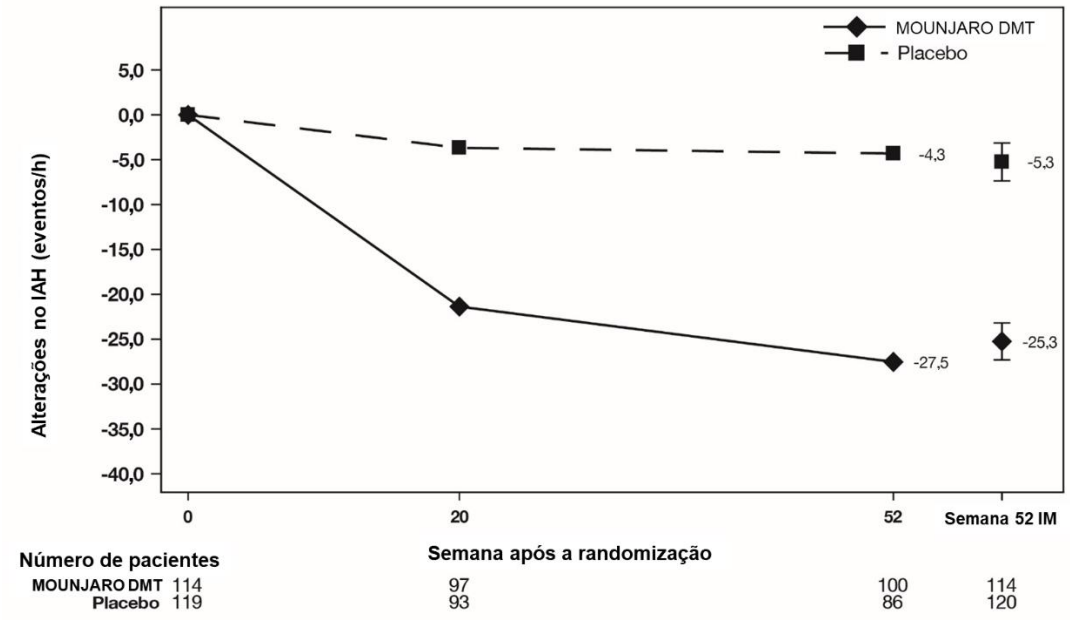


Figura 15: Alteração no Índice de Apneia-Hipopneia desde o período basal até a semana 52 no estudo SURMOUNT-OSA 1

Abreviações: IAH= Índice de Apneia-Hipopneia; IM= imputação múltipla; DMT= dose máxima tolerada.

Nota: Os resultados exibidos são da população com intenção de tratar modificada. (1) Valor médio observado da Semana 0 à Semana 52 e (2) média dos quadrados mínimos ± erro padrão na Semana 52 da ANCOVA ajustada para valores do período basal e fatores de estratificação, com imputação múltipla de dados ausentes.

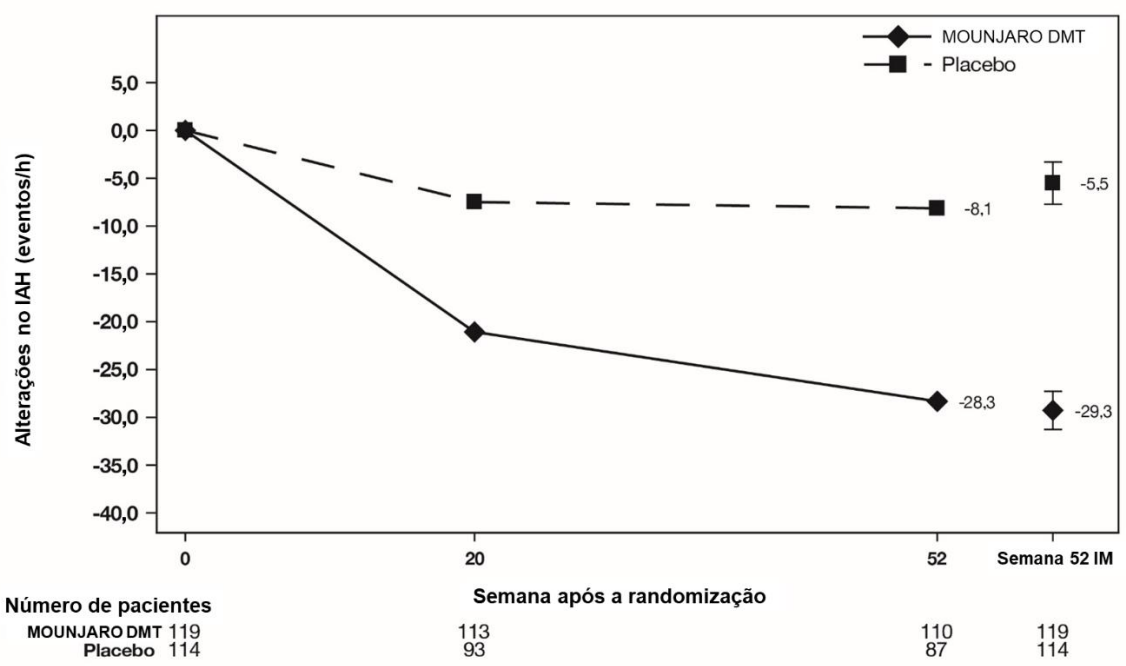


Figura 16: Alteração desde o período basal no Índice de Apneia-Hipopneia até a semana 52 no estudo SURMOUNT-OSA 2

Abreviações: IAH = Índice de Apneia-Hipopneia; IM = imputação múltipla; DMT = dose máxima tolerada.

Nota: Os resultados exibidos são da população com intenção de tratar modificada. (1) Valor médio observado da Semana 0 à Semana 52 e (2) média dos quadrados mínimos ± erro padrão na Semana 52 da ANCOVA ajustada para valores de base e fatores de estratificação, com imputação múltipla de dados ausentes.

Efeitos de MOUNJARO no comprometimento relacionado ao sono e distúrbios do sono

As mudanças no comprometimento relacionado ao sono e nos distúrbios do sono, conforme medidas pelos escores T dos questionários abreviados *Patient Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS) comprometimento relacionado ao sono 8a (PROMIS SRI) e PROMIS distúrbios do sono 8b (PROMIS SD), são mostradas na Tabela 17.

Na análise agrupada pré-especificada do SURMOUNT-OSA 1 e 2, o tratamento com MOUNJARO por 52 semanas resultou em melhorias significativas no comprometimento relacionado ao sono e nos distúrbios do sono em comparação com o placebo.

Tabela 17: Alterações no escore T de PROMIS SRI e PROMIS SD na Semana 52

População com intenção de tratar modificada (mITT)[a]	Placebo N = 234	MOUNJARO N =233
PROMIS Comprometimento Relacionado ao Sono		
Média no período basal	54,9	54,5
Alteração em relação ao período basal[b]	-3,6	-7,5

Diferença em relação ao placebo[b] (IC 95%)	-3,9 (-5,7, -2,2) [c]	
PROMIS Distúrbios do Sono		
Média no período basal	54,9	55,0
Alteração em relação ao período basal[b]	-2,7	-5,7
Diferença em relação ao placebo[b] (IC 95%)	-3,0 (-4,5, -1,5) [c]	

Abreviações: ANCOVA = análise de covariância; IC = intervalo de confiança; MDT = dose máxima tolerada; N = número de participantes aleatoriamente designados e que receberam pelo menos 1 dose do medicamento do estudo; PROMIS = *Patient Reported Outcomes Measurement Information System* (Sistema de Informação de Medição de Resultados Relatados pelo Paciente).

[a] Participantes designados aleatoriamente que foram expostos a pelo menos 1 dose da intervenção do estudo.
[b] Média dos quadrados mínimos baseada em uma análise agrupada dos estudos SURMOUNT-OSA 1 e 2 usando ANCOVA ajustada para estudo, valores de base e fatores de estratificação, com imputação múltipla para dados ausentes na Semana 52.
[c] p-valor<0.001 (não ajustado bilateral) para superioridade, controlado por multiplicidade.

A mudança em relação ao período basal nos escores T do PROMIS SRI e PROMIS SD e a proporção de pacientes que alcançaram uma mudança significativa de seus próprios questionários PROMIS SRI e PROMIS SD foram avaliadas para cada estudo sem ajuste para multiplicidade.
No SURMOUNT-OSA 1, os participantes tratados com MOUNJARO demonstraram melhoria estatisticamente significativa no PROMIS SRI; (-6,6) *versus* placebo (-3,1), com a diferença média de mudança de -3,4 em relação ao placebo (IC: -5,7, -1,2) e PROMIS SD; (-4,5) *versus* placebo (-2,4), com a diferença média de mudança de -2,0 em relação ao placebo (IC: -4,0, -0,1), do período basal até a semana 52.
Após 52 semanas de tratamento, MOUNJARO resultou em uma proporção estatisticamente significativa maior de pacientes relatando uma mudança de pelo menos uma diminuição de 8 pontos no PROMIS SRI e pelo menos uma diminuição de 7,5 pontos no PROMIS SD, com MOUNJARO (44,4% e 35,8%, respectivamente) comparado ao placebo (26,6% e 24,8%, respectivamente).
No SURMOUNT-OSA 2, os participantes tratados com MOUNJARO demonstraram melhoria estatisticamente significativa no PROMIS SRI; (-8,2) *versus* placebo (-3,9), com a diferença média de mudança de -4,3 em relação ao placebo (IC: -7,0, -1,6) e PROMIS SD; (-7,0) *versus* placebo (-3,1), com a diferença média de mudança de -3,9 em relação ao placebo (IC: -6,2, -1,6), do período basal até a semana 52.
Após 52 semanas de tratamento, MOUNJARO resultou em uma maior proporção estatisticamente significativa de pacientes alcançando uma mudança significativa de suas próprias pontuações nos questionários com uma diminuição de pelo menos 10 pontos no PROMIS SRI e, pelo menos, uma diminuição de 7,5 pontos no PROMIS SD com MOUNJARO (39,1% e 46,1%, respectivamente) comparado ao placebo (23,1% e 27,2%, respectivamente).

Referências bibliográficas

1) Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, Mao H, Cui X, Karanikas CA, Thieu VT. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3

trial. Lancet. 2021 Jul 10;398(10295):143-155. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6. Epub 2021 Jun 27. Erratum in: Lancet. 2021 Jul 17;398(10296):212.

2) Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, Liu B, Cui X, Brown K; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021 Aug 5;385(6):503-515. doi: 10.1056/NEJMoa2107519.

3) Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, Frias JP, Fernández Landó L, Brown K, Bray R, Rodríguez Á. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. Lancet. 2021 Aug 14;398(10300):583-598. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01443-4.

4) Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J, Aizenberg D, Wynne AG, Riesmeyer JS, Heine RJ, Wiese RJ; SURPASS-4 Investigators. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2021 Nov 13;398(10313):1811-1824. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7.

5) Dahl D, Onishi Y, Norwood P, Huh R, Bray R, Patel H, Rodríguez Á. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022 Feb 8;327(6):534-545. doi: 10.1001/jama.2022.0078.

6) Battelino T, et al. Efficacy of once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec on glycaemic control measured by continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes (SURPASS-3 CGM): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. Published Online April 22, 2022.

7) Gastaldelli A, et al. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. Published Online April 22, 2022.

8) Sattar N, McGuire DK, Pavo I, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. Nature Medicine. 2022 Mar;28(3):591-598. DOI: 10.1038/s41591-022-01707-4.

9) Hannon TS, Chao LC, Barrientos-Pérez M, Pamidipati KC, Fernández Landó L, Lee CJ, et al. Efficacy and safety of tirzepatide in children and adolescents with type 2 diabetes (SURPASS-PEDS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. 2025;406(10511):1484-1496. doi:10.1016/S0140-6736(25)01774-X.

10) Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, Kiyosue A, Zhang S, Liu B, Bunck MC, Stefanski A; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. N Engl J Med. 2022 Jul 21;387(3):205-216. Doi: 10.1056/NEJMoa2206038. Epub 2022 Jun 4. PMID: 35658024.

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

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

13) Packer M, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, Ge J, Weerakkody GJ, Ou Y, Bunck MC, Hurts KC, Murakami M, Borlaung BA; for the SUMMIT Trial Study Group. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. N Engl J Med. 2024 Nov 16. doi: 10.1056/NEJMoa2410027. Publish online in November 16.

14) Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, Weaver TE, Redline S, Azarbarzin A, Sands SA, Schwab RJ, Dunn JP, Chakladar S, Bunck MC, Bednarik J; SURMOUNT-OSA Investigators. Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. N Engl J Med. 2024 Jun 21. doi: 10.1056/NEJMoa2404881. Epub ahead of print. PMID: 38912654.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

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

Diabetes *mellitus* tipo 2

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

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

Controle crônico do peso e apneia obstrutiva do sono

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

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

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

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

Propriedades farmacodinâmicas

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

- MOUNJARO 15 mg aumentou a taxa de secreção de insulina de primeira e segunda fase em 466% e 302%, respectivamente (ver Figura 17).
- MOUNJARO 15 mg melhorou a sensibilidade à insulina em todo o corpo em 63%, medida pelo Valor M, uma medida de captação de glicose pelos tecidos. MOUNJARO reduz o peso corporal em pacientes com diabetes tipo 2, o que pode contribuir à melhora da sensibilidade à insulina (ver Figura 18).
- MOUNJARO 15 mg reduziu a concentração de glucagon de jejum em 28% e a área sob a curva (ASC) de glucagon após uma refeição mista em 43%.

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

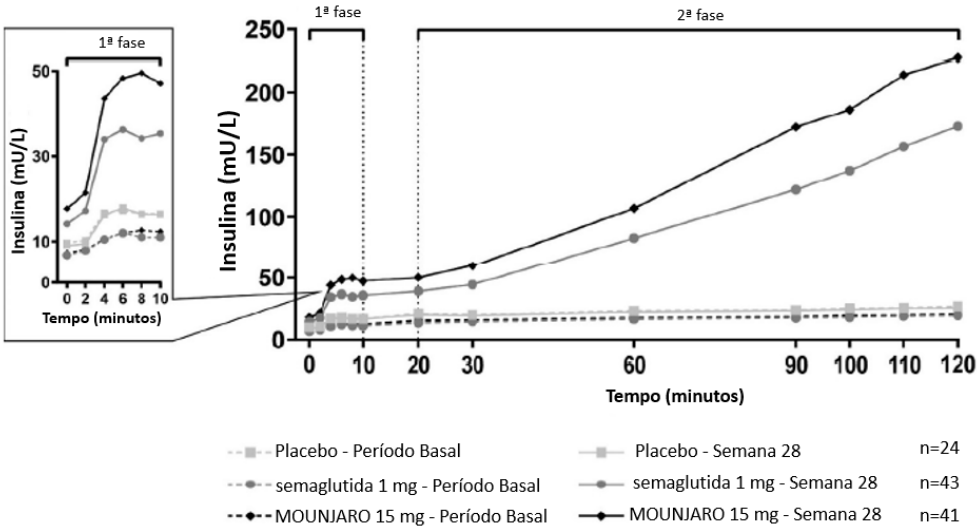
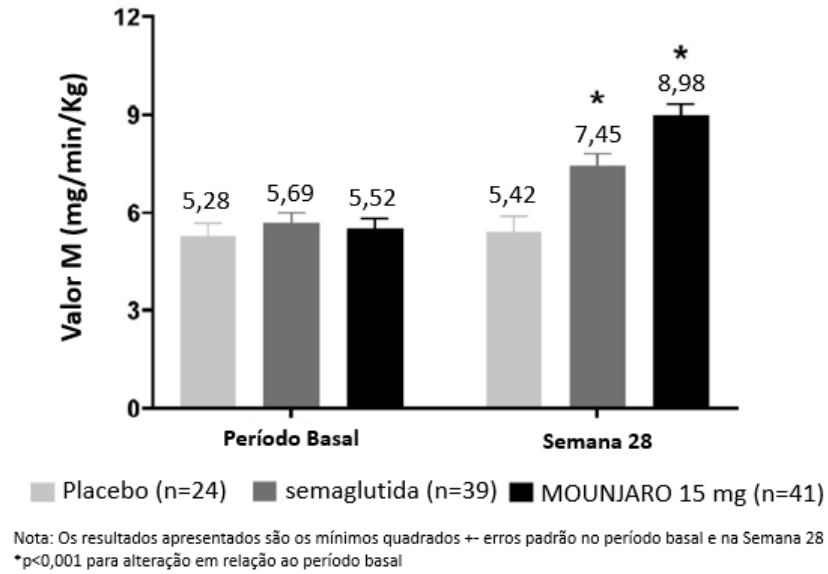


Figura 17: Concentração média de insulina em 1-120 minutos durante o clamp hiperglicêmico no período basal e na semana 28



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

Figura 18: Sensibilidade à insulina (Valor M do clamp euglicêmico hiperinsulinêmico) no período basal e na semana 28

Propriedades farmacocinéticas

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

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

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

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

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

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

Toxicologia não clínica

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

Carcinogenicidade: um estudo de carcinogenicidade de 2 anos foi realizado com MOUNJARO em ratos machos e fêmeas, em doses de 0,15, 0,50 e 1,5 mg/kg [0,12, 0,36 e 1,02 vez a dose humana máxima recomendada (DHMR) com base na área sob a curva (ASC)], administrado por injeção subcutânea duas vezes por semana. MOUNJARO causou um aumento em tumores tireoidianos de células C (adenomas e carcinomas) em todas as doses quando comparado aos controles. A relevância desses achados para humanos é desconhecida.
Em um estudo de carcinogenicidade de 6 meses em camundongos transgênicos rasH2, MOUNJARO em doses de 1, 3 e 10 mg/kg, administrado por injeção subcutânea duas vezes por semana, não produziu incidências aumentadas de hiperplasia ou neoplasia tireoidiana de células C em nenhuma dose.

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

MOUNJARO é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade grave conhecida a tirzepatida ou a qualquer um de seus componentes. Reações graves de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia e angioedema, foram relatadas com o uso de MOUNJARO (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).
MOUNJARO é contraindicado em pacientes com histórico pessoal ou familiar de carcinoma medular de tireoide (CMT) ou em pacientes com neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM 2) (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Risco de tumores de células C da tireoide: em ambos os sexos de ratos, a tirzepatida causou um aumento dependente da dose e da duração do tratamento na incidência de tumores de células C da tireoide (adenomas e carcinomas) em um estudo de 2 anos em exposições plasmáticas clinicamente relevantes (ver subseção Toxicologia não clínica). Não se sabe se MOUNJARO causa tumores de células C da tireoide, incluindo carcinoma medular de tireoide (CMT), em humanos, uma vez que a relevância em humanos dos tumores de células C da tireoide induzidos por tirzepatida não foi determinada.
MOUNJARO é contraindicado em pacientes com histórico pessoal ou familiar de CMT ou em pacientes com NEM 2. Aconselhar os pacientes sobre o risco potencial de CMT com o uso de MOUNJARO e informá-los sobre os sintomas de tumores de tireoide (por exemplo, massa no pescoço, disfagia, dispneia, rouquidão persistente).
O monitoramento de rotina da calcitonina sérica ou o uso de ultrassonografia da tireoide são de valor incerto para a detecção precoce de CMT em pacientes tratados com MOUNJARO. Esse monitoramento pode aumentar o risco de procedimentos desnecessários, devido à baixa especificidade do teste para calcitonina sérica e uma alta incidência de doenças da tireoide. Valores de calcitonina sérica significativamente elevados podem indicar CMT e os pacientes com CMT geralmente apresentam valores de calcitonina >50 ng/L. Se a calcitonina sérica for medida e estiver elevada, o paciente deve ser avaliado mais detalhadamente. Pacientes com nódulos tireoidianos

observados no exame físico ou em exame de imagem cervical também devem ser avaliados mais detalhadamente.

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

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

Reações de hipersensibilidade: nos estudos clínicos foram relatadas reações de hipersensibilidade (por exemplo, urticária e eczema) à MOUNJARO as quais algumas vezes foram graves. Se ocorrerem reações de hipersensibilidade, interrompa o uso de MOUNJARO; trate prontamente de acordo com o tratamento padrão e monitore até que os sinais e sintomas desapareçam. Não utilizar em pacientes com reação de hipersensibilidade grave prévia à tirzepatida ou a qualquer um dos excipientes de MOUNJARO (ver seção 4. CONTRAINDICAÇÕES).
Anafilaxia e angioedema foram relatados com agonistas do receptor GLP-1. Tenha cuidado em pacientes com histórico de angioedema ou anafilaxia com um agonista do receptor GLP-1, pois não se sabe se esses pacientes estarão predispostos a essas reações com MOUNJARO.

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

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

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

Desnutrição: foram reportados eventos relacionados a desnutrição, incluindo eventos graves, em pacientes em tratamento com MOUNJARO. Os riscos associados à desnutrição incluem, mas não se limitam a: deficiência de vitaminas e minerais, deficiência de proteínas e baixo peso corporal.

Suporte nutricional balanceado deve ser considerado. A descontinuação do tratamento deve ser considerada para casos graves ou persistentes.

Retinopatia diabética: uma piora temporária da retinopatia diabética foi reportada com a rápida melhora no controle da glicemia. Pacientes com histórico de retinopatia diabética devem ser monitorados quanto à progressão da doença.

Doença aguda da vesícula biliar: eventos agudos de doença da vesícula biliar, como colelitíase ou colecistite, foram relatados com agonistas do receptor de GLP-1 em estudos e pós-comercialização.
Nos estudos clínicos controlados com placebo de MOUNJARO, a doença aguda da vesícula biliar (colelitíase, cólica biliar e colecistectomia) foi relatada por 0,6% dos pacientes tratados com MOUNJARO e 0% dos pacientes tratados com placebo. Se houver suspeita de colelitíase, são indicados estudos de diagnóstico da vesícula biliar e acompanhamento clínico adequado.

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

Uso durante a gestação e lactação
Uso durante a gestação (categoria C): em estudos de reprodução em animais, MOUNJARO causou reduções do crescimento fetal e anormalidades fetais em exposições inferiores à DHMR com base na ASC. Uma incidência aumentada de malformações externas, viscerais e esqueléticas e variações do desenvolvimento visceral e esquelético foi observada em ratos. Reduções do crescimento fetal foram observadas em ratos e coelhos. Todos os efeitos no desenvolvimento ocorreram com doses tóxicas para a mãe.
Não existem estudos adequados e bem controlados de MOUNJARO em mulheres grávidas.
Se uma paciente deseja engravidar, MOUNJARO deve ser descontinuado pelo menos 1 mês antes de uma gravidez planejada devido à longa meia-vida da tirzepatida.
Diabetes *mellitus* tipo 2: MOUNJARO somente deverá ser administrado a gestantes se o benefício potencial justificar o risco potencial ao feto.
Controle crônico do peso e apneia obstrutiva do sono: MOUNJARO não deve ser utilizado para redução de peso durante a gravidez.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a lactação: após uma única dose de 5 mg, a concentração de tirzepatida no leite materno foi considerada indetectável a muito baixa em comparação com as concentrações plasmáticas. Como a tirzepatida é uma sequência de aminoácidos, é esperado que qualquer quantidade baixa presente no leite materno seja degradada e, portanto, não absorvida oralmente como medicamento intacto pelo lactente. MOUNJARO somente deverá ser administrado a mulheres lactantes se o benefício potencial para a mãe justificar o risco potencial para o lactente.
O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

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

Uso pediátrico: a segurança e eficácia de MOUNJARO não foi estabelecida em pacientes menores de 10 anos de idade para o tratamento de diabetes *mellitus* tipo 2 e em pacientes menores de 18 anos de idade para as outras indicações. Não há dados disponíveis para crianças e adolescentes com diabetes *mellitus* tipo 2 com peso corporal < 50 kg e IMC abaixo do percentil 85 no início do tratamento.

Uso geriátrico:
Diabetes *mellitus* tipo 2: no conjunto de sete estudos clínicos, 1.539 (30,1%) pacientes tratados com MOUNJARO tinham 65 anos de idade ou mais e 212 (4,1%) pacientes tratados com MOUNJARO tinham 75 anos de idade ou mais no período basal. Não foram detectadas diferenças gerais na segurança ou eficácia entre esses pacientes e pacientes mais jovens, mas uma maior sensibilidade de alguns indivíduos mais velhos não pode ser descartada.

Controle crônico do peso: nos estudos clínicos de controle do peso, 226 (9,0%) pacientes tratados com MOUNJARO tinham 65 anos de idade ou mais e 13 (0,5%) tinham 75 anos de idade ou mais no período basal. Não foram observadas diferenças gerais na segurança ou eficácia entre pacientes com 65 anos de idade e pacientes adultos mais velhos e mais jovens. No estudo clínico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (SUMMIT), 407 pacientes (55,7%) tinham 65 anos de idade ou mais, 153 pacientes (20,9%) tinham 75 anos de idade ou mais e 10 pacientes (1,4%) tinham 85 anos de idade ou mais no período basal.

Apneia obstrutiva do sono: os estudos clínicos de apneia obstrutiva do sono não incluíram um número suficiente de pacientes com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem de maneira diferente dos pacientes adultos. Outros estudos clínicos relatados com MOUNJARO não identificaram diferenças nas respostas entre os pacientes mais velhos e mais jovens.

Os dados disponíveis em pacientes com idade ≥ 85 anos são muito limitados.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Uso combinado a um secretagogo de insulina ou à insulina
Ao iniciar o tratamento com MOUNJARO, considerar a redução da dose de secretagogos (por exemplo, sulfonilureias) ou de insulina administrados concomitantemente para reduzir o risco de hipoglicemia (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Medicamentos orais
MOUNJARO retarda o esvaziamento gástrico e, portanto, tem o potencial de afetar a absorção de medicamentos orais administrados concomitantemente. Deve-se ter cautela ao administrar

medicamentos orais com MOUNJARO. Esse efeito, que resulta em diminuição da $C_{máx}$ e retardo do $t_{máx}$, é mais pronunciado no momento do início do tratamento com MOUNJARO. Com base nos resultados de um estudo com paracetamol, que foi usado como medicamento modelo para avaliar o efeito da tirzepatida no esvaziamento gástrico, não se espera que sejam necessários ajustes de dose para a maioria dos medicamentos orais administrados concomitantemente. No entanto, recomenda-se o monitoramento dos pacientes em uso de medicamentos orais cuja eficácia dependa de concentrações mínimas específicas e aqueles com índice terapêutico estreito (por exemplo, varfarina, digoxina), especialmente no início do tratamento com MOUNJARO e após aumento da dose. O risco de efeito retardado também deve ser considerado para medicamentos orais em que um início rápido de efeito é importante.

Paracetamol: não é necessário ajuste de dose de paracetamol quando administrado com MOUNJARO. Após uma dose única de 5 mg de tirzepatida, a concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) de paracetamol foi reduzida em 50% e a mediana ($t_{máx}$) foi retardada em 1 hora. O efeito da tirzepatida na absorção oral do paracetamol é dependente da dose e do tempo. Em doses baixas (0,5 e 1,5 mg), houve apenas uma pequena alteração na exposição ao paracetamol. Após quatro doses semanais consecutivas de tirzepatida (5/5/8/10 mg), nenhum efeito sobre a $C_{máx}$ e o $t_{máx}$ do paracetamol foi observado. A exposição total (AUC) não foi influenciada.

Contraceptivos orais: a administração de um contraceptivo oral combinado (0,035 mg de etinilestradiol mais 0,25 mg de norgestimato, um pró-fármaco da norelgestromina) na presença de uma dose única de tirzepatida (5 mg) resultou em uma redução da $C_{máx}$ e da área sob a curva (ASC) do contraceptivo oral. O etinilestradiol teve uma redução de 59% na $C_{máx}$ e de 20% na ASC, com um atraso no $t_{máx}$ de 4 horas. A $C_{máx}$ da norelgestromina teve uma redução de 55% na $C_{máx}$ e de 23% na ASC, com um atraso no $t_{máx}$ de 4,5 horas. A $C_{máx}$ do norgestimato teve uma redução de 66% na $C_{máx}$ e de 20% na ASC, com um atraso no $t_{máx}$ de 2,5 horas. Essa redução na exposição após uma dose única de tirzepatida não é considerada clinicamente relevante. Não é necessário ajuste de dose de contraceptivos orais em mulheres com IMC normal. Há informações limitadas sobre o efeito de MOUNJARO na farmacocinética e eficácia de contraceptivos orais em mulheres com obesidade ou sobrepeso. Como a redução da eficácia dos contraceptivos orais não pode ser descartada, recomenda-se a troca para um método contraceptivo não oral ou a adição de um método de barreira ao iniciar a terapia com MOUNJARO (por 4 semanas) ou após cada aumento de dose (por 4 semanas). Contraceptivos hormonais que não são administrados por via oral não devem ser afetados.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira de 2°C a 8°C. Manter na embalagem original para proteger da luz. Não congelar. O prazo de validade é de 24 meses quando armazenado de 2°C a 8°C.
MOUNJARO pode ser armazenado fora de refrigeração a temperaturas abaixo de 30°C por até 21 dias.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
MOUNJARO é uma solução injetável, transparente e incolor a levemente amarela.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia:
Diabetes *mellitus* tipo 2 e controle crônico do peso: a dose inicial de MOUNJARO é 2,5 mg uma vez por semana. Após 4 semanas, a dose deve ser aumentada para 5 mg uma vez por semana. Se necessário, aumentos de dose podem ser feitos em acréscimos de 2,5 mg após o mínimo de 4 semanas na dose atual.
Pacientes adultos: as doses de manutenção recomendadas são 5 mg, 10 mg e 15 mg. A dose máxima de MOUNJARO é 15 mg uma vez por semana.
Pacientes pediátricos acima de 10 anos para o tratamento de diabetes *mellitus* tipo 2: as doses de manutenção recomendadas são 5 mg e 10 mg. A dose máxima de MOUNJARO é 10 mg uma vez por semana.

Apneia obstrutiva do sono: a dose inicial de MOUNJARO é 2,5 mg uma vez por semana. Após 4 semanas, a dose deve ser aumentada para 5 mg uma vez por semana. Aumentos de dose podem ser feitos em acréscimos de 2,5 mg após o mínimo de 4 semanas na dose atual. A dose de manutenção recomendada é 10 mg ou 15 mg. A dose máxima de MOUNJARO é 15 mg uma vez por semana.

Considere a resposta ao tratamento e a tolerabilidade ao selecionar a dose de manutenção. Se os pacientes não tolerarem uma dose de manutenção, considere uma dose de manutenção menor.

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

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

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

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

A segurança e eficácia de MOUNJARO não foi estabelecida em pacientes menores de 10 anos de idade para o tratamento de diabetes *mellitus* tipo 2 e em pacientes menores de 18 anos de idade para as outras indicações. A experiência de uso de tirzepatida em pacientes com insuficiência hepática grave ou insuficiência renal grave (incluindo doença renal em estágio terminal) é limitada e, portanto, deve ser utilizado com cuidado nesses casos.

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

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

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

Pacientes pediátricos: após o treinamento na técnica de injeção subcutânea, um cuidador pode administrar as injeções ou o paciente pode se auto injetar se o médico determinar que é apropriado.

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

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de estudos clínicos

As reações adversas relacionadas a seguir foram identificadas e estão listadas na Tabela 18.

Tabela 18: Frequência das reações adversas de MOUNJARO

Classe de Sistemas e Órgãos Termo da Reação Adversa	**Muito comum (≥1/10)**	**Comum (≥1/100 a <1/10)**	**Incomum (≥1/1.000 a <1/100)**	**Rara (≥1/10.000 a <1/1.000)**	**Muito rara (<1/10.000)**
Distúrbios gastrointestinais					
Náusea	X[a]				
Diarreia	X[a]				
Dor abdominal	X[d,e]	X[b,c]			
Vômito	X[c,d,e]	X[b]			
Dispepsia		X[a]			
Constipação	X[c,d,e]	X[b]			
Distensão abdominal		X[a]			
Eructação		X[a]			
Flatulência		X[a]			
Doença do refluxo gastroesofágico		X[a]			
Doença aguda da vesícula biliar		X[b,c]			
Colelitíase		X[c,e]	X[b,d]		
Pancreatite aguda			X[a]		
Colecistite		X[e]	X[c]		
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração					

Fadiga		X[a]			
Reação no local da injeção		X[a]			
Dor no local da injeção			X[b,c]		
Distúrbios do sistema imunitário					
Reação de hipersensibilidade		X[a]			
Distúrbios metabólicos e nutricionais					
Redução do apetite		X[b]			
Redução de peso			X[b]		
Hipoglicemia em pacientes com diabetes tipo 2[f]					
Hipoglicemia com secretagogos/insulina concomitante					
- Combinado com insulina basal, com ou sem metformina	X				
- Combinado com sulfonilureia, com ou sem metformina e/ou iSGLT-2[g]	X				
Hipoglicemia sem secretagogos/insulina concomitante					
- Combinado com metformina e iSGLT2[g]		X			
- Combinado com metformina			X		
Distúrbios do sistema nervoso					
Tontura		X[c,d,e]			
Disgeusia			X[a]		
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos					
Queda de cabelo		X[c,d,e]			
Distúrbios vasculares					
Hipotensão		X[c,d,e]			
Investigações					
Frequência cardíaca aumentada		X[b,d]	X[c]		
Amilase aumentada		X[b,e]	X[c,d]		
Lipase aumentada		X[a]			
Calcitonina sérica aumentada		X[c,e]	X[b,d]		

[a] Frequência reportada para todos os estudos clínicos.
[b] Frequência reportada para a indicação diabetes *mellitus* tipo 2.
[c] Frequência reportada para a indicação controle crônico do peso.
[d] Frequência reportada para a indicação apneia obstrutiva do sono.
[e] Frequência reportada no estudo clínico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (SUMMIT).
[f] Hipoglicemia com glicose no sangue <54 mg/dL ou hipoglicemia grave.
[g] Inibidor do cotransportador sódio-glicose 2.

As reações adversas no período controlado por placebo do estudo clínico com pacientes pediátricos com idade entre 10 e menos de 18 anos com diabetes *mellitus* tipo 2 foram semelhantes, com exceção das frequências de vômito (muito comum), dor abdominal (muito comum) e hipoglicemia com metformina isolada (comum).

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

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

Nos estudos clínicos de fase 3, 45-65% dos pacientes tratados com tirzepatida desenvolveram anticorpos antidroga.

Do total de pacientes tratados com MOUNJARO:

- Até 3% e até 2,7% apresentaram anticorpos neutralizantes contra a atividade da tirzepatida nos receptores de GIP e GLP-1, respectivamente.
- Até 1,2% e até 0,4% apresentaram anticorpos neutralizantes contra GIP e GLP-1 naturais, respectivamente.

Pacientes pediátricos acima de 10 anos com diabetes *mellitus* tipo 2: em um estudo clínico de fase 3, durante o período controlado por placebo, 49,2% dos pacientes pediátricos com idade entre 10 e menos de 18 anos com diabetes *mellitus* tipo 2 tratados com MOUNJARO desenvolveram anticorpos antidroga. Nenhum paciente pediátrico com idade entre 10 e menos de 18 anos com diabetes *mellitus* tipo 2 tratado com MOUNJARO apresentou anticorpos neutralizantes contra a atividade de MOUNJARO nos receptores GIP e GLP-1, GIP natural ou GLP-1 natural.

Sinais vitais

Nos estudos de fase 3 controlados por placebo para diabetes *mellitus* tipo 2 agrupados, o tratamento de pacientes adultos com MOUNJARO em todas as doses resultou em uma redução média na pressão arterial sistólica e diastólica de 6 a 9 mmHg e 3 a 4 mmHg, respectivamente. Nos pacientes tratados com placebo, houve uma redução média na pressão arterial sistólica e diastólica de 2 mmHg cada. O tratamento com todas as doses de MOUNJARO resultou em um aumento médio na frequência cardíaca de 2 a 4 batimentos por minuto (bpm). Nos pacientes tratados com placebo, houve um aumento médio na frequência cardíaca de 1 bpm.

Nos estudos de controle crônico de peso agrupados, apneia obstrutiva do sono agrupados e no estudo de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, todos de fase 3 controlados por placebo, o tratamento com MOUNJARO resultou em uma redução média da pressão arterial sistólica de 7, 9 e 4 mmHg, respectivamente, e uma redução média da pressão arterial diastólica de 4, 4 e 1 mmHg, respectivamente. Nos pacientes tratados com placebo, houve uma redução média da pressão arterial sistólica de <1, 3 e <1 mmHg, respectivamente, e uma redução média da pressão arterial diastólica de <1, 1 e <1 mmHg, respectivamente.

Nos estudos de controle crônico de peso agrupados, de apneia obstrutiva do sono agrupados e no estudo de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, todos de fase 3 controlados por placebo, o tratamento com MOUNJARO resultou em um aumento médio da frequência cardíaca de 3, 2 e 3 bpm, respectivamente. Nos pacientes tratados com placebo, houve um aumento médio da frequência cardíaca de <1, <1 e 1 bpm, respectivamente.

Pacientes pediátricos acima de 10 anos com diabetes *mellitus* tipo 2: as alterações na pressão arterial e na frequência cardíaca no estudo clínico com pacientes pediátricos com idade entre 10 e menos de 18 anos com diabetes *mellitus* tipo 2 foram semelhantes às dos pacientes adultos.

Enzimas pancreáticas

Nos estudos de fase 3 controlados por placebo para diabetes *mellitus* tipo 2 agrupados, o tratamento de pacientes adultos com MOUNJARO em todas as doses resultou em aumentos médios em relação ao período basal da amilase pancreática de 33% a 38% e da lipase pancreática de 31% a 42%.

Nos estudos de controle crônico de peso agrupados, apneia obstrutiva do sono agrupados e no estudo de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, todos de fase 3 controlados por placebo, o tratamento com MOUNJARO resultou em aumentos médios em relação ao período basal da amilase pancreática de 23%, 25% e 28%, respectivamente, e da lipase pancreática de 34%, 39% e 32%, respectivamente.

Pacientes pediátricos acima de 10 anos com diabetes *mellitus* tipo 2: os aumentos médios das enzimas pancreáticas amilase e lipase no estudo clínico com pacientes pediátricos com idade entre 10 e menos de 18 anos com diabetes *mellitus* tipo 2 foram semelhantes aos dos pacientes adultos.

Marcadores cardíacos

Em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e obesidade, MOUNJARO reduziu o peso corporal, o volume plasmático e sanguíneo total, a pressão arterial sistólica e a PCR-us (uma medida de inflamação sistêmica). Foi observada uma redução na massa ventricular esquerda (VE) e na gordura paracardíaca.

Dados pós-comercialização

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

Distúrbios do sistema nervoso

Incomum (≥1/1.000 a <1/100): disestesia.

Distúrbios do sistema imunitário

Rara (≥1/10.000 a <1/1.000): reação anafilática e angioedema.

Distúrbios oculares

Eventos de neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica (NAION), uma condição rara que pode resultar em redução da acuidade visual, incluindo perda visual permanente, foram relatados em pacientes tratados com medicamentos com atividade agonista do receptor de GLP-1.

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

10. SUPERDOSE

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1260.0202

Produzido por:
Eli Lilly and Company – Indianápolis – EUA
ou
Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG – Ravensburg – Alemanha
ou
Eli Lilly Italia S.p.A. – Sesto Fiorentino – Itália

Importado e Registrado por:
Eli Lilly do Brasil Ltda.
Av. Morumbi, 8264 – São Paulo, SP
CNPJ 43.940.618/0001-44

Lilly SAC 0800 701 0444
sac_brasil@lilly.com
www.lilly.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO - COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens da bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
15/05/2025	0658629/25-5	Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/11/2021	4712554/21-3	Registro de Medicamento Novo	25/09/2023	Inclusão inicial do texto de bula	VPS	Embalagem contendo 4 canetas com 0,5 mL de solução injetável contendo 2,5 mg, 5 mg, 7,5mg, 10 mg, 12,5 mg ou 15 mg de tirzepatida.
			24/09/2024	1311616/24-1	CBRES – Resposta a Ofícios	24/09/2024			
			21/11/2024	1594509/24-7	CBRES – Resposta a Ofícios	21/11/2024			
11/06/2025	0786397/25-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/09/2023	1029212/23-8	Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	09/06/2025	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	Embalagem contendo 4 canetas com 0,5 mL de solução injetável contendo 2,5 mg, 5 mg, 7,5mg, 10 mg, 12,5 mg ou 15 mg de tirzepatida.

30/10/2025	1443175/25-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/07/2024	1032067/24-9	Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	20/10/2025	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem contendo 4 canetas com 0,5 mL de solução injetável contendo 2,5 mg, 5 mg, 7,5mg, 10 mg, 12,5 mg ou 15 mg de tirzepatida.
			30/10/2025	1443175/25-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/10/2025	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS		
07/01/2026	0014444/26-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/12/2025	1623991/25-1	Mudança de local de fabricação decorrente de PGMP	18/12/2025	DIZERES LEGAIS	VPS	Embalagem contendo 4 canetas com 0,5 mL de solução injetável contendo 2,5 mg, 5 mg, 7,5mg, 10 mg, 12,5 mg ou 15 mg de tirzepatida.
			06/11/2024	1530436/24-9	Plano de Gerenciamento de Risco/Plano de Minimização de Risco – Outros medicamentos	08/12/2025	4. CONTRAINDICAÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS		
			07/01/2026	0014444/26-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	07/01/2026	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 9. REAÇÕES ADVERSAS		

24/03/2026	0283033/26-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/03/2026	0283033/26-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/03/2026	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem contendo 4 canetas com 0,5 mL de solução injetável contendo 2,5 mg, 5 mg, 7,5mg, 10 mg, 12,5 mg ou 15 mg de tirzepatida.
13/05/2026	0464695/26-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/06/2025	0838675/25-7	RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação de uso	22/04/2026	RESTRIÇÃO DE USO 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem contendo 4 canetas com 0,5 mL de solução injetável contendo 2,5 mg, 5 mg, 7,5mg, 10 mg, 12,5 mg ou 15 mg de tirzepatida.

Instruções de Uso

MOUNJARO®

Eli Lilly do Brasil Ltda.
Solução Injetável- Caneta aplicadora
2,5 mg/0,5 mL, 5 mg/0,5 mL, 7,5 mg/0,5 mL,
10 mg/0,5 mL, 12,5 mg/0,5 mL, 15 mg/0,5 mL

CDL28JUN23

INSTRUÇÕES DE USO

MOUNJARO®
tirzepatida

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

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

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

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

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

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

Uso semanal

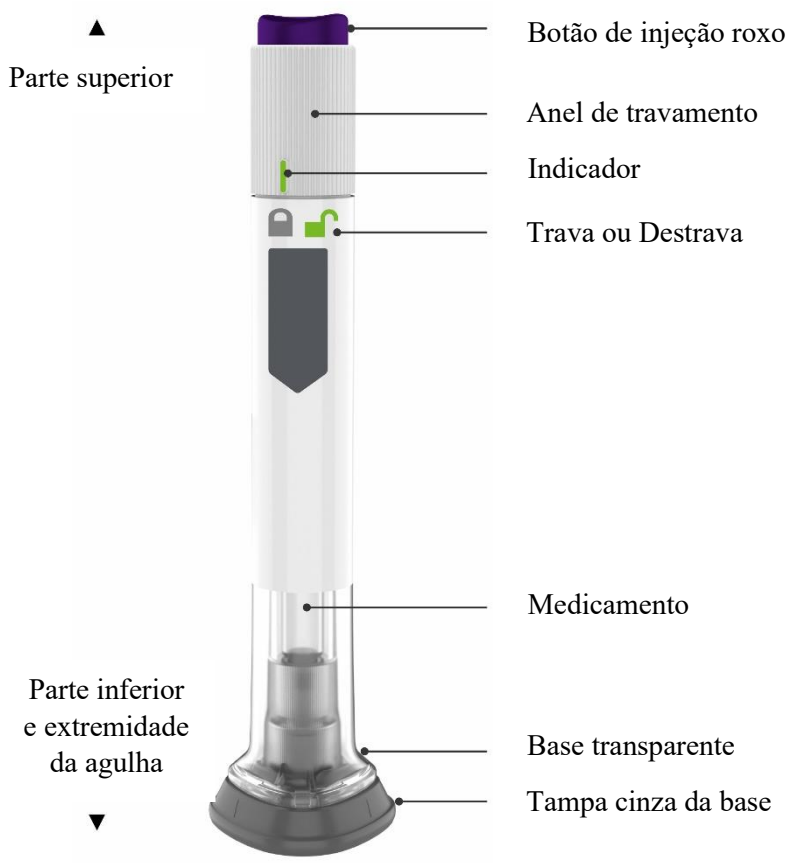
Informações importantes que você precisa saber antes de aplicar MOUNJARO
Leia estas Instruções de Uso e a Bula ao Paciente antes de utilizar a sua Caneta Aplicadora MOUNJARO e toda vez que adquirir uma nova. Pode haver informações novas. Estas informações não substituem a conversa com seu médico sobre a sua condição médica ou o seu tratamento.
Fale com seu médico sobre como aplicar MOUNJARO do modo correto.

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

Armazenamento e manuseio

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

Guia das partes



Preparando para injetar MOUNJARO

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

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

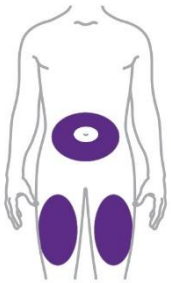
Inspecione a Caneta para confirmar que ela não está danificada.
Tenha certeza que o medicamento:

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

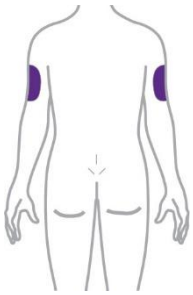
Lave suas mãos.

Escolha seu local de injeção

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

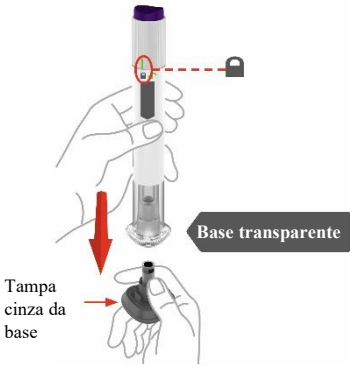


Você ou outra pessoa podem injetar o medicamento na sua barriga (abdome) ou coxa.



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

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



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

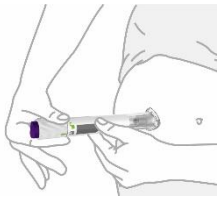
Não destrave a Caneta antes de posicionar a base transparente sobre a sua pele e estar pronto para aplicar a injeção.

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

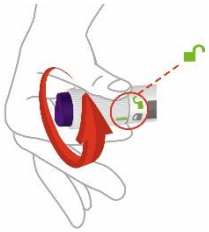
Não coloque a tampa cinza de volta à base – isso pode danificar a agulha.

Não toque a agulha.

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

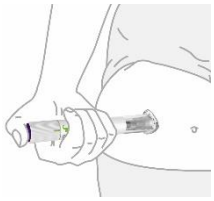


Posicione a base transparente de forma plana contra a sua pele no local da injeção.



Destrave girando o anel de travamento.

Passo **3** **Pressione e Segure por até 10 segundos**



Pressione e Segure o botão de injeção roxo.

Ouça para o:
- Primeiro clique = injeção iniciada
- Segundo clique = injeção concluída

Você saberá que a sua injeção está concluída quando o êmbolo cinza estiver visível.
Após sua injeção, coloque a Caneta usada em um recipiente para materiais perfurocortantes.

Descarte da sua Caneta usada

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

Perguntas frequentes

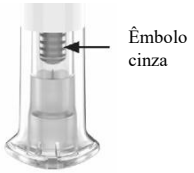
O que devo fazer se vir bolhas de ar em minha Caneta?

Bolhas de ar são normais.

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

Não é necessário aquecer a Caneta até a temperatura ambiente.

O que acontece se eu destravar a Caneta e pressionar o botão de injeção roxo antes de retirar a tampa cinza da base?
Não retire a tampa cinza da base. Descarte a Caneta e pegue uma Caneta nova.
O que devo fazer se houver uma gota de líquido na ponta da agulha quando eu retirar a tampa cinza da base?
Uma gota de líquido na ponta da agulha é normal. **Não** toque a agulha.
Preciso segurar o botão de injeção para baixo até que a injeção seja concluída?
Isso não é necessário, mas pode ajudá-lo a manter a Caneta firme contra sua pele.
Escutei mais de 2 cliques durante minha injeção—2 cliques altos e 1 clique baixo. Recebi minha injeção completa?
Algumas pessoas podem ouvir um clique baixo imediatamente antes do segundo clique alto. Esse é o funcionamento normal da Caneta. **Não** retire a Caneta da sua pele até escutar o segundo clique alto.
Não sei se minha Caneta funcionou corretamente.



Verifique se você recebeu sua dose. Sua dose foi administrada corretamente se o êmbolo cinza estiver visível. Consulte também o **Passo 3** das instruções.
Caso não veja o êmbolo cinza, entre em contato com o Lilly SAC 0800 701 0444 para mais instruções. Até lá, armazene sua Caneta de modo seguro para evitar acidentes com a agulha.

O que devo fazer se houver uma gota de líquido ou sangue na minha pele após minha injeção?
Isso é normal. Pressione uma bola de algodão ou gaze sobre o local da injeção. **Não** esfregue o local da injeção.
Outras informações
- Caso tenha problemas de visão, **não** use sua Caneta sem a ajuda de uma pessoa treinada para usar a Caneta aplicadora MOUNJARO.

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

DIZERES LEGAIS
Registro: 1.1260.0202

Produzido por:
Eli Lilly and Company – Indianápolis – EUA
ou
Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG – Ravensburg – Alemanha
ou
Eli Lilly Italia S.p.A. – Sesto Fiorentino – Itália

Importado e Registrado por:
Eli Lilly do Brasil Ltda.
Av. Morumbi, 8264 - São Paulo, SP
CNPJ 43.940.618/0001-44

MOUNJARO é uma marca registrada da Eli Lilly and Company.
Copyright© 2024, Eli Lilly and Company. Todos os direitos reservados.

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

Lilly SAC 0800 701 0444
sac_brasil@lilly.com
www.lilly.com.br