



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Disposición**

**Número:** DI-2018-5659-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 31 de Mayo de 2018

**Referencia:** 1-0047-1110-001628-17-9.

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-1110-001628-17-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (Sucursal Argentina), solicita la corrección de errores materiales en la Disposición DI-2018-2513-APN-ANMAT#MS de la especialidad medicinal denominada TRULICITY/ DULAGLUTIDA, Certificado N° 58.508.

**Que los equívocos recaen en el primer considerando, el ARTÍCULO 1° y el anexo IF-2018-02848400-APN-DECBR#ANMAT de la citada Disposición.**

Que dichos errores materiales se consideran subsanables en los términos del Artículo 101 del Reglamento de Procedimiento Administrativo, Decreto N° 1759/72 (t.o.1991).

Que a fs. 413 se encuentra agregado un informe emanado de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del que se desprende que no existen objeciones para dar curso a lo solicitado.

Que la Dirección Nacional del Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1.490/92 y N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

**DISPONE:**

**ARTÍCULO 1°-** Rectifícase el primer considerando de la Disposición DI-2018-2513-APN-ANMAT#MS el que quedará redactado de la siguiente manera: "Que por las presentes actuaciones la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (Sucursal Argentina), solicita la autorización

de nuevos rótulos, prospectos, información para el paciente y manual para el usuario para la especialidad medicinal denominada TRULICITY/DULAGLUTIDA, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, autorizada por el Certificado N° 58.508”

ARTÍCULO 2°- Rectifícase el artículo 1° de la Disposición DI-2018-2513-APN-ANMAT#MS el que quedará redactado de la siguiente manera: “ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUCURSAL ARGENTINA los nuevos rótulos, prospectos, información para el paciente y manual para el usuario presentados para la especialidad medicinal denominada TRULICITY/DULAGLUTIDA, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, autorizada por el Certificado N° 58.508”

ARTÍCULO 3°- Dejase sin efecto el Anexo IF -2018-02848400-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°- Aceptase el texto de prospectos que consta en el Anexo IF -2018-16874375-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5°-Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.508 siempre que el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

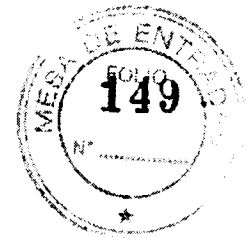
ARTÍCULO 6°- Regístrese. Por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-1110-001628-17-9.

Digitally signed by LEDE Roberto Luis  
Date: 2018.05.31 09:35:16 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

**Roberto Luis Lede**  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUI  
30715117564  
Date: 2018.05.31 09:35:18 -0300



(Proyecto de prospecto)

**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.

\*Industria Estadounidense.

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
<u>Excipientes:</u>	
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
<u>Excipientes:</u>	
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).

CDS13DIC16  
v2.0 (14Aug17)\_ANMAT

-Confidencial-

  
ROMINA LAURINO  
APODERADA  
LILLY INTERAMERICANA S.R.L. SUC. ARGENTINA

IF 7018-168743-15-APN-DECBR#ANMAT  
MARCELA MAURIÑO  
COORDINADORA TÉCNICA  
LILLY INTERAMERICANA S.R.L. SUC. ARGENTINA  
página 1 de 23

1 / 23



## CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

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

## INDICACIONES

TRULICITY® está indicado para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 como:

### *Monoterapia*

Cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no proporcionan un control glucémico adecuado, en pacientes para los cuales el uso de metformina no se considera apropiado debido a intolerancia o contraindicaciones.

### *En combinación*

En combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina, cuando éstos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado (ver sección *Propiedades Farmacodinámicas* para datos disponibles acerca de las diferentes combinaciones).

## 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 antihiperoglucemiantes 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

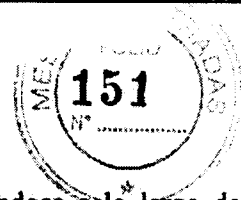
CDS13DIC16  
v2.0 (14Aug17)\_ANMAT

ROMINA LAURINO  
APODERADA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

-Confidencial-

11-2018-10874375-APN-DECBR#ANMAT  
MARCELA MAURINO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA  
página 2 de 23

2 / 23



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  $\beta$  y mejorar la función de la célula  $\beta$  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 ocho ensayos clínicos fase III aleatorizados, controlados, en 5.770 pacientes con diabetes tipo 2. De estos, 1.139 eran  $\geq 65$  años de los cuales 115 eran  $\geq 75$  años. Estos estudios incluyeron 3.525 pacientes tratados con dulaglutida, de los cuales 2.108 fueron tratados con TRULICITY® 1,5 mg semanal y 1.417 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  $\leq 6,5\%$  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		Cambio en glucosa plasmática en ayunas (GPA) (mmol/l)	Cambio en peso corporal (kg)
			$<7,0\%$ (%)	$\leq 6,5\%$ (%)		
<b>26 semanas</b>						
Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=269)	7,63	-0,78**	61,5 <sup>#</sup>	46,0 <sup>#</sup>	-1,61	-2,29
Dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana (n=270)	7,58	-0,71**	62,6 <sup>#</sup>	40,0 <sup>#</sup>	-1,46	-1,36 <sup>#</sup>
Metformina 1.500-2.000 mg/día (n=268)	7,60	-0,56	53,6	29,8	-1,34	-2,22
<b>52 semanas</b>						

CDS13DIC16  
v2.0 (14Aug17)\_ANMAT

ROMINA LAURINO  
APODERADA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

-Confidencial-

IF 2018-16874374-APN-DECBR#ANMAT

MARCELA MAURIÑO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

3 / 23

página 3 de 23

Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=269)	7,63	-0,70 <sup>††</sup>	60,0 <sup>#</sup>	42,3 <sup>##</sup>	-1,56 <sup>#</sup>	-1,93
Dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana (n=270)	7,58	-0,55 <sup>†</sup>	53,2	34,7	-1,00	-1,09 <sup>#</sup>
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

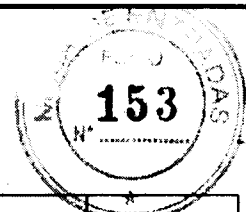
La tasa de hipoglucemia sintomática documentada con TRULICITY® 1,5 mg y 0,75 mg y con metformina fue 0,62, 0,15 y 0,09 episodios/paciente/año respectivamente. No se observaron casos de hipoglucemia grave.

#### 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		Cambio en glucosa plasmática en ayunas (GPA) (mmol/l)	Cambio en peso corporal (kg)
			<7,0%(%)	≤6,5%(%)		
<b>26 semanas</b>						
Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=304)	8,12	-1,22 <sup>††##</sup>	60,9 <sup>###</sup>	46,7 <sup>###</sup>	-2,38 <sup>###</sup>	-3,18 <sup>###</sup>
Dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana (n=302)	8,19	-1,01 <sup>††##</sup>	55,2 <sup>###</sup>	31,0 <sup>###</sup>	-1,97 <sup>###</sup>	-2,63 <sup>###</sup>
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
<b>52 semanas</b>						
Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=304)	8,12	-1,10 <sup>††</sup>	57,6 <sup>##</sup>	41,7 <sup>##</sup>	-2,38 <sup>##</sup>	-3,03 <sup>##</sup>



Dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana (n=302)	8,19	-0,87 <sup>††</sup>	48,8 <sup>**</sup>	29,0 <sup>**</sup>	-1,63 <sup>**</sup>	-2,60 <sup>**</sup>
Sitagliptina 100 mg una vez al día (n=315)	8,09	-0,39	33,0	19,2	-0,90	-1,53
<b>104 semanas</b>						
Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=304)	8,12	-0,99 <sup>††</sup>	54,3 <sup>**</sup>	39,1 <sup>**</sup>	-1,99 <sup>**</sup>	-2,88 <sup>**</sup>
Dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana (n=302)	8,19	-0,71 <sup>††</sup>	44,8 <sup>**</sup>	24,2 <sup>**</sup>	-1,39 <sup>**</sup>	-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 y 104

‡‡ 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

<sup>\*\*</sup> 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 % (%)		
<b>26 semanas</b>						
Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=299)	8,06	-1,42 <sup>‡</sup>	68,3	54,6	-1,93	-2,90 <sup>#</sup>
Liraglutida <sup>†</sup> 1,8 mg una vez al día (n=300)	8,05	-1,36	67,9	50,9	-1,90	-3,61

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

<sup>#</sup> p < 0,05 para el grupo de tratamiento con dulaglutida comparado con el de liraglutida

CDS13DIC16

v2.0 (14Aug17)\_ANMAT

-Confidencial-

IF-2018-16874375-APN-DECBR#ANMAT

MARCELA MAURINO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
pagina 5 de 23

ROMINA LAURINO  
APODERADA  
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. BUC. ARGENTINA



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

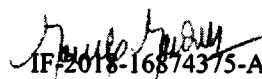
# p < 0,05, ## p < 0,001 grupo de tratamiento de dulaglutida comparado con el de insulina glargina.

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

CDS13DIC16  
v2.0 (14Aug17)\_ANMAT

  
ROMINA LAURINO  
APODERADA  
ELI LILLY INTERAMERICA S.R.L. SUC ARGENTINA

-Confidencial-

  
IF 2018-16874375-APN-DECBR#ANMAT  
MARCELA MAURINO  
COORDINADORA TÉCNICA  
ELI LILLY INTERAMERICA S.R.L. SUC ARGENTINA  
página 6 de 23



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 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		Cambio en glucosa plasmática en ayunas (GPA) (mmol/l)	Cambio en peso corporal (kg)
			<7,0% (%)	≤6,5% (%)		
<b>24 semanas</b>						
Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=239)	8,39	-1,38 <sup>††</sup>	55,3 <sup>††</sup>	40,0 <sup>**</sup>	-1,70 <sup>††</sup>	-0,91
Placebo (n=60)	8,39	-0,11	18,9	9,4	0,16	-0,24

<sup>††</sup> p < 0,001 para la superioridad de dulaglutida comparada con placebo, con control global de error tipo I

<sup>\*\*</sup> 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 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 6: 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	Cambio en glucosa plasmática en ayunas (GPA)	Cambio en peso corporal

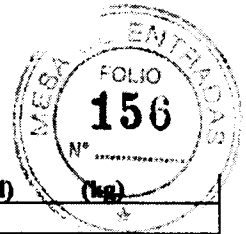
CDS13DIC16  
v2.0 (14Aug17)\_ANMAT

-Confidencial-

IF-2018-16874375-APN-DECBR#ANMAT

ROMINA LAURINO  
APODERADA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

MARCELA MAURINO  
Página 7 de 23  
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA



	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/l)	(kg)
<b>26 semanas</b>						
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
<b>52 semanas</b>						
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 7).

CDS13DIC16  
v2.0 (14Aug17)\_ANMAT

  
ROMINA LAURINO  
APODERADA  
ELI LILLY INTRAMERICA S.R.L. SUC. ARGENTINA

-Confidencial-

IF-2018-168-APN-DECBR#ANMAT

MARCELA MAURIÑO  
COORDINADORA TÉCNICA  
página 8 de 23 SUC. ARGENTINA

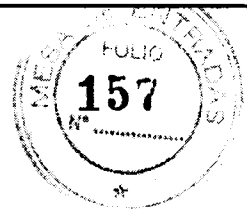


Tabla 7: Resultados de un estudio de 28 semanas de dulaglutida en comparación con placebo ambos en combinación con insulina glargina ajustada

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

<sup>††</sup> p < 0,001 para la superioridad de dulaglutida sobre placebo, error global Tipo I controlado

<sup>\*\*</sup> p < 0,001 grupo de tratamiento de dulaglutida comparado con placebo

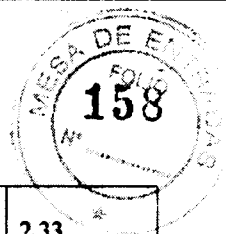
Las tasas de hipoglucemia sintomática documentada con TRULICITY® 1,5 mg más insulina glargina fueron 3,38 episodios/paciente/año, en comparación con placebo más insulina glargina que fueron 4,38 episodios/paciente/año. Un paciente notificó hipoglucemia grave con TRULICITY® 1,5 mg en combinación con insulina 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 8: 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		Cambio en glucosa plasmática en ayunas (GPA) (mmol/l)	Cambio en peso corporal (kg)
			<7,0% (%)	≤6,5% (%)		
<b>26 semanas</b>						
Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=295)	8,46	-1,64 <sup>††</sup>	67,6 <sup>†</sup>	48,0 <sup>†</sup>	-0,27 <sup>**</sup>	-0,87 <sup>**</sup>
Dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana (n=293)	8,40	-1,59 <sup>††</sup>	69,0 <sup>†</sup>	43,0	0,22 <sup>**</sup>	0,18 <sup>**</sup>



Insulina glargina <sup>+</sup> una vez al día (n=296)	8,53	-1,41	56,8	37,5	-1,58	2,33 *
<b>52 semanas</b>						
Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=295)	8,46	-1,48 <sup>††</sup>	58,5 <sup>#</sup>	36,7	0,08 <sup>**</sup>	-0,35 <sup>**</sup>
Dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana (n=293)	8,40	-1,42 <sup>††</sup>	56,3	34,7	0,41 <sup>**</sup>	0,86 <sup>**</sup>
Insulina glargina <sup>+</sup> 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

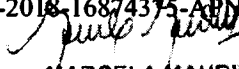
TRULICITY® 1,5 mg se asoció con una reducción del peso mantenida a lo largo de la duración de los estudios (desde valores basales al punto de evaluación final de -0,35kg a -2,90 kg). Los cambios en el peso corporal con TRULICITY® 0,75 mg oscilaron desde 0,86 kg a 2,63 kg. Se observó una reducción del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

CDS13DIC16  
v.2.0 (14Aug17)\_ANMAT

-Confidencial-

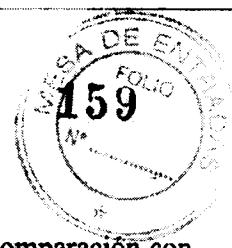
  
ROMINA LAURINO  
APODERADA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

IF-2018-16874375-APN-DECBR#ANMAT

  
MARCELA MAURIÑO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

10 / 23

página 10 de 23



### *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*

En un meta-análisis de estudios en 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]).

### 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.h/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

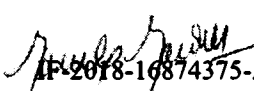
Se espera que dulaglutida se degrade en sus componentes, aminoácidos, por las vías generales del catabolismo de proteínas.

#### Eliminación

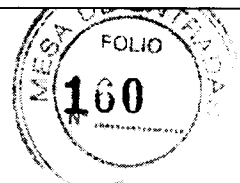
CDS13DIC16  
v2.0 (14Aug17)\_ANMAT

  
ROMINA LAURINO  
APODERADA  
EJ LULY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

-Confidencial-

  
AP-2018-16874375-APN-DECBR#ANMAT  
MARCELA MAURIÑO  
COORDINADORA TÉCNICA  
EJ LULY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA  
página 11 de 23

11 / 23



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 afectó de forma clínicamente relevante a las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de dulaglutida.

##### *Sexo y raza*

El sexo 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). En los ensayos clínicos, el perfil de seguridad de dulaglutida en pacientes con insuficiencia renal moderada fue similar al global de la población con diabetes mellitus tipo 2. Estos estudios no incluyeron pacientes con trastorno renal grave o en fase terminal de la enfermedad.

##### *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  $\geq$  de 7

CDS13DIC16  
v2.0 (14Aug17)\_ANMAT

  
ROMINA LAURINO  
APODERADA  
ELILLY INTERAMERICANO S.R.L. ARGENTINA

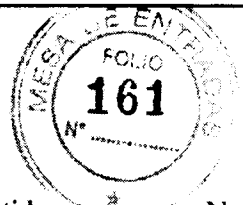
-Confidencial-

IF-2018-16874376-ANMAT-DECBR#ANMAT

  
MARCELA MAURIÑO  
COORDINADORA TÉCNICA  
ELILLY INTERAMERICANO S.R.L. ARGENTINA

12 / 23

página 12 de 23



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, como pacientes  $\geq 75$  años, se puede considerar 0,75 mg una vez a la semana como dosis inicial.

Cuando TRULICITY® se añade a una terapia previa con metformina y/o pioglitazona, se puede mantener la dosis actual de metformina y/o pioglitazona. Cuando se añade a una terapia previa 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. Este autocontrol puede ser necesario para ajustar la dosis de sulfonilurea o de insulina.

#### Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad (ver sección *Propiedades Farmacocinéticas*). Sin embargo, la experiencia clínica en pacientes  $\geq 75$  años es muy limitada (ver sección *Propiedades Farmacodinámicas*) y por ello en estos pacientes 0,75 mg una vez a la semana se puede considerar como dosis inicial.

#### Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave (índice de filtrado glomerular, *Glomerular Filtration Rate*, eGFR) [según la fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI*]  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o en casos de insuficiencia renal en fase terminal es muy limitada,

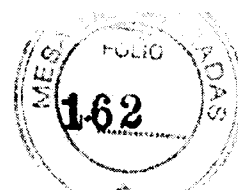
CDS13DIC16  
v2.0 (14Aug17)\_ANMAT

ROMINA LAURINO  
APODERADA  
EJ LILLY INTENACIONAL SUC ARGENTINA

-Confidencial-

IF 2018-16874-2018 APN-DECBR#ANMAT  
MARCELA MAURIÑO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
SUC ARGENTINA  
página 13 de 23

13 / 23



por ello no se recomienda TRULICITY® en esta población (ver sección *Propiedades Farmacocinéticas*).

#### 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, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN**

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

#### Instrucciones de uso

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 Cualitativa-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.

CDS13DIC16  
v2.0 (14Aug17)\_ANMAT

  
ROMINA LAURINO  
APODERADA  
ELI LILLY INTERAMÉRICA INC. S.R.L. ARGENTINA

-Confidencial-

IF 2018A 0874375-APN-DECBR#ANMAT  
MARCELA MAURINO  
COORDINADORA TÉCNICA  
ELI LILLY INTERAMÉRICA INC. S.R.L. ARGENTINA  
página 14 de 23

14 / 23



El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales. Esto se debe tener en cuenta en pacientes con insuficiencia renal debido a que estas reacciones adversas, es decir, náuseas, vómitos y/o diarrea, pueden causar deshidratación lo cual podría provocar un deterioro de la función renal. Dulaglutida no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluyendo gastroparesia grave y por tanto no se recomienda en estos pacientes.

#### Riesgo de tumores de células C tiroideas

La dulaglutida ocasiona en ratas macho y hembra un incremento en la incidencia de tumores de células C tiroideas (combinación de adenomas y carcinomas) relacionado con la dosis y dependiente de la duración del tratamiento después de la exposición a lo largo de la vida (ver sección *Datos preclínicos sobre seguridad*).

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

Fue reportado un caso de CMT en un paciente tratado con TRULICITY®. Este paciente tenía niveles de calcitonina pretratamiento de aproximadamente 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 síntomas de los tumores tiroideos (por ejemplo, una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera persistente).

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

#### Pancreatitis 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*).

#### Poblaciones no estudiadas

La experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva es limitada.

#### Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada dosis de 1,5 mg, por lo que se considera 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*).

### **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS**

La influencia de TRULICITY® sobre la capacidad para conducir o 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**

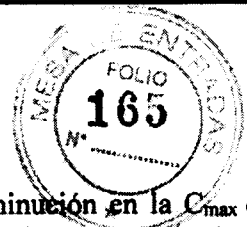
Dulaglutida retrasa el vaciado gástrico y puede afectar a los niveles de absorción de medicamentos administrados de forma concomitante por vía oral. Dulaglutida se debe utilizar con precaución en pacientes que están recibiendo medicamentos orales que requieran una absorción gastrointestinal rápida. Para algunas formulaciones de liberación prolongada, la exposición a este tipo de fármacos puede verse ligeramente aumentada debido a una mayor liberación como consecuencia de un periodo de tiempo prolongado en el estómago.

#### Paracetamol

CDS13DIC16  
v2.0 (14Aug17)\_ANMAT

**Confidencial**  
ROMINA LAURINO  
APODERADA  
EL LILLY INTERAMERICANA ING. SCS ARGENTINA

MF-2018-167406-APN-DECBR#ANMAT  
MARCELA MAURIÑO  
CD. DIRECCIÓN TÉCNICA  
pagina 16 de 23 ARGENTINA



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-∞) 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 (AUC<sub>T</sub>) 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<sub>INR</sub> 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<sub>max</sub> por sus siglas en inglés). El tiempo de respuesta de la razón normalizada internacional ( $t_{INR_{max}}$ ) 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

CDS13DIC16  
v2.0 (14Aug17)\_ANMAT

ROMINA LAURINO  
APODERADA  
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

-Confidencial-

IF-2018-16870374-APN-DECBR#ANMAT  
MARCELA MAURINO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
página 17 de 23

17 / 23



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<sub>T</sub> de metformina de hasta un 15% y un descenso de C<sub>max</sub> de hasta un 12% respectivamente, sin cambios en t<sub>max</sub>. 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.

#### 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, el AUC<sub>(0-t)</sub> y C<sub>max</sub> de sitagliptina descendieron en aproximadamente un 7,4% y un 23,1% respectivamente. El t<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> en aproximadamente un 38% y un 27% respectivamente, y la mediana de t<sub>max</sub> 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.

### **REACCIONES ADVERSAS**

#### **Resumen del perfil de seguridad**

En los ensayos 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.

#### **Tabla de reacciones adversas**

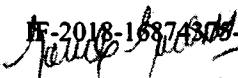
Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas basándose en la evaluación durante la duración completa de los ensayos clínicos en fase II y fase III, y en notificaciones pos comercialización y se listan en la Tabla 9 según los términos MedDRA seleccionados según el sistema de clasificación de órganos y en orden de incidencia decreciente (muy frecuentes:  $\geq 1/10$ ; frecuentes  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raras:  $\geq 1/10.000$  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.

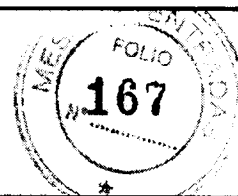
Tabla 9: Frecuencia de reacciones adversas con dulaglutida

CDS13DIC16  
v2.0 (14Aug17)\_ANMAT

  
ROMINA LAURINO  
APODERADA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC. S.A.C. ARGENTINA

-Confidencial-

EF-2018-16874308-APN-DECBR#ANMAT  
  
MARCELA MAURIÑO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC. S.A.C. ARGENTINA  
pagina 18 de 23



Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
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)		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, diarrea, vómitos†, dolor abdominal†	Disminución del apetito, dispepsia, estreñimiento, flatulencia, distensión abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, eructos		Pancreatitis aguda
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  $\leq$  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

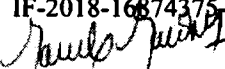
CDS13DIC16

v2.0 (14Aug17)\_ANMAT

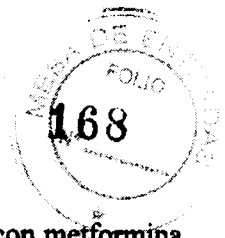
-Confidencial-

IF-2018-16874375-APN-DECBR#ANMAT

  
ROMINA LAURINO  
APODERADA  
BUENOS AIRES INTERAMERICANA, INC. ARGENTINA

  
MARCELA MAURIÑO  
página 19 de 23 TÉCNICA  
BUENOS AIRES INTERAMERICANA, INC. ARGENTINA

19 / 23



### *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.

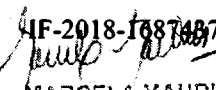
### *Enzimas pancreáticas*

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.

CDS13DIC16  
v2.0 (14Aug17)\_ANMAT

  
ROMINA LAURINO  
APODERADA  
SIL Lilly INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

-Confidencial-

IF-2018-16874875-APN-DECBR#ANMAT  
  
MARCELA MAURIÑO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
SIL Lilly INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA  
página 20 de 23



#### ***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  $\geq 15$  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.

CDS13DIC16  
v2.0 (14Aug17)\_ANMAT

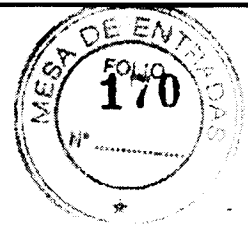
-Confidencial-

  
ROMINA LAURINO  
APODERADA  
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. BUC. ARGENTINA

IF 2018-16870375-APN-DECBR#ANMAT

MARCELA MAURINO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
ARGENTINA  
página 21 de 23

21 / 23



## **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**

Conservar en refrigeración (2°C a 8°C). No congelar. Protéjase de la luz. No use el inyector (dispositivo) si ha sido congelado, si aparecen partículas o si la solución está turbia y/o tiene color.

TRULICITY® puede conservarse fuera de refrigeración hasta un máximo de 14 días a temperatura no mayor a 30°C y protegido de la luz y del calor directo.

Cada inyector (dispositivo) dispensa una sola dosis de 0,75 mg o 1,5 mg. Descarte el inyector (dispositivo) luego de ser utilizado.

Las instrucciones para usar el inyector (dispositivo) están incluidas en el Manual del Usuario que acompaña al producto y deben seguirse cuidadosamente.

**MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

## **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° 58.508. 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: \_\_/\_\_/\_\_.

**\*Para la fuente alternativa se colocará: Industria Alemana.**

CDS13DIC16  
v2.0 (14Aug17)\_ANMAT

  
ROMINA LAURINO  
APODERADA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

-Confidencial-

AF 2018-16874375-APN-DECBR#ANMAT  
MARCELA MAURINO  
COORDINADORA TÉCNICA  
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA  
página 22 de 23

22 / 23





**\*\* Para la fuente alternativa se colocará el siguiente texto:**

**Fabricado por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG. 88212 Ravensburg – Alemania.**

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

**Argentina: Venta bajo receta. Industria Alemana. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.508. 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:   /  /  .**

  
ROMINA LAURINO  
APODERADA  
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

  
MARCELA MAURIÑO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

CDS13DIC16  
v2.0 (14Aug17)\_ANMAT

-Confidencial-

IF-2018-16874375-APN-DECBR#ANMAT

23 / 23

página 23 de 23



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-16874375-APN-DECBR#ANMAT

**CIUDAD DE BUENOS AIRES**  
**Martes 17 de Abril de 2018**

**Referencia:** proyecto de prospecto trulicity 1628-17-9

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.04.17 13:39:55 -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  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.04.17 13:40:05 -03'00'