República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-6031-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 11 de Agosto de 2020

Referencia: EX-2019-109234732-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-109234732-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC SUCURSAL ARGENTINA, solicita la autorización de nuevos prospectos e información para el paciente y manual para el usuario para la especialidad medicinal denominada TRULICITY/ dulaglutida, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 58.508.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos Nº 16.463 y el Decreto Nº 150/92.

Que en el IF-2020-44043548-APN-DERM#ANMAT de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízanse a la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC SUCURSAL ARGENTINA, los

nuevos prospectos e información para el paciente y manual del usuario para la especialidad medicinal denominada TRULICITY/ dulaglutida, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 58.508.

ARTÍCULO 2°.- Acéptase el texto de prospectos que consta en el Anexo IF-2020-46091046-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptase el texto de información para pacientes que consta en el Anexo IF-2020-46091023-APN-DECBR #ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- Acéptase el texto de Manual para el usuario que consta en el Anexo IF-2020-46091014-APN-DECBR #ANMAT.

ARTICULO 5°- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX-2019-109234732-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.08.11 13:07:51 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.11 13:07:53 -03:00

Manual del Usuario

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

Inyector (dispositivo) prellenado de 0,5 mL

DESPRECINTAR

DESPRECINTAR

← Despliegue y extienda →

LEA LAS INSTRUCCIONES COMPLETAS POR AMBOS LADOS

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 es un dispositivo de administración desechable y precargado que viene ya preparado para ser administrado. Cada inyector (dispositivo) prellenado contiene una dosis semanal de Trulicity® (1,5 mg). Cada inyector (dispositivo) prellenado proporciona una sola dosis.
- **Trulicity® se administra <u>una vez a la semana</u>.** Para recordar cuando tiene que inyectarse la siguiente dosis, puede que quiera anotarlo en su calendario.
- Cuando presione el botón de inyección verde, el inyector (dispositivo) prellenado introducirá la aguja en **su piel** automáticamente, inyectará el medicamento, y **una vez que la inyección se haya completado**, retirará hacia atrás la aguja (se retraerá).

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

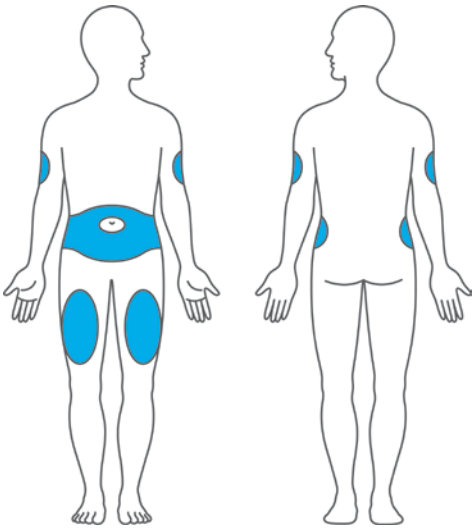
IGNACIO SPOTTI
CO-DIRECTOR TECNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

ANTES DE EMPEZAR

Sacar	**Comprobar**	**Examinar**	**Preparar**
Del refrigerador (nevera). Deje puesta la tapa de la base hasta que esté preparado para inyectarse.	La etiqueta para asegurarse de que es el medicamento correcto y que no está caducado.	El inyector (dispositivo) prellenado. No utilice este medicamento si observa que el inyector (dispositivo) prellenado está deteriorado o el medicamento está turbio, tiene color o tiene partículas.	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

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

IGNACIO SPOTTI
CO-DIRECTOR TECNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

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

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

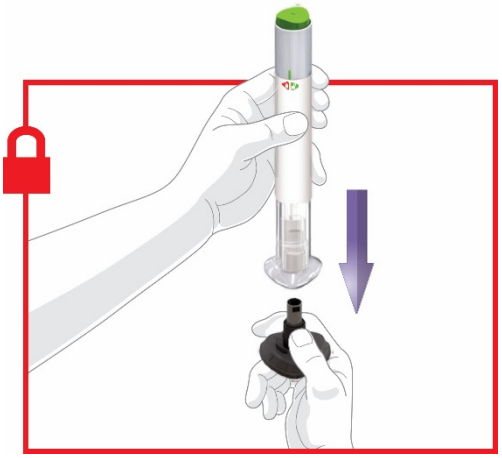
IGNACIO SPOTTI
CO-DIRECTOR TECNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

1. DESTAPAR

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

- Retire y deseche la tapa de color gris de la base.

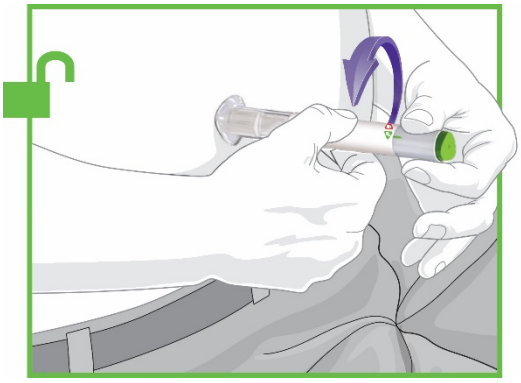
No vuelva a colocar la tapa de la base – esto podría dañar la aguja. No toque la aguja.



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.

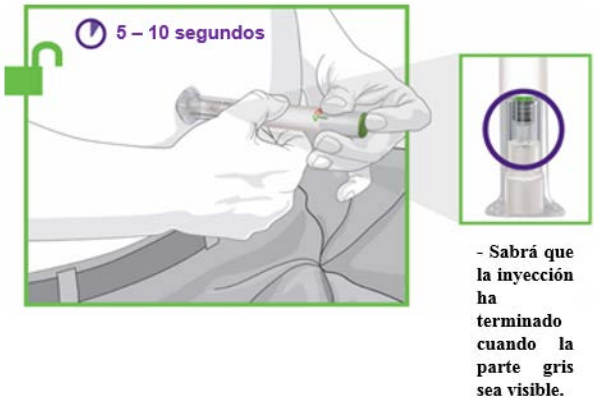


3. PRESIONAR Y MANTENER

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

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.



ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

IGNACIO SPOTTI
CO-DIRECTOR TECNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

INFORMACIÓN IMPORTANTE
Conservación y Manipulación
Eliminación del inyector (dispositivo) prellenado
Preguntas Frecuentes
Otra Información
Donde Aprender Más

CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN
- 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.
- Conserve su inyector (dispositivo) prellenado en refrigeración (2ºC a 8ºC).
- Cuando no es posible conservarlo en refrigeración, puede mantener el inyector (dispositivo) prellenado a temperatura no mayor a 30ºC como máximo durante 14 días.
- No congele su inyector (dispositivo) prellenado. Si el inyector (dispositivo) prellenado se ha congelado, NO LO UTILICE.
- Mantenga el inyector (dispositivo) prellenado en el envase original para protegerlo de la luz.
- Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Lea la Información al Paciente para obtener una información completa sobre una conservación adecuada.

ELIMINACIÓN DEL INYECTOR (DISPOSITIVO) PRELLENADO

- Descarte el inyector (dispositivo) prellenado en un contenedor de objetos punzantes o como le haya indicado su médico.
- No recicle el contenedor lleno de objetos punzantes.
- Consulte a su médico como desechar los medicamentos que no va a usar más.

PREGUNTAS FRECUENTES
¿Qué sucede si veo burbujas de aire en mi inyector (dispositivo) prellenado?
Las burbujas de aire son normales. No le perjudicarán ni afectarán a su dosis.

¿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 como le ha indicado su médico. Inyéctese su dosis utilizando otro 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 no es extraño y no afectará a su dosis.

¿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.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

IGNACIO SPOTTI
CO-DIRECTOR TECNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

Escuché más de dos clics durante la inyección - dos clics altos y uno bajo. ¿La inyección ha terminado?
Algunos pacientes pueden escuchar un clic bajo justo antes del segundo clic alto. 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 alto.

¿Qué sucede si hay una gota de líquido o sangre en mi piel tras la inyección?
Esto no es extraño y no afectará a su dosis.

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 su médico 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: Diego Prieto, Farmacéutico. Fecha de última revisión ANMAT: __/__/__.

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: DD/MMM/AAAA

Lilly Logo

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

IGNACIO SPOTTI
CO-DIRECTOR TECNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-46091014-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Sábado 18 de Julio de 2020

Referencia: MANUAL DEL USUARIO EX-2019-109234732

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.18 18:49:00 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.18 18:49:03 -03:00

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 inyector (dispositivo) prellenado 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 inyector (dispositivo) prellenado 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)*.

QUÉ ES TRULICITY® Y PARA QUÉ SE UTILIZA

TRULICITY® contiene un principio activo llamado dulaglutida y se utiliza para disminuir los niveles de azúcar (glucosa) en sangre en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y puede ayudar a prevenir enfermedades del corazón.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA
IGNACIO SPOTTI
CO-DIRECTOR TECNICO
INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

La diabetes tipo 2 es una enfermedad por la que su cuerpo no produce suficiente insulina y la insulina que produce no trabaja tan bien como debería. Cuando esto ocurre, el azúcar (glucosa) aumenta en la sangre.

TRULICITY® se utiliza:
- por sí solo, si su azúcar en sangre no se controla de forma adecuada solamente con la dieta y el ejercicio y no puede tomar metformina (otro medicamento para la diabetes).
- o en combinación con otros medicamentos para la diabetes cuando estos no son suficientes para controlar los niveles de azúcar en su sangre. Estos otros medicamentos pueden ser tomados por boca y/o puede ser una inyección de insulina.

Es muy importante que mantenga los consejos sobre su alimentación y la actividad física que le proporcionen su médico.

ANTES DE USAR TRULICITY®
No use TRULICITY®
- si es alérgico a dulaglutida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver sección *Fórmula Cuali-Cuantitativa*).
- si usted o alguien de su familia ha tenido alguna vez un tipo de cáncer de tiroides llamado cáncer medular tiroideo o si usted tiene una condición de sistema endócrino llamado síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2.

Advertencias y precauciones
TRULICITY® puede causar efectos adversos graves, incluyendo posibles tumores tiroideos, incluyendo el cáncer. Informe a su médico si a usted le aparece un bulto o hinchazón en el cuello, ronquera, dificultad para tragar o falta de aire. Estos pueden ser síntomas de cáncer tiroideo. En estudios con ratas y ratones TRULICITY® y medicamentos que funcionam como TRULICITY® han causado tumores tiroideos, incluyendo el cáncer tiroideo. Se desconoce si TRULICITY® ocasiona tumores tiroideos, o un tipo de cáncer tiroideo llamado cáncer medular tiroideo (CMT) en las personas.

Consulte a su médico antes de empezar a usar TRULICITY® si:
- está en diálisis, ya que este medicamento no está recomendado.
- tiene diabetes tipo 1 (el tipo de diabetes en el que el cuerpo no produce nada de insulina) porque este medicamento puede no ser adecuado para usted.
- tiene cetoacidosis diabética (una complicación de la diabetes que ocurre cuando su cuerpo no es capaz de descomponer la glucosa porque no hay suficiente insulina). Estos signos incluyen una pérdida rápida de peso, náuseas o vómitos, su respiración tiene un olor dulce, tiene un gusto metálico o dulce en la boca o el olor de su orina o su sudor es diferente.
- usted tiene problemas graves con la digestión de la comida o la comida permanece en su estómago más tiempo de lo normal (incluyendo gastroparesia).
- alguna vez ha tenido pancreatitis (inflamación del páncreas) lo cual puede provocar dolor intenso en el estómago y la espalda que no desaparece.
- está tomando una sulfonilurea o insulina para la diabetes, ya que puede ocurrir una bajada de azúcar en sangre (hipoglucemia). Su médico puede tener que cambiar la dosis de estos medicamentos para reducir este riesgo.

TRULICITY® no es una insulina, por lo que no se debe usar como sustituto de la insulina.

Al inicio del tratamiento con TRULICITY®, podria experimentar en algunos casos pérdida de fluidos/deshidratación, como en caso de vómitos, náuseas y/o diarrea, que pueden provocar un descenso en

la función renal. Para evitar la deshidratación, es importante la ingesta de líquidos. Contacte con su médico si tiene alguna pregunta o inquietud.

Niños y adolescentes
TRULICITY® no está recomendado para niños y adolescentes menores de 18 años porque no se ha estudiado en estos pacientes.

Otros medicamentos y TRULICITY®
Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, dado que TRULICITY® puede enlentecer el vaciado de su estómago, lo que podría afectar a otros medicamentos.

Especialmente informe a su médico:
- si está utilizando otros medicamentos que disminuyen la cantidad de azúcar en sangre, tales como insulina o algún medicamento que contenga sulfonilurea. Su médico puede querer reducir la dosis de estos medicamentos para prevenir una bajada de azúcar en sangre (hipoglucemia). Consulte a su médico si no está seguro de lo que contienen sus otros medicamentos.
- si está recibiendo insulina, su médico le indicará cómo reducir la dosis de insulina y le recomendará que controle su nivel de azúcar en sangre con mayor frecuencia para evitar hiperglucemia (niveles altos de azúcar en sangre) y cetoacidosis diabética (una complicación de la diabetes que se produce cuando el organismo no puede descomponer la glucosa porque no hay suficiente insulina).

Embarazo y lactancia
Se desconoce si dulaglutida puede dañar al feto. Mujeres que tengan la posibilidad de quedar embarazadas, deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con dulaglutida. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico debido a que TRULICITY® no se debe utilizar durante el embarazo. Consulte a su médico sobre el mejor método para controlar su azúcar en sangre mientras esté embarazada.

Si tiene intención de dar el pecho o está actualmente dándolo, consulte con su médico antes de usar este medicamento. No use TRULICITY® durante la lactancia. Se desconoce si dulaglutida pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas
Si usa TRULICITY® con sulfonilurea o insulina, puede tener una bajada de azúcar en sangre (hipoglucemia), lo cual puede reducir su capacidad de concentración. Por favor, recuerde esto en todas las situaciones en las que pueda poner en riesgo a usted mismo o a los demás (p. ej. conducción de un coche o utilización de máquinas).

TRULICITY® contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 0,75 mg o 1,5 mg; esto es, esencialmente "exento de sodio".

¿CÓMO DEBO ADMINISTRAR TRULICITY®?
Siga siempre exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Cuando se utiliza solo, la dosis recomendada es 0,75 mg una vez a la semana.
Cuando se utiliza con otros medicamentos para la diabetes, la dosis recomendada es 1,5 mg una vez a la semana. En ciertas situaciones como por ejemplo si usted tiene 75 años o más, su médico puede recomendarle que empiece por una dosis de 0,75 mg una vez a la semana.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA
IGNACIO SPOTTI
CO-DIRECTOR TECNICO
INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

Cada inyector (dispositivo) contiene una dosis semanal de TRULICITY® (0,75 mg o 1,5 mg). Cada inyector (dispositivo) proporciona solo una dosis.

Se puede administrar TRULICITY® a cualquier hora del día con o sin alimentos. Debe utilizarlo el mismo día cada semana si puede. Para ayudar a recordarlo, puede anotar el día de la semana cuando se inyecte su primera dosis en la caja de TRULICITY® o en un calendario.

TRULICITY® se inyecta bajo la piel (inyección subcutánea) de la zona del estómago (abdomen) o en la parte superior de la pierna (muslo). Si otra persona le administra la inyección, lo puede hacer en la parte superior del brazo.

Si usted quiere, puede inyectarse en la misma zona de su cuerpo cada semana. Pero en este caso, asegúrese de elegir dentro de la misma zona diferentes sitios de inyección.

Es importante que controle sus niveles de azúcar en sangre como le haya indicado su médico, si usted está utilizando TRULICITY® junto con una sulfonilurea o insulina.

Antes de usar TRULICITY®, lea cuidadosamente las Instrucciones de Uso incluidas en el Manual del Usuario que acompaña al inyector (dispositivo).

Si usa más TRULICITY® del que debe
Si usa más TRULICITY® del que debe, consulte a su médico inmediatamente. Demasiado TRULICITY® puede hacer que la cantidad de azúcar en su sangre baje demasiado (hipoglucemia) y puede hacerlo sentir enfermo o estar enfermo.

Si olvidó usar TRULICITY®
Si olvida inyectarse una dosis y faltan **3 días o más** para la siguiente dosis programada, inyéctese su dosis tan pronto como sea posible. Inyéctese su siguiente dosis el día previsto.

Si faltan **menos de 3 días** para su siguiente dosis, sáltese la dosis olvidada e inyecte la siguiente dosis el día programado.

No se inyecte una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

El día de la semana en el que se inyecta TRULICITY® se puede cambiar si es necesario, siempre que se haga 3 días o más después de la última dosis de TRULICITY®.

Si interrumpe el tratamiento con TRULICITY®
No interrumpa el uso de TRULICITY® sin consultar con su médico. Si usted interrumpe el tratamiento con TRULICITY®, los niveles de azúcar en su sangre pueden aumentar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves
Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

- Reacciones alérgicas graves (reacciones anafilácticas, angioedema).
Acuda a su médico de forma inmediata si experimenta síntomas tales como ronchas, picor e hinchazón rápida de los tejidos del cuello, cara, boca o garganta, urticaria y dificultad para respirar.

- Inflamación del páncreas (pancreatitis aguda) lo que podria causar dolor intenso en el estómago y la espalda que no desaparece.
Acuda a su médico de forma inmediata si experimenta estos síntomas.

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles
- Obstrucción intestinal. Es una forma grave de estreñimiento con síntomas adicionales como dolor de estómago, distensión abdominal o vómitos.
Acuda a su médico de forma inmediata si experimenta estos síntomas.

Otros efectos adversos
Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
- Náuseas
- Vómitos
- Diarrea
- Dolor abdominal (dolor de estómago)
Estos efectos adversos normalmente no son graves. Son más frecuentes cuando se empieza a usar dulaglutida, pero disminuyen con el tiempo en la mayoría de los pacientes.

- La hipoglucemia (nivel de azúcar bajo en sangre) es muy frecuente cuando se usa dulaglutida junto con otros medicamentos que contienen metformina, una sulfonilurea y/o insulina. Si está tomando una sulfonilurea o insulina, puede que necesite que le reduzcan la dosis mientras usa dulaglutida.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- La hipoglucemia es frecuente cuando dulaglutida se usa sola o con metformina y pioglitazona juntas, o con un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) con o sin metformina.
- Los síntomas de tener el azúcar bajo en sangre pueden incluir dolor de cabeza, somnolencia, debilidad, mareos, sensación de hambre, confusión, irritabilidad, pulso acelerado y sudoración. Su médico debe indicarle como puede tratar los niveles bajos de azúcar en sangre.
- Tener menos hambre (disminución del apetito)
- Indigestión
- Estreñimiento
- Gases (flatulencia)
- Hinchazón de estómago
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico - enfermedad causada por la acidez del estómago que sube hacia el tubo que conecta el estómago con la boca.
- Eructos
- Cansancio
- Aumento de las pulsaciones del corazón
- Enlentecimiento de las corrientes eléctricas del corazón

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- Reacciones en el lugar de la inyección (p.ej. erupción o enrojecimiento)
- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) (p.ej. hinchazón, ronchas en la piel con sensación de picor (urticaria))
- Deshidratación, a menudo asociada a náuseas, vómitos, y/o diarrea
- Piedras en la vesícula biliar

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA
IGNACIO SPOTTI
CO-DIRECTOR TECNICO
INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

- Vesícula biliar inflamada

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto (inserto). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

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.

ASPECTO DEL PRODUCTO Y CONTENIDO DEL ENVASE
TRULICITY® es una solución inyectable incolora, transparente en un inyector (dispositivo) prellenado.

Cada inyector (dispositivo) prellenado contiene 0,5 mL de solución y dispensa una sola dosis de 0,75 mg o 1,5 mg de dulaglutida.
El inyector (dispositivo)prellenado es para un solo uso.

Se presenta en cajas conteniendo 1, 2 o 4 inyectores (dispositivos) prellenados, descartables de 0,5 mL conteniendo 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: Diego Prieto, Farmacéutico. Fecha de última revisión ANMAT: _/__/__

Manual del Usuario

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

Inyector (dispositivo) prellenado de 0,5 mL

DESPRECINTAR

DESPRECINTAR

← Despliegue y extienda →

LEA LAS INSTRUCCIONES COMPLETAS POR AMBOS LADOS

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.

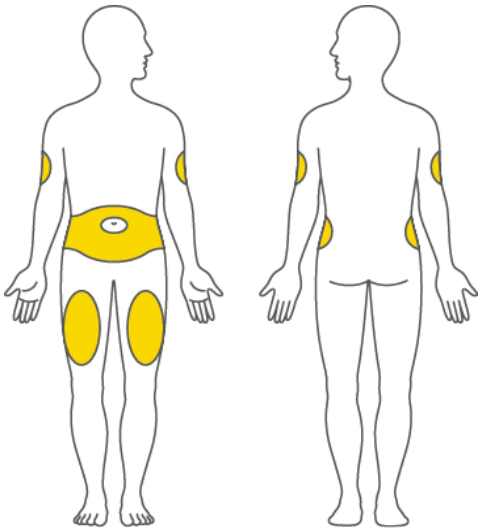
- El inyector (dispositivo) prellenado es un dispositivo de administración desechable y precargado que viene ya preparado para ser administrado. Cada inyector (dispositivo) prellenado contiene una dosis semanal de Trulicity® (0,75 mg). Cada inyector (dispositivo) prellenado proporciona una sola dosis.
- **Trulicity® se administra <u>una vez a la semana</u>.** Para recordar cuando tiene que inyectarse la siguiente dosis, puede que quiera anotarlo en su calendario.
- Cuando presione el botón de inyección verde, el inyector (dispositivo) prellenado introducirá la aguja en **su piel** automáticamente, inyectará el medicamento, y **una vez que la inyección se haya completado**, retirará hacia atrás la aguja (se retraerá).

ANTES DE EMPEZAR

Sacar	**Comprobar**	**Examinar**	**Preparar**
Del refrigerador (nevera). Deje puesta la tapa de la base hasta que esté preparado para inyectarse.	La etiqueta para asegurarse de que es el medicamento correcto y que no está caducado.	El inyector (dispositivo) prellenado. No utilice este medicamento si observa que el inyector (dispositivo) prellenado está deteriorado o el medicamento está turbio, tiene color o tiene partículas.	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

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

IGNACIO SPOTTI
DIRECTOR TÉCNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

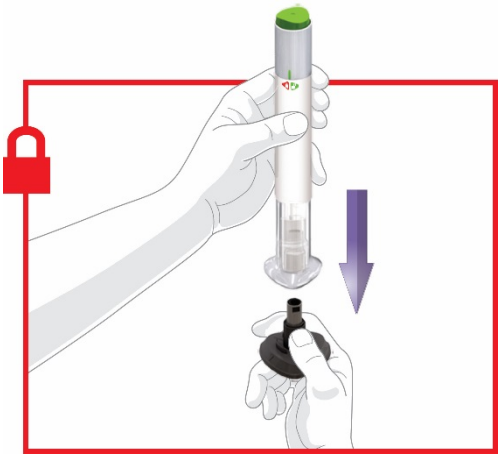
1. DESTAPAR
2. COLOCAR Y DESBLOQUEAR
3. PRESIONAR Y MANTENER

1. DESTAPAR

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

- Retire y deseche la tapa de color gris de la base.

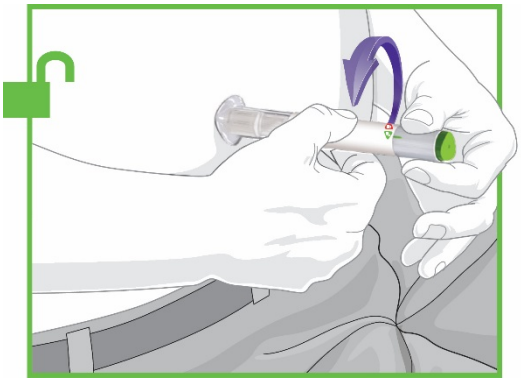
No vuelva a colocar la tapa de la base – esto podría dañar la aguja. No toque la aguja.



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.

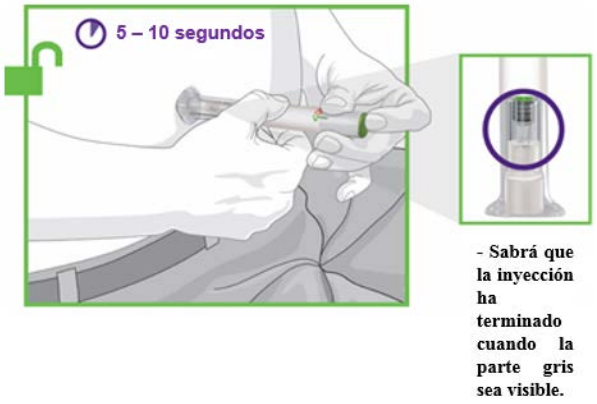


3. PRESIONAR Y MANTENER

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

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.



ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

IGNACIO SPOTTI
DIRECTOR TÉCNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

INFORMACIÓN IMPORTANTE
Conservación y Manipulación
Eliminación del inyector (dispositivo) prellenado
Preguntas Frecuentes
Otra Información
Donde Aprender Más

CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN
- 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.
- Conserve su inyector (dispositivo) prellenado en refrigeración (2ºC a 8ºC).
- Cuando no es posible conservarlo en refrigeración, puede mantener el inyector (dispositivo) prellenado a temperatura no mayor a 30ºC como máximo durante 14 días.
- No congele su inyector (dispositivo) prellenado. Si el inyector (dispositivo) prellenado se ha congelado, NO LO UTILICE.
- Mantenga el inyector (dispositivo) prellenado en el envase original para protegerlo de la luz.
- Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Lea la Información al Paciente para obtener una información completa sobre una conservación adecuada.

ELIMINACIÓN DEL INYECTOR (DISPOSITIVO) PRELLENADO

- Descarte el inyector (dispositivo) prellenado en un contenedor de objetos punzantes o como le haya indicado su médico.
- No recicle el contenedor lleno de objetos punzantes.
- Consulte a su médico como desechar los medicamentos que no va a usar más.

PREGUNTAS FRECUENTES
¿Qué sucede si veo burbujas de aire en mi inyector (dispositivo) prellenado?
Las burbujas de aire son normales. No le perjudicarán ni afectarán a su dosis.

¿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 como le ha indicado su médico. Inyéctese su dosis utilizando otro 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 no es extraño y no afectará a su dosis.

¿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 altos y uno bajo. ¿La inyección ha terminado?
Algunos pacientes pueden escuchar un clic bajo justo antes del segundo clic alto. 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 alto.

¿Qué sucede si hay una gota de líquido o sangre en mi piel tras la inyección?
Esto no es extraño y no afectará a su dosis.

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 su médico 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: Diego Prieto, Farmacéutico. Fecha de última revisión ANMAT: __/__/__.

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: DD/MMM/AAAA

Lilly Logo

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

IGNACIO SPOTI
DIRECTOR TÉCNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-46091023-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Sábado 18 de Julio de 2020

Referencia: INF. PACIENTE EX-2019-109234732

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.18 18:49:17 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.18 18:49:18 -03:00

(Proyecto de Prospecto)

Industria Estadounidense

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 inyector (dispositivo) prellenado 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 inyector (dispositivo) prellenado 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)*.

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 para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada como adyuvante a la dieta y el ejercicio:

- Como monoterapia cuando el uso de metformina no se considera apropiado debido a intolerancia o contraindicaciones
- En combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes (ver sección *Propiedades Farmacodinámicas*).

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 múltiples factores de riesgo cardiovasculares sin enfermedad cardiovascular establecida
- en adultos con diabetes mellitus tipo 2 con enfermedad cardiovascular establecida

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Dulaglutida es un agonista de larga duración del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). La molécula consta de 2 cadenas idénticas unidas por disulfuro, cada una de las cuales contiene una secuencia análoga al GLP-1 humano modificado unida covalentemente mediante un pequeño péptido de unión a un fragmento de cadena pesada (Fc) de inmunoglobulina G4 humana (IgG4) modificada. La parte de dulaglutida análoga al GLP-1 es aproximadamente homóloga en un 90% al GLP-1 humano nativo (7-37). El GLP-1 nativo tiene una vida media de 1,5-2 minutos debido a la degradación por DPP-4 y al aclaramiento (clearance) renal. A diferencia del GLP-1 nativo, dulaglutida es resistente a la degradación por DPP-4 y presenta un gran tamaño que retrasa la absorción y reduce el aclaramiento (clearance) renal. Estas características en el diseño hacen que sea una formulación soluble con una vida media prolongada de 4,7 días, lo cual hace que sea apta para una administración subcutánea una vez a la semana. Además, la molécula de dulaglutida está diseñada para prevenir la respuesta inmune dependiente de receptor Fcγ y reducir su potencial inmunogénico.

Dulaglutida posee distintas acciones antihiperglucemiantes del GLP-1. En presencia de concentraciones de glucosa elevadas, dulaglutida aumenta el AMP cíclico intracelular (AMPc) en las células beta pancreáticas produciendo liberación de insulina. Dulaglutida suprime la secreción de glucagón que está inapropiadamente elevado en pacientes con diabetes tipo 2. Concentraciones de glucagón más bajas disminuyen la liberación hepática de glucosa. Dulaglutida también retrasa el vaciado gástrico.

Efectos farmacodinámicos

Dulaglutida mejora el control glucémico mediante un efecto mantenido en la disminución de la concentración de glucosa en ayunas, antes de las comidas y posprandial, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 desde la primera administración de dulaglutida y manteniéndose a lo largo del intervalo semanal entre dosis.

Un estudio farmacodinámico con dulaglutida en pacientes con diabetes tipo 2 demostró una recuperación de la primera fase de secreción de insulina hasta un punto que excedía los niveles observados en sujetos sanos frente a placebo, y mejoró la segunda fase de secreción de insulina en respuesta a un bolo intravenoso de glucosa. En el mismo estudio, una dosis única de 1,5 mg de dulaglutida pareció aumentar la secreción de insulina máxima de las células β y mejorar la función de la célula β en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 en comparación con placebo.

Dulaglutida presenta un perfil farmacodinámico adecuado para una administración semanal, consistente con el perfil farmacocinético (ver sección *Propiedades Farmacocinéticas*).

Eficacia clínica y seguridad

Control glucémico

La seguridad y eficacia de dulaglutida fueron evaluadas en nueve ensayos clínicos fase III aleatorizados, controlados, en 6.193 pacientes con diabetes tipo 2. De estos, 1.206 eran ≥ 65 años de los cuales 119 eran ≥ 75 años. Estos estudios incluyeron 3.808 pacientes tratados con dulaglutida, de los cuales 2.250 fueron tratados con TRULICITY® 1,5 mg semanal y 1.558 fueron tratados con TRULICITY® 0,75 mg semanal. En todos los estudios, dulaglutida mostró mejoras clínicamente significativas en el control glucémico evaluado mediante la hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c).

Monoterapia

Dulaglutida se estudió en un ensayo de 52 semanas de duración, controlado con monoterapia activa en comparación con metformina. TRULICITY® 1,5 mg y 0,75 mg fueron superiores a metformina (1.500 – 2.000 mg/día) en la reducción de HbA1c y una proporción de pacientes significativamente mayor alcanzó con TRULICITY® 1,5 mg y TRULICITY® 0,75 mg el objetivo de HbA1c de < 7,0% y ≤ 6,5% comparado con metformina a las 26 semanas.

Tabla 1: Resultados de un ensayo de 52 semanas de duración, controlado con monoterapia activa con dos dosis de dulaglutida en comparación con metformina

	Niveles basales de HbA1c (%)	**Cambio medio en HbA1c (%)**	**Pacientes que alcanzan objetivo de HbA1c < 7,0% (%)**	**Pacientes que alcanzan objetivo de HbA1c ≤ 6,5% (%)**	**Cambio en glucosa plasmática en ayunas (GPA) (mmol/L)**	**Cambio en peso corporal (kg)**
26 semanas						
Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=269)	7,63	-0,78[††]	61,5[#]	46,0[##]	-1,61	-2,29
Dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana (n=270)	7,58	-0,71[††]	62,6[#]	40,0[#]	-1,46	-1,36[#]
Metformina 1.500 - 2.000 mg/día (n=268)	7,60	-0,56	53,6	29,8	-1,34	-2,22
52 semanas						
Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=269)	7,63	-0,70[††]	60,0[#]	42,3[##]	-1,56[#]	-1,93
Dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana (n=270)	7,58	-0,55[†]	53,2	34,7	-1,00	-1,09[#]	
Metformina 1.500 - 2.000 mg/día (n=268)	7,60	-0,51	48,3	28,3	-1,15	-2,20

† multiplicidad ajustada para un valor p de una cola < 0,025, para no inferioridad; †† multiplicidad ajustada para un valor p de una cola < 0,025, para la superioridad de dulaglutida sobre metformina, evaluada solo para HbA1c.
[#] p < 0,05, [##] p < 0,001 grupo de tratamiento con dulaglutida comparado con el de metformina.
La tasa de hipoglucemia sintomática documentada con TRULICITY® 1,5 mg y 0,75 mg y con metformina fue 0,62, 0,15 y 0,09 episodios/paciente/año respectivamente. No se observaron casos de hipoglucemia grave.

Tratamiento en combinación con metformina
La seguridad y eficacia de dulaglutida fueron evaluadas en un ensayo de 104 semanas de duración, controlado con placebo y tratamiento activo (sitagliptina 100 mg una vez al día) en combinación con metformina. El tratamiento con TRULICITY® 1,5 mg y 0,75 mg resultó en una reducción de HbA1c superior, comparada con sitagliptina a las 52 semanas, junto con una proporción de pacientes significativamente mayor que alcanzaron los niveles objetivo de HbA1c de < 7,0% y ≤ 6,5%. Estos efectos se mantuvieron hasta el final del estudio (104 semanas).

Tabla 2: Resultados de un estudio de 104 semanas de duración, controlado con placebo y tratamiento activo con dos dosis de dulaglutida comparado con sitagliptina

	Niveles basales de HbA1c (%)	**Cambio medio en HbA1c (%)**	**Pacientes que alcanzan objetivo de HbA1c < 7,0% (%)**	**Pacientes que alcanzan objetivo de HbA1c ≤ 6,5% (%)**	**Cambio en glucosa plasmática en ayunas (GPA) (mmol/L)**	**Cambio en peso corporal (kg)**
26 semanas						
Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=304)	8,12	-1,22[‡‡,##]	60,9**[,##]	46,7**[,##]	-2,38**[,##]	-3,18**[,##]
Dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana (n=302)	8,19	-1,01[‡‡,##]	55,2**[,##]	31,0**[,##]	-1,97**[,##]	-2,63**[,##]
Placebo (n=177)	8,10	0,03	21,0	12,5	-0,49	-1,47
Sitagliptina 100 mg una vez al día (n=315)	8,09	-0,61	37,8	21,8	-0,97	-1,46
52 semanas						
Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=304)	8,12	-1,10[††]	57,6[##]	41,7[##]	-2,38[##]	-3,03[##]
Dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana (n=302)	8,19	-0,87[††]	48,8[##]	29,0[##]	-1,63[##]	-2,60[##]
Sitagliptina 100 mg una vez al día (n=315)	8,09	-0,39	33,0	19,2	-0,90	-1,53
104 semanas						
Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=304)	8,12	-0,99[††]	54,3[##]	39,1[##]	-1,99[##]	-2,88[##]

Dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana (n=302)	8,19	-0,71††	44,8##	24,2##	-1,39##	-2,39
Sitagliptina 100 mg una vez al día (n=315)	8,09	-0,32	31,1	14,1	-0,47	-1,75

†† multiplicidad ajustada para un valor p de una cola < 0,025, para la superioridad de dulaglutida comparada con sitagliptina, evaluada solo para HbA1c en las semanas 52 y104

‡‡ multiplicidad ajustada para un valor p de una cola < 0,001 para la superioridad de dulaglutida sobre placebo, evaluada solo para HbA1c

** p < 0,001 grupo de tratamiento con dulaglutida comparado con el de placebo

p < 0,001 grupo de tratamiento con dulaglutida comparado con el de sitagliptina

Las tasas de hipoglucemia sintomática documentada con TRULICITY® 1,5 mg y 0,75 mg y sitagliptina, fueron 0,19, 0,18 y 0,17 episodios/paciente/año respectivamente. No se observaron casos de hipoglucemia grave con dulaglutida.

La seguridad y eficacia de dulaglutida fueron también evaluadas en un ensayo de 26 semanas de duración controlado con tratamiento activo (liraglutida 1,8 mg una vez al día), ambos en combinación con metformina. El tratamiento con TRULICITY® 1,5 mg comparado con liraglutida fue similar en cuanto al descenso de HbA1c y el número de pacientes que alcanzaron HbA1c objetivo de < 7,0% y ≤ 6,5%.

Tabla 3: Resultados de un ensayo de 26 semanas de duración con tratamiento activo con una dosis de dulaglutida en comparación con liraglutida

	Niveles basales de HbA1c (%)	**Cambio medio en HbA1c (%)**	**Pacientes que alcanzan objetivo de HbA1c**		**Cambio en glucosa plasmática en ayunas (GPA) (mmol/L)**	**Cambio en peso corporal (kg)**
			< 7,0 % (%)	**≤ 6,5 %(%)**		
26 semanas						
Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=299)	8,06	-1,42‡	68,3	54,6	-1,93	-2,90#
Liraglutida+ 1,8 mg una vez al día (n=300)	8,05	-1,36	67,9	50,9	-1,90	-3,61

‡ valor p de una cola < 0,001 para la no inferioridad de dulaglutida comparada con liraglutida, evaluada solo para HbA1c.

# p < 0,05 para el grupo de tratamiento con dulaglutida comparado con el de liraglutida.

+ A los pacientes aleatorizados a liraglutida se les inició con una dosis de 0,6 mg/día. Tras la Semana 1, la dosis se ajustó aumentando hasta 1,2 mg/día y después en la Semana 2 a 1,8 mg/día.

La tasa de hipoglucemia sintomática documentada con TRULICITY® 1,5 mg fue de 0,12 episodios/paciente/año y 0,29 episodios/paciente/año con liraglutida. No se observaron casos de hipoglucemia grave.

Tratamiento en combinación con metformina y sulfonilurea

En un estudio de 78 semanas de duración controlado con tratamiento activo, se comparó dulaglutida con insulina glargina, ambas con un tratamiento de base de metformina y una sulfonilurea. En la semana 52, TRULICITY® 1,5 mg demostró superioridad a insulina glargina en la reducción de HbA1c, lo cual se mantuvo hasta la semana 78, mientras que la reducción de HbA1c obtenida con TRULICITY® 0,75 mg fue no inferior a insulina glargina. Con TRULICITY® 1,5 mg, un porcentaje de pacientes significativamente mayor alcanzó HbA1c objetivo de < 7,0% o ≤ 6,5 % en las semanas 52 y 78 en comparación con insulina glargina.

Tabla 4: Resultados de un ensayo de 78 semanas de duración controlado con tratamiento activo con dos dosis de dulaglutida en comparación con insulina glargina

	Niveles basales de HbA1c (%)	**Cambio medio en HbA1c (%)**	**Pacientes que alcanzan objetivo de HbA1c < 7,0% (%)**	**≤ 6,5% (%)**	**Cambio en glucosa plasmática en ayunas (GPA) (mmol/L)**	**Cambio en peso corporal (kg)**
52 semanas						
Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=273)	8,18	-1,08††	53,2##	27,0##	-1,50	-1,87##
Dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana (n=272)	8,13	-0,76†	37,1	22,5#	-0,87##	-1,33##
Insulina glargina+ una vez al día (n=262)	8,10	-0,63	30,9	13,5	-1,76	1,44
78 semanas						
Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=273)	8,18	-0,90††	49,0##	28,1##	-1,10#	-1,96##
Dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana (n=272)	8,13	-0,62†	34,1	22,1	-0,58##	-1,54##
Insulina glargina+ una vez al día (n=262)	8,10	-0,59	30,5	16,6	-1,58	1,28

† multiplicidad ajustada para un valor p de una cola < 0,025, para no inferioridad; ††multiplicidad ajustada para un valor p de una cola < 0,025, para la superioridad de dulaglutida sobre insulina glargina evaluada solo para HbA1c

# p < 0,05, ## p < 0,001 grupo de tratamiento de dulaglutida comparado con el de insulina glargina

+ Las dosis de insulina glargina se ajustaron utilizando un algoritmo con el objetivo de glucemia en ayunas de < 5,6 mmol/L

Las tasas de hipoglucemia sintomática documentada con TRULICITY® 1,5 mg y 0,75 mg e insulina glargina fueron 1,67, 1,67 y 3,02 episodios/paciente/año respectivamente. Se observaron dos casos de hipoglucemia grave con TRULICITY® 1,5 mg y dos casos de hipoglucemia grave con insulina glargina.

Tratamiento en combinación con sulfonilurea

En un ensayo de 24 semanas de duración controlado con placebo se evaluó la seguridad y eficacia de dulaglutida en combinación con una sulfonilurea. El tratamiento con TRULICITY® 1,5 mg en combinación

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

IGNACIO SPOTTI
CO-DIRECTOR TECNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

con glimepirida tuvo como resultado una reducción estadísticamente significativa de HbA1c en comparación con placebo más glimepirida a las 24 semanas. Con TRULICITY® 1,5 mg, un porcentaje significativamente mayor de pacientes alcanzó el objetivo de HbA1c < 7,0 % y ≤ 6,5 % a las 24 semanas en comparación con placebo.

Tabla 5: Resultados de un ensayo de 24 semanas de duración controlado con placebo de dulaglutida en combinación con glimepirida

	Niveles basales de HbA1c (%)	**Cambio medio en HbA1c (%)**	**Pacientes que alcanzan objetivo de HbA1c < 7,0% (%)**	**≤ 6,5% (%)**	**Cambio en glucosa plasmática en ayunas (GPA) (mmol/L)**	**Cambio en peso corporal (kg)**
24 semanas						
Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=239)	8,39	-1,38‡‡	55,3‡‡	40,0**	-1,70‡‡	-0,91
Placebo (n=60)	8,39	-0,11	18,9	9,4	0,16	-0,24

‡‡ p < 0,001 para la superioridad de dulaglutida comparada con placebo, con el error tipo I global controlado
** p < 0,001 grupo de tratamiento de dulaglutida comparado con placebo

Las tasas de hipoglucemia sintomática documentada con TRULICITY® 1,5 mg y placebo fueron 0,90 y 0,04 casos/paciente/año, respectivamente. No se observaron episodios de hipoglucemia grave con TRULICITY® o placebo.

Tratamiento en combinación con un inhibidor de SGLT2 con o sin metformina
La seguridad y eficacia de dulaglutida en combinación con un tratamiento con un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2, por sus siglas en inglés) se evaluó en un ensayo controlado con placebo de 24 semanas de duración (96% con y 4% sin metformina). El tratamiento con TRULICITY® 0,75 mg o TRULICITY® 1,5 mg en combinación con iSGLT2 tuvo como resultado una reducción estadísticamente significativa del HbA1c comparado con placebo más iSGLT2 a las 24 semanas. Tanto con TRULICITY® 0,75 mg como con 1,5 mg, un porcentaje significativamente mayor de pacientes alcanzó el objetivo de HbA1c < 7,0% y ≤ 6,5% a las 24 semanas comparado con placebo.

Tabla 6: Resultados de un ensayo de 24 semanas de duración controlado con placebo de dulaglutida en combinación con un tratamiento con iSGLT2

	Niveles basales de HbA1c (%)	**Cambio medio en HbA1c (%)**	**Pacientes que alcanzan objetivo de HbA1c < 7,0%^ (%)**	**≤ 6,5% (%)**	**Cambio en glucosa plasmática en ayunas (GPA) (mmol/L)**	**Cambio en peso corporal (kg)**
24 semanas						
Dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana (n=141)	8,05	-1,19‡‡	58,8‡‡	38,9**	-1,44	-2,6

Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=142)	8,04	-1,33‡‡	67,4‡‡	50,8**	-1,77	-3,1
Placebo (n=140)	8,05	-0,51	31,2	14,6	-0,29	-2,3

‡‡ p < 0,001 para la superioridad de dulaglutida comparada con placebo, con el error tipo I global controlado
** p < 0,001 para el grupo de tratamiento de dulaglutida comparado con placebo
^ Se consideró que los pacientes que abandonaron antes de las 24 semanas desde la aleatorización del tratamiento, no alcanzaron el objetivo

Las tasas de hipoglucemia sintomática documentada con TRULICITY® 0,75mg, TRULICITY® 1,5 mg y placebo fueron 0,15, 0,16 y 0,12 episodios/paciente/año, respectivamente. Un paciente notificó hipoglucemia grave con TRULICITY® 0,75 mg en combinación con tratamiento con iSGLT2 y no se notificó ninguno con TRULICITY® 1,5 mg o placebo.

Tratamiento en combinación con metformina y pioglitazona
En un estudio controlado con placebo y tratamiento activo (exenatida dos veces al día), ambas en combinación con metformina y pioglitazona, TRULICITY® 1,5 mg y 0,75 mg demostraron superioridad en comparación a placebo y exenatida en la reducción de HbA1c, junto con un porcentaje de pacientes significativamente mayor que alcanzaron el objetivo de HbA1c de < 7,0% o ≤ 6,5%.

Tabla 7: Resultados de un estudio de 52 semanas de duración controlado con tratamiento activo con dos dosis de dulaglutida en comparación con exenatida

	Niveles basales de HbA1c (%)	**Cambio medio de HbA1c (%)**	**Pacientes que alcanzan objetivo de HbA1c < 7,0% (%)**	**≤ 6,5% (%)**	**Cambio en glucosa plasmática en ayunas (GPA) (mmol/L)**	**Cambio en peso corporal (kg)**
26 semanas						
Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=279)	8,10	-1,51‡‡,††	78,2**,##	62,7**,##	-2,36**,##	-1,30**
Dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana (n=280)	8,05	-1,30‡‡/††	65,8**/##	53,2**/##	-1,90**/##	0,20 */##
Placebo (n=141)	8,06	-0,46	42,9	24,4	-0,26	1,24
Exenatida+ 10 µg dos veces al día (n=276)	8,07	-0,99	52,3	38,0	-1,35	-1,07
52 semanas						
Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=279)	8,10	-1,36††	70,8##	57,2##	-2,04##	-1,10
Dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana (n=280)	8,05	-1,07††	59,1#	48,3##	-1,58#	0,44#

Exenatida[+] 10 µg dos veces al día (n=276)	8,07	-0,80	49,2	34,6	-1,03	-0,80

†† multiplicidad ajustada para un valor p de una cola < 0,025, para la superioridad de dulaglutida sobre exenatida, evaluada solo para HbA1c
‡‡ multiplicidad ajustada para un valor p de una cola < 0,001 para la superioridad de dulaglutida sobre placebo, evaluado solo para HbA1c
* p < 0,05, ** p < 0,001 grupo de tratamiento con dulaglutida comparado con el de placebo
[#] p < 0,05, [##] p < 0,001 grupo de tratamiento con dulaglutida comparado con el de exenatida
[+] Las dosis de exenatida fueron 5 µg dos veces al día durante las primeras 4 semanas y 10 µg dos veces al día después

Las tasas de hipoglucemia sintomática documentada con TRULICITY® 1,5 mg y 0,75 mg y exenatida dos veces al día fueron 0,19, 0,14 y 0,75 episodios/paciente/año respectivamente. No se observaron casos de hipoglucemia grave con dulaglutida y los dos casos de hipoglucemia grave observados fueron con exenatida dos veces al día.

Tratamiento en combinación con insulina basal ajustada, con o sin metformina
En un estudio de 28 semanas de duración controlado con placebo, se comparó TRULICITY® 1,5 mg con placebo ambos en combinación con insulina basal glargina ajustada (88% con y 12% sin metformina) para evaluar el efecto sobre control glucémico y la seguridad. Con el fin de optimizar la dosis de insulina glargina, ésta se ajustó en ambos grupos para conseguir un objetivo de glucosa plasmática en ayunas < 5,6 mmol/L. La dosis media de insulina glargina al inicio fue 37 unidades/día en los pacientes que recibieron placebo y 41 unidades/día en los pacientes que recibieron TRULICITY® 1,5 mg. Las dosis iniciales de insulina glargina en pacientes con HbA1c < 8,0% se redujeron en un 20%. Al final del periodo de tratamiento de 28 semanas la dosis fue de 65 unidades/día y 51 unidades/día, en pacientes que recibieron placebo y TRULICITY® 1,5 mg, respectivamente. A las 28 semanas, el tratamiento con TRULICITY® 1,5 mg semanal tuvo como resultado una reducción de HbA1c estadísticamente significativa en comparación con placebo y un porcentaje significativamente mayor de pacientes que alcanzaron el objetivo de HbA1c < 7,0% y ≤ 6,5% (Tabla 8).

Tabla 8: Resultados de un estudio de 28 semanas de dulaglutida en comparación con placebo ambos en combinación con insulina glargina ajustada

	Niveles basales de HbA1c (%)	**Cambio medio de HbA1c (%)**	**Pacientes que alcanzan objetivo de HbA1c < 7,0% (%)**	**Pacientes que alcanzan objetivo de HbA1c ≤ 6,5% (%)**	**Cambio en glucosa plasmática en ayunas (GPA) (mmol/L)**	**Cambio en peso corporal (kg)**
28 semanas						
Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana e insulina glargina (n=150)	8,41	-1,44[‡‡]	66,7[‡‡]	50,0[**]	-2,48[‡‡]	-1,91[‡‡]
Placebo una vez a la semana e insulina glargina (n=150)	8,32	-0,67	33,3	16,7	-1,55	0,50

[‡‡] p < 0,001 para la superioridad de dulaglutida sobre placebo, error tipo I global controlado
** p < 0,001 grupo de tratamiento de dulaglutida comparado con placebo

Las tasas de hipoglucemia sintomática documentada con TRULICITY® 1,5 mg más insulina glargina fueron 3,38 episodios/paciente/año, en comparación con placebo más insulina glargina que fueron 4,38 episodios/paciente/año. Un paciente notificó hipoglucemia grave con TRULICITY® 1,5 mg en combinación con insulina glargina y no se notificó ninguno con placebo.

Tratamiento en combinación con insulina prandial con o sin metformina
En este estudio, los pacientes con 1 o 2 inyecciones al día de insulina antes de comenzar en el estudio, interrumpieron su régimen de insulina y fueron aleatorizados a dulaglutida una vez a la semana o a insulina glargina una vez al día, ambas en combinación con insulina lispro prandial tres veces al día, con o sin metformina. A las 26 semanas, tanto TRULICITY® 1,5 mg como 0,75 mg fueron superiores a insulina glargina en la reducción de HbA1c y este efecto se mantuvo hasta la semana 52. Un porcentaje mayor de pacientes que con insulina glargina alcanzó los valores objetivo de HbA1c < 7,0% o ≤ 6,5% en la semana 26 y < 7,0% en la semana 52.

Tabla 9: Resultados de un estudio de 52 semanas de duración controlado con tratamiento activo con dos dosis de dulaglutida en comparación con insulina glargina

	Niveles basales de HbA1c (%)	**Cambio medio de HbA1c (%)**	**Pacientes que alcanzan objetivo de HbA1c < 7,0% (%)**	**Pacientes que alcanzan objetivo de HbA1c ≤ 6,5% (%)**	**Cambio en glucosa plasmática en ayunas (GPA) (mmol/L)**	**Cambio en peso corporal (kg)**
26 semanas						
Dulaglutida1,5 mg una vez a la semana (n=295)	8,46	-1,64††	67,6#	48,0#	-0,27##	-0,87##
Dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana (n=293)	8,40	-1,59††	69,0#	43,0	0,22##	0,18##
Insulina glargina+ una vez al día (n=296)	8,53	-1,41	56,8	37,5	-1,58	2,33
52 semanas						
Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=295)	8,46	-1,48††	58,5#	36,7	0,08##	-0,35##
Dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana (n=293)	8,40	-1,42††	56,3	34,7	0,41##	0,86##
Insulina glargina+ una vez al día (n=296)	8,53	-1,23	49,3	30,4	-1,01	2,89

†† multiplicidad ajustada para un valor p de una cola < 0,025, para la superioridad de dulaglutida sobre insulina glargina, evaluada solo para HbA1c.
# p < 0,05, ## p < 0,001 grupo de tratamiento con dulaglutida comparado con el de insulina glargina.
+ Las dosis de insulina glargina se ajustaron utilizando un algoritmo con el objetivo de glucemia en ayunas < 5,6 mmol/L

Las tasas de hipoglucemia sintomática documentada con TRULICITY® 1,5 mg y 0,75 mg e insulina glargina fueron 31,06, 35,66 y 40,95 episodios/paciente/año respectivamente. Diez pacientes notificaron hipoglucemia grave con TRULICITY® 1,5 mg, siete con TRULICITY® 0,75 mg y quince con insulina glargina.

Glucemia en ayunas
El tratamiento con dulaglutida dio lugar a reducciones significativas de la glucemia en ayunas desde valores basales. La mayoría del efecto sobre las concentraciones de glucemia en ayunas habían ocurrido a las 2 semanas. La mejoría en los niveles de glucemia en ayunas se mantuvo a lo largo del estudio de mayor duración, 104 semanas.

Glucosa posprandial
El tratamiento con dulaglutida dio lugar a reducciones significativas en la media de glucosa posprandial desde valores basales (los cambios desde valores basales al momento de evaluación del objetivo principal fueron de -1,95 mmol/L a -4,23 mmol/L).

Función de las células beta
Ensayos clínicos con dulaglutida indicaron mejoría en la función de las células beta evaluada mediante el modelo la homeostasis (*homeostasis model assessment*, HOMA2-%B). La durabilidad del efecto sobre la función de las células beta se mantuvo a lo largo del estudio de mayor duración, 104 semanas.

Peso corporal
TRULICITY® 1,5 mg se asoció con una reducción del peso mantenida a lo largo de la duración de los estudios (desde valores basales al punto de evaluación final de -0,35kg a -2,90 kg). Los cambios en el peso corporal con TRULICITY® 0,75 mg oscilaron desde 0,86 kg a 2,63 kg. Se observó una reducción del peso corporal en pacientes tratados con dulaglutida independientemente de las náuseas, aunque la reducción fue numéricamente mayor en el grupo con náuseas.

Resultados percibidos por los pacientes
Dulaglutida mejoró significativamente la satisfacción total con el tratamiento en comparación con exenatida dos veces al día. Además, hubo una percepción significativamente menor de la frecuencia de hiperglucemias e hipoglucemias en comparación con exenatida dos veces al día.

Presión arterial
El efecto de dulaglutida sobre la presión arterial fue evaluado por Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial, en un estudio con 755 pacientes con diabetes tipo 2. El tratamiento con dulaglutida redujo la presión arterial sistólica (PAS) (diferencia de -2,8 mmHg en comparación con placebo) a las 16 semanas. No hubo diferencias en la presión arterial diastólica (PAD). Se demostraron resultados parecidos para PAS y PAD al final del estudio, semana 26.

Evaluación cardiovascular
Meta-análisis de los estudios fase II y fase III
En un meta-análisis de los estudios de registro fase II y III, un total de 51 pacientes (dulaglutida: 26 [N = 3.885]; todos los comparadores: 25[N = 2.125]) presentaron al menos un acontecimiento cardiovascular (CV) (muerte debido a causas CV, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal u hospitalización debido a angina inestable). Los resultados mostraron que no hubo aumento en el riesgo CV con dulaglutida en comparación con tratamientos control (HR: 0,57; IC: [0,30 - 1,10]).

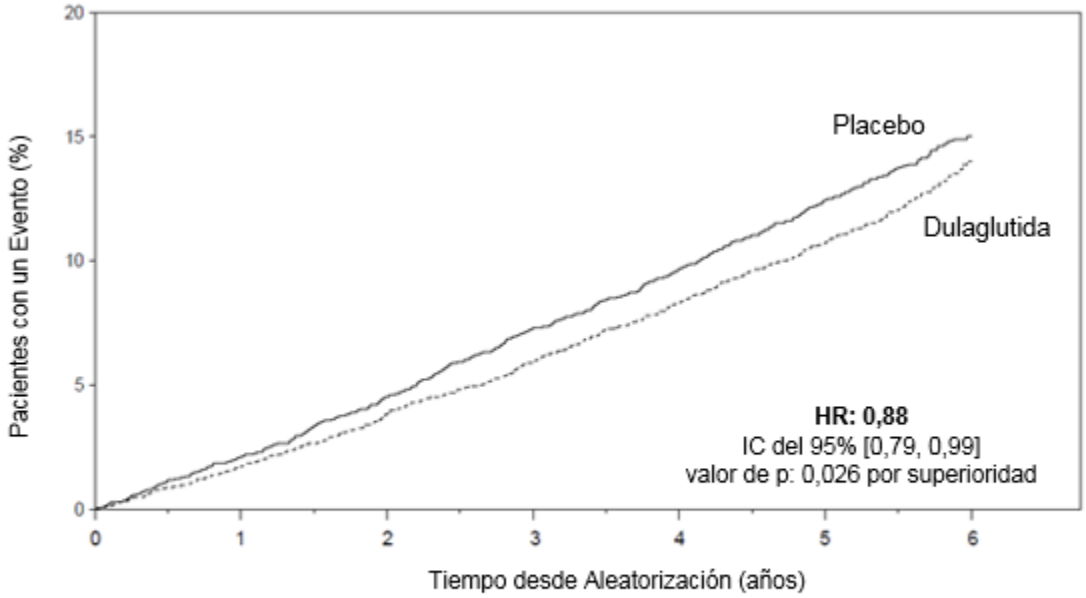
Estudio de desenlace cardiovascular
El estudio de desenlace cardiovascular a largo plazo de TRULICITY® fue un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo. Los pacientes con diabetes tipo 2 fueron asignados aleatoriamente a TRULICITY®

1,5 mg (4.949) o a placebo (4.952), ambos en adición al tratamiento estándar para la diabetes tipo 2 (en este estudio no se administró la dosis de 0,75 mg). La media de tiempo de seguimiento del estudio fue de 5,4 años.

La media de edad fue de 66,2 años, el IMC medio fue de 32,3 kg/m^2, y un 46,3% de los pacientes eran mujeres. Había 3.114 (31,5%) pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. La mediana del valor basal de HbA1c fue 7,2. El brazo de tratamiento de TRULICITY® incluyó pacientes ≥ 65 años (n=2.619) y ≥ 75 años (n=484) y pacientes con insuficiencia renal leve (n=2.435), moderada (n=1.031) y severa (n=50).

El criterio de valoración principal fue el tiempo entre la aleatorización y la primera ocurrencia de cualquier evento adverso cardiovascular mayor (MACE, por sus siglas en inglés): muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal. TRULICITY® fue superior en prevenir MACE en comparación con placebo (Figura 1). Los pacientes tratados con TRULICITY® tuvieron una tasa más baja de MACE si comparado con placebo. Cada componente de MACE contribuyó a la reducción de MACE, como se muestra en la Figura 2.

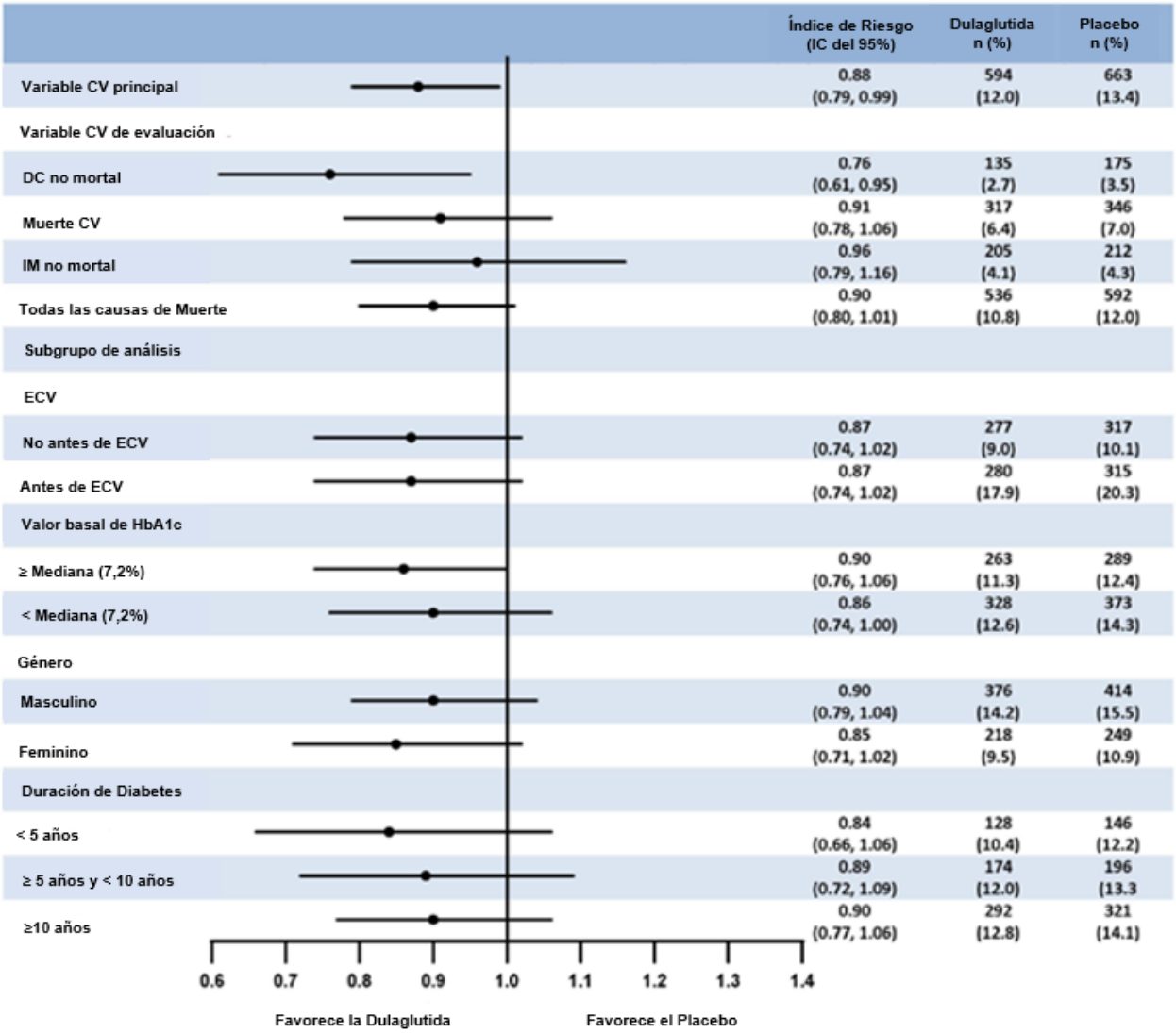
Figura 1: Gráfico Kaplan-Meier del tiempo hasta la primera ocurrencia del desenlace compuesto: muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o derrame cerebral no mortal, en el estudio de desenlaces cardiovasculares de dulaglutida a largo plazo



Número de pacientes en riesgo

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

Figura 2: Diagrama de bosque (Forest Plot, en inglés) para los componentes individuales de la variable principal cardiovascular, muerte por cualquier causa y consistencia del efecto en los diferentes subgrupos para el criterio de valoración principal



IC – intervalo de confianza
CV – cardiovascular
ECV – enfermedad cardiovascular
HbA1c – hemoglobina glicada
IM – infarto de miocárdio
DC – derrame cerebral

Se observó una reducción significativa y sostenida de los niveles de HbA1c desde el inicio hasta el mes 60 con TRULICITY® vs placebo, añadido el tratamiento estándar [-0,29% vs 0,22%; diferencia estimada de tratamiento -0,51% (-0,57; -0,45); p < 0,001]. Hubo un número significativamente menor de pacientes en el grupo de TRULICITY® que recibieron una intervención glucémica adicional en comparación con el placebo [TRULICITY®: 2.086 (42,2%); placebo: 2.825 (57,0%); p < 0,001].

Poblaciones especiales

Uso en pacientes con insuficiencia renal

En un estudio de 52 semanas de duración se comparó TRULICITY® 1,5 mg y 0,75 mg con insulina glargina ajustada, en combinación con insulina lispro prandial, para evaluar el efecto sobre el control glucémico y la seguridad en pacientes con insuficiencia renal crónica de moderada a grave (TFGe [según la fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI*] < 60 y ≥ 15 mL/min/1,73 m^2). Los pacientes

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA
IGNACIO SPOTTI
CO-DIRECTOR TECNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

interrumpieron su régimen de insulina previo al estudio en el momento de la aleatorización. Al inicio, la TFGe media global fue 38 mL/min/1,73 m^2, el 30% de los pacientes tenían una TFGe < 30 mL/min/1,73 m^2.

A las 26 semanas, tanto TRULICITY® 1,5 mg como 0,75 mg fueron no inferiores a insulina glargina en la reducción de HbA1c y este efecto se mantuvo hasta la semana 52. Un porcentaje similar de pacientes alcanzó los valores objetivo de HbA1c < 8,0% a las 26 y 52 semanas con ambas dosis de dulaglutida, así como con insulina glargina.

Tabla 10: Resultados de un estudio de 52 semanas de duración controlado con tratamiento activo con dos dosis de dulaglutida en comparación con insulina glargina (en pacientes con insuficiencia renal crónica de moderada a grave)

	Niveles basales de HbA1c (%)	**Cambio medio de HbA1c (%)**	**Pacientes que alcanzan objetivo de HbA1c < 8,0% (%)**	**Cambio en glucosa plasmática en ayunas (GPA) (mmol/L)**	**Cambio en peso corporal (kg)**
26 semanas					
Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=192)	8,60	-1,19[†]	78,3	1,28[##]	-2,81[##]
Dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana (n=190)	8,58	-1,12[†]	72,6	0,98[##]	-2,02[##]
Insulina glargina[+] una vez al día (n=194)	8,56	-1,13	75,3	-1,06	1,11
52 semanas					
Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=192)	8,60	-1,10[†]	69,1	1,57[##]	-2,66[##]
Dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana (n=190)	8,58	-1,10[†]	69,5	1,15[##]	-1,71[##]
Insulina glargina[+] una vez al día (n=194)	8,56	-1,00	70,3	-0,35	1,57

[†] valor p de una cola < 0,025 para la no inferioridad de dulaglutida comparada con insulina glargina
[##] p < 0,001 grupo de tratamiento con dulaglutida comparado con el de insulina glargina
[+] Las dosis de insulina glargina se ajustaron utilizando un algoritmo con un objetivo de glucemia en ayunas ≤ 8,3 mmol/L

Las tasas de hipoglucemia sintomática documentada con TRULICITY® 1,5 mg, TRULICITY® 0,75 mg y con insulina glargina fueron 4,44, 4,34 y 9,62 episodios/paciente/año, respectivamente. Ningún paciente notificó

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA
IGNACIO SPOTTI
CO DIRECTOR TECNICO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

casos de hipoglucemia grave con TRULICITY® 1,5 mg, seis lo notificaron con TRULICITY® 0,75 mg, y diecisiete con insulina glargina. El perfil de seguridad de TRULICITY® en pacientes con insuficiencia renal fue similar al observado en otros estudios con TRULICITY®.

Población pediátrica
Ver sección *Posología y Modo de Administración* para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

Propiedades farmacocinéticas
Absorción
Tras la administración subcutánea a pacientes con diabetes tipo 2, dulaglutida alcanza picos de concentración plasmáticas en 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 y 14.000 ng_xh/mL respectivamente tras dosis múltiples subcutáneas de dulaglutida 1,5 mg en pacientes con diabetes tipo 2. Las concentraciones en plasma en el estado estacionario, se alcanzaron entre las 2 y las 4 semanas de administración de dulaglutida (1,5 mg) una vez a la semana. La exposición tras una administración subcutánea de dulaglutida (1,5 mg) a dosis única en el abdomen, muslo o parte superior del brazo es comparable. La biodisponibilidad media absoluta de dulaglutida tras una administración a dosis única de 1,5 mg y 0,75 mg fue 47% y 65% respectivamente.

Distribución
El volumen medio 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 y 17,4 L.

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

Eliminación
El aclaramiento (clearance) aparente medio de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en el estado estacionario fue 0,111 L/h y 0,107 L/h con una semivida de eliminación de 4,5 y 4,7 días respectivamente.

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada
La edad no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de dulaglutida.

Género y raza
El género y la raza no tuvieron efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de dulaglutida.

Peso corporal o índice de masa corporal
Análisis farmacocinéticos han demostrado una relación inversa estadísticamente significativa entre el peso corporal o índice de masa corporal (IMC) y la exposición a dulaglutida, aunque no hubo impacto clínicamente relevante del peso o IMC sobre el control glucémico.

Insuficiencia renal
La farmacocinética de dulaglutida fue evaluada en un estudio farmacológico clínico y en general fue similar entre los sujetos sanos y los pacientes con insuficiencia renal de leve a grave (CrCl < 30 mL/min), incluyendo insuficiencia renal en fase terminal (que requiere diálisis). Adicionalmente, en un ensayo clínico de 52 semanas de duración en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal moderada a grave (TFGe [según

CKD-EPI] < 60 y ≥ 15 mL/min/1,73 m^2), el perfil farmacocinético de TRULICITY® 0,75 mg y 1,5 mg una vez a la semana fue similar al demostrado en ensayos clínicos previos. Este ensayo clínico no incluyó pacientes con insuficiencia renal en fase terminal.

Insuficiencia hepática
La farmacocinética de dulaglutida fue evaluada en un estudio farmacológico clínico donde los sujetos con insuficiencia hepática tuvieron un descenso estadísticamente significativo en la exposición a dulaglutida de hasta un 30% para el C_{max} medio y un 33% para el AUC media en comparación con los controles sanos. Hubo un incremento general en el t_{max} de dulaglutida con el aumento de la insuficiencia hepática. Sin embargo, no se observó ninguna tendencia en la exposición a dulaglutida en relación con el grado de insuficiencia hepática. Estos efectos no fueron considerados clínicamente relevantes.

Población pediátrica
No se han llevado a cabo estudios que caractericen la farmacocinética de dulaglutida en pacientes pediátricos.

Datos preclínicos sobre seguridad
Resultados no clínicos basados en estudios convencionales de farmacología de seguridad o toxicidad a dosis repetida, no indican riesgos especiales para los humanos.

En un estudio sobre carcinogenicidad en ratones transgénicos de 6 meses de duración, no hubo respuesta oncogénica. En un estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años de duración, dulaglutida produjo incrementos estadísticamente significativos y dosis dependientes en la incidencia de tumores de células C tiroideas (combinación de adenomas y carcinomas), a una exposición ≥ de 7 veces la exposición clínica humana tras la administración de 1,5 mg de dulaglutida por semana. No se conoce actualmente la relevancia clínica de estos hallazgos.

Durante los estudios de fertilidad, se observó una reducción en el número de cuerpos lúteos así como la presencia de un ciclo estrogénico prolongado a niveles de dosis que estaban asociados con un descenso en la ingestión de comida y en el aumento del peso corporal en animales madre; sin embargo, no se observaron efectos sobre los índices de fertilidad y concepción o desarrollo embrionario. En estudios sobre toxicología reproductiva, se observaron efectos esqueléticos y una reducción en el crecimiento fetal en ratas y conejos, con una exposición a dulaglutida de 11 a 44 veces más alta que las propuestas clínicamente, pero no se observaron malformaciones fetales. El tratamiento de ratas a lo largo del embarazo y lactancia produjo déficits de memoria en la descendencia femenina con exposiciones 16 veces superiores a las propuestas clínicamente. La dosificación de dulaglutida en ratas jóvenes machos y hembras a 91 veces la exposición humana no produjo déficits de memoria.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Posología
Monoterapia
La dosis recomendada es 0,75 mg una vez a la semana.

En combinación
La dosis recomendada es 1,5 mg una vez a la semana.
Para poblaciones potencialmente vulnerables se puede considerar 0,75 mg una vez a la semana como dosis inicial.

Cuando TRULICITY® se añade a un tratamiento previo con metformina y/o pioglitazona, se puede mantener la dosis actual de metformina y/o pioglitazona. Cuando TRULICITY® se añade a un tratamiento previo con metformina y/o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), se puede mantener la dosis

actual de metformina y/o iSGLT2. Cuando se añade a un tratamiento previo con sulfonilurea o insulina, se puede considerar dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver secciones *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso* y *Reacciones Adversas*).

El uso de TRULICITY® no requiere un autocontrol de los niveles de glucosa en sangre. Es necesario realizar autocontroles de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea o insulina, en particular cuando se inicia el tratamiento con TRULICITY® y se reduce la insulina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis de insulina.

Pacientes de edad avanzada
No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad (ver sección *Propiedades Farmacocinéticas*).

Insuficiencia renal
No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave [tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) < 90 a ≥ 15 mL/min/1,73 m^2].

La experiencia en pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (< 15 mL/min/1,73 m^2) es muy limitada, por ello TRULICITY® no puede ser recomendado en esta población (ver secciones *Propiedades Farmacocinéticas* y *Propiedades Farmacodinámicas*).

Insuficiencia hepática
No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de dulaglutida en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración
TRULICITY® está diseñado para ser inyectado subcutáneamente en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. No se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular.

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

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 días (72 horas) antes o más.

INSTRUCCIONES DE USO, MANUPULACIÓN 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
El inyector (dispositivo) prellenado es para un solo uso.
Las instrucciones para usar el inyector (dispositivo) están incluidas en el Manual del Usuario y deben seguirse cuidadosamente.

TRULICITY® no debe utilizarse si aparecen partículas o si la solución está turbia y/o tiene color. No debe utilizarse TRULICITY® si ha sido congelado.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección *Fórmula Cuali-Cuantitativa*.

Contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de cáncer medular tiroideo o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO
No se debe utilizar dulaglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. La dulaglutida no sustituye a la insulina. Se ha notificado cetoacidosis diabética en pacientes insulinodependientes después de una interrupción rápida o reducción de la dosis de insulina (ver sección *Posología y Modo de Administración*).

Riesgo de tumores de células C tiroideas
La dulagutida 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 *Datos preclínicos sobre seguridad*).
Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (GLP-1) han inducido adenomas y carcinomas de celulas C tiroideas en ratones y ratas con exposiciones clinicamente 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®. Este paciente tenía niveles de calcitonina pretratamiento de aproxidamanete 8 veces el límite superior normal (LSN). 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 sintomas 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 fisico o imágenes del cuello también deben ser evaluados más a fondo.

Deshidratación
En pacientes tratados con dulaglutida se han dado casos de deshidratación, especialmente al inicio del tratamiento, desencadenando a veces en insuficiencia renal aguda o empeoramiento de la insuficiencia renal. Muchas de las reacciones adversas renales comunicadas ocurrieron en pacientes que habían experimentado náuseas, vómitos, diarrea o deshidratación. Se debe informar a los pacientes tratados con dulaglutida sobre el

riesgo potencial de deshidratación, particularmente relacionado con las reacciones adversas gastrointestinales, y tomar precauciones para evitar la eliminación de líquidos.

Dulaglutida no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluyendo gastroparesia grave y por tanto no se recomienda en estos pacientes.

Pancreatitis aguda
El uso de agonistas del receptor de GLP-1, se ha asociado con riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. En ensayos clínicos, se ha notificado pancreatitis aguda en asociación con dulaglutida (ver sección *Reacciones Adversas*).

Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con dulaglutida. Si se confirma pancreatitis, no se debe reanudar el tratamiento con dulaglutida. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda (ver sección *Reacciones Adversas*).

Hipoglucemia
Los pacientes a los que se les administra dulaglutida en combinación con sulfonilurea o insulina pueden presentar un riesgo mayor de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede ser menor reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina (ver secciones *Posología y Forma de Administración* y *Reacciones Adversas*).

Contenido en sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada dosis de 1,5 mg; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Fertilidad, embarazo y lactancia
Embarazo
No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de dulaglutida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad en la reproducción (ver sección *Datos Preclínicos sobre Seguridad*). Por lo tanto, no se recomienda el uso de dulaglutida durante el embarazo.

Lactancia
Se desconoce si dulaglutida se excreta en la leche materna. No se puede excluir un riesgo en los lactantes. No se debe emplear dulaglutida durante el periodo de lactancia.

Fertilidad
No hay datos sobre los efectos de dulaglutida sobre la fertilidad en humanos. En ratas no se produjeron efectos directos en el apareamiento o la fertilidad tras el tratamiento con dulaglutida (ver sección *Datos Preclínicos sobre Seguridad*).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La influencia de TRULICITY® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Cuando se usa TRULICITY® en combinación con sulfonilurea o insulina, se debe advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conduzcan o utilicen máquinas (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
Dulaglutida retrasa el vaciado gástrico y puede afectar a los niveles de absorción de medicamentos administrados de forma concomitante por vía oral. Dulaglutida 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. Sin embargo, se debe considerar una potencial alteración de la exposición al fármaco en pacientes que están recibiendo medicamentos orales que requieran una absorción gastrointestinal rápida o formulaciones de liberación prolongada.

Sitagliptina

No se vio afectada la exposición a sitagliptina cuando se administró junto a una dosis única de dulaglutida. Tras la administración junto a 2 dosis consecutivas de dulaglutida, la $AUC_{(0-\tau)}$ y C_{max} de sitagliptina descendieron en aproximadamente un 7,4% y un 23,1% respectivamente. El t_{max} de sitagliptina aumentó aproximadamente 0,5 horas tras la administración conjunta con dulaglutida comparado con sitagliptina sola.

Sitagliptina puede producir hasta un 80 % de inhibición de DPP-4 durante un periodo de 24 horas. Dulaglutida administrada junto a sitagliptina aumentó la exposición de dulaglutida y C_{max} en aproximadamente un 38% y un 27% respectivamente, y la mediana de t_{max} aumentó aproximadamente 24 horas. Por lo tanto, dulaglutida presenta un alto grado de protección frente a la inactivación contra DPP-4 (ver sección *Propiedades Farmacodinámicas*). Este incremento en la exposición puede aumentar los efectos de dulaglutida sobre los niveles de glucosa en sangre.

Paracetamol

Tras una primera dosis de 1 y 3 mg de dulaglutida, se produjo una disminución en la C_{max} de paracetamol del 36% y del 50% respectivamente y la mediana del t_{max} se produjo más tarde (3 y 4 horas respectivamente). Después de una administración conjunta de hasta 3 mg de dulaglutida en el estado estacionario, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el AUC $(_{0-12})$, C_{max} ni t_{max} de paracetamol. No es necesario ajustar la dosis de paracetamol cuando se administra con dulaglutida.

Atorvastatina

La C_{max} y AUC $_{(0-\infty)}$ de atorvastatina y su metabolito mayor *o*-hidroxiatorvastatina descendió hasta un 70% y 21% respectivamente cuando se administró dulaglutida junto con atorvastatina.
La media de $t_{1/2}$ de atorvastatina y *o*-hidroxiatorvastatina aumentó un 17% y un 41% respectivamente tras la administración de dulaglutida. Estas observaciones no son clínicamente relevantes. No es necesario ajustar la dosis de atorvastatina cuando se administra con dulaglutida.

Digoxina

Tras la administración de digoxina con 2 dosis consecutivas de dulaglutida en el estado estacionario, no hubo cambios en la exposición global (AUCτ) y t_{max} de digoxina. C_{max} disminuyó hasta un 22%. No es esperable que este cambio tenga consecuencias clínicas. No es necesario un ajuste de dosis de digoxina cuando se administra con dulaglutida.

Antihipertensivos

Múltiples dosis de dulaglutida administradas junto con lisinopril en el estado estacionario, no causaron cambios clínicamente relevantes en el AUC o C_{max} de lisinopril. Los Días 3 y 24 del ensayo se observaron retrasos estadísticamente significativos de aproximadamente 1 hora en el t_{max} de lisinopril. Cuando una dosis única de dulaglutida se administró con metoprolol, el AUC y C_{max} de metoprolol aumentaron un 19% y 32% respectivamente. Aunque el t_{max} de metoprolol se retrasó 1 hora, este cambio no fue estadísticamente significativo.
Estos cambios no se consideraron clínicamente relevantes, por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de lisinopril o metoprolol cuando se administran con dulaglutida.

Warfarina

Ni la exposición a los enantiómeros S- y R- de warfarina ni la C_{max} del enantiómero R- de warfarina se vieron afectados tras una administración con dulaglutida; C_{max} del enantiómero S- de warfarina disminuyó un 22%. AUC_{INR} aumentó un 2% lo cual es poco probable que se considere clínicamente significativo y no hubo efecto sobre la respuesta de la razón normalizada internacional máxima (*international normalised ratio response, INR_{max}* por sus siglas en inglés). El tiempo de respuesta de la razón normalizada internacional ($tINR_{max}$) se retrasó 6 horas, lo cual es consistente con el retraso que se produjo en el t_{max} de los enantiómeros S- y R- de warfarina de aproximadamente 4 y 6 horas respectivamente. Estos cambios no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de la dosis de warfarina cuando se administra con dulaglutida.

Anticonceptivos orales

Dulaglutida administrada junto a un anticonceptivo oral (norgestimato 0,18 mg / etinilestradiol 0,025 mg) no tuvo efecto sobre la exposición general a norelgestromina y etinilestradiol. Se observaron reducciones estadísticamente significativas en C_{max} del 26% y 13% y retrasos en el t_{max} de 2 y 0,30 horas para norelgestromina y etinilestradiol respectivamente. Estas observaciones no fueron clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de anticonceptivos orales cuando se administran junto con dulaglutida.

Metformina

Tras la administración de múltiples dosis de dulaglutida con metformina en estado estacionario (formulación de liberación inmediata), se observó un aumento del $AUC\tau$ de metformina de hasta un 15% y un descenso de C_{max} de hasta un 12% respectivamente, sin cambios en t_{max}. Estos cambios son consistentes con el retraso del vaciado gástrico de dulaglutida y están en el rango de la variabilidad farmacocinética de metformina y por lo tanto no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de dosis para metformina de liberación inmediata cuando se administra junto con dulaglutida.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos iniciales de registro fase II y III completados, 4.006 pacientes estuvieron expuestos a dulaglutida sola o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. En general, estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada y de naturaleza transitoria. Los resultados del estudio de desenlace cardiovascular a largo plazo en 4.949 pacientes aleatorizados a dulaglutida y a los que se les realizó seguimiento durante una media de 5,4 años fueron consistentes con estos hallazgos.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas basándose en la evaluación durante la duración completa de los ensayos clínicos fase II y fase III, del estudio de desenlace cardiovascular a largo plazo y en notificaciones poscomercialización. Las reacciones adversas se listan en la Tabla 10 según los términos MedDRA seleccionados según el sistema de clasificación de órganos y en orden de incidencia decreciente (muy frecuentes: ≥ 1/10; frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10; poco frecuentes: ≥ 1/1.000 a < 1/100; raras: ≥ 1/10.000 a < 1/1.000; muy raras: < 1/10.000 y frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de incidencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia. Se ha calculado la frecuencia de las reacciones adversas en función de su incidencia en los registros de los estudios fase II y fase III.

Tabla 10: Frecuencia de reacciones adversas con dulaglutida

Sistema de Clasificación de Órganos	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**No conocida**

Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica#	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia * (cuando se usa en combinación con insulina, glimepirida, metformina† o metformina más glimepirida)	Hipoglucemia* (cuando se usa en monoterapia o en combinación con metformina más pioglitazona)	Deshidratación		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, diarrea, vómitos†, dolor abdominal†	Disminución del apetito, dispepsia, estreñimiento, flatulencia, distensión abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, eructos		Pancreatitis aguda	Obstrucción intestinal no mecánica
Trastornos hepatobiliares			Colelitiasis, colecistitis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Angioedema #	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga	Reacciones en el lugar de la inyección		
Exploraciones complementarias		Taquicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de primer grado (BAV)			

Procedentes de notificaciones poscomercialización.

* Hipoglucemia sintomática documentada con niveles de glucosa en sangre ≤ a 3,9 mmol/L

† Solo con dulaglutida 1,5 mg. Con dulaglutida 0,75 mg, las reacciones adversas que se presentan son las que cumplen con la frecuencia del siguiente grupo de menor incidencia.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

Cuando se utilizó dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en monoterapia o en combinación con metformina sola o metformina y pioglitazona, la incidencia de hipoglucemia sintomática documentada fue de 5,9% a 10,9% y la tasa fue de 0,14 a 0,62 casos/paciente/año y no se notificaron episodios de hipoglucemia grave.

Las incidencias de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en combinación con una sulfonilurea y metformina fueron 39,0% y 40,3% respectivamente, y las tasas fueron 1,67 y 1,67 casos/paciente/año. Las incidencias de casos de hipoglucemia grave fueron 0% y 0,7% y las tasas fueron 0,00 y 0,01 casos/paciente/año para cada dosis respectivamente. La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada cuando se utilizó dulaglutida 1,5 mg con sulfonilurea sola fue 11,3% y la tasa fue 0,90 casos/paciente/año, y no hubo episodios de hipoglucemia grave.

La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 1,5 mg en combinación con insulina glargina fue 35,3% y la tasa fue de 3,38 casos/paciente/año. La incidencia de casos de hipoglucemia grave fue 0,7% y la tasa fue de 0,01 casos/paciente/año.

Dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg utilizadas en combinación con insulina prandial, mostraron una incidencia de 85,3% y 80,0% respectivamente y unas tasas de 35,66 y 31,06 casos/paciente/año. Las incidencias de casos graves de hipoglucemia fueron 2,4% y 3,4% con tasas de 0,05 y 0,06 casos/paciente/año.

Reacciones adversas gastrointestinales
Un informe acumulativo de casos gastrointestinales de hasta 104 semanas de duración con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg incluyó náuseas (12,9% y 21,2% respectivamente), diarrea (10,7% y 13,7%) y vómitos (6,9% y 11,5%). Estos casos fueron en general leves o moderados en intensidad y se comunicó una mayor frecuencia de los mismos durante las 2 primeras semanas de tratamiento descendiendo a lo largo de las siguientes 4 semanas tras las cuales, la tasa permaneció relativamente constante.

En los estudios de farmacología clínica de hasta 6 semanas llevados a cabo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la mayoría de los trastornos gastrointestinales fueron notificados durante los primeros 2-3 días tras la dosis inicial y descendieron con las siguientes dosis.

Pancreatitis aguda
La incidencia de pancreatitis aguda en ensayos clínicos fase II y III fue de 0,07% para dulaglutida comparada con 0,14% para placebo y 0,19% para comparadores con o sin tratamiento antidiabético de base añadido.

Enzimas pancreáticas
Dulaglutida se asocia con incrementos medios desde valores iniciales en enzimas pancreáticas (lipasa y/o amilasa pancreática) de 11% a 21% (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*). En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

Aumento de la frecuencia cardiaca
Se observaron pequeños aumentos medios en la frecuencia cardiaca con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg de 2 a 4 latidos por minuto (lpm) y una incidencia de taquicardia sinusal de 1,3% y 1,4% respectivamente con un aumento concomitante de ≥ 15 lpm desde valores basales.

Bloqueo AV de grado uno/prolongación del intervalo PR
Se observaron con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg pequeños aumentos medios de 2 a 3 ms en el intervalo PR desde valores basales y una incidencia en bloqueo AV de grado uno de 1,5% y 2,4% respectivamente.

Inmunogenicidad
En ensayos clínicos, el tratamiento con dulaglutida se asoció con una incidencia del 1,6% de anticuerpos antidulaglutida emergentes, indicando que las modificaciones estructurales en las partes del GLP-1 y de la IGg4 modificada de la molécula de dulaglutida, junto con una alta homología con el GLP-1 e IGg4 nativos, minimizan el riesgo de respuesta inmune contra dulaglutida. Los pacientes con anticuerpos antidulaglutida

generalmente presentaron títulos bajos, y aunque el número de pacientes que desarrolló anticuerpos antidulaglutida fue bajo, el análisis de los datos de fase III no mostró un claro impacto de anticuerpos antidulaglutida sobre cambios en HbA1c. Ninguno de los pacientes con hipersensibilidad sistémica desarrolló anticuerpos antidulaglutida.

Hipersensibilidad
En los ensayos clínicos fase II y III, se notificaron casos de hipersensibilidad sistémica (p.ej. urticaria, edema) en el 0,5% de los pacientes que recibieron dulaglutida. Se han notificado de forma rara casos de reacción anafiláctica con el uso pos comercialización de dulaglutida.

Reacciones en el lugar de la inyección
Se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección en el 1,9% de los pacientes que recibieron dulaglutida. En el 0,7% de los pacientes, se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección potencialmente mediadas por mecanismos inmunitarios (p.ej. erupción cutánea, eritema) las cuales normalmente fueron leves.

Interrupción del tratamiento por reacciones adversas
En estudios de 26 semanas de duración, la incidencia de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas con dulaglutida fue del 2,6% (0,75 mg) y del 6,1% (1,5 mg), frente al 3,7% con placebo. A lo largo de un estudio de hasta 104 semanas de duración, la incidencia de interrupciones de tratamiento debida a reacciones adversas con dulaglutida fue del 5,1% (0,75 mg) y 8,4% (1,5 mg). Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a una interrupción de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg fueron náuseas (1,0%, 1,9% respectivamente), diarrea (0,5%, 0,6%) y vómitos (0,4%, 0,6%) y en general se notificaron en las primeras 4-6 semanas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas según los procedimientos locales vigentes.

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

SOBREDOSIS
Las reacciones ocurridas durante los casos de sobredosis con dulaglutida en ensayos clínicos incluyeron trastornos gastrointestinales e hipoglucemia. En caso de sobredosis, se debe iniciar el tratamiento sintomático adecuado 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

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: Diego Prieto, Farmacéutico. Fecha de última revisión ANMAT: __/__/__.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-46091046-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Sábado 18 de Julio de 2020

Referencia: PROSPECTO EX-2019-109234732

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.18 18:49:36 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.18 18:49:34 -03:00