

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Voorgevulde pen, eenmalige dosis

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

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

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

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

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

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

### Injectieflacon, eenmalige dosis

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

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

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

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

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

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

#### Voorgevulde pen (KwikPen), meerdere doses

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

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

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

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

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

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie (injectie).

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Diabetes mellitus type 2

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

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

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

#### Gewichtsbeheersing

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

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

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

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

De maximale dosering is 15 mg eenmaal per week.

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

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

#### Gemiste doses

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

### Het doseringsschema wijzigen

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

### Speciale patiëntengroepen

#### *Ouderen, geslacht, ras, etniciteit of lichaamsgewicht*

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

#### *Nierfunctiestoornis*

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

#### *Leverfunctiestoornis*

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

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van tirzepatide bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Mounjaro moet subcutaan in de buik, bovenbeen of bovenarm worden geïnjecteerd.

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

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

Patiënten moet worden geadviseerd om de gebruikershandleiding, die bijgesloten is in de bijsluiter, zorgvuldig te lezen voordat het geneesmiddel wordt toegediend

### Injectieflacon

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

Voor meer informatie voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

## **4.3 Contra-indicaties**

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

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Acute pancreatitis

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

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

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

### Hypoglykemie

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

### Gastro-intestinale effecten

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

### Ernstige gastro-intestinale ziekte

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

### Diabetische retinopathie

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

### Natrium

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

### Benzylalcohol

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

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

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

## Paracetamol

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

## Orale anticonceptiva

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

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van tirzepatide bij zwangere vrouwen. Uit dierstudies is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Tirzepatide wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of tirzepatide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Een risico voor de pasgeborene/zuigeling kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met tirzepatide moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

### Vruchtbaarheid

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

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

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

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

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van veiligheidsprofiel

In 9 voltooide fase 3-studies werden 7.702 patiënten blootgesteld aan tirzepatide alleen of in combinatie met andere glucoseverlagende geneesmiddelen. De meest frequent gemelde bijwerkingen waren maagdarmsstelselaandoeningen, waaronder nausea (zeer vaak), diarree (zeer vaak), constipatie (vaak) en braken (vaak). Over het algemeen waren deze reacties meestal licht of matig van ernst en kwamen ze vaker voor tijdens dosisverhoging en namen ze in de loop van de tijd af (zie rubriek 4.2 en 4.4).

### Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

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

**Tabel 1. Bijwerkingen**

| <b>Systeem/<br/>orgaan-klasse</b>  | <b>Zeer vaak</b>  | <b>Vaak</b>  | <b>Soms</b>  | <b>Zelden</b>  |
|--|---|--|--|--|
| <b>Immuunsysteem<br/>aandoeningen</b>                                    |   | Overgevoeligheids-<br>reacties   |  | Anafylactische<br>reactie <sup>#</sup> , angio-<br>oedeem <sup>#</sup> |
| <b>Voedings- en<br/>stofwisselings-<br/>stoornissen</b>                  | Hypoglykemie*<br>bij gebruik met<br>sulfonylureum-<br>derivaat of<br>insuline | Hypoglykemie* bij<br>gebruik met metformine<br>en SGLT-2-remmer,<br>verminderde eetlust  | Hypoglykemie* bij<br>gebruik met<br>metformine,<br>gewichtsverlies |  |
| <b>Zenuwstelsel-<br/>aandoeningen</b>                                    |   | Duizeligheid <sup>2</sup>  |  |  |
| <b>Bloedvat-<br/>aandoeningen</b>  |   | Hypotensie <sup>2</sup>  |  |  |
| <b>Maagdarmsstelsel<br/>aandoeningen</b>                                 | Nausea, diarree   | Abdominale pijn,<br>braken, dyspepsie,<br>constipatie, opgezette<br>buik, oprispingen,<br>flatulentie, gastro-<br>oesofageale refluxziekte | Cholelithiasis,<br>cholecystitis, acute<br>pancreatitis            |  |
| <b>Huid- en<br/>onderhuid-<br/>aandoeningen</b>                          |   | Haaruitval <sup>2</sup>  |  |  |
| <b>Algemene<br/>aandoeningen en<br/>toedieningsplaat<br/>stoornissen</b> |   | Vermoeidheid <sup>†</sup> ,<br>injectieplaatsreacties  | Injectieplaatspijn   |  |
| <b>Onderzoeken</b>   |   | Verhoogde hartslag,<br>verhoogde lipase,<br>verhoogde amylase  | Verhoogd calcitonine in<br>het bloed                               |  |

<sup>#</sup> Van post-marketing rapportages

\*Hypoglykemie hieronder gedefinieerd.

<sup>†</sup>Vermoeidheid omvat de termen vermoeidheid, asthenie, malaise en lethargie.

<sup>1</sup> Bijwerking die alleen van toepassing is op patiënten met diabetes mellitus type 2 (T2DM).

<sup>2</sup> Bijwerking die voornamelijk van toepassing is op patiënten met overgewicht of obesitas, met of zonder T2DM.

## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

### Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld met tirzepatide in de samengevoegde T2DM placebogecontroleerde studies, soms waren deze ernstig (bijv. urticaria en eczeem); overgevoeligheidsreacties werden gemeld bij 3,2% van de met tirzepatide behandelde patiënten, vergeleken met 1,7% van de met placebo behandelde patiënten. Gevallen van anafylactische reactie en angio-oedeem zijn zelden gemeld bij gebruik van tirzepatide in de markt.

Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld met tirzepatide in de samengevoegde placebogecontroleerde studies bij patiënten met een BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, met of zonder T2DM, soms ernstig (bijv. rash en dermatitis); overgevoeligheidsreacties werden gemeld bij 5,0% van de met tirzepatide behandelde patiënten, vergeleken met 2,3 % van de met placebo behandelde patiënten.

### Hypoglykemie bij patiënten met diabetes mellitus type 2

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

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

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

### Gastro-intestinale bijwerkingen

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

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

In de placebogecontroleerde fase 3-studies bij patiënten met een BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, met of zonder T2DM, waren gastro-intestinale aandoeningen verhoogd voor tirzepatide 5 mg (51,3%), 10 mg (55,2%) en 15 mg (55,6%) vergeleken met placebo (28,5%). Nausea trad op bij 22,1%, 28,8% en 27,9% versus 8,3% en diarree trad op bij 16,9%, 19,3% en 21,7% versus 8,0% voor respectievelijk tirzepatide 5 mg, 10 mg en 15 mg versus placebo. Gastro-intestinale bijwerkingen waren meestal licht (63%) of matig (32,6%) van ernst. De frequentie van nausea, braken en diarree was hoger tijdens de dosisescalatieperiode en nam in de loop van de tijd af.

Er waren meer patiënten in de groepen met tirzepatide 5 mg (2,0 %), 10 mg (4,5 %) en 15 mg (4,3 %) die permanent de behandeling stakten vanwege het gastro-intestinale voorval dan in de placebogroep (0,5%).



### Galblaasgerelateerde gebeurtenissen

In de samengevoegde placebogecontroleerde fase 3-studies bij patiënten met een BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, met of zonder T2DM, was de totale incidentie van cholecystitis en cholecystitis acuut respectievelijk 0,5% en 0% voor met tirzepatide en placebo behandelde patiënten.

In de samengevoegde placebogecontroleerde fase 3-studies bij patiënten met een BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, met of zonder T2DM, werd acute galblaasziekte gemeld door 1,6% van de met tirzepatide behandelde patiënten en 1,0% van de met placebo behandelde patiënten. Deze acute galblaasgerelateerde gebeurtenissen waren positief geassocieerd met gewichtsvermindering.

### Immunogeniciteit

In de T2DM klinische fase 3-studies werden 5.025 met tirzepatide behandelde patiënten beoordeeld op anti-drug antilichamen (ADA's). Hiervan ontwikkelde 51,1% tijdens de behandeling optredende (*treatment-emergent* - TE) ADA's tijdens de on-treatment periode. Bij 38,3% van de beoordeelde patiënten hielden TE ADA's aan (ADA's waren aanwezig gedurende een periode van 16 weken of langer). Van de patiënten hadden 1,9% en 2,1% neutraliserende antilichamen tegen tirzepatide-activiteit op respectievelijk de receptoren voor glucose-afhankelijke insulintrope polypeptide (GIP) en glucagon-achtige peptide-1 (GLP-1) en 0,9% en 0,4% hadden neutraliserende antilichamen tegen respectievelijk lichaamseigen GIP en GLP-1. Er was geen bewijs van een veranderd farmacokinetisch profiel of een invloed op de werkzaamheid van tirzepatide in verband met de ontwikkeling van ADA's.

In de klinische fase 3-studies werden 6.206 met tirzepatide behandelde patiënten met een BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, met of zonder T2DM, beoordeeld op anti-drug antilichamen (ADA's). Hiervan ontwikkelde 56,1% tijdens de behandeling optredende (*treatment-emergent* - TE) ADA's tijdens de on-treatment periode. Bij 43,1% van de beoordeelde patiënten hielden TE ADA's aan (ADA's waren aanwezig gedurende een periode van 16 weken of langer). Van de patiënten hadden 2,2% en 2,4% neutraliserende antilichamen tegen tirzepatide-activiteit op respectievelijk de receptoren voor glucose-afhankelijke insulintrope polypeptide (GIP) en glucagon-achtige peptide-1 (GLP-1) en 0,8% en 0,3% hadden neutraliserende antilichamen tegen respectievelijk lichaamseigen GIP en GLP-1.

### Hartslag

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

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

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

In de placebogecontroleerde fase 3-studies bij patiënten met een BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, met of zonder T2DM, resulteerde behandeling met tirzepatide in een maximaal gemiddelde verhoging van de hartslag van 3 tot 5 slagen per minuut. De maximaal gemiddelde verhoging van de hartslag bij met placebo behandelde patiënten was 1 slag per minuut.

Het percentage patiënten dat een verandering van de hartslagfrequentie bij baseline van  $> 20$  spm bij 2 of meer opeenvolgende bezoeken had, was respectievelijk 1,0%, 2,4% en 3,3% voor tirzepatide 5 mg, 10 mg en 15 mg, vergeleken met 0,7% voor placebo.

Er werden kleine gemiddelde verhogingen van het PR-interval waargenomen bij behandeling met tirzepatide en placebo (gemiddelde verhoging van respectievelijk 0,3 tot 1,3 msec en van 0,6 msec). Er werd geen verschil in aritmie en tijdens de behandeling optredende cardiale geleidingsstoornis waargenomen tussen tirzepatide 5 mg, 10 mg, 15 mg en placebo (respectievelijk 3,9%, 3,1%, 3,6% en 3,3%).

### Injectieplaatsreacties

In de placebogecontroleerde T2DM fase 3-studies waren de injectieplaatsreacties verhoogd voor tirzepatide (3,2%) vergeleken met placebo (0,4%).

In de placebogecontroleerde fase 3-studies bij patiënten met een BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, met of zonder T2DM, waren de injectieplaatsreacties verhoogd voor tirzepatide (7,2%) vergeleken met placebo (1,8%). Over het algemeen waren de meest voorkomende tekenen en symptomen van de injectieplaatsreacties erytheem en pruritus. De maximale ernst van de injectieplaatsreacties voor patiënten was licht (91%) of matig (9%). Er waren geen ernstige injectieplaatsreacties.

### Pancreasenzymen

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

In de placebogecontroleerde fase 3-studies bij patiënten met een BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, met of zonder T2DM, resulteerde behandeling met tirzepatide in gemiddelde verhogingen vanaf baseline van 20% tot 24% in pancreasamylase en van 29% tot 35% in lipase. Met placebo behandelde patiënten hadden een stijging van 3,8% ten opzichte van baseline in amylase en van 5,3% in lipase.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

## Werkingsmechanisme

Tirzepatide is een langwerkende GIP- en GLP1-receptoragonist. Beide receptoren zijn aanwezig op de  $\alpha$  en  $\beta$  endocriene cellen van de alveesklier, hart, bloedvaten, immuuncellen (leukocyten), darmen en nieren. GIP-receptoren zijn ook aanwezig op adipocyten.

Bovendien komen zowel GIP- als GLP-1-receptoren tot expressie in de hersengebieden die belangrijk zijn voor de regulering van de eetlust.

Tirzepatide is zeer selectief voor humaan GIP- en GLP1-receptoren. Tirzepatide heeft een hoge affiniteit voor zowel de GIP- als de GLP1-receptoren. De activiteit van tirzepatide op de GIP-receptor is vergelijkbaar met het lichaamseigen GIP-hormoon. De activiteit van tirzepatide op de GLP1-receptor is lager in vergelijking met het lichaamseigen GLP1-hormoon.

## Glykemische controle

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

## Regulering van de eetlust en het energiemetabolisme

Tirzepatide vermindert het lichaamsgewicht en de lichaamsvetmassa. De mechanismen die geassocieerd zijn met de vermindering van lichaamsgewicht en lichaamsvetmassa houden een verminderde voedselinname in door de regulering van de eetlust. Klinische studies tonen aan dat tirzepatide de energie-inname en eetlust vermindert door het gevoel van verzadiging en volheid te verhogen en het hongergevoel te verminderen.

## Farmacodynamische effecten

### Insulinesecretie

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

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

### Insulinegevoeligheid

Tirzepatide verbetert de insulinegevoeligheid.

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

Tirzepatide verlaagt het lichaamsgewicht bij patiënten met obesitas en overgewicht, en bij patiënten met diabetes type 2 (ongeacht het lichaamsgewicht), wat kan bijdragen aan een verbetering van de insulinegevoeligheid. Verminderde voedselinname met tirzepatide draagt bij aan gewichtsverlies. De afname van het lichaamsgewicht is grotendeels te wijten aan een verminderde vetmassa.

### Glucagonconcentratie

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

### Maaglediging

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

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### Diabetes mellitus type 2

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

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

#### SURPASS-1 – Monotherapie

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

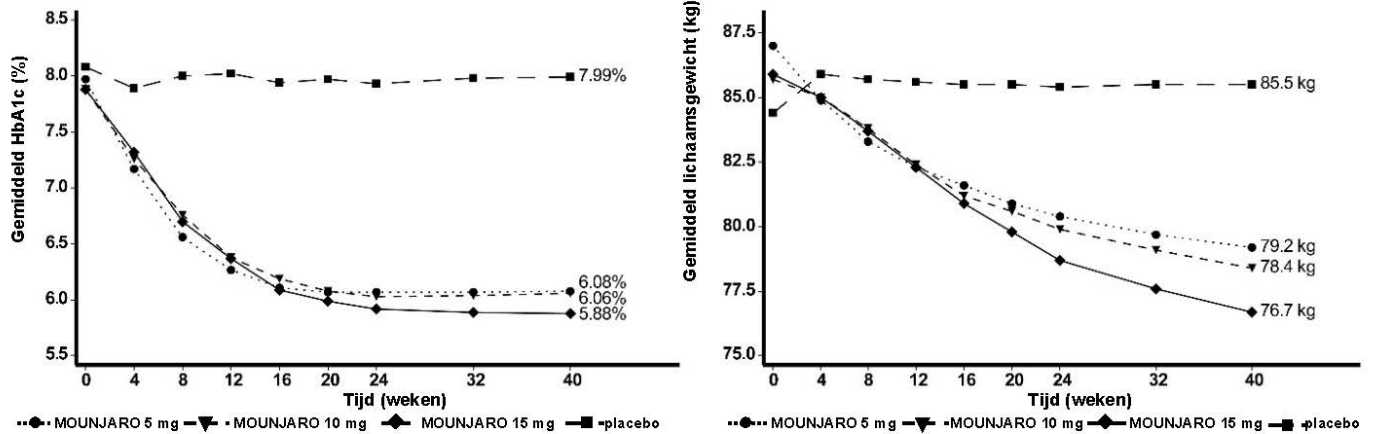
Tabel 2. SURPASS-1: Resultaten bij week 40

|   |                                 | tirzepatide<br>5 mg                   | tirzepatide<br>10 mg                  | tirzepatide<br>15 mg                  | placebo            |
|---|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------|
| <b>mITT populatie (n)</b>                           |                                 | 121                                   | 121                                   | 120                                   | 113                |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                         | Baseline (gemiddeld)            | 7,97                                  | 7,88                                  | 7,88                                  | 8,08               |
|   | Verandering t.o.v. baseline     | -1,87 <sup>##</sup>                   | -1,89 <sup>##</sup>                   | -2,07 <sup>##</sup>                   | +0,04              |
|   | Vershil met placebo<br>[95%-BI] | -1,91 <sup>**</sup><br>[-2,18; -1,63] | -1,93 <sup>**</sup><br>[-2,21; -1,65] | -2,11 <sup>**</sup><br>[-2,39; -1,83] | -                  |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (mmol/mol)</b>                  | Baseline (gemiddeld)            | 63,6                                  | 62,6                                  | 62,6                                  | 64,8               |
|   | Verandering t.o.v. baseline     | -20,4 <sup>##</sup>                   | -20,7 <sup>##</sup>                   | -22,7 <sup>##</sup>                   | +0,4               |
|   | Vershil met placebo<br>[95%-BI] | -20,8 <sup>**</sup><br>[-23,9; -17,8] | -21,1 <sup>**</sup><br>[-24,1; -18,0] | -23,1 <sup>**</sup><br>[-26,2; -20,0] | -                  |
| <b>Patiënten (%) die HbA<sub>1c</sub> bereikten</b> | < 7%                            | 86,8 <sup>**</sup>                    | 91,5 <sup>**</sup>                    | 87,9 <sup>**</sup>                    | 19,6               |
|   | ≤ 6,5%                          | 81,8 <sup>††</sup>                    | 81,4 <sup>††</sup>                    | 86,2 <sup>††</sup>                    | 9,8                |
|   | < 5,7%                          | 33,9 <sup>**</sup>                    | 30,5 <sup>**</sup>                    | 51,7 <sup>**</sup>                    | 0,9                |
| <b>FSG (mmol/l)</b>                                 | Baseline (gemiddeld)            | 8,5                                   | 8,5                                   | 8,6                                   | 8,6                |
|   | Verandering t.o.v. baseline     | -2,4 <sup>##</sup>                    | -2,6 <sup>##</sup>                    | -2,7 <sup>##</sup>                    | +0,7 <sup>#</sup>  |
|   | Vershil met placebo<br>[95%-BI] | -3,13 <sup>**</sup><br>[-3,71; -2,56] | -3,26 <sup>**</sup><br>[-3,84; -2,69] | -3,45 <sup>**</sup><br>[-4,04; -2,86] | -                  |
| <b>FSG (mg/dl)</b>                                  | Baseline (gemiddeld)            | 153,7                                 | 152,6                                 | 154,6                                 | 155,2              |
|   | Verandering t.o.v. baseline     | -43,6 <sup>##</sup>                   | -45,9 <sup>##</sup>                   | -49,3 <sup>##</sup>                   | +12,9 <sup>#</sup> |
|   | Vershil met placebo<br>[95%-BI] | -56,5 <sup>**</sup><br>[-66,8; -46,1] | -58,8 <sup>**</sup><br>[-69,2; -48,4] | -62,1 <sup>**</sup><br>[-72,7; -51,5] | -                  |
| <b>Lichaamsgewicht (kg)</b>                         | Baseline (gemiddeld)            | 87,0                                  | 85,7                                  | 85,9                                  | 84,4               |
|   | Verandering t.o.v. baseline     | -7,0 <sup>##</sup>                    | -7,8 <sup>##</sup>                    | -9,5 <sup>##</sup>                    | -0,7               |
|   | Vershil met placebo<br>[95%-BI] | -6,3 <sup>**</sup><br>[-7,8; -4,7]    | -7,1 <sup>**</sup><br>[-8,6; -5,5]    | -8,8 <sup>**</sup><br>[-10,3; -7,2]   | -                  |
| <b>Patiënten (%) die gewichtsverlies bereikten</b>  | ≥ 5%                            | 66,9 <sup>††</sup>                    | 78,0 <sup>††</sup>                    | 76,7 <sup>††</sup>                    | 14,3               |
|   | ≥ 10%                           | 30,6 <sup>††</sup>                    | 39,8 <sup>††</sup>                    | 47,4 <sup>††</sup>                    | 0,9                |
|   | ≥ 15%                           | 13,2 <sup>†</sup>                     | 17,0 <sup>†</sup>                     | 26,7 <sup>†</sup>                     | 0,0                |

\*p < 0,05, \*\*p < 0,001 voor superioriteit, gecorrigeerd voor multiplicititeit.

†p < 0,05, ††p < 0,001 vergeleken met placebo, niet gecorrigeerd voor multiplicititeit.

#p < 0,05, ##p < 0,001 vergeleken met baseline, niet gecorrigeerd voor multiplicititeit



**Figuur 1. Gemiddeld HbA<sub>1c</sub> (%) en gemiddeld lichaamsgewicht (kg) vanaf baseline tot week 40**

SURPASS-2 - Combinatietherapie met metformine

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

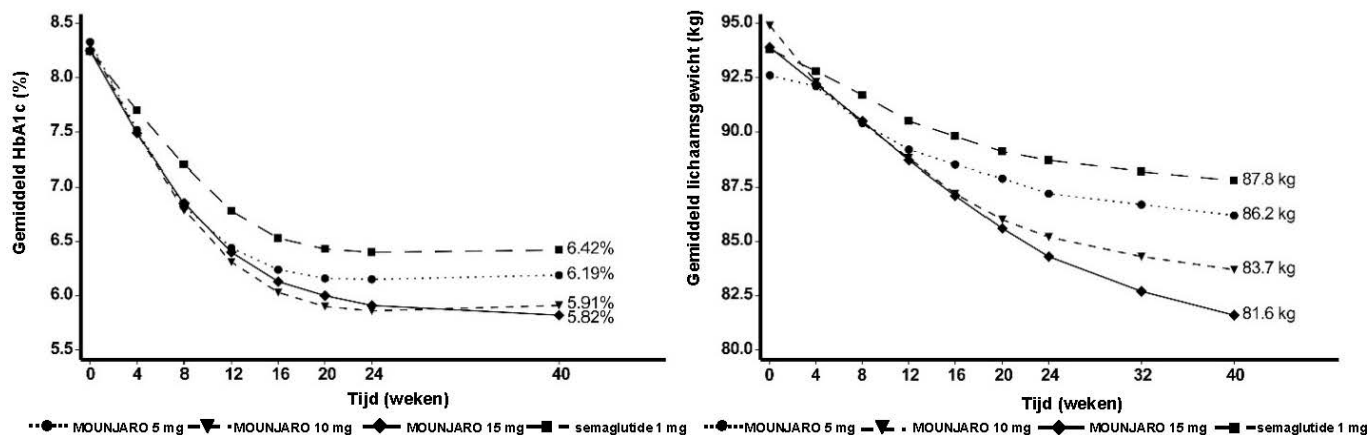
Tabel 3. SURPASS-2: Resultaten bij week 40

|   |                                  | tirzepatide<br>5 mg                   | tirzepatide<br>10 mg                  | tirzepatide<br>15 mg                  | semaglutide<br>1 mg |
|---|----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------|
| <b>mITT populatie (n)</b>                           |                                  | 470                                   | 469                                   | 469                                   | 468                 |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                         | Baseline (gemiddeld)             | 8,33                                  | 8,31                                  | 8,25                                  | 8,24                |
|   | Verandering t.o.v. baseline      | -2,09 <sup>##</sup>                   | -2,37 <sup>##</sup>                   | -2,46 <sup>##</sup>                   | -1,86 <sup>##</sup> |
|   | Vershil met semaglutide [95%-BI] | -0,23 <sup>**</sup><br>[-0,36; -0,10] | -0,51 <sup>**</sup><br>[-0,64; -0,38] | -0,60 <sup>**</sup><br>[-0,73; -0,47] | -                   |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (mmol/mol)</b>                  | Baseline (gemiddeld)             | 67,5                                  | 67,3                                  | 66,7                                  | 66,6                |
|   | Verandering t.o.v. baseline      | -22,8 <sup>##</sup>                   | -25,9 <sup>##</sup>                   | -26,9 <sup>##</sup>                   | -20,3 <sup>##</sup> |
|   | Vershil met semaglutide [95%-BI] | -2,5 <sup>**</sup><br>[-3,9; -1,1]    | -5,6 <sup>**</sup><br>[-7,0; -4,1]    | -6,6 <sup>**</sup><br>[-8,0; -5,1]    | N/A                 |
| <b>Patiënten (%) die HbA<sub>1c</sub> bereikten</b> | < 7%                             | 85,5 <sup>*</sup>                     | 88,9 <sup>**</sup>                    | 92,2 <sup>**</sup>                    | 81,1                |
|   | ≤ 6,5%                           | 74,0 <sup>†</sup>                     | 82,1 <sup>††</sup>                    | 87,1 <sup>††</sup>                    | 66,2                |
|   | < 5,7%                           | 29,3 <sup>††</sup>                    | 44,7 <sup>**</sup>                    | 50,9 <sup>**</sup>                    | 19,7                |
| <b>FSG (mmol/l)</b>                                 | Baseline (gemiddeld)             | 9,67                                  | 9,69                                  | 9,56                                  | 9,49                |
|   | Verandering t.o.v. baseline      | -3,11 <sup>##</sup>                   | -3,42 <sup>##</sup>                   | -3,52 <sup>##</sup>                   | -2,70 <sup>##</sup> |
|   | Vershil met semaglutide [95%-BI] | -0,41 <sup>†</sup><br>[-0,65; -0,16]  | -0,72 <sup>††</sup><br>[-0,97; -0,48] | -0,82 <sup>††</sup><br>[-1,06; -0,57] | -                   |
| <b>FSG (mg/dl)</b>                                  | Baseline (gemiddeld)             | 174,2                                 | 174,6                                 | 172,3                                 | 170,9               |
|   | Verandering t.o.v. baseline      | -56,0 <sup>##</sup>                   | -61,6 <sup>##</sup>                   | -63,4 <sup>##</sup>                   | -48,6 <sup>##</sup> |
|   | Vershil met semaglutide [95%-BI] | -7,3 <sup>†</sup><br>[-11,7; -3,0]    | -13,0 <sup>††</sup><br>[-17,4; -8,6]  | -14,7 <sup>††</sup><br>[-19,1; -10,3] | -                   |
| <b>Lichaamsgewicht (kg)</b>                         | Baseline (gemiddeld)             | 92,6                                  | 94,9                                  | 93,9                                  | 93,8                |
|   | Verandering t.o.v. baseline      | -7,8 <sup>##</sup>                    | -10,3 <sup>##</sup>                   | -12,4 <sup>##</sup>                   | -6,2 <sup>##</sup>  |
|   | Vershil met semaglutide [95%-BI] | -1,7 <sup>**</sup><br>[-2,6; -0,7]    | -4,1 <sup>**</sup><br>[-5,0; -3,2]    | -6,2 <sup>**</sup><br>[-7,1; -5,3]    | -                   |
| <b>Patiënten die (%) gewichtsverlies bereikten</b>  | ≥ 5%                             | 68,6 <sup>†</sup>                     | 82,4 <sup>††</sup>                    | 86,2 <sup>††</sup>                    | 58,4                |
|   | ≥ 10%                            | 35,8 <sup>††</sup>                    | 52,9 <sup>††</sup>                    | 64,9 <sup>††</sup>                    | 25,3                |
|   | ≥ 15%                            | 15,2 <sup>†</sup>                     | 27,7 <sup>††</sup>                    | 39,9 <sup>††</sup>                    | 8,7                 |

\*p < 0,05, \*\*p < 0,001 voor superioriteit, gecorrigeerd voor multiplicititeit.

†p < 0,05, ††p < 0,001 vergeleken met semaglutide 1 mg, niet gecorrigeerd voor multiplicititeit.

#p < 0,05, ##p < 0,001 vergeleken met baseline, niet gecorrigeerd voor multiplicititeit



**Figuur 2. Gemiddeld HbA<sub>1c</sub> (%) en gemiddeld lichaamsgewicht (kg) vanaf baseline tot week 40**

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

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

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



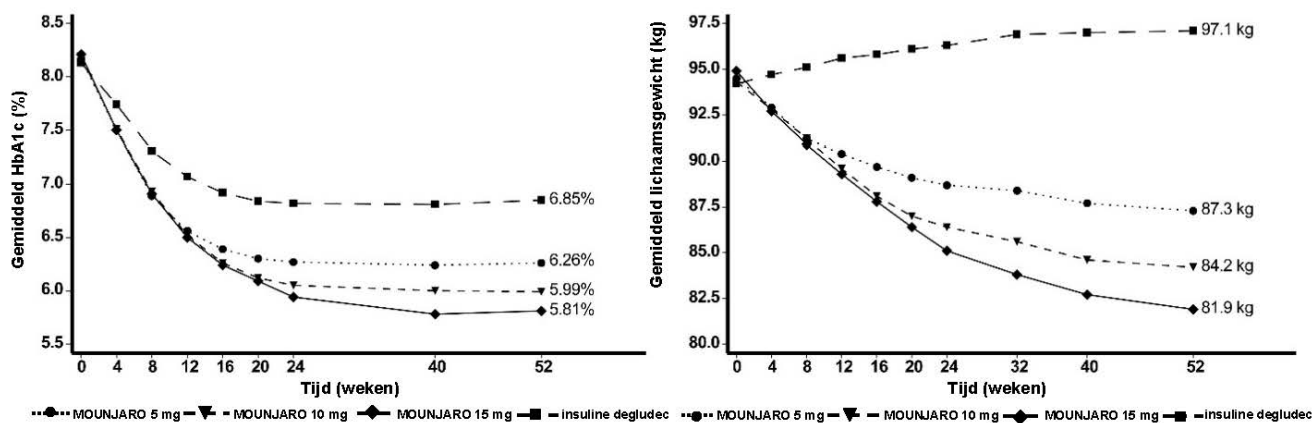
Tabel 4. SURPASS-3: Resultaten bij week 52

|   |  | tirzepatide<br>5 mg               | tirzepatide<br>10 mg      | tirzepatide<br>15 mg      | Getitreerd<br>insuline<br>degludec |
|---|--|-----------------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------------|
| <b>mITT populatie (n)</b>                           |  | 358                               | 360                       | 358                       | 359                                |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                         | Baseline (gemiddeld)                   | 8,17                              | 8,19                      | 8,21                      | 8,13                               |
|   | Verandering t.o.v. baseline            | -1,93 <sup>##</sup>               | -2,20 <sup>##</sup>       | -2,37 <sup>##</sup>       | -1,34 <sup>##</sup>                |
|   | Vershil met insuline degludec [95%-BI] | -0,59**<br>[-0,73; -0,45]         | -0,86**<br>[-1,00; -0,72] | -1,04**<br>[-1,17; -0,90] | -                                  |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (mmol/mol)</b>                  | Baseline (gemiddeld)                   | 65,8                              | 66,0                      | 66,3                      | 65,4                               |
|   | Verandering t.o.v. baseline            | -21,1 <sup>##</sup>               | -24,0 <sup>##</sup>       | -26,0 <sup>##</sup>       | -14,6 <sup>##</sup>                |
|   | Vershil met insuline degludec [95%-BI] | -6,4**<br>[-7,9; -4,9]            | -9,4**<br>[-10,9; -7,9]   | -11,3**<br>[-12,8; -9,8]  | -                                  |
| <b>Patiënten (%) die HbA<sub>1c</sub> bereikten</b> | < 7%                                   | 82,4**                            | 89,7**                    | 92,6**                    | 61,3                               |
|   | ≤ 6,5%                                 | 71,4 <sup>††</sup>                | 80,3 <sup>††</sup>        | 85,3 <sup>††</sup>        | 44,4                               |
|   | < 5,7%                                 | 25,8 <sup>††</sup>                | 38,6 <sup>††</sup>        | 48,4 <sup>††</sup>        | 5,4                                |
| <b>FSG (mmol/l)</b>                                 | Baseline (gemiddeld)                   | 9,54                              | 9,48                      | 9,35                      | 9,24                               |
|   | Verandering t.o.v. baseline            | -2,68 <sup>##</sup>               | -3,04 <sup>##</sup>       | -3,29 <sup>##</sup>       | -3,09 <sup>##</sup>                |
|   | Vershil met insuline degludec [95%-BI] | 0,41 <sup>†</sup><br>[0,14; 0,69] | 0,05<br>[-0,24; 0,33]     | -0,20<br>[-0,48; 0,08]    | -                                  |
| <b>FSG (mg/dl)</b>                                  | Baseline (gemiddeld)                   | 171,8                             | 170,7                     | 168,4                     | 166,4                              |
|   | Verandering t.o.v. baseline            | -48,2 <sup>##</sup>               | -54,8 <sup>##</sup>       | -59,2 <sup>##</sup>       | -55,7 <sup>##</sup>                |
|   | Vershil met insuline degludec [95%-BI] | 7,5 <sup>†</sup><br>[2,4; 12,5]   | 0,8<br>[-4,3; 5,9]        | -3,6<br>[-8,7; 1,5]       | -                                  |
| <b>Lichaamsgewicht (kg)</b>                         | Baseline (gemiddeld)                   | 94,5                              | 94,3                      | 94,9                      | 94,2                               |
|   | Verandering t.o.v. baseline            | -7,5 <sup>##</sup>                | -10,7 <sup>##</sup>       | -12,9 <sup>##</sup>       | +2,3 <sup>##</sup>                 |
|   | Vershil met insuline degludec [95%-BI] | -9,8**<br>[-10,8; -8,8]           | -13,0**<br>[-14,0; -11,9] | -15,2**<br>[-16,2; -14,2] | -                                  |
| <b>Patiënten (%) die gewichtsverlies bereikten</b>  | ≥ 5%                                   | 66,0 <sup>††</sup>                | 83,7 <sup>††</sup>        | 87,8 <sup>††</sup>        | 6,3                                |
|   | ≥ 10%                                  | 37,4 <sup>††</sup>                | 55,7 <sup>††</sup>        | 69,4 <sup>††</sup>        | 2,9                                |
|   | ≥ 15%                                  | 12,5 <sup>††</sup>                | 28,3 <sup>††</sup>        | 42,5 <sup>††</sup>        | 0,0                                |

\*p < 0,05, \*\*p < 0,001 voor superioriteit, gecorrigeerd voor multiplicititeit.

<sup>†</sup>p < 0,05, <sup>††</sup>p < 0,001 vergeleken met insuline degludec, niet gecorrigeerd voor multiplicititeit.

<sup>#</sup>p < 0,05, <sup>##</sup>p < 0,001 vergeleken met baseline, niet gecorrigeerd voor multiplicititeit



**Figuur 3. Gemiddeld HbA<sub>1c</sub> (%) en gemiddeld lichaamsgewicht (kg) vanaf baseline tot week 52**

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

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

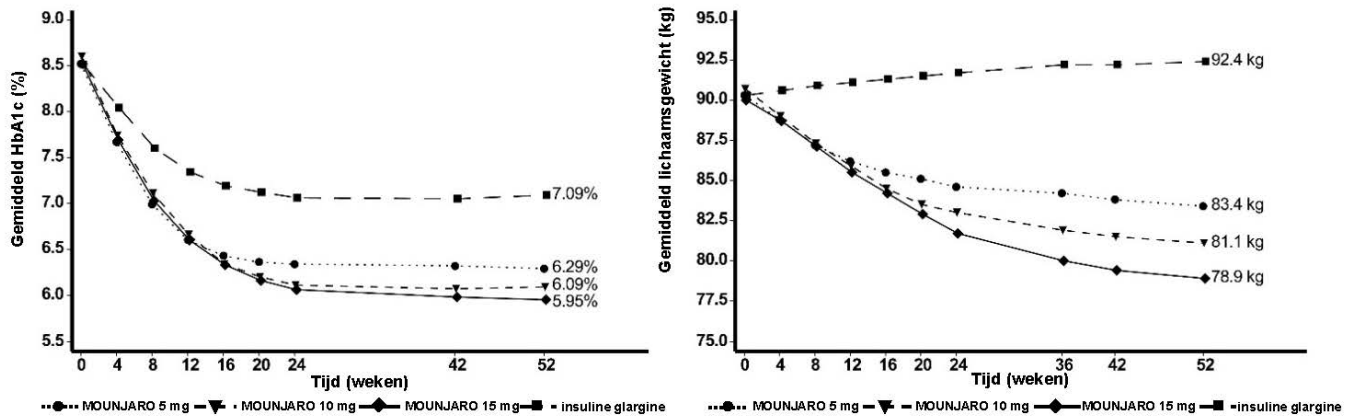
Tabel 5. SURPASS-4: Resultaten bij week 52

|   |   | tirzepatide<br>5 mg                   | tirzepatide<br>10 mg                  | tirzepatide<br>15 mg                  | Getitreerd<br>insuline<br>glargine |
|---|---|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| <b>mITT populatie (n)</b>                           |   | 328                                   | 326                                   | 337                                   | 998                                |
| <b>52 weken</b>                                     |   |                                       |                                       |                                       |                                    |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                         | Baseline (gemiddeld)                      | 8,52                                  | 8,60                                  | 8,52                                  | 8,51                               |
|   | Verandering t.o.v. baseline               | -2,24 <sup>##</sup>                   | -2,43 <sup>##</sup>                   | -2,58 <sup>##</sup>                   | -1,44 <sup>##</sup>                |
|   | Vershil t.o.v. insuline glargine [95%-BI] | -0,80 <sup>**</sup><br>[-0,92; -0,68] | -0,99 <sup>**</sup><br>[-1,11; -0,87] | -1,14 <sup>**</sup><br>[-1,26; -1,02] | -                                  |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (mmol/mol)</b>                  | Baseline (gemiddeld)                      | 69,6                                  | 70,5                                  | 69,6                                  | 69,5                               |
|   | Verandering t.o.v. baseline               | -24,5 <sup>##</sup>                   | -26,6 <sup>##</sup>                   | -28,2 <sup>##</sup>                   | -15,7 <sup>##</sup>                |
|   | Vershil t.o.v. insuline glargine [95%-BI] | -8,8 <sup>**</sup><br>[-10,1; -7,4]   | -10,9 <sup>**</sup><br>[-12,3; -9,6]  | -12,5 <sup>**</sup><br>[-13,8; -11,2] | -                                  |
| <b>Patiënten (%) die HbA<sub>1c</sub> bereikten</b> | < 7 %                                     | 81,0 <sup>**</sup>                    | 88,2 <sup>**</sup>                    | 90,7 <sup>**</sup>                    | 50,7                               |
|   | ≤ 6,5 %                                   | 66,0 <sup>††</sup>                    | 76,0 <sup>††</sup>                    | 81,1 <sup>††</sup>                    | 31,7                               |
|   | < 5,7 %                                   | 23,0 <sup>††</sup>                    | 32,7 <sup>††</sup>                    | 43,1 <sup>††</sup>                    | 3,4                                |
| <b>FSG (mmol/l)</b>                                 | Baseline (gemiddeld)                      | 9,57                                  | 9,75                                  | 9,67                                  | 9,37                               |
|   | Verandering t.o.v. baseline               | -2,80 <sup>##</sup>                   | -3,06 <sup>##</sup>                   | -3,29 <sup>##</sup>                   | -2,84 <sup>##</sup>                |
|   | Vershil t.o.v. insuline glargine [95%-BI] | 0,04<br>[-0,22; 0,30]                 | -0,21<br>[-0,48; 0,05]                | -0,44 <sup>††</sup><br>[-0,71; -0,18] | -                                  |
| <b>FSG (mg/dl)</b>                                  | Baseline (gemiddeld)                      | 172,3                                 | 175,7                                 | 174,2                                 | 168,7                              |
|   | Verandering t.o.v. baseline               | -50,4 <sup>##</sup>                   | -54,9 <sup>##</sup>                   | -59,3 <sup>##</sup>                   | -51,4 <sup>##</sup>                |
|   | Vershil t.o.v. insuline glargine [95%-BI] | 1,0<br>[-3,7; 5,7]                    | -3,6<br>[-8,2; 1,1]                   | -8,0 <sup>††</sup><br>[-12,6; -3,4]   | -                                  |
| <b>Lichaamsgewicht (kg)</b>                         | Baseline (gemiddeld)                      | 90,3                                  | 90,7                                  | 90,0                                  | 90,3                               |
|   | Verandering t.o.v. baseline               | -7,1 <sup>##</sup>                    | -9,5 <sup>##</sup>                    | -11,7 <sup>##</sup>                   | +1,9 <sup>##</sup>                 |
|   | Vershil t.o.v. insuline glargine [95%-BI] | -9,0 <sup>**</sup><br>[-9,8; -8,3]    | -11,4 <sup>**</sup><br>[-12,1; -10,6] | -13,5 <sup>**</sup><br>[-14,3; -12,8] | -                                  |
| <b>Patiënten (%) die gewichtsverlies bereikten</b>  | ≥ 5 %                                     | 62,9 <sup>††</sup>                    | 77,6 <sup>††</sup>                    | 85,3 <sup>††</sup>                    | 8,0                                |
|   | ≥ 10 %                                    | 35,9 <sup>††</sup>                    | 53,0 <sup>††</sup>                    | 65,6 <sup>††</sup>                    | 1,5                                |
|   | ≥ 15 %                                    | 13,8 <sup>††</sup>                    | 24,0 <sup>††</sup>                    | 36,5 <sup>††</sup>                    | 0,5                                |

\* p < 0,05, \*\*p < 0,001 voor superioriteit, gecorrigeerd voor multiplicititeit.

† p < 0,05, †† p < 0,001 vergeleken met insuline glargine, niet gecorrigeerd voor multiplicititeit.

# p < 0,05, ## p < 0,001 vergeleken met baseline, niet gecorrigeerd voor multiplicititeit



**Figuur 4. Gemiddeld HbA<sub>1c</sub> (%) en gemiddeld lichaamsgewicht (kg) vanaf baseline tot week 52**

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

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

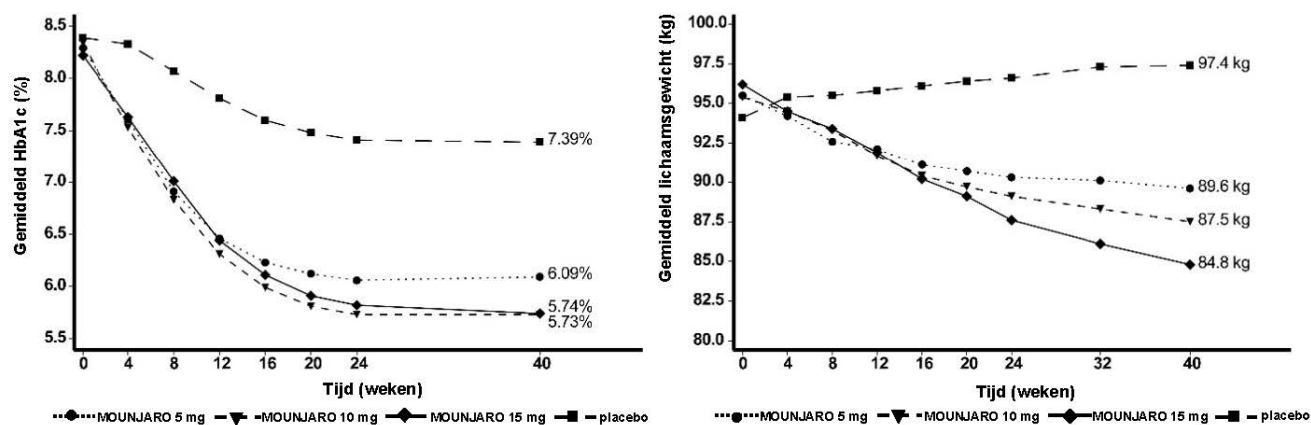
Tabel 6. SURPASS-5: Resultaten bij week 40

|   |                                 | tirzepatide<br>5 mg                   | tirzepatide<br>10 mg                  | tirzepatide<br>15 mg                  | placebo             |
|---|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------|
| <b>mITT populatie (n)</b>                           |                                 | 116                                   | 118                                   | 118                                   | 119                 |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                         | Baseline (gemiddeld)            | 8,29                                  | 8,34                                  | 8,22                                  | 8,39                |
|   | Verandering t.o.v. baseline     | -2,23 <sup>##</sup>                   | -2,59 <sup>##</sup>                   | -2,59 <sup>##</sup>                   | -0,93 <sup>##</sup> |
|   | Vershil t.o.v. placebo [95%-BI] | -1,30 <sup>**</sup><br>[-1,52; -1,07] | -1,66 <sup>**</sup><br>[-1,88; -1,43] | -1,65 <sup>**</sup><br>[-1,88; -1,43] | -                   |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (mmol/mol)</b>                  | Baseline (gemiddeld)            | 67,1                                  | 67,7                                  | 66,4                                  | 68,2                |
|   | Verandering t.o.v. baseline     | -24,4 <sup>##</sup>                   | -28,3 <sup>##</sup>                   | -28,3 <sup>##</sup>                   | -10,2 <sup>##</sup> |
|   | Vershil t.o.v. placebo [95%-BI] | -14,2 <sup>**</sup><br>[-16,6; -11,7] | -18,1 <sup>**</sup><br>[-20,6; -15,7] | -18,1 <sup>**</sup><br>[-20,5; -15,6] | -                   |
| <b>Patiënten (%) die HbA<sub>1c</sub> bereikten</b> | < 7%                            | 93,0 <sup>**</sup>                    | 97,4 <sup>**</sup>                    | 94,0 <sup>**</sup>                    | 33,9                |
|   | ≤ 6,5%                          | 80,0 <sup>††</sup>                    | 94,7 <sup>††</sup>                    | 92,3 <sup>††</sup>                    | 17,0                |
|   | < 5,7%                          | 26,1 <sup>††</sup>                    | 47,8 <sup>††</sup>                    | 62,4 <sup>††</sup>                    | 2,5                 |
| <b>FSG (mmol/l)</b>                                 | Baseline (gemiddeld)            | 9,00                                  | 9,04                                  | 8,91                                  | 9,13                |
|   | Verandering t.o.v. baseline     | -3,41 <sup>##</sup>                   | -3,77 <sup>##</sup>                   | -3,76 <sup>##</sup>                   | -2,16 <sup>##</sup> |
|   | Vershil t.o.v. placebo [95%-BI] | -1,25 <sup>**</sup><br>[-1,64; -0,86] | -1,61 <sup>**</sup><br>[-2,00; -1,22] | -1,60 <sup>**</sup><br>[-1,99; -1,20] | -                   |
| <b>FSG (mg/dl)</b>                                  | Baseline (gemiddeld)            | 162,2                                 | 162,9                                 | 160,4                                 | 164,4               |
|   | Verandering t.o.v. baseline     | -61,4 <sup>##</sup>                   | -67,9 <sup>##</sup>                   | -67,7 <sup>##</sup>                   | -38,9 <sup>##</sup> |
|   | Vershil t.o.v. placebo [95%-BI] | -22,5 <sup>**</sup><br>[-29,5; -15,4] | -29,0 <sup>**</sup><br>[-36,0; -22,0] | -28,8 <sup>**</sup><br>[-35,9; -21,6] | -                   |
| <b>Lichaamsgewicht (kg)</b>                         | Baseline (gemiddeld)            | 95,5                                  | 95,4                                  | 96,2                                  | 94,1                |
|   | Verandering t.o.v. baseline     | -6,2 <sup>##</sup>                    | -8,2 <sup>##</sup>                    | -10,9 <sup>##</sup>                   | +1,7 <sup>#</sup>   |
|   | Vershil t.o.v. placebo [95%-BI] | -7,8 <sup>**</sup><br>[-9,4; -6,3]    | -9,9 <sup>**</sup><br>[-11,5; -8,3]   | -12,6 <sup>**</sup><br>[-14,2; -11,0] | -                   |
| <b>Patiënten (%) die gewichtsverlies bereikten</b>  | ≥ 5%                            | 53,9 <sup>††</sup>                    | 64,6 <sup>††</sup>                    | 84,6 <sup>††</sup>                    | 5,9                 |
|   | ≥ 10%                           | 22,6 <sup>††</sup>                    | 46,9 <sup>††</sup>                    | 51,3 <sup>††</sup>                    | 0,9                 |
|   | ≥ 15%                           | 7,0 <sup>†</sup>                      | 26,6 <sup>†</sup>                     | 31,6 <sup>††</sup>                    | 0,0                 |

\*p < 0,05, \*\*p < 0,001 voor superioriteit, gecorrigeerd voor multiplicititeit.

†p < 0,05, ††p < 0,001 vergeleken met placebo, niet gecorrigeerd voor multiplicititeit

#p < 0,05, ##p < 0,001 vergeleken met baseline, niet gecorrigeerd voor multiplicititeit



**Figuur 5. Gemiddeld HbA<sub>1c</sub> (%) en gemiddeld lichaamsgewicht vanaf baseline tot week 40**

### Gewichtsbeheersing

In een gerandomiseerde dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie (SURMOUNT-1) werden de werkzaamheid en veiligheid van tirzepatide voor gewichtsbeheersing, in combinatie met een verminderde calorie-inname en verhoogde fysieke activiteit, bij patiënten met obesitas (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) of overgewicht (BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> tot  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) en ten minste één gewichtsgelateerde comorbiditeit, zonder diabetes mellitus, geëvalueerd.

Behandeling met tirzepatide toonde een klinisch relevante en aanhoudende (tot 72 weken) gewichtsvermindering aan vergeleken met placebo. Bovendien bereikte in SURMOUNT-1 een groter percentage van de patiënten  $\geq 5\%$ ,  $\geq 10\%$ ,  $\geq 15\%$  en  $\geq 20\%$  gewichtsverlies met tirzepatide vergeleken met placebo.

In vijf gerandomiseerde fase 3-studies (SURPASS-1 tot -5) werden de werkzaamheid en veiligheid van tirzepatide voor gewichtsbeheersing bij patiënten met diabetes type 2 geëvalueerd in een subpopulatie van patiënten met een BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>. In deze onderzoeken werden in totaal 5.392 patiënten met een BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> (3.626 gerandomiseerd naar behandeling met tirzepatide) geïncludeerd. Subgroepanalyses van patiënten met obesitas of overgewicht in de SURPASS-studies (oplopend tot 86% van de totale populatie van de SURPASS-1 tot -5-studies) toonden aan dat de gewichtsafname aanhield (tot 52 weken) en dat een hoger percentage patiënten de doelstellingen voor gewichtsvermindering bereikten vergeleken met werkzame comparator/placebo.

### SURMOUNT-1

In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 72 weken werden 2.539 volwassen patiënten met obesitas (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) of met overgewicht (BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> tot  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) en ten minste één gewichtsgelateerde comorbide aandoening, zoals behandelde of onbehandelde dyslipidemie, hypertensie, obstructieve slaapapneu of cardiovasculaire ziekte, gerandomiseerd naar tirzepatide 5 mg, 10 mg of 15 mg eenmaal per week of placebo. Patiënten die met tirzepatide werden behandeld, begonnen met 2,5 mg gedurende 4 weken. De dosis tirzepatide werd elke 4 weken verhoogd met 2,5 mg totdat de patiënten hun toegewezen dosis hadden bereikt. Patiënten met diabetes mellitus type 2 werden uitgesloten. De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 45 jaar en 67,5% was vrouw. Bij baseline had 40,6% van de patiënten

prediabetes. Het gemiddelde lichaamsgewicht bij baseline was 104,8 kg en de gemiddelde BMI was 38 kg/m<sup>2</sup>.

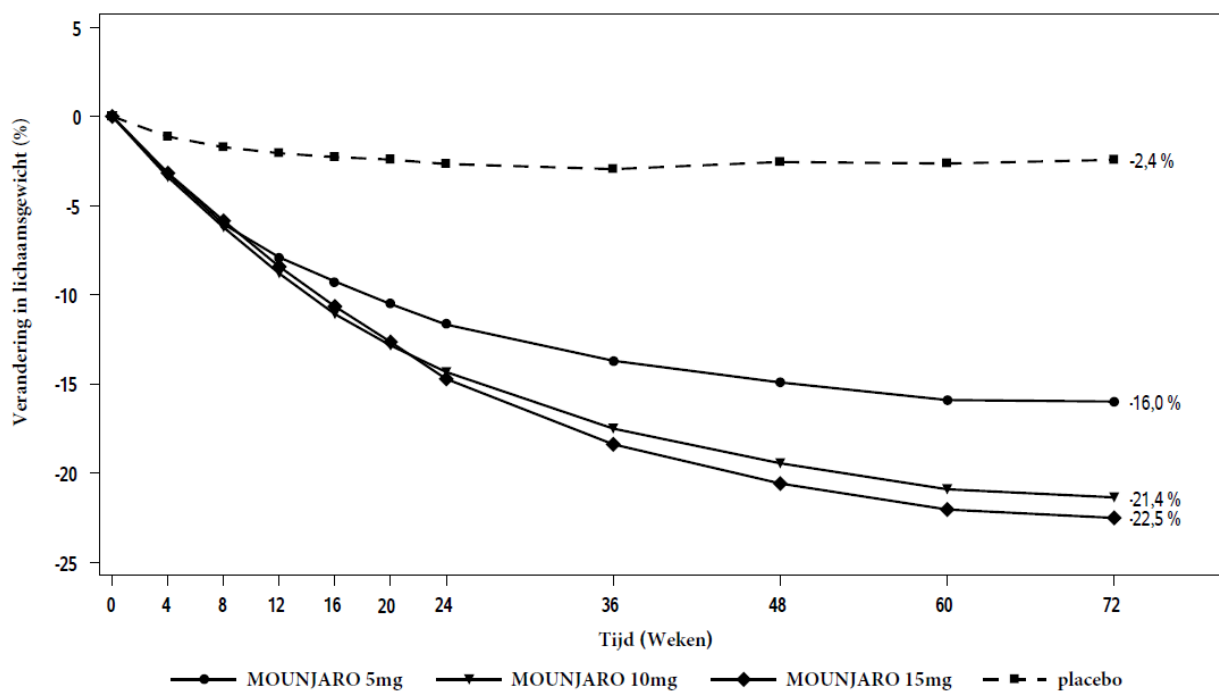
**Tabel 7. SURMOUNT-1: Resultaten bij week 72**

|  | tirzepatide<br>5 mg                   | tirzepatide<br>10 mg                  | tirzepatide<br>15 mg                  | placebo            |
|--|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------|
| <b>mITT-populatie (n)</b>                          | 630                                   | 636                                   | 630                                   | 643                |
| <b>Lichaamsgewicht</b>                             |                                       |                                       |                                       |                    |
| Baseline (kg)                                      | 102,9                                 | 105,9                                 | 105,5                                 | 104,8              |
| Verandering (%) t.o.v. baseline                    | -16,0 <sup>††</sup>                   | -21,4 <sup>††</sup>                   | -22,5 <sup>††</sup>                   | -2,4               |
| Vershil (%) t.o.v. placebo<br>[95%-BI]             | -13,5 <sup>**</sup><br>[-14,6; -12,5] | -18,9 <sup>**</sup><br>[-20,0; -17,8] | -20,1 <sup>**</sup><br>[-21,2; -19,0] | -                  |
| Verandering (kg) t.o.v. baseline                   | -16,1 <sup>††</sup>                   | -22,2 <sup>††</sup>                   | -23,6 <sup>††</sup>                   | -2,4 <sup>††</sup> |
| Vershil (kg) t.o.v. placebo<br>[95%-BI]            | -13,8 <sup>##</sup><br>[-15,0; -12,6] | -19,8 <sup>##</sup><br>[-21,0; -18,6] | -21,2 <sup>##</sup><br>[-22,4; -20,0] | -                  |
| <b>Patiënten (%) die gewichtsverlies bereikten</b> |                                       |                                       |                                       |                    |
| ≥ 5 %  | 89,4 <sup>**</sup>                    | 96,2 <sup>**</sup>                    | 96,3 <sup>**</sup>                    | 27,9               |
| ≥ 10 %   | 73,4 <sup>##</sup>                    | 85,9 <sup>**</sup>                    | 90,1 <sup>**</sup>                    | 13,5               |
| ≥ 15 %   | 50,2 <sup>##</sup>                    | 73,6 <sup>**</sup>                    | 78,2 <sup>**</sup>                    | 6,0                |
| ≥ 20 %   | 31,6 <sup>##</sup>                    | 55,5 <sup>**</sup>                    | 62,9 <sup>**</sup>                    | 1,3                |
| <b>Tailleomtrek (cm)</b>                           |                                       |                                       |                                       |                    |
| Baseline   | 113,2                                 | 114,9                                 | 114,4                                 | 114,0              |
| Verandering t.o.v. baseline                        | -14,6 <sup>††</sup>                   | -19,4 <sup>††</sup>                   | -19,9 <sup>††</sup>                   | -3,4 <sup>††</sup> |
| Vershil t.o.v. placebo<br>[95%-BI]                 | -11,2 <sup>##</sup><br>[-12,3; -10,0] | -16,0 <sup>**</sup><br>[-17,2; -14,9] | -16,5 <sup>**</sup><br>[-17,7; -15,4] | -                  |

<sup>††</sup>p < 0,001 versus baseline.

<sup>\*\*</sup>p < 0,001 versus placebo, gecorrigeerd voor multiplicititeit.

<sup>##</sup>p < 0,001 versus placebo, niet gecorrigeerd voor multiplicititeit.



**Figuur 6. Gemiddelde verandering in lichaamsgewicht (%) vanaf baseline tot week 72**

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

Van de patiënten met prediabetes bij baseline die meededen aan de SURMOUNT-1-studie (N = 1032), viel 95,3% van de met tirzepatide behandelde patiënten terug naar normoglycemie bij week 72, vergeleken met 61,9% van de patiënten in de placebogroep.

### Effect op lichaamssamenstelling

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

### Verbetering van het fysiek functioneren

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

### Cardiovasculaire evaluatie

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

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

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

Daarnaast is er een analyse uitgevoerd voor de SURMOUNT-1-studie. In totaal hadden 14 patiënten (tirzepatide: 9 [n = 1.896]; placebo: 5 [n = 643]) ten minste één bevestigde MACE: het aantal voorvallen was vergelijkbaar in de groepen met placebo en tirzepatide 5 mg en 10 mg. Er was geen gebeurtenis bij de groep met tirzepatide 15 mg.

### Bloeddruk

In de placebogecontroleerde fase 3-studies bij patiënten met T2DM resulteerde behandeling met tirzepatide in een gemiddelde verlaging van de systolische en diastolische bloeddruk van respectievelijk 6 tot 9 mmHg



en 3 tot 4 mmHg. Er was een gemiddelde afname van de systolische en diastolische bloeddruk van elk 2 mmHg bij met placebo behandelde patiënten.

In het 72 weken durende placebogecontroleerde fase 3-studie bij patiënten met obesitas of overgewicht zonder T2DM resulteerde de behandeling met tirzepatide in een gemiddelde verlaging van de systolische en diastolische bloeddruk met respectievelijk 7 tot 8 mmHg en 5 tot 6 mmHg. Er was een gemiddelde verlaging van de systolische en diastolische bloeddruk van elk 1 mmHg bij met placebo behandelde patiënten.

#### Overige informatie

##### Nuchter serumglucose

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

##### Postprandiale glucose

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

##### Triglyceriden

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

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

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

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

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

##### Speciale populaties

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

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

## Pediatrische patiënten

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

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

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

#### Absorptie

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

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

De absolute biologische beschikbaarheid van subcutaan tirzepatide was 80%.

#### Distributie

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

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

#### Biotransformatie

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

#### Eliminatie

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

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

#### Speciale patiëntengroepen

##### Leeftijd, geslacht, ras, etniciteit, lichaamsgewicht

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

##### Nierfunctiestoornis

Nierfunctiestoornis heeft geen invloed op de PK van tirzepatide. De PK van tirzepatide na een enkelvoudige dosis van 5 mg werd geëvalueerd bij patiënten met verschillende gradaties van nierfunctiestoornis (licht, matig, ernstig, ESRD) en vergeleken met proefpersonen met een normale nierfunctie en er werden geen

klinisch relevante verschillen waargenomen. Dit werd ook aangetoond voor patiënten met zowel diabetes mellitus type 2 als nierfunctiestoornis op basis van gegevens uit klinische studies.

### Leverfunctiestoornis

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

### Pediatrische populatie

Tirzepatide is niet onderzocht bij pediatriese patiënten.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Voorgevulde pen, eenmalige dosis; injectieflacon, eenmalige dosis

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

#### Voorgevulde pen (KwikPen), meerdere doses

Dinatriumwaterstoffosfaatheptahydraat (E339)  
Benzylalcohol (E1519)  
Glycerol

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

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

## 6.3 Houdbaarheid

### Voorgevulde pen, eenmalige dosis; injectieflacon, eenmalige dosis

*Voor gebruik*  
2 jaar

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

### Voorgevulde pen (KwikPen), meerdere doses

*Voor gebruik*  
2 jaar

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

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

### Voorgevulde pen, eenmalige dosis; injectieflacon, eenmalige dosis

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### Voorgevulde pen (KwikPen), meerdere doses

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

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

### Voorgevulde pen, eenmalige dosis

Glazen injectiespuit behuisd in een voorgevulde wegwerpen.

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

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

### Injectieflacon, eenmalige dosis

Helder glazen injectieflacon met een verzegelde stop.

Elke injectieflacon bevat 0,5 ml oplossing.

Verpakkingsgrootten van 1 injectieflacon, 4 injectieflacons, 12 injectieflacons, multiverpakking met 4

(4 verpakkingen van 1) injectieflacons of multiverpakking met 12 (12 verpakkingen van 1) injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Voorgevulde pen (KwikPen), meerdere doses

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

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

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

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

### Instructies voor het gebruik

Bekijk Mounjaro goed vóór gebruik en gooi de pen weg wanneer er deeltjes of een verkleuring zichtbaar zijn.

Mounjaro mag niet worden gebruikt als het bevroren is geweest.

#### *Voorgevulde pen, eenmalige dosis*

De voorgevulde pen is alleen voor eenmalig gebruik.

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

#### *Injectieflacon, eenmalige dosis*

De injectieflacon is alleen voor eenmalig gebruik.

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

#### *Voorgevulde pen (KwikPen), meerdere doses*

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

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

### Verwijdering

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

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

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

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

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

EU/1/22/1685/051  
EU/1/22/1685/052  
EU/1/22/1685/053  
EU/1/22/1685/054  
EU/1/22/1685/055  
EU/1/22/1685/056  
EU/1/22/1685/057  
EU/1/22/1685/058  
EU/1/22/1685/059  
EU/1/22/1685/060

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 september 2022

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

19 april 2024

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