Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

PrMOUNJARO®

tirzépatide injectable

Solution, 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 et 15 mg/0,5 mL, dans un stylo-injecteur prérempli à dose unique pour injection sous-cutanée

Solution, 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 et 15 mg/0,5 mL, dans une fiole à dose unique pour injection sous-cutanée

PrMOUNJARO® KwikPen®

tirzépatide injectable

Solution, 2,5 mg/0,6 mL, 5 mg/0,6 mL, 7,5 mg/0,6 mL, 10 mg/0,6 mL, 12,5 mg/0,6 mL et 15 mg/0,6 mL, dans un stylo-injecteur prérempli à doses multiples pour injection sous-cutanée

Agoniste des récepteurs du polypeptide insulinotrope dépendant du glucose (GIP) et du peptide-1 apparenté au glucagon (GLP-1)

Antihyperglycémiant

Eli Lilly Canada Inc.
Exchange Tower
130, rue King Ouest, bureau 900
C.P. 73
Toronto (Ontario) M5X 1B1
1-888-545-5972
www.lilly.ca

Date d'approbation :

2026-11-17

Numéro de contrôle : 304025

MOUNJARO® et MOUNJARO® KwikPen® sont des marques déposées détenues ou utilisées sous licence par Eli Lilly and Company, ses filiales ou ses sociétés affiliées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

1 Indications	2026-11
1 Indications, 1.1 Pédiatrie	2026-06
2 Contre-indications	2026-04
4 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2026-11
4 Posologie et administration, 4.4 Administration	2026-06
7 Mises en garde et précautions, Cancérogenèse et génotoxicité	2026-11
7 Mises en garde et précautions, Fonction visuelle	2026-11
7 Mises en garde et précautions, 7.1.2 Allaitement	2026-04
7 Mises en garde et précautions, 7.1.3 Enfants et adolescents	2026-06
7 Mises en garde et précautions, 7.1.4 Personnes âgées	2026-11
7 Mises en garde et précautions, 7.1.6 Insuffisance rénale	2026-11

Table des matières

Certaines sections (tel qu'indiqué dans la section 2.1 de la ligne directrice des monographies de produit) ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la préparation de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas énumérées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2
Table des matières 2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 5
1 Indications 5
1.1 Pédiatrie 5
1.2 Gériatrie 5
2 Contre-indications 6
3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes 6
4 Posologie et administration 6
4.1 Considérations posologiques 6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 7
4.4 Administration 7
4.5 Dose oubliée 8
5 Surdose 8
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 8
7 Mises en garde et précautions 9
Généralités 9
Cancérogenèse et génotoxicité 9

Appareil cardiovasculaire....10
Conduite et utilisation de machines....10
Système endocrinien et métabolisme....10
Appareil digestif....11
Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique....11
Système immunitaire....12
Surveillance et examens de laboratoire....12
Fonction visuelle....12
Considérations périopératoires....13
Fonction psychiatrique....13
Fonction rénale....13
Santé reproductive....13
7.1 Populations particulières....14
7.1.1 Grossesse....14
7.1.2 Allaitement....14
7.1.3 Enfants et adolescents....14
7.1.4 Personnes âgées....14
7.1.5 Insuffisance hépatique....15
7.1.6 Insuffisance rénale....15
8 Effets indésirables....15
8.1 Aperçu des effets indésirables....15
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques....15
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents....19
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques....20
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives....21
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation....21
9 Interactions médicamenteuses....22
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses....22
9.4 Interactions médicament-médicament....22
9.5 Interactions médicament-aliment....23
9.6 Interactions médicament-plante médicinale....23
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire....24
10 Pharmacologie clinique....24
10.1 Mode d'action....24
10.2 Pharmacodynamie....24
10.3 Pharmacocinétique....26
10.4 Immunogénicité....27
11 Conservation, stabilité et mise au rebut....28
12 Instructions particulières de manipulation du produit....29

Partie 2 : Renseignements scientifiques 30
13 Renseignements pharmaceutiques 30
14 Études cliniques 31
14.1 Études cliniques par indication 31
14.2 Études de biodisponibilité comparatives 47
15 Microbiologie 48
16 Toxicologie non clinique 48
Renseignements destinés aux patient·e·s 50

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

MOUNJARO (tirzépatide injectable) est indiqué comme traitement hebdomadaire d'appoint à un régime alimentaire et à de l'exercice physique pour améliorer la maîtrise glycémique chez :

- les adultes atteints de diabète de type 2.
  - En **monothérapie** lorsque la metformine ne convient pas en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance.
  - En **association avec** :
    - la metformine ou
    - la metformine et une sulfonylurée (voir 4.1 Considérations posologiques et 7 Mises en garde et précautions) ou
    - la metformine et un inhibiteur du cotransporteur rénal sodium-glucose de type 2 (iSGLT-2) ou
    - une insuline basale, avec ou sans metformine (voir 4.1 Considérations posologiques et 7 Mises en garde et précautions).
- les enfants de 10 à moins de 18 ans atteints de diabète de type 2, **en association avec** :
  - la metformine ou
  - une insuline basale, avec ou sans metformine.

MOUNJARO est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel ou accident vasculaire cérébral non mortel) chez les adultes atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire établie.

Limites d'utilisation

MOUNJARO ne remplace pas l'insuline.

MOUNJARO ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 (autrefois appelé diabète insulinodépendant).

MOUNJARO ne doit pas être utilisé pour traiter l'acidocétose diabétique.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (≥ 10 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de MOUNJARO en association avec la metformine et/ou une insuline basale comme traitement d'appoint à un régime alimentaire et à de l'exercice physique chez les enfants de 10 ans et plus atteints de diabète de type 2 ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation chez les enfants de 10 à moins de 18 ans.

Pédiatrie (< 10 ans) : L'innocuité et l'efficacité de MOUNJARO n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 10 ans. MOUNJARO n'est pas indiqué pour une utilisation chez les enfants de ce groupe d'âge.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : Lors des études cliniques, aucune différence quant à l'innocuité et à l'efficacité n'a dans l'ensemble été observée entre les patients de 65 ans et plus et les patients

plus jeunes (voir 4 Posologie et administration, 7.1.4 Personnes âgées et 10.3 Pharmacocinétique).

2 Contre-indications

MOUNJARO est contre-indiqué :

- chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal (notamment à l'alcool benzylique en cas d'utilisation de MOUNJARO KwikPen) ou composant du contenant (voir 7 Mises en garde et précautions). Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement;
- chez les patients qui présentent des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde (CMT) ou atteints d'un syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2) [voir 7 Mises en garde et précautions];
- chez les patientes enceintes (voir 7.1.1 Grossesse).

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

RISQUE DE TUMEURS DES CELLULES C DE LA THYROÏDE

- L'exposition au tirzépatide à des doses cliniquement pertinentes cause des tumeurs des cellules C de la thyroïde (adénomes et carcinomes), dont l'apparition est liée à la dose et à la durée du traitement, chez les rats mâles et femelles (voir 16 Toxicologie non clinique). On ignore si MOUNJARO cause des tumeurs des cellules C de la thyroïde chez l'humain, notamment le CMT. La pertinence de ces résultats liés au risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde attribuable au tirzépatide chez les rongeurs n'a pas été établie pour l'humain (voir 7 Mises en garde et précautions).
- MOUNJARO est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de CMT et chez les patients atteints d'un NEM2. On ignore si la surveillance du taux de calcitonine sérique ou la surveillance échographique de la thyroïde permettra de réduire le risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde chez l'humain. Les patients devraient être conseillés au sujet du risque de tumeurs de la thyroïde et renseignés sur les symptômes (voir 2 Contre-indications, 7 Mises en garde et précautions, 8 Effets indésirables et 16 Toxicologie non clinique).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

Un risque accru d'hypoglycémie a été observé lors de l'administration concomitante de MOUNJARO et d'une sulfonylurée ou d'insuline basale. Pour diminuer le risque d'hypoglycémie, une réduction de la dose du sécrétagogue de l'insuline et/ou de l'insuline doit être envisagée lorsque MOUNJARO est ajouté à l'un ou l'autre de ces traitements déjà en cours. Dans les études cliniques, au moment d'instaurer le traitement avec MOUNJARO, l'insuline prandiale (bolus) du patient a été interrompue et les sulfonylurées ont été réduites d'au moins 50 % ou arrêtées. Chez les patients ayant au départ un taux d'HbA_{1c} ≤ 8 %, la dose d'insuline basale a été réduite d'au moins 20 % (voir 7 Mises en garde et précautions, 8 Effets indésirables et 14 Études cliniques).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- La dose de départ recommandée pour MOUNJARO est de 2,5 mg administrés par voie sous-cutanée, une seule fois par semaine. Il convient d'administrer la dose de 2,5 mg uniquement pour instaurer le traitement et non pas dans le but de procurer une maîtrise glycémique. Quatre semaines après l'instauration du traitement, cette dose est augmentée à 5 mg administrés par voie sous-cutanée une fois par semaine.
- Dans le cas des patients dont la glycémie doit faire l'objet d'une maîtrise accrue, augmenter la dose par paliers de 2,5 mg après au moins 4 semaines à la dose en cours d'utilisation.
- La dose maximale chez les adultes est de 15 mg administrés par voie sous-cutanée une fois par semaine.
- Il convient d'administrer MOUNJARO à la dose recommandée de 15 mg (ou à la dose maximale tolérée) pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires majeurs.
- La dose maximale chez les enfants de 10 à moins de 18 ans est de 10 mg administrés par voie sous-cutanée une fois par semaine. Dans le cas de patients pesant 60 kg ou moins, la prudence s'impose lorsque la dose administrée dépasse les 5 mg, puisqu'il manque de donnée sur l'innocuité et que l'exposition devrait dépasser celle associée à la posologie destinée aux adultes (voir 10.3 Pharmacocinétique, Enfants et adolescents).
- Insuffisance rénale : Aucune modification de la dose n'est requise chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir 10.3 Pharmacocinétique).
- Insuffisance hépatique : Aucune modification de la dose n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir 10.3 Pharmacocinétique).
- Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucune modification de la dose n'est requise chez les patients de plus de 65 ans (voir 7.1.4 Personnes âgées et 10.3 Pharmacocinétique).
- Enfants (< 10 ans) : L'innocuité et l'efficacité de MOUNJARO n'ont pas été étudiées chez les patients de moins de 10 ans. MOUNJARO n'est pas indiqué pour le traitement des enfants appartenant à ce groupe d'âge (voir 7.1.3 Enfants et adolescents).

4.4 Administration

- Avant d'instaurer le traitement par MOUNJARO, enseigner aux patients ou aux aidants la bonne technique d'injection. Conseiller aux patients ou aux aidants de lire attentivement le « Mode d'emploi », inclus avec le dépliant « Renseignements destinés aux patient·e·s », avant l'administration du médicament.
- MOUNJARO peut être administré par le patient lui-même ou par une autre personne si le professionnel de la santé estime que cette façon de faire est acceptable.
- Il faut indiquer aux patients qui utilisent la fiole à dose unique qu'ils doivent utiliser une seringue munie d'une aiguille pour injection sous-cutanée (par exemple, une seringue à tuberculine ou à insuline munie d'une aiguille d'un calibre de 28 à 31 d'une longueur supérieure à 2,1 mm et capable de mesurer une dose d'un volume de 0,5 mL).
- Administrer MOUNJARO une fois par semaine, à n'importe quel moment de la journée, pendant un repas ou non. MOUNJARO ne doit pas être administré quotidiennement.
- MOUNJARO doit être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen ou dans la cuisse. Une autre personne doit procéder à l'injection si elle est faite dans la partie supérieure arrière du bras. Changer de point d'injection à chaque dose.

- Examiner visuellement la solution MOUNJARO avant de l'utiliser. Elle doit être limpide, incolore ou jaunâtre. Ne pas l'utiliser si elle contient des particules ou si elle est décolorée.
- Lorsque MOUNJARO est administré en concomitance avec de l'insuline, il convient d'injecter les deux produits séparément et de ne jamais les mélanger dans une même seringue. Il est possible d'injecter MOUNJARO en plus de l'insuline dans une même région du corps, mais les points d'injection ne doivent pas être près l'un de l'autre.
- MOUNJARO ne doit pas être administré par voie intramusculaire ou intraveineuse.
- Les patients qui utilisent le stylo-injecteur prérempli à dose unique ou la fiole à dose unique ont besoin de 4 stylos-injecteurs ou fioles par mois.
- Les patients qui utilisent le stylo-injecteur prérempli à doses multiples (MOUNJARO KwikPen) ont besoin de 1 stylo MOUNJARO KwikPen par mois, étant donné qu'un stylo permet d'administrer 4 doses de tirzépatide à la même concentration.

4.5 Dose oubliée

Lorsqu'un patient oublie une dose, il doit être avisé de s'administrer cette dose dès qu'il se rend compte de son oubli, pourvu qu'il ne se soit pas écoulé plus de 4 jours (96 heures) depuis la dose oubliée. Si plus de 4 jours se sont écoulés, le patient doit sauter la dose omise et s'administrer la dose suivante conformément à l'horaire d'injection habituel. Dans chaque cas, le patient peut reprendre le schéma posologique hebdomadaire habituel.

Modification du schéma posologique hebdomadaire

Le jour où la dose hebdomadaire est prévue peut au besoin être changé, à condition que l'intervalle entre deux doses soit d'au moins 3 jours (72 heures).

5 Surdose

Les symptômes possibles d'une surdose pourraient être de nature gastro-intestinale (p. ex., des nausées). En cas de surdose, un traitement de soutien approprié (prévoyant une surveillance fréquente de la glycémie) doit être instauré en fonction des signes et symptômes cliniques du patient. Il pourrait être nécessaire de prolonger la période d'observation et de traitement de ces symptômes, compte tenu de la longue demi-vie de MOUNJARO.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

MOUNJARO est une solution limpide, incolore à jaunâtre, exempte de particules. Le Tableau 1 répertorie les formes posologiques, les teneurs, la composition et le conditionnement pour chaque présentation.

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée	Solution stérile de tirzépatide pour injection dans un stylo-injecteur prérempli à dose unique et dans une fiole à dose unique 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	Chlorure de sodium, eau pour injection, phosphate dibasique de sodium heptahydraté, solution d'acide chlorhydrique, solution d'hydroxyde de sodium (solution sans agent de conservation)
Sous-cutanée	Solution stérile de tirzépatide pour injection dans un stylo-injecteur prérempli à doses multiples (MOUNJARO KwikPen) 4 doses de 2,5 mg/0,6 mL (10 mg dans 2,4 mL) 4 doses de 5 mg/0,6 mL (20 mg dans 2,4 mL) 4 doses de 7,5 mg/0,6 mL (30 mg dans 2,4 mL) 4 doses de 10 mg/0,6 mL (40 mg dans 2,4 mL) 4 doses de 12,5 mg/0,6 mL (50 mg dans 2,4 mL) 4 doses de 15 mg/0,6 mL (60 mg dans 2,4 mL)	Alcool benzylique (agent de conservation), chlorure de sodium, eau pour injection, glycérine, phénol (agent de conservation), phosphate dibasique de sodium heptahydraté, solution d'acide chlorhydrique, solution d'hydroxyde de sodium

MOUNJARO est conditionné dans un emballage en carton et est offert en paquets de 4 stylos-injecteurs préremplis à dose unique ou en fioles individuelles à dose unique.

MOUNJARO KwikPen est conditionné dans un emballage en carton et est offert en stylos-injecteurs préremplis individuels à doses multiples.

7 Mises en garde et précautions

Voir la section 3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes.

Généralités

MOUNJARO KwikPen contient 5,4 mg d'alcool benzylique par dose de 0,6 mL. Les patients qui présentent une insuffisance hépatique ou rénale doivent être informés du risque d'acidose métabolique due à l'accumulation d'alcool benzylique au fil du temps. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques (voir 2 Contre-indications).

Cancérogenèse et génotoxicité

Risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde

Le tirzépatide a causé une augmentation de la fréquence des tumeurs des cellules C de la thyroïde, proportionnelle à la dose et liée à la durée du traitement (adénomes et carcinomes) chez des rats mâles et femelles exposés à des concentrations plasmatiques pertinentes sur le plan clinique dans le cadre d'une étude de 2 ans (voir 16 Toxicologie non clinique). Les agonistes des récepteurs du GLP-1 sont connus pour causer des tumeurs des cellules C de la thyroïde chez les rongeurs.

Deux (2) cas de CMT ont été rapportés chez des patients de l'étude SURPASS-CVOT, les diagnostics ayant été posés 18 et 36 mois après le début du traitement par MOUNJARO. Ces deux cas ont d'abord été mis en évidence par une hausse de la calcitonine sanguine, conformément au protocole de dépistage instauré dans l'étude SURPASS-CVOT. Dans les deux cas, le carcinome était associé à un nodule thyroïdien < 1 cm (stade précoce du CMT). L'existence d'un lien de causalité n'a pu être confirmée ni écartée. Des cas de CMT chez des patients traités par MOUNJARO ont été signalés durant la phase de pharmacovigilance; les données dont on dispose sont toutefois insuffisantes pour nous permettre d'établir ou d'exclure tout lien de causalité.

MOUNJARO est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de CMT ou chez les patients atteints d'un NEM2. Il convient de conseiller les patients au sujet du risque de CMT associé à l'utilisation de MOUNJARO et de les renseigner sur les symptômes d'une tumeur de la thyroïde (p. ex., masse dans le cou, dysphagie, dyspnée ou enrouement persistant).

On ignore si la surveillance par calcitonine sérique ou par échographie thyroïdienne atténuera le risque potentiel de CMT. Une telle surveillance pourrait augmenter le risque de procédures inutiles, en raison de la faible spécificité du test de calcitonine sérique et d'une fréquence initiale élevée des maladies thyroïdiennes. Bien que l'utilité d'un dépistage systématique par dosage de la calcitonine sérique ne soit pas établie chez les patients traités par MOUNJARO, si celle-ci est mesurée et qu'elle s'avère élevée, le patient doit être orienté vers un endocrinologue pour une évaluation plus poussée. De même, les patients chez qui on observe des nodules thyroïdiens au cours d'un examen physique ou d'un examen par imagerie du cou effectué pour d'autres raisons doivent être orientés vers un endocrinologue pour une évaluation plus poussée.

Appareil cardiovasculaire

Augmentation de la fréquence cardiaque

MOUNJARO accélère la fréquence cardiaque. La prudence s'impose donc chez les patients atteints de maladies cardiaques susceptibles d'être aggravées par une augmentation de la fréquence cardiaque (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

Insuffisance cardiaque

L'expérience avec MOUNJARO chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive de classe IV, d'après la classification de la New York Heart Association (NYHA), est limitée.

Conduite et utilisation de machines

Aucune étude n'a évalué les effets du médicament sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine. Les patients qui prennent MOUNJARO en association avec une sulfonylurée ou de l'insuline doivent être informés des précautions à prendre pour éviter une hypoglycémie s'ils doivent conduire un véhicule ou utiliser des machines.

Système endocrinien et métabolisme

Hypoglycémie attribuable à l'utilisation concomitante de sécrétagogues de l'insuline ou d'insuline

Les patients recevant MOUNJARO en association avec un sécrétagogue de l'insuline (p. ex., une sulfonylurée) ou de l'insuline peuvent être exposés à un risque accru d'hypoglycémie. Le risque d'hypoglycémie peut être abaissé en réduisant la dose du sécrétagogue de l'insuline et/ou de l'insuline basale, et en cessant l'insuline prandiale (voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques et 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses).

Autres incrétines

L'utilisation de MOUNJARO en association avec d'autres incrétines (p. ex., un agoniste des récepteurs du GLP-1 ou des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 [DPP-4]) n'a pas été étudiée, et MOUNJARO ne doit pas être utilisé en association avec ces médicaments. On ignore si l'utilisation concomitante de médicaments qui agissent en empruntant des voies similaires a une incidence sur l'efficacité et l'innocuité de MOUNJARO.

Appareil digestif

L'utilisation de MOUNJARO a été associée à des effets gastro-intestinaux indésirables, parfois graves (voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques). MOUNJARO n'a pas été étudié chez les patients présentant une maladie gastro-intestinale grave (p. ex., gastroparésie grave) et doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients. Des événements liés à un trouble de la vidange gastrique, y compris une gastroparésie sévère, ont été signalés. Il faut surveiller l'état de ces patients et envisager une modification de la dose ou l'arrêt du traitement chez ceux qui présentent des symptômes gastro-intestinaux graves pendant le traitement.

Malnutrition

Des cas de malnutrition, y compris des cas sévères, graves et mortels, ont été signalés chez des patients recevant MOUNJARO. Il faut envisager d'offrir des conseils en matière de nutrition ainsi qu'une supplémentation alimentaire aux patients qui reçoivent MOUNJARO. L'interruption du traitement doit être envisagée dans les cas sévères ou persistants de malnutrition.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Maladie aiguë de la vésicule biliaire

Des cas de maladies aiguës de la vésicule biliaire, comme la cholélithiase ou la cholécystite, ont été signalés dans les essais cliniques sur les agonistes des récepteurs du GLP-1 et depuis la commercialisation du produit.

Dans le cadre des études contrôlées par placebo portant sur MOUNJARO, des cas de maladies aiguës de la vésicule biliaire (cholécystite aiguë, colique hépatique et cholécystectomie) ont été rapportés chez 0,6 % des patients ayant reçu MOUNJARO et chez 0 % de ceux ayant reçu le placebo.

Si l'on soupçonne la présence d'une cholélithiase il faut procéder à des études diagnostiques de la vésicule biliaire ainsi qu'à un suivi clinique approprié.

Pancréatite aiguë

Des pancréatites aiguës ont été observées chez des patients traités par des agonistes des récepteurs du GLP-1. Dans les études cliniques d'homologation ayant porté sur le diabète de type 2, 14 cas de pancréatite aiguë ont été confirmés par adjudication chez 13 (0,2 %) patients traités avec MOUNJARO (0,23 patient par 100 années d'exposition) par rapport à 3 cas chez 3 (0,1 %) patients traités avec un comparateur (0,11 patient par 100 années d'exposition).

Une fois le traitement par MOUNJARO instauré, il importe de surveiller attentivement les patients pour détecter tout signe ou symptôme d'une pancréatite. Il faut informer les patients des symptômes caractéristiques d'une pancréatite aiguë. En soi, des taux d'enzymes pancréatiques élevés, en l'absence de tout autre signe ou symptôme de pancréatite aiguë, ne permettent pas de prédire la survenue de cette affection. En cas de pancréatite soupçonnée, l'interruption de MOUNJARO et une prise en charge appropriée sont recommandées; si la pancréatite est confirmée, MOUNJARO ne doit pas être réinstauré. Comme MOUNJARO n'a

pas été évalué chez les patients ayant des antécédents de pancréatite, il doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées dans le cadre d'études cliniques portant sur MOUNJARO. Des rapports de pharmacovigilance ont fait état de réactions d'hypersensibilité graves (réactions anaphylactiques et œdème de Quincke) chez des patients traités par MOUNJARO. En présence de signes ou de symptômes de réactions d'hypersensibilité, il convient de cesser l'administration de MOUNJARO, d'instaurer promptement un traitement conformément à la norme de soins et de surveiller le patient jusqu'à la disparition complète des signes et des symptômes. Ne pas utiliser MOUNJARO chez les patients ayant déjà présenté une hypersensibilité au tirzépatide ou à l'un des excipients contenus dans le médicament (voir 2 Contre-indications).

Des cas d'anaphylaxie et d'œdème de Quincke liés à la prise d'agonistes des récepteurs du GLP-1 ont été rapportés. MOUNJARO doit être administré avec prudence chez les patients ayant présenté un œdème de Quincke ou une réaction anaphylactique attribuable à un agoniste des récepteurs du GLP-1, car on ignore si ces patients seront prédisposés à de telles réactions s'ils prennent MOUNJARO.

Surveillance et examens de laboratoire

Une autosurveillance régulière de la glycémie n'est pas nécessaire pour modifier la dose de MOUNJARO. Cependant, chez les patients qui prennent une sulfonylurée et/ou de l'insuline, l'instauration ou l'augmentation de la dose de MOUNJARO peut nécessiter une autosurveillance accrue de la glycémie pour réduire le risque d'hypoglycémie.

Les patients doivent être informés que la réaction à tout traitement contre le diabète doit être surveillée par des mesures périodiques du taux d'HbA_{1c}, de façon à ce que, s'il y a lieu, ces taux puissent être réduits jusqu'à des valeurs normales. Le taux d'HbA_{1c} est particulièrement utile pour évaluer la maîtrise glycémique à long terme.

Fonction visuelle

Aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique

Une aggravation temporaire de la rétinopathie diabétique a été signalée lors d'une amélioration rapide de la maîtrise glycémique. Dans une sous-étude de SURPASS-CVOT portant sur la RD (rétinopathie diabétique), le traitement par MOUNJARO n'a pas été associé à un risque d'aggravation de cette maladie préexistante par rapport au dulaglutide. Il faut surveiller de près l'évolution de la rétinopathie diabétique chez les patients qui ont des antécédents de rétinopathie diabétique ou d'œdème maculaire; ces patients doivent ensuite être traités conformément aux lignes directrices cliniques.

Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIA-NA)

Des cas de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIA-NA) ont été signalés chez des patients traités par des produits contenant un agoniste du récepteur du GLP-1. Aucun intervalle de temps n'a été établi avant l'apparition d'une NOIA-NA après l'instauration du traitement. Les patients qui signalent présenter une perte soudaine de la vision (y compris une perte partielle) doivent être orientés de toute urgence vers un spécialiste habilité à effectuer

un examen ophtalmologique, et le traitement par le tirzépatide doit être interrompu si une NOIA-NA est confirmée.

Considérations périopératoires

Aspiration pendant l'anesthésie générale ou la sédation profonde

MOUNJARO retarde la vidange gastrique. Des cas de pneumonie par aspiration ont été signalés chez des patients traités par des agonistes des récepteurs du GLP-1 à action prolongée et soumis à une anesthésie générale ou à une sédation profonde. Avant de procéder à ces interventions, et afin d'assurer une prise en charge sécuritaire, il convient de soupeser les bienfaits et les risques associés au traitement par MOUNJARO et de les signaler aux patients.

Fonction psychiatrique

Idées et comportements suicidaires

Il faut surveiller l'apparition ou l'aggravation d'une dépression, d'idées ou de comportements suicidaires ou de tout changement inhabituel de l'humeur ou du comportement chez les patients traités par MOUNJARO. Il faut considérer les bienfaits et les risques au cas par cas avant d'entreprendre ou de poursuivre le traitement chez des patients ayant des pensées ou des comportements suicidaires, ou chez ceux ayant des antécédents de tentatives de suicide.

Fonction rénale

Atteinte rénale aiguë

MOUNJARO a été associé à des effets indésirables gastro-intestinaux, entre autres, des nausées, des vomissements et la diarrhée (voir 8 Effets indésirables). Ces effets peuvent mener à une déshydratation et à une éventuelle détérioration de la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale aiguë.

Chez les patients traités avec un agoniste des récepteurs du GLP-1, des rapports de pharmacovigilance font état de cas de lésion rénale aiguë et d'aggravation d'une insuffisance rénale chronique nécessitant parfois une hémodialyse. Certains de ces effets ont été signalés chez des patients qui ne présentaient aucune maladie rénale sous-jacente connue. La plupart des effets signalés ont été constatés chez des patients ayant souffert de nausées, de vomissements, de diarrhée ou de déshydratation. Au moment d'entreprendre un traitement avec MOUNJARO ou de passer au palier de dose suivant, il importe de surveiller la fonction rénale des patients qui signalent des réactions gastro-intestinales graves.

Santé reproductive

On doit recommander aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception tout au long du traitement avec le tirzépatide. L'utilisation de MOUNJARO est contre-indiquée pendant la grossesse (voir 2 Contre-indications, 7.1.1 Grossesse et 16 Toxicologie non clinique).

Il faut conseiller aux patientes utilisant des contraceptifs hormonaux oraux de passer à une méthode contraceptive non orale ou d'ajouter une méthode de contraception barrière pendant 4 semaines après le début du traitement et pendant 4 semaines après chaque augmentation de dose de MOUNJARO (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Aucune étude clinique n'a été menée pendant la grossesse. Cependant, des rapports d'études menées chez des animaux, en l'occurrence le rat et le lapin, font état d'une toxicité pour la reproduction et le développement, notamment des effets nocifs sur le développement du fœtus et d'une perte de poids maternelle (voir 16 Toxicologie non clinique). L'exposition pendant la grossesse dans le cadre d'études cliniques est rare et se limite à quelques cas individuels.

L'utilisation de MOUNJARO est contre-indiquée pendant la grossesse (voir 2 Contre-indications). Si une patiente souhaite devenir enceinte, le traitement avec MOUNJARO doit être interrompu au moins un mois avant la planification de la grossesse en raison de la demi-vie prolongée de MOUNJARO.

7.1.2 Allaitement

Dans le cadre d'une étude clinique portant sur l'allaitement durant laquelle une dose unique de 5 mg a été administrée, la concentration de tirzépatide dans le lait maternel s'est révélée soit indétectable (limite de détection dans le lait maternel : 4 ng/mL), soit très faible par rapport à la dose administrée à la mère et aux concentrations plasmatiques maternelles (voir 10.3 Pharmacocinétique). On ne dispose d'aucune donnée quant aux effets du tirzépatide sur l'enfant nourri au sein ni sur la production de lait. Les effets bénéfiques de l'allaitement sur la croissance et la santé de l'enfant doivent être pris en compte parallèlement à la nécessité clinique de traiter la mère par MOUNJARO ainsi qu'aux effets nuisibles potentiels découlant du traitement par MOUNJARO ou de l'affection sous-jacente de la mère chez l'enfant nourri au sein.

7.1.3 Enfants et adolescents

MOUNJARO peut être utilisé en association avec la metformine et/ou une insuline basale comme traitement d'appoint à un régime alimentaire et à de l'exercice physique chez les enfants et les adolescents de 10 à moins de 18 ans atteints de diabète de type 2.

L'innocuité et l'efficacité de MOUNJARO n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 10 ans ou pesant moins de 50 kg. MOUNJARO n'est pas indiqué pour une utilisation chez les patients de ce groupe d'âge.

7.1.4 Personnes âgées

Aucune modification de la dose n'est requise chez les patients de plus de 65 ans (voir 10.3 Pharmacocinétique).

Au départ, dans les études cliniques d'homologation sur le diabète de type 2, parmi les patients traités avec MOUNJARO, 1 539 (30,1 %) avaient au moins 65 ans, et 212 autres (4,1 %), au moins 75 ans.

Dans le cadre d'une étude sur les effets cardiovasculaires, parmi les patients traités avec MOUNJARO, 3 327 (50,5 %) avaient au moins 65 ans, et 705 autres (10,7 %), au moins 75 ans au départ.

Dans l'ensemble, une innocuité et une efficacité similaires ont été observées entre ces patients et les patients plus jeunes, mais sans pouvoir exclure une sensibilité accrue chez certaines personnes âgées.

7.1.5 Insuffisance hépatique

Dans une étude de pharmacologie clinique menée auprès de sujets adultes présentant divers degrés d'insuffisance hépatique, aucune modification des paramètres pharmacocinétiques du tirzépatide n'a été observée (voir 10.3 Pharmacocinétique). L'expérience clinique chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère, modérée ou grave est limitée.
Par conséquent, MOUNJARO doit être utilisé avec prudence chez ces populations de patients.

7.1.6 Insuffisance rénale

Dans les études cliniques d'homologation sur le diabète de type 2, 2 140 (39,5 %) patients traités avec MOUNJARO présentaient une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] ≥ 60, mais < 90 mL/min/1,73 m^2), 393 (7,3 %), une insuffisance rénale modérée (DFGe ≥ 30, mais < 60 mL/min/1,73 m^2), et 12 (0,2 %) autres, une insuffisance rénale grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m^2), au départ.

Dans le cadre de l'étude SURPASS-CVOT sur les effets cardiovasculaires, 2 612 (40,2 %) patients traités avec MOUNJARO présentaient une insuffisance rénale légère (DFGe ≥ 60, mais < 90 mL/min/1,73 m^2) et 1 516 (23,4 %), une insuffisance rénale modérée (DFGe ≥ 30, mais < 60 mL/min/1,73 m^2) ou grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m^2), au départ.

MOUNJARO n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale, étant donné l'expérience clinique très limitée dans cette population (voir 10.3 Pharmacocinétique).

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés au cours des essais cliniques d'homologation sur le diabète de type 2 étaient les troubles gastro-intestinaux, y compris les nausées, la diarrhée et les vomissements. En général, ces effets étaient d'intensité légère ou modérée. Les effets indésirables de nature gastro-intestinale (4,2 %) ont été les raisons les plus fréquentes de l'abandon du traitement (voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques). Les effets indésirables graves sont décrits ci-dessous ou ailleurs dans la monographie du produit (voir 7 Mises en garde et précautions) :

- Risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde;
- Effets indésirables gastro-intestinaux;
- Pancréatite aiguë;
- Aggravation transitoire d'une rétinopathie diabétique;
- Réactions d'hypersensibilité;
- Utilisation concomitante de médicaments connus pour provoquer l'hypoglycémie;
- Atteinte rénale aiguë;
- Idées et comportements suicidaires;
- Aspiration pendant l'anesthésie générale ou la sédation profonde;
- Malnutrition.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la

fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

Étude cliniques d'homologation sur le diabète de type 2

Toutes les études de phase III menées chez l'adulte ont évalué MOUNJARO dosé à 5 mg, 10 mg et 15 mg.

Regroupement d'études contrôlées par placebo

Les données d'études contrôlées par placebo présentées dans le Tableau 2 sont tirées de deux études (1 étude évaluant MOUNJARO administré en monothérapie et 1 autre évaluant l'association avec une insuline basale, avec ou sans metformine) chez des patients atteints de diabète de type 2 (voir 14 Études cliniques). Ces données reflètent l'exposition de 718 patients à MOUNJARO pendant une durée moyenne de 36,6 semaines.

Regroupement d'études de phase III contrôlées par placebo ou par comparateur actif

Les données de MOUNJARO pour toutes les études de phase III présentées au Tableau 2 sont issues de l'ensemble des patients atteints de diabète de type 2 ayant participé à 7 études de phase III contrôlées par placebo ou par comparateur actif sur la maîtrise glycémique (voir 14 Études cliniques) visant à évaluer MOUNJARO utilisé en monothérapie ou comme traitement d'appoint à des hypoglycémiants oraux ou à l'insuline. Cet ensemble regroupait 5 119 patients atteints de diabète de type 2 traités avec MOUNJARO pendant une durée moyenne de 48,1 semaines.

Effets indésirables courants

Le Tableau 2 montre les effets indésirables courants, à l'exclusion de l'hypoglycémie (montrée au Tableau 3), associés à l'utilisation de MOUNJARO dans l'ensemble des études contrôlées par placebo et celui des études de phase III contrôlées par placebo ou par agent actif menées chez l'adulte. Ces effets indésirables, plus fréquents avec MOUNJARO qu'avec le placebo, sont survenus chez au moins 1 % des patients traités avec MOUNJARO.

Tableau 2 – Effets indésirables rapportés dans les études de phase III chez ≥ 1 % des adultes atteints de diabète de type 2 traités avec MOUNJARO

Effet indésirable	Études contrôlées par placebo				Toutes les études de phase III		
	MOUNJARO 5 mg N = 237 n (%)	MOUNJARO 10 mg N = 240 n (%)	MOUNJARO 15 mg N = 241 n (%)	Placebo N = 235 (%)	MOUNJARO 5 mg N = 1 701 n (%)	MOUNJARO 10 mg N = 1 702 n (%)	MOUNJARO 15 mg N = 1 716 n (%)
Affections gastro-intestinales							
Nausées	29 (12,2)	37 (15,4)	44 (18,3)	10 (4,3)	224 (13,2)	312 (18,3)	381 (22,2)
Diarrhée	28 (11,8)	32 (13,3)	40 (16,6)	21 (8,9)	224 (13,2)	269 (15,8)	275 (16,0)
Vomissements	12 (5,1)	12 (5,0)	22 (9,1)	5 (2,1)	93 (5,5)	132 (7,8)	167 (9,7)
Dyspepsie	19 (8,0)	18 (7,5)	13 (5,4)	6 (2,6)	101 (5,9)	125 (7,3)	115 (6,7)
Constipation	14 (5,9)	14 (5,8)	16 (6,6)	3 (1,3)	111 (6,5)	112 (6,6)	112 (6,5)
Douleur abdominale	14 (5,9)	11 (4,6)	13 (5,4)	10 (4,3)	123 (7,2)	137 (8,0)	170 (9,9)
Distension abdominale	1 (0,4)	7 (2,9)	2 (0,8)	1 (0,4)	49 (2,9)	51 (3,0)	58 (3,4)
Éructations	7 (3,0)	6 (2,5)	8 (3,3)	1 (0,4)	36 (2,1)	50 (2,9)	60 (3,5)

Effet indésirable	Études contrôlées par placebo				Toutes les études de phase III		
	MOUNJARO 5 mg N = 237 n (%)	**MOUNJARO 10 mg N = 240 n (%)**	**MOUNJARO 15 mg N = 241 n (%)**	**Placebo N = 235 (%)**	**MOUNJARO 5 mg N = 1 701 n (%)**	**MOUNJARO 10 mg N = 1 702 n (%)**	**MOUNJARO 15 mg N = 1 716 n (%)**
Flatulences	3 (1,3)	6 (2,5)	7 (2,9)	0	34 (2,0)	52 (3,1)	46 (2,7)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	4 (1,7)	6 (2,5)	4 (1,7)	1 (0,4)	27 (1,6)	43 (2,5)	46 (2,7)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration							
Fatigue	7 (3,0)	6 (2,5)	10 (4,1)	0	57 (3,3)	66 (3,9)	104 (6,1)
Réaction au point d'injection	7 (3,0)	6 (2,5)	10 (4,1)	1 (0,4)	33 (1,9)	46 (2,7)	60 (3,5)
Investigations							
Perte de poids	0	1 (0,4)	2 (0,8)	0	25 (1,5)	37 (2,2)	42 (2,4)
Augmentation de la fréquence cardiaque	3 (1,3)	1 (0,4)	4 (1,7)	1 (0,4)	5 (0,3)	4 (0,2)	5 (0,3)
Troubles du métabolisme et de la nutrition							
Diminution de l'appétit	13 (5,5)	23 (9,6)	27 (11,2)	3 (1,3)	132 (7,8)	166 (9,8)	200 (11,7)

Effets indésirables gastro-intestinaux

Dans l'ensemble d'études de phase III contrôlées par placebo, les patients traités avec MOUNJARO ont été plus nombreux à manifester des effets indésirables gastro-intestinaux que ceux qui recevaient le placebo : MOUNJARO à 5 mg (37,1 %), MOUNJARO à 10 mg (39,6 %), MOUNJARO à 15 mg (43,6 %), placebo (20,4 %). Ces effets étaient pour la plupart d'intensité légère ou modérée. Un plus grand nombre de patients traités avec MOUNJARO à 5 mg (3,0 %), MOUNJARO à 10 mg (5,4 %) ou MOUNJARO à 15 mg (6,6 %) que de patients recevant le placebo (0,4 %) ont interrompu leur traitement en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux. La plupart des cas de nausées, de vomissements ou de diarrhée ont été rapportés pendant la phase d'augmentation progressive de la dose et se sont résorbés au fil du temps.

Dans l'ensemble regroupant 7 études d'homologation de phase III (contrôlées par placebo ou par comparateur actif), des effets gastro-intestinaux sont survenus chez 38,0 %, 43,8 % et 48,8 % des patients traités respectivement avec MOUNJARO à 5 mg, 10 mg et 15 mg. Chez les patients traités avec MOUNJARO ayant signalé des effets indésirables gastro-intestinaux, les investigateurs ont évalué l'intensité maximale de ces effets comme étant « légère » aux doses de 5 mg, 10 mg et 15 mg chez 66 %, 66 % et 65 % des patients, « modérée » chez 29 %, 30 % et 32 % des patients et « grave » chez 5 %, 4 % et 3 % des patients, respectivement.

Autres effets indésirables chez l'adulte

Hypoglycémie

Le Tableau 3 montre la fréquence des épisodes d'hypoglycémie dans les études contrôlées par placebo menées chez l'adulte.

Tableau 3 – Épisodes d'hypoglycémie dans les études contrôlées par placebo menées auprès de patients adultes atteints de diabète de type 2

	MOUNJARO 5 mg n (%)	**MOUNJARO 10 mg n (%)**	**MOUNJARO 15 mg n (%)**	**Placebo n (%)**
Monothérapie				
(40 semaines)*	N = 121	N = 119	N = 120	N = 115
Hypoglycémie grave**	0	0	0	0
Hypoglycémie grave ou hypoglycémie avec taux de glucose < 3 mmol/L	0	0	0	1 (0,9)
Hypoglycémie symptomatique avec taux de glucose ≤ 3,9 mmol/L	3 (2,5)	8 (6,7)	5 (4,2)	1 (0,9)
Traitement d'appoint à l'insuline basale, avec ou sans metformine				
(40 semaines)*	N = 116	N = 119	N = 120	N = 120
Hypoglycémie grave**	0	2 (1,7)	1 (0,8)	0
Hypoglycémie grave ou hypoglycémie avec taux de glucose < 3 mmol/L	18 (15,5)	23 (19,3)	17 (14,2)	15 (12,5)
Hypoglycémie symptomatique avec taux de glucose ≤ 3,9 mmol/L	41 (35,3)	47 (39,5)	45 (37,5)	46 (38,3)

* Les données comprennent les épisodes survenus au cours du suivi de l'innocuité durant les quatre semaines sans traitement. Les épisodes d'hypoglycémie survenus après l'introduction d'un nouveau traitement hypoglycémiant sont exclus.

** Épisodes ayant nécessité l'aide d'une autre personne pour l'administration de glucides, de glucagon ou d'autres mesures de réanimation.

Les épisodes d'hypoglycémie étaient plus fréquents lorsque MOUNJARO était administré en association avec une sulfonylurée ou une insuline basale plutôt qu'avec des médicaments non sécrétagogues (voir 7 Mises en garde et précautions). Dans l'étude SURPASS-4, des épisodes d'hypoglycémie grave ont été observés chez 0,5 %, 0,0 %, 0,6 % et 1,1 % des patients lors de l'administration concomitante d'une sulfonylurée et de MOUNJARO à 5 mg, 10 mg ou 15 mg, ou d'insuline glargine. Des épisodes d'hypoglycémie grave ou d'hypoglycémie avec un taux de glucose < 3,0 mmol/L ont été observés chez 13,8 %, 9,9 %, 12,9 % et 21,6 % des patients adultes lors de l'administration concomitante d'une sulfonylurée et de MOUNJARO à 5 mg, 10 mg ou 15 mg, ou d'insuline glargine.

Dans l'étude SURPASS-2, des épisodes d'hypoglycémie grave ou d'hypoglycémie avec un taux de glucose < 3,0 mmol/L ont été observés chez 0,9 %, 0,2 %, 1,7 % et 0,4 % des patients lors de l'administration concomitante de metformine et de MOUNJARO à 5 mg, 10 mg ou 15 mg, ou de sémaglutide à 1 mg.

Dans l'étude SURPASS-3, aucun cas d'hypoglycémie grave n'a été observé lors de l'administration concomitante d'un iSGLT-2 et de MOUNJARO à 5 mg, 10 mg ou 15 mg, ou

d'insuline dégludec. Des épisodes d'hypoglycémie grave ou d'hypoglycémie avec un taux de glucose < 3,0 mmol/L ont été observés chez 1,8 %, 1,7 %, 2,7 % et 8,6 % des patients lors de l'administration concomitante d'un iSGLT-2 et de MOUNJARO à 5 mg, 10 mg ou 15 mg, ou d'insuline dégludec.

Dans l'étude SURPASS-CVOT, une hypoglycémie grave est survenue chez 0,4 %, 1,0 % et 2,9 % des patients recevant MOUNJARO en concomitance avec une sulfonylurée, avec de l'insuline ou avec l'association d'une sulfonylurée et d'insuline, respectivement. Une hypoglycémie grave ou une hypoglycémie avec un taux de glucose < 3,0 mmol/L a été signalée chez 5,6 % des patients recevant MOUNJARO en concomitance avec une sulfonylurée, chez 11,7 % de ceux le prenant avec de l'insuline, et chez 16,3 % de ceux le prenant avec l'association d'une sulfonylurée et d'insuline.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, parfois graves (p. ex., urticaire et eczéma), ont été signalées lors des études cliniques ayant porté sur MOUNJARO.

D'après les données regroupées des études cliniques contrôlées par placebo, des réactions d'hypersensibilité ont été signalées chez 3,2 % des patients traités avec MOUNJARO, comparativement à 1,7 % chez les patients du groupe placebo.

D'après les données regroupées de sept études cliniques, des réactions d'hypersensibilité ont été signalées chez 106 (4,1 %) des 2 570 patients traités avec MOUNJARO ayant développé des anticorps anti-tirzépatide et chez 73 (3,0 %) des 2 455 patients traités avec MOUNJARO n'ayant pas développé d'anticorps anti-tirzépatide (voir 7 Mises en garde et précautions).

Réactions au point d'injection

D'après les données regroupées des études cliniques contrôlées par placebo, des réactions au point d'injection ont été signalées chez 3,2 % des patients traités avec MOUNJARO, comparativement à 0,4 % chez les patients du groupe placebo. D'après les données regroupées de sept études cliniques, des réactions au point d'injection ont été signalées chez 119 (4,6 %) des 2 570 patients traités avec MOUNJARO ayant développé des anticorps anti-tirzépatide et chez 18 (0,7 %) des 2 455 patients traités avec MOUNJARO n'ayant pas développé d'anticorps anti-tirzépatide.

Étude sur les effets cardiovasculaires chez les patients atteints de diabète de type 2

L'innocuité à long terme de MOUNJARO a été évaluée dans l'étude SURPASS-CVOT sur les effets cardiovasculaires au cours de laquelle 6 647 adultes atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire établie ont été traités avec MOUNJARO pendant une période de suivi médiane de 210 semaines. Les effets indésirables liés au médicament étaient semblables à ceux décrits ci-dessus, à l'exception de la fréquence des événements suivants : dysesthésie (0,7 %), diminution de l'appétit (17,1 %), constipation (12,8 %), vomissements (11,6 %), douleur abdominale (10,5 %) et fatigue (10,5 %).

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

MOUNJARO a été administré à 97 enfants de 10 ans et plus atteints de diabète de type 2 pendant une durée moyenne de 39,9 semaines. L'âge moyen était de 15 ans et 61 % des patients étaient de sexe féminin. Au départ, la durée moyenne du diabète était de 2,4 ans, le taux moyen d'HbA_{1c} s'établissait à 8,0 % et l'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de 35 kg/m^2.

La fréquence des effets indésirables rapportés chez les enfants recevant MOUNJARO à raison de 5 mg et de 10 mg par voie sous-cutanée une fois par semaine correspondait généralement à celle évoquée plus haut pour les patients adultes atteints de diabète de type 2, à l'exception d'une fréquence accrue des effets suivants : vomissements, douleurs abdominales et hypoglycémie. Au cours des 30 semaines qu'a duré l'étude contrôlée par placebo, des vomissements ont été observés chez 3 %, 16 % et 12 % des patients, et des douleurs abdominales, chez 9 %, 22 % et 15 % des patients des groupes recevant le placebo, MOUNJARO à 5 mg et MOUNJARO à 10 mg, respectivement. Le Tableau 4 présente un résumé du nombre d'épisodes d'hypoglycémie (glycémie < 3 mmol/L) rapportés au cours de l'étude; aucun épisode d'hypoglycémie grave n'a toutefois été signalé.

Tableau 4 – Effets indésirables liés à l'hypoglycémie observés au cours de l'étude contrôlée par placebo de 30 semaines menée chez des enfants de 10 à moins de 18 ans atteints de diabète de type 2

	MOUNJARO 5 mg n (%)	**MOUNJARO 10 mg n (%)**	**Placebo n (%)**
Traitement d'appoint à l'insuline basale, avec ou sans metformine[a]	N = 10	N = 11	N = 10
Hypoglycémie avec taux de glucose < 3 mmol/L[b]	3 (30)	3 (27)	1 (10)
Traitement d'appoint à la metformine en monothérapie[a]	N = 22	N = 22	N = 24
Hypoglycémie avec taux de glucose < 3 mmol/L[b]	2 (9)	2 (9)	1 (4)

[a] Les épisodes d'hypoglycémie survenus après l'introduction d'un nouveau traitement hypoglycémiant sont exclus.

[b] Les réactions d'hypoglycémie correspondent au nombre de patients ayant signalé au moins un épisode de glycémie inférieure à 3,0 mmol/L.

Réactions d'hypersensibilité

Dans l'étude clinique menée chez des enfants de 10 ans et plus, des réactions d'hypersensibilité (urticaire, bronchospasme) ont été signalées chez 2 (4 %) des 50 enfants traités avec MOUNJARO ayant développé des anticorps anti-tirzépatide, tandis qu'aucun (0 %) des 43 enfants traités avec MOUNJARO n'ayant pas développé d'anticorps anti-tirzépatide n'a présenté de telles réactions (voir 7 Mises en garde et précautions).

Réactions au point d'injection

Dans l'étude clinique menée chez des enfants de 10 ans et plus, des réactions au point d'injection ont été signalées chez 3 (6 %) des 50 enfants traités avec MOUNJARO ayant développé des anticorps anti-tirzépatide, tandis qu'aucun (0 %) des 43 enfants traités avec MOUNJARO n'ayant pas développé d'anticorps anti-tirzépatide n'a présenté de telles réactions.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Affections endocriniennes : augmentation de la calcitonine sanguine

Affections hépatobiliaires : maladie aiguë de la vésicule biliaire

Affections pancréatiques : pancréatite

Affections du système nerveux : dysgueusie, dysesthésie

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Conclusions des essais cliniques

Enzymes pancréatiques

Au cours des études cliniques, les taux d'amylase et de lipase ont été mesurés. Le traitement par le tirzépatide a entraîné des augmentations moyennes par rapport aux valeurs initiales du taux d'amylase pancréatique allant de 33 % à 38 % et du taux de lipase allant de 31 % à 42 % dans les études cliniques d'homologation sur le diabète de type 2. Les pourcentages de patients dont les taux d'amylase ou de lipase dépassaient 3 fois la limite supérieure de la normale à n'importe quel moment du traitement après sa mise en œuvre sont présentés ci-dessous. La portée clinique de ces élévations des taux d'amylase ou de lipase chez les patients ne présentant aucun autre signe ou symptôme de pancréatite est inconnue (voir 7 Mises en garde et précautions).

Tableau 5 – Amylase et lipase

	Études contrôlées par placebo				**Études de phase III**		
	MOUNJARO 5 mg N = 237 n (%)	MOUNJARO 10 mg N = 240 n (%)	MOUNJARO 15 mg N = 241 n (%)	Placebo N = 235 n (%)	MOUNJARO 5 mg N = 1 701 n (%)	MOUNJARO 10 mg N = 1 702 n (%)	MOUNJARO 15 mg N = 1 716 n (%)
Amylase > 3X LSN	5 (2,1)	1 (0,4)	2 (0,8)	0	31 (1,8)	38 (2,2)	30 (1,7)
Lipase > 3X LSN	16 (6,8)	15 (6,3)	13 (5,4)	6 (2,6)	131 (7,7)	146 (8,6)	165 (9,4)

% : pourcentage de patients; N : nombre de patients; LSN : limite supérieure de la normale

Dans le cadre de l'étude SURPASS-CVOT, portant sur les effets cardiovasculaires, une augmentation moyenne de 29 % du taux d'amylase pancréatique et de 28 % du taux de lipase par rapport aux valeurs initiales a été observée chez les patients traités avec MOUNJARO.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables additionnels suivants ont été signalés après la commercialisation de MOUNJARO. Étant donné que ces effets sont signalés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est généralement pas possible d'estimer avec justesse leur fréquence ou d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition au médicament.

Affections endocriniennes : acidocétose diabétique euglycémique

Affections gastro-intestinales : iléus

Affections du système immunitaire : réaction anaphylactique

Affections du système nerveux : dysesthésie

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : œdème de Quincke

Affections du rein et des voies urinaires : atteinte rénale aiguë

Affections oculaires : neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIA-NA)

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

MOUNJARO retarde la vidange gastrique et peut donc modifier le processus d'absorption d'autres médicaments à administration orale. L'effet du tirzépatide sur la vidange gastrique était maximal après une seule dose de 5 mg et diminuait après l'administration de doses subséquentes. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose en cas d'utilisation concomitante de sécrétagogues de l'insuline (p. ex., une sulfonylurée) ou d'insuline (voir 7 Mises en garde et précautions et 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (celles qui ont été identifiées comme étant contre-indiquées).

Tableau 6 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénominations communes des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Acétaminophène	Essai clinique	Après une première dose de 5 mg de tirzépatide, la C_{max} d'acétaminophène a été réduite de 50 %, et le t_{max} correspondant médian a été atteint 1 heure plus tard. L'administration concomitante pendant 4 semaines d'acétaminophène et de tirzépatide n'a entraîné aucun effet important sur la C_{max} d'acétaminophène et le t_{max} correspondant. Le tirzépatide n'a pas modifié l'exposition globale à l'acétaminophène ($ASC_{0-24\ h}$).	Aucun ajustement posologique de l'acétaminophène n'est nécessaire lorsqu'il est administré en concomitance avec le tirzépatide.

Dénominations communes des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Contraceptifs oraux	Essai clinique	L'administration d'un contraceptif oral (0,035 mg d'éthinylestradiol et 0,25 mg de norgestimate) en présence d'une seule dose de tirzépatide (5 mg) a entraîné une baisse de la C_{max} du contraceptif oral de 55 à 66 %, un prolongement du t_{max} correspondant de 2,5 à 4,5 heures et une réduction de 16 à 23 % de l'ASC. Ces changements pourraient être causés par l'effet de MOUNJARO sur la vidange gastrique.	Conseiller aux patientes utilisant des contraceptifs hormonaux oraux de passer à une méthode contraceptive non orale ou d'utiliser en plus une méthode contraceptive barrière pendant 4 semaines après le début du traitement et pendant 4 semaines après chaque augmentation de dose de MOUNJARO.
Médicaments qui augmentent la fréquence cardiaque	Essais cliniques	Dans les études cliniques d'homologation sur le diabète de type 2, MOUNJARO a entraîné une augmentation moyenne de 2 à 4 battements par minute (bpm) de la fréquence cardiaque. Une augmentation moyenne de 0,7 bpm a été observée chez les patients recevant un placebo. Dans le cadre de l'étude SURPASS-CVOT, portant sur les effets cardiovasculaires, le traitement par le tirzépatide a entraîné une augmentation maximale moyenne de la fréquence cardiaque de 6 bpm (à la semaine 20).	La prudence est de mise si MOUNJARO est administré en concomitance avec d'autres médicaments qui augmentent également la fréquence cardiaque, comme les médicaments ayant une activité sympathomimétique ou anticholinergique (voir 7 Mises en garde et précautions).

Médicaments qui allongent l'intervalle PR ou l'intervalle QTc

Dans les études cliniques d'homologation sur le diabète de type 2, aucune différence significative sur le plan clinique n'a été constatée durant le traitement par MOUNJARO entre le placebo, le tirzépatide ou les comparateurs quant à l'intervalle PR ou la durée de l'intervalle QTc.

L'effet de MOUNJARO n'a pas été évalué dans le cadre d'une étude distincte spécifiquement consacrée à l'intervalle QT.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

Le tirzépatide est un agoniste des récepteurs du GIP et du GLP-1. Il s'agit d'une séquence d'acides aminés comportant une fraction de diacide gras en C20 qui permet la liaison avec l'albumine et entraîne une prolongation de la demi-vie.

Le tirzépatide se lie aux récepteurs du GIP et du GLP-1 humains. L'activité du tirzépatide sur le récepteur du GIP est similaire à celle de l'hormone GIP endogène. L'activité du tirzépatide sur le récepteur du GLP-1 est plus faible par rapport à celle de l'hormone GLP-1 endogène.

Le tirzépatide augmente l'insulinosécrétion de première et de deuxième phases et réduit les concentrations plasmatiques de glucagon, de façon glucodépendante dans les deux cas.

10.2 Pharmacodynamie

Le tirzépatide abaisse les concentrations de glucose à jeun et postprandiales au moyen des mécanismes décrits ci-après, en plus d'être associé à une réduction de la prise alimentaire chez les patients atteints de diabète de type 2.

Insulinosécrétion

Dans le cadre d'une étude utilisant la technique du clamp hyperglycémique chez des patients atteints de diabète de type 2, le tirzépatide à 15 mg a entraîné une augmentation du taux d'insulinosécrétion de première et de deuxième phases (Figure 1).

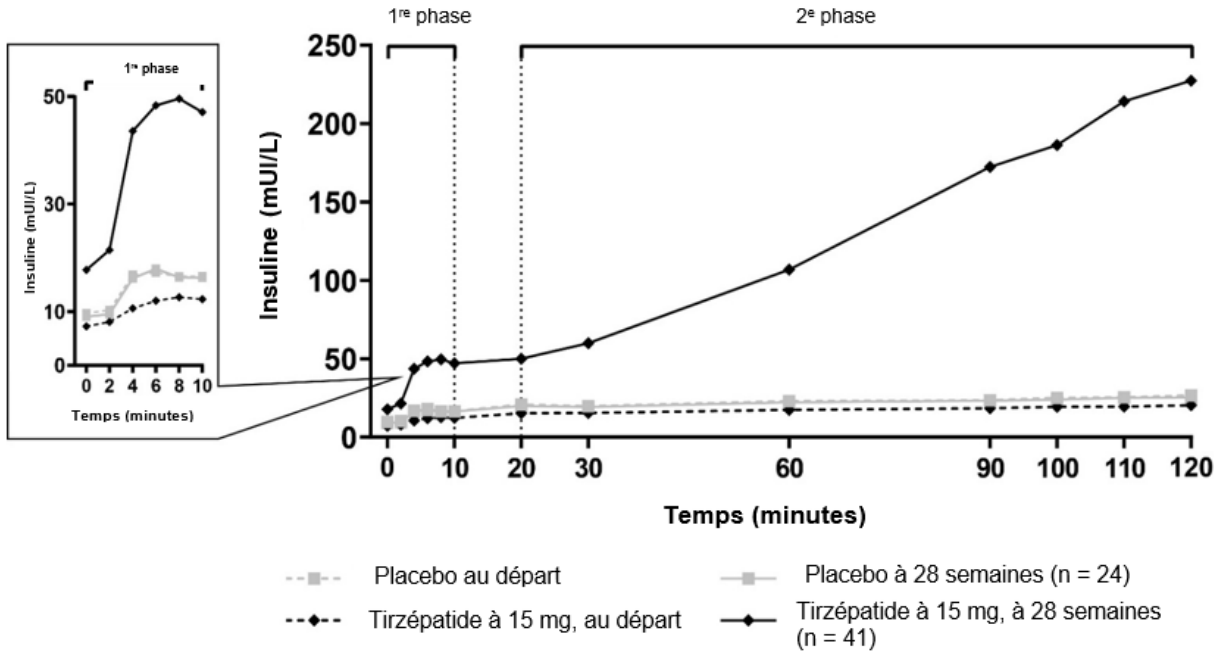


Figure 1 – Concentration moyenne d'insuline observée entre 0 et 120 minutes pendant le clamp hyperglycémique, au début de l'étude et après 28 semaines

Sensibilité à l'insuline

Dans le cadre d'une étude sur le clamp euglycémique hyperinsulinémique, le tirzépatide à 15 mg a augmenté de 63 % la sensibilité à l'insuline du corps entier, mesurée par la valeur M à la semaine 28. La valeur M est demeurée la même chez les patients recevant le placebo. Dans cette étude, le tirzépatide a également entraîné une perte de poids chez les patients atteints de diabète de type 2.

Concentration de glucagon

Le tirzépatide réduit les concentrations de glucagon à jeun et postprandiales. Après 28 semaines de traitement, le tirzépatide à 15 mg a réduit la concentration de glucagon à jeun de 28 %, et l'ASC du glucagon de 43 % après un repas mixte, comparativement au placebo, qui n'entraîne aucun changement.

Vidange gastrique

Le tirzépatide retarde la vidange gastrique. Le retard de la vidange gastrique obtenu avec le tirzépatide est maximal après la première dose et diminue avec les doses subséquentes.

Signes vitaux

Tension artérielle

Dans les études d'homologation de phase III contrôlées par placebo ayant porté sur le diabète de type 2, le traitement par MOUNJARO a entraîné une baisse moyenne de la pression systolique et diastolique de 6 à 9 mm Hg et de 3 à 4 mm Hg, respectivement. La baisse de pression systolique et diastolique chez les patients recevant le placebo était en moyenne de 2 mm Hg, respectivement.

Dans l'étude SURPASS-CVOT sur les effets cardiovasculaires, le traitement par MOUNJARO a entraîné une baisse maximale moyenne de la tension artérielle systolique et diastolique de 9 mm Hg (à la semaine 24) et de 3 mm Hg (au mois 30), respectivement.

Électrophysiologie cardiaque

Dans les études cliniques d'homologation sur le diabète de type 2, aucune différence significative sur le plan clinique n'a été constatée durant le traitement par MOUNJARO entre le placebo, le tirzépatide ou les comparateurs quant à l'intervalle PR ou la durée de l'intervalle QTc. L'effet de MOUNJARO n'a pas été évalué dans le cadre d'une étude distincte spécifiquement consacrée à l'intervalle QT.

Les intervalles QTc et PR ont été évalués au moyen d'analyses fondées sur un modèle pharmacocinétique de population utilisant toutes les données provenant de participants en bonne santé et des patients atteints de diabète de type 2 (DT2) ayant reçu un placebo ou le tirzépatide lors d'une étude de phase I et de deux études de phase II. L'analyse des données de ces trois études sur la concentration et l'intervalle QTc et sur la concentration et l'intervalle PR n'a mis en évidence aucune association entre le tirzépatide et l'allongement de l'intervalle QTc ou la durée de l'intervalle PR.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du tirzépatide est similaire chez les sujets en bonne santé et les patients atteints de diabète de type 2. Les concentrations plasmatiques de tirzépatide à l'état d'équilibre ont été atteintes après l'administration de quatre doses, à raison d'une dose par semaine. L'exposition au tirzépatide augmente de façon proportionnelle à la dose.

Absorption

Après son administration sous-cutanée, le tirzépatide atteint sa concentration plasmatique maximale en 8 à 72 heures (t_{max}). La biodisponibilité absolue moyenne après l'administration d'une dose sous-cutanée de tirzépatide était de 80 %. Une exposition similaire a été atteinte après l'injection sous-cutanée du tirzépatide dans l'abdomen, la cuisse ou le bras.

Distribution

Le volume moyen apparent de distribution à l'état d'équilibre du tirzépatide après son administration sous-cutanée chez des patients atteints de diabète de type 2 est d'environ 10,3 L. Le tirzépatide est fortement lié à l'albumine plasmatique (99 %).

Métabolisme

Le tirzépatide est métabolisé par clivage protéolytique de la chaîne peptidique principale, par bêta-oxydation de la fraction de diacide gras en C20 et par hydrolyse des amides.

Élimination

Les principales voies d'excrétion des métabolites du tirzépatide sont l'urine et les fèces. Le tirzépatide sous forme inchangée n'est observé ni dans l'urine ni dans les fèces. Selon les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, la clairance moyenne apparente du tirzépatide est de 0,061 L/h et sa demi-vie d'élimination est d'environ 5 jours, ce qui permet une administration hebdomadaire.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents :** une analyse pharmacocinétique populationnelle a été effectuée à partir de données obtenues auprès de 93 enfants de 10 à moins de 18 ans, pesant ≥ 50 kg et atteints de diabète de type 2 recevant du tirzépatide à raison de 5 mg et de 10 mg. Les taux d'exposition générale au tirzépatide observés chez les enfants dont le poids corporel était supérieur à 70 kg étaient comparables à ceux rapportés chez les adultes. Cependant,

étant donné l'incidence du poids corporel sur la clairance et le volume de distribution du tirzépatide, on s'attend à ce que les expositions à l'état d'équilibre soient plus élevées chez les enfants de plus faible poids corporel. L'exposition des enfants pesant < 60 kg devrait être environ de 1,5 à 2 fois plus élevée que celle de la population adulte. Le tirzépatide n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 10 ans ou pesant < 50 kg.

- **Personnes âgées :** l'âge n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques du tirzépatide.
- **Sexe :** le sexe n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques du tirzépatide.
- **Grossesse ou allaitement :** aucune étude caractérisant la pharmacocinétique du tirzépatide chez les femmes enceintes n'a été réalisée.

  La concentration de tirzépatide dans le lait maternel était indétectable (limite de détection dans le lait maternel : 4 ng/mL) dans 164 des 171 échantillons analysés après l'administration par voie sous-cutanée d'une seule dose de 5 mg à 11 femmes adultes en bonne santé qui allaitaient. De très faibles concentrations de tirzépatide (de 4,6 à 7,2 ng/mL) ont été détectées dans 7 échantillons de lait maternel. La quantité cumulée de tirzépatide détectée dans les 7 échantillons de lait maternel prélevés au cours de la période d'échantillonnage de 28 jours équivalait à moins de 0,02 % de la dose administrée à la mère, et la dernière concentration mesurable a été relevée 5 jours après l'administration de la dose. L'ASC du tirzépatide dans le lait maternel n'a pas pu être calculée en raison de concentrations quantifiables insuffisantes.
- **Origine ethnique :** la race n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du tirzépatide.
- **Insuffisance hépatique :** la présence d'une insuffisance hépatique n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du tirzépatide. Une évaluation comparative de la pharmacocinétique du tirzépatide après une seule dose de 5 mg a été réalisée entre des patients présentant divers degrés d'insuffisance hépatique (légère, modérée ou grave) et des participants ayant une fonction hépatique normale (voir 4 Posologie et administration et 7.1 Populations particulières).
- **Insuffisance rénale :** l'insuffisance rénale n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du tirzépatide. Une évaluation comparative de la pharmacocinétique du tirzépatide après une seule dose de 5 mg a été réalisée entre des patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale (légère, modérée, grave ou terminale) et des participants ayant une fonction rénale normale. C'est également ce qui ressort de données d'études cliniques menées auprès de patients associant un DT2 à une insuffisance rénale légère, modérée ou grave (voir 4 Posologie et administration et 7.1 Populations particulières).
- **Poids corporel :** des analyses pharmacocinétiques ont mis en évidence une relation inverse entre le poids corporel et l'exposition au tirzépatide, bien que le poids n'ait eu aucun effet clinique pertinent sur la maîtrise glycémique.

10.4 Immunogénicité

La détection de la formation d'anticorps dépend grandement de la sensibilité et de la spécificité de la méthode de dosage utilisée. En outre, plusieurs facteurs peuvent influencer les titres des anticorps (y compris les anticorps neutralisants) observés lors d'une épreuve donnée, notamment la méthode de dosage utilisée, la manipulation de l'échantillon et le moment où il a été prélevé, la prise concomitante d'autres médicaments et la présence d'une maladie sous-jacente. Pour ces raisons, il n'est pas possible de comparer directement les titres d'anticorps anti-tirzépatide à ceux des anticorps d'autres produits.

Dans le cadre de sept études cliniques de phase III, 2 570 patients (51,1 %) traités avec MOUNJARO ont développé des anticorps anti-médicament (AAM). Parmi les 2 570 patients traités avec MOUNJARO ayant développé des anticorps anti-tirzépatide, 94 et 107 patients (respectivement, 1,9 % et 2,1 % de la population globale) avaient développé des anticorps neutralisant l'activité du tirzépatide sur les récepteurs du GIP et du GLP-1, tandis que 43 et 18 patients (respectivement, 0,9 % et 0,4 % de la population globale) avaient développé des anticorps neutralisants dirigés contre le GIP et le GLP-1 endogènes, respectivement.

Au cours des 30 semaines qu'a duré l'étude sur la maîtrise glycémique, menée à double insu et contrôlée par placebo chez des patients de 10 à moins de 18 ans atteints de diabète de type 2 (voir 14 Études cliniques), 30 (49 %) des 61 enfants traités avec MOUNJARO ont développé des AAM. Les anticorps anti-tirzépatide ont montré une réactivité croisée avec le GIP et le GLP-1 endogènes chez 16 (26 %) et 5 (8 %) des 61 enfants traités avec MOUNJARO qui avaient obtenu un résultat positif au dépistage d'AAM après le début de l'étude, respectivement. Aucun enfant n'avait développé des anticorps neutralisant l'activité du tirzépatide sur les récepteurs du GIP et du GLP-1, et aucun enfant n'avait développé des anticorps neutralisants dirigés contre le GIP et le GLP-1 endogènes.

Aucune indication selon laquelle la production d'AAM était associée à une altération des paramètres pharmacocinétiques ou de l'efficacité n'a été observée. Les réactions d'hypersensibilité et les réactions au point d'injection ont été plus nombreuses chez les patients traités par MOUNJARO ayant produit des anticorps anti-tirzépatide que chez ceux n'ayant pas produit ce type d'anticorps.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Stylo-injecteur prérempli MOUNJARO à dose unique et fiole de MOUNJARO à dose unique :

- Conserver MOUNJARO au réfrigérateur à une température de 2 °C à 8 °C, jusqu'à la date de péremption. Ne pas l'utiliser après la date de péremption.
- Ne pas congeler MOUNJARO. Ne pas utiliser MOUNJARO s'il est gelé.
- Conserver MOUNJARO dans sa boîte d'origine pour le protéger de la lumière.
- Au besoin, chaque stylo-injecteur à dose unique ou fiole à dose unique peut être conservé(e) hors du réfrigérateur, à des températures ne dépassant pas 30 °C (86 °F), pendant une période maximale de 21 jours.
- Le stylo-injecteur prérempli à dose unique doit être jeté après usage dans un contenant résistant aux perforations.
- Jeter toutes les fioles ouvertes après leur utilisation, même si elles ne sont pas vides.

Stylo-injecteur prérempli MOUNJARO KwikPen à doses multiples :

- Conserver le stylo MOUNJARO KwikPen au réfrigérateur à une température de 2 °C à 8 °C, jusqu'à la date de péremption. Ne pas l'utiliser après la date de péremption.
- Ne pas congeler le stylo MOUNJARO KwikPen. Ne pas utiliser le stylo MOUNJARO KwikPen s'il est gelé.
- Protéger le stylo MOUNJARO KwikPen de la lumière.
- Au besoin, chaque stylo-injecteur prérempli MOUNJARO KwikPen à doses multiples peut être conservé hors du réfrigérateur, à des températures ne dépassant pas 30 °C (86 °F), pendant une période maximale de 30 jours.
- Le stylo MOUNJARO KwikPen doit être jeté après l'administration de quatre doses hebdomadaires dans un contenant résistant aux perforations, ou conformément aux exigences locales.

12 Instructions particulières de manipulation du produit

Chaque stylo-injecteur prérempli à dose unique ou fiole à dose unique permet d’administrer une seule dose de tirzépatide.

Chaque stylo-injecteur prérempli à doses multiples (MOUNJARO KwikPen) permet d’administrer quatre doses de tirzépatide.

MOUNJARO ne doit pas être utilisé si le stylo-injecteur, le stylo KwikPen ou la fiole est endommagé(e).

MOUNJARO ne doit être utilisé que si son contenu est clair, exempt de particules et incolore ou légèrement jaunâtre.

Si le stylo-injecteur, le stylo KwikPen ou la fiole tombe sur une surface dure, il ou elle ne doit pas être utilisé(e).

Partie 2 : Renseignements scientifiques

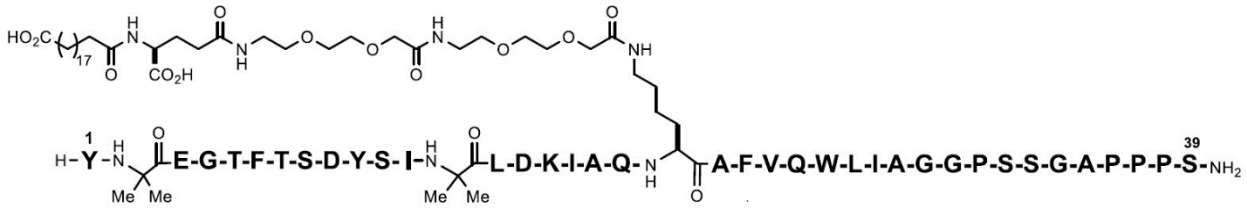
13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la substance médicamenteuse : tirzépatide

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{225}H_{348}N_{48}O_{68}$ et 4 813 Da

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Solide amorphe blanchâtre ou blanc

Tableau 7 – Profil de solubilité du tirzépatide

Solvant	Solubilité du tirzépatide (mg/mL)	Partie de solvant requise pour une partie de soluté (g de soluté/volume de solvant)	Description de la solubilité[a]
Tampon phosphate 5 mM, pH de 7,0	Pas moins de 120 à 25 °C	8,33 mL pour dissoudre 1 g	Très soluble

[a] Les descriptions de la solubilité sont conformes aux pharmacopées américaine (USP), européenne (Ph. Eur.) et japonaise (JP).

Caractéristiques du produit :

MOUNJARO (tirzépatide injectable), pour utilisation sous-cutanée, contient le tirzépatide, un agoniste des récepteurs du GIP et du GLP-1 à action prolongée et à administration hebdomadaire. Le tirzépatide est obtenu à partir de la séquence du GIP et contient l'acide α-aminoisobutyrique (Aib) en positions 2 et 13, un amide situé à l'extrémité carboxyle du peptide (C-terminale), et en couplant le résidu Lys en position 20 et l'acide 1,20-oxoicosanoïque au moyen d'une molécule de liaison. Le pH de MOUNJARO se situe entre 6,5 et 7,5.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Maîtrise glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2

Tableau 8 – Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur le diabète de type 2

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Traitement de fond	Nombre de sujets (n)	Âge (tranche)	Sexe
SURPASS-1	Étude multicentrique de phase III, avec répartition aléatoire et groupes parallèles, contrôlée par placebo et à double insu	MOUNJARO : 5 mg, 10 mg ou 15 mg SC, une fois par semaine Placebo : SC, une fois par semaine Durée : 40 semaines	Aucun	478	54 ans (18 à 88)	52 % de sexe masculin 48 % de sexe féminin
SURPASS-2	Étude multicentrique de phase III, ouverte, avec répartition aléatoire et groupes parallèles, contrôlée par comparateur actif	MOUNJARO : 5 mg, 10 mg ou 15 mg SC, une fois par semaine Sémaglutide : 1 mg SC, une fois par semaine Durée : 40 semaines	Metformine (100 %)	1 879	57 ans (21 à 91)	47 % de sexe masculin 53 % de sexe féminin
SURPASS-3	Étude multicentrique de phase III, ouverte, avec répartition aléatoire et groupes parallèles, contrôlée par comparateur actif	MOUNJARO : 5 mg, 10 mg ou 15 mg SC, une fois par semaine Insuline dégludec titrée à 100 U/mL Durée : 52 semaines	Metformine (100 %) iSGLT-2 (32 %)	1 444	57 ans (22 à 84)	56 % de sexe masculin 44 % de sexe féminin

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Traitement de fond	Nombre de sujets (n)	Âge (tranche)	Sexe
SURPASS-4	Étude multicentrique de phase III, ouverte, avec répartition aléatoire et groupes parallèles, contrôlée par comparateur actif	MOUNJARO : 5 mg, 10 mg ou 15 mg SC, une fois par semaine Insuline glargine titrée à 100 U/mL Durée : 104 semaines (critère d'évaluation principal mesuré à 52 semaines)	Traitement de fond avec 1 à 3 anti-hyperglycémiants oraux : avec ou sans metformine (95 %) avec ou sans sulfonylurée (54 %) avec ou sans iSGLT-2 (25 %)	2 002	64 ans (32 à 91)	63 % de sexe masculin 37 % de sexe féminin
SURPASS-5	Étude multicentrique de phase III, avec répartition aléatoire et groupes parallèles contrôlée par placebo et à double insu	MOUNJARO : 5 mg, 10 mg ou 15 mg SC, une fois par semaine Placebo : SC, une fois par semaine Durée : 40 semaines	Metformine (83 %) Insuline glargine titrée à 100 U/mL (100 %)	475	61 ans (27 à 83)	56 % de sexe masculin 44 % de sexe féminin
SURPASS-PEDS	Étude multicentrique de phase III, avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo	MOUNJARO : 5 mg ou 10 mg SC, une fois par semaine Placebo : SC, une fois par semaine Durée : 30 semaines	Metformine (69 %) ou insuline basale (8 %) ou les deux (23 %)	99	15 ans (10 à 17)	39 % de sexe masculin 61 % de sexe féminin

Au total, 6 263 patients adultes atteints de diabète de type 2 ayant une maîtrise glycémique inadéquate ont été répartis au hasard. Parmi eux, 4 199 ont reçu au moins une dose du médicament expérimental dans le cadre de 5 études de maîtrise glycémique globale de phase III contrôlées par placebo ou par comparateur actif visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de MOUNJARO. De ce nombre, 2 082 patients (33 %) étaient âgés de 65 ans ou plus et 317 (5 %) avaient 75 ans ou plus. L'âge moyen global des patients était de 59 ans (intervalle : de 18 à 91 ans). Parmi eux, 55 % étaient des hommes, et 45 %, des femmes. La répartition des patients selon leur origine ethnique était la suivante : caucasienne, 81 %; asiatique, 7 %; afro-américaine, 4 %; autres origines ethniques, 8 %. L'indice de masse

corporelle (IMC) moyen global était de 33 kg/m^2 au début de l'étude, et la durée du diabète était de 9,6 ans.

MOUNJARO en monothérapie chez les patients atteints de diabète de type 2 (SURPASS-1)

Dans le cadre de SURPASS-1, une étude de 40 semaines menée à double insu avec répartition aléatoire, 478 patients atteints de diabète de type 2, chez qui un régime alimentaire et un programme d'exercice ne permettaient pas une maîtrise adéquate de la glycémie, ont été répartis au hasard pour recevoir MOUNJARO à 5 mg, 10 mg ou 15 mg une fois par semaine, ou un placebo.

L'âge moyen des patients était de 54 ans, et 52 % parmi eux étaient des hommes. Les patients étaient atteints de diabète de type 2 depuis 4,7 ans en moyenne, et l'IMC moyen était de 32 kg/m^2. Globalement, la répartition de la population à l'étude, selon l'origine ethnique, était la suivante : caucasienne, 36 %; noire ou afro-américaine, 5 %; asiatique, 35 %; hispanique ou latine, 43 %.

En monothérapie, MOUNJARO administré à raison de 5 mg, 10 mg ou 15 mg une fois par semaine pendant 40 semaines a entraîné une réduction statistiquement significative du taux d'HbA_{1c} par rapport au placebo (voir Tableau 9 –).

Tableau 9 – Résultats obtenus à 40 semaines lors d'une étude évaluant MOUNJARO administré en monothérapie chez des adultes atteints de diabète de type 2, chez qui un régime alimentaire et un programme d'exercice ne permettaient pas une maîtrise adéquate de la glycémie

	MOUNJARO 5 mg	**MOUNJARO 10 mg**	**MOUNJARO 15 mg**	**Placebo**
Population (N) en intention de traiter modifiée (ITm)[a]	121	121	120	113
Paramètre d'évaluation principal				
Taux d'HbA_{1c} (%)				
Valeur initiale (moyenne)	8,0	7,9	7,9	8,1
Variation après 40 semaines[b]	-1,8	-1,7	-1,7	-0,1
Différence par rapport au placebo[b] (IC à 95 %)	-1,7 (-2,0 à -1,4)	-1,6 (-1,9 à -1,3)	-1,6 (-1,9 à -1,3)	--
Valeur *p*[c]	< 0,001	< 0,001	< 0,001	--
Paramètres d'évaluation secondaires				
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} < 7 %	82	85	78	23
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} < 5,7 %	31	27	38	1
Glycémie à jeun (mmol/L)				

	MOUNJARO 5 mg	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO 15 mg	Placebo
Valeur initiale (moyenne)	8,5	8,5	8,5	8,6
Variation après 40 semaines[b]	-2,2	-2,2	-2,1	0,2
Différence par rapport au placebo[b] (IC à 95 %)[b]	-2,4 (-3,0 à -1,8)	-2,4 (-3,1 à -1,8)	-2,3 (-3,0 à -1,7)	--
Poids corporel (kg)				
Valeur initiale (moyenne)	87,0	86,2	85,5	84,5
Variation par rapport à la valeur initiale[b]	-6,3	-7,0	-7,8	-1,0
Différence par rapport au placebo[b] (IC à 95 %)	-5,3 (-6,8 à -3,9)	-6,0 (-7,4 à -4,6)	-6,8 (-8,3 à -5,4)	--

[a] La population en intention de traiter modifiée regroupe tous les participants répartis au hasard ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude. Les patients ayant dû abandonner le traitement à l'étude après avoir été inscrits par inadvertance ont été exclus. À la semaine 40, les données sur l'HbA_{1c} étaient manquantes pour 6 %, 7 %, 14 % et 12 % des patients répartis au hasard pour recevoir respectivement MOUNJARO à 5 mg, 10 mg ou 15 mg, ou un placebo. Pendant l'étude, un traitement de secours (antihyperglycémiant supplémentaire) a été amorcé chez 2 %, 3 %, 2 % et 25 % des patients répartis au hasard pour recevoir respectivement MOUNJARO à 5 mg, 10 mg ou 15 mg, ou un placebo. Les données manquantes à la semaine 40 ont été traitées par imputation multiple au placebo.

[b] Moyenne des moindres carrés selon l'analyse des covariances (ANCOVA), corrigée en fonction de la valeur initiale et d'autres facteurs de stratification.

[c] $p < 0,001$ pour la supériorité par rapport au placebo, contrôlée pour la multiplicité.

Utilisation de MOUNJARO en association avec un autre traitement chez les patients atteints de diabète de type 2

En association avec la metformine (SURPASS-2)

Dans le cadre de SURPASS-2, une étude ouverte de 40 semaines (à double insu en ce qui concerne l'attribution de la dose de MOUNJARO), 1 879 patients atteints de diabète de type 2, chez qui une dose stable de metformine utilisée seule ne permettait pas d'obtenir une maîtrise adéquate de la glycémie, ont été répartis au hasard pour recevoir, en association avec la metformine, une dose hebdomadaire de MOUNJARO à 5 mg, 10 mg ou 15 mg, ou de sémaglutide à 1 mg par voie sous-cutanée.

L'âge moyen des patients était de 57 ans, et 47 % parmi eux étaient des hommes. Les patients étaient atteints de diabète de type 2 depuis 8,6 ans en moyenne, et l'IMC moyen était de 34 kg/m^2. Globalement, la répartition de la population à l'étude, selon l'origine ethnique, était la suivante : caucasienne, 83 %; noire ou afro-américaine, 4 %; asiatique, 1 %; hispanique ou latine, 70 %.

Le traitement avec MOUNJARO à 10 mg ou à 15 mg administré une fois par semaine pendant 40 semaines a entraîné une réduction statistiquement significative du taux d'HbA_{1c} comparativement au sémaglutide à 1 mg administré une fois par semaine (voir Tableau 10 – et Figure 2).

Tableau 10 – Résultats obtenus à 40 semaines lors d'une étude comparant l'administration de metformine en association avec MOUNJARO ou le sémaglutide à 1 mg chez des adultes atteints de diabète de type 2

	MOUNJARO 5 mg	**MOUNJARO 10 mg**	**MOUNJARO 15 mg**	**Sémaglutide 1 mg**
Population (N) en intention de traiter modifiée (ITm)[a]	470	469	469	468
Paramètre d'évaluation principal				
Taux d'HbA_{1c} (%)				
Valeur initiale (moyenne)	8,3	8,3	8,3	8,3
Variation après 40 semaines[b]	-2,0	-2,2	-2,3	-1,9
Différence par rapport au sémaglutide[b] (IC à 95 %)	-0,2 (-0,3 à -0,0)	-0,4 (-0,5 à -0,3)	-0,5 (-0,6 à -0,3)	--
Valeur *p*[c]	0,018	< 0,001	< 0,001	--
Paramètres d'évaluation secondaires				
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} < 7 %	82	86	86	79
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} < 5,7 %	27	40	46	19
Glycémie à jeun (mmol/L)				
Valeur initiale (moyenne)	9,7	9,7	9,6	9,5
Variation après 40 semaines[b]	-3,0	-3,3	-3,3	-2,7
Poids corporel (kg)				
Valeur initiale (moyenne)	92,5	94,8	93,8	93,7
Variation par rapport à la valeur initiale[b]	-7,6	-9,3	-11,2	-5,7
Différence par rapport au sémaglutide[b] (IC à 95 %)	-1,9 (-2,8 à -1,0)	-3,6 (-4,5 à -2,7)	-5,5 (-6,4 à -4,6)	--

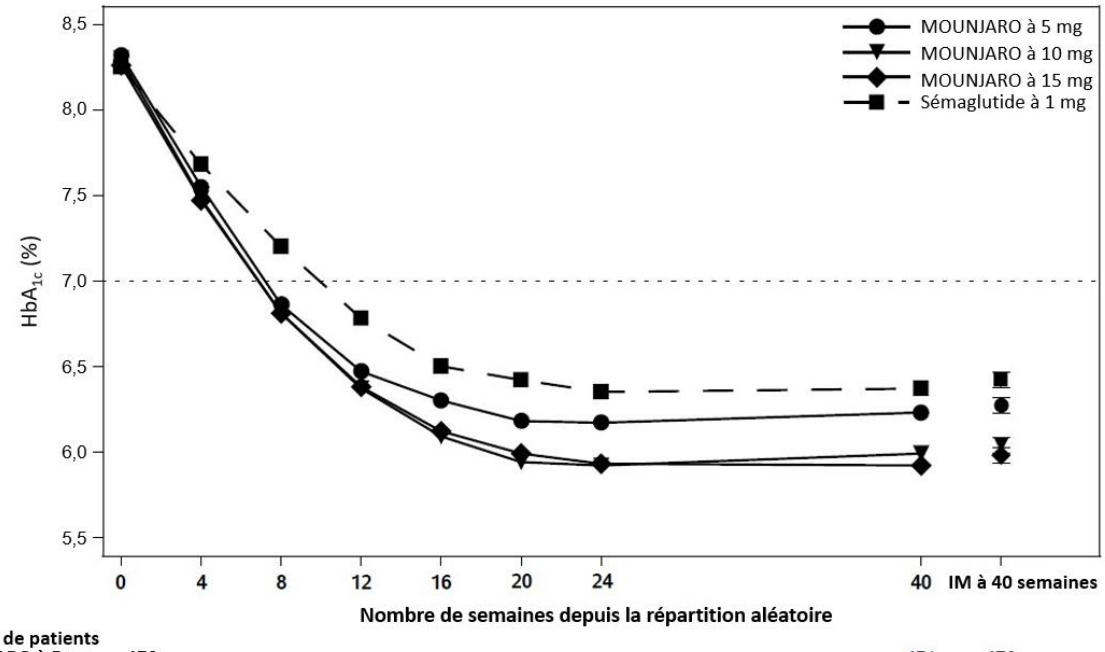
[a] La population en intention de traiter modifiée regroupe tous les participants répartis au hasard ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude. Les patients ayant dû abandonner le traitement à l'étude après avoir été inscrits par inadvertance ont été exclus. À la semaine 40, les données sur l'HbA_{1c} étaient manquantes pour 4 %, 5 %, 5 % et 5 % des patients répartis au hasard pour recevoir respectivement MOUNJARO à 5 mg, 10 mg ou 15 mg, ou le sémaglutide à 1 mg. Pendant l'étude, un traitement de secours (antihyperglycémiant supplémentaire) a été amorcé chez 2 %, 1 %, 1 % et 3 % des patients répartis au hasard pour recevoir respectivement MOUNJARO à 5 mg, 10 mg ou 15 mg, ou le sémaglutide à 1 mg. Les données manquantes à la semaine 40 ont été traitées en utilisant l'imputation multiple et les taux d'abandon.

[b] Moyenne des moindres carrés selon l'analyse des covariances (ANCOVA), corrigée en fonction de la valeur initiale et d'autres facteurs de stratification.

[c] $p < 0,05$ pour la supériorité par rapport au sémaglutide, contrôlée pour la multiplicité.

[d] $p < 0,01$ pour la supériorité par rapport au sémaglutide, contrôlée pour la multiplicité.

[e] $p < 0,001$ pour la supériorité par rapport au sémaglutide, contrôlée pour la multiplicité.



Nombre de patients				
MOUNJARO à 5 mg	470		451	470
MOUNJARO à 10 mg	469		445	469
MOUNJARO à 15 mg	469		447	469
Sémaglutide à 1 mg	468		443	468

Remarque : Les résultats affichés sont tirés de l'ensemble d'analyse intégral de la population en intention de traiter modifiée. (1) Valeur moyenne observée de la semaine 0 à la semaine 40 et (2) moyenne obtenue par la méthode des moindres carrés ± l'erreur type pour l'imputation multiple (IM) à la semaine 40.

Figure 2 – Taux (%) moyen d'HbA_{1c} au fil du temps – du début de l'étude à la semaine 40

<u>En association avec la metformine, avec ou sans iSGLT-2 (SURPASS3)</u>

Dans le cadre de SURPASS-3, une étude ouverte de 52 semaines, 1 444 patients atteints de diabète de type 2, chez qui la prise de doses stables de metformine, avec ou sans iSGLT-2, ne permettait pas d'obtenir une maîtrise adéquate de la glycémie, ont été répartis au hasard pour recevoir, une fois par semaine, MOUNJARO à 5 mg, 10 mg ou 15 mg, ou de l'insuline dégludec titrée à 100 U/mL une fois par jour. Parmi ces patients, 32 % prenaient un iSGLT-2. Les patients répartis au hasard pour recevoir l'insuline dégludec recevaient au départ 10 unités une fois par jour. La dose était ensuite ajustée chaque semaine tout au long de l'étude en utilisant un algorithme de type « treat to target » (algorithme TTT) fondé sur les valeurs auto-mesurées de la glycémie à jeun et ciblant un taux inférieur à 5 mmol/L. À la semaine 52, au moment de la mesure du critère d'évaluation principal, la dose moyenne d'insuline dégludec était de 49 unités (0,5 U/kg) par jour.

L'âge moyen des patients était de 57 ans, et 56 % parmi eux étaient des hommes. Les patients étaient atteints de diabète de type 2 depuis 8,4 ans en moyenne, et l'IMC moyen était de 34 kg/m^2. Globalement, la répartition de la population à l'étude, selon l'origine ethnique, était la

suivante : caucasienne, 91 %; noire ou afro-américaine, 3 %; asiatique, 5 %; hispanique ou latine, 29 %.

La prise hebdomadaire de MOUNJARO à 10 mg ou à 15 mg pendant 52 semaines a entraîné une réduction statistiquement significative du taux d'HbA_{1c} par rapport à la prise quotidienne d'insuline dégludec (voir Tableau 11 – et Figure 3).

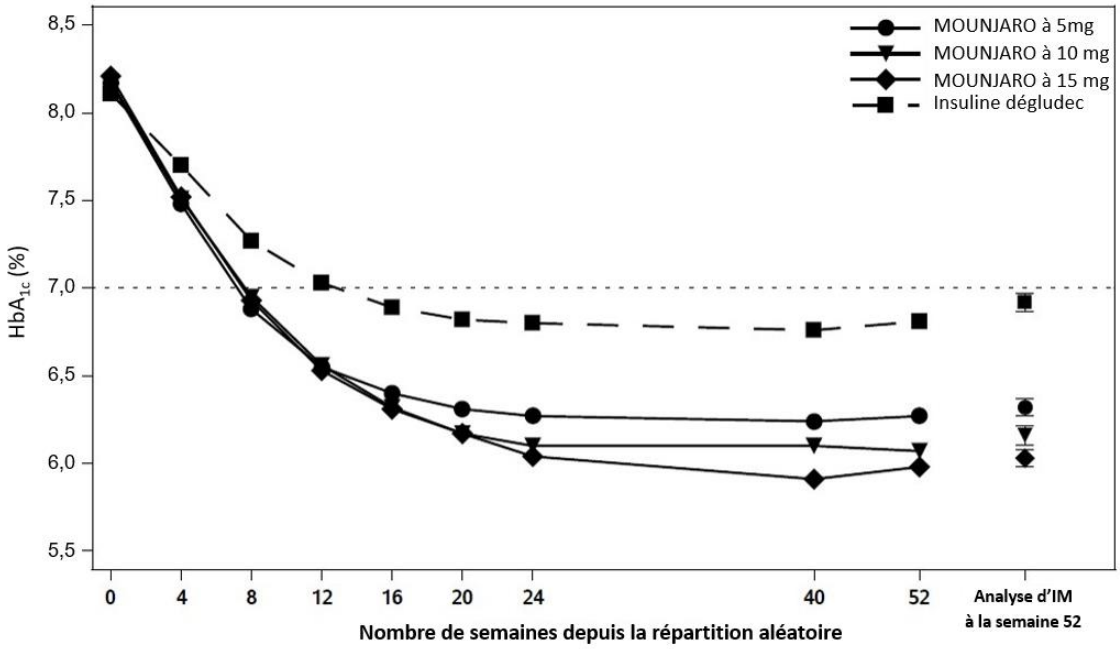
Tableau 11 – Résultats obtenus à 52 semaines lors d'une étude comparant MOUNJARO et l'insuline dégludec administrés en association avec la metformine, avec ou sans iSGLT-2, chez des patients atteints de diabète de type 2

	MOUNJARO 5 mg	**MOUNJARO 10 mg**	**MOUNJARO 15 mg**	**Insuline dégludec**
Population (N) en intention de traiter modifiée (ITm)[a]	358	360	358	359
Paramètre d'évaluation principal				
Taux d'HbA_{1c} (%)				
Valeur initiale (moyenne)	8,2	8,2	8,2	8,1
Variation à 52 semaines[b]	-1,9	-2,0	-2,1	-1,3
Différence par rapport à l'insuline dégludec[b] (IC à 95 %)	-0,6 (-0,7 à -0,5)	-0,8 (-0,9 à -0,6)	-0,9 (-1,0 à -0,7)	--
Valeur *p*[c]	< 0,001	< 0,001	< 0,001	--
Paramètres d'évaluation secondaires				
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} < 7 %[c]	79[c]	82[c]	83	58
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} < 5,7 %	24	34	41	5
Glycémie à jeun (mmol/L)				
Valeur initiale (moyenne)	9,5	9,5	9,4	9,3
Variation à 52 semaines[b]	-2,6	-2,8	-3,0	-2,8
Poids corporel (kg)				
Valeur initiale (moyenne)	94,4	93,8	94,9	94,0
Variation par rapport à la valeur initiale[b]	-7,0	-9,6	-11,3	1,9
Différence par rapport à l'insuline dégludec[b] (IC à 95 %)	-8,9 (-10,0 à -7,8)	-11,5 (-12,6 à -10,4)	-13,2 (-14,3 à -12,1)	--

[a] La population en intention de traiter modifiée regroupe tous les participants répartis au hasard ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude. Les patients ayant dû abandonner le traitement à l'étude après avoir été inscrits par inadvertance ont été exclus. À la semaine 52, les données sur l'HbA_{1c} (critère d'évaluation) étaient manquantes pour 6 %, 10 %, 5 % et 9 % des patients répartis au hasard pour recevoir respectivement MOUNJARO à 5 mg, 10 mg ou 15 mg, ou l'insuline dégludec. Pendant l'étude, un traitement de secours (antihyperglycémiant supplémentaire) a été instauré chez 1 %, 1 %, 2 % et 1 % des patients répartis au hasard pour recevoir respectivement MOUNJARO à 5 mg, 10 mg ou 15 mg, ou l'insuline dégludec. Les données manquantes à la semaine 52 ont été traitées en utilisant l'imputation multiple et les taux d'abandon.

[b] Moyenne des moindres carrés selon l'analyse des covariances (ANCOVA), corrigée en fonction de la valeur initiale et d'autres facteurs de stratification.

[c] $p < 0{,}001$ pour la supériorité par rapport à l'insuline dégludec, contrôlée pour la multiplicité.



Remarque : Les résultats affichés sont tirés de l'ensemble d'analyse intégral de la population en intention de traiter modifiée. (1) Valeur moyenne observée de la semaine 0 à la semaine 52 et (2) moyenne obtenue par la méthode des moindres carrés ± l'erreur type pour l'imputation multiple (IM) à la semaine 52.

Figure 3 – Taux (%) moyen d'HbA_{1c} au fil du temps – du début de l'étude à la semaine 52

<u>En association avec la metformine, une sulfonylurée et/ou un iSGLT-2 (SURPASS-4)</u>

Dans le cadre de SURPASS-4, une étude ouverte de 104 semaines (critère d'évaluation principal mesuré à 52 semaines), 2 002 patients atteints de diabète de type 2 présentant un risque cardiovasculaire accru ont été répartis au hasard pour recevoir MOUNJARO à 5 mg, 10 mg ou 15 mg une fois par semaine ou de l'insuline glargine titrée à 100 U/mL une fois par jour (répartition 1:1:1:3), en association avec un traitement de fond à la metformine (95 %), avec ou sans sulfonylurées (54 %) ou iSGLT-2 (25 %) [voir Tableau 12 – pour de plus amples renseignements concernant le nombre de patients recevant chacune des associations].

Tableau 12 – Résumé des antihyperglycémiants pris au départ dans l'étude SURPASS-4

Traitement de fond	MOUNJARO 5 mg (N = 329)	MOUNJARO 10 mg (N = 328)	MOUNJARO 15 mg (N = 338)	Insuline glargine (N = 1 000)	Total (N = 1 995)
Metformine utilisée seule	99 (30,1)	107 (32,6)	112 (33,1)	321 (32,1)	639 (32,0)
Metformine + sulfonylurée	136 (41,3)	132 (40,2)	124 (36,7)	388 (38,8)	780 (39,1)
Metformine + iSGLT-2	37 (11,2)	37 (11,3)	45 (13,3)	138 (13,8)	257 (12,9)
Metformine + sulfonylurée + iSGLT-2	34 (10,3)	40 (12,2)	36 (10,7)	107 (10,7)	217 (10,9)
SU utilisée seule	16 (4,9)	8 (2,4)	16 (4,7)	34 (3,4)	74 (3,7)
iSGLT-2 utilisé seul	4 (1,2)	3 (0,9)	2 (0,6)	3 (0,3)	12 (0,6)
SU + iSGLT-2	3 (0,9)	1 (0,3)	3 (0,9)	8 (0,8)	15 (0,8)

L'âge moyen des patients était de 64 ans, et 63 % parmi eux étaient des hommes. Les patients étaient atteints de diabète de type 2 depuis 11,8 ans en moyenne, et l'IMC moyen était de 33 kg/m^2. Globalement, la répartition de la population à l'étude, selon l'origine ethnique, était la suivante : caucasienne, 82 %; noire ou afro-américaine, 4 %; asiatique, 4 %; hispanique ou latine, 48 %. Si l'on considère tous les groupes de traitement, 87 % des patients présentaient des troubles médicaux préexistants sous forme d'antécédents de maladie cardiovasculaire. Au départ, le DFGe était ≥ 90 mL/min/1,73 m^2 chez 43 % des patients, de 60 à 90 mL/min/1,73 m^2 chez 40 % des patients, de 45 à 60 mL/min/1,73 m^2 chez 10 % des patients, et de 30 à 45 mL/min/1,73 m^2 chez 6 % des patients.

Chez les patients répartis au hasard pour recevoir l'insuline glargine, la dose de départ était de 10 U une fois par jour. La dose était ensuite ajustée chaque semaine tout au long de l'étude en utilisant un algorithme TTT fondé sur les valeurs auto-mesurées de la glycémie à jeun et ciblant un taux inférieur à 5,6 mmol/L. À la semaine 52, au moment de la mesure du critère d'évaluation principal, la dose moyenne d'insuline était de 44 unités (0,5 U/kg) par jour.

Le traitement avec MOUNJARO à 10 mg ou à 15 mg administré une fois par semaine pendant 52 semaines a entraîné une réduction statistiquement significative du taux d'HbA$_{1c}$ comparativement à l'insuline glargine administrée une fois par jour (voir Tableau 13 – et Figure 4).

Tableau 13 – Résultats obtenus à 52 semaines lors d'une étude comparant MOUNJARO et l'insuline glargine administrés en association avec la metformine, avec ou sans sulfonylurées ou iSGLT-2, chez des patients atteints de diabète de type 2

	MOUNJARO 5 mg	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO 15 mg	Insuline glargine
Population (N) en intention de traiter modifiée (ITm)[a]	328	326	337	998
Paramètre d'évaluation principal				
Taux d'HbA$_{1c}$ (%)				

	MOUNJARO 5 mg	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO 15 mg	Insuline glargine
Valeur initiale (moyenne)	8,5	8,6	8,5	8,5
Variation à 52 semaines[b]	-2,1	-2,3	-2,4	-1,4
Différence par rapport à l'insuline glargine[b] (IC à 95 %)	-0,7 (-0,9 à -0,6)	-0,9 (-1,1 à -0,8)	-1,0 (-1,2 à -0,9)	--
Valeur *p*[c]	< 0,001	< 0,001	< 0,001	--
Paramètres d'évaluation secondaires				
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} < 7 %	75	83	85	49
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} < 5,7 %	22	31	38	4
Glycémie à jeun (mmol/L)				
Valeur initiale (moyenne)	9,6	9,8	9,7	9,4
Variation à 52 semaines[b]	-2,5	-2,8	-3,0	-2,7
Poids corporel (kg)				
Valeur initiale (moyenne)	90,3	90,6	90,0	90,2
Variation par rapport à la valeur initiale[b]	-6,4	-8,9	-10,6	1,7
Différence par rapport à l'insuline glargine[b] (IC à 95 %)	-8,1 (-8,9 à -7,3)	-10,6 (-11,4 à -9,8)	-12,2 (-13,0 à -11,5)	--

[a] La population en intention de traiter modifiée regroupe tous les participants répartis au hasard ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude. Les patients ayant dû abandonner le traitement à l'étude après avoir été inscrits par inadvertance ont été exclus. À la semaine 52, les données sur l'HbA_{1c} (critère d'évaluation) étaient manquantes pour 9 %, 6 %, 4 % et 9 % des patients répartis au hasard pour recevoir respectivement MOUNJARO à 5 mg, 10 mg ou 15 mg, ou l'insuline glargine. Pendant l'étude, un traitement de secours (antihyperglycémiant supplémentaire) a été instauré chez 0 %, 0 %, 1 % et 1 % des patients répartis au hasard pour recevoir respectivement MOUNJARO à 5 mg, 10 mg ou 15 mg, ou l'insuline glargine. Les données manquantes à la semaine 52 ont été traitées en utilisant l'imputation multiple et les taux d'abandon.

[b] Moyenne des moindres carrés selon l'analyse des covariances (ANCOVA), corrigée en fonction de la valeur initiale et d'autres facteurs de stratification.

[c] $p < 0,001$ pour la supériorité par rapport à l'insuline glargine, contrôlée pour la multiplicité.

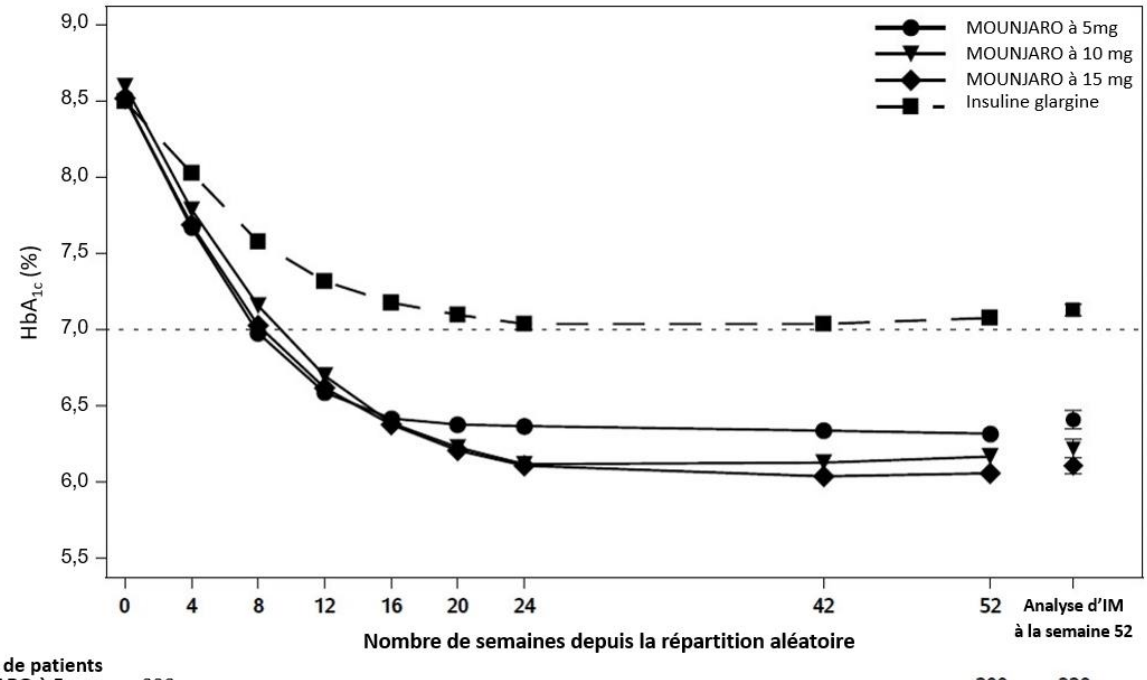


Figure 4 – Taux (%) moyen d'HbA_{1c} au fil du temps – du début de l'étude à la semaine 52

<u>En association avec une insuline basale, avec ou sans metformine (SURPASS-5)</u>

Dans le cadre de SURPASS-5, une étude de 40 semaines menée à double insu, 475 patients atteints de diabète de type 2, chez qui l'insuline glargine titrée à 100 U/mL, avec ou sans metformine, ne permettait pas d'obtenir une maîtrise adéquate de la glycémie, ont été répartis au hasard pour recevoir respectivement MOUNJARO à 5 mg, 10 mg ou 15 mg une fois par semaine, ou un placebo. La dose du traitement de fond avec l'insuline glargine était ajustée en utilisant un algorithme TTT fondé sur les valeurs auto-mesurées de la glycémie à jeun et ciblant une glycémie inférieure à 5,6 mmol/mol.

L'âge moyen des patients était de 61 ans, et 56 % parmi eux étaient des hommes. Les patients étaient atteints de diabète de type 2 depuis 13,3 ans en moyenne, et l'IMC moyen était de 33 kg/m^2. Globalement, la répartition de la population à l'étude, selon l'origine ethnique, était la suivante : caucasienne, 80 %; noire ou afro-américaine, 1 %; asiatique, 18 %; hispanique ou latine, 5 %.

La dose moyenne d'insuline glargine était au départ de 34, 32, 35 ou 33 U/jour chez les patients recevant respectivement MOUNJARO à 5 mg, 10 mg ou 15 mg, ou un placebo. Au moment de la répartition aléatoire, la dose initiale d'insuline glargine avait été réduite de 20 % chez les patients présentant un taux d'HbA_{1c} ≤ 8,0 %. À la semaine 40, la dose moyenne d'insuline glargine était de 38, 36, 29 ou 59 U/jour chez les patients recevant respectivement MOUNJARO à 5 mg, 10 mg ou 15 mg, ou un placebo.

Le traitement avec MOUNJARO à 5 mg, 10 mg ou 15 mg une fois par semaine pendant 40 semaines a entraîné une réduction statistiquement significative du taux d'HbA_{1c} par rapport au placebo (voir Tableau 14 –).

Tableau 14 – Résultats obtenus à 40 semaines lors d'une étude évaluant MOUNJARO administré en association avec une insuline basale, avec ou sans metformine, chez des adultes atteints de diabète de type 2

	MOUNJARO 5 mg	MOUNJARO 10 mg	MOUNJARO 15 mg	Placebo
Population (N) en intention de traiter modifiée (ITm)[a]	116	118	118	119
Paramètre d'évaluation principal				
Taux d'HbA_{1c} (%)				
Valeur initiale (moyenne)	8,3	8,4	8,2	8,4
Variation après 40 semaines[b]	-2,1	-2,4	-2,3	-0,9
Différence par rapport au placebo[b] (IC à 95 %)	-1,2 (-1,5 à -1,0)	-1,5 (-1,8 à -1,3)	-1,5 (-1,7 à -1,2)	--
Valeur *p*[c]	< 0,001	< 0,001	< 0,001	--
Paramètres d'évaluation secondaires				
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} < 7 %	87	90	85	35
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} < 5,7 %	24	42	50	3
Glycémie à jeun (mmol/L)				
Valeur initiale (moyenne)	9,0	9,0	8,9	9,1
Variation après 40 semaines[b]	-3,2	-3,6	-3,5	-2,2
Différence par rapport au placebo[b] (IC à 95 %)	-1,1 (-1,5 à -0,6)	-1,4 (-1,8 à -1,0)	-1,3 (-1,7 à -0,9)	--
Poids corporel (kg)				
Valeur initiale (moyenne)	95,8	94,6	96,0	94,2
Variation par rapport à la valeur initiale[b]	-5,4	-7,5	-8,8	1,6
Différence par rapport au placebo[b] (IC à 95 %)	-7,1 (-8,7 à -5,4)	-9,1 (-10,7 à -7,5)	-10,5 (-12,1 à -8,8)	--

[a] La population en intention de traiter modifiée regroupe tous les participants répartis au hasard ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude. Les patients ayant dû abandonner le traitement à l'étude après avoir été inscrits par inadvertance ont été exclus. À la semaine 40, les données sur l'HbA_{1c} (critère d'évaluation) étaient manquantes pour 6 %, 3 %, 7 % et 2 % des patients répartis au hasard pour recevoir respectivement MOUNJARO à 5 mg, 10 mg ou 15 mg, ou un placebo. Pendant l'étude, un traitement de secours (antihyperglycémiant supplémentaire) a été instauré chez 1 %, 0 %, 1 % et 4 % des patients répartis au hasard pour recevoir respectivement MOUNJARO à 5 mg, 10 mg ou 15 mg, ou un placebo. Les données manquantes à la semaine 40 ont été traitées par imputation multiple au placebo.

[b] Moyenne des moindres carrés selon l'analyse des covariances (ANCOVA), corrigée en fonction de la valeur initiale et d'autres facteurs de stratification.

[c] $p < 0{,}001$ pour la supériorité par rapport au placebo, contrôlée pour la multiplicité.

Enfants et adolescents (âgés de 10 à moins de 18 ans)

SURPASS-PEDS était une étude de 30 semaines, menée à double insu, suivie d'une phase de prolongation ouverte de 22 semaines sous traitement actif, à laquelle ont participé 99 patients de 10 à moins de 18 ans, pesant ≥ 50 kg, atteints de diabète de type 2 et présentant une maîtrise glycémique inadéquate avec la metformine (68,7 %), avec une insuline basale (8,1 %), ou avec les deux (23,2 %), répartis au hasard pour recevoir une fois par semaine soit 5 mg de MOUNJARO, soit 10 mg de MOUNJARO, ou soit un placebo.

Les patients étaient âgés de 15 ans, en moyenne, et 61 % d'entre eux étaient de sexe féminin. La durée moyenne du diabète de type 2 était de 2,4 ans, le taux moyen d'HbA_{1c} s'établissait à 8,0 %, le poids corporel moyen était de 97 kg, et l'IMC initial moyen était de 35 kg/m^2. Au total, 5 participants pesaient ≤ 60 kg, dont 2 ayant été répartis au hasard pour recevoir MOUNJARO à raison de 5 mg une fois par semaine. Globalement, 58 % étaient de race blanche, 11 % étaient de race noire/afro-américaine, 6 % étaient asiatiques, 20 % étaient autochtones ou autochtones de l'Alaska, 5 % étaient d'autres races et 66 % s'identifiaient comme étant d'origine hispanique ou latino-américaine.

Le traitement avec MOUNJARO à 5 mg ou 10 mg une fois par semaine pendant 30 semaines a entraîné, tant dans l'analyse groupée (critère d'évaluation principal) que dans l'analyse individuelle (critère d'évaluation secondaire), une réduction statistiquement significative du taux d'HbA_{1c} par rapport au placebo (voir Tableau 15).

Tableau 15 – Résultats obtenus à la semaine 30 dans le cadre d'une étude évaluant MOUNJARO administré en association avec la metformine ou une insuline basale, ou avec les deux, chez des enfants de 10 ans et plus atteints de diabète de type 2

	MOUNJARO 5 mg	**MOUNJARO 10 mg**	**Doses regroupées de MOUNJARO 5/10 mg**	**Placebo**
Population (N) en intention de traiter modifiée (ITm)[a]	32	33	65	34
Taux d'HbA_{1c} (%)				
Valeur initiale (moyenne)	8,2	7,9	8,1	8,0
Variation après 30 semaines[b]	-1,9	-2,2	-2,0	-0,2
Différence par rapport au placebo[b] (IC à 95 %)	-1,7[c] (-2,3 à -1,0)	-1,9[c] (-2,6 à -1,3)	-1,8[c] (-2,4 à -1,3)	Non disponible
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} ≤ 6,5 % à la semaine 30[d]	66[c]	81[c]	74[c]	28
Glycémie à jeun (mmol/L)				
Valeur initiale (moyenne)	8,2[f]	8,4[f]	8,3[f]	8,7[f]

	MOUNJARO 5 mg	**MOUNJARO 10 mg**	**Doses regroupées de MOUNJARO 5/10 mg**	**Placebo**
Variation après 30 semaines[b]	-2,0	-2,8	-2,4	-0,4
Différence par rapport au placebo[b] (IC à 95 %)	-1,6[e] (-2,8 à -0,5)	-2,4[c] (-3,6 à -1,3)	-2,0[c] (-3,0 à -1,0)	Non disponible
IMC (kg/m^2)				
Valeur initiale (moyenne)	33,9	37,7	35,8	34,7
Variation (%) observée à la semaine 30[b]	-6,7[c]	-11,1[c]	-8,9	-0,6
Différence par rapport au placebo[b] (IC à 95 %)	-6,2[c] (-9,3 à -3,1)	-10,5[c] (-13,7 à -7,4)	-8,4[c] (-11,1 à -5,7)	Non disponible

[a] La population en intention de traiter modifiée regroupe tous les participants répartis au hasard ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude. Au cours de la période à double insu, un traitement de secours a été instauré chez 6 %, 0 % et 0 % des patients répartis au hasard dans les groupes placebo, MOUNJARO à 5 mg et MOUNJARO à 10 mg, respectivement. À la semaine 30, les données sur l'HbA_{1c} (critère d'évaluation) étaient manquantes pour 6 %, 9 % et 18 % des patients répartis au hasard pour recevoir respectivement un placebo, MOUNJARO à 5 mg ou MOUNJARO à 10 mg. Les données manquantes à la semaine 30 ont été imputées au moyen de multiples imputations après retrait du placebo et en supposant qu'elles étaient manquantes de façon aléatoire.

[b] Moyenne des moindres carrés selon l'analyse des covariances (ANCOVA), corrigée en fonction de la valeur initiale et d'autres facteurs de stratification.

[c] $p < 0,001$ (bilatérale) pour la supériorité par rapport au placebo, contrôlée pour la multiplicité.

[d] Analysé au moyen d'une régression logistique ajustée pour la valeur initiale et d'autres facteurs de stratification.

[e] $p < 0,01$ (bilatérale) pour la supériorité par rapport au placebo, contrôlée pour la multiplicité.

[f] Les valeurs manquantes au début de l'étude ont été imputées en supposant qu'elles étaient manquantes de façon aléatoire.

Réduction du risque d'événements cardiovasculaires majeurs (ECVM)

Étude sur les effets cardiovasculaires menée auprès d'adultes atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire établie (SURPASS-CVOT)

Tableau 16 – Résumé des données démographiques des patients dans l'étude sur les effets cardiovasculaires

Nº de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Traitement de fond	Nombre de sujets (n)	Âge (tranche)	Sexe
SURPASS-CVOT	Étude internationale, multicentrique de phase III, axée sur la survenue d'événements, avec répartition aléatoire et groupes parallèles, à double insu, contrôlée par comparateur actif	MOUNJARO à la dose maximale tolérée (jusqu'à 15 mg) SC, une fois par semaine Dulaglutide à raison de 1,5 mg SC, une fois par semaine Suivi médian : 211 semaines (MOUNJARO) 210 semaines (dulaglutide)	Tout antihyperglycémiant oral et/ou injectable, à l'exception des agonistes du récepteur du GLP-1 et du pramlintide	13 299	Moyenne : 64 ans (39 à 97)	71 % de sexe masculin 29 % de sexe féminin

SURPASS-CVOT était une étude internationale, multicentrique de phase III, axée sur la survenue d'événements, avec répartition aléatoire et groupes parallèles, à double insu, contrôlée par comparateur actif. Dans le cadre de cette étude, 13 299 patients atteints de diabète de type 2, dont la glycémie n'était pas adéquatement maîtrisée et qui présentaient une maladie cardiovasculaire établie, ont été répartis au hasard pour recevoir, une fois par semaine, soit MOUNJARO à la dose maximale tolérée (jusqu'à 15 mg), soit le dulaglutide (1,5 mg). L'étude visait à comparer le risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (ECVM) associé à MOUNJARO et celui associé au dulaglutide, un agoniste du récepteur du GLP-1 dont les bienfaits cardiovasculaires ont été démontrés, lorsque ces agents étaient ajoutés aux traitements de référence contre le diabète et la maladie cardiovasculaire. Le principal critère d'évaluation était le temps écoulé avant la première occurrence d'un des 3 ECVM suivants : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral (ECVM-3).

Les patients admissibles à l'étude étaient atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire établie, étaient âgés de 40 ans ou plus, avaient un taux d'HbA_{1c} ≥ 7,0 % et ≤ 10,5 % et un IMC ≥ 25 kg/m^2. Les patients étaient atteints de diabète de type 2 depuis 14,7 ans en moyenne, et le taux moyen d'HbA_{1c} était de 8,4 %. L'IMC moyen était de 32,6 kg/m^2. Globalement, 71 % des patients inscrits à l'étude étaient des hommes, 81 % étaient de race blanche, 2 % étaient de race noire/afro-américaine, 9 % étaient asiatiques, 30 % s'identifiaient comme étant d'origine hispanique ou latino-américaine, 50 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 10,9 % avaient 75 ans ou plus.

Au début de l'étude, les patients ont signalé les types de maladies cardiovasculaires suivants : coronaropathie (65 %), maladie artérielle périphérique (25,3 %), antécédents de revascularisation coronarienne (57,2 %), d'infarctus du myocarde (IM) [47,2 %], de revascularisation artérielle des membres inférieurs (5,6 %), d'accident vasculaire cérébral (19,2 %), de revascularisation carotidienne (2,9 %) et d'insuffisance cardiaque (20,3 %). Parmi les patients inscrits à l'étude, 20,1 % présentaient une neuropathie diabétique, 1,6 %, une rétinopathie diabétique proliférante et 28,7 %, une rétinopathie diabétique non proliférante. Le pourcentage de patients présentant un DFGe < 60 mL/min/1,72 m^2 était de 22,5 %.

Les antihyperglycémiants les plus utilisés au début de l'étude étaient la metformine (81,4 %), les inhibiteurs du SGLT-2 [30,6 %], les sulfonylurées (21,6 %) et les insulines (48,8 %). Au départ, les maladies cardiovasculaires et les facteurs de risque cardiovasculaire étaient pris en charge avec des statines (85,8 %), des antiplaquettaires (82,5 %), des bêtabloquants (65,2 %), des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) [39,8 %] et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (40,5 %). Au cours de l'étude, les chercheurs devaient modifier les antihyperglycémiants et les médicaments pour traiter les maladies cardiovasculaires afin d'atteindre les cibles thérapeutiques de référence en ce qui concerne la glycémie, les lipides et la tension artérielle conformément aux lignes directrices de traitement locales.

MOUNJARO administré à la dose maximale tolérée s'est avéré non inférieur au dulaglutide en ce qui concerne la réduction de la fréquence des ECVM-3 (marge de non-infériorité de 1,05). Le rapport de risque estimé pour le critère d'évaluation du temps écoulé avant la première occurrence d'ECVM était de 0,92 (IC à 95,3 % : 0,83; 1,01) pour MOUNJARO par rapport au dulaglutide (Figures 5 et 6). La supériorité de MOUNJARO par rapport au dulaglutide n'a pas été établie.

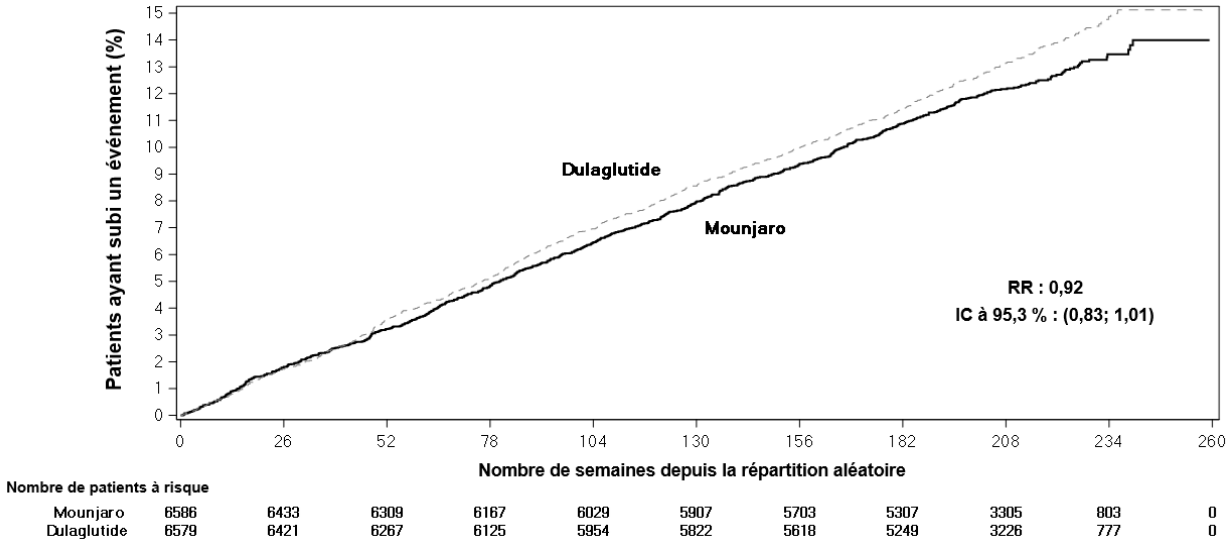
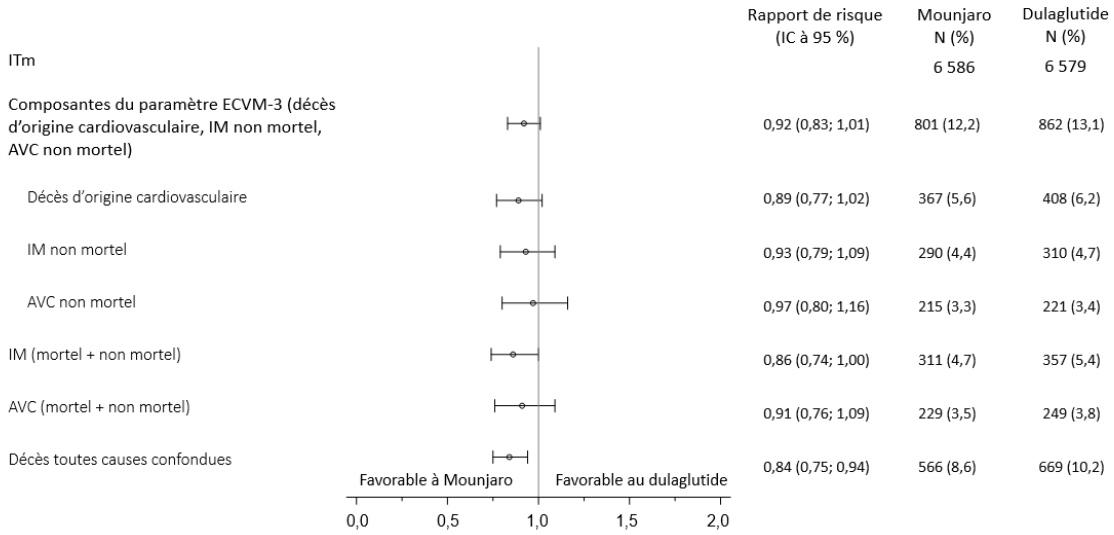


Figure 5 – Courbe de Kaplan-Meier : Temps écoulé avant la première occurrence d'un ECVM-3 dans l'étude SURPASS-CVOT



Le rapport de risque et l'intervalle de confiance à 95 % sont dérivés d'un modèle de risques proportionnels de Cox avec le traitement (Mounjaro par rapport au dulaglutide) comme effet fixe, stratifié selon l'utilisation d'un iSGLT-2 au début de l'étude. Abréviations : AVC : accident vasculaire cérébral; ECVM : événement cardiovasculaire majeur; IC : intervalle de confiance; IM : infarctus du myocarde; ITm : intention de traiter modifiée; N : nombre de participants dans la catégorie précisée.

Figure 6 – Graphique en forêt : Temps écoulé avant la première occurrence d'un ECVM-3 et des composantes individuelles, décès toutes causes confondues

Sur le plan des paramètres métaboliques, MOUNJARO a entraîné une baisse additionnelle de 0,8 % du taux d'HbA_{1c} et de 6,5 kg du poids corporel, comparativement au traitement avec le dulaglutide.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude croisée avec double permutation et répartition aléatoire, ouverte, multicentrique et comportant une seule dose a été menée chez des hommes et des femmes adultes en bonne santé afin de comparer la biodisponibilité de deux solutions de MOUNJARO, soit le tirzépatide injectable dans un stylo-injecteur prérempli à doses multiples (MOUNJARO KwikPen) et le tirzépatide injectable dans un stylo-injecteur prérempli à dose unique (MOUNJARO). Le tirzépatide a été administré à raison de 0,6 mL × 5 mg/0,6 mL (MOUNJARO KwikPen) et de 0,5 mL × 5 mg/0,5 mL (MOUNJARO par injection sous-cutanée). Les données comparatives sur la biodisponibilité recueillies auprès de 62 sujets ayant fait l'objet de l'analyse statistique sont présentées dans le Tableau 17.

Tableau 17 – Tableau récapitulatif des études de biodisponibilité comparatives

Tirzépatide (1 × 5 mg) Moyenne géométrique (% de CV)				
Paramètre	**Test[1]**	**Référence[2]**	**Rapport des moyennes géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90 %**
ASC_T[3] (ng·h/mL)	118 000 (22 %)	125 000 (23 %)	94,3	92,6 à 96,0
ASC_I (ng·h/mL)	119 000 (22 %)	127 000 (22 %)	94,8	93,1 à 96,5
C_{max} (ng/mL)	524 (27 %)	649 (31 %)	80,8	78,0 à 83,8
T_{max}[4] (h)	36,0 (8,00 à 144)	12,0 (7,97 à 168)		
$T_{1/2}$[5] (h)	126 (81,5 à 186)	122 (39,0 à 178)		

1 MOUNJARO® KwikPen® (tirzépatide injectable dans un stylo-injecteur prérempli à doses multiples), solution, 5 mg/0,6 mL (Eli Lilly Canada Inc.)

2 MOUNJARO® (tirzépatide injectable dans un stylo-injecteur prérempli à dose unique), solution, 5 mg/0,5 mL (Eli Lilly Canada Inc.)

3 ASC_T : aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps du temps zéro jusqu'au temps t, où t correspond au dernier point temporel pour lequel il y avait une concentration mesurable.

4 Exprimé sous forme de médiane (intervalle) uniquement.

5 Exprimé sous forme de moyenne géométrique (intervalle).

15 Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit médicamenteux.

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale : Le tirzépatide a été administré deux fois par semaine par injection sous-cutanée à des rats et à des singes cynomolgus à des doses atteignant jusqu'à 3 mg/kg (1,96 fois l'exposition humaine, d'après l'ASC) et 0,5 mg/kg (1,35 fois l'exposition humaine, d'après l'ASC), respectivement. Les principales constatations étaient conformes à l'activité des incrétines, notamment celle des agonistes des récepteurs du GLP-1, et comprenaient, entre autres, une réduction significative de la consommation d'aliments et du poids corporel.

Génotoxicité : Aucun effet génotoxique n'a été observé lors d'un test du micronoyau de la moelle osseuse réalisé chez le rat à des doses uniques administrées par voie sous-cutanée pouvant aller jusqu'à 3 mg/kg.

Cancérogénicité : Une étude de 2 ans sur la cancérogénicité (exposition à vie) a été menée chez des rats mâles et femelles ayant reçu, par voie sous-cutanée deux fois par semaine, des doses de 0,15, 0,5 et 1,5 mg/kg de tirzépatide (soit 0,1, 0,4 et 1 fois la dose maximale

recommandée chez l'humain [DMRH], qui est de 15 mg une fois par semaine, d'après l'ASC). Le tirzépatide a entraîné une augmentation de la fréquence des tumeurs des cellules C de la thyroïde (adénomes et carcinomes confondus) à tous les niveaux de doses, et ce, tant chez les mâles que chez les femelles.

Dans le cadre d'une étude de cancérogénicité de 6 mois réalisée sur des souris transgéniques rasH2, le tirzépatide administré deux fois par semaine par voie sous-cutanée à raison de 1, 3 et 10 mg/kg ne s'est pas révélé tumorigène.

Toxicité pour la reproduction et le développement : Dans des études sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce, des rats mâles et femelles ont reçu le tirzépatide administré deux fois par semaine par injection sous-cutanée à raison de 0,5, 1,5 ou 3 mg/kg (respectivement, 0,3, 1 et 2 fois et 0,3, 0,9 et 2 fois la DMRH hebdomadaire de 15 mg, d'après l'ASC). Le tirzépatide n'a été associé à aucun effet sur la morphologie des spermatozoïdes, l'accouplement, la fertilité, et la conception. Cependant, chez les rates, une augmentation du nombre de femelles présentant un dioestrus prolongé et un nombre moindre de corps jaunes ont pu être observés, ce qui a entraîné une diminution du nombre moyen de sites de nidation et d'embryons viables, à tous les niveaux de doses. Ces effets ont été considérés comme étant secondaires aux effets pharmacologiques du tirzépatide sur la consommation d'aliments et le poids corporel.

Les rates gravides ont reçu le tirzépatide administré deux fois par semaine par voie sous-cutanée à raison de 0,02, 0,1 ou 0,5 mg/kg (soit 0,03, 0,1 et 0,5 fois la DMRH hebdomadaire de 15 mg, d'après l'ASC) pendant l'organogenèse. On a observé une augmentation de la fréquence des malformations externes, viscérales et squelettiques et de la fréquence des variations du développement viscéral et squelettique, ainsi qu'une diminution du poids des fœtus, en plus d'une réduction du poids corporel et de la consommation d'aliments chez les mères, à la dose de 0,5 mg/kg.

Les lapines gravides ont reçu le tirzépatide administré une fois par semaine par voie sous-cutanée à raison de 0,01, 0,03 ou 0,1 mg/kg (soit 0,01, 0,1 et 0,23 fois la DMRH) pendant l'organogenèse. Des effets gastro-intestinaux ont entraîné une mortalité ou un avortement spontané chez un petit nombre de lapines, à tous les niveaux de doses. Une diminution du poids des fœtus, ainsi qu'une réduction de la consommation d'aliments et du poids corporel chez les mères ont été observées à la dose de 0,1 mg/kg.

Une étude périnatale a été menée chez des rates (F_0) ayant reçu le tirzépatide administré deux fois par semaine par voie sous-cutanée à raison de 0,02, 0,10, ou 0,25 mg/kg, de la nidation à la lactation. Dans cette étude, les petits (F_1) des rates (F_0) exposées à la dose de 0,25 mg/kg de tirzépatide présentaient un poids corporel moyen réduit, de leur naissance à la fin de l'étude (mâles), et de leur naissance à leur 56^{e} jour de vie (femelles).

Toxicité juvénile : Comme pour les rats adultes, les effets observés lors d'une étude de la toxicité chez les petits du rat se limitaient à des effets pharmacologiques du tirzépatide sur le poids corporel et la consommation d'aliments, et à d'autres effets pharmacologiques réversibles du tirzépatide. Le tirzépatide a entraîné un retard de la maturité sexuelle chez les rats mâles et femelles, qui a été attribué à la réduction du gain de poids corporel pendant le traitement. Ces données indiquent que le tirzépatide n'a pas d'effets toxiques particuliers chez les petits des animaux.

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrMOUNJARO®

PrMOUNJARO® KwikPen®

tirzépatide injectable

Tout au long des Renseignements destinés aux patient·e·s, le produit est appelé **MOUNJARO**. Sauf indication contraire, les renseignements ci-dessous s'appliquent à **MOUNJARO** et à **MOUNJARO KwikPen**.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **MOUNJARO**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **MOUNJARO**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

- Le tirzépatide, l'ingrédient médicinal de MOUNJARO, augmente le risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde chez les rats. On ne sait pas si le risque observé chez les rats s'applique aussi aux humains. On ignore si MOUNJARO peut augmenter votre risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde, notamment le carcinome médullaire de la thyroïde.

- N'utilisez pas MOUNJARO si vous :
  - présentez des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde (CMT);
  - êtes atteint d'un syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2).

- Votre professionnel de la santé vous conseillera au sujet du risque de tumeurs de la thyroïde et vous renseignera sur les symptômes.

À quoi sert MOUNJARO :

MOUNJARO est utilisé en association avec un régime alimentaire et un programme d'exercice pour abaisser le taux de sucre dans le sang (glycémie) chez les personnes atteintes de diabète de type 2.

Chez l'adulte, MOUNJARO est utilisé :

- seul si la personne ne peut pas prendre de metformine;
- en association avec la metformine;
- en association avec la metformine et une sulfonylurée;
- en association avec la metformine et un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT-2);
- en association avec de l'insuline basale (avec ou sans metformine).

Chez l'enfant et l'adolescent (de 10 à moins de 18 ans), MOUNJARO est utilisé :

- en association avec la metformine;
- en association avec de l'insuline basale (avec ou sans metformine).

MOUNJARO est aussi utilisé pour réduire le risque de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral ou de décès attribuable à des événements liés au cœur ou aux vaisseaux sanguins chez les adultes atteints de diabète de type 2 et qui ont des antécédents de maladie cardiaque.

Comment fonctionne MOUNJARO :

MOUNJARO appartient à une classe de médicaments appelés agonistes des récepteurs du GIP et du GLP-1. MOUNJARO abaisse votre glycémie en aidant l'organisme à libérer davantage d'insuline quand le taux de sucre dans le sang est élevé. Il aide aussi à réduire le taux de glucagon dans votre sang, une hormone qui empêche la glycémie de trop diminuer.

Les ingrédients de MOUNJARO sont :

Ingrédients médicinaux : tirzépatide

Ingrédients non médicinaux :

Stylo-injecteur MOUNJARO à dose unique et fiole de MOUNJARO à dose unique (*solution sans agent de conservation*) :

Chlorure de sodium, eau pour injection, phosphate dibasique de sodium heptahydraté, solution d'acide chlorhydrique, solution d'hydroxyde de sodium.

Stylo-injecteur MOUNJARO KwikPen à doses multiples (*solution contenant des agents de conservation*) :

Alcool benzylique (agent de conservation), chlorure de sodium, eau pour injection, glycérine, phénol (agent de conservation), phosphate dibasique de sodium heptahydraté, solution d'acide chlorhydrique, solution d'hydroxyde de sodium.

MOUNJARO se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

MOUNJARO – solution dans un stylo-injecteur prérempli à dose unique ou une fiole à dose unique : 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 et 15 mg/0,5 mL.

MOUNJARO KwikPen – solution dans un stylo-injecteur prérempli à doses multiples contenant 4 doses fixes : 2,5 mg/0,6 mL, 5 mg/0,6 mL, 7,5 mg/0,6 mL, 10 mg/0,6 mL, 12,5 mg/0,6 mL et 15 mg/0,6 mL.

N'utilisez pas MOUNJARO dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au tirzépatide, à un ingrédient de MOUNJARO ou à un composant de son contenant, et notamment à l'alcool benzylique, qui est utilisé comme agent de conservation dans la solution MOUNJARO KwikPen;
- vous ou un membre de votre famille avez déjà eu un cancer médullaire de la thyroïde (CMT);

- vous êtes atteint du syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2);
- vous êtes enceinte.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser MOUNJARO, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si vous :

- présentez un diabète de type 1;
- présentez une affection cardiaque qui fait que votre cœur bat plus rapidement;
- avez déjà présenté des réactions allergiques graves et une enflure lors de la prise d'un médicament de la classe des agonistes des récepteurs du GLP-1;
- avez déjà souffert d'acidocétose diabétique (hausse de la concentration de cétones dans le sang ou l'urine);
- éprouvez des troubles graves affectant votre estomac (gastroparésie) ou votre digestion. MOUNJARO ralentit la vidange gastrique, ce qui fait que les aliments passent plus de temps dans l'estomac;
- avez un apport alimentaire très faible ou une alimentation inadéquate (y compris une carence en vitamines et en minéraux);
- avez déjà souffert de dépression ou d'autres problèmes de santé mentale.

Autres mises en garde :

Trouble de la vésicule biliaire

- Vous pourriez présenter des symptômes soudains d'un trouble de la vésicule biliaire lorsque vous prenez MOUNJARO.
- Les troubles de la vésicule biliaire peuvent comprendre l'inflammation de la vésicule biliaire (cholécystite) ou des calculs biliaires pouvant bloquer le canal biliaire (colique biliaire).
- Les symptômes peuvent comprendre une douleur soudaine ou qui s'intensifie dans l'abdomen (ventre), entre vos omoplates ou à l'épaule droite. Vous devez obtenir de l'aide médicale immédiatement si vous présentez une douleur abdominale intense, un jaunissement de votre peau ou une fièvre accompagnée de frissons. Si vous croyez que vous éprouvez un problème avec votre vésicule biliaire, consultez votre professionnel de la santé.

Alcool benzylique

- L'alcool benzylique est un agent de conservation utilisé dans la solution MOUNJARO KwikPen. L'alcool benzylique peut provoquer une acidose métabolique (acidité dans le sang). Une acidose métabolique peut survenir lorsque de grandes quantités d'alcool benzylique s'accumulent dans le corps. Consultez votre professionnel de la santé :
  - si vous prenez d'autres médicaments contenant de l'alcool benzylique;
  - si vous avez des problèmes de foie ou de rein.

Enfants et adolescents

- MOUNJARO n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 10 ans.

Grossesse

- Avisez votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous prévoyez le devenir. Il existe des risques particuliers dont vous devez discuter avec votre professionnel de la santé.
- Ne prenez pas MOUNJARO si vous êtes enceinte, car le médicament pourrait nuire à l'enfant à naître.
- Si vous êtes apte à devenir enceinte :
    - évitez de devenir enceinte pendant votre traitement par MOUNJARO. Vous devez utiliser une méthode de contraception tout au long du traitement et pendant au moins un mois après avoir pris votre dernière dose. Si vous utilisez des médicaments hormonaux oraux comme méthode de contraception :
        - passez à un médicament contraceptif hormonal non oral, ou
        - utilisez une méthode de contraception barrière (par exemple, le condom). Utilisez cette méthode pendant 4 semaines lorsque vous commencerez votre traitement par MOUNJARO et pendant 4 semaines après chaque augmentation de votre dose.

Allaitement

- MOUNJARO pourrait passer dans le lait maternel. Demandez à votre professionnel de la santé quels sont les risques auxquels votre bébé pourrait être exposé si vous l'allaitez pendant que vous prenez MOUNJARO.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

- L'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) peut nuire à votre capacité de vous concentrer. Évitez de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines si vous présentez des signes d'hypoglycémie.
- Consultez la section « Effets secondaires possibles de l'utilisation de MOUNJARO : » pour connaître les signes précurseurs d'une hypoglycémie. Pour toute information supplémentaire, consultez votre professionnel de la santé.

Problèmes de santé touchant le pancréas

- La prise de MOUNJARO peut causer une inflammation du pancréas (pancréatite aiguë).
- Discutez avec votre professionnel de la santé si vous avez ou avez déjà eu des problèmes de santé touchant le pancréas, comme une inflammation du pancréas.
- Votre professionnel de la santé vous surveillera pour détecter tout symptôme de pancréatite aiguë. Discutez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous ressentez une douleur forte et continue à la hauteur de l'estomac. Consultez la section « Effets secondaires possibles de l'utilisation de MOUNJARO : » pour obtenir des informations supplémentaires sur les symptômes de la pancréatite aiguë.

Réactions allergiques graves

- Cessez d'utiliser MOUNJARO immédiatement et obtenez des soins médicaux sans tarder si vous présentez des symptômes d'allergie grave, notamment des démangeaisons, une éruption cutanée ou une difficulté à respirer. Consultez la section « Effets secondaires possibles de l'utilisation de MOUNJARO : » pour obtenir des informations supplémentaires sur les symptômes d'une réaction allergique.

Analyses sanguines

- Vous devez surveiller votre glycémie lorsque vous commencez votre traitement si vous prenez MOUNJARO en association avec d'autres médicaments antidiabétiques, appelés

sulfonylurées ou avec de l'insuline. Surveiller votre glycémie vous aidera à réduire le risque d'hypoglycémies (faible taux de sucre dans le sang).
- Votre professionnel de la santé surveillera votre glycémie périodiquement pendant votre traitement par MOUNJARO.

Problèmes de reins

- Vous pourriez présenter des nausées, des vomissements et de la diarrhée pendant que vous prenez MOUNJARO. Ces effets secondaires peuvent causer une déshydratation (perte de liquides). La déshydratation peut mener à des problèmes rénaux, comme une insuffisance rénale soudaine.
- Il est donc important de boire beaucoup de liquides pour prévenir la déshydratation.
- Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des questions ou des inquiétudes.

Problèmes aux yeux

- Maladie oculaire liée au diabète (rétinopathie):
  - Des cas d'aggravation temporaire de la maladie oculaire liée au diabète ont été signalés à la suite d'une amélioration rapide de la maîtrise du taux de sucre. Cela peut nécessiter un traitement ou entraîner une perte de la vue.
  - Vous devez en informer votre professionnel de la santé si vous avez une maladie oculaire liée au diabète (rétinopathie), un œdème maculaire ou si vous avez des problèmes de vision pendant que vous prenez MOUNJARO.
- Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIA-NA) :
  - En cas de perte soudaine de la vue ou d'aggravation rapide de la vue pendant le traitement par MOUNJARO, il est urgent que vous communiquiez avec votre professionnel de la santé. Ces problèmes sont peut-être causés par une NOIA-NA. Votre professionnel de la santé vous orientera vers un ophtalmologiste pour que vous vous soumettiez à un examen des yeux. Vous devrez peut-être cesser votre traitement par MOUNJARO.

Problèmes gastro-intestinaux (estomac et intestins)

- Des problèmes gastriques, parfois graves, ont été signalés chez des personnes qui utilisent MOUNJARO. Avisez votre professionnel de la santé si vous avez des problèmes gastriques qui sont graves ou qui ne disparaissent pas.

Malnutrition

- Des problèmes nutritionnels, parfois sévères ou graves, ont été signalés chez des personnes qui utilisaient MOUNJARO. Cela peut se traduire par une carence en vitamines, en minéraux et/ou en protéines ainsi que par un faible poids corporel.
- Pendant votre traitement avec MOUNJARO, votre professionnel de la santé pourrait vous conseiller en matière de nutrition et/ou vous recommander de prendre des vitamines ou des suppléments.

Aliments ou liquides pénétrant dans les poumons pendant l'anesthésie

- Chez certains patients traités par des médicaments semblables à MOUNJARO, des aliments ou des liquides provenant de l'estomac sont entrés dans leurs poumons pendant une anesthésie générale ou une sédation profonde.
- Avisez votre professionnel de la santé que vous prenez MOUNJARO avant de subir une intervention qui nécessite une anesthésie générale ou une sédation profonde.

Dépression ou pensées suicidaires

- Vous devez prêter attention à tout changement d'humeur, de comportements, d'émotions ou de pensées. Appelez immédiatement votre professionnel de la santé :
  - si vous avez des idées ou des comportements visant à vous faire du mal ou à vous tuer, ou
  - si vous constatez des changements qui sont nouveaux, qui s'aggravent ou qui vous inquiètent concernant votre santé mentale.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir avec MOUNJARO :

- Des contraceptifs oraux.
- Des médicaments antidiabétiques appelés sulfonylurées (par exemple, glyburide, gliclazide, glimépiride) ou de l'insuline. Le fait de prendre ces médicaments en même temps que MOUNJARO peut augmenter le risque d'hypoglycémie. Si vous prenez de tels médicaments, votre professionnel de la santé vous demandera peut-être d'en réduire les doses lorsque vous commencerez le traitement avec MOUNJARO.
- Des médicaments susceptibles d'augmenter la fréquence cardiaque.
- Autres incrétines. L'utilisation de MOUNJARO en association avec d'autres agonistes des récepteurs du GLP-1 ou avec des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) n'a pas été étudiée, et MOUNJARO ne doit pas être utilisé en association avec ces médicaments.

Comment injecter MOUNJARO :

- MOUNJARO doit être injecté sous la peau (injection sous-cutanée). N'injectez pas MOUNJARO dans une veine ni dans un muscle.
- MOUNJARO doit être injecté une fois par semaine, à n'importe quel moment de la journée, pendant un repas ou non. Inscrivez un rappel sur un calendrier pour vous rappeler votre dose toutes les semaines.
  - Modification du jour de votre injection hebdomadaire : Au besoin, vous pouvez changer le jour de la semaine où vous vous injectez MOUNJARO, pourvu qu'il se soit écoulé au moins trois jours depuis la dernière injection.
- Lisez le dépliant intitulé « Mode d'emploi » et regardez la vidéo explicative avant d'utiliser MOUNJARO (stylo-injecteur prérempli à dose unique ou fiole à dose unique) et MOUNJARO KwikPen (stylo-injecteur prérempli à doses multiples). Ce dépliant et cette vidéo contiennent des instructions sur la manière d'utiliser le stylo-injecteur prérempli à dose unique, le stylo-injecteur prérempli à doses multiples ou la fiole.
- Consultez votre professionnel de la santé pour savoir comment bien administrer MOUNJARO avant de le prendre pour la première fois. N'utilisez pas MOUNJARO sans avoir reçu de formation de votre professionnel de la santé concernant la technique d'injection. Si vous ne comprenez pas le mode d'emploi ou si vous avez des questions, parlez-en avec votre professionnel de la santé.

- Un aidant peut vous administrer MOUNJARO, ou vous pouvez vous donner vos injections de MOUNJARO vous-même, si votre professionnel de la santé estime que cette façon de faire est acceptable.
- Prenez MOUNJARO en suivant exactement les directives de votre professionnel de la santé. Ne modifiez pas votre dose ou n'arrêtez pas de prendre MOUNJARO sans en discuter avec votre professionnel de la santé.
- Au cours d'un mois de traitement, vous aurez besoin du nombre suivant de stylos-injecteurs, de fioles ou de stylos KwikPen :
  - 4 stylos-injecteurs ou fioles si vous utilisez le stylo-injecteur prérempli MOUNJARO à dose unique ou la fiole de MOUNJARO à dose unique.
  - 1 stylo-injecteur si vous utilisez le stylo-injecteur prérempli MOUNJARO KwikPen à doses multiples.
- Le stylo-injecteur, le stylo KwikPen et la fiole comportent des pièces en verre. Manipulez-les avec soin. Si le stylo-injecteur, le stylo KwikPen ou la fiole tombe sur une surface dure, ne l'utilisez pas. Utilisez un nouveau stylo-injecteur, un nouveau stylo KwikPen ou une nouvelle fiole.
- Le ventre (abdomen) et la cuisse sont les régions du corps les plus accessibles pour s'injecter soi-même le médicament. Si vous souhaitez vous injecter le médicament dans la partie supérieure arrière du bras, demandez à une autre personne de le faire pour vous.
- N'injectez pas le médicament toujours au même endroit. Changez de point d'injection à chaque injection hebdomadaire.
- Si vous vous injectez **de l'insuline en plus de MOUNJARO** :
  - Ne mélangez jamais ces deux médicaments (insuline et MOUNJARO) dans la même seringue. Injectez-les séparément.
  - Vous pouvez faire les deux injections dans la même région du corps (le ventre, par exemple), mais les points d'injection ne doivent pas être près l'un de l'autre.
- **Votre dose de MOUNJARO peut varier :**
  - si vous prenez un autre médicament pour traiter votre diabète;
  - selon votre santé physique (par exemple, votre poids, si vous êtes malade, si vous faites de l'activité physique);
  - en fonction de votre régime alimentaire.
- Si votre professionnel de la santé augmente votre dose, vous devrez utiliser un nouveau stylo-injecteur MOUNJARO, une nouvelle fiole de MOUNJARO ou un nouveau stylo MOUNJARO KwikPen contenant votre nouvelle dose.

Dose habituelle :

- Adultes :
  - La dose initiale recommandée de MOUNJARO est de 2,5 mg, administrée par voie sous-cutanée une fois par semaine. Après 4 semaines, votre dose sera portée à 5 mg, une fois par semaine. Si cela s'avère nécessaire, la dose peut être ajustée en l'augmentant par paliers de 2,5 mg et à intervalles d'au moins 4 semaines.
  - La dose maximale est de 15 mg, une fois par semaine.
- Enfants et adolescents (âgés de 10 à moins de 18 ans) :

- La dose initiale recommandée est de 2,5 mg, administrée par voie sous-cutanée une fois par semaine. Après 4 semaines, votre dose sera portée à 5 mg, une fois par semaine. Si cela s'avère nécessaire, la dose peut être ajustée en l'augmentant par paliers de 2,5 mg et à intervalles d'au moins 4 semaines.
- La dose maximale est de 10 mg, une fois par semaine.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de MOUNJARO, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous manquez une dose et :

- qu'il s'est écoulé 4 jours (96 heures) ou moins depuis le moment où vous auriez dû prendre MOUNJARO, injectez-vous la dose dès que vous vous rendez compte de l'oubli. Injectez-vous ensuite la dose suivante selon l'horaire habituel.
- qu'il s'est écoulé plus de 4 jours (96 heures) depuis le moment où vous auriez dû prendre MOUNJARO, ne vous injectez pas la dose oubliée. Injectez-vous la dose suivante selon l'horaire habituel.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de MOUNJARO :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez MOUNJARO. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Rots
- Ballonnements d'estomac
- Altération du goût
- Constipation
- Diminution de l'appétit
- Diarrhée
- Sensation de fatigue
- Gaz (flatulences)
- Augmentation de la fréquence cardiaque
- Indigestion
- Réaction au point d'injection (par exemple, ecchymose, douleur, irritation, démangeaisons et éruption cutanée)
- Nausées
- Reflux ou brûlements d'estomac – aussi appelés reflux gastro-œsophagien pathologique
- Douleur à l'estomac

- Sensations inhabituelles sur la peau (par exemple, sensation de brûlure, de picotements ou de fourmillements)
- Vomissements
- Perte de poids

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent			
Problèmes gastro-intestinaux : diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale, sensation de satiété		✓	
Peu fréquent			
Hypoglycémie (forte baisse du taux de sucre dans le sang) **:** désorientation, perte de conscience, convulsions		✓	
Rare			
Pancréatite aiguë (inflammation soudaine du pancréas) **:** douleur abdominale intense et persistante avec ou sans vomissements		✓	✓
Déshydratation causant une insuffisance rénale soudaine : urine de couleur jaune foncé et à l'odeur forte, sensation de soif extrême, étourdissements ou sensation de tête qui tourne		✓	✓
Problèmes de santé soudains touchant la vésicule biliaire : douleur abdominale intense, jaunissement de votre peau ou fièvre avec frissons		✓	✓
Inconnue			
Réaction anaphylactique, œdème de Quincke (réaction allergique grave) **:** difficulté à		✓	✓

respirer, enflure de la gorge et du visage, fréquence cardiaque élevée			
Malnutrition (alimentation inadéquate) **:** faibles taux de vitamines, de minéraux et/ou de protéines, poids corporel peu élevé		✓	
Gastroparésie (ralentissement de la vidange de l'estomac) **:** douleur, nausées et vomissements sévères, excès de rots et ballonnements persistants		✓	✓
Iléus (ralentissement du passage des aliments dans les intestins) **:** incapacité à recevoir une alimentation par voie orale, ballonnements et douleur abdominale, nausées et vomissements sévères		✓	✓
Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIA-NA, maladie oculaire) **:** baisse soudaine de la vue (vision floue ou trouble) ou perte permanente de la vue		✓	✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Stylo-injecteur prérempli MOUNJARO à dose unique et fiole de MOUNJARO à dose unique :

- Conserver MOUNJARO au réfrigérateur à une température de 2 °C à 8 °C.
- Au besoin, chaque stylo-injecteur prérempli à dose unique ou fiole à dose unique peut être conservé(e) à une température ambiante inférieure à 30 °C, pendant un maximum de 21 jours au total.
- Ne pas congeler MOUNJARO. Ne pas utiliser MOUNJARO s'il a été congelé. Si le stylo-injecteur ou la fiole a été congelé(e), jetez-les et utilisez un nouveau stylo-injecteur ou une nouvelle fiole.
- Conserver MOUNJARO dans la boîte d'origine pour le protéger de la lumière.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
- Le stylo-injecteur prérempli à dose unique doit être jeté après usage dans un contenant résistant aux perforations.
- Jeter toutes les fioles ouvertes après leur utilisation, même si elles ne sont pas vides.

Stylo-injecteur prérempli MOUNJARO KwikPen à doses multiples :

- Conserver le stylo MOUNJARO KwikPen au réfrigérateur à une température de 2 °C à 8 °C, jusqu'à la date de péremption. Ne pas l'utiliser après la date de péremption.
- Ne pas congeler le stylo MOUNJARO KwikPen. Ne pas utiliser le stylo MOUNJARO KwikPen s'il est gelé.
- Protéger le stylo MOUNJARO KwikPen de la lumière.
- Au besoin, chaque stylo-injecteur prérempli à doses multiples peut être conservé hors du réfrigérateur, à des températures ne dépassant pas 30 °C, pendant une période maximale de 30 jours.
- Le stylo MOUNJARO KwikPen doit être jeté après l'administration de quatre doses hebdomadaires de tirzépatide dans un contenant résistant aux perforations, ou conformément aux exigences locales.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur MOUNJARO :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html) et sur le site Web du fabricant (www.lilly.ca) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-545-5972.

MOUNJARO® et MOUNJARO® KwikPen® sont des marques déposées détenues ou utilisées sous licence par Eli Lilly and Company, ses filiales ou ses sociétés affiliées.

Le présent feuillet été rédigé par Eli Lilly Canada Inc.

Date d'approbation : 2026-11-17

MOU-0009-PM-20261117

MODE D'EMPLOI

MOUNJARO®

tirzépatide injectable

Stylo-injecteur prérempli pour administration sous-cutanée



Stylo-injecteur à usage unique dosé à 2,5 mg/0,5 mL

Stylo-injecteur à usage unique dosé à 5 mg/0,5 mL

Stylo-injecteur à usage unique dosé à 7,5 mg/0,5 mL

Stylo-injecteur à usage unique dosé à 10 mg/0,5 mL

Stylo-injecteur à usage unique dosé à 12,5 mg/0,5 mL

Stylo-injecteur à usage unique dosé à 15 mg/0,5 mL

une fois par semaine

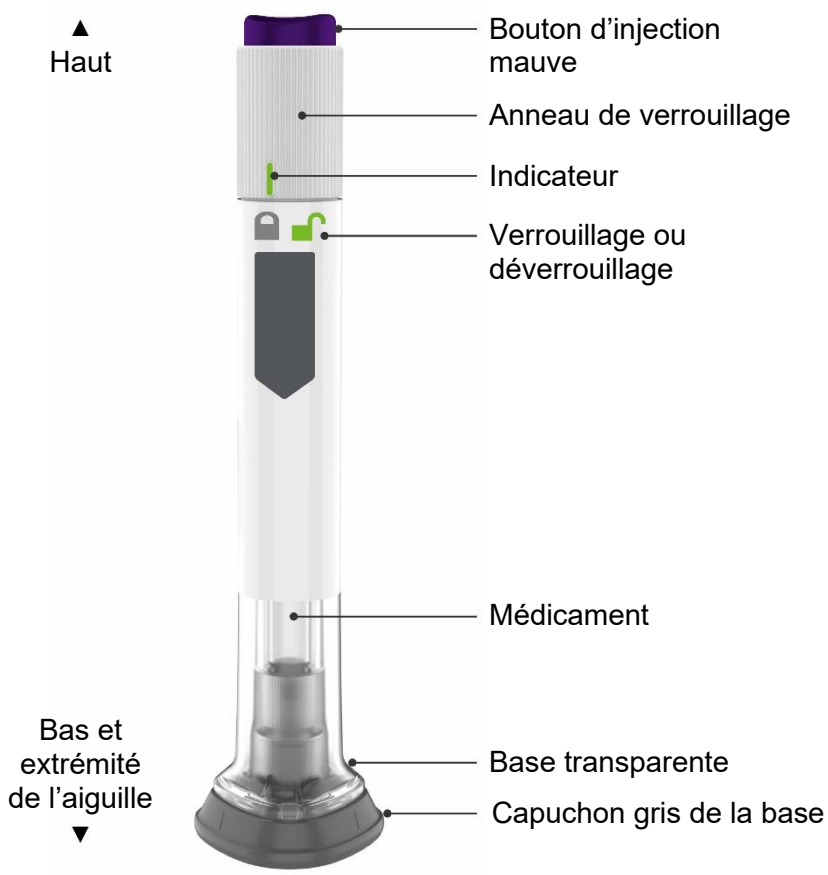
Renseignements importants à connaître avant de procéder à l'injection de MOUNJARO.

Demandez à votre professionnel de la santé comment injecter MOUNJARO de la bonne façon. Ce « MODE D'EMPLOI » est rédigé pour la personne qui utilisera MOUNJARO. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Une fois que vous ou votre aidant aurez reçu une formation d'un professionnel de santé concernant la technique d'injection, vous pourrez vous donner vos injections vous-même ou demander à votre aidant de le faire pour vous.

Consultez ce « MODE D'EMPLOI » et les Renseignements destinés aux patient·e·s avant d'utiliser votre stylo-injecteur MOUNJARO à usage unique et chaque fois que vous vous procurez un nouveau stylo-injecteur, car de nouveaux renseignements peuvent s'ajouter. L'information qui s'y trouve n'est toutefois pas destinée à remplacer les directives de votre professionnel de la santé en ce qui concerne votre maladie ou votre traitement.

- MOUNJARO est un stylo-injecteur prérempli à usage unique.
- Un stylo-injecteur prérempli MOUNJARO à usage unique est utilisé une fois par semaine.
- Le médicament doit être injecté sous la peau (par injection sous-cutanée) seulement.
- Vous ou une autre personne pouvez l'injecter dans votre ventre (abdomen) ou votre cuisse.
- Une autre personne doit l'injecter si vous voulez injecter le médicament dans la partie supérieure arrière de votre bras.

Guide des pièces du stylo-injecteur prérempli MOUNJARO à usage unique



Préparation de l'injection de MOUNJARO

Retirez le stylo du réfrigérateur.

Laissez le capuchon gris en place jusqu'à ce que vous soyez prêt pour l'injection.

Vérifiez l'étiquette du stylo pour vous assurer que vous avez la bonne dose et le bon médicament, et que la date d'expiration n'est pas dépassée.



Inspectez le stylo pour vous assurer qu'il n'est pas endommagé.

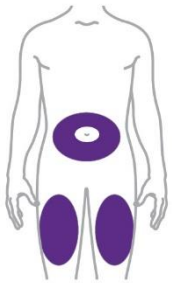
Assurez-vous que le médicament qui se trouve dans le stylo-injecteur est incolore ou légèrement jaune.

N'utilisez pas le médicament s'il est congelé, trouble ou s'il contient des particules.

Lavez-vous les mains.

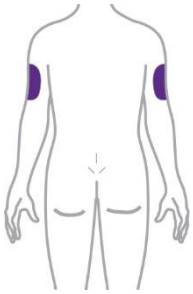
Choisissez votre point d'injection

Votre professionnel de la santé pourra vous aider à choisir le point d'injection qui vous convient le mieux. Changez de point d'injection chaque semaine (utilisez les points en alternance). Vous pouvez utiliser la même partie de votre corps, mais assurez-vous de choisir un point d'injection différent.



Vous ou une autre personne pouvez injecter le médicament dans votre ventre (abdomen) ou votre cuisse;

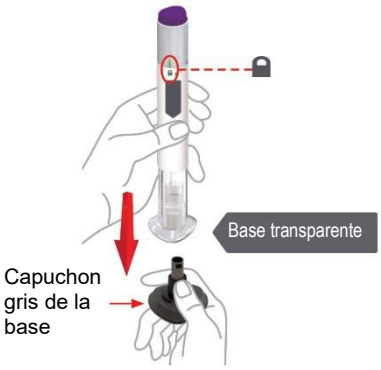
OU



une autre personne doit procéder à l'injection si elle est faite dans la partie supérieure arrière de votre bras.

Étape **1**

Retirez le capuchon gris de la base



Assurez-vous que le stylo-injecteur est **verrouillé**.

Ne déverrouillez pas le stylo tant que vous n'avez pas placé la base transparente sur votre peau et que vous n'êtes pas prêt à injecter le médicament.

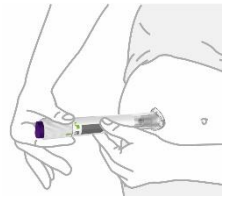
Retirez le capuchon gris de la base et jetez-le à la poubelle.

Ne remettez pas le capuchon en place – vous pourriez endommager l'aiguille.

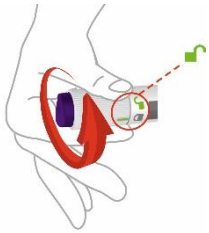
Ne touchez pas l'aiguille.

Étape **2**

Placez la base transparente sur la peau, puis déverrouillez-la



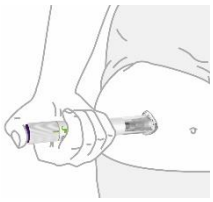
Placez la base transparente bien à plat sur votre peau, au point d'injection. Le bouton d'injection mauve doit être éloigné de la peau.



Déverrouillez la base transparente en tournant l'anneau de verrouillage vers le symbole de déverrouillage.

Étape **3**

Appuyez et comptez 10 secondes



Appuyez sur le bouton d'injection mauve et **maintenez-le enfoncé**.

Vous entendrez deux clics forts :

- Un premier clic indiquant que l'injection est commencée
- Un deuxième clic indiquant que l'injection est terminée



Vous saurez que l'injection est terminée lorsque le piston gris sera visible.

Après l'injection, placez le stylo-injecteur usagé dans un contenant pour objets pointus et tranchants.

Mise au rebut de votre stylo-injecteur usagé



- Mettez les stylos-injecteurs usagés dans un contenant pour objets pointus et tranchants immédiatement après leur utilisation. **Ne jetez pas** les stylos-injecteurs dans vos ordures ménagères.
- Si vous n'avez pas de contenant pour objets pointus et tranchants, vous pouvez utiliser un contenant ordinaire qui :
  - est fait de plastique résistant;
  - peut être refermé au moyen d'un couvercle bien ajusté, qui résiste aux perforations et retient les objets pointus à l'intérieur;
  - peut rester stable et en position verticale quand vous l'utilisez;
  - est résistant aux fuites;

- est muni d'une étiquette indiquant qu'il contient des déchets dangereux.

- Lorsque votre contenant pour objets pointus et tranchants est presque plein, vous devez suivre les directives de votre localité pour vous en débarrasser correctement. Il est possible qu'il existe des règlements locaux concernant la mise au rebut des aiguilles et des seringues usagées.
- **Ne recyclez pas** votre contenant pour objets pointus et tranchants.
- Gardez votre contenant pour objets pointus et tranchants hors de la vue et de la portée des enfants.

Entreposage et manipulation

- Conservez votre stylo-injecteur au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.
- Vous pouvez conserver votre stylo-injecteur à la température ambiante (moins de 30 °C) pendant un maximum de 21 jours.
- **Ne congelez pas** votre stylo-injecteur. Si le stylo-injecteur a été congelé, jetez-le et utilisez-en un nouveau.
- Conservez votre stylo-injecteur dans la boîte d'origine pour le protéger de la lumière.
- Le stylo-injecteur comporte des pièces en verre. Manipulez-le avec soin. S'il tombe sur une surface dure, **ne l'utilisez pas**. Utilisez un nouveau stylo-injecteur.
- Gardez votre stylo-injecteur prérempli MOUNJARO à usage unique et tous les médicaments hors de la vue et de la portée des enfants.

Questions fréquentes

Que faire si je vois des bulles d'air dans mon stylo-injecteur?

La présence de bulles d'air est normale.

Que faire si mon stylo-injecteur n'est pas à la température ambiante?

Il n'est pas nécessaire de laisser le stylo-injecteur atteindre la température ambiante.

Que se passe-t-il si je déverrouille le stylo-injecteur et que j'appuie sur le bouton d'injection mauve avant de retirer le capuchon gris de la base?

Ne retirez pas le capuchon gris de la base. Jetez le stylo-injecteur et prenez-en un nouveau.

Que faire s'il y a une goutte de liquide au bout de l'aiguille lorsque j'enlève le capuchon gris de la base?

C'est normal qu'il y ait une goutte de liquide au bout de l'aiguille. **Ne touchez pas** l'aiguille.

Dois-je absolument maintenir le bouton d'injection enfoncé jusqu'à la fin de l'injection?

Ce n'est pas nécessaire, mais cela pourrait vous aider à maintenir le stylo-injecteur contre votre peau sans bouger.

Qu'est-ce que ça signifie si j'entends trois « clics » pendant l'injection – deux « clics » forts et un plus faible? Ai-je reçu la dose complète?

Certaines personnes entendent un faible « clic » juste avant le second « clic » fort. Ce faible « clic » est un bruit normal du stylo-injecteur. **Ne retirez pas** le stylo-injecteur de la peau avant d'avoir entendu le second « clic » fort.

Comment savoir si mon stylo a bien fonctionné?



Vérifiez si vous avez reçu votre dose. Votre dose a été administrée de la bonne façon si le piston gris est visible. Voir également l'**étape 3** des instructions.

Si le piston gris n'est pas visible, communiquez avec Lilly au 1-888-545-5972 pour obtenir d'autres directives. Entre-temps, conservez votre stylo-injecteur dans un lieu sûr afin d'éviter une piqûre accidentelle.

Que faire s'il y a une goutte de liquide ou de sang sur ma peau après l'injection?

C'est normal. Exercez une pression au point d'injection avec un boule d'ouate ou une compresse. **Ne frottez pas** le point d'injection.

Autres renseignements

- Si vous avez un trouble de la vue, **n'utilisez pas** le stylo sans l'aide d'une personne ayant reçu la formation nécessaire sur le stylo-injecteur prérempli MOUNJARO à usage unique.

Pour en savoir plus

- Pour toute question ou tout problème relativement à votre stylo-injecteur prérempli MOUNJARO à usage unique, communiquez avec Lilly au 1-888-545-5972 ou avec votre professionnel de la santé.
- Pour en savoir plus sur MOUNJARO, visitez notre site Web au www.lilly.ca.

Fabricant :
Eli Lilly Canada Inc.
C.P. 73
Toronto (Ontario)
M5X 1B1

MOUNJARO® est une marque déposée détenue ou utilisée sous licence par Eli Lilly and Company ou l'une de ses filiales ou sociétés affiliées.

© 2022, 2026, Eli Lilly and Company. Tous droits réservés.

Date d'approbation : 2026-11-17

MOU-0008-IFU-20261117

MODE D'EMPLOI

PrMOUNJARO®

tirzépatide injectable

fiole à dose unique pour administration sous-cutanée

Fiole à dose unique à 2,5 mg/0,5 mL

Fiole à dose unique à 5 mg/0,5 mL

Fiole à dose unique à 7,5 mg/0,5 mL

Fiole à dose unique à 10 mg/0,5 mL

Fiole à dose unique à 12,5 mg/0,5 mL

Fiole à dose unique à 15 mg/0,5 mL

Renseignements importants à connaître avant de procéder à l'injection de MOUNJARO.

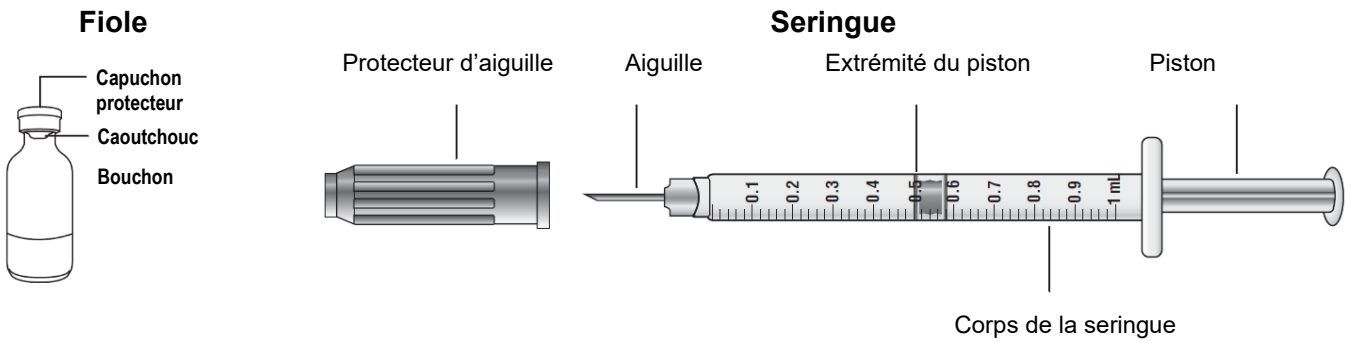
Demandez à votre professionnel de la santé comment injecter MOUNJARO de la bonne façon. Ce « MODE D'EMPLOI » est rédigé pour la personne qui utilisera MOUNJARO. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Une fois que vous ou votre aidant aurez reçu une formation d'un professionnel de santé concernant la technique d'injection, vous pourrez vous donner vos injections vous-même ou demander à votre aidant de le faire pour vous.

Lisez attentivement ce « MODE D'EMPLOI » et les Renseignements destinés aux patient·e·s avant d'utiliser la fiole de MOUNJARO à dose unique et chaque fois que vous vous procurez une nouvelle fiole. Il pourrait y avoir de l'information nouvelle. Cette information n'est toutefois pas destinée à remplacer les directives de votre professionnel de la santé en ce qui concerne votre maladie ou votre traitement.

- MOUNJARO est présenté dans une fiole à dose unique.
- Une fiole de MOUNJARO à dose unique est utilisée une fois par semaine.
- Le médicament doit être injecté sous la peau (par injection sous-cutanée) seulement.
- Vous ou une autre personne pouvez l'injecter dans votre ventre (abdomen) ou votre cuisse.
- Une autre personne peut l'injecter dans la partie supérieure arrière de votre bras.

Avant d'utiliser MOUNJARO, rassemblez le matériel nécessaire à l'injection :

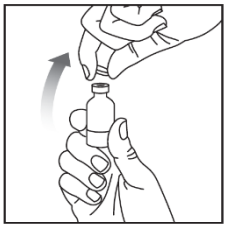
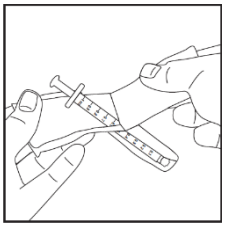
- 1 fiole de MOUNJARO à dose unique
- 1 seringue et 1 aiguille (selon les directives de votre professionnel de la santé).
  - **Ne réutilisez pas** les aiguilles ni les seringues. Utilisez toujours une seringue et une aiguille neuves pour chaque injection, afin de prévenir les infections et l'obstruction des aiguilles**.**
  - **Ne partagez pas** vos aiguilles ni vos seringues avec d'autres personnes. Vous pourriez transmettre ou contracter une infection grave**.**
- 1 tampon imbibé d'alcool
- compresse de gaze
- 1 contenant pour objets pointus et tranchants pour jeter les aiguilles et les seringues usagées. Consultez la section **« Mise au rebut des aiguilles et des seringues usagées »** à la fin de ce mode d'emploi.

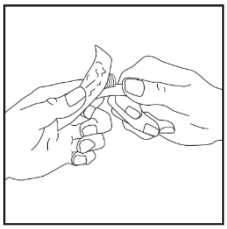
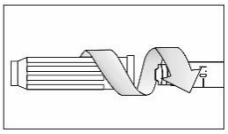
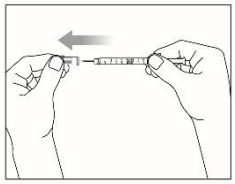
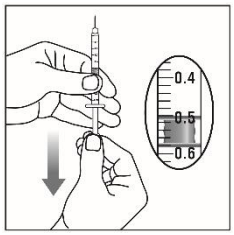
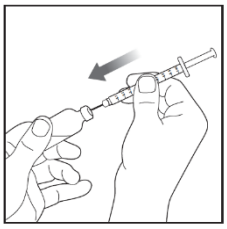
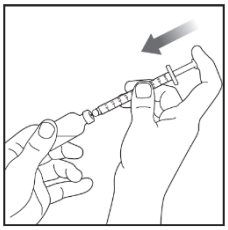


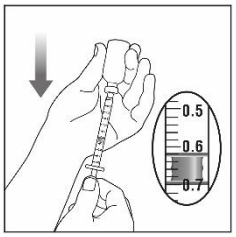
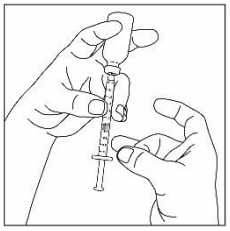
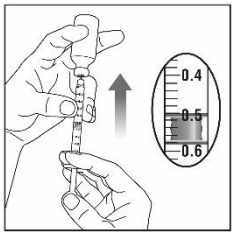
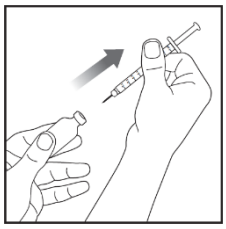
L'aiguille et la seringue sont présentées à titre d'illustration seulement. L'aspect de l'aiguille ou de la seringue recommandée par votre part de professionnel de la santé peut être différent de celles présentées dans ce MODE D'EMPLOI.

Préparation de l'injection de MOUNJARO

- **Retirez la fiole** du réfrigérateur.
- Lavez-vous les mains à l'eau et au savon.
- **Vérifiez l'étiquette de la fiole** pour vous assurer que vous avez la bonne dose et le bon médicament, et que la date d'expiration n'est pas dépassée.
- Veillez à ce que le médicament qui se trouve dans la fiole soit incolore ou légèrement jaune.
- **N'utilisez pas** le médicament s'il est congelé, s'il est trouble ou s'il contient des particules.

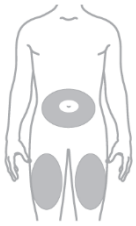
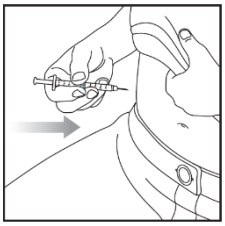
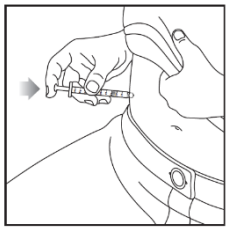
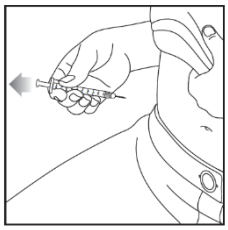
Étape 1 : Retirez le capuchon protecteur en plastique, mais **n'enlevez pas** le bouchon de caoutchouc.	
Étape 2 : Nettoyez le bouchon de caoutchouc avec un tampon d'alcool.	
Étape 3 : Retirez l'emballage de la seringue.	

Étape 4 : Retirez l'emballage de l'aiguille. La seringue que votre professionnel de la santé a recommandée peut être munie d'une aiguille préfixée. Si c'est le cas, passer à l'étape 6.	
Étape 5 : Alignez l'aiguille et maintenez-la bien droite pendant que vous la fixez sur la seringue. Placez l'aiguille au bout de la seringue et vissez-la en poussant jusqu'à ce qu'elle soit bien fixée, conformément aux instructions de votre professionnel de la santé.	
Étape 6 : Retirez le protecteur de l'aiguille en le tirant tout droit. Prenez soin que l'aiguille n'entre en contact avec aucune autre surface.	
Étape 7 : A. Pointez l'aiguille de la seringue vers le haut. B. Appuyez sur le piston jusqu'à que l'extrémité atteigne la marque indiquant qu'au moins 0,5 mL d'air a été aspiré dans la seringue.	
Étape 8 : Transpercez le bouchon de caoutchouc de la fiole avec l'aiguille.	
Étape 9 : Poussez le piston jusqu'au fond. Cela fait entrer de l'air dans la fiole, ce qui facilite le retrait de la solution.	

Étape 10 : A. Inversez la fiole et la seringue. B. En veillant à ce que la pointe de l'aiguille se trouve dans le médicament, tirez lentement le piston vers le bas jusqu'à ce que l'extrémité dépasse la marque indiquant **0,5 mL**. C. S'il y a des bulles d'air, tapotez la seringue jusqu'à ce que les bulles remontent à la surface.	 
Étape 11 : Poussez lentement le piston jusqu'à ce que l'extrémité atteigne la ligne indiquant **0,5 mL**. À ce stade, il ne doit plus y avoir d'air dans la seringue.	
Étape 12 : Retirez la seringue du bouchon de caoutchouc de la fiole. Veillez à retirer la seringue en la tenant bien droite afin d'éviter de courber l'aiguille. Assurez-vous que l'aiguille n'entre en contact avec aucune autre surface.	

Injection de MOUNJARO

- Injectez-vous exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a montré.
- Il faut veiller à alterner les points d'injection d'une fois à l'autre. Vous pouvez utiliser la même région du corps, mais veillez à choisir un point d'injection différent. Le fait de changer de point d'injection réduit le risque de présenter une des affections suivantes au point d'injection :
  - lipodystrophie (peau épaissie ou creuse)
  - amylose cutanée localisée (bosses sur la peau).
- **Ne pas** injecter le médicament aux endroits où la peau est creuse, est épaisse ou présente des bosses.
- **Ne pas** injecter le médicament aux endroits où la peau est sensible, meurtrie, sèche ou durcie, ni sur des cicatrices ou des lésions cutanées.
- **Ne pas** mélanger MOUNJARO avec d'autres médicaments.
- **Ne pas** injecter MOUNJARO au même point d'injection que celui utilisé pour d'autres médicaments.

Étape 13 : Choisissez le point d'injection. Préparez le point d'injection comme vous l'a enseigné votre professionnel de la santé. MOUNJARO est injecté sous la peau (injection sous-cutanée). • Vous ou une autre personne pouvez injecter le médicament dans votre ventre (abdomen) ou votre cuisse. OU • Une autre personne peut l'injecter dans la partie supérieure arrière de votre bras.	 OU 
Étape 14 : Insérez l'aiguille dans votre peau.	
Étape 15 : • Appuyez sur le piston pour injecter la dose complète. L'extrémité du piston doit se trouver au fond de la seringue. • L'aiguille doit rester dans la peau pendant au moins 5 secondes pour vous assurer d'avoir injecté tout le médicament.	
Étape 16 : Retirez l'aiguille de votre peau. • Si vous voyez du sang après avoir retiré l'aiguille de votre peau, appliquez une pression au point d'injection avec une gaze ou un tampon imbibé d'alcool. **Ne frottez pas** le point d'injection. • **Ne remettez pas** le capuchon sur l'aiguille. Remettre le capuchon sur l'aiguille peut entraîner une piqûre accidentelle.	

Mise au rebut des fioles, des aiguilles et des seringues usagées

- Mettez les aiguilles et les seringues usagées dans un contenant pour objets pointus et tranchants immédiatement après leur utilisation. **Ne jetez pas** les aiguilles et les seringues aux ordures ménagères.
- Si vous n'avez pas de contenant pour objets pointus et tranchants, vous pouvez utiliser un contenant ménager qui :
  - est fait de plastique résistant;

- peut être refermé au moyen d'un couvercle bien ajusté, qui résiste aux perforations et retient les objets pointus à l'intérieur;
- peut rester stable et en position verticale quand vous l'utilisez;
- est résistant aux fuites;
- est muni d'une étiquette indiquant qu'il contient des déchets dangereux.

- Lorsque votre contenant pour objets pointus et tranchants est presque plein, vous devez suivre les directives de votre localité pour vous en débarrasser correctement. Il est possible qu'il existe des règlements locaux concernant la mise au rebut des aiguilles et des seringues usagées.
- Jetez toutes les fioles ouvertes après leur utilisation, même si elles ne sont pas vides.
- **Ne recyclez pas** votre contenant pour objets pointus et tranchants une fois qu'il a été utilisé.

Conservation et manipulation

- Conservez les fioles non ouvertes au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.
- Vous pouvez conserver les fioles non ouvertes à une température ambiante inférieure à 30 °C pendant un total de 21 jours.
- **Ne pas congeler**. **N'utilisez pas** la fiole de MOUNJARO qui aurait été congelée.
- Conservez la fiole dans sa boîte d'origine pour la protéger de la lumière.

Gardez vos fioles de MOUNJARO, seringues, aiguilles et tous vos médicaments hors de la vue et de la portée des enfants.

Pour de plus amples renseignements

- Pour toute question ou tout problème relativement à votre fiole de MOUNJARO à dose unique, communiquez avec Lilly au 1-888-545-5972 ou avec votre professionnel de la santé pour obtenir de l'aide.
- Pour en savoir plus sur MOUNJARO, visitez notre site Web au www.lilly.ca.

Fabricant

Eli Lilly Canada Inc.
C.P. 73
Toronto (Ontario)
M5X 1B1

MOUNJARO® est une marque déposée détenue ou utilisée sous licence par Eli Lilly and Company, ses filiales ou ses sociétés affiliées.

© 2023, 2026, Eli Lilly and Company. Tous droits réservés.

Date d'approbation : 2026-11-17

MON-VL-0006-IFU-20261117

MODE D'EMPLOI

PrMOUNJARO® KwikPen®

tirzépatide injectable

Stylo-injecteur prérempli à doses multiples pour administration sous-cutanée

Chaque stylo-injecteur contient 4 doses fixes, soit une dose à prendre par semaine.

Stylo-injecteur prérempli à doses multiples dosé à 2,5 mg/0,6 mL

Stylo-injecteur prérempli à doses multiples dosé à 5 mg/0,6 mL

Stylo-injecteur prérempli à doses multiples dosé à 7,5 mg/0,6 mL

Stylo-injecteur prérempli à doses multiples dosé à 10 mg/0,6 mL

Stylo-injecteur prérempli à doses multiples dosé à 12,5 mg/0,6 mL

Stylo-injecteur prérempli à doses multiples dosé à 15 mg/0,6 mL



Renseignements importants à connaître avant de procéder à l'injection avec MOUNJARO KwikPen

Demandez à votre professionnel de la santé comment utiliser MOUNJARO KwikPen de la bonne façon. Ce « MODE D'EMPLOI » est rédigé pour la personne qui utilisera MOUNJARO KwikPen. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Une fois que vous ou votre aidant aurez reçu une formation d'un professionnel de santé concernant la technique d'injection, vous pourrez vous donner vos injections vous-même avec MOUNJARO KwikPen ou demander à votre aidant de le faire pour vous.

Consultez ce « MODE D'EMPLOI » et les Renseignements destinés aux patient·e·s chaque fois que vous utilisez votre stylo-injecteur prérempli à doses multiples MOUNJARO KwikPen et chaque fois que vous vous procurez un nouveau KwikPen, car de nouveaux renseignements peuvent s'ajouter. Cette information n'est pas destinée à remplacer les directives de votre professionnel de la santé en ce qui concerne votre maladie ou votre traitement.

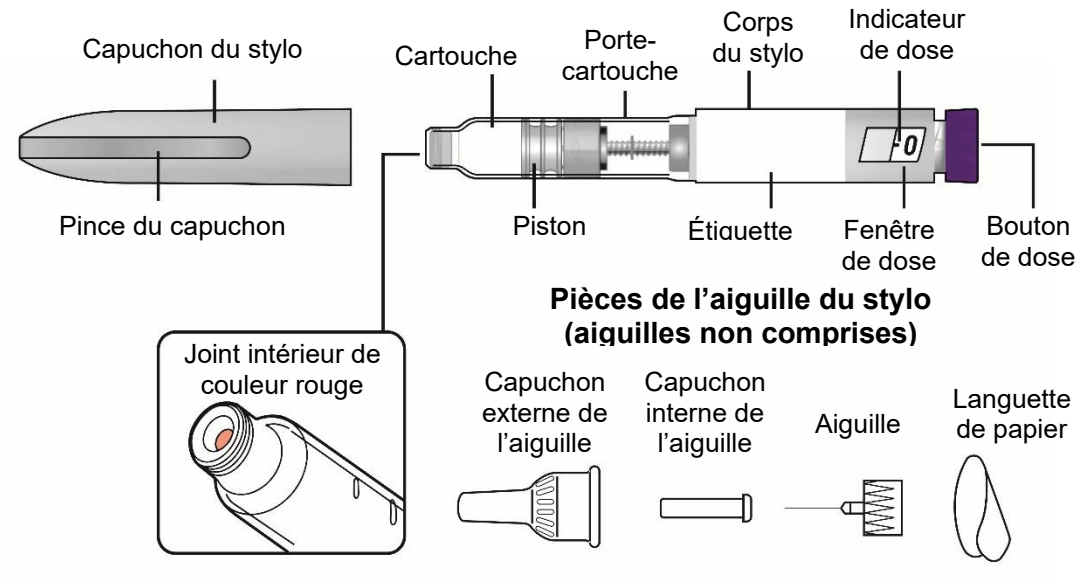
- MOUNJARO KwikPen est un stylo-injecteur prérempli à doses multiples réservé à l'usage d'un seul patient.
- **Un MOUNJARO KwikPen contient 4 doses de 0,6 mL chacune. Une dose doit être prise chaque semaine.**
- Injectez une dose chaque semaine sous la peau (par voie sous-cutanée) seulement.
- Après l'administration de la 4e dose (soit un mois de traitement), vous constaterez qu'il reste du médicament dans le stylo-injecteur KwikPen. C'est normal. La quantité restante du médicament permet au stylo-injecteur KwikPen de fonctionner correctement. Même s'il reste du médicament dans le stylo-

injecteur KwikPen, **ne l'utilisez pas**. **Jetez-le dans un contenant pour objets pointus et tranchants.** Après l'injection de la 4e dose, vous serez incapable de régler l'indicateur de dose du stylo-injecteur KwikPen pour obtenir une dose complète, et vous ne pourrez pas tourner le bouton de dose.

- **Ne transférez pas** le médicament de votre stylo-injecteur KwikPen dans une seringue.
- **N'injectez pas** le médicament restant.
- **Ne prêtez** votre MOUNJARO KwikPen à aucune autre personne, même si l'aiguille du stylo-injecteur a été changée. Vous pourriez transmettre ou contracter une infection grave.
- Les personnes non voyantes ou qui ont un trouble de la vue ne doivent pas utiliser le KwikPen sans l'aide d'une personne ayant reçu la formation nécessaire pour l'utiliser.

Guide des pièces

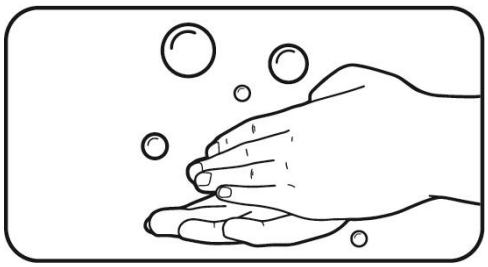
Pièces du stylo-injecteur prérempli MOUNJARO KwikPen à doses multiples



Matériel nécessaire à l'injection

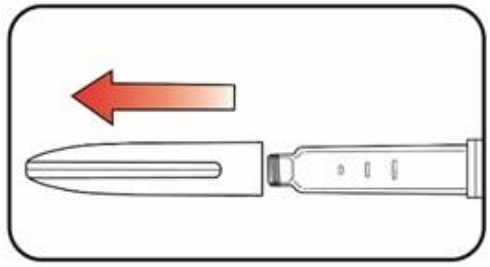
- 1 stylo-injecteur prérempli à doses multiples MOUNJARO KwikPen
- 1 aiguille pour stylo-injecteur (modèle recommandé par votre professionnel de la santé)
- Tampon imbibé d'alcool
- Compresse de gaze ou boule d'ouate
- Contenant pour objets pointus et tranchants ou contenant ménager

Préparation de l'injection avec MOUNJARO KwikPen



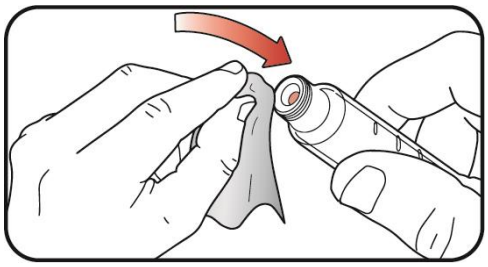
Étape 1 :

- Lavez-vous les mains à l'eau et au savon.



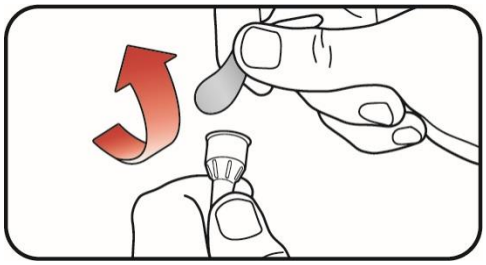
Étape 2 :

- Retirez le capuchon du KwikPen en tirant tout droit.
- Inspectez le KwikPen et l'étiquette. **N'utilisez pas** le KwikPen si :
  - le nom du médicament ou la dose ne correspondent pas à ce qui est indiqué sur votre ordonnance;
  - la date de péremption est dépassée ou le KwikPen semble endommagé;
  - le médicament a été congelé, s'il contient des particules, s'il est trouble ou décoloré. Vérifiez que la solution dans le KwikPen est incolore ou légèrement jaune.



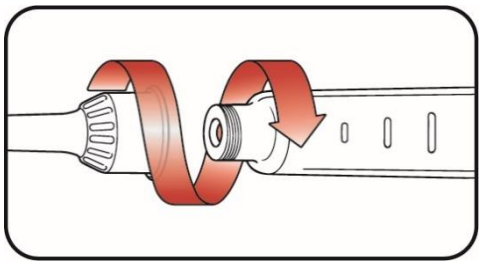
Étape 3 :

- Nettoyez le joint intérieur de couleur rouge avec un tampon imbibé d'alcool.



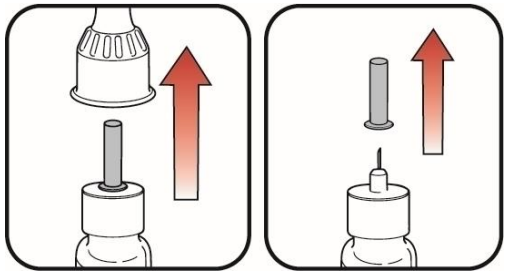
Étape 4 :

- **Utilisez une nouvelle aiguille pour stylo-injecteur.** Utilisez toujours une nouvelle aiguille à chaque injection afin de prévenir les infections et l'obstruction de l'aiguille.
- Retirez la languette de papier du capuchon externe de l'aiguille.



Étape 5 :

- Insérez l'aiguille munie de son capuchon tout droit dans le KwikPen, puis vissez-la jusqu'à ce qu'elle soit bien fixée.



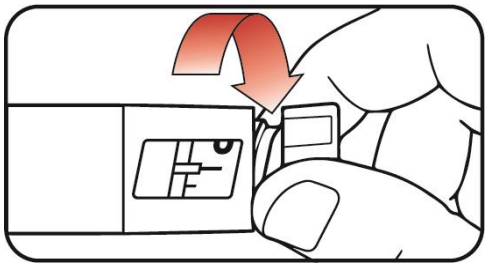
Étape 6 :

a. Retirez le capuchon externe de l'aiguille et mettez-le de côté en vue de le réutiliser.

b. Retirez le capuchon interne de l'aiguille. Jetez-le à la poubelle.

a. Capuchon externe de l'aiguille

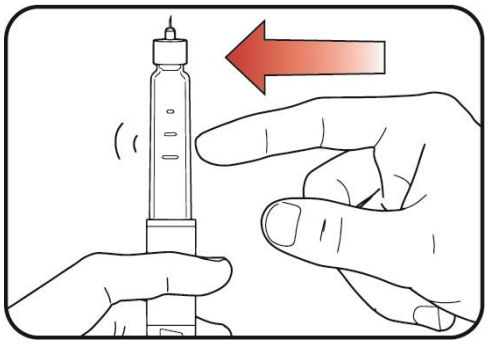
b. Capuchon interne de l'aiguille



Étape 7 :

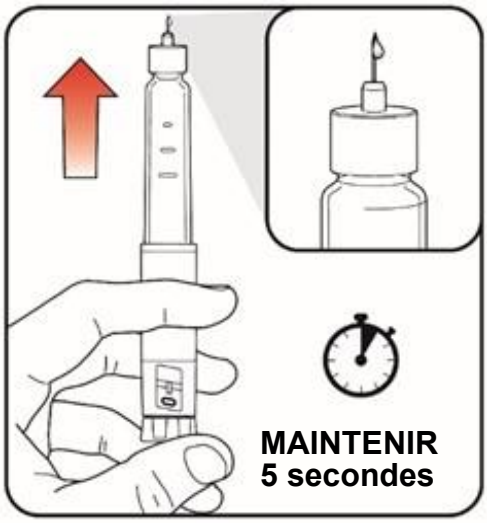
- **Tournez lentement** le bouton de dose jusqu'à ce que vous entendiez **2 clics** et que la ligne allongée dans la fenêtre de dose soit alignée avec l'indicateur de dose.

  Il s'agit de **la position d'amorçage**. Vous pouvez tourner le bouton de dose dans une direction ou dans l'autre pour obtenir la position d'amorçage.



Étape 8 :

- Tenez le KwikPen avec l'aiguille pointée vers le haut.
- Tapotez le porte-cartouche pour que les bulles d'air remontent à la surface.



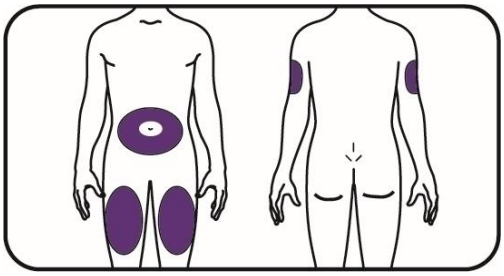
Étape 9 :

- Faites couler quelques gouttes du médicament de l'aiguille en **appuyant sur le bouton de dose** jusqu'au bout, puis **maintenez le bouton de dose enfoncé et comptez lentement jusqu'à 5**. L'icône doit apparaître dans la fenêtre de dose. **N'injectez pas** le médicament.

L'amorçage permet de retirer l'air de la cartouche et de vous assurer que le KwikPen fonctionne bien. Votre KwikPen a été amorcé si une petite quantité du médicament s'écoule de l'extrémité de l'aiguille du stylo-injecteur.

- Si vous ne voyez pas de médicament à l'extrémité de l'aiguille, répétez les **étapes 7 à 9**, pas plus de deux autres fois.
- Si vous ne voyez toujours pas de médicament, changez l'aiguille du stylo-injecteur et répétez les **étapes 7 à 9**, pas plus d'une autre fois.
- Si vous ne voyez toujours pas de médicament, communiquez avec Lilly au 1-888-545-5972.

Réalisation de l'injection avec MOUNJARO KwikPen



a. Vue de face b. Vue de dos

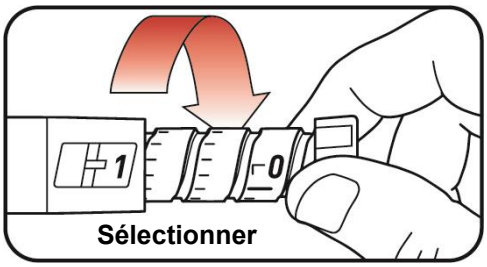
Étape 10 :

- Choisissez un point d'injection.
  - **a.** Vous ou une autre personne pouvez injecter le médicament dans **votre cuisse** ou **votre ventre** (abdomen) à au moins 5 centimètres du nombril (voir l'illustration).
  - **b.** Une autre personne doit procéder à l'injection si elle est faite dans la **partie supérieure arrière de votre bras**.
- **Changez** de point d'injection chaque semaine (utilisez les points **en alternance**). Vous pouvez utiliser la même partie

de votre corps, mais assurez-vous de choisir un point d'injection différent.

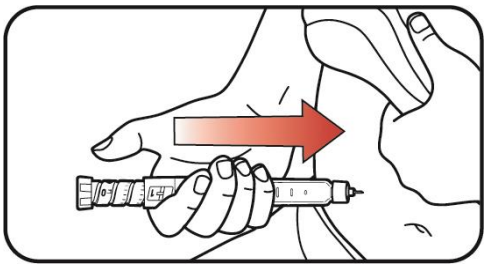
N'injectez pas le médicament :

- aux endroits où la peau est creuse, est épaissie ou présente des bosses;
- aux endroits où la peau est sensible, meurtrie, sèche ou durcie;
- sur des cicatrices ou des lésions cutanées;
- au même point d'injection que celui utilisé pour d'autres médicaments.



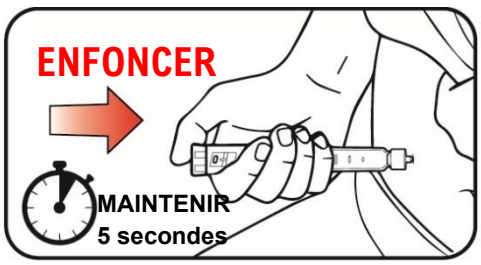
Étape 11 :

- Tournez le bouton de dose jusqu'à ce qu'il s'arrête et que l'icône 1 apparaisse dans la fenêtre de dose. **L'icône 1 indique une dose complète (0,6 mL).**

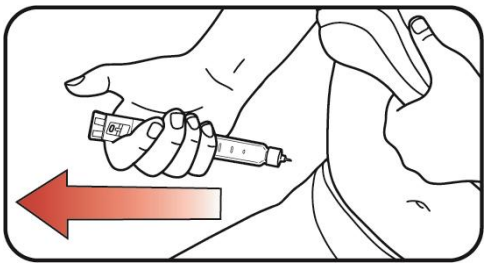


Étape 12 :

a. Insérez l'aiguille dans votre peau.



b. Injectez le médicament en **appuyant sur le bouton de dose** jusqu'au bout. **Maintenez le bouton de dose enfoncé et comptez lentement jusqu'à 5.** Vous devez attendre que l'icône 0 apparaisse dans la fenêtre de dose avant de retirer l'aiguille.



Étape 13 :

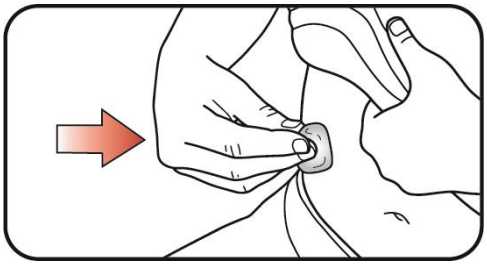
- Retirez l'aiguille de votre peau. La présence d'une goutte du médicament à l'extrémité de l'aiguille est normale. Cela ne modifiera en rien votre dose.
- Assurez-vous que l'icône 0 apparaît dans la fenêtre de dose.

  Si vous voyez l'icône 0 dans la fenêtre de dose, cela veut dire que vous avez reçu la totalité de la dose.

  Si vous ne voyez pas l'icône 0 dans la fenêtre de dose, insérez de nouveau l'aiguille dans votre peau et terminez l'injection. **Ne sélectionnez pas** la dose une nouvelle fois.

  Si vous croyez toujours ne pas avoir reçu la totalité de la dose, **ne recommencez pas** ou **ne répétez pas** l'injection. Consultez la section « Dépannage » pour de plus amples renseignements ou composez le 1-888-545-5972.

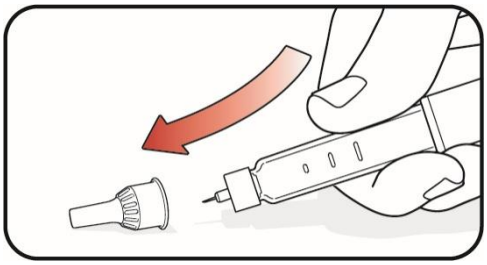
Après l'injection avec MOUNJARO KwikPen



Étape 14 :

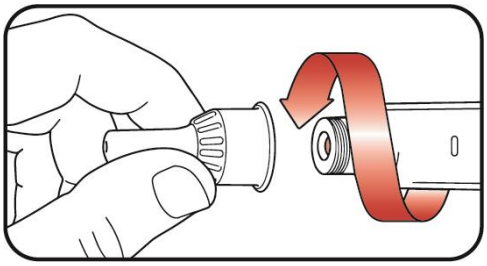
- Si vous voyez du sang après avoir retiré l'aiguille de votre peau, appliquez une légère pression au point d'injection avec une gaze ou une boule d'ouate.

  Ne frottez pas le point d'injection.



Étape 15 :

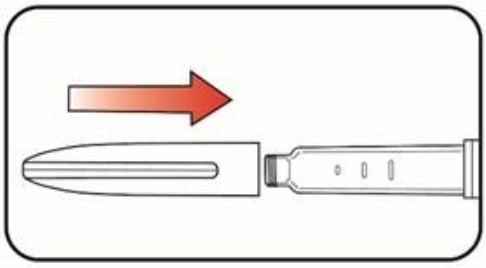
- Remettez soigneusement en place le capuchon externe de l'aiguille.



Étape 16 :

- Dévissez l'aiguille munie de son capuchon et déposez-la dans un contenant pour objets pointus et tranchants (voir la section « Élimination de MOUNJARO KwikPen et des aiguilles »).

  Ne laissez pas l'aiguille sur le KwikPen quand vous le rangez afin de prévenir les fuites, l'obstruction de l'aiguille et l'entrée d'air dans le KwikPen.



Étape 17 :

- Remettez le capuchon sur le KwikPen.

  Ne rangez pas le KwikPen sans avoir remis son capuchon en place.

Entreposage et manipulation

Stylos-injecteurs KwikPen non utilisés :

- Conservez les **stylos-injecteurs KwikPen non utilisés** au **réfrigérateur** à une température de 2 °C à 8 °C.
- Les stylos-injecteurs KwikPen qui n'ont jamais servi peuvent être utilisés jusqu'à la date de péremption figurant sur l'étiquette s'ils ont été conservés au réfrigérateur.
- **Ne congelez pas** votre KwikPen. Jetez le KwikPen dans un contenant pour objets pointus et tranchants s'il a été congelé.

Stylos-injecteurs KwikPen en cours d'utilisation :

- Vous pouvez conserver votre **KwikPen en cours d'utilisation** à la **température ambiante** (maximum de 30 °C) pendant un maximum de 30 jours.
- Conservez le stylo-injecteur en cours d'utilisation à l'abri de la chaleur et de la lumière.

- Jetez le KwikPen dans un contenant pour objets pointus et tranchants 30 jours après la première utilisation, même s'il reste du médicament à l'intérieur.
- Jetez le KwikPen dans un contenant pour objets pointus et tranchants après l'administration des quatre doses hebdomadaires contenues dans le stylo-injecteur. Si vous tentez de vous injecter toute quantité restante du médicament dans le KwikPen, vous recevrez probablement une dose incomplète.

Gardez votre stylo-injecteur KwikPen, les aiguilles, le contenant pour objets pointus et tranchants et tous les médicaments hors de la vue et de la portée des enfants.

Élimination du MOUNJARO KwikPen et des aiguilles

- Mettez les aiguilles dans un contenant pour objets pointus et tranchants immédiatement après leur utilisation.
- **Ne jetez pas** les aiguilles pour stylo-injecteur éparses dans vos ordures ménagères.
- MOUNJARO KwikPen contient 4 doses. Jetez votre stylo-injecteur KwikPen après l'avoir utilisé une fois par semaine pendant 4 semaines (4 doses). Mettez tous les stylos-injecteurs KwikPen dans un contenant résistant aux perforations (c'est-à-dire pour objets pointus et tranchants) après leur utilisation, une fois que toutes les doses ont été administrées. Il se peut qu'il reste du médicament à l'intérieur du stylo-injecteur après l'administration des quatre doses hebdomadaires.
- Si vous n'avez pas de contenant pour objets pointus et tranchants, vous pouvez utiliser un contenant ménager qui :
  - est fait de plastique résistant;
  - peut être refermé au moyen d'un couvercle bien ajusté, qui résiste aux perforations et retient les objets pointus à l'intérieur;
  - peut rester stable et en position verticale quand vous l'utilisez;
  - est résistant aux fuites;
  - est muni d'une étiquette indiquant qu'il contient des déchets dangereux.
- Lorsque votre contenant pour objets pointus et tranchants est presque plein, vous devez suivre les directives de votre localité pour vous en débarrasser correctement. Il est possible qu'il existe des règlements locaux concernant la mise au rebut des aiguilles usagées. Demandez à votre professionnel de la santé comment mettre votre contenant pour objets pointus et tranchants au rebut.
- **Ne recyclez pas** votre contenant pour objets pointus et tranchants une fois qu'il a été utilisé.

Dépannage

- Si vous n'arrivez pas à retirer le capuchon du KwikPen, tournez-le doucement dans un sens puis dans l'autre, puis retirez-le en tirant tout droit.
- S'il est difficile d'enfoncer le bouton de dose :
  - Le fait d'appuyer plus lentement sur le bouton de dose lui permettra de s'enfoncer plus facilement lors de l'injection.
  - Votre aiguille est peut-être obstruée. Fixez une nouvelle aiguille, puis amorcez le KwikPen.
  - Il y a peut-être de la poussière, des aliments ou du liquide à l'intérieur du KwikPen. Jetez le KwikPen dans un contenant pour objets pointus et tranchants et procurez-vous-en un nouveau.
- Si vous êtes incapable de tourner le bouton de dose du stylo-injecteur KwikPen jusqu'à ce que l'icône 1 apparaisse dans la fenêtre de dose :
  - Jetez le stylo-injecteur KwikPen, y compris le médicament non utilisé, dans un contenant pour objets pointus et tranchants. Il ne reste peut-être pas assez de médicament dans le stylo-injecteur KwikPen

pour que vous receviez une dose complète. **N’essayez pas** de vous injecter la quantité restante du médicament.

Renseignements supplémentaires :

Scannez ce code QR ou consultez le site www.mounjaro.ca pour en savoir plus sur l’utilisation de MOUNJARO KwikPen, notamment à l’aide d’une vidéo explicative.

Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec Eli Lilly Canada Inc. au 1-888-545-5972 ou visiter le site Web à l’adresse www.lilly.ca.

Eli Lilly Canada Inc.
C.P. 73
Toronto (Ontario) M5X 1B1

MOUNJARO® et MOUNJARO® KwikPen® sont des marques déposées d’Eli Lilly and Company, de ses filiales ou de ses sociétés affiliées.

© 2024, 2026, Eli Lilly and Company. Tous droits réservés.

Date d’approbation : 2026-11-17

MOU-CA-KP-IFU-0007-20261117

Calendrier posologique

Utilisez MOUNJARO KwikPen une fois par semaine.

Indiquez le jour de la semaine où vous effectuerez l’injection. Effectuez l’injection chaque semaine au jour indiqué (par exemple : le lundi).

J’injecte ma dose hebdomadaire de 0,6 mL aux dates indiquées ci-dessous.

	(jour/mois)	(jour/mois)	(jour/mois)	(jour/mois)