



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-000488-21-2

VISTO el Expediente N° 1-47-2002-000488-21-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELI LILLY INTERAMÉRICA INC. SUCURSAL ARGENTINA solicita autorización de nuevos prospectos e Información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TRULICITY / DULAGLUTIDA, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, autorizada por el Certificado N° 58.508.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a ELI LILLY INTERAMÉRICA INC. SUCURSAL ARGENTINA los nuevos

prospectos e Información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TRULICITY / DULAGLUTIDA, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, autorizada por el Certificado N° 58.508 que constan como documentos IF-2022-31258922-APN-DECBR#ANMAT e IF-2022-31258772-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.508, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000488-21-2

mdg

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.04.27 15:45:16 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.27 15:45:17 -03:00

Información para el Médico

TRULICITY®
DULAGLUTIDA
(Origen ADN recombinante)
0.75 mg/0.5 mL
Solución Inyectable
Vía Subcutánea

TRULICITY®
DULAGLUTIDA
(Origen ADN recombinante)
1.5 mg/0.5 mL
Solución Inyectable
Vía Subcutánea

Venta bajo receta.

Logo Lilly

DESCRIPCIÓN

TRULICITY® es una solución estéril, transparente e incolora. El producto terminado se presenta en un inyector (dispositivo) prellenado para un solo uso. TRULICITY® está disponible en dos concentraciones: cada 0,5 mililitro (mL) de solución contiene 0,75 o 1,5 mg de dulaglutida.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada mL de TRULICITY® 0.75 mg/0.5 mL contiene:

Dulaglutida.....0,75 mg

Excipientes:

Ácido cítrico anhidro.....0,07 mg

Manitol.....23,2 mg

Polisorbato 80.....0,10 mg

Citrato trisódico di-hidrato.....1,37 mg

Agua para inyección.....c.s.p 0,5 mL

Cada mL de TRULICITY® 1.5 mg/0.5 mL contiene:

Dulaglutida.....1,5 mg

Excipientes:

Ácido cítrico anhidro.....0,07 mg

Manitol.....23,2 mg

Polisorbato 80.....0,10 mg

Citrato trisódico di-hidrato.....1,37 mg

Agua para inyección.....+.....c.s.p 0,5 mL

La Dulaglutida se obtiene por tecnología de ADN recombinante en células ováricas de hámster chino (*Chinese Hamster Ovary, CHO por sus siglas en inglés*).

CDS26MAR19
v 3.0 (17Feb21)_ANMAT

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos utilizados en diabetes, fármacos hipoglucemiantes excluyendo insulinas, análogos del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), código ATC: A10BJ05.

INDICACIONES

Diabetes Mellitus Tipo 2

TRULICITY® está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2

TRULICITY® está indicado para la reducción del riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal) en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que tengan enfermedad cardiovascular establecida o múltiples factores de riesgo cardiovasculares

Limitaciones de Uso

- TRULICITY® no ha sido estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*). Considere otras terapias antidiabéticas en pacientes con antecedentes de pancreatitis.
- TRULICITY® no debe usarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. TRULICITY® no sustituye a la insulina.
- TRULICITY® no ha sido estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluida la gastroparesia grave. No se recomienda el uso de TRULICITY® en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave preexistente (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

TRULICITY® contiene Dulaglutida, el cual es un agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) con una secuencia de aminoácidos homóloga en un 90% al GLP-1 humano nativo (7-37). Dulaglutida activa el receptor GLP-1, un receptor de superficie celular acoplado a la adenil ciclasa en las células beta pancreáticas. Dulaglutida aumenta el AMP cíclico intracelular (AMPc) en las células beta pancreáticas produciendo liberación de insulina. Dulaglutida aumenta el AMP cíclico intracelular (AMPc) en las células beta pancreáticas produciendo liberación de insulina.

Efectos farmacodinámicos

Dulaglutida disminuye la concentración de glucosa en ayunas y posprandial (PPG por sus siglas en inglés), en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 desde la primera administración de Dulaglutida y manteniéndose a lo largo del intervalo semanal entre dosis. La reducción de la glucosa en ayunas y posprandial se puede observar después de una dosis única.

Glucosa en ayunas y posprandial

En un estudio de farmacología clínica en adultos con diabetes mellitus tipo 2, el tratamiento con TRULICITY® una vez por semana dio como resultado una reducción de las concentraciones de PPG en ayunas de 2 horas, y del AUC incremental de glucosa sérica posprandial, en comparación con placebo (-25,6mg/dL, -59,5 mg/dL y -197mg * h/dL, respectivamente); estos efectos se mantuvieron después de 6 semanas de dosificación con la dosis de 1,5 mg.

Secreción de insulina de primera y segunda fase

CDS26MAR19
v 3.0 (17Feb21)_ANMAT

Tanto la secreción de insulina de primera como de segunda fase aumentaron en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con TRULICITY® en comparación con placebo.

Secreción de insulina y glucagón

TRULICITY® estimula la secreción de insulina dependiente de glucosa y reduce la secreción de glucagón. El tratamiento con TRULICITY® 0,75 mg y 1,5 mg una vez a la semana aumentó la insulina en ayunas desde el valor basal en la semana 26 en 35,38 y 17,50 pmol / L, respectivamente, y concentración de péptido C en 0,09 y 0,07 nmol/L, respectivamente, en un estudio de monoterapia en fase III. En el mismo estudio, la concentración de glucagón en ayunas se redujo en 1,71 y 2,05 pmol/L desde el inicio con TRULICITY® 0,75 mg y 1,5 mg, respectivamente.

Motilidad gástrica

La Dulaglutida provoca un retraso del vaciamiento gástrico. El retraso es mayor después de la primera dosis y disminuye con las dosis posteriores.

Electrofisiología cardíaca (QTc)

El efecto de la Dulaglutida sobre la repolarización cardíaca se probó en un estudio exhaustivo de QTc. Dulaglutida no produjo prolongación del intervalo QTc a dosis supra terapéuticas de 4 y 7 mg.

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de Dulaglutida es similar entre sujetos sanos y pacientes con diabetes tipo 2. Después de la administración subcutánea, el tiempo hasta la concentración plasmática máxima de Dulaglutida en estado estacionario varía de 24 a 72 horas, con una mediana de 48 horas. El pico de concentración medio (C_{max}) y la exposición total media (área bajo la curva, AUC por sus siglas en inglés) fueron aproximadamente 114 ng/mL (rango de 56 a 231 ng/mL) y 14.000 ng^xh/mL (rango de 6940 a 26.000 ng^xh/mL) respectivamente, tras dosis múltiples subcutáneas de Dulaglutida 1,5 mg, el radio de acumulación fue de 1,56 aproximadamente. Las concentraciones en plasma en el estado estacionario se alcanzaron entre las semanas 2 y 4 de administración de dulaglutida una vez a la semana. El sitio de administración subcutánea de Dulaglutida (1,5 mg) a dosis única en el (abdomen, muslo o parte superior del brazo) no tuvo ningún efecto estadísticamente significativo sobre la exposición a dulaglutida.

Absorción

La biodisponibilidad media absoluta de dulaglutida tras una administración a dosis única de 1,5 mg y 0,75 mg fue 65% y 47% respectivamente.

Distribución

Los volúmenes medios de distribución tras la administración subcutánea de Dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en el estado estacionario en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue aproximadamente 19,2 l (rango de 14,3 a 26,4 L) y 17,4 L (rango 9,3 a 33 L) respectivamente.

Metabolismo

Se espera que Dulaglutida se degrade en sus componentes, aminoácidos, por las vías generales del catabolismo de proteínas.

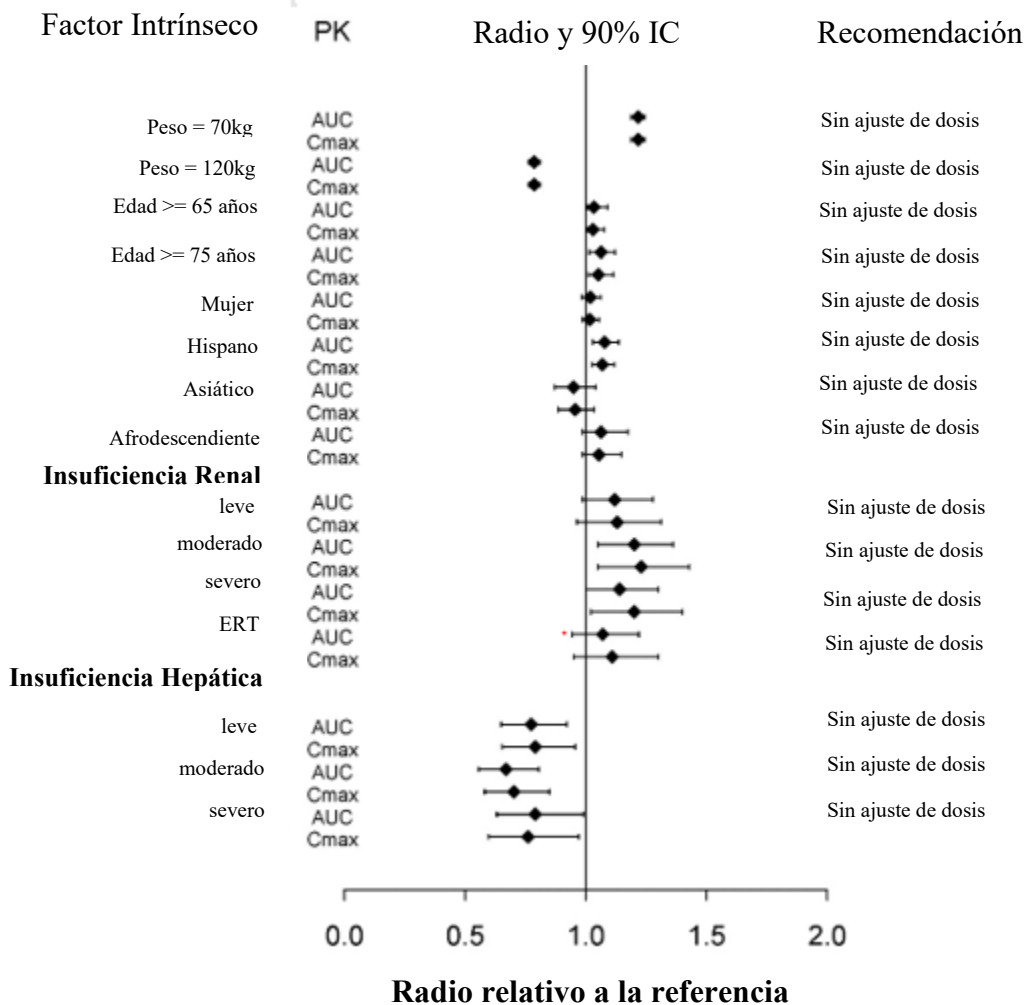
Eliminación

El aclaramiento (clearance) medio aparente de Dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en el estado estacionario es aproximadamente 0,111 L/h para la dosis de 0,75mg y 0,107 L/h para la dosis de 1,5 mg. La semivida de eliminación de Dulaglutida fue de 5 días aproximadamente.

Poblaciones especiales

No es necesario ajustar la dosis de Dulaglutida en función de la edad, el sexo, la raza, la etnia, el peso corporal o la insuficiencia renal o hepática. Los efectos de los factores intrínsecos sobre la PK de Dulaglutida se muestran en la Figura 1.

Figura 1: Impacto de los factores intrínsecos sobre la farmacocinética de Dulaglutida.



Abreviaturas: AUC = área bajo la curva tiempo-concentración; IC = intervalo de confianza; Cmax = concentración máxima; ERT = enfermedad renal terminal; PK = farmacocinética.

Nota: Los valores de referencia para las comparaciones de peso, edad, sexo y raza son 93 kg, 56 años, hombre y blanco, respectivamente; los grupos de referencia para los datos de insuficiencia renal y hepática son sujetos con función renal y hepática normal de los respectivos estudios de farmacología clínica. Los valores de peso que se muestran en la gráfica (70 y 120 kg) son los percentiles 10 y 90 de peso en la población PK de Fase 3.

Insuficiencia Renal: La exposición sistémica a Dulaglutida aumentó en un 20, 28, 14 y 12% para los subgrupos de insuficiencia renal leve, moderada, grave y ERT, respectivamente, en comparación con los sujetos con función renal normal. Los valores correspondientes para el aumento de Cmax fueron 13, 23, 20 y

11%, respectivamente (Figura 1). Además, en un estudio de fase III de 52 semanas en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal de moderada a grave, el comportamiento farmacocinético de TRULICITY® 0,75 mg y 1,5 mg una vez a la semana, fue similar al demostrado en estudios clínicos anteriores (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso, Uso en población específica*).

Insuficiencia Hepática

La exposición sistémica a Dulaglutida disminuyó en un 23, 33 y 21% para los grupos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos con función hepática normal, y la C_{máx} disminuyó en una magnitud similar (Figura 1). (ver sección *Uso en poblaciones específicas*).

Interacciones con otros medicamentos

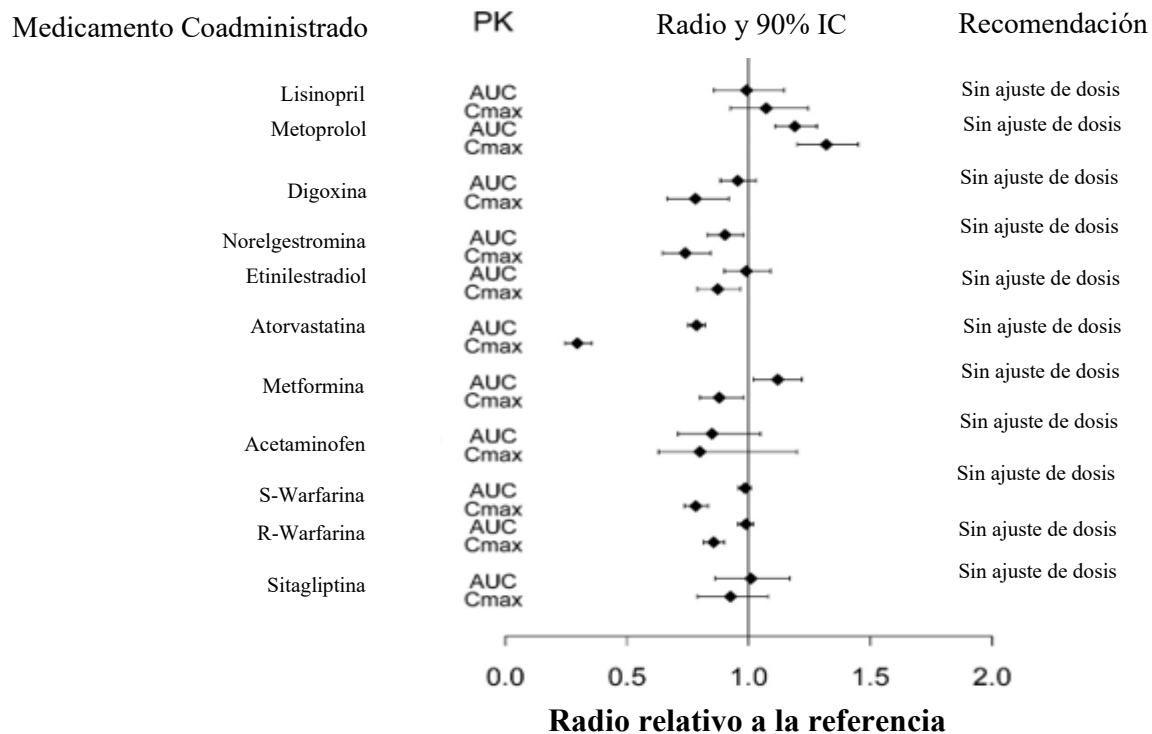
El efecto potencial de los medicamentos coadministrados sobre la farmacocinética de Dulaglutida y viceversa se estudió en varios estudios de dosis únicas y múltiples en sujetos sanos, pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y pacientes con hipertensión.

Potencial de la Dulaglutida para influir en la farmacocinética de otros medicamentos

La Dulaglutida retarda el vaciamiento gástrico y, como resultado, puede reducir el grado y la velocidad de absorción de los medicamentos coadministrados por vía oral. En estudios de farmacología clínica, la Dulaglutida no afectó la absorción de los medicamentos administrados por vía oral probados en ningún grado clínicamente relevante.

Las medidas farmacocinéticas (PK) que indican la magnitud de estas interacciones se presentan en la Figura 2. No se recomienda ningún ajuste de dosis para ninguno de los medicamentos coadministrados evaluados.

Figura 2: Impacto de la Dulaglutida en la farmacocinética de los medicamentos coadministrados.



Abreviaturas: AUC = área bajo la curva tiempo-concentración; IC = intervalo de confianza; Cmax = concentración máxima; PK = farmacocinética.

Nota: El grupo de referencia es la medicación coadministrada que se administra sola.

Posibilidad de que los medicamentos coadministrados influyan en la farmacocinética de Dulaglutida

En un estudio de farmacología clínica, la coadministración de una dosis única de Dulaglutida (1,5 mg) con sitagliptina en estado estacionario (100 mg) provocó un aumento en el AUC y en la Cmax de Dulaglutida aproximadamente un 38% y un 27%, lo que no se considera clínicamente relevante.

Toxicología No Clínica

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la fertilidad

Se realizó un estudio de carcinogenicidad de 2 años con Dulaglutida en ratas macho y hembras a dosis de 0,05, 0,5, 1,5 y 5,0 mg/kg (0,5, 7, 20 y 58 veces la Dosis Humana Máxima Recomendada [MRHD por sus siglas en inglés] de 1,5 mg una vez a la semana basado en el AUC) administrado por inyección subcutánea dos veces por semana. En ratas, Dulaglutida provocó un aumento relacionado con la dosis y dependiente de la duración del tratamiento en la incidencia de tumores de células C tiroideas (adenomas y/o carcinomas) en comparación con los controles, a ≥ 7 veces la MRHD basada en el AUC. Se observó un aumento estadísticamente significativo de los adenomas de células C en ratas que recibieron Dulaglutida a $\geq 0,5$ mg / kg.

Los aumentos numéricos en los carcinomas de células C de tiroides ocurrieron a 5 mg/kg (58 veces la MRHD según el AUC) y se consideraron relacionados con el tratamiento a pesar de la ausencia de estadística significativa.

Se realizó un estudio de carcinogenicidad de 6 meses con Dulaglutida en ratones transgénicos *rash2* a dosis de 0,3, 1,0 y 3,0 mg/kg administrados por inyección subcutánea dos veces por semana. Dulaglutida no produjo un aumento de la incidencia de hiperplasia o neoplasia de células C tiroideas a ninguna dosis.

La Dulaglutida es una proteína recombinante; no se han realizado estudios de genotoxicidad.

Se desconoce la relevancia humana de los tumores de células C de tiroides en ratas y no se pudo determinar mediante estudios clínicos o estudios no clínicos (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

En estudios de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas macho y hembra, no se observaron efectos adversos de Dulaglutida sobre la morfología del esperma, el apareamiento, la fertilidad, la concepción y la supervivencia embrionaria hasta 16,3 mg/kg (130 veces la MRHD basado en AUC). En ratas hembra, se observó un aumento en el número de hembras con diestrus prolongado y una disminución relacionada con la dosis en el número medio de cuerpos lúteos, lugares de implantación y embriones viables a $\geq 4,9$ mg/kg (≥ 32 veces la DMRH basada en AUC), que se produjo en presencia de una disminución del consumo de alimentos maternos y del aumento de peso corporal.

Toxicología y/o farmacología animal

A las ratas Zucker diabéticas grasas (ZDF por sus siglas en inglés) se les administró 0,5, 1,5 o 5,0 mg/kg de Dulaglutida (3, 8 y 30 veces la MRHD según el AUC) dos veces por semana durante 3 meses. Se observaron aumentos del 12% al 33% en la amilasa pancreática total, pero no en la lipasa; fueron observados en todas las dosis sin correlatos inflamatorios pancreáticos microscópicos en animales individuales. Otros cambios en los animales tratados con Dulaglutida incluyeron un aumento del epitelio ductal interlobular sin proliferación activa de células ductales (0,5 mg/kg), aumento de la atrofia acinar con/sin inflamación ($\geq 1,5$ mg/kg) y aumento de la inflamación neutrofílica del páncreas acinar (5 mg/kg).

El tratamiento de monos durante 12 meses con 8,15 mg/kg de Dulaglutida dos veces por semana (casi 500 veces la MRHD según el AUC) no demostró evidencia de inflamación o neoplasia pancreáticas intraepitelial. En 4 de 19 monos en tratamiento con Dulaglutida, hubo un aumento en las células caliciformes dentro de los

conductos pancreáticos, pero no hubo diferencias con el grupo de control en la amilasa total o lipasa al final del estudio. No hubo cambios proliferativos en las células C tiroideas.

ESTUDIOS CLINICOS

Estudios de Control Glucémico en Adultos con Diabetes Mellitus tipo 2

TRULICITY® se ha estudiado como monoterapia y en combinación con metformina, sulfonilurea, metformina y sulfonilurea, metformina y tiazolidindiona, inhibidores del cotransportador-2 sodio-glucosa (SGLT2i por sus siglas en inglés) con o sin metformina, insulina basal con o sin metformina e insulina prandial con o sin metformina. TRULICITY® también se ha estudiado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal de moderada a grave.

Los estudios evaluaron el uso de TRULICITY® 0,75 mg y 1,5 mg. El aumento progresivo de la dosis no fue desarrollado en ninguno de los ensayos; los pacientes fueron iniciados y mantenidos con 0,75 mg o 1,5 mg durante la duración de los ensayos.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, TRULICITY® produjo reducciones de la HbA1c desde el inicio en comparación con el placebo. No se observaron diferencias generales en la eficacia glucémica entre los subgrupos demográficos (edad, sexo, raza / etnia, duración de la diabetes).

Monoterapia

En el estudio doble ciego de 52 semanas de duración (criterio de valoración principal a las 26 semanas), 807 pacientes tratados inadecuadamente con dieta y ejercicio, o con dieta y ejercicio y un agente antidiabético utilizado en dosis submáximas, fueron aleatorizados a TRULICITY® 1,5 mg y 0,75 mg una vez a la semana o metformina 1.500 – 2.000 mg/día dos veces a la semana. El setenta y cinco por ciento (75%) de la población aleatorizada fue tratada con un agente antidiabético en la visita de exploratoria. La mayoría de los pacientes tratados previamente con un agente antidiabético estaban recibiendo metformina (~ 90%) a una dosis media de 1000 mg al día y aproximadamente el 10% recibían una sulfonilurea.

Los pacientes tenían una edad media de 56 años y una duración media de la diabetes tipo 2 de 3 años. El cuarenta y cuatro por ciento eran hombres. La raza blanca, afrodescendiente y asiática representó el 74%, 7% y 8% de la población, respectivamente. El veintinueve por ciento de la población del estudio era de EE. UU. El tratamiento con 0,75 mg y 1,5 mg de TRULICITY® una vez a la semana dio como resultado una reducción de la HbA1c desde el inicio en el punto de tiempo primario de 26 semanas (Tabla 1). La diferencia en el tamaño del efecto observado entre TRULICITY® 0,75 mg y 1,5 mg respectivamente, y metformina excluyó el margen de no inferioridad prespecificado de 0,4%.

Tabla 1: Resultados de un estudio de 26 semanas de duración de TRULICITY® como monoterapia^a

	Punto de tiempo primario a las 26 semanas		
	TRULICITY® 0,75 mg	TRULICITY® 1,5 mg	Metformina 1500-2000 mg
Población (N) ‡ con Intención de Tratar (ITT por sus siglas en inglés)	270	269	268
HbA1c (%) (Media)			
Línea de Base	7,6	7,6	7,6
Cambio desde la línea de base ^b	-0,7	-0,8	-0,6
Glucosa Sérica en ayunas (mg/dL) (Media)			

Línea de Base	161	164	161
Cambio desde la línea de base ^b	-26	-29	-24
Peso Corporal (kg) (Media)			
Línea de Base	91,8	92,7	92,4
Cambio desde la línea de base ^b	-1,4	-2,3	-2,2

Abreviatura: HbA1c = hemoglobina A1c.

^a Población con intención de tratar. La última observación llevada a cabo (LOCF por sus siglas en inglés) se utilizó para imputar los datos faltantes. Los datos posteriores al inicio de la terapia de rescate se tratan como faltantes. En la semana 26, faltaba la eficacia primaria para el 10%, 12% y 14% de los individuos aleatorizados con TRULICITY[®] 0,75 mg, TRULICITY[®] 1,5 mg y metformina, respectivamente.

^b Media de mínimos cuadrados ajustada por el valor de referencia y otros factores de estratificación.

‡ Los sujetos incluidos en el análisis son un subconjunto de la población ITT que tuvo al menos una evaluación post-basal. El análisis principal incluyó a 265 personas en cada uno de los brazos de tratamiento.

Tratamiento en combinación

En combinación con metformina

En este estudio doble ciego controlado con placebo de 104 semanas (criterio de valoración primario de 52 semanas), 972 pacientes fueron aleatorizados con placebo, TRULICITY[®] 0,75 mg y TRULICITY[®] 1,5 mg una vez a la semana, o sitagliptina 100 mg/día (después de 26 semanas, los pacientes del grupo de tratamiento con placebo recibieron 100 mg/día de sitagliptina enmascarado durante el resto del estudio), todo como complemento de la metformina. La aleatorización ocurrió después de un período inicial de 11 semanas para permitir un período de titulación de la metformina, seguido de un período de estabilización glucémica de 6 semanas. Los pacientes tenían una edad media de 54 años; duración media de la diabetes tipo 2 de 7 años; el 48% eran hombres; raza: blancos, afrodescendientes y asiáticos fueron 53%, 4% y 27%, respectivamente; y el 24% de la población del estudio estaba en EE. UU.

En el punto de tiempo controlado con placebo de 26 semanas, el cambio de HbA1c fue de 0,1%, -1,0%, -1,2% y -0,6%, para placebo, TRULICITY[®] 0,75 mg, TRULICITY[®] 1,5 mg y sitagliptina, respectivamente. El porcentaje de pacientes que alcanzaron HbA1c <7,0% fue 22%, 56%, 62% y 39%, para placebo, TRULICITY[®] 0,75 mg, TRULICITY[®] 1,5 mg y sitagliptina, respectivamente. A las 26 semanas, hubo una reducción de peso media de 1,4 kg, 2,7 kg, 3,0 kg y 1,4 kg, para placebo, TRULICITY[®] 0,75 mg, TRULICITY[®] 1,5 mg y sitagliptina, respectivamente. Hubo una reducción media de la glucosa en ayunas de 9 mg/dL, 35 mg/dL, 41 mg/dL y 18 mg/dL para placebo, TRULICITY[®] 0,75 mg, TRULICITY[®] 1,5 mg y sitagliptina, respectivamente.

El tratamiento con 0,75 mg y 1,5 mg de TRULICITY[®] una vez a la semana resultó en una reducción estadísticamente significativa de la HbA1c en comparación con placebo (a las 26 semanas) y en comparación con sitagliptina (a las 26 y 52 semanas), todo en combinación con metformina (Tabla 2 y Figura 3).

Tabla 2: Resultados a la semana 52 de TRULICITY[®] en comparación con la sitagliptina utilizada en combinación con Metformina.

	Punto de tiempo primario a las 52 semanas		
	TRULICITY [®] 0,75 mg	TRULICITY [®] 1,5 mg	Sitagliptina 100 mg
Población (N)[‡] con Intención de Tratar (ITT por sus siglas en inglés)	281	279	273
HbA1c (%) (Media)			
Línea de Base	8.2	8.1	8.0

Cambio desde la línea de base ^b	-0,9	-1.1	-0.4
Diferencia con sitagliptina ^b (95% IC)	-0,5 (-0,7; -0,3) ^{††}	-0,7 (-0,9; -0,5) ^{††}	-
Porcentaje de pacientes HbA1c <7,0%	49 ^{###}	59 ^{###}	33
Glucosa Sérica en ayunas (mg/dL) (Media)			
Línea de Base	174	173	171
Cambio desde la línea de base ^b	-30	-41	-14
Diferencia con sitagliptina ^b (95% IC)	-15 (-22, -9)	-27 (-33, -20)	-
Peso Corporal (kg) (Media)			
Línea de Base	85,5	86,5	85,8
Cambio desde la línea de base ^b	-2,7	-3.1	-1,5
Diferencia con sitagliptina ^b (95% IC)	-1,2 (-1,8; -0,6)	-1,5 (-2,1; -0,9)	-

Abreviatura: HbA1c = hemoglobina A1c.

^a Todos los pacientes ITT asignados al azar después de la parte del estudio de búsqueda de dosis. Se utilizó la última observación trasladada (LOCF) para imputar los datos faltantes. En la semana 52 faltaba la eficacia primaria en el 15%, 19% y 20% de los individuos aleatorizados con TRULICITY[®] 0,75 mg, TRULICITY[®] 1,5 mg y sitagliptina, respectivamente.

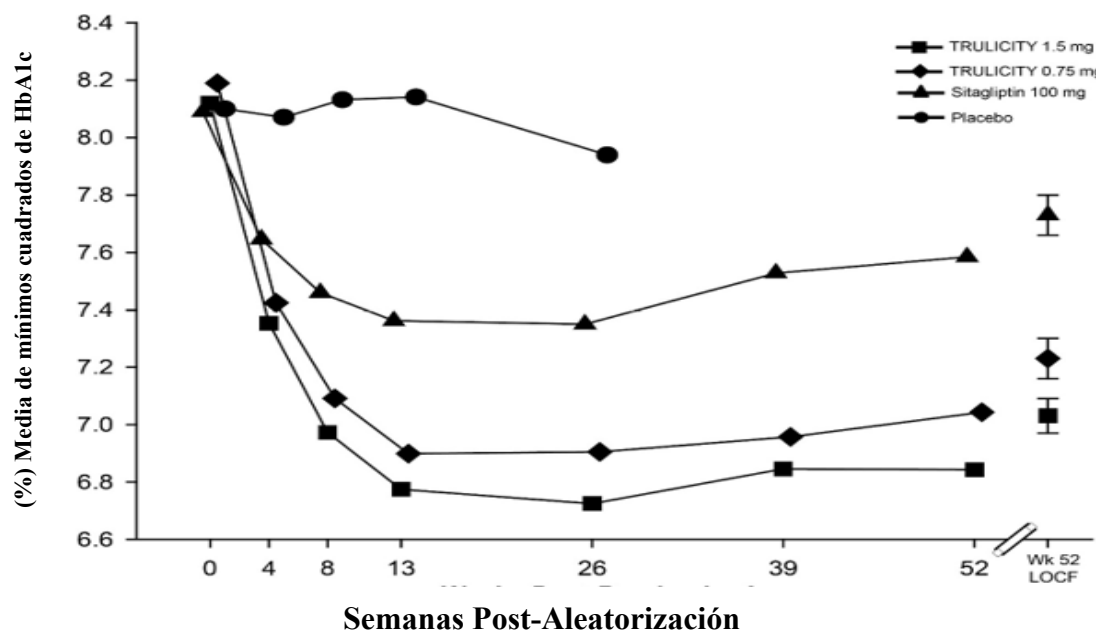
^b Media de mínimos cuadrados (LS por sus siglas en inglés) ajustada por el valor inicial y otros factores de estratificación.

[‡] Los sujetos incluidos en el análisis son un subconjunto de la población ITT que tuvo al menos una evaluación post-basal. El análisis principal incluyó a 276, 277 y 270 individuos asignados al azar con TRULICITY[®] 0,75 mg, TRULICITY[®] 1,5 mg y sitagliptina, respectivamente.

^{††} Valor p unilateral ajustado por multiplicidad <0,001, para la superioridad de TRULICITY[®] en comparación con la sitagliptina, evaluado solo para HbA1c.

^{###} p <0,001 TRULICITY[®] en comparación con sitagliptina, evaluado solo para HbA1c <7,0%.

Figura 3: Cambio medio ajustado de HbA1c en cada punto temporal (ITT, MMRM) en la semana 52 (ITT, LOCF)



Número de sujetos con datos observados

CDS26MAR19
v 3.0 (17Feb21)_ANMAT

Placebo	139	108	
TRULICITY® 0,75 mg	281	258	238
TRULICITY® 1,5 mg	279	249	225
Sitagliptina	273	241	219

Cambio medio con respecto al valor inicial ajustado para la HbA1c inicial y el país.

Tratamiento en combinación con sulfonilurea

En este estudio de 24 semanas de duración, doble ciego, controlado con placebo, 299 pacientes fueron aleatorizados y recibieron placebo o TRULICITY® 1,5 mg una vez a la semana, ambos como complemento de glibeprima. Los pacientes tenían una edad media de 58 años; duración media de la diabetes tipo 2 de 8 años; 44% eran hombres; raza: blancos, afrodescendientes y asiáticos fueron 83%, 4% y 2%, respectivamente; y el 24% de la población del estudio se encontraba en EE. UU.

A las 24 semanas, el tratamiento con TRULICITY® 1,5 mg una vez por semana dio como resultado una reducción estadísticamente significativa de la HbA1c en comparación con el placebo (Tabla 3).

Tabla 3: Resultados de un ensayo de 24 semanas con TRULICITY® controlado con placebo de Dulaglutida en combinación con glibeprima^a

	Punto de tiempo primario a las 24 semanas	
	Placebo	TRULICITY® 1,5 mg
Población (N) ‡ con Intención de Tratar (ITT por sus siglas en inglés)	60	239
HbA1c (%) (Media)		
Línea de Base	8,4	8,4
Cambio desde la línea de base ^b	-0,3	-1,3
Diferencia placebo (95% IC)		-1,1 (-1,4; -0,7) ^{††}
Porcentaje de pacientes HbA1c <7,0%^c	17	50 ^{††}
Glucosa Sérica en ayunas (mg/dL) (Media)		
Línea de Base	175	178
Cambio desde la línea de base ^b	2	-28
Diferencia placebo (95% IC)		-30 (-44, -15) ^{††}
Peso Corporal (kg) (Media)		
Línea de Base	89,5	84,5
Cambio desde la línea de base ^b	-0,2	-0,5
Diferencia placebo (95% IC)		-0,4 (-1,2; 0,5)

Abreviatura: HbA1c = hemoglobina A1c.

^a Población con intención de tratar. Los datos posteriores al inicio de la terapia de rescate se tratan como faltantes. En la semana 24 faltaba la eficacia primaria para el 10% y el 12% de los individuos aleatorizados con TRULICITY® 1,5 mg y placebo, respectivamente.

^b Media de mínimos cuadrados de ANCOVA ajustada por el valor inicial y otros factores de estratificación. Se utilizó la imputación múltiple con placebo, con respecto a los valores de la línea base, para modelar un efecto de lavado del efecto del tratamiento para los sujetos a los que les faltaban datos de la semana 24.

^c Los pacientes a los que faltaban datos de HbA1c en la semana 24 se consideraron no respondedores.

^{††} p <0,001 para la superioridad de TRULICITY® 1,5 mg en comparación con el placebo, error de tipo I general controlado.

Tratamiento en combinación con metformina y tiazolidinediona

CDS26MAR19

v 3.0 (17Feb21)_ANMAT

10

En este estudio controlado con placebo de 52 semanas (criterio de valoración principal de 26 semanas), 976 pacientes fueron aleatorizados y recibieron placebo, TRULICITY® 0,75 y TRULICITY® 1,5 mg una vez a la semana o exenatida 10 mcg dos veces al día, todo como complemento de dosis máximas toleradas de metformina (≥ 1500 mg por día) y pioglitazona (hasta 45 mg por día). La asignación al grupo de tratamiento con exenatida fue de etiqueta abierta, mientras que las asignaciones de tratamiento a placebo, TRULICITY® 0,75 mg y TRULICITY® 1,5 mg fueron cegados. Después de 26 semanas, los pacientes del grupo de tratamiento con placebo fueron aleatorizados con TRULICITY® 0,75 mg o TRULICITY® 1,5 mg una vez a la semana para mantener el estudio ciego. La aleatorización se produjo después de un período inicial de 12 semanas; durante las primeras 4 semanas del período inicial, los pacientes se ajustaron a las dosis máximas toleradas de metformina y pioglitazona; esto fue seguido por un período de estabilización glucémica de 8 semanas antes de la aleatorización. Los pacientes asignados al azar a exenatida comenzaron con una dosis de 5 mcg dos veces al día durante 4 semanas y luego se aumentaron a 10 mcg dos veces al día. Los pacientes tenían una edad media de 56 años; duración media de la diabetes tipo 2 de 9 años; El 58% eran hombres; raza: blancos, afrodescendientes y asiáticos fueron 74%, 8% y 3%, respectivamente; y el 81% de la población del estudio se encontraba en EE. UU.

El tratamiento con 0,75 mg y 1,5 mg de TRULICITY® una vez a la semana dio como resultado una reducción estadísticamente significativa de la HbA1c en comparación con el placebo (a las 26 semanas) y en comparación con exenatida a las 26 semanas (Tabla 4 y Figura 4). Durante el período de estudio de 52 semanas, el porcentaje de pacientes que requirieron rescate glucémico fue del 8,9% con TRULICITY® 0,75 mg una vez a la semana + grupo de tratamiento con metformina y pioglitazona, 3,2% en el grupo de tratamiento con TRULICITY® 1,5 mg una vez a la semana + metformina y pioglitazona, y 8,7% en el grupo de tratamiento con exenatida dos veces a la semana + metformina y pioglitazona.

Tabla 4: Resultados de TRULICITY® a la semana 26 comparados con placebo y exenatida, todos como adición a metformina y tiazolidinediona^a

	Punto de tiempo primario a las 26 semanas			
	Placebo	TRULICITY® 0,75 mg	TRULICITY® 1,5 mg	Exenatida 10 mcg BID
Población (N)[‡] con Intención de Tratar (ITT por sus siglas en inglés)	141	280	279	276
HbA1c (%) (Media)				
Línea de Base	8,1	8,1	8,1	8,1
Cambio desde la línea de base ^b	-0,5	-1,3	-1,5	-1,0
Diferencia placebo ^b (95% IC)	-	-0,8 (-1,0; -0,7) ^{‡‡}	-1,1 (-1,2; -0,9) ^{‡‡}	-
Diferencia exenatida ^b (95% IC)	-	-0,3 (-0,4; -0,2) ^{††}	-0,5 (-0,7; -0,4) ^{††}	-
Porcentaje de pacientes HbA1c <7,0%^c	43	66 ^{**} ^{##}	78 ^{**} ^{##}	52
Glucosa Sérica en ayunas (mg/dL) (Media)				
Línea de Base	166	159	162	164
Cambio desde la línea de base ^b	-5	-34	-42	-24
Diferencia placebo ^b (95% IC)	-	-30 (-36, -23)	-38 (-45, -31)	-
Diferencia exenatida ^b (95% IC)	-	-10 (-15, -5)	-18 (-24, -13)	-
Peso Corporal (kg) (Media)				
Línea de Base	94,1	95,5	96,2	97,4
Cambio desde la línea de base ^b	1,2	0,2	-1,3	-1,1

11

CDS26MAR19
v 3.0 (17Feb21)_ANMAT

Diferencia placebo ^b (95% IC)	-	-1,0 (-1,8; -0,3)	-2,5 (-3,3; -1,8)	-
Diferencia exenatida ^b (95% IC)	-	1,3 (0,6; 1,9)	-0,2 (-0,9; 0,4)	-

Abreviatura: HbA1c = hemoglobina A1c. BID = Dos veces al día

^a Todos los pacientes ITT asignados al azar después de la parte del estudio de búsqueda de dosis. Se utilizó la última observación trasladada (LOCF) para imputar los datos faltantes. En la semana 26 faltaba la eficacia primaria en el 23%, 10%, 7% y 12% de los individuos aleatorizados con TRULICITY[®] 0,75 mg, TRULICITY[®] 1,5 mg y exenatida, respectivamente.

^b Media de mínimos cuadrados (LS por sus siglas en inglés) ajustada por el valor inicial y otros factores de estratificación.

[‡] Los sujetos incluidos en el análisis son un subconjunto de la población ITT que tuvo al menos una evaluación post-basal. El análisis principal incluyó a 119, 269, 271 y 266 individuos asignados al azar con TRULICITY[®] 0,75 mg, TRULICITY[®] 1,5 mg y exenatida, respectivamente.

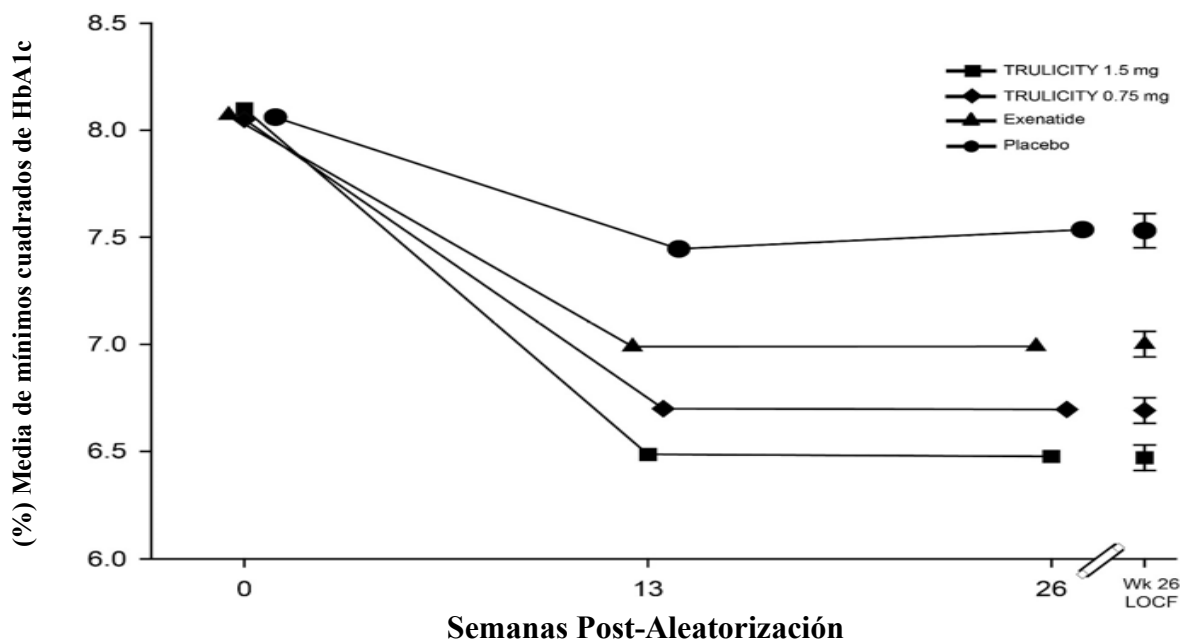
^{‡‡} Valor de p unilateral ajustado por multiplicidad <0,001, para la superioridad de TRULICITY[®] en comparación con placebo, evaluado solo para HbA1c.

^{††} Valor de p unilateral ajustado por multiplicidad <0,001, para la superioridad de TRULICITY[®] en comparación con exenatida, evaluado solo para HbA1c.

^{**} p <0,001 TRULICITY[®] en comparación con placebo, evaluado solo para HbA1c <7,0%.

^{###} p <0,001 TRULICITY[®] en comparación con exenatida, evaluado solo para HbA1c <7,0%.

Figura 4: Cambio medio ajustado de HbA1c en cada punto temporal (ITT, MMRM) en la semana 26 (ITT, LOCF)



Número de sujetos con datos observados

Placebo	141	108
TRULICITY [®] 0,75 mg	280	251
TRULICITY [®] 1,5 mg	279	259
Exenatida	276	242

Cambio medio con respecto al valor inicial ajustado para la HbA1c inicial y el país.

Terapia combinada con SGLT2i, con o sin metformina

En este estudio doble ciego controlado con placebo de 24 semanas, 423 pacientes fueron aleatorizados y recibieron TRULICITY[®] 0,75 mg, TRULICITY[®] 1,5 mg o placebo, como complemento de la terapia del inhibidor del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2i) (96% con metformina y 4% sin metformina). TRULICITY[®] se administró una vez a la semana y SGLT2i se administró de acuerdo con la etiqueta local del

12

CDS26MAR19

v 3.0 (17Feb21)_ANMAT

país. Los pacientes tenían una edad media de 57 años; duración media de la diabetes tipo 2 de 9,4 años; El 50% eran hombres; raza: blancos, afrodescendientes y asiáticos fueron 89%, 3% y 0,2%, respectivamente; y el 21% de la población del estudio estaba en los EE. UU.

A las 24 semanas, el tratamiento con 0,75 mg y 1,5 mg de TRULICITY® una vez por semana dio como resultado una reducción estadísticamente significativa desde el valor inicial en la HbA1c en comparación con el placebo (Tabla 5).

El peso corporal inicial medio fue de 90,5; 91,1 y 92,9 kg en el placebo, TRULICITY® 0,75 mg y TRULICITY® 1,5 mg, respectivamente. Los cambios medios desde el valor inicial en el peso corporal en la semana 24 fueron -2,0; -2,5 y -2,9 kg para placebo, TRULICITY® 0,75 mg y TRULICITY® 1,5 mg, respectivamente. La diferencia con el placebo (IC del 95%) fue de -0,9 kg (-1,7; -0,1) para TRULICITY® 1.5 mg.

Tabla 5: Resultados TRULICITY® a las 24 semanas como complemento a SGLT2i^a

	Punto de tiempo primario a las 24 semanas		
	Placebo	TRULICITY® 0,75 mg	TRULICITY® 1,5 mg
Población (N)[‡] con Intención de Tratar (ITT)	140	141	142
HbA1c (%) (Media)			
Línea de Base	8,1	8,1	8,0
Cambio desde la línea de base ^b	-0,6	-1,2	-1,3
Diferencia con placebo ^b (95% IC)	-	-0,7 (-0,8; -0,5) ^{††}	-0,8 (-0,9; -0,6) ^{††}
Porcentaje de pacientes HbA1c <7,0%	31	59 ^{††}	67 [†]
Glucosa Sérica en ayunas (mg/dL) (Media)			
Línea de Base	153	162	161
Cambio desde la línea de base ^b	-6	-25	-30
Diferencia con placebo ^b (95% IC)	-	-19 (-25, -13)	-24 (-30, -18) ^{††}

Abreviatura: HbA1c = hemoglobina A1c; SGLT2i = inhibidores del cotransportador-2 de sodio-glucosa.

^a Población con intención de tratar. En la semana 24 faltaba la eficacia primaria para el 3%, 4% y el 6% de los individuos aleatorizados con placebo, TRULICITY® 0,75 mg y TRULICITY® 1,5 mg, respectivamente.

^b Media de mínimos cuadrados ajustada por el valor inicial y otros factores de estratificación. Se aplicó la imputación múltiple con placebo, utilizando valores iniciales a las 24 semanas en el brazo de placebo, para modelar un lavado del efecto del tratamiento para los pacientes a los que les faltaban los valores de 24 semanas (HbA1c, glucosa sérica en ayunas y peso corporal).

^c Los pacientes a los que faltaban datos de HbA1c en la semana 24 se consideraron no respondedores.

^{††} p <0,001 para la superioridad de TRULICITY® en comparación con el placebo, error de tipo I general controlado.

En combinación con metformina y sulfonilurea

En el estudio comparativo abierto de 78 semanas (criterio de valoración primario de 52 semanas) (doble ciego con respecto a la asignación de dosis de TRULICITY®), 807 pacientes fueron aleatorizados y recibieron 0,75 mg de TRULICITY® una vez a la semana, 1,5 mg de TRULICITY® una vez a la semana o insulina glargina una vez al día, todo como complemento a las dosis máximas toleradas de metformina y glibemiprida.

La aleatorización se produjo después de un período inicial de 10 semanas; durante las 2 semanas iniciales del período de introducción, los pacientes se ajustaron a las dosis máximas toleradas de metformina y glibemiprida. A esto le siguió un período de estabilización glucémica de 6 a 8 semanas antes de la aleatorización.

Los pacientes aleatorizados para recibir insulina glargina, comenzaron con una dosis de 10 unidades una vez al día. Los ajustes de la dosis de insulina glargina se realizaron dos veces por semana durante las primeras 4

semanas de tratamiento en función de la glucosa plasmática en ayunas (FPG por sus siglas en inglés) auto medida, seguidas de una titulación semanal hasta la semana 8 del tratamiento del estudio, utilizando un algoritmo que apuntaba a una glucosa plasmática en ayunas de <100 mg/dL. Solo el 24% de los pacientes se ajustaron al objetivo en el criterio de valoración primario de 52 semanas. La dosis de glimepirida podía reducirse o suspenderse después de la aleatorización (a criterio del investigador) en caso de hipoglucemia persistente. La dosis de glimepirida se redujo o interrumpió en el 28%, 32% y 29% de los pacientes aleatorizados a TRULICITY® 0,75 mg, TRULICITY® 1,5 mg y glargina.

Los pacientes tenían una edad media de 57 años; duración media de la diabetes tipo 2 de 9 años; el 51% eran hombres; raza: blancos, afrodescendientes y asiáticos fueron 71%, 1% y 17%, respectivamente; y el 0% de la población del estudio se encontraba en EE. UU.

El tratamiento con TRULICITY® una vez a la semana dio como resultado una reducción de la HbA1c desde el valor inicial a las 52 semanas cuando se utilizó en combinación con metformina y sulfonilurea (Tabla 6). La diferencia en el tamaño del efecto observado entre TRULICITY® 0,75 mg y 1,5 mg, respectivamente, y glargina en este ensayo excluyeron el margen de no inferioridad preespecificado de 0,4%.

Tabla 6: Resultados a la semana 52 de TRULICITY® comparado con insulina glargina, en combinación con metformina y sulfonilurea^a

	Punto de tiempo primario a las 52 semanas		
	TRULICITY® 0,75 mg	TRULICITY® 1,5 mg	Insulina Glargina
Población (N)[‡] con Intención de Tratar (ITT por sus siglas en inglés)	272	273	262
HbA1c (%) (Media)			
Línea de Base	8,1	8,2	8,1
Cambio desde la línea de base ^b	-0,8	-1,1	-0,6
Glucosa Sérica en ayunas (mg/dL) (Media)			
Línea de Base	161	165	163
Cambio desde la línea de base ^b	-16	-27	-32
Diferencia insulina glargina ^b (95% CI)	16 (9, 23)	5 (-2, 12)	-
Peso Corporal (kg) (Media)			
Línea de Base	86,4	85,2	87,6
Cambio desde la línea de base ^b	-1,3	-1,9	1,4
Diferencia insulina glargina ^b (95% IC)	-2,8 (-3,4; -2,2)	-3,3 (-3,9; -2,7)	-

Abreviaturas: HbA1c = hemoglobina A1c.

^a población con intención de tratar. La última observación llevada adelante (LOCF) se utilizó para imputar los datos faltantes. Los datos posteriores al inicio de la terapia de rescate se tratan como faltantes. En la semana 52, faltaba la eficacia primaria en el 17%, 13% y 12% de los individuos aleatorizados con TRULICITY® 0,75 mg, TRULICITY® 1,5 mg y glargina, respectivamente.

^b Media de mínimos cuadrados (LS) ajustada por el valor inicial y otros factores de estratificación.

[‡] Los sujetos incluidos en el análisis son un subconjunto de la población ITT que tuvo al menos una evaluación post-basal. El análisis principal incluyó a 267, 263 y 259 individuos asignados al azar con TRULICITY® 0,75 mg, TRULICITY® 1,5 mg y glargina, respectivamente.

Terapia de combinación con insulina basal, con o sin metformina

En el estudio doble ciego controlado con placebo de 28 semanas, 300 pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo o TRULICITY® 1,5 mg una vez a la semana, como complemento a la insulina glargina basal

titulada (con o sin metformina). Los pacientes tenían una edad media de 60 años; duración media de la diabetes tipo 2 de 13 años; el 58% eran hombres; raza: blancos, afrodescendientes y asiáticos eran 94%, 4% y 0,3%, respectivamente y el 20% de la población del estudio estaba en EE. UU.

La dosis inicial media de insulina glargina fue de 37 unidades/día para los pacientes que recibieron placebo y de 41 unidades/día para los pacientes que recibieron TRULICITY® 1,5 mg. En la aleatorización, la dosis inicial de insulina glargina en pacientes con HbA1c <8,0% se redujo en un 20%.

A las 28 semanas, el tratamiento con TRULICITY® 1,5 mg una vez a la semana dio como resultado una reducción estadísticamente significativa de la HbA1c en comparación con el placebo (Tabla 7).

Tabla 7: Resultados a la semana 28 de TRULICITY® comparado con placebo en combinación con insulina basal^a

	Punto de tiempo primario a las 28 semanas	
	Placebo	TRULICITY® 1,5 mg
Población (N)[‡] con Intención de Tratar (ITT por sus siglas en inglés)	150	150
HbA1c (%) (Media)		
Línea de Base	8,3	8,4
Cambio desde la línea de base ^b	-0,7	-1,4
Diferencia de placebo ^b (95% IC)		-0,7 (-0,9; -0,5) ^{††}
Porcentaje de pacientes HbA1c <7,0%^c	33	67 ^{††}
Glucosa Sérica en ayunas (mg/dL) (Media)		
Línea de Base	156	157
Cambio desde la línea de base ^b	-30	-44
Diferencia placebo ^b (95% IC)		-14 (-23, -4) ^{††}
Peso Corporal (kg) (Media)		
Línea de Base	92,6	93,3
Cambio desde la línea de base ^b	0,8	-1,3
Diferencia placebo ^b (95% IC)		-2,1 (-2,9; 1,4) ^{††}

Abreviaturas: HbA1c = hemoglobina A1c.

^a Población con intención de tratar. En la semana 28, faltaba la eficacia primaria para el 12% y el 8% de los individuos aleatorizados con placebo y TRULICITY® 1,5 mg, respectivamente.

^b Media de mínimos cuadrados de ANCOVA ajustada por el valor inicial y otros factores de estratificación. Se utilizó la imputación múltiple de placebo, con respecto a los valores iniciales, para modelar un efecto de lavado del efecto del tratamiento para los sujetos que tenían datos faltantes a la semana 28.

^c Los pacientes a los que les faltaban datos de HbA1c en la semana 28 se consideraron no respondedores.

^{††} p <0,001 para la superioridad de TRULICITY® 1,5 mg en comparación con el placebo, error de tipo I general controlado.

[†] p <0,005 para la superioridad de TRULICITY® 1,5 mg en comparación con el placebo, error de tipo I general controlado.

Tratamiento en combinación con insulina prandial con o sin metformina

En este estudio comparativo abierto de 52 semanas (criterio de valoración principal de 26 semanas) (doble ciego con respecto a la asignación de dosis de TRULICITY®), se inscribieron 884 pacientes con 1 o 2 inyecciones de insulina por día. La aleatorización se produjo después de un período inicial de 9 semanas; durante las 2 semanas iniciales del período de introducción, los pacientes continuaron con su régimen de

insulina previo al estudio, pero podrían iniciar y/o aumentar la dosis de metformina, según el criterio del investigador; esto fue seguido por un período de estabilización glucémica de 7 semanas antes de la aleatorización.

En la aleatorización, los pacientes interrumpieron su régimen de insulina previo al estudio y fueron aleatorizados con TRULICITY® 0,75 mg una vez a la semana, TRULICITY® 1,5 mg una vez a la semana o insulina glargina una vez al día, todos en combinación con insulina lispro prandial 3 veces al día, con o sin metformina. La insulina lispro se ajustó en cada brazo basándose en la glucosa preprandial y antes de acostarse, y la insulina glargina se ajustó hasta un objetivo de glucosa plasmática en ayunas de <100 mg/dl. Solo el 36% de los pacientes asignados al azar a la glargina fueron ajustados hasta el objetivo de glucosa en ayunas en el punto de tiempo primario de 26 semanas.

Los pacientes tenían una edad media de 59 años; duración media de la diabetes tipo 2 de 13 años; 54% eran hombres; raza: blancos, afrodescendientes y asiáticos fueron 79%, 10% y 4%, respectivamente; y el 33% de la población del estudio se encontraba en EE. UU.

El tratamiento con TRULICITY® 0,75 mg y 1,5 mg una vez a la semana dio como resultado una reducción de la HbA1c desde el valor inicial. La diferencia en el tamaño del efecto observado entre TRULICITY® 0,75 mg y 1,5 mg, respectivamente, y glargina en este ensayo excluyó el margen de no inferioridad preespecificado de 0,4%.

Tabla 8: Resultados de un estudio de 26 semanas de TRULICITY® en comparación con insulina glargina, ambos en combinación con Insulina Lispro^a

	Punto de tiempo primario a las 26 semanas		
	TRULICITY® 0,75 mg	TRULICITY® 1,5 mg	Insulina Glargina
Población (N)[‡] con Intención de Tratar (ITT por sus siglas en inglés)	293	295	296
HbA1c (%) (Media)			
Línea de Base	8,4	8,5	8,5
Cambio desde la línea de base ^b	-1,6	-1,6	-1,4
Glucosa Sérica en ayunas (mg/dL) (Media)			
Línea de Base	150	157	154
Cambio desde la línea de base ^b	4	-5	-28
Diferencia insulina glargina ^b (95% IC)	32 (24, 41)	24 (15, 32)	-
Peso Corporal (kg) (Media)			
Línea de Base	91,7	91,0	90,8
Cambio desde la línea de base ^b	0,2	-0,9	2,3
Diferencia insulina glargina ^b (95% IC)	-2,2 (-2,8; -1,5)	-3,2 (-3,8; -2,6)	-

Abreviatura: HbA1c = hemoglobina A1c

^a población con intención de tratar. La última observación llevada adelante (LOCF) se utilizó para imputar los datos faltantes. Los datos posteriores al inicio de la terapia de rescate se tratan como faltantes. En la semana 26, faltaba la eficacia primaria para el 14%, 15% y 14% de los individuos aleatorizados con TRULICITY® 0,75 mg, TRULICITY® 1,5 mg y glargina, respectivamente.

^b Media de mínimos cuadrados (LS) ajustada por el valor inicial y otros factores de estratificación.

[‡] Sujetos incluidos en el análisis son un subconjunto de la población ITT que tuvieron al menos una evaluación post-basal. El análisis primario incluyó a 275, 273 y 276 individuos asignados al azar a TRULICITY® 0,75 mg, TRULICITY® 1,5 mg y glargina, respectivamente.

Enfermedad renal crónica moderada a grave

En este estudio comparativo abierto de 52 semanas (criterio de valoración primario de 26 semanas) (doble ciego con respecto a la asignación de dosis de TRULICITY®), un total de 576 pacientes con diabetes tipo 2 fueron aleatorizados y tratados para comparar TRULICITY® 0,75 mg y 1,5 mg con insulina glargina (NCT01621178).

Los pacientes que recibían insulina y otros tratamientos antidiabéticos (p. Ej., Antidiabéticos orales, pramlintida) se les suspendieron los tratamientos sin insulina y se les ajustó la dosis de insulina durante las 12 semanas anteriores a la aleatorización. Los pacientes tratados solo con insulina mantuvieron una dosis de insulina estable durante 3 semanas antes de la aleatorización. En el momento de la aleatorización, los pacientes interrumpieron su régimen de insulina previo al estudio y los pacientes fueron aleatorizados con TRULICITY® 0,75 mg una vez a la semana, TRULICITY® 1,5 mg una vez a la semana o insulina glargina una vez al día, todos en combinación con insulina lispro prandial. Para los pacientes aleatorizados a insulina glargina, la dosis inicial de insulina glargina se basó en la dosis de insulina basal antes de la aleatorización. Se permitió ajustar la insulina glargina con un objetivo de glucosa plasmática en ayunas de ≤ 150 mg/dL. Se permitió el ajuste de insulina lispro con un objetivo de glucosa preprandial y antes de acostarse, de ≤ 180 mg/dL.

Los pacientes tenían una edad media de 65 años; una duración media de la diabetes tipo 2 de 18 años; el 52% eran hombres; raza: blancos, afrodescendientes y asiáticos fueron 69%, 16% y 3%, respectivamente; y el 32% de la población del estudio se encontraba en EE. UU. Al inicio del estudio, la TFGe (tasa de filtración glomerular) media general fue de 38 ml/min/1,73 m², el 30% de los pacientes tenía una TFGe < 30 ml/min/1,73 m² y el 45% de los pacientes tenía macro albuminuria. Los pacientes con más de 70 unidades/día de insulina basal fueron excluidos del estudio.

El tratamiento con TRULICITY® 0,75 mg y 1,5 mg una vez a la semana dio como resultado una reducción de la HbA1c a las 26 semanas desde el inicio. La diferencia en el tamaño del efecto observado entre TRULICITY® 0,75 mg y 1,5 mg, respectivamente, y glargina en este ensayo excluyó el margen de no inferioridad preespecificado de 0,4%. La glucosa plasmática media en ayunas aumentó en los brazos de TRULICITY® (Tabla 9).

El peso corporal inicial medio fue de 90,9 kg, 88,1 kg y 88,2 kg en los brazos de TRULICITY® 0,75 mg, TRULICITY® 1,5 mg e insulina glargina, respectivamente. Los cambios medios con respecto al valor inicial en la semana 26 fueron -1,1; -2 y 1,9 kg en los brazos de TRULICITY® 0,75 mg, TRULICITY® 1,5 mg e insulina glargina, respectivamente.

Tabla 9. Resultados en la semana 26 de TRULICITY® en comparación con insulina glargina, ambas en combinación con insulina Lispro, en pacientes con enfermedad renal crónica moderada a grave^a

	Punto de tiempo primario a las 26 semanas		
	TRULICITY® 0,75 mg	TRULICITY® 1,5 mg	Insulina Glargina
Población (N) † con Intención de Tratar	190	192	194
HbA1c (%) (Media)			
Línea de Base	8,6	8,6	8,6
Cambio desde la línea de base ^b	-0,9	-1,0	-1,0
Diferencia insulina glargina ^b (95% IC)	0,0 (-0,2; 0,3)	-0,1 (-0,3; 0,2)	
Porcentaje de pacientes HbA1c $< 8,0\%$	73	75	74
Glucosa Sérica en ayunas (mg/dL) (Media)			
Línea de Base	167	161	170
Cambio desde la línea de base ^b	6	14	-23

Diferencia insulina glargina ^b (95% IC)	30 (16, 43)	37 (24, 50)
--	-------------	-------------

Abreviatura: HbA1c = hemoglobina A1c

a Población con intención de tratar (todos los sujetos aleatorizados y tratados) en el análisis independientemente de la interrupción del fármaco del estudio o el inicio de la terapia de rescate. En la semana 26, faltaba la eficacia primaria para el 12%, 15% y 9% de los individuos aleatorizados y tratados con TRULICITY[®] 0,75 mg, TRULICITY[®] 1,5 mg e insulina glargina, respectivamente. Los datos faltantes se imputaron mediante imputación múltiple dentro del grupo de tratamiento.

b Media de mínimos cuadrados (LS) del modelo de mezcla de patrones ANCOVA ajustada por el valor de referencia y otros factores de estratificación.

Resultados cardiovasculares del ensayo en pacientes adultos con Diabetes Mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular o con múltiples factores de riesgo cardiovascular.

El estudio REWIND (NCT01394952) fue un estudio clínico multinacional, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo. En este estudio, 9901 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular (CV) establecida o múltiples factores de riesgo cardiovascular fueron asignados al azar a TRULICITY[®] 1,5 mg o placebo, ambos agregados al estándar de atención.

La duración media del seguimiento fue de 5,4 años. El criterio de valoración principal fue el tiempo transcurrido hasta la primera aparición de un resultado compuesto de Acontecimientos Cardiovasculares Adversos Mayores (MACE por sus siglas en inglés) de 3 componentes, que incluyó muerte cardiovascular, infarto de miocardio (IM) no mortal y accidente cerebrovascular no mortal.

Los pacientes elegibles para participar en el ensayo tenían 50 años o más, tenían diabetes mellitus tipo 2, un valor de HbA1c $\leq 9,5\%$ sin límite inferior en el cribado, tenían enfermedad cardiovascular establecida o no tenían enfermedad cardiovascular establecida, pero tenían múltiples factores de riesgo cardiovascular. Los pacientes que se confirmó tenían enfermedad CV establecida (31,5% de los pacientes aleatorizados) tenían antecedentes de al menos uno de los siguientes: IM (16,2%); isquemia miocárdica mediante prueba de esfuerzo o con imagen cardíaca (9,3%); accidente cerebrovascular isquémico (5,3%); revascularización de arterias coronarias, carótidas o periféricas (18,0%); angina inestable (5,9%); u hospitalización por angina inestable con al menos uno de los siguientes: cambios en el ECG, isquemia miocárdica en las imágenes o necesidad de intervención coronaria percutánea (12,0%). Los pacientes confirmados sin enfermedad CV establecida, pero con múltiples factores de riesgo CV, comprendieron el 62,8% de la población del ensayo aleatorizado.

Al inicio del estudio, las características demográficas de la enfermedad se equilibraron entre los grupos de tratamiento. Los pacientes tenían una edad media de 66 años; el 46% eran mujeres; raza: blancos, afrodescendientes y asiáticos eran 76%, 7% y 4%, respectivamente.

La mediana de HbA1c basal fue del 7,2%. La duración media de la diabetes tipo 2 era de 10,5 años y el IMC medio fue de 32,3 kg/m².

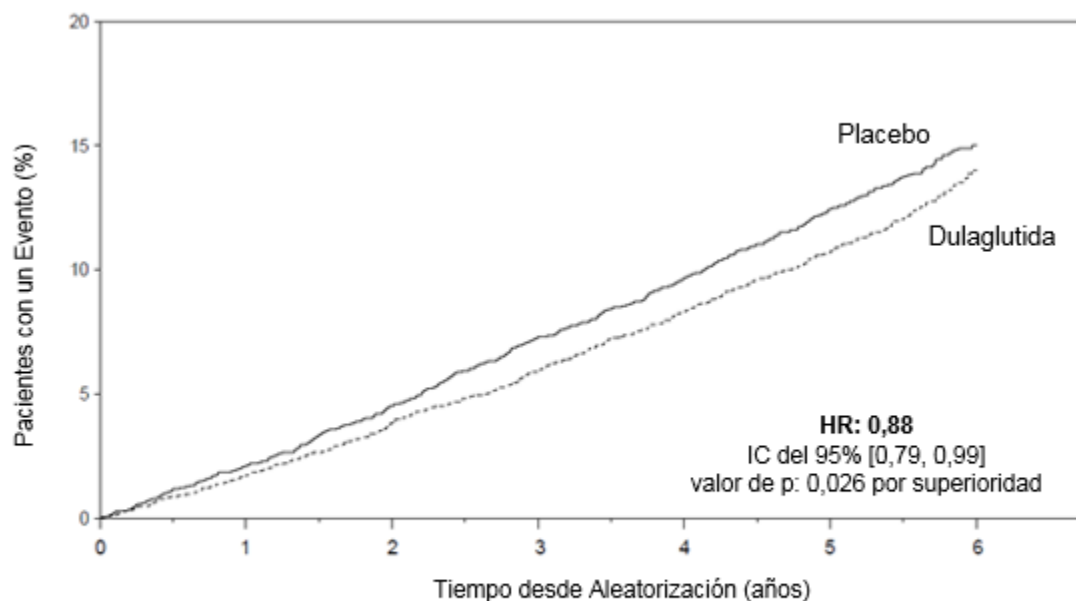
Al inicio del estudio el 50,5% de los pacientes tenía insuficiencia renal leve (TFGe ≥ 60 pero < 90 ml/min/1,73 m²), el 21,6% tenía insuficiencia renal moderada (TFGe ≥ 30 pero < 60 ml/min /1,73 m²) y el 1,1% de los pacientes tenían insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²), de los 9713 pacientes cuya TFGe estaba disponible

Al inicio del estudio el 94,7% de los pacientes tomaban medicación antidiabética y el 10,5% de los pacientes tomaban tres o más medicamentos antidiabéticos. Los medicamentos antidiabéticos de base más comunes utilizados al inicio del estudio fueron metformina (81,2%), sulfonilurea (46%) e insulina (23,9%). Al inicio del estudio, la enfermedad CV y los factores de riesgo se trataron con inhibidores de la ECA o bloqueadores de los receptores de angiotensina (81,5%), beta bloqueadores (45,6%), bloqueadores de los canales de calcio (34,4%), diuréticos (46,5%), tratamiento con estatinas (66,1%), agentes antitrombóticos (58,7%) y aspirina (51,7%). Durante el estudio, los investigadores debían modificar los medicamentos antidiabéticos y cardiovasculares para lograr los objetivos de tratamiento estándar de atención local con respecto a la glucosa en sangre, los lípidos, la presión arterial, y tratar a los pacientes que se recuperan de un síndrome coronario agudo o accidente cerebrovascular según las pautas de tratamiento locales.

Para el análisis primario, se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox para probar la superioridad. El error de tipo I se controló a través de múltiples pruebas. TRULICITY® redujo significativamente el riesgo de la primera aparición del criterio de valoración principal compuesto de muerte CV, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal (HR: 0,88; IC del 95%: 0,79 a 0,99). Ver Figura 5 y la Tabla 10.

El estado vital estaba disponible para el 99,7% de los sujetos del ensayo. Se registró un total de 1128 muertes durante el ensayo REWIND. La mayoría de las muertes en el ensayo se adjudicaron como muertes cardiovasculares, y las muertes no cardiovasculares fueron comparables entre los grupos de tratamiento (4,4% en pacientes tratados con TRULICITY® y 5,0% en pacientes tratados con placebo). Hubo 536 muertes por todas las causas (10,8%) en el grupo de Dulaglutida en comparación con 592 muertes (12,0%) en el grupo de placebo.

Figura 5: Gráfico Kaplan-Meier del tiempo hasta la primera ocurrencia del desenlace compuesto: muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o derrame cerebral no mortal, en el estudio REWIND



Número de pacientes en riesgo

Placebo	4952	4791	4625	4437	4275	3575	742
Dulaglutida	4949	4815	4670	4521	4369	3686	741

Tabla 10. Efecto del tratamiento para desenlace: muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o derrame cerebral no mortal, y los componentes individuales en el ensayo REWIND, con un tiempo medio de observación del estudio de 5,4 años^a

Tiempo hasta la primera aparición de:	TRULICITY® N=4949	Placebo N=4952	Hazard Ratio (95% CI) ^b
Desenlace muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o derrame cerebral no mortal (MACE por sus siglas en inglés) ^d	594 (12,0%)	663 (13,4%)	0,88 (0,79; 0,99) ^c
Muerte Cardiovascular ^{d,e}	317 (6,4%)	346 (7,0%)	0,91 (0,78, 1,06)

Infarto de miocardio no mortal ^{d,e}	205 (4,1%)	212 (4,3%)	0,96 (0,79; 1,16)
Accidente cerebrovascular no mortal ^{d,e}	135 (2,7%)	175 (3,5%)	0,76 (0,61; 0,95)
Infarto de miocardio mortal o no mortal ^{d,e}	223 (4,5%)	231 (4,7%)	0,96 (0,79; 1,15)
Accidente cerebrovascular mortal o no mortal ^{d,e}	158 (3,2%)	205 (4,1%)	0,76 (0,62; 0,94)

a Todos los pacientes aleatorizados.

b Modelo de riesgos proporcionales de Cox con el tratamiento como factor. El error de tipo I se controló para los criterios de valoración primario y secundario.

c $p = 0,026$ para superioridad (bilateral).

d Número y porcentaje de pacientes con eventos.

e Los resultados de los componentes de MACE, accidente cerebrovascular fatal y no fatal y IM fatal y no fatal se enumeran descriptivamente con fines de apoyo. No debe inferirse significación estadística ya que estos IC no se ajustan por multiplicidad.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis recomendada es 0,75 mg una vez a la semana. La dosis puede aumentarse a 1,5 mg una vez a la semana para un control glucémico adicional. La dosis máxima recomendada es de 1,5 mg una vez a la semana.

Forma de administración

La dosis puede ser administrada en cualquier momento del día, con o sin comida.

TRULICITY® está diseñado para ser inyectado subcutáneamente en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo.

Si se olvida una dosis, ésta se debe administrar tan pronto como sea posible si faltan 3 días (72 horas) o más para la siguiente dosis programada. Si faltan menos de 3 días (72 horas) para la siguiente dosis programada, se debe omitir la dosis olvidada y administrar la siguiente dosis de forma habitual el día programado. En ambos casos, los pacientes pueden continuar después con su dosis semanal programada.

El día de administración semanal se puede cambiar si es necesario, siempre que la última dosis fuera administrada 3 (72 horas) o más días antes.

Uso concomitante con un secretagogo de insulina (por ejemplo, sulfonilurea) o con insulina

Al iniciar TRULICITY® considere la posibilidad de reducir las dosis de secretagogos de insulina administrados concomitantemente (por ejemplo, sulfonilurea) o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Instrucciones de uso

Antes de iniciar con TRULICITY®, los pacientes deben ser capacitados por su profesional de la salud sobre la técnica de inyección adecuada. La capacitación reduce el riesgo de errores de administración, como un lugar de inyección inadecuado, pinchazos de agujas y una dosificación incompleta. Consulte el manual de usuario adjunto para obtener instrucciones de administración completas con ilustraciones.

Cuando use TRULICITY® con insulina, indique a los pacientes que se administren como inyecciones separadas y que nunca mezclen los productos. Es aceptable inyectar TRULICITY® e insulina en la misma región del cuerpo, pero las inyecciones no deben estar adyacentes entre sí.

Cuando se inyecte en la misma región del cuerpo, aconseje a los pacientes que utilicen un lugar de inyección diferente cada semana. TRULICITY® no debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular. La solución de TRULICITY® debe inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad

TRULICITY® está contraindicado en pacientes con una reacción previa de hipersensibilidad grave al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección *Fórmula Cualitativa-Cuantitativa*. Se han informado reacciones de hipersensibilidad graves, incluidas reacciones anafilácticas y angioedema, con TRULICITY® (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*)

Carcinoma medular de tiroides

Contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de cáncer medular tiroideo o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Riesgo de tumores de células C tiroideas

La dulaglutida ocasiona en ratas macho y hembra un incremento en la incidencia de tumores de células C tiroideas (combinación de adenomas y carcinomas) relacionado con la dosis y dependiente de la duración del tratamiento después de la exposición a lo largo de la vida (ver sección *Toxicología No Clínica*).

Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (GLP-1) han inducido adenomas y carcinomas de células C tiroideas en ratones y ratas con exposiciones clínicamente relevantes. Se desconoce si TRULICITY® causará tumores de células C tiroideas, incluyendo cáncer medular tiroideo (CMT), en humanos, puesto que la relevancia humana de tumores de células C tiroideas inducidos por Dulaglutida en roedores no ha sido determinada.

Fue reportado un caso de CMT en un paciente tratado con TRULICITY® en el programa clínico de fase III. Este paciente tenía niveles de calcitonina pretratamiento de aproximadamente 8 veces el límite superior normal (LSN). En el estudio de desenlace cardiovascular (REWIND) se notificó un caso adicional de hiperplasia de células C con niveles elevados de calcitonina tras el tratamiento. Han sido reportados casos de CMT en pacientes tratados con liraglutida, otro agonista del receptor GLP-1, en el periodo post-comercialización; los datos de estos reportes son insuficientes para establecer o excluir una relación causal entre el CMT y el uso de agonistas del receptor GLP-1 en humanos.

TRULICITY® está contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de CMT o en pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2).

Aconsejar a los pacientes sobre el riesgo potencial para el CMT con el uso de TRULICITY® e informarles de los síntomas de los tumores tiroideos (por ejemplo, una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera persistente).

El valor del monitoreo de rutina de la calcitonina sérica y el ultrasonido de tiroides es incierto para la detección temprana de CMT en pacientes tratados con TRULICITY®. Este monitoreo puede incrementar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba de calcitonina sérica y una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Valores de calcitonina sérica significativamente elevados pueden indicar CMT y los pacientes con CMT generalmente tienen valores de calcitonina >50 ng/L. Si la calcitonina sérica es medida y se encuentra elevada, el paciente debe ser evaluado más a fondo. Los pacientes

con nódulos tiroideos observados en el examen físico o imágenes del cuello también deben ser evaluados más a fondo.

Pancreatitis

En estudios clínicos Fase II y Fase III, se notificaron 12 (3,4 casos por 1000 pacientes-año) reacciones adversas relacionadas con pancreatitis en pacientes expuestos a TRULICITY® versus 3 comparadores de incretina (2,7 casos por 1000 pacientes-año). Un análisis de los eventos adjudicados reveló 5 casos de pancreatitis confirmada en pacientes expuestos a TRULICITY® (1,4 casos por 1000 pacientes-año) versus 1 caso comparadores sin incretina (0,88 casos por 1000 pacientes) (ver sección *Reacciones Adversas*).

Después de iniciar TRULICITY®, observe atentamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de la pancreatitis, incluido un dolor abdominal intenso persistente, a veces irradiado a la espalda, que puede o no ir acompañado de vómitos. Si sospecha de pancreatitis, interrumpa inmediatamente TRULICITY®. Si se confirma pancreatitis, no se debe reanudar el tratamiento con TRULICITY®. TRULICITY® no se ha evaluado en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Considere otras terapias antidiabéticas en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Hipoglucemia con uso concomitante de secretagogos de insulina o insulina

Cuando se administra TRULICITY® en combinación con secretagogos de insulina (p.ej. sulfonilureas) o insulina el riesgo de hipoglucemia aumenta. Los pacientes pueden requerir una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia en este entorno (ver secciones *Posología y Modo de Administración* y *Reacciones Adversas*).

Reacciones de hipersensibilidad

Ha habido reportes post comercialización de reacciones de hipersensibilidad graves que incluyen reacciones anafilácticas y angioedema en pacientes tratados con TRULICITY® (ver *Reacciones Adversas*). Si ocurre una reacción de hipersensibilidad, suspenda TRULICITY®; trate de inmediato según el estándar de atención y controle hasta que desaparezcan los signos y síntomas. No lo use en pacientes con una reacción de hipersensibilidad previa a TRULICITY® (ver sección *Contraindicaciones*).

Se han notificado casos de anafilaxia y angioedema con otros agonistas del receptor de GLP-1. Tenga cuidado con los pacientes con antecedentes de angioedema o anafilaxia con otro agonista del receptor de GLP-1 porque se desconoce si dichos pacientes estarán predispuestos a la anafilaxia con TRULICITY®.

Lesión renal aguda

En pacientes tratados con agonistas del receptor de GLP-1, incluido TRULICITY®, ha habido reportes post comercialización de insuficiencia renal aguda y empeoramiento de la insuficiencia renal crónica, que a veces puede requerir hemodiálisis. Algunos de estos eventos se notificaron en pacientes sin enfermedad renal subyacente conocida. La mayoría de los eventos notificados ocurrieron en pacientes que habían experimentado náuseas, vómitos, diarrea o deshidratación. Debido a que estas reacciones pueden empeorar la función renal, tenga cuidado al iniciar o aumentar las dosis de TRULICITY® en pacientes con insuficiencia renal. Monitoree la función renal en pacientes con insuficiencia renal que notifiquen reacciones gastrointestinales adversas graves (ver sección *Uso en poblaciones específicas*).

Enfermedad gastrointestinal grave

El uso de TRULICITY® puede estar asociado con reacciones adversas gastrointestinales, a veces graves (ver sección *Reacciones Adversas*). TRULICITY® no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluida gastroparesia grave, por lo que no se recomienda en estos pacientes.

CDS26MAR19
v 3.0 (17Feb21)_ANMAT

Complicaciones de retinopatía diabética en pacientes con antecedentes de retinopatía diabética

En el estudio de resultados cardiovasculares con una mediana de seguimiento de 5,4 años que incluyó a pacientes con diabetes tipo 2 con enfermedad cardiovascular establecida o factores múltiples de riesgo cardiovascular, se produjeron complicaciones de la retinopatía diabética en pacientes tratados con TRULICITY® 1,5 mg (1,9%) y placebo (1,5%). Estos eventos se determinaron prospectivamente como un criterio de valoración compuesto secundario. La proporción de pacientes con complicaciones de retinopatía diabética fue mayor entre los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética al inicio del estudio (TRULICITY® 8,5%, placebo 6,2%) que entre los pacientes sin antecedentes conocidos de retinopatía diabética (TRULICITY® 1,0%, placebo 1,0%).

La rápida mejora en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética.

Los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética deben ser monitoreados para detectar la progresión de la retinopatía diabética.

USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS

Embarazo

Resumen de riesgo

Los datos limitados sobre TRULICITY® en mujeres embarazadas no son suficientes para determinar un riesgo asociado al fármaco de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo. Existen consideraciones clínicas con respecto a los riesgos de la diabetes mal controlada durante el embarazo (ver sección *Consideraciones clínicas*). Según los estudios de reproducción en animales, puede haber riesgos para el feto por la exposición a Dulaglutida durante el embarazo. TRULICITY® debe usarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

En ratas preñadas a las que se les administró Dulaglutida durante la organogénesis, se produjeron muertes embrionarias tempranas, reducciones del crecimiento y anomalías fetales con exposiciones sistémicas de al menos 14 veces la exposición humana a la dosis máxima recomendada (MRHD por sus siglas en inglés) de 1,5 mg/semana. En conejas preñadas a las que se administró dulaglutida durante la organogénesis, se produjeron anomalías fetales importantes con una exposición humana 13 veces superior a la MRHD. Los efectos adversos embrionarios/fetales en animales se produjeron en asociación con la disminución del peso materno y el consumo de alimentos atribuidos a la farmacología de la Dulaglutida (ver sección *Datos en Animales*).

El riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes es de 6 a 10% en mujeres con diabetes pregestacional con una HbA1c > 7% y se ha informado que es tan alto como 20-25% en mujeres con una HbA1c > 10%. Se desconoce el riesgo de fondo estimado de aborto espontáneo para la población indicada. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es de 2 a 4% y de 15 a 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embrionario/fetal asociado a la enfermedad

La diabetes mal controlada durante el embarazo aumenta el riesgo materno de cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, parto prematuro, muerte fetal y complicaciones del parto. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo fetal de defectos de nacimiento importantes, muerte fetal y morbilidad relacionada con la macrosomía.

Datos de animales

Las ratas preñadas que recibieron dosis subcutáneas de 0,49; 1,63 o 4,89 mg/kg de Dulaglutida cada 3 días durante la organogénesis tuvieron exposiciones sistémicas 4, 14 y 44 veces superiores a la exposición humana a la dosis máxima recomendada (MRHD) de 1,5 mg/semana respectivamente, basado en el área plasmática

bajo la comparación de la curva de tiempo-concentración (AUC). Se observaron pesos fetales reducidos asociados a una menor ingesta materna de alimentos y una disminución del aumento de peso atribuido a la farmacología de Dulaglutida a $\geq 1,63$ mg/kg. También se observaron osificaciones esqueléticas irregulares y aumentos en la pérdida postimplantación a 4,89 mg/kg.

En conejas preñadas que recibieron dosis subcutáneas de 0,04, 0,12 o 0,41 mg/kg de Dulaglutida cada 3 días durante la organogénesis, las exposiciones sistémicas en conejas preñadas fueron de 1, 4 y 13 veces la MRHD, según la comparación del AUC plasmático. Se observaron malformaciones viscerales fetales de agenesia lobulillar pulmonar y malformaciones esqueléticas de las vértebras y/o costillas junto con una disminución de la ingesta de alimentos de la madre y una disminución de la ganancia de peso atribuida a la farmacología de Dulaglutida a 0,41 mg/kg.

En un estudio prenatal-postnatal en ratas maternas F0 que recibieron dosis subcutáneas de 0,2; 0,49 o 1,63 mg/kg cada tercer día desde la implantación hasta la lactancia, las exposiciones sistémicas en ratas preñadas fueron 2, 4 y 16 veces la exposición humana en la MRHD, basada en la comparación del AUC plasmático. Las crías F1 de ratas maternas F0 que recibieron 1,63 mg/kg de Dulaglutida tuvieron un peso corporal medio estadísticamente significativamente menor desde el nacimiento hasta el día 63 postnatal para los machos y el día 84 postnatal para las hembras. La descendencia F1 de ratas maternas F0 que recibieron 1,63 mg/kg de Dulaglutida presentaron una disminución de la fuerza de agarre de las patas delanteras y traseras y los machos tuvieron una separación balano-prepucial retardada. Las hembras habían disminuido la respuesta de sobresalto. Estos hallazgos físicos pueden relacionarse con la disminución del tamaño de la descendencia en relación con los controles, ya que aparecieron en las primeras evaluaciones posnatales, pero no se observaron en una evaluación posterior. La descendencia hembra F1 de las ratas maternas F0 que recibieron 1,63 mg/kg de Dulaglutida tuvo un tiempo medio de escape más prolongado y un número medio mayor de errores en relación con el control concurrente durante 1 de 2 ensayos en la parte de evaluación de la memoria del laberinto de agua de Biel. Estos hallazgos se produjeron junto con una disminución de la ingesta alimentaria materna F0 y una disminución del aumento de peso atribuida a la actividad farmacológica a 1,63 mg/kg. Se desconoce la relevancia humana de estos déficits de memoria en las ratas hembra F1.

Lactancia

Resumen de Riesgo

No hay datos sobre la presencia de Dulaglutida en la leche materna, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. No se determinó la presencia de Dulaglutida en la leche de animales lactantes tratados. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de TRULICITY® de la madre y cualquier efecto adverso potencial en el lactante amamantado por TRULICITY® o por la afeción materna subyacente.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de TRULICITY® en pacientes pediátricos. TRULICITY® no se recomienda para su uso en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Uso geriátrico

En el grupo de control glucémico de los ensayos controlados con placebo y con activo (ver sección *Reacciones Adversas*), 620 (18,6%) pacientes tratados con TRULICITY® tenían 65 años o más y 65 (1,9%) pacientes tratados con TRULICITY® tenían 75 años o más al inicio del estudio. No se detectaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

En el grupo de tratamiento con TRULICITY® 1,5 mg del ensayo REWIND (ver sección *Estudios Clínicos*), un total de 2619 (52,9%) pacientes tenían 65 años o más y 484 (9,8%) pacientes tenían 75 años de edad o más al inicio del estudio. No se observaron diferencias generales en seguridad o eficacia basadas en la edad.

Insuficiencia hepática

Existe una experiencia clínica limitada en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. Por lo tanto, TRULICITY® debe usarse con precaución en estas poblaciones de pacientes.

En un estudio de farmacología clínica en sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática, no se observaron cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética de Dulaglutida (PK) (ver sección *Farmacología Clínica*).

Insuficiencia renal

En cuatro ensayos clínicos aleatorizados de fase II y cinco de fase III, al inicio del estudio, 50 (1,2%) pacientes tratados con TRULICITY® tenían insuficiencia renal leve (eGFR ≥ 60 pero < 90 ml/min /1,73 m²), 171 (4,3%) pacientes tratados con TRULICITY® tenían insuficiencia renal moderada (TFGe ≥ 30 pero < 60 ml/min /1,73 m²) y ningún paciente tratado con TRULICITY® presentaba insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min /1,73 m²). En un ensayo clínico de 52 semanas, 270 (71%) pacientes tratados con TRULICITY® tenían insuficiencia renal moderada (TFGe ≥ 30 pero < 60 ml/min/1,73 m²) y 112 (29%) pacientes tratados con TRULICITY® tenían insuficiencia renal grave (TFGe ≥ 15 pero < 30 ml/min/1,73 m²) (Ver sección *Estudios clínicos*). En este estudio no se observaron diferencias generales en cuanto a seguridad o eficacia.

En el grupo de TRULICITY® 1,5 mg del ensayo REWIND [consulte Estudios clínicos (14,2)], 2435 (50,2%) pacientes tenían insuficiencia renal leve, 1031 (21,2%) pacientes tenían insuficiencia renal moderada y 50 (1,0%) pacientes tenían insuficiencia renal grave. insuficiencia renal al inicio del estudio. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre los pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (TFGe < 60 ml / min / 1,73 m²) y los pacientes con insuficiencia renal leve o nula (TFGe ≥ 60 ml / min / 1,73 m²).

En un estudio de farmacología clínica en sujetos con insuficiencia renal, incluida la enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), no se observó ningún cambio clínicamente relevante en la farmacocinética de Dulaglutida. En el estudio de fase III de 52 semanas en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal de moderada a grave, el comportamiento farmacocinético de TRULICITY® 0,75 mg y 1,5 mg una vez a la semana fue similar al demostrado en estudios clínicos anteriores (ver sección *Farmacología Clínica*).

No se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluida la enfermedad renal en etapa terminal (ESRD).

Monitoree la función renal en pacientes con insuficiencia renal que notifiquen reacciones gastrointestinales adversas graves. Existe una experiencia clínica limitada en pacientes con ESRD. TRULICITY® debe usarse con precaución en pacientes con ESRD (Ver secciones *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*, *Farmacología Clínica*).

Gastroparesia

Dulaglutida retarda el vaciamiento gástrico. TRULICITY® no se ha estudiado en pacientes con gastroparesia preexistente.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

TRULICITY® retrasa el vaciado gástrico y puede afectar a los niveles de absorción de medicamentos administrados de forma concomitante por vía oral. Se debe tener precaución cuando se administren medicamentos orales concomitantemente con TRULICITY®. Los niveles de medicamentos orales con un índice terapéutico estrecho deben controlarse adecuadamente cuando se administran concomitantemente con TRULICITY®. TRULICITY® no afectó de manera clínicamente relevante a la absorción de los medicamentos estudiados administrados por vía oral en los estudios de farmacología clínica que se describen a continuación.

REACCIONES ADVERSAS

CDS26MAR19
v 3.0 (17Feb21)_ANMAT

- Las siguientes reacciones graves se describen a continuación o en otra parte de la información para prescribir:
- Riesgo de tumores de células C de tiroides (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*)
 - Pancreatitis (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*)
 - Hipoglucemia con el uso concomitante de secretagogos de insulina o insulina (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*)
 - Reacciones de hipersensibilidad (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*)
 - Lesión renal aguda (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*)
 - Enfermedad gastrointestinal grave (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*)
 - Complicaciones de la retinopatía diabética en pacientes con antecedentes de retinopatía diabética (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*)

Experiencia en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Grupo de ensayos controlados con placebo

Los datos de la Tabla 11 se derivan de ensayos controlados con placebo (ver sección *Estudios clínicos*). Estos datos reflejan la exposición de 1670 pacientes a TRULICITY® y una duración media de exposición a TRULICITY® de 23,8 semanas. En todos los grupos de tratamiento, la edad media de los pacientes fue de 56 años, el 1% tenía 75 años o más y el 53% eran hombres. La población en estos estudios fue 69% blanca, 7% afroamericana, 13% asiática; el 30% eran de etnia hispana o latina. Al inicio del estudio, la población tenía diabetes durante un promedio de 8 años y tenía una HbA1c media del 8,0%. Al inicio del estudio, el 2,5% de la población informaba retinopatía. La función renal estimada inicial fue normal o levemente alterada (TFGe \geq 60 ml/min/1,73 m²) en el 96,0% de las poblaciones de estudio agrupadas.

La Tabla 11 muestra las reacciones adversas comunes, excluyendo la hipoglucemia, asociadas con el uso de TRULICITY® en un grupo de ensayos controlados con placebo. Estas reacciones adversas no estaban presentes al inicio del estudio, ocurrieron con más frecuencia con TRULICITY® que con placebo y ocurrieron en al menos el 5% de los pacientes tratados con TRULICITY®.

Tabla 11: Reacciones adversas en ensayos controlados con placebo informadas en \geq 5% de los pacientes tratados con TRULICITY®

Reacción Adversa	Placebo (N=568) %	TRULICITY® (N=836) %	TRULICITY® 1.5 (N=834) %
Nauseas	5,3	12,4	21,1
Diarrea ^a	6,7	8,9	12,6
Vomito ^b	2,3	6,0	12,7
Dolor Abdominal ^c	4,9	6,5	9,4
Disminución del apetito	1,6	4,9	8,6
Dispepsia	2,3	4,1	5,8
Fatiga ^d	2,6	4,2	5,6

^a Incluye diarrea, aumento del volumen fecal, evacuaciones intestinales frecuentes.

^b Incluye arcadas, vómitos, proyectil de vómitos.

^c Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal.

^d Incluye fatiga, astenia, malestar.

Nota: Los porcentajes reflejan el número de pacientes que informaron al menos una aparición de la reacción adversa emergente del tratamiento.

Reacciones adversas gastrointestinales

En el grupo de ensayos controlados con placebo, las reacciones adversas gastrointestinales ocurrieron con más frecuencia entre los pacientes que recibieron TRULICITY® que con placebo (placebo 21,3%, 0,75 mg 31,6%, 1,5 mg 41,0%). Más pacientes que reciben TRULICITY® 0,75 mg (1,3%) y TRULICITY® 1,5 mg (3,5%) interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas gastrointestinales que los pacientes que recibieron placebo (0,2%). Los investigadores calificaron la gravedad de las reacciones adversas gastrointestinales que se produjeron en TRULICITY® 0,75 mg y 1,5 mg como "leve" en el 58% y 48% de los casos, respectivamente, "moderado" en el 35% y 42% de los casos, respectivamente, o "grave" en el 7% y 11% de los casos, respectivamente.

Además de las reacciones en la Tabla 11, las siguientes reacciones adversas se notificaron con más frecuencia en los pacientes tratados con TRULICITY® que en los que recibieron placebo (frecuencias enumeradas, respectivamente, como: placebo; 0,75 mg; 1,5 mg): estreñimiento (0,7%, 3,9%, 3,7 %), flatulencia (1,4%, 1,4%, 3,4%), distensión abdominal (0,7%, 2,9%, 2,3%), enfermedad por reflujo gastroesofágico (0,5%, 1,7%, 2,0%) y eructos (0,2%, 0,6%, 1,6%).

Grupo de ensayos controlados con placebo y activos

También se evaluó la aparición de reacciones adversas en un grupo más grande de pacientes con diabetes tipo 2 en 6 ensayos controlados con placebo y activos que evaluaron el uso de TRULICITY® como monoterapia y terapia complementaria a medicamentos orales o insulina (ver sección *Estudios Clínicos*). En este grupo, un total de 3342 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados con TRULICITY® durante una duración media de 52 semanas. La edad media de los pacientes fue de 56 años, el 2% tenía 75 años o más y el 51% eran hombres. La población en estos estudios fue 71% blanca, 7% afroamericana, 11% asiática; el 32% eran de etnia hispana o latina. Al inicio del estudio, la población tenía diabetes durante un promedio de 8,2 años y tenía una HbA1c media de 7,6% a 8,5%. Al inicio del estudio, el 5,2% de la población informó retinopatía. La función renal estimada basal fue normal o levemente alterada (TFGe \geq 60 ml/min/1,73 m²) en el 95,7% de la población de TRULICITY®.

En el grupo de ensayos controlados con placebo y con activo, los tipos y la frecuencia de las reacciones adversas comunes, excluida la hipoglucemia, fueron similares a los enumerados en la Tabla 11.

Otras Reacciones Adversas

Hipoglucemia

La tabla 12 resume la incidencia de hipoglucemia en los estudios clínicos controlados con placebo: episodios con un nivel de glucosa <54 mg/dl con o sin síntomas e hipoglucemia grave, definida como un episodio que requiere la ayuda de otra persona para administrar activamente carbohidratos, glucagón u otras acciones de reanimación.

Tabla 12: Incidencia (%) de hipoglucemia en ensayos controlados con placebo

	Placebo	TRULICITY® 0,75 mg	TRULICITY® 1,5 mg
Complemento a la Metformina			
(26 semanas)	N=177	N=302	N=304
Hipoglucemia con nivel de glucosa <54 mg/dL	0	0,3	0,7
Hipoglucemia severa	0	0	0
Complemento a la Metformin + Pioglitazone			
(26 semanas)	N=141	N=280	N=279

27

CDS26MAR19
v 3.0 (17Feb21)_ANMAT

Hipoglucemia con nivel de glucosa <54 mg/dL	1,4	2,1	0
Hipoglucemia severa	0	0	0
Complemento a la Glimepirida			
(24 semanas)	N=60	-	N=239
Hipoglucemia con nivel de glucosa <54 mg/dL	0	-	3,3
Hipoglucemia severa	0	-	0
En combinación con Insulina Glargina ± Metformina			
(28 semanas)	N=150	-	N=150
Hipoglucemia con nivel de glucosa <54 mg/dL	9,3	-	14,7
Hipoglucemia severa	0	-	0,7
Add-on to SGLT2i ± Metformin			
(24 semanas)	N=140	N=141	N=142
Hipoglucemia con nivel de glucosa <54 mg/dL	0,7	0,7	0,7
Hipoglucemia severa	0	0,7	0

La hipoglucemia fue más frecuente cuando se usó TRULICITY® en combinación con una sulfonilurea o insulina que cuando se usó con no secretagogos (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*). En un ensayo clínico de 78 semanas, se produjo hipoglucemia (nivel de glucosa <54 mg/dl) en el 20% y el 21% de los pacientes cuando se coadministró TRULICITY® 0,75 mg y 1,5 mg respectivamente, con una sulfonilurea. Se produjo hipoglucemia grave en 0% y 0,7% de los pacientes con TRULICITY® 0,75 mg y 1,5 mg respectivamente, con una sulfonilurea. En un ensayo clínico de 52 semanas, se produjo hipoglucemia (nivel de glucosa <54 mg/dL) en el 77% y el 69% de los pacientes cuando se coadministró TRULICITY® 0,75 mg y 1,5 mg respectivamente, con insulina prandial. Se produjo hipoglucemia grave en el 2,7% y el 3,4% de los pacientes cuando se coadministró TRULICITY® 0,75 mg y 1,5 mg respectivamente, con insulina prandial. Consulte la Tabla 12 para conocer la incidencia de hipoglucemia en pacientes tratados en combinación con insulina glargina basal.

Colelitiasis y colecistitis

En el estudio de resultados cardiovasculares con una mediana de seguimiento de 5,4 años, la colelitiasis se produjo a una tasa de 0,62/100 pacientes-año en pacientes tratados con TRULICITY® y 0,56/100 pacientes-año en pacientes tratados con placebo después de ajustar por colecistectomía previa. Se notificaron eventos graves de colecistitis aguda en el 0,5% y el 0,3% de los pacientes tratados con TRULICITY® y placebo, respectivamente.

Aumento de la frecuencia cardíaca y reacciones adversas relacionadas con la taquicardia

Se observaron pequeños aumentos medios en la frecuencia cardíaca con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg de 2 a 4 latidos por minuto (lpm). Las reacciones adversas de taquicardia sinusal se notificaron con mayor frecuencia en pacientes expuestos a TRULICITY®. Se informó taquicardia sinusal en el 3,0%, 2,8% y 5,6% en los pacientes tratados con placebo, TRULICITY® 0,75 mg y TRULICITY® 1,5 mg respectivamente. Se informó persistencia de taquicardia sinusal (notificada en más de 2 visitas) en el 0,2%, 0,4% y 1,6% de los pacientes tratados con placebo, TRULICITY® 0,75 mg y TRULICITY® 1,5 mg respectivamente. Se notificaron episodios de taquicardia sinusal, asociados con un aumento concomitante de la frecuencia cardíaca ≥ 15 latidos

por minuto desde el valor inicial, en el 0,7%, el 1,3% y el 2,2% de los pacientes tratados con placebo, TRULICITY® 0,75 mg y TRULICITY® 1,5 mg, respectivamente.

Hipersensibilidad

En los ensayos clínicos fase II y III, se notificaron casos reacciones adversas de hipersensibilidad sistémica (p.ej. urticaria grave, erupción sistémica, edema fácil, hinchazón de los labios) en el 0,5% de los pacientes que recibieron TRULICITY®.

Reacciones en el lugar de la inyección

En los estudios controlados con placebo, se notificaron reacciones en el lugar de la inyección (p. Ej., erupción en el lugar de la inyección, eritema) en el 0,5% de los pacientes tratados con TRULICITY® y en el 0,0% de los pacientes tratados con placebo.

Bloqueo AV de grado uno/prolongación del intervalo PR

Se observó un aumento medio desde el valor inicial en el intervalo PR de 2-3 milisegundos en los pacientes tratados con TRULICITY® en contraste con una disminución media de 0,9 milisegundos en los pacientes tratados con placebo. La reacción adversa de bloqueo AV de primer grado ocurrió con más frecuencia en pacientes tratados con TRULICITY® que con placebo (0.9%, 1.7% y 2.3% para placebo, TRULICITY® 0,75 mg y TRULICITY® 1,5 mg, respectivamente). En los electrocardiogramas, se observó un aumento del intervalo PR de al menos 220 milisegundos en el 0,7%, 2,5% y 3,2% de los pacientes tratados con placebo, TRULICITY® 0,75 mg y TRULICITY® 1,5 mg, respectivamente.

Aumento de amilasa y lipasa

Los pacientes expuestos a TRULICITY® tuvieron aumentos medios desde el inicio en la lipasa y/o amilasa pancreática del 14% al 20%, mientras que los pacientes tratados con placebo tuvieron aumentos medios de hasta el 3%.

Inmunogenicidad

En cuatro estudios clínicos fase II y cinco fase III, 64 (1,6%) pacientes tratados con TRULICITY® desarrollaron anticuerpos antidrogas (ADA) contra el ingrediente activo de TRULICITY® (es decir, Dulaglutida). De los 64 pacientes tratados con dulaglutida que desarrollaron ADA de Dulaglutida, 34 pacientes (0,9% de la población total) tenían anticuerpos neutralizantes de Dulaglutida y 36 pacientes (0,9% de la población total) desarrollaron anticuerpos contra GLP-1 nativo.

La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse influenciada por varios factores, incluida la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la incidencia de anticuerpos frente a Dulaglutida no se puede comparar directamente con la incidencia de anticuerpos de otros productos.

Experiencia posterior a la comercialización

Se han informado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de TRULICITY®. Debido a que estos eventos se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

- Reacciones anafilácticas, angioedema (ver secciones *Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso, Información para pacientes*).

- Insuficiencia renal aguda o empeoramiento de la insuficiencia renal crónica, que a veces requiere hemodiálisis (ver secciones *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso e Información para pacientes*).

DATOS FARMACÉUTICOS:

Lista de excipientes

Ácido cítrico anhidro

Manitol

Polisorbato 80

Citrato trisódico di-hidrato

Agua para inyección

INCOMPATIBILIDADES

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

SOBREDOSIS

Las reacciones asociadas con sobredosis fueron principalmente gastrointestinales leves o moderados (por ejemplo, náuseas, vómitos) e hipoglucemia no grave. En caso de sobredosis, se debe iniciar el tratamiento sintomático adecuado (incluida la monitorización frecuente de la glucosa plasmática) en función de los síntomas y signos clínicos del paciente.

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4658-7777/4654-6648

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones

INFORMACIÓN PARA ASESORAR AL PACIENTE

Indicar a los pacientes que lean la **Información para el Paciente** adjunta al final de este inserto.

- Informe a los pacientes que TRULICITY® causa tumores benignos y malignos de células C tiroideas en ratas y que no se ha determinado la relevancia humana de este hallazgo. Aconsejar a los pacientes que informen a su médico sobre los síntomas de los tumores de tiroides (por ejemplo, un bulto en el cuello, ronquera persistente, disfagia o disnea) (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).
- Informe a los pacientes que el dolor abdominal intenso y persistente, que puede irradiarse a la espalda y que puede (o no) ir acompañado de vómitos, es el síntoma característico de la pancreatitis aguda. Indique a los pacientes que suspendan TRULICITY® de inmediato y que se comuniquen con su médico si se presenta un dolor abdominal intenso y persistente (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).
- El riesgo de hipoglucemia puede aumentar cuando se usa TRULICITY® en combinación con un medicamento que puede causar hipoglucemia, como una sulfonilurea o insulina. Revise y refuerce las instrucciones para el manejo de la hipoglucemia al iniciar la terapia con TRULICITY®, particularmente cuando se administra concomitantemente con una sulfonilurea o insulina (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).
- Avise a los pacientes del riesgo potencial de deshidratación debido a las reacciones adversas gastrointestinales y tome precauciones para evitar el agotamiento de líquidos. Informe a los pacientes tratados con TRULICITY® sobre el riesgo potencial de empeoramiento de la función renal y explique los signos y síntomas asociados a la insuficiencia renal, así como la posibilidad de diálisis como intervención médica si ocurre insuficiencia renal (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).
- Informe a los pacientes que se han informado reacciones de hipersensibilidad graves con el uso de TRULICITY. Informe a los pacientes sobre los síntomas de las reacciones de hipersensibilidad e indíqueles

30

CDS26MAR19

v 3.0 (17Feb21)_ANMAT

que dejen de tomar TRULICITY® y busquen asesoramiento médico de inmediato si se presentan tales síntomas (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

- Informe a los pacientes para que se comuniquen con su médico si experimentan cambios en la visión durante el tratamiento con TRULICITY® (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

- Aconseje a las mujeres que informen a su proveedor de atención médica si están embarazadas o tienen la intención de quedar embarazadas (ver sección *Uso en Poblaciones Específicas*)

- Antes de iniciar TRULICITY®, capacite a los pacientes en la técnica de inyección adecuada para garantizar que se administre una dosis completa. Consulte las Instrucciones de uso adjuntas para obtener instrucciones de administración completas con ilustraciones (ver sección *Posología y Administración*)

- Informe a los pacientes de los posibles riesgos y beneficios de TRULICITY® y de los modos alternativos de terapia. Informe a los pacientes sobre la importancia del cumplimiento de las instrucciones dietéticas, la actividad física regular, la monitorización periódica de la glucosa en sangre y las pruebas de HbA1c, el reconocimiento y tratamiento de la hipoglucemia y la hiperglucemia y la evaluación de las complicaciones de la diabetes. Durante períodos de estrés como fiebre, trauma, infección o cirugía, los requisitos de medicación pueden cambiar y aconsejar a los pacientes que busquen consejo médico de inmediato.

- Cada dosis semanal de TRULICITY® se puede administrar a cualquier hora del día, con o sin alimentos. El día de la administración una vez a la semana se puede cambiar si es necesario, siempre que la última dosis se haya administrado 3 o más días antes. Si se olvida una dosis y quedan al menos 3 días (72 horas) hasta la siguiente dosis programada, debe administrarse lo antes posible. A partir de entonces, los pacientes pueden reanudar su horario habitual de dosificación una vez por semana. Si se olvida una dosis y la siguiente dosis programada regularmente vence en 1 o 2 días, el paciente no debe administrar la dosis omitida y, en su lugar, reanudar TRULICITY® con la siguiente dosis programada regularmente (ver sección *Posología y Administración*)

- Informe a los pacientes tratados con TRULICITY® sobre el riesgo potencial de efectos secundarios gastrointestinales (ver sección *Reacciones Adversas*)

- Indique a los pacientes que lean la Información para paciente y las Instrucciones de uso antes de comenzar la terapia con TRULICITY® y revíselas cada vez que se vuelva a surtir la fórmula. Indique a los pacientes que informen a su médico o farmacéutico si desarrollan algún síntoma inusual o si algún síntoma conocido persiste o empeora.

- Informe a los pacientes que la respuesta a todas las terapias para diabéticos debe ser monitoreada mediante mediciones periódicas de los niveles de glucosa en sangre y HbA1c, con el objetivo de disminuir estos niveles hacia el rango normal. La HbA1c es especialmente útil para evaluar el control glucémico a largo plazo.

CONSERVACIÓN

Precauciones especiales de almacenamiento

TRULICITY® se debe conservar en refrigeración de 2°C a 8°C.

No congelar. No use el inyector (dispositivo) si ha sido congelado.

TRULICITY® se puede conservar fuera de refrigeración hasta un máximo de 14 días a temperatura no mayor a 30°C.

TRULICITY® es fotosensible y debe ser protegido de la luz hasta su uso.

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

PRESENTACIONES

Cajas conteniendo 1, 2 o 4 inyectores (dispositivos) prellenados, descartables de 0,5 mL con 0,75 mg o 1,5 mg en dichos 0,5 mL.

Puede que solamente estén comercializadas algunas presentaciones.

Fabricado, Ensamblado y Acondicionado por: Eli Lilly and Company - Indianápolis, Indiana 46285 - EUA.

Lilly®, TRULICITY®, son marcas comerciales propiedad de, o licenciadas por Eli Lilly and Company, sus subsidiarias o afiliadas.

Argentina: Venta bajo receta. Industria Estadounidense. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58508. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890, Piso 12 (C1430DNN), Buenos Aires. Dirección Técnica: Ignacio Spotti, Farmacéutico.

CDS26MAR19
v 3.0 (17Feb21)_ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto TRULICITY

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 32 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.01 11:05:41 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.01 11:05:41 -03:00

(Proyecto de Información al paciente)

Información al paciente

**TRULICITY®
DULAGLUTIDA**
(Origen ADN recombinante)
0,75 mg/0,5 mL
Solución Inyectable
Vía Subcutánea

**TRULICITY®
DULAGLUTIDA**
(Origen ADN recombinante)
1,5 mg/0,5 mL
Solución Inyectable
Vía Subcutánea

Lea cuidadosamente este prospecto (inserto) antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o farmacéutico. Guarde este prospecto (inserto), puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

COMPOSICIÓN

Cada mL de TRULICITY® 0,75 mg/0,5 mL contiene:

Dulaglutida.....0,75 mg
Excipientes:
Ácido cítrico anhidro.....0,07 mg
Manitol.....23,2 mg
Polisorbato 80.....0,10 mg
Citrato trisódico di-hidrato.....1,37 mg
Agua para inyección.....c.s.p 0,5 mL

Cada mL de TRULICITY® 1,5 mg/0,5 mL contiene:

Dulaglutida.....1,5 mg
Excipientes:
Ácido cítrico anhidro.....0,07 mg
Manitol.....23,2 mg
Polisorbato 80.....0,10 mg
Citrato trisódico di-hidrato.....1,37 mg
Agua para inyección.....c.s.p 0,5 mL

La Dulaglutida se obtiene por tecnología de ADN recombinante en células ováricas de hámster chino (*Chinese Hamster Ovary, CHO por sus siglas en inglés*).

**¿CUÁL ES LA INFORMACIÓN MÁS IMPORTANTE QUE DEBO SABER SOBRE TRULICITY®?
TRULICITY® puede causar efectos adversos graves, incluyendo:**

CDS26MAR19
v 3.0 (17Feb21)_ANMAT_Inf. Paciente

1

- **Posibles tumores de tiroides, incluido el cáncer.** Informe a su médico si tiene un bulto o hinchazón en el cuello, ronquera, dificultad para tragar o falta de aire. Estos pueden ser síntomas del cáncer de tiroides. En estudios con ratas o ratones, TRULICITY® y medicamentos que funcionan como TRULICITY® provocaron tumores de tiroides, incluido el cáncer de tiroides. No se sabe si TRULICITY® provocará tumores de tiroides o un tipo de cáncer de tiroides llamado carcinoma medular de tiroides (MTC) en personas.
- No use TRULICITY® si usted o algún miembro de su familia ha tenido alguna vez un tipo de cáncer de tiroides llamado carcinoma medular de tiroides (MTC por sus siglas en inglés), o si tiene una afección del sistema endocrino llamada Síndrome de neoplasia endocrina tipo 2 (MEN 2).

QUÉ ES TRULICITY® Y PARA QUÉ SE UTILIZA

TRULICITY® es un medicamento, el cual requiere prescripción médica para su uso, utilizado:

- Junto con la dieta y el ejercicio para mejorar el azúcar en sangre (glucosa) en adultos con diabetes mellitus tipo 2.
- Para reducir el riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores como muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que tengan enfermedad cardiovascular establecida o múltiples factores de riesgo cardiovasculares.
- No se sabe si TRULICITY® puede usarse en personas que han tenido pancreatitis.
- TRULICITY® no es un sustituto de la insulina y no debe usarse en personas con diabetes tipo 1 o en personas con cetoacidosis diabética.
- No se recomienda el uso de TRULICITY® en personas con problemas estomacales intestinales graves.
- No se sabe si TRULICITY® es seguro y eficaz para su uso en niños. TRULICITY® no debe usarse en niños menores de 18 años.

NO USE TRULICITY® SI:

- es alérgico a dulaglutida o a cualquiera de los demás componentes de TRULICITY® (ver secciones *Fórmula Cual-Cuantitativa* y “¿Cuales son los posibles efectos secundarios de TRULICITY®?”).
- usted o alguien de su familia ha tenido alguna vez un tipo de cáncer de tiroides llamado cáncer medular tiroideo (MTC) o si usted tiene una condición de sistema endócrino llamado síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2).

ANTES DE USAR TRULICITY® Informe a su médico si tiene alguna afección médica incluido:

- Si tiene o ha tenido problemas de páncreas, riñones o hígado.
- Si tiene problemas graves de estómago, como vaciamiento lento de estómago (gastroparesia) o problemas para digerir alimentos.
- Si tiene antecedentes de retinopatía diabética.
- Si está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si TRULICITY® dañará a su bebe no nato. Informe a su médico si queda embarazada mientras usa TRULICITY®.
- Si está amamantando o planea amamantar. Usted y su médico deben decidir si debe amamantar mientras toma TRULICITY®.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos medicamentos con fórmula médica y de venta libre, vitaminas y suplementos de origen vegetal. TRULICITY® puede afectar la forma en que algunos medicamentos funcionan y algunos medicamentos pueden afectar la forma en que actúa TRULICITY®.

Antes de usar TRULICITY®, hable con médico sobre los niveles bajos de azúcar en sangre y cómo gestionarlos. Informe a su médico si está tomando otros medicamentos para tratar la diabetes, incluidos insulina o sulfonilureas.

Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de ellos para mostrársela a su médico ó farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento.

¿CÓMO DEBO USAR TRULICITY®?

- Lea las instrucciones de uso que vienen con este medicamento.
- Tome TRULICITY® exactamente como se lo indique su médico.
- Su médico debe mostrarle cómo usar TRULICITY® antes de que lo use por primera vez.
- TRULICITY® se inyecta bajo la piel (subcutáneamente) en el estómago (abdomen), muslo o en la parte superior del brazo. **No inyecte** TRULICITY® en un músculo (por vía intramuscular) o en una vena (por vía intravenosa).
- **Use TRULICITY® 1 vez a la semana el mismo día cada semana a cualquier hora del día.** Puede cambiar el día de la semana siempre que su última dosis se haya administrado 3 o más días antes.
- Si omite una dosis de TRULICITY®, tome la dosis omitida lo antes posible si hay al menos 3 días (72 horas) hasta su próxima dosis programada. Si faltan menos de 3 días, omita la dosis olvidada y tome la siguiente dosis del día programado regularmente. **No tome 2 dosis** de TRULICITY® dentro de los 3 días de diferencia.
- TRULICITY® se puede tomar con o sin alimentos.
- **No mezcle** insulina y TRULICITY® en la misma inyección.
- Puede administrar una inyección de TRULICITY® e insulina en la misma zona del cuerpo (por ejemplo, en el área del estómago), pero no uno al lado del otro.
- Cambie (rote) el lugar de la inyección con cada inyección semanal. No use el mismo sitio para cada inyección.
- Si toma demasiado TRULICITY®, llame a su médico o vaya a la sala de emergencias más cercana inmediatamente.
- **No comparta su pluma de TRULICITY®** con otra persona. Puede generarle a otra persona una infección o contraer una infección de ellos.

Es posible que deba cambiar su dosis de TRULICITY® y otros medicamentos para la diabetes debido a:

- Un cambio en el nivel de actividad física o ejercicio, aumento o pérdida de peso, aumento del estrés, enfermedad, cambio en la dieta o debido a otros medicamentos que toma.

¿CUALES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS DE TRULICITY®?

TRULICITY® puede causar varios efectos adversos, incluyendo:

- Ver sección ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre TRULICITY®?
- **Inflamación del páncreas (pancreatitis).** Deje de usar TRULICITY® y llame a su médico de inmediato si tiene dolor severo en el área del estómago (abdomen) que no desaparece, con o sin vómitos. Puede sentir el dolor desde el abdomen hasta la espalda.
- **Hipoglucemia (nivel de azúcar bajo en sangre).** Su riesgo de tener un nivel bajo de azúcar en sangre puede ser mayor si usa TRULICITY® con otro medicamento que pueda causar niveles bajos de azúcar en sangre, como una sulfonilurea o insulina.

Los signos y síntomas de un nivel bajo de azúcar en sangre pueden incluir:

- mareos o aturdimiento
- visión borrosa
- ansiedad, irritabilidad o cambios de humor
- sudoración
- dificultad para hablar
- hambre
- confusión o somnolencia
- temblores
- debilidad
- dolor de cabeza
- latidos cardíacos rápidos
- sensación de nerviosismo
- **Reacciones alérgicas graves.** Deje de usar TRULICITY® y busque ayuda médica de inmediato si tiene algún síntoma de una reacción alérgica grave que incluya:
 - hinchazón de su cara, labios, lengua o garganta
 - desmayo o sensación de mareo
 - problemas para respirar o tragar
 - latidos cardíacos muy rápidos

- sarpullido o picazón severos
- **Problemas renales (insuficiencia renal).** En personas que tienen problemas renales, diarrea, náuseas y vómitos, pueden provocar una pérdida de líquidos (deshidratación) que puede empeorar los problemas renales.
- **Problemas de estómago severos.** Otros medicamentos como TRULICITY® pueden causar problemas estomacales graves. No se sabe si TRULICITY® causa o empeora los problemas estomacales.
- **Cambios en la visión.** Informe a médico si tiene cambios en la visión durante el tratamiento con TRULICITY®.

Los efectos secundarios más comunes de TRULICITY® pueden incluir:

- náuseas
- dolor de estómago (abdominal)
- Diarrea
- disminución del apetito
- vómitos

Hable con su médico sobre cualquier efecto secundario que le moleste o que no desaparezca. Estos son no todos los posibles efectos secundarios de TRULICITY®.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios.

En Argentina: Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la *Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.*

CONSERVACIÓN DE TRULICITY®

Precauciones especiales de almacenamiento

TRULICITY® se debe conservar en refrigeración de 2°C a 8°C.

No congelar. No use el inyector (dispositivo) si ha sido congelado.

TRULICITY® se puede conservar fuera de refrigeración hasta un máximo de 14 días a temperatura no mayor a 30°C.

TRULICITY® es fotosensible y debe ser protegido de la luz hasta su uso.

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su médico o farmacéutico cómo deshacerse de los envases y los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

INFORMACIÓN GENERAL SOBRE EL USO SEGURO Y EFICAZ DE TRULICITY®.

A veces, los medicamentos se prescriben para fines distintos a los que se enumeran en la información para paciente. No use TRULICITY® para una afección a la que no fue prescrito. No le dé TRULICITY® a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Puede dañarlos.

Esta información para el paciente resume la información más importante sobre TRULICITY®. Si desea más información, hable con médico. Puede preguntarle a su farmacéutico o médico por información sobre TRULICITY® que está escrita para profesionales de la salud.

Fabricado, Ensamblado y Acondicionado por: Eli Lilly and Company - Indianápolis, Indiana 46285 - EUA.

CDS26MAR19
v 3.0 (17Feb21)_ANMAT_Inf. Paciente

Lilly®, TRULICITY®, son marcas comerciales propiedad de, o licenciadas por Eli Lilly and Company, sus subsidiarias o afiliadas.

Argentina: Venta bajo receta. Industria Estadounidense. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58508. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890, Piso 12 (C1430DNN), Buenos Aires. Dirección Técnica: Ignacio Spotti, Farmacéutico.

(Proyecto de Manual del Usuario)

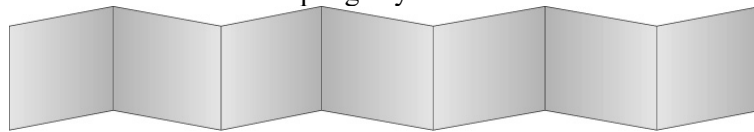
Manual del Usuario

TRULICITY®
DULAGLUTIDA
(Origen ADN recombinante)
0,75 mg/0,5 mL

Inyector (dispositivo) prellenado de 0,5 mL
Usar una vez a la semana



← Despliegue y extienda →



LEA LAS INSTRUCCIONES COMPLETAS POR AMBOS LADOS

Información sobre el inyector (dispositivo) prellenado de dosis única TRULICITY®

Por favor, antes de usar su inyector (dispositivo) prellenado, lea estas instrucciones de uso y la Información al Paciente por completo y cuidadosamente. Consulte a su médico sobre cómo inyectar TRULICITY® de forma adecuada.

- El inyector (dispositivo) prellenado de dosis única de **TRULICITY®** es un dispositivo de administración de medicamentos desechable y precargado. Cada inyector (dispositivo) prellenado contiene una dosis semanal de **TRULICITY®** (0,75 mg). Cada inyector (dispositivo) prellenado debe ser utilizado una sola vez.
- **TRULICITY® se administra una vez a la semana**. Para recordar cuando tiene que inyectarse la siguiente dosis, puede que quiera anotararlo en su calendario.

ANTES DE EMPEZAR



Sacar

Saque el inyector (dispositivo) prellenado del refrigerador (nevera).

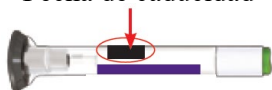
Deje puesta la tapa de la base hasta que esté preparado para inyectarse.



Comprobar

Revise la etiqueta del inyector (dispositivo) prellenado para asegurarse de que es el medicamento correcto y que no está caducado.

Fecha de caducidad



Examinar

Examine el inyector (dispositivo) prellenado para asegurarse de que no está dañado e inspeccione el medicamento para asegurarse de que no está turbio, descolorido o tiene partículas en él.

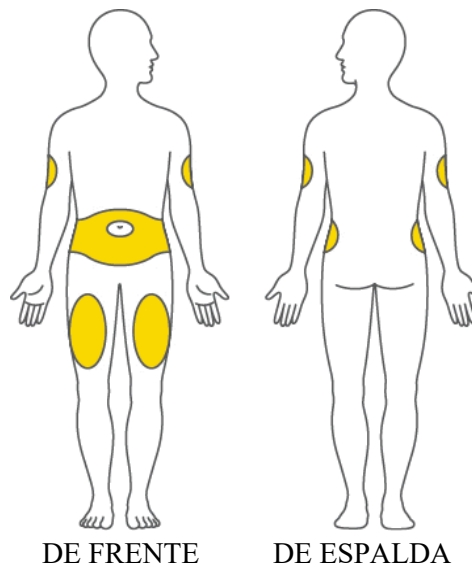


Preparar

Lavándose las manos.

ELIJA SU LUGAR DE INYECCIÓN

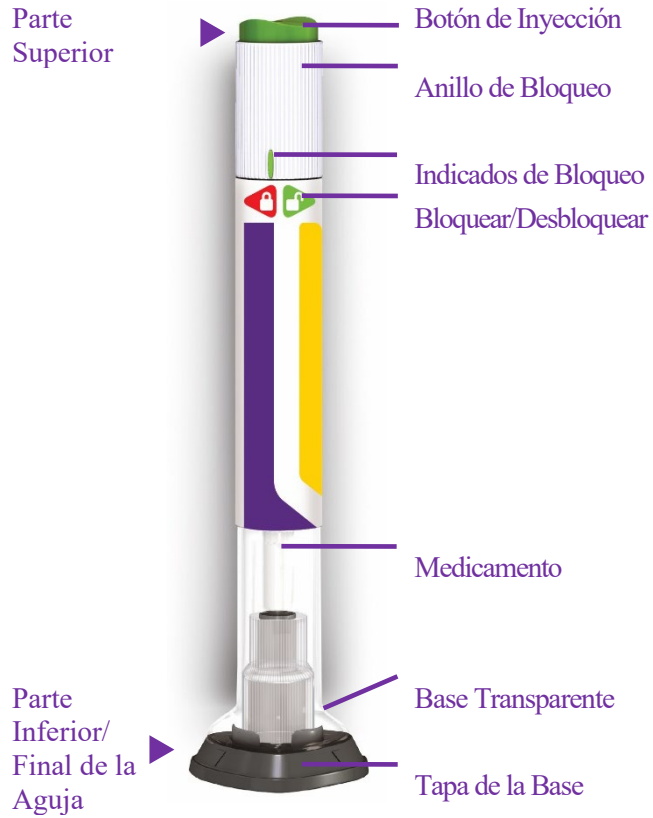
- Su médico puede ayudarle a elegir el mejor lugar de inyección para usted.
- Puede inyectarse el medicamento en la zona del abdomen o en el muslo.
- Otra persona puede inyectarle en la parte superior del brazo.
- Cambie (rote) el lugar de inyección cada semana. Puede elegir la misma zona de su cuerpo, pero asegúrese de que el lugar exacto de la inyección es diferente.




DE FRENTE

DE ESPALDA

- Recuerde:**
- 1. DESTAPAR**
 - 2. COLOCAR Y DESBLOQUEAR**
 - 3. PRESIONAR Y MANTENER**



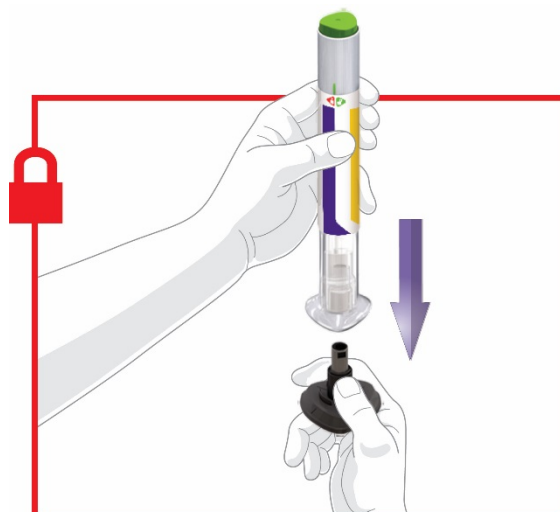
PASO 1. DESTAPAR

 Asegúrese de que el inyector (dispositivo) prellenado esté **bloqueado**.

- Retire y deseche la tapa de la base en el recipiente de la basura doméstica.

No vuelva a colocar la tapa de la base – esto podría dañar la aguja.

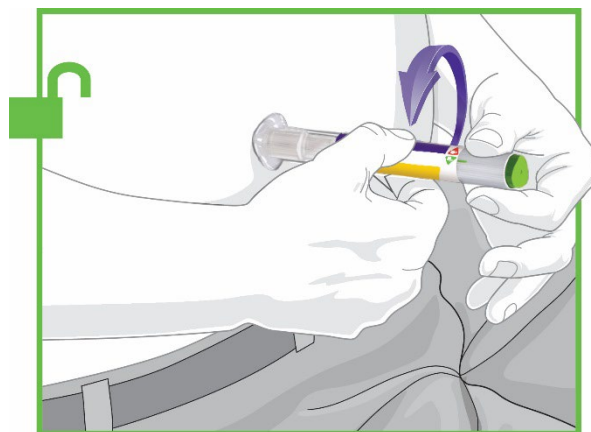
No toque la aguja.



PASO 2. COLOCAR Y DESBLOQUEAR


- Coloque la base transparente de forma plana, firmemente sobre su piel en el lugar de inyección.

 **Desbloquear** girando el anillo de bloqueo.



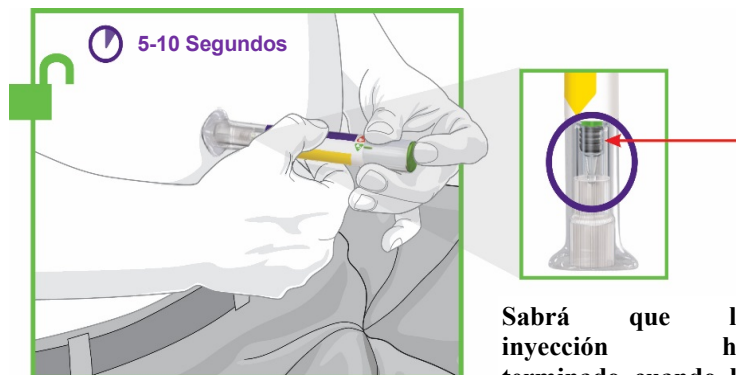
3. PRESIONAR Y MANTENER

- Presione y mantenga pulsado el botón de inyección verde; escuchará un clic fuerte.

 Continúe sujetando la base transparente de forma firme sobre su piel hasta que escuche un segundo clic.

Esto ocurrirá cuando la aguja comience a retraerse, en 5 – 10 segundos aproximadamente.

- Retire el inyector (dispositivo) prellenado de la piel.



Sabrás que la inyección ha terminado cuando la parte gris sea visible

INFORMACIÓN IMPORTANTE

Eliminación del inyector (dispositivo) prellenado

Conservación y Manipulación

Preguntas Frecuentes

Otra Información

Donde Aprender Más

ELIMINACIÓN DEL INYECTOR (DISPOSITIVO) PRELLENADO

- Descarte el inyector (dispositivo) prellenado en un contenedor de objetos punzantes inmediatamente después de su uso. **No tire (deseche) los inyectores (dispositivos) en su basura doméstica.**

- Si no tiene un contenedor para desechar objetos punzantes, puede usar un contenedor domestico que sea:

- hecho de un plástico resistente,
- que se pueda cerrar con una tapa hermética y sea resistente a los pinchazos, sin que puedan salir los objetos punzantes,
- que sea vertical y estable durante el uso,
- sea resistente a fugas y
- este debidamente etiquetado para advertir de residuos peligrosos dentro del contenedor.

- Cuando su contenedor de eliminación de objetos punzantes este casi lleno, deberá seguir las putas de su comunidad sobre la forma correcta de eliminación de objetos punzantes. Es posible que existan leyes estatales o locales sobre como desechar las agujas y jeringas usadas.

- **No recicle** su contenedor de eliminación de objetos punzantes usados.



CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

- Conserve su inyector (dispositivo) prellenado en refrigeración (2°C a 8°C).

- Puede mantener el inyector (dispositivo) prellenado a temperatura no mayor a 30°C como máximo durante 14 días.

- No congele su inyector (dispositivo) prellenado. Si el inyector (dispositivo) prellenado se ha congelado, descártelo y use uno nuevo.

- Se recomienda mantener el inyector (dispositivo) prellenado en el envase original. Proteja el inyector (dispositivo) prellenado del calor y la luz directos.

- El inyector (dispositivo) prellenado contiene partes de vidrio. Manéjelo con precaución. Si se le cae sobre una superficie dura, no la utilice. Use un nuevo inyector (dispositivo) prellenado para su inyección.

- Mantener el inyector (dispositivo) prellenado de TRULICITY fuera de la vista y del alcance de los niños.

PREGUNTAS FRECUENTES

¿Qué sucede si veo burbujas de aire en mi inyector (dispositivo) prellenado?

Las burbujas de aire son normales.

¿Qué sucede si desbloqueo el inyector (dispositivo) prellenado y pulso el botón de inyección verde antes de retirar la tapa de la base?

No retire la tapa de la base ni use el inyector (dispositivo) prellenado. Deseche el inyector (dispositivo) prellenado y obtenga un nuevo inyector (dispositivo) prellenado.

¿Qué sucede si hay una gota de líquido en la punta de la aguja cuando retiro la tapa de la base?

Una gota de líquido en la punta de la aguja es normal.

¿Necesito mantener el botón de inyección pulsado hasta que la inyección finalice?

No es necesario, pero puede ayudarle a mantener el inyector (dispositivo) prellenado estable y firme sobre su piel.

Escuché más de dos clics durante la inyección - dos clics fuertes y uno suave. ¿La inyección ha terminado?

Algunos pacientes pueden escuchar un clic suave justo antes del segundo clic fuerte. Esto es por el funcionamiento normal del inyector (dispositivo) prellenado. No retire el inyector (dispositivo) prellenado de su piel hasta que no escuche el segundo clic más fuerte.

¿Qué sucede si hay una gota de líquido o sangre en mi piel tras la inyección?

Esto es normal.

No estoy seguro si mi inyector (dispositivo) prellenado ha funcionado correctamente.

Compruebe si ha recibido su dosis. La dosis se ha administrado correctamente si la parte gris es visible (ver paso 3). También puede consultar a la Afiliada de LILLY en su país para información adicional. Hasta entonces, conserve su inyector (dispositivo) prellenado de forma segura para evitar una herida por un pinchazo accidental con la aguja.

OTRA INFORMACIÓN

- Si tiene problemas de visión, no use su inyector (dispositivo) prellenado sin ayuda de otra persona entrenada en el uso del inyector (dispositivo) prellenado TRULICITY®.

DONDE APRENDER MÁS

- Si tiene alguna duda o problema con su inyector (dispositivo) prellenado TRULICITY®, comuníquese con la afiliada de Lilly en su País o consulte a su médico, para recibir asesoría.

En Argentina: 08001220407

Lilly® y Trulicity® son marcas registradas propiedad de, o licenciadas por Eli Lilly and Company, sus subsidiarias o afiliadas.

Fabricado, Ensamblado y Acondicionado por: Eli Lilly and Company - Indianápolis, Indiana 46285 - EUA.

Argentina: Venta bajo receta. Industria Estadounidense. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58508. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador

4890, Piso 12 (C1430DNN), Buenos Aires. Dirección Técnica: Ignacio Spotti, Farmacéutico. Fecha de última revisión ANMAT: DD/MMM/AAAA.

Copyright © 2007, 2019. Eli Lilly and Company. Todos derechos reservados.

TRULICITY® cumple con los requisitos de ISO 11608-1:2012 en cuanto la exactitud de la dosis y funcionalidad.

Última revisión: 17/FEB/2021

Lilly Logo

(Proyecto de Manual del Usuario)

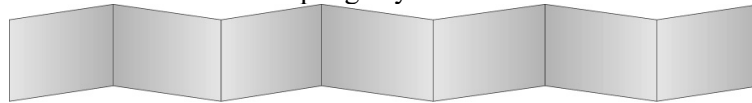
Manual del Usuario

TRULICITY®
DULAGLUTIDA
(Origen ADN recombinante)
1,5 mg/0,5 mL

Inyector (dispositivo) prellenado de 0,5 mL
Usar una vez a la semana



← Despliegue y extienda →



LEA LAS INSTRUCCIONES COMPLETAS POR AMBOS LADOS

Información sobre el inyector (dispositivo) prellenado de dosis única TRULICITY®

Por favor, antes de usar su inyector (dispositivo) prellenado, lea estas instrucciones de uso y la Información al Paciente por completo y cuidadosamente. Consulte a su médico sobre cómo inyectar TRULICITY® de forma adecuada.

- El inyector (dispositivo) prellenado de dosis única de TRULICITY® es un dispositivo de administración de medicamentos desechable y precargado. Cada inyector (dispositivo) prellenado contiene una dosis semanal de TRULICITY® (1,5 mg). Cada inyector (dispositivo) prellenado debe ser utilizado una sola vez.
- TRULICITY® se administra una vez a la semana. Para recordar cuando tiene que inyectarse la siguiente dosis, puede que quiera anotararlo en su calendario.

ANTES DE EMPEZAR



Sacar

Saque el inyector (dispositivo) prellenado del refrigerador (nevera).

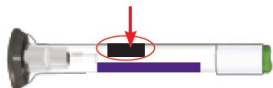
Deje puesta la tapa de la base hasta que esté preparado para inyectarse.



Comprobar

Revise la etiqueta del inyector (dispositivo) prellenado para asegurarse de que es el medicamento correcto y que no está caducado.

Fecha de caducidad



Examinar

Examine el inyector (dispositivo) prellenado para asegurarse de que no está dañado e inspeccione el medicamento para asegurarse de que no está turbio, descolorido o tiene partículas en él.

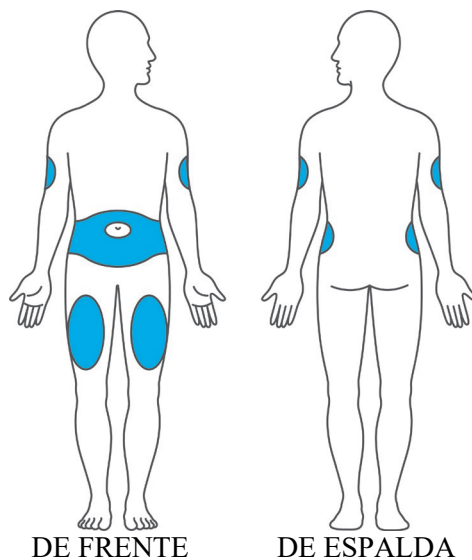


Preparar

Lavándose las manos.

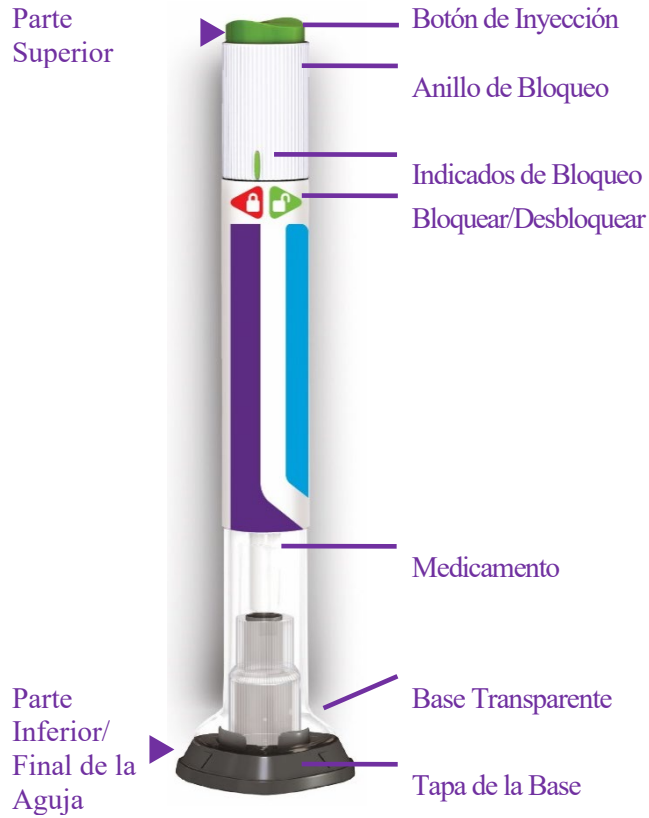
ELIJA SU LUGAR DE INYECCIÓN

- Su médico puede ayudarle a elegir el mejor lugar de inyección para usted.
- Puede inyectarse el medicamento en la zona del abdomen o en el muslo.
- Otra persona puede inyectarle en la parte superior del brazo.
- Cambie (rote) el lugar de inyección cada semana. Puede elegir la misma zona de su cuerpo, pero asegúrese de que el lugar exacto de la inyección es diferente.




Recuerde:

- 1. DESTAPAR**
- 2. COLOCAR Y DESBLOQUEAR**
- 3. PRESIONAR Y MANTENER**

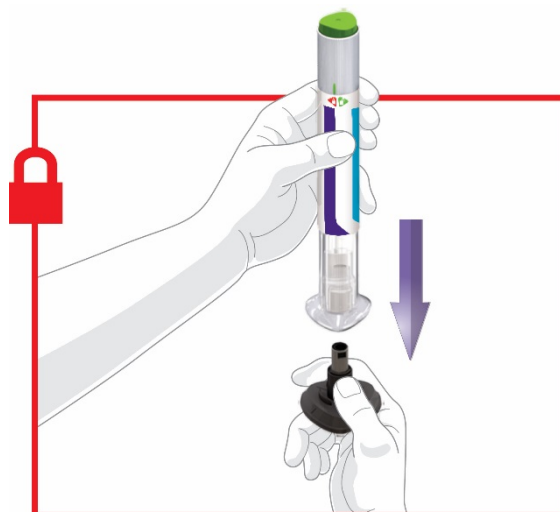


1. DESTAPAR

 Asegúrese de que el inyector (dispositivo) prellenado esté **bloqueado**.

- Retire y deseche la tapa de la base en el recipiente de la basura doméstica.

No vuelva a colocar la tapa de la base – esto podría dañar la aguja. No toque la aguja.



2. COLOCAR Y DESBLOQUEAR


- Coloque la base transparente de forma plana, firmemente sobre su piel en el lugar de inyección.

 **Desbloquear** girando el anillo de bloqueo.

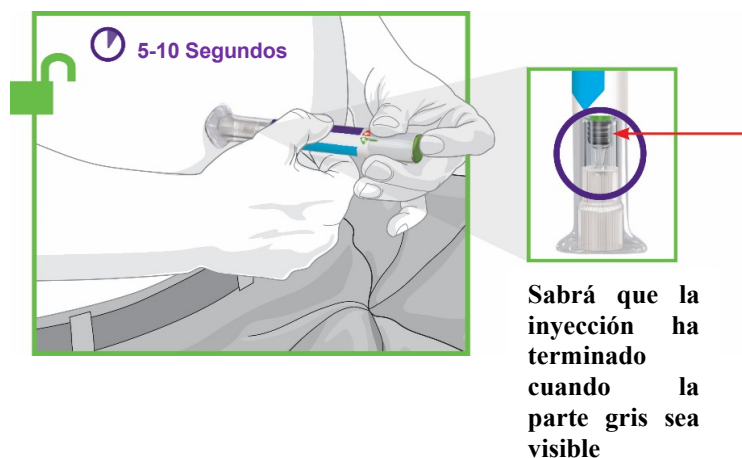


3. PRESIONAR Y MANTENER

- Presione y mantenga pulsado el botón de inyección verde; escuchará un clic fuerte.

 Continúe sujetando la base transparente de forma firme sobre su piel hasta que escuche un segundo clic. Esto ocurrirá cuando la aguja comience a retraerse, en 5 – 10 segundos aproximadamente.

- Retire el inyector (dispositivo) prellenado de la piel.



INFORMACIÓN IMPORTANTE

Eliminación del inyector (dispositivo) prellenado

Conservación y Manipulación

Preguntas Frecuentes

Otra Información

Donde Aprender Más

ELIMINACIÓN DEL INYECTOR (DISPOSITIVO) PRELLENADO

- Descarte el inyector (dispositivo) prellenado en un contenedor de objetos punzantes inmediatamente después de su uso. **No tire (deseche) los inyectores (dispositivos) en su basura doméstica.**

- Si no tiene un contenedor para desechar objetos punzantes, puede usar un contenedor domestico que sea:

- hecho de un plástico resistente,
- que se pueda cerrar con una tapa hermética y sea resistente a los pinchazos, sin que puedan salir los objetos punzantes,
- que sea vertical y estable durante el uso,
- sea resistente a fugas y
- este debidamente etiquetado para advertir de residuos peligrosos dentro del contenedor.

- Cuando su contenedor de eliminación de objetos punzantes este casi lleno, deberá seguir las putas de su comunidad sobre la forma correcta de eliminación de objetos punzantes. Es posible que existan leyes estatales o locales sobre como desechar las agujas y jeringas usadas.

- **No recicle** su contenedor de eliminación de objetos punzantes usados.



CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

- Conserve su inyector (dispositivo) prellenado en refrigeración (2°C a 8°C).

- Puede mantener el inyector (dispositivo) prellenado a temperatura no mayor a 30°C como máximo durante 14 días.

- No congele su inyector (dispositivo) prellenado. Si el inyector (dispositivo) prellenado se ha congelado, descártelo y use uno nuevo .

- Se recomienda mantener el inyector (dispositivo) prellenado en el envase original. Proteja el inyector (dispositivo) prellenado del calor y la luz directos.

- El inyector (dispositivo) prellenado contiene partes de vidrio. Manéjela con precaución. Si se le cae sobre una superficie dura, no la utilice. Use un nuevo inyector (dispositivo) prellenado para su inyección.

CDL30MAR2017

Trulicity 1,5 mg

v 3.0 (17Feb21)_ANMAT

- Se recomienda mantener el inyector (dispositivo) prellenado en el envase original. Proteja el inyector (dispositivo) prellenado del calor y la luz directos.
- Mantener el inyector (dispositivo) prellenado de TRULICITY fuera de la vista y del alcance de los niños.

PREGUNTAS FRECUENTES

¿Qué sucede si veo burbujas de aire en mi inyector (dispositivo) prellenado?

Las burbujas de aire son normales.

¿Qué sucede si desbloqueo el inyector (dispositivo) prellenado y pulso el botón de inyección verde antes de retirar la tapa de la base?

No retire la tapa de la base ni use el inyector (dispositivo) prellenado. Deseche el inyector (dispositivo) prellenado y obtenga un nuevo inyector (dispositivo) prellenado.

¿Qué sucede si hay una gota de líquido en la punta de la aguja cuando retiro la tapa de la base?

Una gota de líquido en la punta de la aguja es normal.

¿Necesito mantener el botón de inyección pulsado hasta que la inyección finalice?

No es necesario, pero puede ayudarle a mantener el inyector (dispositivo) prellenado estable y firme sobre su piel.

Escuché más de dos clics durante la inyección - dos clics fuertes y uno suave. ¿La inyección ha terminado?

Algunos pacientes pueden escuchar un clic suave justo antes del segundo clic fuerte. Esto es por el funcionamiento normal del inyector (dispositivo) prellenado. No retire el inyector (dispositivo) prellenado de su piel hasta que no escuche el segundo clic más fuerte.

¿Qué sucede si hay una gota de líquido o sangre en mi piel tras la inyección?

Esto es normal.

No estoy seguro si mi inyector (dispositivo) prellenado ha funcionado correctamente.

Compruebe si ha recibido su dosis. La dosis se ha administrado correctamente si la parte gris es visible (ver paso 3). También puede consultar a la Afiliada de LILLY en su país para información adicional. Hasta entonces, conserve su inyector (dispositivo) prellenado de forma segura para evitar una herida por un pinchazo accidental con la aguja.

OTRA INFORMACIÓN

- Si tiene problemas de visión, NO use su inyector (dispositivo) prellenado sin ayuda de otra persona entrenada en el uso del inyector (dispositivo) prellenado TRULICITY®.

DONDE APRENDER MÁS

- Si tiene alguna duda o problema con su inyector (dispositivo) prellenado TRULICITY®, comuníquese con la afiliada de Lilly en su País o consulte a su médico, para recibir asesoría.

En Argentina: 08001220407

Lilly® y TRULICITY® son marcas registradas propiedad de, o licenciadas por Eli Lilly and Company, sus subsidiarias o afiliadas.

Fabricado, Ensamblado y Acondicionado por: Eli Lilly and Company - Indianápolis, Indiana 46285 - EUA.

CDL30MAR2017

Trulicity 1,5 mg

v 3.0 (17Feb21)_ANMAT

Argentina: Venta bajo receta. Industria Estadounidense. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58508. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890, Piso 12 (C1430DNN), Buenos Aires. Dirección Técnica: Ignacio Spotti, Farmacéutico. Fecha de última revisión ANMAT: DD/MMM/AAAA.

Copyright © 2007, 2019. Eli Lilly and Company. Todos derechos reservados.

TRULICITY® cumple con los requisitos de ISO 11608-1:2012 en cuanto la exactitud de la dosis y funcionalidad.

Última revisión: 17/FEB/2021

Lilly Logo



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Info paciente TRULICITY

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.01 11:05:27 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.01 11:05:29 -03:00