

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Trulicity 0,75 mg solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 0,75 mg de dulaglutido* numa solução de 0,5 ml

*Produzida em células CHO através da tecnologia do ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injeção).

Solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Trulicity é indicado para melhorar o controlo glicémico em adultos com diabetes mellitus tipo 2:

Em monoterapia

Quando a dieta e o exercício físico não são, só por si, suficientes para atingir um controlo glicémico adequado em doentes em que a metformina está contraindicada ou é considerada inadequada por intolerância.

Terapêutica combinada

Em combinação com outros medicamentos anti-hiperglicemiantes, incluindo insulina, quando estes, juntamente com dieta e exercício, não proporcionam um controlo glicémico adequado (ver na secção 5.1 a evidência clínica disponível relativamente às diferentes associações terapêuticas.)

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Monoterapia

A dose recomendada é de 0,75 mg uma vez por semana.

Terapêutica combinada

A dose recomendada é de 1,5 mg uma vez por semana.

Para populações potencialmente vulneráveis, como, por exemplo doentes com idade ≥ 75 anos, pode considerar-se uma dose inicial de 0,75 mg.

Quando Trulicity é adicionado à terapêutica em curso com metformina e/ou pioglitazona, as doses de metformina e/ou pioglitazona podem manter-se. Quando é adicionado à terapêutica em curso com uma

sulfonilureia ou insulina prandial, pode considerar-se uma redução da dose da sulfonilureia ou da insulina para diminuir o risco de hipoglicemia (ver secções 4.4 e 4.8).

A utilização de Trulicity não requer automonitorização da glicemia. A automonitorização pode ser necessária para ajustar a dose da sulfonilureia ou da insulina prandial.

Doentes idosos (> 65 anos de idade)

Não é necessário um ajuste da dose com base na idade (ver secção 5.2). No entanto, a experiência terapêutica com doentes com idade ≥ 75 anos é muito limitada (ver secção 5.1) e, nestes doentes, pode considerar-se uma dose inicial de 0,75 mg por semana.

Doentes com compromisso renal

Não é necessário um ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeira ou moderada. A experiência com doentes com compromisso renal grave (TFGe por CKD-EPI < 30 ml/min/1,73 m²) ou em doentes com doença renal em fase terminal é muito limitada, pelo que não se recomenda a utilização de Trulicity nesta população (ver secção 5.2).

Doentes com compromisso hepático

Não é necessário um ajuste da dose em doentes com compromisso hepático.

População pediátrica

A segurança e eficácia do dulaglutido em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não está disponível evidência nesta população.

Modo de administração

Trulicity deve ser administrado por injeção subcutânea no abdómen, na coxa ou no braço. Não deve ser administrado por injeção intravenosa ou intramuscular.

A dose pode ser administrada a qualquer hora do dia, independentemente das refeições.

Se saltar uma dose, deverá administrá-la o mais rapidamente possível, se faltarem, pelo menos, três dias (72 horas) até à administração da dose seguinte. Se faltarem menos de três dias (72 horas) até à administração da dose seguinte, a dose em falta deve ser omitida, e a dose seguinte administrada no dia previsto. Em qualquer dos casos, os doentes podem retomar o esquema habitual de uma injeção por semana.

Se necessário, o dia da administração semanal pode ser alterado, desde que tenham passado três dias ou mais (72 horas) desde a última dose.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O dulaglutido não deve ser utilizado em doentes com diabetes mellitus tipo 1 ou no tratamento da cetoacidose diabética.

A utilização de agonistas do recetor de GLP-1 pode estar associada a reações adversas gastrointestinais. Este facto deve ser considerado aquando do tratamento de doentes com compromisso da função renal, uma vez que estes acontecimentos (i.e. náuseas, vómitos e/ou diarreia) podem causar desidratação, que por sua vez pode agravar a deterioração da função renal. O dulaglutido não foi estudado em doentes com doença gastrointestinal grave, incluindo gastroparesia grave, pelo que não se recomenda a sua utilização nestes doentes.

Pancreatite aguda

A utilização de agonistas do recetor de GLP-1 pode estar associada ao risco de desenvolver pancreatite aguda. Em ensaios clínicos, foram notificados casos de pancreatite aguda associados ao dulaglutido (ver secção 4.8). Os doentes devem ser informados dos sintomas característicos de pancreatite aguda. Se se suspeitar da presença de pancreatite, deve suspender-se o tratamento com dulaglutido. Se se confirmar a pancreatite, o tratamento com dulaglutido não deverá ser reiniciado. Na ausência de outros sinais e sintomas de pancreatite aguda, a elevação das enzimas pancreáticas, só por si, não é preditiva de pancreatite aguda (ver secção 4.8).

Hipoglicemia

Os doentes tratados com dulaglutido em combinação com uma sulfonilureia ou insulina podem ter um risco acrescido de hipoglicemia. O risco de hipoglicemia pode ser atenuado com uma redução da dose da sulfonilureia ou insulina (ver secções 4.2 e 4.8).

Populações não estudadas

A experiência em doentes com insuficiência cardíaca congestiva é limitada.

Conteúdo de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por cada dose de 1,5 mg, i.e. essencialmente considerado “livre de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O dulaglutido torna o esvaziamento gástrico mais lento e, por isso, pode afetar a taxa de absorção de outros medicamentos orais administrados concomitantemente. O dulaglutido deve ser utilizada com precaução em doentes tratados com medicamentos orais que careçam de uma rápida absorção gastrointestinal. Em algumas formulações de libertação prolongada, o aumento da libertação devido a um período maior de estase gástrica pode aumentar ligeiramente a exposição ao fármaco.

Paracetamol

Após uma primeira dose de 1 e 3 mg de dulaglutido, a C_{max} do paracetamol diminuiu, respetivamente, 36% e 50%, e a mediana da t_{max} foi mais tardia (3 e 4 horas, respetivamente). Após a administração concomitante com até 3 mg de dulaglutido em estado estacionário, não se observaram diferenças estatisticamente significativas na $AUC_{(0-12)}$, C_{max} ou t_{max} do paracetamol. Não é necessário ajustar a dose de paracetamol, quando administrado concomitantemente com dulaglutido.

Atorvastatina

A administração concomitante de dulaglutido e atorvastatina diminuiu a C_{max} e a $AUC_{(0-\infty)}$ até 70% e 21%, respetivamente, da atorvastatina e do seu principal metabolito, a *o*-hidroxiatorvastatina. A $t_{1/2}$ média da atorvastatina e da *o*-hidroxiatorvastatina aumentou, respetivamente, 17% e 41%, após a administração de dulaglutido. Estes resultados não são clinicamente relevantes. Não é necessário ajustar a dose de atorvastatina, quando administrada concomitantemente com dulaglutido.

Digoxina

Após a administração concomitante de digoxina em estado estacionário com 2 doses consecutivas de dulaglutido, a exposição total (AUC_T) e t_{max} da digoxina mantiveram-se inalteradas; a C_{max} diminuiu até 22%. Não é expectável que esta alteração tenha consequências clínicas. Não é necessário ajustar a dose de digoxina, quando administrada concomitantemente com dulaglutido.

Anti-hipertensores

A administração concomitante de doses múltiplas de dulaglutido com lisinopril em estado estacionário não provocou alterações clinicamente relevantes da AUC ou C_{max} de lisinopril. Observou-se um retardamento estatisticamente significativo da t_{max} de lisinopril de cerca de 1 hora nos Dias 3 e 24 do estudo. Com a administração concomitante de uma única dose de dulaglutido e metoprolol, a AUC e C_{max} de metoprolol aumentaram 19% e 32%, respetivamente. Embora a t_{max} de metoprolol tenha sido retardada em cerca de 1 hora, esta alteração não foi estatisticamente significativa. Estas alterações não

foram clinicamente relevantes, pelo que não é necessário ajustar a dose de lisinopril ou metoprolol, quando administrados concomitantemente com dulaglutido.

Varfarina

Após a administração concomitante de dulaglutido, a exposição à varfarina-S e -R e a C_{\max} da varfarina-R não foram afetadas, e a C_{\max} da varfarina-S diminuiu em 22%. A AUC_{INR} aumentou 2%, sendo improvável que este aumento seja clinicamente significativo, e não se verificou qualquer efeito sobre a resposta máxima do rácio internacional normalizado (INR_{\max}). O tempo de resposta do rácio internacional normalizado ($t_{\text{INR}_{\max}}$) foi retardado em 6 horas, em linha com o retardamento observado na t_{\max} de cerca de 4 e 6 horas na varfarina-S e -R, respetivamente. Estas alterações não são clinicamente relevantes. Não é necessário ajustar a dose de varfarina, quando administrada concomitantemente com dulaglutido.

Contracetivos orais

A administração concomitante de dulaglutido com um contracetivo oral (norgestimato 0,18 mg/etinilestradiol 0,025 mg) não afetou a exposição total à norelgestromina ou ao etinilestradiol. Observaram-se reduções estatisticamente significativas da C_{\max} de 26% e 13% e retardamentos da t_{\max} de 2 e 0,30 horas, da norelgestromina e do etinilestradiol, respetivamente. Estas observações não são clinicamente relevantes. Não é necessário ajustar a dose dos contracetivos orais, quando administrados concomitantemente com dulaglutido.

Metformina

Após a administração concomitante de múltiplas doses de dulaglutido com metformina em estado estacionário (fórmula de libertação imediata [IR]), a AUC_{τ} da metformina aumentou até 15% e a C_{\max} diminuiu até 12%, sem alterações na t_{\max} . Estas alterações são consistentes com a lentificação do esvaziamento gástrico com dulaglutido e encontram-se dentro dos limites de variabilidade farmacocinética da metformina, não sendo, por isso, clinicamente relevantes. Não se recomenda qualquer ajuste da dose de metformina IR quando administrada concomitantemente com dulaglutido.

Sitagliptina

A exposição à sitagliptina não foi afetada pela administração concomitante com uma única dose de dulaglutido. Após a administração concomitante com 2 doses consecutivas de dulaglutido, a $AUC_{(0-\tau)}$ e a C_{\max} da sitagliptina diminuíram cerca de 7,4% e 23,1%, respetivamente. A t_{\max} da sitagliptina aumentou aproximadamente 0,5 horas após a administração concomitante com dulaglutido em comparação com a administração de sitagliptina apenas.

A sitagliptina pode originar uma inibição de até 80% da DPP-4 ao longo de um período de 24 horas. A administração concomitante de dulaglutido com sitagliptina aumentou a exposição e a C_{\max} do dulaglutido em cerca de 38% e 27%, respetivamente, e a mediana da t_{\max} em cerca de 24 horas. O dulaglutido tem, por isso, um elevado grau de proteção contra a inativação da DPP-4 (ver secção 5.1). O aumento da exposição pode potenciar os efeitos do dulaglutido sobre os níveis glicémicos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados ou existe apenas uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de dulaglutido em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Por isso, não se recomenda a utilização de dulaglutido durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o dulaglutido é excretado no leite materno. Não pode excluir-se a existência de risco para recém-nascidos/lactentes. O dulaglutido não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Desconhece-se o efeito do dulaglutido sobre a fertilidade em humanos. Nos ratos, não houve um efeito direto sobre o acasalamento ou a fertilidade após o tratamento com dulaglutido (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Trulicity não tem qualquer influência conhecida ou tem uma influência negligenciável sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Quando é utilizado em combinação com uma sulfonilureia ou insulina prandial, os doentes devem ser aconselhados a tomar precauções para evitarem episódios hipoglicémicos enquanto estão a conduzir ou a utilizar máquinas (ver secção 4.4).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Nos ensaios clínicos de fase II e III realizados, foram expostos ao dulaglutido, em monoterapia ou em combinação com outros medicamentos anti-hiperglicemiantes, 4.006 doentes. As reações adversas notificadas com maior frequência nos ensaios clínicos foram de foro gastrointestinal, incluindo náuseas, vômitos e diarreia. Em geral, estas reações foram de intensidade ligeira ou moderada e de natureza transitória.

Lista de reações adversas

Foram identificadas as seguintes reações adversas com base na avaliação feita ao longo de todo o seguimento dos ensaios clínicos de fase II e fase III, apresentadas na Tabela 1 por classes de sistemas de órgãos, termo MedDRA preferencial e por ordem decrescente de incidência (muito frequentes: $\geq 1/10$; frequentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; pouco frequentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muito raras: $< 1/10.000$ ou desconhecidas: não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1: Frequência das reações adversas do dulaglutido

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipoglicemia* (quando utilizado em combinação com insulina prandial, metformina [†] ou metformina e glimepirida)	Hipoglicemia* (quando utilizado em monoterapia ou em combinação com metformina e pioglitazona)		
Doenças gastrointestinais	Náuseas, diarreia, vômitos [†] , dor abdominal [†]	Redução do apetite, dispepsia, obstipação, flatulência, distensão abdominal, doença de refluxo gastro-esofágico, eructação		Pancreatite aguda
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga	Reações no local de injeção	
Exames complementares de diagnóstico		Taquicardia sinusal, bloqueio atrioventricular (AV) de primeiro grau		

* Hipoglicemia sintomática documentada e com glicemia $\leq 3,9$ mmol/l

† Apenas com a dose de 1,5 mg de dulaglutido. Com a dose de 0,75 mg de dulaglutido, a incidência destas reações adversas correspondeu à categoria seguinte de menor incidência (frequentes)

Descrição de reações adversas

Hipoglicemia

Quando o dulaglutido 0,75 mg ou 1,5 mg foi utilizado em monoterapia ou em terapêutica combinada só com metformina ou com metformina e pioglitazona, as incidências de hipoglicemia sintomática documentada, foram de 5,9% a 10,9% e as taxas de 0,14 a 0,62 episódios/doente/ano, não tendo sido notificados episódios de hipoglicemia grave.

As incidências de hipoglicemia sintomática documentada, quando se adicionou respetivamente 0,75 mg e 1,5 mg de dulaglutido a uma sulfonilureia (mais metformina) foram de 39,0% e 40,3% e as taxas foram de 1,67 e 1,67 episódios/doente/ano, respetivamente. A incidência de episódios de hipoglicemia grave foi 0% e 0,7% e as taxas de 0,00 e 0,01 episódios/doente/ano, respetivamente para a dose de 0,75 mg e de 1,5 mg.

As incidências quando se adicionou, respetivamente, 0,75 mg e 1,5 mg de dulaglutido a insulina prandial foram de 85,3% e 80,0% e as taxas foram de 35,66 e 31,06 episódios/doente/ano. A incidência de episódios de hipoglicemia grave foi de 2,4% e 3,4% e as taxas foram de 0,05 e 0,06 episódios/doente/ano, respetivamente.

Reações adversas gastrointestinais

A notificação cumulativa de acontecimentos gastrointestinais, ao longo de um período de até 104 semanas com dulaglutido 0,75 mg e 1,5 mg, respetivamente, incluiu náuseas (12,9% e 21,2%), diarreia (10,7% e 13,7%) e vômitos (6,9% e 11,5%). Foram geralmente de gravidade ligeira ou moderada e notificados sobretudo durante as duas primeiras de tratamento, tendo diminuído rapidamente nas quatro semanas seguintes. A partir daí, as taxas mantiveram-se relativamente constantes.

Em estudos de farmacologia clínica realizados com doentes com diabetes mellitus tipo 2 até 6 semanas, a maioria dos acontecimentos gastrointestinais foi notificada durante os primeiros 2 a 3 dias após a dose inicial, tendo diminuído com as doses subsequentes.

Pancreatite aguda

A incidência de pancreatite aguda em ensaios clínicos de Fase II e III foi de 0,07% para o dulaglutido em comparação com 0,14% para o placebo e 0,19% para os comparadores com ou sem terapêutica antidiabética adicional.

Enzimas pancreáticas

O dulaglutido está associada a uma elevação média, em relação aos valores iniciais das enzimas pancreáticas (lipase e/ou amilase pancreáticas) de 11% a 21% (ver secção 4.4). Na ausência de outros sinais e sintomas de pancreatite aguda, a elevação das enzimas pancreáticas, só por si, não é preditiva de pancreatite aguda.

Aumento da frequência cardíaca

Foram observados com dulaglutido 0,75 mg e 1,5 mg, respetivamente, pequenos aumentos médios da frequência cardíaca de 2 a 4 batimentos por minuto (bpm) e uma incidência de 1,3% e 1,4% de taquicardia sinusal com um aumento concomitante em relação aos valores iniciais ≥ 15 bpm.

Bloqueio AV de primeiro grau/Prolongamento do intervalo PR

Foram observados com dulaglutido 0,75 mg e 1,5 mg, respetivamente, pequenos aumentos médios, relativamente aos valores iniciais, do intervalo PR em 2 a 3 ms, bem como uma incidência de 1,5% e 2,4% de bloqueio AV de primeiro grau.

Imunogenicidade

Em ensaios clínicos, o tratamento com dulaglutido esteve associado a uma incidência de 1,6% de anticorpos antifármaco emergentes com o tratamento, indicando que na molécula de dulaglutido, as modificações estruturais introduzidas no GLP-1 e na IgG4, a par de uma elevada homogeneidade com o GLP-1 e a IgG4 endógenos, minimiza o risco de uma resposta imunológica ao dulaglutido. Globalmente, os doentes com anticorpos antidulaglutido tiveram títulos baixos e, embora o número de doentes que desenvolveram anticorpos antidulaglutido tenha sido reduzido, foi feita a análise dos dados de fase III, que não revelou um efeito claro dos anticorpos antidulaglutido na variação da HbA1c.

Hipersensibilidade

Nos ensaios clínicos de fase II e fase III, foram notificados acontecimentos de hipersensibilidade sistémica (por exemplo, urticária, edema) por 0,5% dos doentes tratados com dulaglutido. Nenhum dos doentes com hipersensibilidade sistémica tinha desenvolvido anticorpos antidulaglutido.

Reações no local da injeção

Foram notificados acontecimentos adversos no local da injeção em 1,9% dos doentes tratados com dulaglutido. Foram notificados acontecimentos adversos no local da injeção de mediação potencialmente imunológica (por exemplo, exantema, eritema) em 0,7% dos doentes, geralmente de intensidade ligeira.

Interrupção do tratamento devido a um acontecimento adverso

Em ensaios clínicos com a duração de 26 semanas, a incidência de interrupção do tratamento devido a acontecimentos adversos com dulaglutido foi de 2,6% (0,75 mg) e 6,1% (1,5 mg) *versus* 3,7% para o placebo. Ao longo de toda a duração do seguimento dos ensaios clínicos (até 104 semanas), a incidência da interrupção do tratamento devido a acontecimentos adversos foi de 5,1% (0,75 mg) e 8,4% (1,5 mg) com dulaglutido. As reações adversas que mais frequentemente conduziram à interrupção do tratamento com 0,75 mg e 1,5 mg de dulaglutido, respetivamente, foram náuseas (1,0% e 1,9%), diarreia (0,5% e 0,6%) e vómitos (0,4% e 0,6%), tendo sido geralmente notificadas nas primeiras 4 a 6 semanas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Em estudos clínicos, os efeitos da sobredosagem com dulaglutido incluíram perturbações gastrointestinais e hipoglicemia. Em caso de sobredosagem, devem tomar-se as medidas de suporte apropriadas tendo em conta os sinais e sintomas clínicos do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: {ainda não atribuído}, Código ATC: {ainda não atribuído}.

Mecanismo de ação

O dulaglutido é um agonista do recetor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), de ação prolongada. A molécula é formada por duas cadeias idênticas ligadas por dissulfeto, cada uma das quais contém uma sequência de análogo do GLP-1 humano modificado, ligado de forma covalente, por um pequeno elo peptídico, a um fragmento da cadeia pesada (Fc) de imunoglobulina G4 (IgG4) humana modificada. A porção da molécula de dulaglutido constituída pelo análogo de GLP-1 tem homologia de cerca de 90% com o GLP-1 humano endógeno (7-37). O GLP-1 endógeno tem uma semivida de 1,5 a 2 minutos devido à degradação pela DPP-4 e é eliminado por via renal. Em contraste

com o GLP-1 endógeno, o dulaglutido é resistente à degradação pela DPP-4 e tem uma dimensão grande, que lentifica a absorção e reduz a eliminação renal. Estes aspetos de desenho da molécula conferem ao dulaglutido uma formulação solúvel e uma semivida prolongada de 4,7 dias, tornando-a assim adequada para administração subcutânea uma vez por semana. Além disso, a molécula do dulaglutido foi concebida de forma a impedir a resposta imunológica dependente do recetor Fcγ e reduzir o seu potencial imunogénico .

O dulaglutido replica as várias ações antihiperlipidémicas do GLP-1. Na presença de concentrações glicémicas elevadas, o dulaglutido aumenta o AMP cíclico intracelular (cAMP) nas células beta pancreáticas, originando uma libertação de insulina. O dulaglutido também suprime a secreção de glucagon que, como se sabe, é inadequadamente elevada nos doentes com diabetes tipo 2. As concentrações mais baixas de glucagon implicam uma diminuição da produção hepática de glucose. O dulaglutido também lentifica o esvaziamento gástrico.

Efeitos farmacodinâmicos

O dulaglutido melhora o controlo glicémico através de uma diminuição sustentada da glicemia em jejum, pré-prandiais e pós-prandiais em doentes com diabetes tipo 2 desde a primeira administração de dulaglutido, sendo estes efeitos sustentados ao longo da semana que decorre entre a administração de duas doses.

Um estudo farmacodinâmico com dulaglutido em doentes com diabetes tipo 2 demonstrou um efeito de reposição da primeira fase de secreção de insulina, atingindo um nível superior aos níveis observados em indivíduos saudáveis tratados com placebo, e melhorou a segunda fase de secreção de insulina em resposta a um bólus intravenoso de glucose. No mesmo estudo, uma única dose de 1,5 mg de dulaglutido pareceu aumentar a secreção máxima de insulina pelas células β e melhorar a função destas células em doentes com diabetes mellitus tipo 2 em comparação com o placebo.

Em linha com o seu perfil farmacocinético, o dulaglutido tem um perfil farmacodinâmico adequado à administração uma vez por semana (ver secção 5.2).

Eficácia e segurança clínicas

Controlo glicémico

A segurança e eficácia do dulaglutido foram avaliadas em seis ensaios clínicos de fase III, aleatorizados e controlados, em que participaram 5.171 doentes com diabetes tipo 2. Destes, 958 tinham ≥ 65 anos de idade e, entre eles, 93 tinham ≥ 75 anos. Estes ensaios clínicos incluíram 3.136 doentes tratados com dulaglutido, dos quais 1.719 foram tratados com Trulicity 1,5 mg uma vez por semana e 1.417 com Trulicity 0,75 mg uma vez por semana. Em todos os ensaios clínicos, o dulaglutido causou melhorias clinicamente significativas do controlo glicémico, avaliado através da hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c).

Monoterapia

O dulaglutido foi estudada num ensaio clínico de monoterapia controlado por comparador ativo, de 52 semanas de seguimento, em comparação com metformina. Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg foi superior à metformina (1500-2000 mg/dia) na redução da HbA1c e a proporção de doentes que atingiu os objetivos de HbA1c < 7% e ≤ 6,5% foi significativamente superior com Trulicity 1,5 mg e Trulicity 0,75, em comparação com a metformina, às 26 semanas de seguimento.

Quadro 2: Resultados de um ensaio clínico de monoterapia controlado por comparador ativo, de 52 semanas de seguimento, com duas doses de dulaglutido em comparação com metformina

	HbA1c inicial	Varição média da HbA1c	Doentes com objetivo da HbA1c		Varição da Gj	Varição do peso corporal
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/l)	(kg)
26 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=269)	7,63	-0,78 ^{††}	61,5 [#]	46,0 ^{##}	-1,61	-2,29
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=270)	7,58	-0,71 ^{††}	62,6 [#]	40,0 [#]	-1,46	-1,36 [#]
Metformina 1500-2000 mg/dia (n=268)	7,60	-0,56	53,6	29,8	-1,34	-2,22
52 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=269)	7,63	-0,70 ^{††}	60,0 [#]	42,3 ^{##}	-1,56 [#]	-1,93
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=270)	7,58	-0,55 [†]	53,2	34,7	-1,00	-1,09 [#]
Metformina 1500-2000 mg/dia (n=268)	7,60	-0,51	48,3	28,3	-1,15	-2,20

† valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,025, para a não-inferioridade;

†† valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,025, para a superioridade do dulaglutido versus metformina, avaliada apenas pela HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 grupo de tratamento com dulaglutido em comparação com metformina

Gj = Glicemia de jejum

As taxas de hipoglicemia sintomática documentada com Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg e com metformina foram de 0,62, 0,15 e 0,09 episódios/doente/ano, respetivamente. Não foram observados casos de hipoglicemia grave.

Terapêutica combinada com metformina

A segurança e eficácia do dulaglutido foram estudadas num ensaio clínico controlado por placebo e por comparador ativo (sitagliptina 100 mg por dia) de 104 semanas de seguimento, todos em combinação com metformina. O tratamento com Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg originou uma redução superior da HbA1c em comparação com a sitagliptina às 52 semanas de seguimento, a par da proporção significativamente superior de doentes que atingiram os objetivos da HbA1c de < 7,0% e ≤ 6,5%. Estes efeitos mantiveram-se até ao final do ensaio clínico (104 semanas).

Quadro 3: Resultados de um ensaio clínico controlado por placebo e por comparador ativo, de 104 semanas de seguimento, com duas doses de dulaglutido em comparação com sitagliptina

	HbA1c inicial (%)	Varição média da HbA1c (%)	Doentes com objetivo da HbA1c		Varição da Gj (mmol/l)	Varição do peso corporal (kg)
			<7,0%(%)	≤6,5%(%)		
26 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=304)	8,12	-1,22 ^{††,##}	60,9 ^{**}	46,7 ^{**}	-2,38 ^{**}	-3,18 ^{**}
Dulaglutido 0.75 mg uma vez por 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 uma vez por dia (n=315)	8,09	-0,61	37,8	21,8	-0,97	-1,46
52 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=304)	8,12	-1,10 ^{††}	57,6 ^{##}	41,7 ^{##}	-2,38 ^{##}	-3,03 ^{##}
Dulaglutido 0.75 mg uma vez por semana (n=302)	8,19	-0,87 ^{††}	48,8 ^{##}	29,0 ^{##}	-1,63 ^{##}	-2,60 ^{##}
Sitagliptina 100 mg mg uma vez por dia (n=315)	8,09	-0,39	33,0	19,2	-0,90	-1,53
104 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=304)	8,12	-0,99 ^{††}	54,3 ^{##}	39,1 ^{##}	-1,99 ^{##}	-2,88 ^{##}
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=302)	8,19	-0,71 ^{††}	44,8 ^{##}	24,2 ^{##}	-1,39 ^{##}	-2,39
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia (n=315)	8,09	-0,32	31,1	14,1	-0,47	-1,75

†† valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,025, para a superioridade do dulaglutido *versus* sitagliptina, avaliada apenas pela HbA1c, nas semanas 52 e 104

valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,001, para a superioridade do dulaglutido *versus* placebo, avaliada apenas pela HbA1c

** p < 0,001 grupo de tratamento com dulaglutido em comparação com placebo

p < 0,001 grupo de tratamento com dulaglutido em comparação com sitagliptina

Gj = Glicemia de jejum

As taxas de hipoglicemia sintomática documentada com Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg e com sitagliptina foram de 0,19, 0,18 e 0,17 episódios/doente/ano, respetivamente. Não foram observados casos de hipoglicemia grave com dulaglutido.

A segurança e eficácia do dulaglutido também foram estudadas num ensaio clínico controlado por comparador ativo (liraglutido 1,8 mg por dia), de 26 semanas de seguimento, ambos em combinação com metformina. O tratamento com Trulicity 1,5 mg originou uma redução semelhante da HbA1c, e a proporção de doentes que atingiu o objetivo da HbA1c de <7,0% e ≤ 6,5% também foi semelhante, em comparação com o liraglutido.

Quadro 4: Resultados de um ensaio clínico controlado por comparador ativo, de 26 semanas de seguimento, com uma dose de dulaglutido em comparação com liraglutido

	HbA1c inicial	Varição média da HbA1c	Doentes com objetivo da HbA1c		Varição da Gj	Varição do peso corporal
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/l)	(kg)
26 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=299)	8,06	-1,42 [‡]	68,3	54,6	-1,93	-2,90 [#]
Liraglutido ⁺ 1,8 mg/dia (n=300)	8,05	-1,36	67,9	50,9	-1,90	-3,61

[‡] valor de p unilateral p < 0,001, para a não-inferioridade do dulaglutido *versus* liraglutido, avaliada apenas pela HbA1c

[#] p < 0,05 grupo de tratamento com dulaglutido *versus* liraglutido

⁺ Os doentes aleatorizados para o liraglutido iniciaram o tratamento com uma dose de 0,6 mg/dia. Após a Semana 1 a dose foi titulada para 1,2 mg/dia e na Semana 2 para 1,8 mg/dia.

Gj = Glicemia de jejum

As taxas de hipoglicemia sintomática documentada com Trulicity 1,5 mg foram de 0,12 episódios/doente/ano e com liraglutido foram de 0,29 episódios/doente/ano. Não foram observados casos de hipoglicemia grave.

Terapêutica combinada com metformina e sulfonilureia

Num ensaio clínico controlado por comparador ativo de 78 semanas de seguimento, o dulaglutido foi comparada com a insulina glargina, ambos em associação à metformina e a uma sulfonilureia. Às 52 semanas, Trulicity 1,5 mg demonstrou ser superior à insulina glargina na redução da HbA1c, mantendo essa superioridade às 78 semanas; enquanto que a redução da HbA1c com Trulicity 0,75 mg foi não-inferior à observada com a insulina glargina. Com Trulicity 1,5 mg, em comparação com a insulina glargina, a proporção de doentes que atingiram o objetivo da HbA1c de < 7,0% ou ≤ 6,5% foi significativamente superior, às 52 e 78 semanas.

Quadro 5: Resultados de um ensaio clínico controlado por comparador ativo, de 78 semanas de seguimento, com duas doses de dulaglutido em comparação com insulina glargina

	HbA1c inicial	Variação média da HbA1c	Doentes com objetivo da HbA1c		Variação da Gj	Variação do peso corporal
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/l)	(kg)
52 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=273)	8,18	-1,08 ^{††}	53,2 ^{##}	27,0 ^{##}	-1,50	-1,87 ^{##}
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=272)	8,13	-0,76 [†]	37,1	22,5 [#]	-0,87 ^{##}	-1,33 ^{##}
Insulina glargina ⁺ uma vez por dia (n=262)	8,10	-0,63	30,9	13,5	-1,76	1,44
78 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=273)	8,18	-0,90 ^{††}	49,0 ^{##}	28,1 ^{##}	-1,10 [#]	-1,96 ^{##}
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=272)	8,13	-0,62 [†]	34,1	22,1	-0,58 ^{##}	-1,54 ^{##}
Insulina glargina ⁺ uma vez por dia (n=262)	8,10	-0,59	30,5	16,6	-1,58	1,28

† valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,025, para a não-inferioridade;

†† valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,025, para a superioridade do dulaglutido *versus* insulina glargina, avaliada apenas pela HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 grupo de tratamento com dulaglutido em comparação com insulina glargina

+ As doses de insulina glargina foram ajustadas utilizando um algoritmo com um objetivo da glicemia em jejum de < 5,6 mmol/l

Gj = Glicemia de jejum

As taxas de hipoglicemia sintomática documentada com Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg e insulina glargina foram de 1,67, 1,67 e 3,02 episódios/doente/ano, respetivamente. Observaram-se dois casos de hipoglicemia grave com Trulicity 1,5 mg e dois de hipoglicemia grave com insulina glargina.

Terapêutica combinada com metformina e pioglitazona

Num ensaio clínico controlado por placebo e por comparador ativo (exenatido duas vezes por dia), ambos em combinação com metformina e pioglitazona, Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg demonstrou superioridade na redução da HbA1c em comparação com o placebo e com o exenatido, a par de uma proporção significativamente superior de doentes que atingiram os objetivos da HbA1c de < 7,0% ou ≤ 6,5%.

Quadro 6: Resultados de um ensaio clínico controlado por comparador ativo de 52 semanas de seguimento, com duas doses de dulaglutido em comparação com exenatido.

	HbA1c inicial	Variação média da HbA1c	Doentes com objetivo da HbA1c		Variação da Gj	Variação do peso corporal
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/l)	(kg)
26 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=279)	8,10	-1,51 ^{††} , ^{‡‡}	78,2 ^{**##}	62,7 ^{**##}	-2,36 ^{**##}	-1,30 ^{**}
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por 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
Exenatido ⁺ 10 mcg duas vezes por dia (n=276)	8,07	-0,99	52,3	38,0	-1,35	-1,07
52 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=279)	8,10	-1,36 ^{††}	70,8 ^{##}	57,2 ^{##}	-2,04 ^{##}	-1,10
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=280)	8,05	-1,07 ^{††}	59,1 [#]	48,3 ^{##}	-1,5 [#]	0,44 [#]
Exenatido ⁺ 10 mcg duas vezes por dia (n=276)	8,07	-0,80	49,2	34,6	-1,03	-0,80

†† valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,025, para a superioridade do dulaglutido versus exenatido, avaliada apenas pela HbA1c

‡‡ valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,001, para a superioridade do dulaglutido versus placebo, avaliada apenas pela HbA1c

* p < 0,05, ** p < 0,001 grupo de tratamento com dulaglutido em comparação com placebo

p < 0,05, ## p < 0,001 grupo de tratamento com dulaglutido em comparação com exenatido

+ A dose de exenatido foi de 5 mcg duas vezes por dia nas primeiras 4 semanas e 10 mcg duas vezes por dia daí em diante

Gj = Glicemia de jejum

As taxas de hipoglicemia sintomática documentada, com Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg e exenatido duas vezes por dia foram de 0,19, 0,14 e 0,75 episódios/doente/ano, respetivamente. Não se observaram casos de hipoglicemia grave com dulaglutido e observaram-se dois casos de hipoglicemia grave com exenatido duas vezes por dia.

Terapêutica combinada com insulina prandial com ou sem metformina

Neste ensaio clínico, doentes que administravam 1 ou 2 injeções de insulina por dia antes da entrada no ensaio, interromperam o regime insulínico anterior ao ensaio e foram aleatorizados para tratamento com dulaglutido uma vez por semana ou insulina glargina uma vez por dia, ambos em combinação com insulina lispro prandial três vezes por dia, com ou sem metformina. Às 26 semanas de seguimento, tanto o Trulicity 1,5 mg como o Trulicity 0,75 mg demonstraram ser superiores à insulina glargina na redução da HbA1c e este efeito mantinha-se ao fim de 52 semanas. Houve também uma proporção maior de doentes a atingir o objetivo da HbA1c de < 7,0% ou ≤ 6,5% às 26 semanas e < 7,0% às 52 semanas com Trulicity, em comparação com insulina glargina.

Quadro 7: Resultados de um ensaio clínico controlado por comparador ativo, de 52 semanas de seguimento, com duas doses de dulaglutido em comparação com insulina glargina

	HbA1c na inicial (%)	Variação média da HbA1c (%)	Doentes com objetivo da HbA1c		Variação da Gj (mmol/l)	Variação do peso corporal (kg)
			<7,0% (%)	≤6,5% (%)		
26 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=295)	8,46	-1,64 ^{††}	67,6 [#]	48,0 [#]	-0,27 ^{##}	-0,87 ^{##}
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=293)	8,40	-1,59 ^{††}	69,0 [#]	43,0	0,22 ^{##}	0,18 ^{##}
Insulina glargina ⁺ uma vez por dia (n=296)	8,53	-1,41	56,8	37,5	-1,58	2,33
52 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=295)	8,46	-1,48 ^{††}	58,5 [#]	36,7	0,08 ^{##}	-0,35 ^{##}
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=293)	8,40	-1,42 ^{††}	56,3	34,7	0,41 ^{##}	0,86 ^{##}
Insulina glargina ⁺ uma vez por dia (n=296)	8,53	-1,23	49,3	30,4	-1,01	2,89

†† valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,025, para a superioridade do dulaglutido versus insulina glargina, avaliada apenas pela HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 grupo de tratamento com dulaglutido em comparação com insulina glargina

+ As doses de insulina glargina foram ajustadas utilizando um algoritmo com um objetivo da glicemia em jejum de < 5,6 mmol/l

A taxa de hipoglicemia sintomática documentada com Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg e insulina glargina foi de 31,06, 35,66 e 40,95 episódios/doente/ano, respetivamente. Houve dez casos de doentes com hipoglicemia grave com Trulicity 15 mg, sete com Trulicity 0,75 mg e quinze com insulina glargina.

Glicemia em jejum

O tratamento com dulaglutido conduziu a reduções significativas da glicemia em jejum, em relação aos valores iniciais. A maioria do efeito na glicemia de jejum ocorreu às 2 semanas de seguimento. A melhoria da glicemia em jejum foi sustentada ao longo da duração máxima de 104 semanas de seguimento, nos ensaios clínicos.

Glicemia pós-prandial

O tratamento com dulaglutido conduziu a reduções significativas da glicemia pós-prandial média, em relação aos valores iniciais (variação desde os valores iniciais até as análises dos *endpoints* primários de -1,95 mmol/l a -4,23 mmol/l).

Função das células beta

Estudos clínicos com dulaglutido indicaram uma melhoria da função das células beta, medida pelo modelo de avaliação da homeostase (HOMA2-%B). A duração do efeito sobre a função das células beta manteve-se ao longo da duração máxima de 104 semanas de seguimento, nos ensaios clínicos.

Peso corporal

Trulicity 1,5 mg esteve associado a uma redução sustentada do peso corporal ao longo de todo o seguimento dos vários ensaios clínicos (variação entre os valores iniciais e as análises finais dos ensaios de -0,35 kg a -2,90 kg). As variações do peso corporal com Trulicity 0,75 mg foram

desde -0,86 kg a -2,63 kg. A redução do peso corporal em doentes tratados com dulaglutido foi observada independentemente da ocorrência de náuseas, apesar de ter havido perda de peso numericamente maior no grupo com náuseas.

Resultados reportados pelos doentes

O dulaglutido melhorou significativamente a satisfação total com o tratamento, em comparação com exenatido duas vezes por dia. Adicionalmente, a frequência de hipoglicemia e hiperglicemia percebidas pelo doente foi significativamente inferior, em comparação com exenatido duas vezes por dia.

Pressão arterial

O efeito do dulaglutido sobre a pressão arterial foi avaliada por Monitorização Ambulatória de Pressão Arterial num ensaio clínico que incluiu 755 doentes com diabetes tipo 2. O tratamento com dulaglutido proporcionou uma redução da pressão arterial sistólica (PAS) (diferença de -2,8 mmHg em comparação com o placebo) às 16 semanas. Não houve diferença na pressão arterial diastólica (PAD). Observaram-se resultados semelhantes para a PAS e PAD na análise final do ensaio, às 26 semanas.

Avaliação cardiovascular

Numa meta-análise dos ensaios clínicos de fase II e III, um total de 51 doentes (dulaglutido: 26 [N = 3.885]; todos os comparadores: 25 [N = 2.125]) tiveram, pelo menos, um acontecimento cardiovascular (morte de causa cardiovascular, enfarte do miocárdio não-fatal, AVC não-fatal ou hospitalização por angina instável). Os resultados mostraram que não houve qualquer aumento do risco cardiovascular com dulaglutido em comparação com as terapêuticas de controlo (HR: 0,57; IC: [0,30, 1,10]).

População pediátrica

A Agência Europeia do Medicamento deferiu a obrigação de submissão de resultados de ensaios clínicos com dulaglutido em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da diabetes mellitus tipo 2. (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica)

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração subcutânea em doentes com diabetes tipo 2, o pico das concentrações plasmáticas de dulaglutido é atingido em 48 horas. As médias da concentração plasmática máxima (C_{max}) e da exposição (AUC) total foram aproximadamente de 114 ng/ml e 14.000 ngh/ml, respetivamente, após múltiplas injeções subcutâneas de 1,5 mg de dulaglutido em doentes com diabetes tipo 2. A concentração plasmática no estado estacionário foi atingida ao fim de 2 a 4 semanas, com a administração semanal de dulaglutido (1,5 mg). A exposição após administração subcutânea de uma dose única de dulaglutido (1,5 mg) no abdómen, na coxa ou no braço foi comparável. A biodisponibilidade absoluta média do dulaglutido após administração subcutânea de uma dose única de 1,5 mg e 0,75 mg foi de 47% e 65%, respetivamente.

Distribuição

Os volumes médios de distribuição após administração subcutânea de 0,75 mg e 1,5 mg de dulaglutido em estado estacionário em doentes com diabetes mellitus tipo 2 foram aproximadamente de 19,2 l e 17,4 l.

Biotransformação

Assume-se que o dulaglutido é degradada pelas vias gerais de catabolismo das proteínas, transformando-se nos seus aminoácidos constituintes.

Eliminação

No estado estacionário, a depuração média aparente do dulaglutido 0,75 mg e 1,5 mg foi de 0,073 l/h e 0,107 l/h com uma semivida de eliminação de 4,5 e 4,7 dias, respetivamente.

Populações especiais

Doentes idosos (> 65 anos de idade)

A idade não teve qualquer efeito clinicamente relevante nas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do dulaglutido.

Género e raça

O género e a raça não tiveram qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética da dulaglutido.

Peso corporal ou índice de massa corporal

As análises farmacocinéticas demonstraram uma relação inversa estatisticamente significativa entre o peso corporal ou o índice de massa corporal (IMC) e a exposição à dulaglutido, embora não tenha havido um impacto clinicamente relevante do peso ou do IMC no controlo glicémico.

Doentes com compromisso renal

A farmacocinética do dulaglutido foi avaliada num estudo de farmacologia clínica e, em geral, foi semelhante em indivíduos saudáveis e em doentes com compromisso renal ligeira a grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$), incluindo doença terminal (com necessidade de diálise). Nos ensaios clínicos, o perfil de segurança do dulaglutido em doentes com compromisso renal moderada foi semelhante ao da generalidade da população com DMT2. Estes ensaios clínicos não incluíram doentes com compromisso renal grave ou doença renal terminal.

Doentes com compromisso hepático

A farmacocinética do dulaglutido foi avaliada num estudo de farmacologia clínica, em que os doentes com compromisso hepático tiveram uma diminuição estatisticamente significativa da exposição à dulaglutido de até 30% a 33% para a C_{max} média e a AUC, respetivamente, em comparação com controlos saudáveis. Observou-se globalmente uma elevação da t_{max} do dulaglutido com o agravamento da compromisso hepático. Não se observou, contudo, qualquer tendência na exposição do dulaglutido relativamente ao grau de compromisso hepático. Estes efeitos não foram considerados clinicamente relevantes.

População pediátrica

Não foram realizados estudos que caracterizassem a farmacocinética do dulaglutido em doentes pediátricos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de segurança farmacológica ou de toxicidade de dose repetida.

Num estudo de carcinogenicidade com a duração de 6 meses em ratinhos transgénicos, não se observou qualquer resposta tumorigénica. Num estudo de carcinogenicidade com a duração de 2 anos em ratinhos, com uma exposição ≥ 7 vezes a exposição clínica em seres humanos após a administração de 1,5 mg de dulaglutido por semana, o dulaglutido causou um aumento estatisticamente significativo e relacionado com a dose da incidência de tumores das células C da tiroide (incluindo adenomas e carcinomas). Atualmente ainda não se conhece a relevância clínica destes achados.

Nos estudos de fertilidade, observou-se uma redução dos corpos lúteos e um prolongamento do ciclo estrogénico em níveis de doses associados a uma diminuição da ingestão de alimentos e a um aumento ponderal nas mães dos animais. No entanto, não se observaram quaisquer efeitos nos indicadores de fertilidade e conceção ou no desenvolvimento embrionário. Em estudos de toxicologia reprodutiva, observaram-se efeitos no esqueleto e uma diminuição do crescimento fetal no rato e no coelho com uma exposição à dulaglutido 11 a 44 vezes maior do que a clinicamente proposta, mas não se observaram malformações fetais. O tratamento de ratos-fêmea durante a gravidez e o aleitamento causou défices de memória nas crias fêmeas com uma exposição 16 vezes superior à clinicamente proposta.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Citrato sódico
Ácido cítrico anidro
Manitol
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Quando está a ser utilizado:

Trulicity pode ser conservado fora do frigorífico por um período máximo de 14 dias a uma temperatura não superior a 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa de vidro (tipo I) no interior de uma caneta descartável.
Cada caneta pré-cheia contém 0,5 ml de solução.
Embalagens de 2 e 4 canetas pré-cheias e embalagem múltipla de 12 (3 embalagens de 4) canetas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Instruções de utilização

A caneta pré-cheia destina-se a uma administração única
As instruções de utilização da caneta, incluídas no folheto informativo, devem ser cuidadosamente observadas.
Não deve utilizar-se Trulicity se forem observadas partículas ou se a solução estiver turva e/ou colorida.
Não se pode utilizar Trulicity se tiver sido congelado.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Holanda.

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/956/001

EU/1/14/956/002

EU/1/14/956/003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Trulicity 1.5 mg solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 1,5 mg de dulaglutido* numa solução de 0,5 ml

*Produzida em células CHO através da tecnologia do ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injeção).
Solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Trulicity é indicado para melhorar o controlo glicémico em adultos com diabetes mellitus tipo 2:

Em monoterapia

Quando a dieta e o exercício físico não são, só por si, suficientes para atingir um controlo glicémico adequado em doentes em que a metformina está contraindicada ou é considerada inadequada por intolerância.

Terapêutica combinada

Em combinação com outros medicamentos anti-hiperglicemiantes, incluindo insulina, quando estes, juntamente com dieta e exercício, não proporcionam um controlo glicémico adequado (ver na secção 5.1 a evidência clínica disponível relativamente às diferentes associações terapêuticas.)

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Monoterapia

A dose recomendada é de 0,75 mg uma vez por semana.

Terapêutica combinada

A dose recomendada é de 1,5 mg uma vez por semana.

Para populações potencialmente vulneráveis, como, por exemplo doentes com idade ≥ 75 anos, pode considerar-se uma dose inicial de 0,75 mg.

Quando Trulicity é adicionado à terapêutica em curso com metformina e/ou pioglitazona, as doses de metformina e/ou pioglitazona podem manter-se. Quando é adicionado à terapêutica em curso com uma sulfonilureia ou insulina prandial, pode considerar-se uma redução da dose da sulfonilureia ou da insulina para diminuir o risco de hipoglicemia (ver secções 4.4 e 4.8).

A utilização de Trulicity não requer automonitorização da glicemia. A automonitorização pode ser necessária para ajustar a dose da sulfonilureia ou da insulina prandial.

Doentes idosos (> 65 anos de idade)

Não é necessário um ajuste da dose com base na idade (ver secção 5.2). No entanto, a experiência terapêutica com doentes com idade ≥ 75 anos é muito limitada (ver secção 5.1) e, nestes doentes, pode considerar-se uma dose inicial de 0,75 mg por semana.

Doentes com compromisso renal

Não é necessário um ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeira ou moderada. A experiência com doentes com compromisso renal grave (TFGe por CKD-EPI < 30 ml/min/1,73 m²) ou em doentes com doença renal em fase terminal é muito limitada, pelo que não se recomenda a utilização de Trulicity nesta população (ver secção 5.2).

Doentes com compromisso hepático

Não é necessário um ajuste da dose em doentes com compromisso hepático.

População pediátrica

A segurança e eficácia do dulaglutido em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não está disponível evidência nesta população.

Modo de administração

Trulicity deve ser administrado por injeção subcutânea no abdómen, na coxa ou no braço. Não deve ser administrado por injeção intravenosa ou intramuscular.

A dose pode ser administrada a qualquer hora do dia, independentemente das refeições.

Se saltar uma dose, deverá administrá-la o mais rapidamente possível, se faltarem, pelo menos, três dias (72 horas) até à administração da dose seguinte. Se faltarem menos de três dias (72 horas) até à administração da dose seguinte, a dose em falta deve ser omitida, e a dose seguinte administrada no dia previsto. Em qualquer dos casos, os doentes podem retomar o esquema habitual de uma injeção por semana.

Se necessário, o dia da administração semanal pode ser alterado, desde que tenham passado três dias ou mais (72 horas) desde a última dose.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O dulaglutido não deve ser utilizado em doentes com diabetes mellitus tipo 1 ou no tratamento da cetoacidose diabética.

A utilização de agonistas do recetor de GLP-1 pode estar associada a reações adversas gastrointestinais. Este facto deve ser considerado aquando do tratamento de doentes com compromisso da função renal, uma vez que estes acontecimentos (i.e. náuseas, vómitos e/ou diarreia) podem causar desidratação, que por sua vez pode agravar a deterioração da função renal. O dulaglutido não foi estudado em doentes com doença gastrointestinal grave, incluindo gastroparesia grave, pelo que não se recomenda a sua utilização nestes doentes.

Pancreatite aguda

A utilização de agonistas do recetor de GLP-1 pode estar associada ao risco de desenvolver pancreatite aguda. Em ensaios clínicos, foram notificados casos de pancreatite aguda associados ao dulaglutido

(ver secção 4.8). Os doentes devem ser informados dos sintomas característicos de pancreatite aguda. Se se suspeitar da presença de pancreatite, deve suspender-se o tratamento com dulaglutido. Se se confirmar a pancreatite, o tratamento com dulaglutido não deverá ser reiniciado. Na ausência de outros sinais e sintomas de pancreatite aguda, a elevação das enzimas pancreáticas, só por si, não é preditiva de pancreatite aguda (ver secção 4.8).

Hipoglicemia

Os doentes tratados com dulaglutido em combinação com uma sulfonilureia ou insulina podem ter um risco acrescido de hipoglicemia. O risco de hipoglicemia pode ser atenuado com uma redução da dose da sulfonilureia ou insulina (ver secções 4.2 e 4.8).

Populações não estudadas

A experiência em doentes com insuficiência cardíaca congestiva é limitada.

Conteúdo de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por cada dose de 1,5 mg, i.e. essencialmente considerado “livre de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O dulaglutido torna o esvaziamento gástrico mais lento e, por isso, pode afetar a taxa de absorção de outros medicamentos orais administrados concomitantemente. O dulaglutido deve ser utilizada com precaução em doentes tratados com medicamentos orais que careçam de uma rápida absorção gastrointestinal. Em algumas formulações de libertação prolongada, o aumento da libertação devido a um período maior de estase gástrica pode aumentar ligeiramente a exposição ao fármaco.

Paracetamol

Após uma primeira dose de 1 e 3 mg de dulaglutido, a C_{max} do paracetamol diminuiu, respetivamente, 36% e 50%, e a mediana da t_{max} foi mais tardia (3 e 4 horas, respetivamente). Após a administração concomitante com até 3 mg de dulaglutido em estado estacionário, não se observaram diferenças estatisticamente significativas na $AUC_{(0-12)}$, C_{max} ou t_{max} do paracetamol. Não é necessário ajustar a dose de paracetamol, quando administrado concomitantemente com dulaglutido.

Atorvastatina

A administração concomitante de dulaglutido e atorvastatina diminuiu a C_{max} e a $AUC_{(0-\infty)}$ até 70% e 21%, respetivamente, da atorvastatina e do seu principal metabolito, a *o*-hidroxiatorvastatina. A $t_{1/2}$ média da atorvastatina e da *o*-hidroxiatorvastatina aumentou, respetivamente, 17% e 41%, após a administração de dulaglutido. Estes resultados não são clinicamente relevantes. Não é necessário ajustar a dose de atorvastatina, quando administrada concomitantemente com dulaglutido.

Digoxina

Após a administração concomitante de digoxina em estado estacionário com 2 doses consecutivas de dulaglutido, a exposição total (AUC_{τ}) e t_{max} da digoxina mantiveram-se inalteradas; a C_{max} diminuiu até 22%. Não é expectável que esta alteração tenha consequências clínicas. Não é necessário ajustar a dose de digoxina, quando administrada concomitantemente com dulaglutido.

Anti-hipertensores

A administração concomitante de doses múltiplas de dulaglutido com lisinopril em estado estacionário não provocou alterações clinicamente relevantes da AUC ou C_{max} de lisinopril. Observou-se um retardamento estatisticamente significativo da t_{max} de lisinopril de cerca de 1 hora nos Dias 3 e 24 do estudo. Com a administração concomitante de uma única dose de dulaglutido e metoprolol, a AUC e C_{max} de metoprolol aumentaram 19% e 32%, respetivamente. Embora a t_{max} de metoprolol tenha sido retardada em cerca de 1 hora, esta alteração não foi estatisticamente significativa. Estas alterações não foram clinicamente relevantes, pelo que não é necessário ajustar a dose de lisinopril ou metoprolol, quando administrados concomitantemente com dulaglutido.

Varfarina

Após a administração concomitante de dulaglutido, a exposição à varfarina-S e -R e a C_{\max} da varfarina-R não foram afetadas, e a C_{\max} da varfarina-S diminuiu em 22%. A AUC_{INR} aumentou 2%, sendo improvável que este aumento seja clinicamente significativo, e não se verificou qualquer efeito sobre a resposta máxima do rácio internacional normalizado (INR_{\max}). O tempo de resposta do rácio internacional normalizado ($t_{\text{INR}_{\max}}$) foi retardado em 6 horas, em linha com o retardamento observado na t_{\max} de cerca de 4 e 6 horas na varfarina-S e -R, respetivamente. Estas alterações não são clinicamente relevantes. Não é necessário ajustar a dose de varfarina, quando administrada concomitantemente com dulaglutido.

Contraceptivos orais

A administração concomitante de dulaglutido com um contraceptivo oral (norgestinato 0,18 mg/etinilestradiol 0,025 mg) não afetou a exposição total à norelgestromina ou ao etinilestradiol. Observaram-se reduções estatisticamente significativas da C_{\max} de 26% e 13% e retardamentos da t_{\max} de 2 e 0,30 horas, da norelgestromina e do etinilestradiol, respetivamente. Estas observações não são clinicamente relevantes. Não é necessário ajustar a dose dos contraceptivos orais, quando administrados concomitantemente com dulaglutido.

Metformina

Após a administração concomitante de múltiplas doses de dulaglutido com metformina em estado estacionário (fórmula de libertação imediata [IR]), a AUC_{τ} da metformina aumentou até 15% e a C_{\max} diminuiu até 12%, sem alterações na t_{\max} . Estas alterações são consistentes com a lentificação do esvaziamento gástrico com dulaglutido e encontram-se dentro dos limites de variabilidade farmacocinética da metformina, não sendo, por isso, clinicamente relevantes. Não se recomenda qualquer ajuste da dose de metformina IR quando administrada concomitantemente com dulaglutido.

Sitagliptina

A exposição à sitagliptina não foi afetada pela administração concomitante com uma única dose de dulaglutido. Após a administração concomitante com 2 doses consecutivas de dulaglutido, a $AUC_{(0-\tau)}$ e a C_{\max} da sitagliptina diminuíram cerca de 7,4% e 23,1%, respetivamente. A t_{\max} da sitagliptina aumentou aproximadamente 0,5 horas após a administração concomitante com dulaglutido em comparação com a administração de sitagliptina apenas.

A sitagliptina pode originar uma inibição de até 80% da DPP-4 ao longo de um período de 24 horas. A administração concomitante de dulaglutido com sitagliptina aumentou a exposição e a C_{\max} do dulaglutido em cerca de 38% e 27%, respetivamente, e a mediana da t_{\max} em cerca de 24 horas. O dulaglutido tem, por isso, um elevado grau de proteção contra a inativação da DPP-4 (ver secção 5.1). O aumento da exposição pode potenciar os efeitos do dulaglutido sobre os níveis glicémicos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados ou existe apenas uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de dulaglutido em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Por isso, não se recomenda a utilização de dulaglutido durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o dulaglutido é excretado no leite materno. Não pode excluir-se a existência de risco para recém-nascidos/lactentes. O dulaglutido não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Desconhece-se o efeito do dulaglutido sobre a fertilidade em humanos. Nos ratos, não houve um efeito direto sobre o acasalamento ou a fertilidade após o tratamento com dulaglutido (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Trulicity não tem qualquer influência conhecida ou tem uma influência negligenciável sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Quando é utilizado em combinação com uma sulfonilureia ou insulina prandial, os doentes devem ser aconselhados a tomar precauções para evitarem episódios hipoglicémicos enquanto estão a conduzir ou a utilizar máquinas (ver secção 4.4).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Nos ensaios clínicos de fase II e III realizados, foram expostos ao dulaglutido, em monoterapia ou em combinação com outros medicamentos anti-hiperglicemiantes, 4.006 doentes. As reações adversas notificadas com maior frequência nos ensaios clínicos foram de foro gastrointestinal, incluindo náuseas, vômitos e diarreia. Em geral, estas reações foram de intensidade ligeira ou moderada e de natureza transitória.

Lista de reações adversas

Foram identificadas as seguintes reações adversas com base na avaliação feita ao longo de todo o seguimento dos ensaios clínicos de fase II e fase III, apresentadas na Tabela 1 por classes de sistemas de órgãos, termo MedDRA preferencial e por ordem decrescente de incidência (muito frequentes: $\geq 1/10$; frequentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; pouco frequentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muito raras: $< 1/10.000$ ou desconhecidas: não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1: Frequência das reações adversas do dulaglutido

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipoglicemia* (quando utilizado em combinação com insulina prandial, metformina† ou metformina e glimepirida)	Hipoglicemia* (quando utilizado em monoterapia ou em combinação com metformina e pioglitazona)		
Doenças gastrointestinais	Náuseas, diarreia, vômitos†, dor abdominal†	Redução do apetite, dispepsia, obstipação, flatulência, distensão abdominal, doença de refluxo gastro-esofágico, eructação		Pancreatite aguda
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga	Reações no local de injeção	
Exames complementares de diagnóstico		Taquicardia sinusal, bloqueio atrioventricular (AV) de primeiro grau		

* Hipoglicemia sintomática documentada e com glicemia $\leq 3,9$ mmol/l

† Apenas com a dose de 1,5 mg de dulaglutido. Com a dose de 0,75 mg de dulaglutido, a incidência destas reações adversas correspondeu à categoria seguinte de menor incidência (frequentes)

Descrição de reações adversas

Hipoglicemia

Quando o dulaglutido 0,75 mg ou 1,5 mg foi utilizado em monoterapia ou em terapêutica combinada só com metformina ou com metformina e pioglitazona, as incidências de hipoglicemia sintomática documentada, foram de 5,9% a 10,9% e as taxas de 0,14 a 0,62 episódios/doente/ano, não tendo sido notificados episódios de hipoglicemia grave.

As incidências de hipoglicemia sintomática documentada, quando se adicionou respectivamente 0,75 mg e 1,5 mg de dulaglutido a uma sulfonilureia (mais metformina) foram de 39,0% e 40,3% e as taxas foram de 1,67 e 1,67 episódios/doente/ano, respectivamente. A incidência de episódios de hipoglicemia grave foi 0% e 0,7% e as taxas de 0,00 e 0,01 episódios/doente/ano, respectivamente para a dose de 0,75 mg e de 1,5 mg.

As incidências quando se adicionou, respectivamente, 0,75 mg e 1,5 mg de dulaglutido a insulina prandial foram de 85,3% e 80,0% e as taxas foram de 35,66 e 31,06 episódios/doente/ano. A incidência de episódios de hipoglicemia grave foi de 2,4% e 3,4% e as taxas foram de 0,05 e 0,06 episódios/doente/ano, respectivamente.

Reações adversas gastrointestinais

A notificação cumulativa de acontecimentos gastrointestinais, ao longo de um período de até 104 semanas com dulaglutido 0,75 mg e 1,5 mg, respectivamente, incluiu náuseas (12,9% e 21,2%), diarreia (10,7% e 13,7%) e vômitos (6,9% e 11,5%). Foram geralmente de gravidade leve ou moderada e notificados sobretudo durante as duas primeiras de tratamento, tendo diminuído rapidamente nas quatro semanas seguintes. A partir daí, as taxas mantiveram-se relativamente constantes.

Em estudos de farmacologia clínica realizados com doentes com diabetes mellitus tipo 2 até 6 semanas, a maioria dos acontecimentos gastrointestinais foi notificada durante os primeiros 2 a 3 dias após a dose inicial, tendo diminuído com as doses subsequentes.

Pancreatite aguda

A incidência de pancreatite aguda em ensaios clínicos de Fase II e III foi de 0,07% para o dulaglutido em comparação com 0,14% para o placebo e 0,19% para os comparadores com ou sem terapêutica antidiabética adicional.

Enzimas pancreáticas

O dulaglutido está associada a uma elevação média, em relação aos valores iniciais das enzimas pancreáticas (lipase e/ou amilase pancreáticas) de 11% a 21% (ver secção 4.4). Na ausência de outros sinais e sintomas de pancreatite aguda, a elevação das enzimas pancreáticas, só por si, não é preditiva de pancreatite aguda.

Aumento da frequência cardíaca

Foram observados com dulaglutido 0,75 mg e 1,5 mg, respectivamente, pequenos aumentos médios da frequência cardíaca de 2 a 4 batimentos por minuto (bpm) e uma incidência de 1,3% e 1,4% de taquicardia sinusal com um aumento concomitante em relação aos valores iniciais ≥ 15 bpm.

Bloqueio AV de primeiro grau/Prolongamento do intervalo PR

Foram observados com dulaglutido 0,75 mg e 1,5 mg, respectivamente, pequenos aumentos médios, relativamente aos valores iniciais, do intervalo PR em 2 a 3 ms, bem como uma incidência de 1,5% e 2,4% de bloqueio AV de primeiro grau.

Imunogenicidade

Em ensaios clínicos, o tratamento com dulaglutido esteve associado a uma incidência de 1,6% de anticorpos antifármaco emergentes com o tratamento, indicando que na molécula de dulaglutido, as modificações estruturais introduzidas no GLP-1 e na IgG4, a par de uma elevada homogeneidade com o GLP-1 e a IgG4 endógenos, minimiza o risco de uma resposta imunológica ao dulaglutido. Globalmente, os doentes com anticorpos antidulaglutido tiveram títulos baixos e, embora o número de

doentes que desenvolveram anticorpos antidulaglutido tenha sido reduzido, foi feita a análise dos dados de fase III, que não revelou um efeito claro dos anticorpos antidulaglutido na variação da HbA1c.

Hipersensibilidade

Nos ensaios clínicos de fase II e fase III, foram notificados acontecimentos de hipersensibilidade sistémica (por exemplo, urticária, edema) por 0,5% dos doentes tratados com dulaglutido. Nenhum dos doentes com hipersensibilidade sistémica tinha desenvolvido anticorpos antidulaglutido.

Reações no local da injeção

Foram notificados acontecimentos adversos no local da injeção em 1,9% dos doentes tratados com dulaglutido. Foram notificados acontecimentos adversos no local da injeção de mediação potencialmente imunológica (por exemplo, exantema, eritema) em 0,7% dos doentes, geralmente de intensidade ligeira.

Interrupção do tratamento devido a um acontecimento adverso

Em ensaios clínicos com a duração de 26 semanas, a incidência de interrupção do tratamento devido a acontecimentos adversos com dulaglutido foi de 2,6% (0,75 mg) e 6,1% (1,5 mg) *versus* 3,7% para o placebo. Ao longo de toda a duração do seguimento dos ensaios clínicos (até 104 semanas), a incidência da interrupção do tratamento devido a acontecimentos adversos foi de 5,1% (0,75 mg) e 8,4% (1,5 mg) com dulaglutido. As reações adversas que mais frequentemente conduziram à interrupção do tratamento com 0,75 mg e 1,5 mg de dulaglutido, respetivamente, foram náuseas (1,0% e 1,9%), diarreia (0,5% e 0,6%) e vómitos (0,4% e 0,6%), tendo sido geralmente notificadas nas primeiras 4 a 6 semanas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Em estudos clínicos, os efeitos da sobredosagem com dulaglutido incluíram perturbações gastrointestinais e hipoglicemia. Em caso de sobredosagem, devem tomar-se as medidas de suporte apropriadas tendo em conta os sinais e sintomas clínicos do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: {ainda não atribuído}, Código ATC: {ainda não atribuído}.

Mecanismo de ação

O dulaglutido é um agonista do recetor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), de ação prolongada. A molécula é formada por duas cadeias idênticas ligadas por dissulfeto, cada uma das quais contém uma sequência de análogo do GLP-1 humano modificado, ligado de forma covalente, por um pequeno elo peptídico, a um fragmento da cadeia pesada (Fc) de imunoglobulina G4 (IgG4) humana modificada. A porção da molécula de dulaglutido constituída pelo análogo de GLP-1 tem homologia de cerca de 90% com o GLP-1 humano endógeno (7-37). O GLP-1 endógeno tem uma semivida de 1,5 a 2 minutos devido à degradação pela DPP-4 e é eliminado por via renal. Em contraste com o GLP-1 endógeno, o dulaglutido é resistente à degradação pela DPP-4 e tem uma dimensão grande, que lentifica a absorção e reduz a eliminação renal. Estes aspetos de desenho da molécula conferem ao dulaglutido uma formulação solúvel e uma semivida prolongada de 4,7 dias, tornando-a assim adequada para administração subcutânea uma vez por semana. Além disso, a molécula do

dulaglutido foi concebida de forma a impedir a resposta imunológica dependente do recetor Fcγ e reduzir o seu potencial imunogénico .

O dulaglutido replica as várias ações antihiperghlicémicas do GLP-1. Na presença de concentrações glicémicas elevadas, o dulaglutido aumenta o AMP cíclico intracelular (cAMP) nas células beta pancreáticas, originando uma libertação de insulina. O dulaglutido também suprime a secreção de glucagon que, como se sabe, é inadequadamente elevada nos doentes com diabetes tipo 2. As concentrações mais baixas de glucagon implicam uma diminuição da produção hepática de glucose. O dulaglutido também lentifica o esvaziamento gástrico.

Efeitos farmacodinâmicos

O dulaglutido melhora o controlo glicémico através de uma diminuição sustentada da glicemia em jejum, pré-prandiais e pós-prandiais em doentes com diabetes tipo 2 desde a primeira administração de dulaglutido, sendo estes efeitos sustentados ao longo da semana que decorre entre a administração de duas doses.

Um estudo farmacodinâmico com dulaglutido em doentes com diabetes tipo 2 demonstrou um efeito de reposição da primeira fase de secreção de insulina, atingindo um nível superior aos níveis observados em indivíduos saudáveis tratados com placebo, e melhorou a segunda fase de secreção de insulina em resposta a um bólus intravenoso de glucose. No mesmo estudo, uma única dose de 1,5 mg de dulaglutido pareceu aumentar a secreção máxima de insulina pelas células β e melhorar a função destas células em doentes com diabetes mellitus tipo 2 em comparação com o placebo.

Em linha com o seu perfil farmacocinético, o dulaglutido tem um perfil farmacodinâmico adequado à administração uma vez por semana (ver secção 5.2).

Eficácia e segurança clínicas

Controlo glicémico

A segurança e eficácia do dulaglutido foram avaliadas em seis ensaios clínicos de fase III, aleatorizados e controlados, em que participaram 5.171 doentes com diabetes tipo 2. Destes, 958 tinham ≥ 65 anos de idade e, entre eles, 93 tinham ≥ 75 anos. Estes ensaios clínicos incluíram 3.136 doentes tratados com dulaglutido, dos quais 1.719 foram tratados com Trulicity 1,5 mg uma vez por semana e 1.417 com Trulicity 0,75 mg uma vez por semana. Em todos os ensaios clínicos, o dulaglutido causou melhorias clinicamente significativas do controlo glicémico, avaliado através da hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c).

Monoterapia

O dulaglutido foi estudada num ensaio clínico de monoterapia controlado por comparador ativo, de 52 semanas de seguimento, em comparação com metformina. Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg foi superior à metformina (1500-2000 mg/dia) na redução da HbA1c e a proporção de doentes que atingiu os objetivos de HbA1c $< 7\%$ e $\leq 6,5\%$ foi significativamente superior com Trulicity 1,5 mg e Trulicity 0,75, em comparação com a metformina, às 26 semanas de seguimento.

Quadro 2: Resultados de um ensaio clínico de monoterapia controlado por comparador ativo, de 52 semanas de seguimento, com duas doses de dulaglutido em comparação com metformina

	HbA1c inicial	Varição média da HbA1c	Doentes com objetivo da HbA1c		Varição da Gj	Varição do peso corporal
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/l)	(kg)
26 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=269)	7,63	-0,78 ^{††}	61,5 [#]	46,0 ^{##}	-1,61	-2,29
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=270)	7,58	-0,71 ^{††}	62,6 [#]	40,0 [#]	-1,46	-1,36 [#]
Metformina 1500-2000 mg/dia (n=268)	7,60	-0,56	53,6	29,8	-1,34	-2,22
52 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=269)	7,63	-0,70 ^{††}	60,0 [#]	42,3 ^{##}	-1,56 [#]	-1,93
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=270)	7,58	-0,55 [†]	53,2	34,7	-1,00	-1,09 [#]
Metformina 1500-2000 mg/dia (n=268)	7,60	-0,51	48,3	28,3	-1,15	-2,20

† valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,025, para a não-inferioridade;

†† valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,025, para a superioridade do dulaglutido versus metformina, avaliada apenas pela HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 grupo de tratamento com dulaglutido em comparação com metformina

Gj = Glicemia de jejum

As taxas de hipoglicemia sintomática documentada com Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg e com metformina foram de 0,62, 0,15 e 0,09 episódios/doente/ano, respetivamente. Não foram observados casos de hipoglicemia grave.

Terapêutica combinada com metformina

A segurança e eficácia do dulaglutido foram estudadas num ensaio clínico controlado por placebo e por comparador ativo (sitagliptina 100 mg por dia) de 104 semanas de seguimento, todos em combinação com metformina. O tratamento com Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg originou uma redução superior da HbA1c em comparação com a sitagliptina às 52 semanas de seguimento, a par da proporção significativamente superior de doentes que atingiram os objetivos da HbA1c de < 7,0% e ≤ 6,5%. Estes efeitos mantiveram-se até ao final do ensaio clínico (104 semanas).

Quadro 3: Resultados de um ensaio clínico controlado por placebo e por comparador ativo, de 104 semanas de seguimento, com duas doses de dulaglutido em comparação com sitagliptina

	HbA1c inicial (%)	Varição média da HbA1c (%)	Doentes com objetivo da HbA1c		Varição da Gj (mmol/l)	Varição do peso corporal (kg)
			<7,0%(%)	≤6,5%(%)		
26 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=304)	8,12	-1,22 ^{††,##}	60,9 ^{*,##}	46,7 ^{*,##}	-2,38 ^{*,##}	-3,18 ^{*,##}
Dulaglutido 0.75 mg uma vez por 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 uma vez por dia (n=315)	8,09	-0,61	37,8	21,8	-0,97	-1,46
52 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=304)	8,12	-1,10 ^{††}	57,6 ^{##}	41,7 ^{##}	-2,38 ^{##}	-3,03 ^{##}
Dulaglutido 0.75 mg uma vez por semana (n=302)	8,19	-0,87 ^{††}	48,8 ^{##}	29,0 ^{##}	-1,63 ^{##}	-2,60 ^{##}
Sitagliptina 100 mg mg uma vez por dia (n=315)	8,09	-0,39	33,0	19,2	-0,90	-1,53
104 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=304)	8,12	-0,99 ^{††}	54,3 ^{##}	39,1 ^{##}	-1,99 ^{##}	-2,88 ^{##}
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=302)	8,19	-0,71 ^{††}	44,8 ^{##}	24,2 ^{##}	-1,39 ^{##}	-2,39
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia (n=315)	8,09	-0,32	31,1	14,1	-0,47	-1,75

†† valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,025, para a superioridade do dulaglutido *versus* sitagliptina, avaliada apenas pela HbA1c, nas semanas 52 e 104

valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,001, para a superioridade do dulaglutido *versus* placebo, avaliada apenas pela HbA1c

** p < 0,001 grupo de tratamento com dulaglutido em comparação com placebo

p < 0,001 grupo de tratamento com dulaglutido em comparação com sitagliptina

Gj = Glicemia de jejum

As taxas de hipoglicemia sintomática documentada com Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg e com sitagliptina foram de 0,19, 0,18 e 0,17 episódios/doente/ano, respetivamente. Não foram observados casos de hipoglicemia grave com dulaglutido.

A segurança e eficácia do dulaglutido também foram estudadas num ensaio clínico controlado por comparador ativo (liraglutido 1,8 mg por dia), de 26 semanas de seguimento, ambos em combinação com metformina. O tratamento com Trulicity 1,5 mg originou uma redução semelhante da HbA1c, e a proporção de doentes que atingiu o objetivo da HbA1c de <7,0% e ≤ 6,5% também foi semelhante, em comparação com o liraglutido.

Quadro 4: Resultados de um ensaio clínico controlado por comparador ativo, de 26 semanas de seguimento, com uma dose de dulaglutido em comparação com liraglutido

	HbA1c inicial (%)	Variação média da HbA1c (%)	Doentes com objetivo da HbA1c <7,0% (%) ≤6,5% (%)		Variação da Gj (mmol/l)	Variação do peso corporal (kg)
26 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=299)	8,06	-1,42 [‡]	68,3	54,6	-1,93	-2,90 [#]
Liraglutido ⁺ 1,8 mg/dia (n=300)	8,05	-1,36	67,9	50,9	-1,90	-3,61

[‡] valor de p unilateral p < 0,001, para a não-inferioridade do dulaglutido *versus* liraglutido, avaliada apenas pela HbA1c

[#] p < 0,05 grupo de tratamento com dulaglutido *versus* liraglutido

⁺ Os doentes aleatorizados para o liraglutido iniciaram o tratamento com uma dose de 0,6 mg/dia. Após a Semana 1 a dose foi titulada para 1,2 mg/dia e na Semana 2 para 1,8 mg/dia.

Gj = Glicemia de jejum

As taxas de hipoglicemia sintomática documentada com Trulicity 1,5 mg foram de 0,12 episódios/doente/ano e com liraglutido foram de 0,29 episódios/doente/ano. Não foram observados casos de hipoglicemia grave.

Terapêutica combinada com metformina e sulfonilureia

Num ensaio clínico controlado por comparador ativo de 78 semanas de seguimento, o dulaglutido foi comparada com a insulina glargina, ambos em associação à metformina e a uma sulfonilureia. Às 52 semanas, Trulicity 1,5 mg demonstrou ser superior à insulina glargina na redução da HbA1c, mantendo essa superioridade às 78 semanas; enquanto que a redução da HbA1c com Trulicity 0,75 mg foi não-inferior à observada com a insulina glargina. Com Trulicity 1,5 mg, em comparação com a insulina glargina, a proporção de doentes que atingiram o objetivo da HbA1c de < 7,0% ou ≤ 6,5% foi significativamente superior, às 52 e 78 semanas.

Quadro 5: Resultados de um ensaio clínico controlado por comparador ativo, de 78 semanas de seguimento, com duas doses de dulaglutido em comparação com insulina glargina

	HbA1c inicial	Variação média da HbA1c	Doentes com objetivo da HbA1c		Variação da Gj	Variação do peso corporal
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/l)	(kg)
52 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=273)	8,18	-1,08 ^{††}	53,2 ^{##}	27,0 ^{##}	-1,50	-1,87 ^{##}
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=272)	8,13	-0,76 [†]	37,1	22,5 [#]	-0,87 ^{##}	-1,33 ^{##}
Insulina glargina ⁺ uma vez por dia (n=262)	8,10	-0,63	30,9	13,5	-1,76	1,44
78 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=273)	8,18	-0,90 ^{††}	49,0 ^{##}	28,1 ^{##}	-1,10 [#]	-1,96 ^{##}
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=272)	8,13	-0,62 [†]	34,1	22,1	-0,58 ^{##}	-1,54 ^{##}
Insulina glargina ⁺ uma vez por dia (n=262)	8,10	-0,59	30,5	16,6	-1,58	1,28

† valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,025, para a não-inferioridade;

†† valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,025, para a superioridade do dulaglutido *versus* insulina glargina, avaliada apenas pela HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 grupo de tratamento com dulaglutido em comparação com insulina glargina

+ As doses de insulina glargina foram ajustadas utilizando um algoritmo com um objetivo da glicemia em jejum de < 5,6 mmol/l

Gj = Glicemia de jejum

As taxas de hipoglicemia sintomática documentada com Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg e insulina glargina foram de 1,67, 1,67 e 3,02 episódios/doente/ano, respetivamente. Observaram-se dois casos de hipoglicemia grave com Trulicity 1,5 mg e dois de hipoglicemia grave com insulina glargina.

Terapêutica combinada com metformina e pioglitazona

Num ensaio clínico controlado por placebo e por comparador ativo (exenatido duas vezes por dia), ambos em combinação com metformina e pioglitazona, Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg demonstrou superioridade na redução da HbA1c em comparação com o placebo e com o exenatido, a par de uma proporção significativamente superior de doentes que atingiram os objetivos da HbA1c de < 7,0% ou ≤ 6,5%.

Quadro 6: Resultados de um ensaio clínico controlado por comparador ativo de 52 semanas de seguimento, com duas doses de dulaglutido em comparação com exenatido.

	HbA1c inicial	Variação média da HbA1c	Doentes com objetivo da HbA1c		Variação da Gj	Variação do peso corporal
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/l)	(kg)
26 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=279)	8,10	-1,51 ^{††} , ^{††}	78,2 ^{**##}	62,7 ^{**##}	-2,36 ^{**##}	-1,30 ^{**}
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por 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
Exenatido ⁺ 10 mcg duas vezes por dia (n=276)	8,07	-0,99	52,3	38,0	-1,35	-1,07
52 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=279)	8,10	-1,36 ^{††}	70,8 ^{##}	57,2 ^{##}	-2,04 ^{##}	-1,10
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=280)	8,05	-1,07 ^{††}	59,1 [#]	48,3 ^{##}	-1,5 [#]	0,44 [#]
Exenatido ⁺ 10 mcg duas vezes por dia (n=276)	8,07	-0,80	49,2	34,6	-1,03	-0,80

†† valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,025, para a superioridade do dulaglutido versus exenatido, avaliada apenas pela HbA1c

††† valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,001, para a superioridade do dulaglutido versus placebo, avaliada apenas pela HbA1c

* p < 0,05, ** p < 0,001 grupo de tratamento com dulaglutido em comparação com placebo

p < 0,05, ## p < 0,001 grupo de tratamento com dulaglutido em comparação com exenatido

+ A dose de exenatido foi de 5 mcg duas vezes por dia nas primeiras 4 semanas e 10 mcg duas vezes por dia daí em diante

Gj = Glicemia de jejum

As taxas de hipoglicemia sintomática documentada, com Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg e exenatido duas vezes por dia foram de 0,19, 0,14 e 0,75 episódios/doente/ano, respetivamente. Não se observaram casos de hipoglicemia grave com dulaglutido e observaram-se dois casos de hipoglicemia grave com exenatido duas vezes por dia.

Terapêutica combinada com insulina prandial com ou sem metformina

Neste ensaio clínico, doentes que administravam 1 ou 2 injeções de insulina por dia antes da entrada no ensaio, interromperam o regime insulínico anterior ao ensaio e foram aleatorizados para tratamento com dulaglutido uma vez por semana ou insulina glargina uma vez por dia, ambos em combinação com insulina lispro prandial três vezes por dia, com ou sem metformina. Às 26 semanas de seguimento, tanto o Trulicity 1,5 mg como o Trulicity 0,75 mg demonstraram ser superiores à insulina glargina na redução da HbA1c e este efeito mantinha-se ao fim de 52 semanas. Houve também uma proporção maior de doentes a atingir o objetivo da HbA1c de < 7,0% ou ≤ 6,5% às 26 semanas e < 7,0% às 52 semanas com Trulicity, em comparação com insulina glargina.

Quadro 7: Resultados de um ensaio clínico controlado por comparador ativo, de 52 semanas de seguimento, com duas doses de dulaglutido em comparação com insulina glargina

	HbA1c na inicial	Variação média da HbA1c	Doentes com objetivo da HbA1c		Variação da Gj	Variação do peso corporal
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/l)	(kg)
26 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=295)	8,46	-1,64 ^{††}	67,6 [#]	48,0 [#]	-0,27 ^{##}	-0,87 ^{##}
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=293)	8,40	-1,59 ^{††}	69,0 [#]	43,0	0,22 ^{##}	0,18 ^{##}
Insulina glargina ⁺ uma vez por dia (n=296)	8,53	-1,41	56,8	37,5	-1,58	2,33
52 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=295)	8,46	-1,48 ^{††}	58,5 [#]	36,7	0,08 ^{##}	-0,35 ^{##}
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=293)	8,40	-1,42 ^{††}	56,3	34,7	0,41 ^{##}	0,86 ^{##}
Insulina glargina ⁺ uma vez por dia (n=296)	8,53	-1,23	49,3	30,4	-1,01	2,89

†† valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,025, para a superioridade do dulaglutido versus insulina glargina, avaliada apenas pela HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 grupo de tratamento com dulaglutido em comparação com insulina glargina

+ As doses de insulina glargina foram ajustadas utilizando um algoritmo com um objetivo da glicemia em jejum de < 5,6 mmol/l

A taxa de hipoglicemia sintomática documentada com Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg e insulina glargina foi de 31,06, 35,66 e 40,95 episódios/doente/ano, respetivamente. Houve dez casos de doentes com hipoglicemia grave com Trulicity 15 mg, sete com Trulicity 0,75 mg e quinze com insulina glargina.

Glicemia em jejum

O tratamento com dulaglutido conduziu a reduções significativas da glicemia em jejum, em relação aos valores iniciais. A maioria do efeito na glicemia de jejum ocorreu às 2 semanas de seguimento. A melhoria da glicemia em jejum foi sustentada ao longo da duração máxima de 104 semanas de seguimento, nos ensaios clínicos.

Glicemia pós-prandial

O tratamento com dulaglutido conduziu a reduções significativas da glicemia pós-prandial média, em relação aos valores iniciais (variação desde os valores iniciais até as análises dos *endpoints* primários de -1,95 mmol/l a -4,23 mmol/l).

Função das células beta

Estudos clínicos com dulaglutido indicaram uma melhoria da função das células beta, medida pelo modelo de avaliação da homeostase (HOMA2-%B). A duração do efeito sobre a função das células beta manteve-se ao longo da duração máxima de 104 semanas de seguimento, nos ensaios clínicos.

Peso corporal

Trulicity 1,5 mg esteve associado a uma redução sustentada do peso corporal ao longo de todo o seguimento dos vários ensaios clínicos (variação entre os valores iniciais e as análises finais dos ensaios de -0,35 kg a -2,90 kg). As variações do peso corporal com Trulicity 0,75 mg foram

desde -0,86 kg a -2,63 kg. A redução do peso corporal em doentes tratados com dulaglutido foi observada independentemente da ocorrência de náuseas, apesar de ter havido perda de peso numericamente maior no grupo com náuseas.

Resultados reportados pelos doentes

O dulaglutido melhorou significativamente a satisfação total com o tratamento, em comparação com exenatido duas vezes por dia. Adicionalmente, a frequência de hipoglicemia e hiperglicemia percebidas pelo doente foi significativamente inferior, em comparação com exenatido duas vezes por dia.

Pressão arterial

O efeito do dulaglutido sobre a pressão arterial foi avaliada por Monitorização Ambulatória de Pressão Arterial num ensaio clínico que incluiu 755 doentes com diabetes tipo 2. O tratamento com dulaglutido proporcionou uma redução da pressão arterial sistólica (PAS) (diferença de -2,8 mmHg em comparação com o placebo) às 16 semanas. Não houve diferença na pressão arterial diastólica (PAD). Observaram-se resultados semelhantes para a PAS e PAD na análise final do ensaio, às 26 semanas.

Avaliação cardiovascular

Numa meta-análise dos ensaios clínicos de fase II e III, um total de 51 doentes (dulaglutido: 26 [N = 3.885]; todos os comparadores: 25 [N = 2.125]) tiveram, pelo menos, um acontecimento cardiovascular (morte de causa cardiovascular, enfarte do miocárdio não-fatal, AVC não-fatal ou hospitalização por angina instável). Os resultados mostraram que não houve qualquer aumento do risco cardiovascular com dulaglutido em comparação com as terapêuticas de controlo (HR: 0,57; IC: [0,30, 1,10]).

População pediátrica

A Agência Europeia do Medicamento deferiu a obrigação de submissão de resultados de ensaios clínicos com dulaglutido em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da diabetes mellitus tipo 2. (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica)

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração subcutânea em doentes com diabetes tipo 2, o pico das concentrações plasmáticas de dulaglutido é atingido em 48 horas. As médias da concentração plasmática máxima (C_{max}) e da exposição (AUC) total foram aproximadamente de 114 ng/ml e 14.000 ngh/ml, respetivamente, após múltiplas injeções subcutâneas de 1,5 mg de dulaglutido em doentes com diabetes tipo 2. A concentração plasmática no estado estacionário foi atingida ao fim de 2 a 4 semanas, com a administração semanal de dulaglutido (1,5 mg). A exposição após administração subcutânea de uma dose única de dulaglutido (1,5 mg) no abdómen, na coxa ou no braço foi comparável. A biodisponibilidade absoluta média do dulaglutido após administração subcutânea de uma dose única de 1,5 mg e 0,75 mg foi de 47% e 65%, respetivamente.

Distribuição

Os volumes médios de distribuição após administração subcutânea de 0,75 mg e 1,5 mg de dulaglutido em estado estacionário em doentes com diabetes mellitus tipo 2 foram aproximadamente de 19,2 l e 17,4 l.

Biotransformação

Assume-se que o dulaglutido é degradada pelas vias gerais de catabolismo das proteínas, transformando-se nos seus aminoácidos constituintes.

Eliminação

No estado estacionário, a depuração média aparente do dulaglutido 0,75 mg e 1,5 mg foi de 0,073 l/h e 0,107 l/h com uma semivida de eliminação de 4,5 e 4,7 dias, respetivamente.

Populações especiais

Doentes idosos (> 65 anos de idade)

A idade não teve qualquer efeito clinicamente relevante nas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do dulaglutido.

Género e raça

O género e a raça não tiveram qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética da dulaglutido.

Peso corporal ou índice de massa corporal

As análises farmacocinéticas demonstraram uma relação inversa estatisticamente significativa entre o peso corporal ou o índice de massa corporal (IMC) e a exposição à dulaglutido, embora não tenha havido um impacto clinicamente relevante do peso ou do IMC no controlo glicémico.

Doentes com compromisso renal

A farmacocinética do dulaglutido foi avaliada num estudo de farmacologia clínica e, em geral, foi semelhante em indivíduos saudáveis e em doentes com compromisso renal ligeira a grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$), incluindo doença terminal (com necessidade de diálise). Nos ensaios clínicos, o perfil de segurança do dulaglutido em doentes com compromisso renal moderada foi semelhante ao da generalidade da população com DMT2. Estes ensaios clínicos não incluíram doentes com compromisso renal grave ou doença renal terminal.

Doentes com compromisso hepático

A farmacocinética do dulaglutido foi avaliada num estudo de farmacologia clínica, em que os doentes com compromisso hepático tiveram uma diminuição estatisticamente significativa da exposição à dulaglutido de até 30% a 33% para a C_{max} média e a AUC, respetivamente, em comparação com controlos saudáveis. Observou-se globalmente uma elevação da t_{max} do dulaglutido com o agravamento da compromisso hepático. Não se observou, contudo, qualquer tendência na exposição do dulaglutido relativamente ao grau de compromisso hepático. Estes efeitos não foram considerados clinicamente relevantes.

População pediátrica

Não foram realizados estudos que caracterizassem a farmacocinética do dulaglutido em doentes pediátricos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de segurança farmacológica ou de toxicidade de dose repetida.

Num estudo de carcinogenicidade com a duração de 6 meses em ratinhos transgénicos, não se observou qualquer resposta tumorigénica. Num estudo de carcinogenicidade com a duração de 2 anos em ratinhos, com uma exposição ≥ 7 vezes a exposição clínica em seres humanos após a administração de 1,5 mg de dulaglutido por semana, o dulaglutido causou um aumento estatisticamente significativo e relacionado com a dose da incidência de tumores das células C da tiroide (incluindo adenomas e carcinomas). Atualmente ainda não se conhece a relevância clínica destes achados.

Nos estudos de fertilidade, observou-se uma redução dos corpos lúteos e um prolongamento do ciclo estrogénico em níveis de doses associados a uma diminuição da ingestão de alimentos e a um aumento ponderal nas mães dos animais. No entanto, não se observaram quaisquer efeitos nos indicadores de fertilidade e conceção ou no desenvolvimento embrionário. Em estudos de toxicologia reprodutiva, observaram-se efeitos no esqueleto e uma diminuição do crescimento fetal no rato e no coelho com uma exposição à dulaglutido 11 a 44 vezes maior do que a clinicamente proposta, mas não se observaram malformações fetais. O tratamento de ratos-fêmea durante a gravidez e o aleitamento causou défices de memória nas crias fêmeas com uma exposição 16 vezes superior à clinicamente proposta.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Citrato sódico
Ácido cítrico anidro
Manitol
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Quando está a ser utilizado:

Trulicity pode ser conservado fora do frigorífico por um período máximo de 14 dias a uma temperatura não superior a 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa de vidro (tipo I) no interior de uma caneta descartável.
Cada caneta pré-cheia contém 0,5 ml de solução.
Embalagens de 2 e 4 canetas pré-cheias e embalagem múltipla de 12 (3 embalagens de 4) canetas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Instruções de utilização

A caneta pré-cheia destina-se a uma administração única
As instruções de utilização da caneta, incluídas no folheto informativo, devem ser cuidadosamente observadas.
Não deve utilizar-se Trulicity se forem observadas partículas ou se a solução estiver turva e/ou colorida.
Não se pode utilizar Trulicity se tiver sido congelado.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Holanda.

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/956/006

EU/1/14/956/007

EU/1/14/956/008

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Trulicity 0,75 mg solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 0,75 mg de dulaglutido* numa solução de 0,5 ml.

*Produzida em células CHO através da tecnologia do ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injeção).
Solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Trulicity é indicado para melhorar o controlo glicémico em adultos com diabetes mellitus tipo 2:

Em monoterapia

Quando a dieta e o exercício físico não são, só por si, suficientes para atingir um controlo glicémico adequado em doentes em que a metformina está contraindicada ou é considerada inadequada por intolerância.

Terapêutica combinada

Em combinação com outros medicamentos anti-hiperglicemiantes, incluindo insulina, quando estes, juntamente com dieta e exercício, não proporcionam um controlo glicémico adequado (ver na secção 5.1 a evidência clínica disponível relativamente às diferentes associações terapêuticas.)

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Monoterapia

A dose recomendada é de 0,75 mg uma vez por semana.

Terapêutica combinada

A dose recomendada é de 1,5 mg uma vez por semana.

Para populações potencialmente vulneráveis, como, por exemplo doentes com idade ≥ 75 anos, pode considerar-se uma dose inicial de 0,75 mg.

Quando Trulicity é adicionado à terapêutica em curso com metformina e/ou pioglitazona, as doses de metformina e/ou pioglitazona podem manter-se. Quando é adicionado à terapêutica em curso com uma sulfonilureia ou insulina prandial, pode considerar-se uma redução da dose da sulfonilureia ou da insulina para diminuir o risco de hipoglicemia (ver secções 4.4 e 4.8).

A utilização de Trulicity não requer automonitorização da glicemia. A automonitorização pode ser necessária para ajustar a dose da sulfonilureia ou da insulina prandial.

Doentes idosos (> 65 anos de idade)

Não é necessário um ajuste da dose com base na idade (ver secção 5.2). No entanto, a experiência terapêutica com doentes com idade ≥ 75 anos é muito limitada (ver secção 5.1) e, nestes doentes, pode considerar-se uma dose inicial de 0,75 mg por semana.

Doentes com compromisso renal

Não é necessário um ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeira ou moderada. A experiência com doentes com compromisso renal grave (TFGe por CKD-EPI < 30 ml/min/1,73 m²) ou em doentes com doença renal em fase terminal é muito limitada, pelo que não se recomenda a utilização de Trulicity nesta população (ver secção 5.2).

Doentes com compromisso hepático

Não é necessário um ajuste da dose em doentes com compromisso hepático.

População pediátrica

A segurança e eficácia do dulaglutido em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não está disponível evidência nesta população.

Modo de administração

Trulicity deve ser administrado por injeção subcutânea no abdómen, na coxa ou no braço. Não deve ser administrado por injeção intravenosa ou intramuscular.

A dose pode ser administrada a qualquer hora do dia, independentemente das refeições.

Se saltar uma dose, deverá administrá-la o mais rapidamente possível, se faltarem, pelo menos, três dias (72 horas) até à administração da dose seguinte. Se faltarem menos de três dias (72 horas) até à administração da dose seguinte, a dose em falta deve ser omitida, e a dose seguinte administrada no dia previsto. Em qualquer dos casos, os doentes podem retomar o esquema habitual de uma injeção por semana.

Se necessário, o dia da administração semanal pode ser alterado, desde que tenham passado três dias ou mais (72 horas) desde a última dose.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O dulaglutido não deve ser utilizado em doentes com diabetes mellitus tipo 1 ou no tratamento da cetoacidose diabética.

A utilização de agonistas do recetor de GLP-1 pode estar associada a reações adversas gastrointestinais. Este facto deve ser considerado aquando do tratamento de doentes com compromisso da função renal, uma vez que estes acontecimentos (i.e. náuseas, vómitos e/ou diarreia) podem causar desidratação, que por sua vez pode agravar a deterioração da função renal. O dulaglutido não foi estudado em doentes com doença gastrointestinal grave, incluindo gastroparesia grave, pelo que não se recomenda a sua utilização nestes doentes.

Pancreatite aguda

A utilização de agonistas do recetor de GLP-1 pode estar associada ao risco de desenvolver pancreatite aguda. Em ensaios clínicos, foram notificados casos de pancreatite aguda associados ao dulaglutido

(ver secção 4.8). Os doentes devem ser informados dos sintomas característicos de pancreatite aguda. Se se suspeitar da presença de pancreatite, deve suspender-se o tratamento com dulaglutido. Se se confirmar a pancreatite, o tratamento com dulaglutido não deverá ser reiniciado. Na ausência de outros sinais e sintomas de pancreatite aguda, a elevação das enzimas pancreáticas, só por si, não é preditiva de pancreatite aguda (ver secção 4.8).

Hipoglicemia

Os doentes tratados com dulaglutido em combinação com uma sulfonilureia ou insulina podem ter um risco acrescido de hipoglicemia. O risco de hipoglicemia pode ser atenuado com uma redução da dose da sulfonilureia ou insulina (ver secções 4.2 e 4.8).

Populações não estudadas

A experiência em doentes com insuficiência cardíaca congestiva é limitada.

Conteúdo de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por cada dose de 1,5 mg, i.e. essencialmente considerado “livre de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O dulaglutido torna o esvaziamento gástrico mais lento e, por isso, pode afetar a taxa de absorção de outros medicamentos orais administrados concomitantemente. O dulaglutido deve ser utilizada com precaução em doentes tratados com medicamentos orais que careçam de uma rápida absorção gastrointestinal. Em algumas formulações de libertação prolongada, o aumento da libertação devido a um período maior de estase gástrica pode aumentar ligeiramente a exposição ao fármaco.

Paracetamol

Após uma primeira dose de 1 e 3 mg de dulaglutido, a C_{max} do paracetamol diminuiu, respetivamente, 36% e 50%, e a mediana da t_{max} foi mais tardia (3 e 4 horas, respetivamente). Após a administração concomitante com até 3 mg de dulaglutido em estado estacionário, não se observaram diferenças estatisticamente significativas na $AUC_{(0-12)}$, C_{max} ou t_{max} do paracetamol. Não é necessário ajustar a dose de paracetamol, quando administrado concomitantemente com dulaglutido.

Atorvastatina

A administração concomitante de dulaglutido e atorvastatina diminuiu a C_{max} e a $AUC_{(0-\infty)}$ até 70% e 21%, respetivamente, da atorvastatina e do seu principal metabolito, a *o*-hidroxiatorvastatina. A $t_{1/2}$ média da atorvastatina e da *o*-hidroxiatorvastatina aumentou, respetivamente, 17% e 41%, após a administração de dulaglutido. Estes resultados não são clinicamente relevantes. Não é necessário ajustar a dose de atorvastatina, quando administrada concomitantemente com dulaglutido.

Digoxina

Após a administração concomitante de digoxina em estado estacionário com 2 doses consecutivas de dulaglutido, a exposição total (AUC_{τ}) e t_{max} da digoxina mantiveram-se inalteradas; a C_{max} diminuiu até 22%. Não é expectável que esta alteração tenha consequências clínicas. Não é necessário ajustar a dose de digoxina, quando administrada concomitantemente com dulaglutido.

Anti-hipertensores

A administração concomitante de doses múltiplas de dulaglutido com lisinopril em estado estacionário não provocou alterações clinicamente relevantes da AUC ou C_{max} de lisinopril. Observou-se um retardamento estatisticamente significativo da t_{max} de lisinopril de cerca de 1 hora nos Dias 3 e 24 do estudo. Com a administração concomitante de uma única dose de dulaglutido e metoprolol, a AUC e C_{max} de metoprolol aumentaram 19% e 32%, respetivamente. Embora a t_{max} de metoprolol tenha sido retardada em cerca de 1 hora, esta alteração não foi estatisticamente significativa. Estas alterações não foram clinicamente relevantes, pelo que não é necessário ajustar a dose de lisinopril ou metoprolol, quando administrados concomitantemente com dulaglutido.

Varfarina

Após a administração concomitante de dulaglutido, a exposição à varfarina-S e -R e a C_{\max} da varfarina-R não foram afetadas, e a C_{\max} da varfarina-S diminuiu em 22%. A AUC_{INR} aumentou 2%, sendo improvável que este aumento seja clinicamente significativo, e não se verificou qualquer efeito sobre a resposta máxima do rácio internacional normalizado (INR_{\max}). O tempo de resposta do rácio internacional normalizado ($t_{\text{INR}_{\max}}$) foi retardado em 6 horas, em linha com o retardamento observado na t_{\max} de cerca de 4 e 6 horas na varfarina-S e -R, respetivamente. Estas alterações não são clinicamente relevantes. Não é necessário ajustar a dose de varfarina, quando administrada concomitantemente com dulaglutido.

Contraceptivos orais

A administração concomitante de dulaglutido com um contraceptivo oral (norgestimato 0,18 mg/etinilestradiol 0,025 mg) não afetou a exposição total à norelgestromina ou ao etinilestradiol. Observaram-se reduções estatisticamente significativas da C_{\max} de 26% e 13% e retardamentos da t_{\max} de 2 e 0,30 horas, da norelgestromina e do etinilestradiol, respetivamente. Estas observações não são clinicamente relevantes. Não é necessário ajustar a dose dos contraceptivos orais, quando administrados concomitantemente com dulaglutido.

Metformina

Após a administração concomitante de múltiplas doses de dulaglutido com metformina em estado estacionário (fórmula de libertação imediata [IR]), a AUC_{τ} da metformina aumentou até 15% e a C_{\max} diminuiu até 12%, sem alterações na t_{\max} . Estas alterações são consistentes com a lentificação do esvaziamento gástrico com dulaglutido e encontram-se dentro dos limites de variabilidade farmacocinética da metformina, não sendo, por isso, clinicamente relevantes. Não se recomenda qualquer ajuste da dose de metformina IR quando administrada concomitantemente com dulaglutido.

Sitagliptina

A exposição à sitagliptina não foi afetada pela administração concomitante com uma única dose de dulaglutido. Após a administração concomitante com 2 doses consecutivas de dulaglutido, a $AUC_{(0-\tau)}$ e a C_{\max} da sitagliptina diminuíram cerca de 7,4% e 23,1%, respetivamente. A t_{\max} da sitagliptina aumentou aproximadamente 0,5 horas após a administração concomitante com dulaglutido em comparação com a administração de sitagliptina apenas.

A sitagliptina pode originar uma inibição de até 80% da DPP-4 ao longo de um período de 24 horas. A administração concomitante de dulaglutido com sitagliptina aumentou a exposição e a C_{\max} do dulaglutido em cerca de 38% e 27%, respetivamente, e a mediana da t_{\max} em cerca de 24 horas. O dulaglutido tem, por isso, um elevado grau de proteção contra a inativação da DPP-4 (ver secção 5.1). O aumento da exposição pode potenciar os efeitos do dulaglutido sobre os níveis glicémicos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados ou existe apenas uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de dulaglutido em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Por isso, não se recomenda a utilização de dulaglutido durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o dulaglutido é excretado no leite materno. Não pode excluir-se a existência de risco para recém-nascidos/lactentes. O dulaglutido não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Desconhece-se o efeito do dulaglutido sobre a fertilidade em humanos. Nos ratos, não houve um efeito direto sobre o acasalamento ou a fertilidade após o tratamento com dulaglutido (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Trulicity não tem qualquer influência conhecida ou tem uma influência negligenciável sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Quando é utilizado em combinação com uma sulfonilureia ou insulina prandial, os doentes devem ser aconselhados a tomar precauções para evitarem episódios hipoglicémicos enquanto estão a conduzir ou a utilizar máquinas (ver secção 4.4).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Nos ensaios clínicos de fase II e III realizados, foram expostos ao dulaglutido, em monoterapia ou em combinação com outros medicamentos anti-hiperglicemiantes, 4.006 doentes. As reações adversas notificadas com maior frequência nos ensaios clínicos foram de foro gastrointestinal, incluindo náuseas, vómitos e diarreia. Em geral, estas reações foram de intensidade ligeira ou moderada e de natureza transitória.

Lista de reações adversas

Foram identificadas as seguintes reações adversas com base na avaliação feita ao longo de todo o seguimento dos ensaios clínicos de fase II e fase III, apresentadas na Tabela 1 por classes de sistemas de órgãos, termo MedDRA preferencial e por ordem decrescente de incidência (muito frequentes: $\geq 1/10$; frequentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; pouco frequentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muito raras: $< 1/10.000$ ou desconhecidas: não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1: Frequência das reações adversas do dulaglutido

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipoglicemia* (quando utilizado em combinação com insulina prandial, metformina† ou metformina e glimepirida)	Hipoglicemia* (quando utilizado em monoterapia ou em combinação com metformina e pioglitazona)		
Doenças gastrointestinais	Náuseas, diarreia, vómitos†, dor abdominal†	Redução do apetite, dispepsia, obstipação, flatulência, distensão abdominal, doença de refluxo gastro-esofágico, eructação		Pancreatite aguda
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga	Reações no local de injeção	
Exames complementares de diagnóstico		Taquicardia sinusal, bloqueio atrioventricular (AV) de primeiro grau		

* Hipoglicemia sintomática documentada e com glicemia $\leq 3,9$ mmol/l

† Apenas com a dose de 1,5 mg de dulaglutido. Com a dose de 0,75 mg de dulaglutido, a incidência destas reações adversas correspondeu à categoria seguinte de menor incidência (frequentes)

Descrição de reações adversas

Hipoglicemia

Quando o dulaglutido 0,75 mg ou 1,5 mg foi utilizado em monoterapia ou em terapêutica combinada só com metformina ou com metformina e pioglitazona, as incidências de hipoglicemia sintomática documentada, foram de 5,9% a 10,9% e as taxas de 0,14 a 0,62 episódios/doente/ano, não tendo sido notificados episódios de hipoglicemia grave.

As incidências de hipoglicemia sintomática documentada, quando se adicionou respectivamente 0,75 mg e 1,5 mg de dulaglutido a uma sulfonilureia (mais metformina) foram de 39,0% e 40,3% e as taxas foram de 1,67 e 1,67 episódios/doente/ano, respectivamente. A incidência de episódios de hipoglicemia grave foi 0% e 0,7% e as taxas de 0,00 e 0,01 episódios/doente/ano, respectivamente para a dose de 0,75 mg e de 1,5 mg.

As incidências quando se adicionou, respectivamente, 0,75 mg e 1,5 mg de dulaglutido a insulina prandial foram de 85,3% e 80,0% e as taxas foram de 35,66 e 31,06 episódios/doente/ano. A incidência de episódios de hipoglicemia grave foi de 2,4% e 3,4% e as taxas foram de 0,05 e 0,06 episódios/doente/ano, respectivamente.

Reações adversas gastrointestinais

A notificação cumulativa de acontecimentos gastrointestinais, ao longo de um período de até 104 semanas com dulaglutido 0,75 mg e 1,5 mg, respectivamente, incluiu náuseas (12,9% e 21,2%), diarreia (10,7% e 13,7%) e vômitos (6,9% e 11,5%). Foram geralmente de gravidade leve ou moderada e notificados sobretudo durante as duas primeiras de tratamento, tendo diminuído rapidamente nas quatro semanas seguintes. A partir daí, as taxas mantiveram-se relativamente constantes.

Em estudos de farmacologia clínica realizados com doentes com diabetes mellitus tipo 2 até 6 semanas, a maioria dos acontecimentos gastrointestinais foi notificada durante os primeiros 2 a 3 dias após a dose inicial, tendo diminuído com as doses subsequentes.

Pancreatite aguda

A incidência de pancreatite aguda em ensaios clínicos de Fase II e III foi de 0,07% para o dulaglutido em comparação com 0,14% para o placebo e 0,19% para os comparadores com ou sem terapêutica antidiabética adicional.

Enzimas pancreáticas

O dulaglutido está associada a uma elevação média, em relação aos valores iniciais das enzimas pancreáticas (lipase e/ou amilase pancreáticas) de 11% a 21% (ver secção 4.4). Na ausência de outros sinais e sintomas de pancreatite aguda, a elevação das enzimas pancreáticas, só por si, não é preditiva de pancreatite aguda.

Aumento da frequência cardíaca

Foram observados com dulaglutido 0,75 mg e 1,5 mg, respectivamente, pequenos aumentos médios da frequência cardíaca de 2 a 4 batimentos por minuto (bpm) e uma incidência de 1,3% e 1,4% de taquicardia sinusal com um aumento concomitante em relação aos valores iniciais ≥ 15 bpm.

Bloqueio AV de primeiro grau/Prolongamento do intervalo PR

Foram observados com dulaglutido 0,75 mg e 1,5 mg, respectivamente, pequenos aumentos médios, relativamente aos valores iniciais, do intervalo PR em 2 a 3 ms, bem como uma incidência de 1,5% e 2,4% de bloqueio AV de primeiro grau.

Imunogenicidade

Em ensaios clínicos, o tratamento com dulaglutido esteve associado a uma incidência de 1,6% de anticorpos antifármaco emergentes com o tratamento, indicando que na molécula de dulaglutido, as modificações estruturais introduzidas no GLP-1 e na IgG4, a par de uma elevada homogeneidade com o GLP-1 e a IgG4 endógenos, minimiza o risco de uma resposta imunológica ao dulaglutido. Globalmente, os doentes com anticorpos antidulaglutido tiveram títulos baixos e, embora o número de

doentes que desenvolveram anticorpos antidulaglutido tenha sido reduzido, foi feita a análise dos dados de fase III, que não revelou um efeito claro dos anticorpos antidulaglutido na variação da HbA1c.

Hipersensibilidade

Nos ensaios clínicos de fase II e fase III, foram notificados acontecimentos de hipersensibilidade sistémica (por exemplo, urticária, edema) por 0,5% dos doentes tratados com dulaglutido. Nenhum dos doentes com hipersensibilidade sistémica tinha desenvolvido anticorpos antidulaglutido.

Reações no local da injeção

Foram notificados acontecimentos adversos no local da injeção em 1,9% dos doentes tratados com dulaglutido. Foram notificados acontecimentos adversos no local da injeção de mediação potencialmente imunológica (por exemplo, exantema, eritema) em 0,7% dos doentes, geralmente de intensidade ligeira.

Interrupção do tratamento devido a um acontecimento adverso

Em ensaios clínicos com a duração de 26 semanas, a incidência de interrupção do tratamento devido a acontecimentos adversos com dulaglutido foi de 2,6% (0,75 mg) e 6,1% (1,5 mg) *versus* 3,7% para o placebo. Ao longo de toda a duração do seguimento dos ensaios clínicos (até 104 semanas), a incidência da interrupção do tratamento devido a acontecimentos adversos foi de 5,1% (0,75 mg) e 8,4% (1,5 mg) com dulaglutido. As reações adversas que mais frequentemente conduziram à interrupção do tratamento com 0,75 mg e 1,5 mg de dulaglutido, respetivamente, foram náuseas (1,0% e 1,9%), diarreia (0,5% e 0,6%) e vómitos (0,4% e 0,6%), tendo sido geralmente notificadas nas primeiras 4 a 6 semanas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Em estudos clínicos, os efeitos da sobredosagem com dulaglutido incluíram perturbações gastrointestinais e hipoglicemia. Em caso de sobredosagem, devem tomar-se as medidas de suporte apropriadas tendo em conta os sinais e sintomas clínicos do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: {ainda não atribuído}, Código ATC: {ainda não atribuído}.

Mecanismo de ação

O dulaglutido é um agonista do recetor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), de ação prolongada. A molécula é formada por duas cadeias idênticas ligadas por dissulfeto, cada uma das quais contém uma sequência de análogo do GLP-1 humano modificado, ligado de forma covalente, por um pequeno elo peptídico, a um fragmento da cadeia pesada (Fc) de imunoglobulina G4 (IgG4) humana modificada. A porção da molécula de dulaglutido constituída pelo análogo de GLP-1 tem homologia de cerca de 90% com o GLP-1 humano endógeno (7-37). O GLP-1 endógeno tem uma semivida de 1,5 a 2 minutos devido à degradação pela DPP-4 e é eliminado por via renal. Em contraste com o GLP-1 endógeno, o dulaglutido é resistente à degradação pela DPP-4 e tem uma dimensão grande, que lentifica a absorção e reduz a eliminação renal. Estes aspetos de desenho da molécula conferem ao dulaglutido uma formulação solúvel e uma semivida prolongada de 4,7 dias, tornando-a assim adequada para administração subcutânea uma vez por semana. Além disso, a molécula do

dulaglutido foi concebida de forma a impedir a resposta imunológica dependente do recetor Fcγ e reduzir o seu potencial imunogénico .

O dulaglutido replica as várias ações antihiperlipidémicas do GLP-1. Na presença de concentrações glicémicas elevadas, o dulaglutido aumenta o AMP cíclico intracelular (cAMP) nas células beta pancreáticas, originando uma libertação de insulina. O dulaglutido também suprime a secreção de glucagon que, como se sabe, é inadequadamente elevada nos doentes com diabetes tipo 2. As concentrações mais baixas de glucagon implicam uma diminuição da produção hepática de glucose. O dulaglutido também lentifica o esvaziamento gástrico.

Efeitos farmacodinâmicos

O dulaglutido melhora o controlo glicémico através de uma diminuição sustentada da glicemia em jejum, pré-prandiais e pós-prandiais em doentes com diabetes tipo 2 desde a primeira administração de dulaglutido, sendo estes efeitos sustentados ao longo da semana que decorre entre a administração de duas doses.

Um estudo farmacodinâmico com dulaglutido em doentes com diabetes tipo 2 demonstrou um efeito de reposição da primeira fase de secreção de insulina, atingindo um nível superior aos níveis observados em indivíduos saudáveis tratados com placebo, e melhorou a segunda fase de secreção de insulina em resposta a um bólus intravenoso de glucose. No mesmo estudo, uma única dose de 1,5 mg de dulaglutido pareceu aumentar a secreção máxima de insulina pelas células β e melhorar a função destas células em doentes com diabetes mellitus tipo 2 em comparação com o placebo.

Em linha com o seu perfil farmacocinético, o dulaglutido tem um perfil farmacodinâmico adequado à administração uma vez por semana (ver secção 5.2).

Eficácia e segurança clínicas

Controlo glicémico

A segurança e eficácia do dulaglutido foram avaliadas em seis ensaios clínicos de fase III, aleatorizados e controlados, em que participaram 5.171 doentes com diabetes tipo 2. Destes, 958 tinham ≥ 65 anos de idade e, entre eles, 93 tinham ≥ 75 anos. Estes ensaios clínicos incluíram 3.136 doentes tratados com dulaglutido, dos quais 1.719 foram tratados com Trulicity 1,5 mg uma vez por semana e 1.417 com Trulicity 0,75 mg uma vez por semana. Em todos os ensaios clínicos, o dulaglutido causou melhorias clinicamente significativas do controlo glicémico, avaliado através da hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c).

Monoterapia

O dulaglutido foi estudada num ensaio clínico de monoterapia controlado por comparador ativo, de 52 semanas de seguimento, em comparação com metformina. Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg foi superior à metformina (1500-2000 mg/dia) na redução da HbA1c e a proporção de doentes que atingiu os objetivos de HbA1c $< 7\%$ e $\leq 6,5\%$ foi significativamente superior com Trulicity 1,5 mg e Trulicity 0,75, em comparação com a metformina, às 26 semanas de seguimento.

Quadro 2: Resultados de um ensaio clínico de monoterapia controlado por comparador ativo, de 52 semanas de seguimento, com duas doses de dulaglutido em comparação com metformina

	HbA1c inicial	Varição média da HbA1c	Doentes com objetivo da HbA1c		Varição da Gj	Varição do peso corporal
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/l)	(kg)
26 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=269)	7,63	-0,78 ^{††}	61,5 [#]	46,0 ^{##}	-1,61	-2,29
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=270)	7,58	-0,71 ^{††}	62,6 [#]	40,0 [#]	-1,46	-1,36 [#]
Metformina 1500-2000 mg/dia (n=268)	7,60	-0,56	53,6	29,8	-1,34	-2,22
52 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=269)	7,63	-0,70 ^{††}	60,0 [#]	42,3 ^{##}	-1,56 [#]	-1,93
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=270)	7,58	-0,55 [†]	53,2	34,7	-1,00	-1,09 [#]
Metformina 1500-2000 mg/dia (n=268)	7,60	-0,51	48,3	28,3	-1,15	-2,20

† valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,025, para a não-inferioridade;

†† valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,025, para a superioridade do dulaglutido versus metformina, avaliada apenas pela HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 grupo de tratamento com dulaglutido em comparação com metformina

Gj = Glicemia de jejum

As taxas de hipoglicemia sintomática documentada com Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg e com metformina foram de 0,62, 0,15 e 0,09 episódios/doente/ano, respetivamente. Não foram observados casos de hipoglicemia grave.

Terapêutica combinada com metformina

A segurança e eficácia do dulaglutido foram estudadas num ensaio clínico controlado por placebo e por comparador ativo (sitagliptina 100 mg por dia) de 104 semanas de seguimento, todos em combinação com metformina. O tratamento com Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg originou uma redução superior da HbA1c em comparação com a sitagliptina às 52 semanas de seguimento, a par da proporção significativamente superior de doentes que atingiram os objetivos da HbA1c de < 7,0% e ≤ 6,5%. Estes efeitos mantiveram-se até ao final do ensaio clínico (104 semanas).

Quadro 3: Resultados de um ensaio clínico controlado por placebo e por comparador ativo, de 104 semanas de seguimento, com duas doses de dulaglutido em comparação com sitagliptina

	HbA1c inicial (%)	Varição média da HbA1c (%)	Doentes com objetivo da HbA1c		Varição da Gj (mmol/l)	Varição do peso corporal (kg)
			<7,0%(%)	≤6,5%(%)		
26 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=304)	8,12	-1,22 ^{††,##}	60,9 ^{**}	46,7 ^{**}	-2,38 ^{**}	-3,18 ^{**}
Dulaglutido 0.75 mg uma vez por 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 uma vez por dia (n=315)	8,09	-0,61	37,8	21,8	-0,97	-1,46
52 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=304)	8,12	-1,10 ^{††}	57,6 ^{##}	41,7 ^{##}	-2,38 ^{##}	-3,03 ^{##}
Dulaglutido 0.75 mg uma vez por semana (n=302)	8,19	-0,87 ^{††}	48,8 ^{##}	29,0 ^{##}	-1,63 ^{##}	-2,60 ^{##}
Sitagliptina 100 mg mg uma vez por dia (n=315)	8,09	-0,39	33,0	19,2	-0,90	-1,53
104 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=304)	8,12	-0,99 ^{††}	54,3 ^{##}	39,1 ^{##}	-1,99 ^{##}	-2,88 ^{##}
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=302)	8,19	-0,71 ^{††}	44,8 ^{##}	24,2 ^{##}	-1,39 ^{##}	-2,39
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia (n=315)	8,09	-0,32	31,1	14,1	-0,47	-1,75

†† valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,025, para a superioridade do dulaglutido *versus* sitagliptina, avaliada apenas pela HbA1c, nas semanas 52 e 104

valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,001, para a superioridade do dulaglutido *versus* placebo, avaliada apenas pela HbA1c

** p < 0,001 grupo de tratamento com dulaglutido em comparação com placebo

p < 0,001 grupo de tratamento com dulaglutido em comparação com sitagliptina

Gj = Glicemia de jejum

As taxas de hipoglicemia sintomática documentada com Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg e com sitagliptina foram de 0,19, 0,18 e 0,17 episódios/doente/ano, respetivamente. Não foram observados casos de hipoglicemia grave com dulaglutido.

A segurança e eficácia do dulaglutido também foram estudadas num ensaio clínico controlado por comparador ativo (liraglutido 1,8 mg por dia), de 26 semanas de seguimento, ambos em combinação com metformina. O tratamento com Trulicity 1,5 mg originou uma redução semelhante da HbA1c, e a proporção de doentes que atingiu o objetivo da HbA1c de <7,0% e ≤ 6,5% também foi semelhante, em comparação com o liraglutido.

Quadro 4: Resultados de um ensaio clínico controlado por comparador ativo, de 26 semanas de seguimento, com uma dose de dulaglutido em comparação com liraglutido

	HbA1c inicial	Varição média da HbA1c	Doentes com objetivo da HbA1c		Varição da Gj	Varição do peso corporal
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/l)	(kg)
26 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=299)	8,06	-1,42 [‡]	68,3	54,6	-1,93	-2,90 [#]
Liraglutido ⁺ 1,8 mg/dia (n=300)	8,05	-1,36	67,9	50,9	-1,90	-3,61

[‡] valor de p unilateral p < 0,001, para a não-inferioridade do dulaglutido *versus* liraglutido, avaliada apenas pela HbA1c

[#] p < 0,05 grupo de tratamento com dulaglutido *versus* liraglutido

⁺ Os doentes aleatorizados para o liraglutido iniciaram o tratamento com uma dose de 0,6 mg/dia. Após a Semana 1 a dose foi titulada para 1,2 mg/dia e na Semana 2 para 1,8 mg/dia.

Gj = Glicemia de jejum

As taxas de hipoglicemia sintomática documentada com Trulicity 1,5 mg foram de 0,12 episódios/doente/ano e com liraglutido foram de 0,29 episódios/doente/ano. Não foram observados casos de hipoglicemia grave.

Terapêutica combinada com metformina e sulfonilureia

Num ensaio clínico controlado por comparador ativo de 78 semanas de seguimento, o dulaglutido foi comparada com a insulina glargina, ambos em associação à metformina e a uma sulfonilureia. Às 52 semanas, Trulicity 1,5 mg demonstrou ser superior à insulina glargina na redução da HbA1c, mantendo essa superioridade às 78 semanas; enquanto que a redução da HbA1c com Trulicity 0,75 mg foi não-inferior à observada com a insulina glargina. Com Trulicity 1,5 mg, em comparação com a insulina glargina, a proporção de doentes que atingiram o objetivo da HbA1c de < 7,0% ou ≤ 6,5% foi significativamente superior, às 52 e 78 semanas.

Quadro 5: Resultados de um ensaio clínico controlado por comparador ativo, de 78 semanas de seguimento, com duas doses de dulaglutido em comparação com insulina glargina

	HbA1c inicial	Variação média da HbA1c	Doentes com objetivo da HbA1c		Variação da Gj	Variação do peso corporal
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/l)	(kg)
52 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=273)	8,18	-1,08 ^{††}	53,2 ^{##}	27,0 ^{##}	-1,50	-1,87 ^{##}
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=272)	8,13	-0,76 [†]	37,1	22,5 [#]	-0,87 ^{##}	-1,33 ^{##}
Insulina glargina ⁺ uma vez por dia (n=262)	8,10	-0,63	30,9	13,5	-1,76	1,44
78 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=273)	8,18	-0,90 ^{††}	49,0 ^{##}	28,1 ^{##}	-1,10 [#]	-1,96 ^{##}
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=272)	8,13	-0,62 [†]	34,1	22,1	-0,58 ^{##}	-1,54 ^{##}
Insulina glargina ⁺ uma vez por dia (n=262)	8,10	-0,59	30,5	16,6	-1,58	1,28

† valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,025, para a não-inferioridade;

†† valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,025, para a superioridade do dulaglutido *versus* insulina glargina, avaliada apenas pela HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 grupo de tratamento com dulaglutido em comparação com insulina glargina

+ As doses de insulina glargina foram ajustadas utilizando um algoritmo com um objetivo da glicemia em jejum de < 5,6 mmol/l

Gj = Glicemia de jejum

As taxas de hipoglicemia sintomática documentada com Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg e insulina glargina foram de 1,67, 1,67 e 3,02 episódios/doente/ano, respetivamente. Observaram-se dois casos de hipoglicemia grave com Trulicity 1,5 mg e dois de hipoglicemia grave com insulina glargina.

Terapêutica combinada com metformina e pioglitazona

Num ensaio clínico controlado por placebo e por comparador ativo (exenatido duas vezes por dia), ambos em combinação com metformina e pioglitazona, Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg demonstrou superioridade na redução da HbA1c em comparação com o placebo e com o exenatido, a par de uma proporção significativamente superior de doentes que atingiram os objetivos da HbA1c de < 7,0% ou ≤ 6,5%.

Quadro 6: Resultados de um ensaio clínico controlado por comparador ativo de 52 semanas de seguimento, com duas doses de dulaglutido em comparação com exenatido.

	HbA1c inicial	Variação média da HbA1c	Doentes com objetivo da HbA1c		Variação da Gj	Variação do peso corporal
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/l)	(kg)
26 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=279)	8,10	-1,51 ^{††, ††}	78,2 ^{**##}	62,7 ^{**##}	-2,36 ^{**##}	-1,30 ^{**}
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por 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
Exenatido ⁺ 10 mcg duas vezes por dia (n=276)	8,07	-0,99	52,3	38,0	-1,35	-1,07
52 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=279)	8,10	-1,36 ^{††}	70,8 ^{##}	57,2 ^{##}	-2,04 ^{##}	-1,10
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=280)	8,05	-1,07 ^{††}	59,1 [#]	48,3 ^{##}	-1,5 [#]	0,44 [#]
Exenatido ⁺ 10 mcg duas vezes por dia (n=276)	8,07	-0,80	49,2	34,6	-1,03	-0,80

†† valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,025, para a superioridade do dulaglutido versus exenatido, avaliada apenas pela HbA1c

††† valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,001, para a superioridade do dulaglutido versus placebo, avaliada apenas pela HbA1c

* p < 0,05, ** p < 0,001 grupo de tratamento com dulaglutido em comparação com placebo

p < 0,05, ## p < 0,001 grupo de tratamento com dulaglutido em comparação com exenatido

+ A dose de exenatido foi de 5 mcg duas vezes por dia nas primeiras 4 semanas e 10 mcg duas vezes por dia daí em diante

Gj = Glicemia de jejum

As taxas de hipoglicemia sintomática documentada, com Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg e exenatido duas vezes por dia foram de 0,19, 0,14 e 0,75 episódios/doente/ano, respetivamente. Não se observaram casos de hipoglicemia grave com dulaglutido e observaram-se dois casos de hipoglicemia grave com exenatido duas vezes por dia.

Terapêutica combinada com insulina prandial com ou sem metformina

Neste ensaio clínico, doentes que administravam 1 ou 2 injeções de insulina por dia antes da entrada no ensaio, interromperam o regime insulínico anterior ao ensaio e foram aleatorizados para tratamento com dulaglutido uma vez por semana ou insulina glargina uma vez por dia, ambos em combinação com insulina lispro prandial três vezes por dia, com ou sem metformina. Às 26 semanas de seguimento, tanto o Trulicity 1,5 mg como o Trulicity 0,75 mg demonstraram ser superiores à insulina glargina na redução da HbA1c e este efeito mantinha-se ao fim de 52 semanas. Houve também uma proporção maior de doentes a atingir o objetivo da HbA1c de < 7,0% ou ≤ 6,5% às 26 semanas e < 7,0% às 52 semanas com Trulicity, em comparação com insulina glargina.

Quadro 7: Resultados de um ensaio clínico controlado por comparador ativo, de 52 semanas de seguimento, com duas doses de dulaglutido em comparação com insulina glargina

	HbA1c na inicial	Variação média da HbA1c	Doentes com objetivo da HbA1c		Variação da Gj	Variação do peso corporal
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/l)	(kg)
26 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=295)	8,46	-1,64 ^{††}	67,6 [#]	48,0 [#]	-0,27 ^{##}	-0,87 ^{##}
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=293)	8,40	-1,59 ^{††}	69,0 [#]	43,0	0,22 ^{##}	0,18 ^{##}
Insulina glargina ⁺ uma vez por dia (n=296)	8,53	-1,41	56,8	37,5	-1,58	2,33
52 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=295)	8,46	-1,48 ^{††}	58,5 [#]	36,7	0,08 ^{##}	-0,35 ^{##}
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=293)	8,40	-1,42 ^{††}	56,3	34,7	0,41 ^{##}	0,86 ^{##}
Insulina glargina ⁺ uma vez por dia (n=296)	8,53	-1,23	49,3	30,4	-1,01	2,89

†† valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,025, para a superioridade do dulaglutido versus insulina glargina, avaliada apenas pela HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 grupo de tratamento com dulaglutido em comparação com insulina glargina

+ As doses de insulina glargina foram ajustadas utilizando um algoritmo com um objetivo da glicemia em jejum de < 5,6 mmol/l

A taxa de hipoglicemia sintomática documentada com Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg e insulina glargina foi de 31,06, 35,66 e 40,95 episódios/doente/ano, respetivamente. Houve dez casos de doentes com hipoglicemia grave com Trulicity 15 mg, sete com Trulicity 0,75 mg e quinze com insulina glargina.

Glicemia em jejum

O tratamento com dulaglutido conduziu a reduções significativas da glicemia em jejum, em relação aos valores iniciais. A maioria do efeito na glicemia de jejum ocorreu às 2 semanas de seguimento. A melhoria da glicemia em jejum foi sustentada ao longo da duração máxima de 104 semanas de seguimento, nos ensaios clínicos.

Glicemia pós-prandial

O tratamento com dulaglutido conduziu a reduções significativas da glicemia pós-prandial média, em relação aos valores iniciais (variação desde os valores iniciais até as análises dos *endpoints* primários de -1,95 mmol/l a -4,23 mmol/l).

Função das células beta

Estudos clínicos com dulaglutido indicaram uma melhoria da função das células beta, medida pelo modelo de avaliação da homeostase (HOMA2-%B). A duração do efeito sobre a função das células beta manteve-se ao longo da duração máxima de 104 semanas de seguimento, nos ensaios clínicos.

Peso corporal

Trulicity 1,5 mg esteve associado a uma redução sustentada do peso corporal ao longo de todo o seguimento dos vários ensaios clínicos (variação entre os valores iniciais e as análises finais dos ensaios de -0,35 kg a -2,90 kg). As variações do peso corporal com Trulicity 0,75 mg foram

desde -0,86 kg a -2,63 kg. A redução do peso corporal em doentes tratados com dulaglutido foi observada independentemente da ocorrência de náuseas, apesar de ter havido perda de peso numericamente maior no grupo com náuseas.

Resultados reportados pelos doentes

O dulaglutido melhorou significativamente a satisfação total com o tratamento, em comparação com exenatido duas vezes por dia. Adicionalmente, a frequência de hipoglicemia e hiperglicemia perçecionadas pelo doente foi significativamente inferior, em comparação com exenatido duas vezes por dia.

Pressão arterial

O efeito do dulaglutido sobre a pressão arterial foi avaliada por Monitorização Ambulatória de Pressão Arterial num ensaio clínico que incluiu 755 doentes com diabetes tipo 2. O tratamento com dulaglutido proporcionou uma redução da pressão arterial sistólica (PAS) (diferença de -2,8 mmHg em comparação com o placebo) às 16 semanas. Não houve diferença na pressão arterial diastólica (PAD). Observaram-se resultados semelhantes para a PAS e PAD na análise final do ensaio, às 26 semanas.

Avaliação cardiovascular

Numa meta-análise dos ensaios clínicos de fase II e III, um total de 51 doentes (dulaglutido: 26 [N = 3.885]; todos os comparadores: 25 [N = 2.125]) tiveram, pelo menos, um acontecimento cardiovascular (morte de causa cardiovascular, enfarte do miocárdio não-fatal, AVC não-fatal ou hospitalização por angina instável). Os resultados mostraram que não houve qualquer aumento do risco cardiovascular com dulaglutido em comparação com as terapêuticas de controlo (HR: 0,57; IC: [0,30, 1,10]).

População pediátrica

A Agência Europeia do Medicamento deferiu a obrigação de submissão de resultados de ensaios clínicos com dulaglutido em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da diabetes mellitus tipo 2. (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica)

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração subcutânea em doentes com diabetes tipo 2, o pico das concentrações plasmáticas de dulaglutido é atingido em 48 horas. As médias da concentração plasmática máxima (C_{max}) e da exposição (AUC) total foram aproximadamente de 114 ng/ml e 14.000 ngh/ml, respetivamente, após múltiplas injeções subcutâneas de 1,5 mg de dulaglutido em doentes com diabetes tipo 2. A concentração plasmática no estado estacionário foi atingida ao fim de 2 a 4 semanas, com a administração semanal de dulaglutido (1,5 mg). A exposição após administração subcutânea de uma dose única de dulaglutido (1,5 mg) no abdómen, na coxa ou no braço foi comparável. A biodisponibilidade absoluta média do dulaglutido após administração subcutânea de uma dose única de 1,5 mg e 0,75 mg foi de 47% e 65%, respetivamente.

Distribuição

Os volumes médios de distribuição após administração subcutânea de 0,75 mg e 1,5 mg de dulaglutido em estado estacionário em doentes com diabetes mellitus tipo 2 foram aproximadamente de 19,2 l e 17,4 l.

Biotransformação

Assume-se que o dulaglutido é degradada pelas vias gerais de catabolismo das proteínas, transformando-se nos seus aminoácidos constituintes.

Eliminação

No estado estacionário, a depuração média aparente do dulaglutido 0,75 mg e 1,5 mg foi de 0,073 l/h e 0,107 l/h com uma semivida de eliminação de 4,5 e 4,7 dias, respetivamente.

Populações especiais

Doentes idosos (> 65 anos de idade)

A idade não teve qualquer efeito clinicamente relevante nas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do dulaglutido.

Género e raça

O género e a raça não tiveram qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética da dulaglutido.

Peso corporal ou índice de massa corporal

As análises farmacocinéticas demonstraram uma relação inversa estatisticamente significativa entre o peso corporal ou o índice de massa corporal (IMC) e a exposição à dulaglutido, embora não tenha havido um impacto clinicamente relevante do peso ou do IMC no controlo glicémico.

Doentes com compromisso renal

A farmacocinética do dulaglutido foi avaliada num estudo de farmacologia clínica e, em geral, foi semelhante em indivíduos saudáveis e em doentes com compromisso renal ligeira a grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$), incluindo doença terminal (com necessidade de diálise). Nos ensaios clínicos, o perfil de segurança do dulaglutido em doentes com compromisso renal moderada foi semelhante ao da generalidade da população com DMT2. Estes ensaios clínicos não incluíram doentes com compromisso renal grave ou doença renal terminal.

Doentes com compromisso hepático

A farmacocinética do dulaglutido foi avaliada num estudo de farmacologia clínica, em que os doentes com compromisso hepático tiveram uma diminuição estatisticamente significativa da exposição à dulaglutido de até 30% a 33% para a C_{max} média e a AUC, respetivamente, em comparação com controlos saudáveis. Observou-se globalmente uma elevação da t_{max} do dulaglutido com o agravamento da compromisso hepático. Não se observou, contudo, qualquer tendência na exposição do dulaglutido relativamente ao grau de compromisso hepático. Estes efeitos não foram considerados clinicamente relevantes.

População pediátrica

Não foram realizados estudos que caracterizassem a farmacocinética do dulaglutido em doentes pediátricos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de segurança farmacológica ou de toxicidade de dose repetida.

Num estudo de carcinogenicidade com a duração de 6 meses em ratinhos transgénicos, não se observou qualquer resposta tumorigénica. Num estudo de carcinogenicidade com a duração de 2 anos em ratinhos, com uma exposição ≥ 7 vezes a exposição clínica em seres humanos após a administração de 1,5 mg de dulaglutido por semana, o dulaglutido causou um aumento estatisticamente significativo e relacionado com a dose da incidência de tumores das células C da tiroide (incluindo adenomas e carcinomas). Atualmente ainda não se conhece a relevância clínica destes achados.

Nos estudos de fertilidade, observou-se uma redução dos corpos lúteos e um prolongamento do ciclo estrogénico em níveis de doses associados a uma diminuição da ingestão de alimentos e a um aumento ponderal nas mães dos animais. No entanto, não se observaram quaisquer efeitos nos indicadores de fertilidade e conceção ou no desenvolvimento embrionário. Em estudos de toxicologia reprodutiva, observaram-se efeitos no esqueleto e uma diminuição do crescimento fetal no rato e no coelho com uma exposição à dulaglutido 11 a 44 vezes maior do que a clinicamente proposta, mas não se observaram malformações fetais. O tratamento de ratos-fêmea durante a gravidez e o aleitamento causou défices de memória nas crias fêmeas com uma exposição 16 vezes superior à clinicamente proposta.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Citrato sódico
Ácido cítrico anidro
Manitol
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Quando está a ser utilizado:

Trulicity pode ser conservado fora do frigorífico por um período máximo de 14 dias a uma temperatura não superior a 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa de vidro (tipo I)
Cada seringa pré-cheia contém 0,5 ml de solução.
Embalagens de 4 seringas pré-cheias e embalagem múltipla de 12 (3 embalagens de 4) seringas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Instruções de utilização

A seringa pré-cheia destina-se a uma administração única
As instruções de utilização da seringa, incluídas no folheto informativo, devem ser cuidadosamente observadas.
Não deve utilizar-se Trulicity se forem observadas partículas ou se a solução estiver turva e/ou colorida.
Não se pode utilizar Trulicity se tiver sido congelado.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Holanda.

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/956/004

EU/1/14/956/005

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Trulicity 1.5 mg solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 1,5 mg de dulaglutido* numa solução de 0,5 ml.

*Produzida em células CHO através da tecnologia do ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injeção).
Solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Trulicity é indicado para melhorar o controlo glicémico em adultos com diabetes mellitus tipo 2:

Em monoterapia

Quando a dieta e o exercício físico não são, só por si, suficientes para atingir um controlo glicémico adequado em doentes em que a metformina está contraindicada ou é considerada inadequada por intolerância.

Terapêutica combinada

Em combinação com outros medicamentos anti-hiperglicemiantes, incluindo insulina, quando estes, juntamente com dieta e exercício, não proporcionam um controlo glicémico adequado (ver na secção 5.1 a evidência clínica disponível relativamente às diferentes associações terapêuticas.)

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Monoterapia

A dose recomendada é de 0,75 mg uma vez por semana.

Terapêutica combinada

A dose recomendada é de 1,5 mg uma vez por semana.

Para populações potencialmente vulneráveis, como, por exemplo doentes com idade ≥ 75 anos, pode considerar-se uma dose inicial de 0,75 mg.

Quando Trulicity é adicionado à terapêutica em curso com metformina e/ou pioglitazona, as doses de metformina e/ou pioglitazona podem manter-se. Quando é adicionado à terapêutica em curso com uma sulfonilureia ou insulina prandial, pode considerar-se uma redução da dose da sulfonilureia ou da insulina para diminuir o risco de hipoglicemia (ver secções 4.4 e 4.8).

A utilização de Trulicity não requer automonitorização da glicemia. A automonitorização pode ser necessária para ajustar a dose da sulfonilureia ou da insulina prandial.

Doentes idosos (> 65 anos de idade)

Não é necessário um ajuste da dose com base na idade (ver secção 5.2). No entanto, a experiência terapêutica com doentes com idade ≥ 75 anos é muito limitada (ver secção 5.1) e, nestes doentes, pode considerar-se uma dose inicial de 0,75 mg por semana.

Doentes com compromisso renal

Não é necessário um ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeira ou moderada. A experiência com doentes com compromisso renal grave (TFGe por CKD-EPI < 30 ml/min/1,73 m²) ou em doentes com doença renal em fase terminal é muito limitada, pelo que não se recomenda a utilização de Trulicity nesta população (ver secção 5.2).

Doentes com compromisso hepático

Não é necessário um ajuste da dose em doentes com compromisso hepático.

População pediátrica

A segurança e eficácia do dulaglutido em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não está disponível evidência nesta população.

Modo de administração

Trulicity deve ser administrado por injeção subcutânea no abdómen, na coxa ou no braço. Não deve ser administrado por injeção intravenosa ou intramuscular.

A dose pode ser administrada a qualquer hora do dia, independentemente das refeições.

Se saltar uma dose, deverá administrá-la o mais rapidamente possível, se faltarem, pelo menos, três dias (72 horas) até à administração da dose seguinte. Se faltarem menos de três dias (72 horas) até à administração da dose seguinte, a dose em falta deve ser omitida, e a dose seguinte administrada no dia previsto. Em qualquer dos casos, os doentes podem retomar o esquema habitual de uma injeção por semana.

Se necessário, o dia da administração semanal pode ser alterado, desde que tenham passado três dias ou mais (72 horas) desde a última dose.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O dulaglutido não deve ser utilizado em doentes com diabetes mellitus tipo 1 ou no tratamento da cetoacidose diabética.

A utilização de agonistas do recetor de GLP-1 pode estar associada a reações adversas gastrointestinais. Este facto deve ser considerado aquando do tratamento de doentes com compromisso da função renal, uma vez que estes acontecimentos (i.e. náuseas, vómitos e/ou diarreia) podem causar desidratação, que por sua vez pode agravar a deterioração da função renal. O dulaglutido não foi estudado em doentes com doença gastrointestinal grave, incluindo gastroparesia grave, pelo que não se recomenda a sua utilização nestes doentes.

Pancreatite aguda

A utilização de agonistas do recetor de GLP-1 pode estar associada ao risco de desenvolver pancreatite aguda. Em ensaios clínicos, foram notificados casos de pancreatite aguda associados ao dulaglutido

(ver secção 4.8). Os doentes devem ser informados dos sintomas característicos de pancreatite aguda. Se se suspeitar da presença de pancreatite, deve suspender-se o tratamento com dulaglutido. Se se confirmar a pancreatite, o tratamento com dulaglutido não deverá ser reiniciado. Na ausência de outros sinais e sintomas de pancreatite aguda, a elevação das enzimas pancreáticas, só por si, não é preditiva de pancreatite aguda (ver secção 4.8).

Hipoglicemia

Os doentes tratados com dulaglutido em combinação com uma sulfonilureia ou insulina podem ter um risco acrescido de hipoglicemia. O risco de hipoglicemia pode ser atenuado com uma redução da dose da sulfonilureia ou insulina (ver secções 4.2 e 4.8).

Populações não estudadas

A experiência em doentes com insuficiência cardíaca congestiva é limitada.

Conteúdo de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por cada dose de 1,5 mg, i.e. essencialmente considerado “livre de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O dulaglutido torna o esvaziamento gástrico mais lento e, por isso, pode afetar a taxa de absorção de outros medicamentos orais administrados concomitantemente. O dulaglutido deve ser utilizada com precaução em doentes tratados com medicamentos orais que careçam de uma rápida absorção gastrointestinal. Em algumas formulações de libertação prolongada, o aumento da libertação devido a um período maior de estase gástrica pode aumentar ligeiramente a exposição ao fármaco.

Paracetamol

Após uma primeira dose de 1 e 3 mg de dulaglutido, a C_{max} do paracetamol diminuiu, respetivamente, 36% e 50%, e a mediana da t_{max} foi mais tardia (3 e 4 horas, respetivamente). Após a administração concomitante com até 3 mg de dulaglutido em estado estacionário, não se observaram diferenças estatisticamente significativas na $AUC_{(0-12)}$, C_{max} ou t_{max} do paracetamol. Não é necessário ajustar a dose de paracetamol, quando administrado concomitantemente com dulaglutido.

Atorvastatina

A administração concomitante de dulaglutido e atorvastatina diminuiu a C_{max} e a $AUC_{(0-\infty)}$ até 70% e 21%, respetivamente, da atorvastatina e do seu principal metabolito, a *o*-hidroxiatorvastatina. A $t_{1/2}$ média da atorvastatina e da *o*-hidroxiatorvastatina aumentou, respetivamente, 17% e 41%, após a administração de dulaglutido. Estes resultados não são clinicamente relevantes. Não é necessário ajustar a dose de atorvastatina, quando administrada concomitantemente com dulaglutido.

Digoxina

Após a administração concomitante de digoxina em estado estacionário com 2 doses consecutivas de dulaglutido, a exposição total (AUC_{τ}) e t_{max} da digoxina mantiveram-se inalteradas; a C_{max} diminuiu até 22%. Não é expectável que esta alteração tenha consequências clínicas. Não é necessário ajustar a dose de digoxina, quando administrada concomitantemente com dulaglutido.

Anti-hipertensores

A administração concomitante de doses múltiplas de dulaglutido com lisinopril em estado estacionário não provocou alterações clinicamente relevantes da AUC ou C_{max} de lisinopril. Observou-se um retardamento estatisticamente significativo da t_{max} de lisinopril de cerca de 1 hora nos Dias 3 e 24 do estudo. Com a administração concomitante de uma única dose de dulaglutido e metoprolol, a AUC e C_{max} de metoprolol aumentaram 19% e 32%, respetivamente. Embora a t_{max} de metoprolol tenha sido retardada em cerca de 1 hora, esta alteração não foi estatisticamente significativa. Estas alterações não foram clinicamente relevantes, pelo que não é necessário ajustar a dose de lisinopril ou metoprolol, quando administrados concomitantemente com dulaglutido.

Varfarina

Após a administração concomitante de dulaglutido, a exposição à varfarina-S e -R e a C_{\max} da varfarina-R não foram afetadas, e a C_{\max} da varfarina-S diminuiu em 22%. A AUC_{INR} aumentou 2%, sendo improvável que este aumento seja clinicamente significativo, e não se verificou qualquer efeito sobre a resposta máxima do rácio internacional normalizado (INR_{\max}). O tempo de resposta do rácio internacional normalizado ($t_{\text{INR}_{\max}}$) foi retardado em 6 horas, em linha com o retardamento observado na t_{\max} de cerca de 4 e 6 horas na varfarina-S e -R, respetivamente. Estas alterações não são clinicamente relevantes. Não é necessário ajustar a dose de varfarina, quando administrada concomitantemente com dulaglutido.

Contraceptivos orais

A administração concomitante de dulaglutido com um contraceptivo oral (norgestinato 0,18 mg/etinilestradiol 0,025 mg) não afetou a exposição total à norelgestromina ou ao etinilestradiol. Observaram-se reduções estatisticamente significativas da C_{\max} de 26% e 13% e retardamentos da t_{\max} de 2 e 0,30 horas, da norelgestromina e do etinilestradiol, respetivamente. Estas observações não são clinicamente relevantes. Não é necessário ajustar a dose dos contraceptivos orais, quando administrados concomitantemente com dulaglutido.

Metformina

Após a administração concomitante de múltiplas doses de dulaglutido com metformina em estado estacionário (fórmula de libertação imediata [IR]), a AUC_{τ} da metformina aumentou até 15% e a C_{\max} diminuiu até 12%, sem alterações na t_{\max} . Estas alterações são consistentes com a lentificação do esvaziamento gástrico com dulaglutido e encontram-se dentro dos limites de variabilidade farmacocinética da metformina, não sendo, por isso, clinicamente relevantes. Não se recomenda qualquer ajuste da dose de metformina IR quando administrada concomitantemente com dulaglutido.

Sitagliptina

A exposição à sitagliptina não foi afetada pela administração concomitante com uma única dose de dulaglutido. Após a administração concomitante com 2 doses consecutivas de dulaglutido, a $AUC_{(0-\tau)}$ e a C_{\max} da sitagliptina diminuíram cerca de 7,4% e 23,1%, respetivamente. A t_{\max} da sitagliptina aumentou aproximadamente 0,5 horas após a administração concomitante com dulaglutido em comparação com a administração de sitagliptina apenas.

A sitagliptina pode originar uma inibição de até 80% da DPP-4 ao longo de um período de 24 horas. A administração concomitante de dulaglutido com sitagliptina aumentou a exposição e a C_{\max} do dulaglutido em cerca de 38% e 27%, respetivamente, e a mediana da t_{\max} em cerca de 24 horas. O dulaglutido tem, por isso, um elevado grau de proteção contra a inativação da DPP-4 (ver secção 5.1). O aumento da exposição pode potenciar os efeitos do dulaglutido sobre os níveis glicémicos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados ou existe apenas uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de dulaglutido em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Por isso, não se recomenda a utilização de dulaglutido durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o dulaglutido é excretado no leite materno. Não pode excluir-se a existência de risco para recém-nascidos/lactentes. O dulaglutido não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Desconhece-se o efeito do dulaglutido sobre a fertilidade em humanos. Nos ratos, não houve um efeito direto sobre o acasalamento ou a fertilidade após o tratamento com dulaglutido (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Trulicity não tem qualquer influência conhecida ou tem uma influência negligenciável sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Quando é utilizado em combinação com uma sulfonilureia ou insulina prandial, os doentes devem ser aconselhados a tomar precauções para evitarem episódios hipoglicémicos enquanto estão a conduzir ou a utilizar máquinas (ver secção 4.4).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Nos ensaios clínicos de fase II e III realizados, foram expostos ao dulaglutido, em monoterapia ou em combinação com outros medicamentos anti-hiperglicemiantes, 4.006 doentes. As reações adversas notificadas com maior frequência nos ensaios clínicos foram de foro gastrointestinal, incluindo náuseas, vômitos e diarreia. Em geral, estas reações foram de intensidade ligeira ou moderada e de natureza transitória.

Lista de reações adversas

Foram identificadas as seguintes reações adversas com base na avaliação feita ao longo de todo o seguimento dos ensaios clínicos de fase II e fase III, apresentadas na Tabela 1 por classes de sistemas de órgãos, termo MedDRA preferencial e por ordem decrescente de incidência (muito frequentes: $\geq 1/10$; frequentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; pouco frequentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muito raras: $< 1/10.000$ ou desconhecidas: não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1: Frequência das reações adversas do dulaglutido

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipoglicemia* (quando utilizado em combinação com insulina prandial, metformina† ou metformina e glimepirida)	Hipoglicemia* (quando utilizado em monoterapia ou em combinação com metformina e pioglitazona)		
Doenças gastrointestinais	Náuseas, diarreia, vômitos†, dor abdominal†	Redução do apetite, dispepsia, obstipação, flatulência, distensão abdominal, doença de refluxo gastro-esofágico, eructação		Pancreatite aguda
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga	Reações no local de injeção	
Exames complementares de diagnóstico		Taquicardia sinusal, bloqueio atrioventricular (AV) de primeiro grau		

* Hipoglicemia sintomática documentada e com glicemia $\leq 3,9$ mmol/l

† Apenas com a dose de 1,5 mg de dulaglutido. Com a dose de 0,75 mg de dulaglutido, a incidência destas reações adversas correspondeu à categoria seguinte de menor incidência (frequentes)

Descrição de reações adversas

Hipoglicemia

Quando o dulaglutido 0,75 mg ou 1,5 mg foi utilizado em monoterapia ou em terapêutica combinada só com metformina ou com metformina e pioglitazona, as incidências de hipoglicemia sintomática documentada, foram de 5,9% a 10,9% e as taxas de 0,14 a 0,62 episódios/doente/ano, não tendo sido notificados episódios de hipoglicemia grave.

As incidências de hipoglicemia sintomática documentada, quando se adicionou respectivamente 0,75 mg e 1,5 mg de dulaglutido a uma sulfonilureia (mais metformina) foram de 39,0% e 40,3% e as taxas foram de 1,67 e 1,67 episódios/doente/ano, respectivamente. A incidência de episódios de hipoglicemia grave foi 0% e 0,7% e as taxas de 0,00 e 0,01 episódios/doente/ano, respectivamente para a dose de 0,75 mg e de 1,5 mg.

As incidências quando se adicionou, respectivamente, 0,75 mg e 1,5 mg de dulaglutido a insulina prandial foram de 85,3% e 80,0% e as taxas foram de 35,66 e 31,06 episódios/doente/ano. A incidência de episódios de hipoglicemia grave foi de 2,4% e 3,4% e as taxas foram de 0,05 e 0,06 episódios/doente/ano, respectivamente.

Reações adversas gastrointestinais

A notificação cumulativa de acontecimentos gastrointestinais, ao longo de um período de até 104 semanas com dulaglutido 0,75 mg e 1,5 mg, respectivamente, incluiu náuseas (12,9% e 21,2%), diarreia (10,7% e 13,7%) e vômitos (6,9% e 11,5%). Foram geralmente de gravidade leve ou moderada e notificados sobretudo durante as duas primeiras de tratamento, tendo diminuído rapidamente nas quatro semanas seguintes. A partir daí, as taxas mantiveram-se relativamente constantes.

Em estudos de farmacologia clínica realizados com doentes com diabetes mellitus tipo 2 até 6 semanas, a maioria dos acontecimentos gastrointestinais foi notificada durante os primeiros 2 a 3 dias após a dose inicial, tendo diminuído com as doses subsequentes.

Pancreatite aguda

A incidência de pancreatite aguda em ensaios clínicos de Fase II e III foi de 0,07% para o dulaglutido em comparação com 0,14% para o placebo e 0,19% para os comparadores com ou sem terapêutica antidiabética adicional.

Enzimas pancreáticas

O dulaglutido está associada a uma elevação média, em relação aos valores iniciais das enzimas pancreáticas (lipase e/ou amilase pancreáticas) de 11% a 21% (ver secção 4.4). Na ausência de outros sinais e sintomas de pancreatite aguda, a elevação das enzimas pancreáticas, só por si, não é preditiva de pancreatite aguda.

Aumento da frequência cardíaca

Foram observados com dulaglutido 0,75 mg e 1,5 mg, respectivamente, pequenos aumentos médios da frequência cardíaca de 2 a 4 batimentos por minuto (bpm) e uma incidência de 1,3% e 1,4% de taquicardia sinusal com um aumento concomitante em relação aos valores iniciais ≥ 15 bpm.

Bloqueio AV de primeiro grau/Prolongamento do intervalo PR

Foram observados com dulaglutido 0,75 mg e 1,5 mg, respectivamente, pequenos aumentos médios, relativamente aos valores iniciais, do intervalo PR em 2 a 3 ms, bem como uma incidência de 1,5% e 2,4% de bloqueio AV de primeiro grau.

Imunogenicidade

Em ensaios clínicos, o tratamento com dulaglutido esteve associado a uma incidência de 1,6% de anticorpos antifármaco emergentes com o tratamento, indicando que na molécula de dulaglutido, as modificações estruturais introduzidas no GLP-1 e na IgG4, a par de uma elevada homogeneidade com o GLP-1 e a IgG4 endógenos, minimiza o risco de uma resposta imunológica ao dulaglutido. Globalmente, os doentes com anticorpos antidulaglutido tiveram títulos baixos e, embora o número de

doentes que desenvolveram anticorpos antidulaglutido tenha sido reduzido, foi feita a análise dos dados de fase III, que não revelou um efeito claro dos anticorpos antidulaglutido na variação da HbA1c.

Hipersensibilidade

Nos ensaios clínicos de fase II e fase III, foram notificados acontecimentos de hipersensibilidade sistémica (por exemplo, urticária, edema) por 0,5% dos doentes tratados com dulaglutido. Nenhum dos doentes com hipersensibilidade sistémica tinha desenvolvido anticorpos antidulaglutido.

Reações no local da injeção

Foram notificados acontecimentos adversos no local da injeção em 1,9% dos doentes tratados com dulaglutido. Foram notificados acontecimentos adversos no local da injeção de mediação potencialmente imunológica (por exemplo, exantema, eritema) em 0,7% dos doentes, geralmente de intensidade ligeira.

Interrupção do tratamento devido a um acontecimento adverso

Em ensaios clínicos com a duração de 26 semanas, a incidência de interrupção do tratamento devido a acontecimentos adversos com dulaglutido foi de 2,6% (0,75 mg) e 6,1% (1,5 mg) *versus* 3,7% para o placebo. Ao longo de toda a duração do seguimento dos ensaios clínicos (até 104 semanas), a incidência da interrupção do tratamento devido a acontecimentos adversos foi de 5,1% (0,75 mg) e 8,4% (1,5 mg) com dulaglutido. As reações adversas que mais frequentemente conduziram à interrupção do tratamento com 0,75 mg e 1,5 mg de dulaglutido, respetivamente, foram náuseas (1,0% e 1,9%), diarreia (0,5% e 0,6%) e vómitos (0,4% e 0,6%), tendo sido geralmente notificadas nas primeiras 4 a 6 semanas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Em estudos clínicos, os efeitos da sobredosagem com dulaglutido incluíram perturbações gastrointestinais e hipoglicemia. Em caso de sobredosagem, devem tomar-se as medidas de suporte apropriadas tendo em conta os sinais e sintomas clínicos do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: {ainda não atribuído}, Código ATC: {ainda não atribuído}.

Mecanismo de ação

O dulaglutido é um agonista do recetor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), de ação prolongada. A molécula é formada por duas cadeias idênticas ligadas por dissulfeto, cada uma das quais contém uma sequência de análogo do GLP-1 humano modificado, ligado de forma covalente, por um pequeno elo peptídico, a um fragmento da cadeia pesada (Fc) de imunoglobulina G4 (IgG4) humana modificada. A porção da molécula de dulaglutido constituída pelo análogo de GLP-1 tem homologia de cerca de 90% com o GLP-1 humano endógeno (7-37). O GLP-1 endógeno tem uma semivida de 1,5 a 2 minutos devido à degradação pela DPP-4 e é eliminado por via renal. Em contraste com o GLP-1 endógeno, o dulaglutido é resistente à degradação pela DPP-4 e tem uma dimensão grande, que lentifica a absorção e reduz a eliminação renal. Estes aspetos de desenho da molécula conferem ao dulaglutido uma formulação solúvel e uma semivida prolongada de 4,7 dias, tornando-a assim adequada para administração subcutânea uma vez por semana. Além disso, a molécula do

dulaglutido foi concebida de forma a impedir a resposta imunológica dependente do recetor Fcγ e reduzir o seu potencial imunogénico .

O dulaglutido replica as várias ações antihiperlipidémicas do GLP-1. Na presença de concentrações glicémicas elevadas, o dulaglutido aumenta o AMP cíclico intracelular (cAMP) nas células beta pancreáticas, originando uma libertação de insulina. O dulaglutido também suprime a secreção de glucagon que, como se sabe, é inadequadamente elevada nos doentes com diabetes tipo 2. As concentrações mais baixas de glucagon implicam uma diminuição da produção hepática de glucose. O dulaglutido também lentifica o esvaziamento gástrico.

Efeitos farmacodinâmicos

O dulaglutido melhora o controlo glicémico através de uma diminuição sustentada da glicemia em jejum, pré-prandiais e pós-prandiais em doentes com diabetes tipo 2 desde a primeira administração de dulaglutido, sendo estes efeitos sustentados ao longo da semana que decorre entre a administração de duas doses.

Um estudo farmacodinâmico com dulaglutido em doentes com diabetes tipo 2 demonstrou um efeito de reposição da primeira fase de secreção de insulina, atingindo um nível superior aos níveis observados em indivíduos saudáveis tratados com placebo, e melhorou a segunda fase de secreção de insulina em resposta a um bólus intravenoso de glucose. No mesmo estudo, uma única dose de 1,5 mg de dulaglutido pareceu aumentar a secreção máxima de insulina pelas células β e melhorar a função destas células em doentes com diabetes mellitus tipo 2 em comparação com o placebo.

Em linha com o seu perfil farmacocinético, o dulaglutido tem um perfil farmacodinâmico adequado à administração uma vez por semana (ver secção 5.2).

Eficácia e segurança clínicas

Controlo glicémico

A segurança e eficácia do dulaglutido foram avaliadas em seis ensaios clínicos de fase III, aleatorizados e controlados, em que participaram 5.171 doentes com diabetes tipo 2. Destes, 958 tinham ≥ 65 anos de idade e, entre eles, 93 tinham ≥ 75 anos. Estes ensaios clínicos incluíram 3.136 doentes tratados com dulaglutido, dos quais 1.719 foram tratados com Trulicity 1,5 mg uma vez por semana e 1.417 com Trulicity 0,75 mg uma vez por semana. Em todos os ensaios clínicos, o dulaglutido causou melhorias clinicamente significativas do controlo glicémico, avaliado através da hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c).

Monoterapia

O dulaglutido foi estudada num ensaio clínico de monoterapia controlado por comparador ativo, de 52 semanas de seguimento, em comparação com metformina. Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg foi superior à metformina (1500-2000 mg/dia) na redução da HbA1c e a proporção de doentes que atingiu os objetivos de HbA1c $< 7\%$ e $\leq 6,5\%$ foi significativamente superior com Trulicity 1,5 mg e Trulicity 0,75, em comparação com a metformina, às 26 semanas de seguimento.

Quadro 2: Resultados de um ensaio clínico de monoterapia controlado por comparador ativo, de 52 semanas de seguimento, com duas doses de dulaglutido em comparação com metformina

	HbA1c inicial	Varição média da HbA1c	Doentes com objetivo da HbA1c		Varição da Gj	Varição do peso corporal
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/l)	(kg)
26 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=269)	7,63	-0,78 ^{††}	61,5 [#]	46,0 ^{##}	-1,61	-2,29
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=270)	7,58	-0,71 ^{††}	62,6 [#]	40,0 [#]	-1,46	-1,36 [#]
Metformina 1500-2000 mg/dia (n=268)	7,60	-0,56	53,6	29,8	-1,34	-2,22
52 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=269)	7,63	-0,70 ^{††}	60,0 [#]	42,3 ^{##}	-1,56 [#]	-1,93
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=270)	7,58	-0,55 [†]	53,2	34,7	-1,00	-1,09 [#]
Metformina 1500-2000 mg/dia (n=268)	7,60	-0,51	48,3	28,3	-1,15	-2,20

† valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,025, para a não-inferioridade;

†† valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,025, para a superioridade do dulaglutido versus metformina, avaliada apenas pela HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 grupo de tratamento com dulaglutido em comparação com metformina

Gj = Glicemia de jejum

As taxas de hipoglicemia sintomática documentada com Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg e com metformina foram de 0,62, 0,15 e 0,09 episódios/doente/ano, respetivamente. Não foram observados casos de hipoglicemia grave.

Terapêutica combinada com metformina

A segurança e eficácia do dulaglutido foram estudadas num ensaio clínico controlado por placebo e por comparador ativo (sitagliptina 100 mg por dia) de 104 semanas de seguimento, todos em combinação com metformina. O tratamento com Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg originou uma redução superior da HbA1c em comparação com a sitagliptina às 52 semanas de seguimento, a par da proporção significativamente superior de doentes que atingiram os objetivos da HbA1c de < 7,0% e ≤ 6,5%. Estes efeitos mantiveram-se até ao final do ensaio clínico (104 semanas).

Quadro 3: Resultados de um ensaio clínico controlado por placebo e por comparador ativo, de 104 semanas de seguimento, com duas doses de dulaglutido em comparação com sitagliptina

	HbA1c inicial (%)	Varição média da HbA1c (%)	Doentes com objetivo da HbA1c		Varição da Gj (mmol/l)	Varição do peso corporal (kg)
			<7,0%(%)	≤6,5%(%)		
26 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=304)	8,12	-1,22 ^{††,##}	60,9 ^{*,##}	46,7 ^{*,##}	-2,38 ^{*,##}	-3,18 ^{*,##}
Dulaglutido 0.75 mg uma vez por 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 uma vez por dia (n=315)	8,09	-0,61	37,8	21,8	-0,97	-1,46
52 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=304)	8,12	-1,10 ^{††}	57,6 ^{##}	41,7 ^{##}	-2,38 ^{##}	-3,03 ^{##}
Dulaglutido 0.75 mg uma vez por semana (n=302)	8,19	-0,87 ^{††}	48,8 ^{##}	29,0 ^{##}	-1,63 ^{##}	-2,60 ^{##}
Sitagliptina 100 mg mg uma vez por dia (n=315)	8,09	-0,39	33,0	19,2	-0,90	-1,53
104 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=304)	8,12	-0,99 ^{††}	54,3 ^{##}	39,1 ^{##}	-1,99 ^{##}	-2,88 ^{##}
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=302)	8,19	-0,71 ^{††}	44,8 ^{##}	24,2 ^{##}	-1,39 ^{##}	-2,39
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia (n=315)	8,09	-0,32	31,1	14,1	-0,47	-1,75

†† valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,025, para a superioridade do dulaglutido *versus* sitagliptina, avaliada apenas pela HbA1c, nas semanas 52 e 104

valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,001, para a superioridade do dulaglutido *versus* placebo, avaliada apenas pela HbA1c

** p < 0,001 grupo de tratamento com dulaglutido em comparação com placebo

p < 0,001 grupo de tratamento com dulaglutido em comparação com sitagliptina

Gj = Glicemia de jejum

As taxas de hipoglicemia sintomática documentada com Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg e com sitagliptina foram de 0,19, 0,18 e 0,17 episódios/doente/ano, respetivamente. Não foram observados casos de hipoglicemia grave com dulaglutido.

A segurança e eficácia do dulaglutido também foram estudadas num ensaio clínico controlado por comparador ativo (liraglutido 1,8 mg por dia), de 26 semanas de seguimento, ambos em combinação com metformina. O tratamento com Trulicity 1,5 mg originou uma redução semelhante da HbA1c, e a proporção de doentes que atingiu o objetivo da HbA1c de <7,0% e ≤ 6,5% também foi semelhante, em comparação com o liraglutido.

Quadro 4: Resultados de um ensaio clínico controlado por comparador ativo, de 26 semanas de seguimento, com uma dose de dulaglutido em comparação com liraglutido

	HbA1c inicial	Varição média da HbA1c	Doentes com objetivo da HbA1c		Varição da Gj	Varição do peso corporal
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/l)	(kg)
26 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=299)	8,06	-1,42 [‡]	68,3	54,6	-1,93	-2,90 [#]
Liraglutido ⁺ 1,8 mg/dia (n=300)	8,05	-1,36	67,9	50,9	-1,90	-3,61

[‡] valor de p unilateral p < 0,001, para a não-inferioridade do dulaglutido *versus* liraglutido, avaliada apenas pela HbA1c

[#] p < 0,05 grupo de tratamento com dulaglutido *versus* liraglutido

⁺ Os doentes aleatorizados para o liraglutido iniciaram o tratamento com uma dose de 0,6 mg/dia. Após a Semana 1 a dose foi titulada para 1,2 mg/dia e na Semana 2 para 1,8 mg/dia.

Gj = Glicemia de jejum

As taxas de hipoglicemia sintomática documentada com Trulicity 1,5 mg foram de 0,12 episódios/doente/ano e com liraglutido foram de 0,29 episódios/doente/ano. Não foram observados casos de hipoglicemia grave.

Terapêutica combinada com metformina e sulfonilureia

Num ensaio clínico controlado por comparador ativo de 78 semanas de seguimento, o dulaglutido foi comparada com a insulina glargina, ambos em associação à metformina e a uma sulfonilureia. Às 52 semanas, Trulicity 1,5 mg demonstrou ser superior à insulina glargina na redução da HbA1c, mantendo essa superioridade às 78 semanas; enquanto que a redução da HbA1c com Trulicity 0,75 mg foi não-inferior à observada com a insulina glargina. Com Trulicity 1,5 mg, em comparação com a insulina glargina, a proporção de doentes que atingiram o objetivo da HbA1c de < 7,0% ou ≤ 6,5% foi significativamente superior, às 52 e 78 semanas.

Quadro 5: Resultados de um ensaio clínico controlado por comparador ativo, de 78 semanas de seguimento, com duas doses de dulaglutido em comparação com insulina glargina

	HbA1c inicial	Varição média da HbA1c	Doentes com objetivo da HbA1c		Varição da Gj	Varição do peso corporal
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/l)	(kg)
52 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=273)	8,18	-1,08 ^{††}	53,2 ^{##}	27,0 ^{##}	-1,50	-1,87 ^{##}
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=272)	8,13	-0,76 [†]	37,1	22,5 [#]	-0,87 ^{##}	-1,33 ^{##}
Insulina glargina ⁺ uma vez por dia (n=262)	8,10	-0,63	30,9	13,5	-1,76	1,44
78 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=273)	8,18	-0,90 ^{††}	49,0 ^{##}	28,1 ^{##}	-1,10 [#]	-1,96 ^{##}
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=272)	8,13	-0,62 [†]	34,1	22,1	-0,58 ^{##}	-1,54 ^{##}
Insulina glargina ⁺ uma vez por dia (n=262)	8,10	-0,59	30,5	16,6	-1,58	1,28

† valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,025, para a não-inferioridade;

†† valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,025, para a superioridade do dulaglutido *versus* insulina glargina, avaliada apenas pela HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 grupo de tratamento com dulaglutido em comparação com insulina glargina

+ As doses de insulina glargina foram ajustadas utilizando um algoritmo com um objetivo da glicemia em jejum de < 5,6 mmol/l

Gj = Glicemia de jejum

As taxas de hipoglicemia sintomática documentada com Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg e insulina glargina foram de 1,67, 1,67 e 3,02 episódios/doente/ano, respetivamente. Observaram-se dois casos de hipoglicemia grave com Trulicity 1,5 mg e dois de hipoglicemia grave com insulina glargina.

Terapêutica combinada com metformina e pioglitazona

Num ensaio clínico controlado por placebo e por comparador ativo (exenatido duas vezes por dia), ambos em combinação com metformina e pioglitazona, Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg demonstrou superioridade na redução da HbA1c em comparação com o placebo e com o exenatido, a par de uma proporção significativamente superior de doentes que atingiram os objetivos da HbA1c de < 7,0% ou ≤ 6,5%.

Quadro 6: Resultados de um ensaio clínico controlado por comparador ativo de 52 semanas de seguimento, com duas doses de dulaglutido em comparação com exenatido.

	HbA1c inicial	Variação média da HbA1c	Doentes com objetivo da HbA1c		Variação da Gj	Variação do peso corporal
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/l)	(kg)
26 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=279)	8,10	-1,51 ^{††} , ^{††}	78,2 ^{**} , ^{##}	62,7 ^{**} , ^{##}	-2,36 ^{**} , ^{##}	-1,30 ^{**}
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por 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
Exenatido ⁺ 10 mcg duas vezes por dia (n=276)	8,07	-0,99	52,3	38,0	-1,35	-1,07
52 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=279)	8,10	-1,36 ^{††}	70,8 ^{##}	57,2 ^{##}	-2,04 ^{##}	-1,10
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=280)	8,05	-1,07 ^{††}	59,1 [#]	48,3 ^{##}	-1,5 [#]	0,44 [#]
Exenatido ⁺ 10 mcg duas vezes por dia (n=276)	8,07	-0,80	49,2	34,6	-1,03	-0,80

†† valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,025, para a superioridade do dulaglutido versus exenatido, avaliada apenas pela HbA1c

††† valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,001, para a superioridade do dulaglutido versus placebo, avaliada apenas pela HbA1c

* p < 0,05, ** p < 0,001 grupo de tratamento com dulaglutido em comparação com placebo

p < 0,05, ## p < 0,001 grupo de tratamento com dulaglutido em comparação com exenatido

+ A dose de exenatido foi de 5 mcg duas vezes por dia nas primeiras 4 semanas e 10 mcg duas vezes por dia daí em diante

Gj = Glicemia de jejum

As taxas de hipoglicemia sintomática documentada, com Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg e exenatido duas vezes por dia foram de 0,19, 0,14 e 0,75 episódios/doente/ano, respetivamente. Não se observaram casos de hipoglicemia grave com dulaglutido e observaram-se dois casos de hipoglicemia grave com exenatido duas vezes por dia.

Terapêutica combinada com insulina prandial com ou sem metformina

Neste ensaio clínico, doentes que administravam 1 ou 2 injeções de insulina por dia antes da entrada no ensaio, interromperam o regime insulínico anterior ao ensaio e foram aleatorizados para tratamento com dulaglutido uma vez por semana ou insulina glargina uma vez por dia, ambos em combinação com insulina lispro prandial três vezes por dia, com ou sem metformina. Às 26 semanas de seguimento, tanto o Trulicity 1,5 mg como o Trulicity 0,75 mg demonstraram ser superiores à insulina glargina na redução da HbA1c e este efeito mantinha-se ao fim de 52 semanas. Houve também uma proporção maior de doentes a atingir o objetivo da HbA1c de < 7,0% ou ≤ 6,5% às 26 semanas e < 7,0% às 52 semanas com Trulicity, em comparação com insulina glargina.

Quadro 7: Resultados de um ensaio clínico controlado por comparador ativo, de 52 semanas de seguimento, com duas doses de dulaglutido em comparação com insulina glargina

	HbA1c na inicial	Variação média da HbA1c	Doentes com objetivo da HbA1c		Variação da Gj	Variação do peso corporal
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/l)	(kg)
26 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=295)	8,46	-1,64 ^{††}	67,6 [#]	48,0 [#]	-0,27 ^{##}	-0,87 ^{##}
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=293)	8,40	-1,59 ^{††}	69,0 [#]	43,0	0,22 ^{##}	0,18 ^{##}
Insulina glargina ⁺ uma vez por dia (n=296)	8,53	-1,41	56,8	37,5	-1,58	2,33
52 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=295)	8,46	-1,48 ^{††}	58,5 [#]	36,7	0,08 ^{##}	-0,35 ^{##}
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=293)	8,40	-1,42 ^{††}	56,3	34,7	0,41 ^{##}	0,86 ^{##}
Insulina glargina ⁺ uma vez por dia (n=296)	8,53	-1,23	49,3	30,4	-1,01	2,89

†† valor de p unilateral ajustado para multiplicidade < 0,025, para a superioridade do dulaglutido versus insulina glargina, avaliada apenas pela HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 grupo de tratamento com dulaglutido em comparação com insulina glargina

+ As doses de insulina glargina foram ajustadas utilizando um algoritmo com um objetivo da glicemia em jejum de < 5,6 mmol/l

A taxa de hipoglicemia sintomática documentada com Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg e insulina glargina foi de 31,06, 35,66 e 40,95 episódios/doente/ano, respetivamente. Houve dez casos de doentes com hipoglicemia grave com Trulicity 15 mg, sete com Trulicity 0,75 mg e quinze com insulina glargina.

Glicemia em jejum

O tratamento com dulaglutido conduziu a reduções significativas da glicemia em jejum, em relação aos valores iniciais. A maioria do efeito na glicemia de jejum ocorreu às 2 semanas de seguimento. A melhoria da glicemia em jejum foi sustentada ao longo da duração máxima de 104 semanas de seguimento, nos ensaios clínicos.

Glicemia pós-prandial

O tratamento com dulaglutido conduziu a reduções significativas da glicemia pós-prandial média, em relação aos valores iniciais (variação desde os valores iniciais até as análises dos *endpoints* primários de -1,95 mmol/l a -4,23 mmol/l).

Função das células beta

Estudos clínicos com dulaglutido indicaram uma melhoria da função das células beta, medida pelo modelo de avaliação da homeostase (HOMA2-%B). A duração do efeito sobre a função das células beta manteve-se ao longo da duração máxima de 104 semanas de seguimento, nos ensaios clínicos.

Peso corporal

Trulicity 1,5 mg esteve associado a uma redução sustentada do peso corporal ao longo de todo o seguimento dos vários ensaios clínicos (variação entre os valores iniciais e as análises finais dos ensaios de -0,35 kg a -2,90 kg). As variações do peso corporal com Trulicity 0,75 mg foram

desde -0,86 kg a -2,63 kg. A redução do peso corporal em doentes tratados com dulaglutido foi observada independentemente da ocorrência de náuseas, apesar de ter havido perda de peso numericamente maior no grupo com náuseas.

Resultados reportados pelos doentes

O dulaglutido melhorou significativamente a satisfação total com o tratamento, em comparação com exenatido duas vezes por dia. Adicionalmente, a frequência de hipoglicemia e hiperglicemia percebidas pelo doente foi significativamente inferior, em comparação com exenatido duas vezes por dia.

Pressão arterial

O efeito do dulaglutido sobre a pressão arterial foi avaliada por Monitorização Ambulatória de Pressão Arterial num ensaio clínico que incluiu 755 doentes com diabetes tipo 2. O tratamento com dulaglutido proporcionou uma redução da pressão arterial sistólica (PAS) (diferença de -2,8 mmHg em comparação com o placebo) às 16 semanas. Não houve diferença na pressão arterial diastólica (PAD). Observaram-se resultados semelhantes para a PAS e PAD na análise final do ensaio, às 26 semanas.

Avaliação cardiovascular

Numa meta-análise dos ensaios clínicos de fase II e III, um total de 51 doentes (dulaglutido: 26 [N = 3.885]; todos os comparadores: 25 [N = 2.125]) tiveram, pelo menos, um acontecimento cardiovascular (morte de causa cardiovascular, enfarte do miocárdio não-fatal, AVC não-fatal ou hospitalização por angina instável). Os resultados mostraram que não houve qualquer aumento do risco cardiovascular com dulaglutido em comparação com as terapêuticas de controlo (HR: 0,57; IC: [0,30, 1,10]).

População pediátrica

A Agência Europeia do Medicamento deferiu a obrigação de submissão de resultados de ensaios clínicos com dulaglutido em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da diabetes mellitus tipo 2. (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica)

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração subcutânea em doentes com diabetes tipo 2, o pico das concentrações plasmáticas de dulaglutido é atingido em 48 horas. As médias da concentração plasmática máxima (C_{max}) e da exposição (AUC) total foram aproximadamente de 114 ng/ml e 14.000 ngh/ml, respetivamente, após múltiplas injeções subcutâneas de 1,5 mg de dulaglutido em doentes com diabetes tipo 2. A concentração plasmática no estado estacionário foi atingida ao fim de 2 a 4 semanas, com a administração semanal de dulaglutido (1,5 mg). A exposição após administração subcutânea de uma dose única de dulaglutido (1,5 mg) no abdómen, na coxa ou no braço foi comparável. A biodisponibilidade absoluta média do dulaglutido após administração subcutânea de uma dose única de 1,5 mg e 0,75 mg foi de 47% e 65%, respetivamente.

Distribuição

Os volumes médios de distribuição após administração subcutânea de 0,75 mg e 1,5 mg de dulaglutido em estado estacionário em doentes com diabetes mellitus tipo 2 foram aproximadamente de 19,2 l e 17,4 l.

Biotransformação

Assume-se que o dulaglutido é degradada pelas vias gerais de catabolismo das proteínas, transformando-se nos seus aminoácidos constituintes.

Eliminação

No estado estacionário, a depuração média aparente do dulaglutido 0,75 mg e 1,5 mg foi de 0,073 l/h e 0,107 l/h com uma semivida de eliminação de 4,5 e 4,7 dias, respetivamente.

Populações especiais

Doentes idosos (> 65 anos de idade)

A idade não teve qualquer efeito clinicamente relevante nas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do dulaglutido.

Género e raça

O género e a raça não tiveram qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética da dulaglutido.

Peso corporal ou índice de massa corporal

As análises farmacocinéticas demonstraram uma relação inversa estatisticamente significativa entre o peso corporal ou o índice de massa corporal (IMC) e a exposição à dulaglutido, embora não tenha havido um impacto clinicamente relevante do peso ou do IMC no controlo glicémico.

Doentes com compromisso renal

A farmacocinética do dulaglutido foi avaliada num estudo de farmacologia clínica e, em geral, foi semelhante em indivíduos saudáveis e em doentes com compromisso renal ligeira a grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$), incluindo doença terminal (com necessidade de diálise). Nos ensaios clínicos, o perfil de segurança do dulaglutido em doentes com compromisso renal moderada foi semelhante ao da generalidade da população com DMT2. Estes ensaios clínicos não incluíram doentes com compromisso renal grave ou doença renal terminal.

Doentes com compromisso hepático

A farmacocinética do dulaglutido foi avaliada num estudo de farmacologia clínica, em que os doentes com compromisso hepático tiveram uma diminuição estatisticamente significativa da exposição à dulaglutido de até 30% a 33% para a C_{max} média e a AUC, respetivamente, em comparação com controlos saudáveis. Observou-se globalmente uma elevação da t_{max} do dulaglutido com o agravamento da compromisso hepático. Não se observou, contudo, qualquer tendência na exposição do dulaglutido relativamente ao grau de compromisso hepático. Estes efeitos não foram considerados clinicamente relevantes.

População pediátrica

Não foram realizados estudos que caracterizassem a farmacocinética do dulaglutido em doentes pediátricos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de segurança farmacológica ou de toxicidade de dose repetida.

Num estudo de carcinogenicidade com a duração de 6 meses em ratinhos transgénicos, não se observou qualquer resposta tumorigénica. Num estudo de carcinogenicidade com a duração de 2 anos em ratinhos, com uma exposição ≥ 7 vezes a exposição clínica em seres humanos após a administração de 1,5 mg de dulaglutido por semana, o dulaglutido causou um aumento estatisticamente significativo e relacionado com a dose da incidência de tumores das células C da tiroide (incluindo adenomas e carcinomas). Atualmente ainda não se conhece a relevância clínica destes achados.

Nos estudos de fertilidade, observou-se uma redução dos corpos lúteos e um prolongamento do ciclo estrogénico em níveis de doses associados a uma diminuição da ingestão de alimentos e a um aumento ponderal nas mães dos animais. No entanto, não se observaram quaisquer efeitos nos indicadores de fertilidade e conceção ou no desenvolvimento embrionário. Em estudos de toxicologia reprodutiva, observaram-se efeitos no esqueleto e uma diminuição do crescimento fetal no rato e no coelho com uma exposição à dulaglutido 11 a 44 vezes maior do que a clinicamente proposta, mas não se observaram malformações fetais. O tratamento de ratos-fêmea durante a gravidez e o aleitamento causou défices de memória nas crias fêmeas com uma exposição 16 vezes superior à clinicamente proposta.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Citrato sódico
Ácido cítrico anidro
Manitol
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Quando está a ser utilizado:

Trulicity pode ser conservado fora do frigorífico por um período máximo de 14 dias a uma temperatura não superior a 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa de vidro (tipo I)
Cada seringa pré-cheia contém 0,5 ml de solução.
Embalagens de 4 seringas pré-cheias e embalagem múltipla de 12 (3 embalagens de 4) seringas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Instruções de utilização

A seringa pré-cheia destina-se a uma administração única
As instruções de utilização da seringa, incluídas no folheto informativo, devem ser cuidadosamente observadas.
Não deve utilizar-se Trulicity se forem observadas partículas ou se a solução estiver turva e/ou colorida.
Não se pode utilizar Trulicity se tiver sido congelado.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Holanda.

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/956/009

EU/1/14/956/010

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante(s) da substância ativa de origem biológica

Eli Lilly S.A.
Dunderrow
Kinsale
Co. Cork
Irlanda

Nome e endereço do fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Eli Lilly Italia S.p.A.
Via Gramsci 731/733
50019, Sesto Fiorentino
Firenze (FI)
Itália

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após concessão da autorização. Subsequentemente, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve efetuar as atividades de farmacovigilância detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR - CANETA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Trulicity 0,75 mg solução injetável em caneta pré-cheia
dulaglutido

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada caneta pré-cheia contém 0,75 mg de dulaglutido em 0,5 ml de solução

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Citrato sódico; ácido cítrico anidro; manitol; polissorbato 80; água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
2 canetas pré-cheias de 0,5 ml de solução
4 canetas pré-cheias de 0,5 ml de solução

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Uma vez por semana.

Assinale o dia da semana em que quer utilizar o seu medicamento para se lembrar.

	Seg	Ter	Qua	Qui	Sex	Sáb	Dom
Semana 1							
Semana 2							

	Seg	Ter	Qua	Qui	Sex	Sáb	Dom
Semana 1							
Semana 2							
Semana 3							
Semana 4							

Para administração subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO TEM QUE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Holanda

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/956/001 2 canetas pré-cheias
EU/1/14/956/002 4 canetas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

TRULICITY 0,75 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM INTERMÉDIA (sem Caixa Azul) componente de uma embalagem múltipla – CANETA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**Trulicity 0,75 mg solução injetável em caneta pré-cheia
dulaglutido**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada caneta pré-cheia contém 0,75 mg de dulaglutido em 0,5 ml de solução

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Citrato sódico; ácido cítrico anidro; manitol; polissorbato 80; água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDOSolução injetável
Embalagem múltipla: 4 canetas pré-cheias de 0,5 ml de solução. Os componentes de uma embalagem múltipla não podem ser vendidos separadamente.**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**Para administração única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Uma vez por semana.

Assinale o dia da semana em que quer utilizar o seu medicamento para se lembrar.

	Seg	Ter	Qua	Qui	Sex	Sáb	Dom
Semana 1							
Semana 2							

	Seg	Ter	Qua	Qui	Sex	Sáb	Dom
Semana 1							
Semana 2							
Semana 3							
Semana 4							

Para administração subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO TEM QUE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Holanda

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/956/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

TRULICITY 0,75 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR (com Caixa Azul) - embalagem múltipla – CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Trulicity 0,75 mg solução injetável em caneta pré-cheia
dulaglutido

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada caneta pré-cheia contém 0,75 mg de dulaglutido em 0,5 ml de solução

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Citrato sódico; ácido cítrico anidro; manitol; polissorbato 80; água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
Embalagem múltipla: 12 canetas pré-cheias (3 embalagens de 4) com 0,5 ml de solução.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Uma vez por semana.
Administração subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO TEM QUE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Holanda

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/956/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

TRULICITY 0,75 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO - CANETA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Trulicity 1,5 mg solução injetável em caneta pré-cheia
dulaglutido

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada caneta pré-cheia contém 1,5 mg de dulaglutido em 0,5 ml de solução

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: citrato sódico, ácido cítrico anidro, manitol, polissorbato 80, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
2 canetas pré-cheias de 0,5 ml de solução
4 canetas pré-cheias de 0,5 ml de solução

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Uma vez por semana.

Assinale o dia da semana em que quer utilizar o seu medicamento para se lembrar

	Seg	Ter	Qua	Qui	Sex	Sáb	Dom
Semana 1							
Semana 2							

	Seg	Ter	Qua	Qui	Sex	Sáb	Dom
Semana 1							
Semana 2							
Semana 3							
Semana 4							

Para administração subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO TEM QUE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Holanda

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/956/006 2 canetas pré-cheias
EU/1/14/956/007 4 canetas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

TRULICITY 1,5 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM INTERMÉDIA (sem Caixa Azul) componente de uma embalagem múltipla – CANETA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Trulicity 1,5 mg solução injetável em caneta pré-cheia
dulaglutido

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada caneta pré-cheia contém 1,5 mg de dulaglutido em 0,5 ml de solução

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Citrato sódico; ácido cítrico anidro; manitol; polissorbato 80; água para preparações a injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
Embalagem múltipla: 4 canetas pré-cheias de 0,5 ml de solução. Os componentes de uma embalagem múltipla não podem ser vendidos separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Uma vez por semana.

Assinale o dia da semana em que quer utilizar o seu medicamento para se lembrar.

	Seg	Ter	Qua	Qui	Sex	Sáb	Dom
Semana 1							
Semana 2							

	Seg	Ter	Qua	Qui	Sex	Sáb	Dom
Semana 1							
Semana 2							
Semana 3							
Semana 4							

Para administração subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO TEM QUE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Holanda

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/956/008

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

TRULICITY 1,5 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR (com Caixa Azul) - embalagem múltipla – CANETA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Trulicity 1,5 mg solução injetável em caneta pré-cheia
dulaglutido

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada caneta pré-cheia contém 1,5 mg de dulaglutido em 0,5 ml de solução

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Citrato sódico; ácido cítrico anidro; manitol; polissorbato 80; água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
Embalagem múltipla: 12 (3 embalagens de 4) canetas pré-cheias de 0,5 ml de solução.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Uma vez por semana.
Administração subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO TEM QUE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Holanda

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/956/008

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

TRULICITY 1,5 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO - SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Trulicity 0,75 mg solução injetável em seringa pré-cheia
dulaglutido

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 0,75 mg de dulaglutido em 0,5 ml de solução

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: citrato sódico; ácido cítrico anidro; manitol, polissorbato 80; água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
4 seringas pré-cheias de 0,5 ml de solução

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Uma vez por semana.

Assinale o dia da semana em que quer utilizar o seu medicamento para se lembrar

	Seg	Ter	Qua	Qui	Sex	Sáb	Dom
Semana 1							
Semana 2							
Semana 3							
Semana 4							

Para administração subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO TEM QUE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Se o selo estiver danificado antes da primeira utilização, contactar o farmacêutico.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Holanda

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/956/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

TRULICITY 0,75 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM INTERMÉDIA (sem Caixa Azul) componente de uma embalagem múltipla –
SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Trulicity 0,75 mg solução injetável em seringa pré-cheia
dulaglutido

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 0,75 mg de dulaglutido em 0,5 ml de solução

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Citrato sódico; ácido cítrico anidro; manitol; polissorbato 80; água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
Embalagem múltipla: 4 seringas pré-cheias de 0,5 ml de solução. Os componentes de uma embalagem múltipla não podem ser vendidos separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Uma vez por semana.

Assinale o dia da semana em que quer utilizar o seu medicamento para se lembrar.

	Seg	Ter	Qua	Qui	Sex	Sáb	Dom
Semana 1							
Semana 2							
Semana 3							
Semana 4							

Para administração subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO TEM QUE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Se o selo estiver danificado antes da primeira utilização, contactar o farmacêutico.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Holanda

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/956/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

TRULICITY 0,75 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO (com Caixa Azul) – SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Trulicity 0,75 mg solução injetável em seringa pré-cheia
dulaglutido

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 0,75 mg de dulaglutido em 0,5 ml de solução

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Citrato sódico; ácido cítrico anidro; manitol; polissorbato 80; água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
Embalagem múltipla: 12 (3 embalagens de 4) seringas pré-cheias de 0,5 ml de solução.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Uma vez por semana.
Para administração subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO TEM QUE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Se o selo estiver danificado antes da primeira utilização, contactar o farmacêutico.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Holanda

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/956/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

TRULICITY 0,75 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO - SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Trulicity 1,5 mg solução injetável em seringa pré-cheia
dulaglutido

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 1,5 mg de dulaglutido em 0,5 ml de solução

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: citrato sódico; ácido cítrico anidro; manitol, polissorbato 80; água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
4 seringas pré-cheias de 0,5 ml de solução

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Uma vez por semana.

Assinale o dia da semana em que quer utilizar o seu medicamento para se lembrar

	Seg	Ter	Qua	Qui	Sex	Sáb	Dom
Semana 1							
Semana 2							
Semana 3							
Semana 4							

Para administração subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO TEM QUE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Se o selo estiver danificado antes da primeira utilização, contactar o farmacêutico.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Holanda

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/956/009

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

TRULICITY 1,5 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM INTERMÉDIA (sem Caixa Azul) componente de uma embalagem múltipla –
SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**Trulicity 1,5 mg solução injetável em seringa pré-cheia
dulaglutido**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada seringa pré-cheia contém 1,5 mg de dulaglutido em 0,5 ml de solução

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Citrato sódico; ácido cítrico anidro; manitol; polissorbato 80; água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDOSolução injetável
Embalagem múltipla: 4 seringas pré-cheias de 0,5 ml de solução. Os componentes de uma embalagem múltipla não podem ser vendidos separadamente.**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**Para administração única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Uma vez por semana.

Assinale o dia da semana em que quer utilizar o seu medicamento para se lembrar.

	Seg	Ter	Qua	Qui	Sex	Sáb	Dom
Semana 1							
Semana 2							
Semana 3							
Semana 4							

Para administração subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO TEM QUE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Se o selo estiver danificado antes da primeira utilização, contactar o farmacêutico.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Holanda

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/956/010

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

TRULICITY 1,5 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO (com Caixa Azul) – SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Trulicity 1,5 mg solução injetável em seringa pré-cheia
dulaglutido

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 1,5 mg de dulaglutido em 0,5 ml de solução

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Citrato sódico; ácido cítrico anidro; manitol; polissorbato 80; água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
Embalagem múltipla: 12 (3 embalagens de 4) seringas pré-cheias de 0,5 ml de solução.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Uma vez por semana.
Para administração subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO TEM QUE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Se o selo estiver danificado antes da primeira utilização, contactar o farmacêutico.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Holanda

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/956/010

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

TRULICITY 1,5 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DE CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Trulicity 0,75 mg solução injetável em caneta pré-cheia
dulaglutido
Para administração subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Uma vez por semana

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DE CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Trulicity 1,5 mg solução injetável em caneta pré-cheia
dulaglutido
Para administração subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Uma vez por semana

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA

1. DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Trulicity 0,75 mg injetável
dulaglutido
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Uma vez por semana

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA

1. DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Trulicity 1,5 mg injetável
dulaglutido
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Uma vez por semana

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Trulicity 0,75 mg solução injetável em caneta pré-cheia Trulicity 1,5 mg solução injetável em caneta pré-cheia dulaglutido

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Trulicity e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Trulicity
3. Como utilizar Trulicity
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Trulicity
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Trulicity e para que é utilizado

Trulicity contém uma substância ativa denominada dulaglutido e é utilizado para diminuir a quantidade de açúcar (glucose) no sangue em adultos com diabetes mellitus tipo 2.

A diabetes tipo 2 é uma doença em que o organismo não produz insulina suficiente, e a insulina que produz não funciona tão bem como devia. O organismo também pode produzir demasiado açúcar. Quando isto acontece, o açúcar (glucose) acumula-se no sangue.

Trulicity é utilizado:

- como único medicamento para a diabetes tipo 2, quando não é possível controlar adequadamente os seus níveis de açúcar no sangue só com dieta e exercício e não pode tomar metformina (outro medicamento para a diabetes)
- ou com outros medicamentos para a diabetes tipo 2 quando estes não são suficientes para controlar os seus níveis de açúcar no sangue. Esses outros medicamentos podem ser medicamentos que toma por via oral e/ou a insulina que injeta antes das refeições.

É importante continuar a seguir os conselhos do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro relativamente à dieta e ao exercício.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Trulicity

Não utilize Trulicity

- se tem alergia à dulaglutido ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Trulicity se:

- tem diabetes tipo 1 (o tipo de diabetes que geralmente começa na infância ou juventude e que faz com que o organismo não produza qualquer insulina), pois este medicamento pode não ser aconselhado para si.
- tem cetoacidose diabética (uma complicação da diabetes que ocorre quando o organismo não consegue utilizar a glicose por não ter insulina suficiente). Alguns dos sintomas são a rápida perda de peso, sentir-se mal disposto ou ter vômitos, ter um hálito adocicado, um gosto doce ou metálico na boca ou um cheiro diferente na urina ou no suor.
- tem problemas graves com a digestão dos alimentos, ou se os alimentos ficam mais tempo do que o normal no seu estômago (incluindo gastroparésia).
- já teve pancreatite (inflamação do pâncreas) que provoca dores intensas no estômago e nas costas, que não passam.
- se está a tomar uma sulfonilureia ou insulina para a sua diabetes, porque pode ocorrer uma diminuição excessiva dos seus níveis de açúcar no sangue (hipoglicemia). É possível que o seu médico tenha de alterar a dose desses outros medicamentos para diminuir este risco.

Crianças e adolescentes

Não se recomenda a administração de Trulicity a crianças e adolescentes com menos de 18 anos, porque o medicamento não foi estudado nestes doentes.

Outros medicamentos e Trulicity

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a utilizar, se tiver utilizado recentemente ou se puder vir a utilizar outros medicamentos.

Informe sobretudo o seu médico:

- se estiver a utilizar outros medicamentos que reduzam a quantidade de açúcar no sangue, como insulina ou um medicamento que contenha sulfonilureia. O seu médico pode querer reduzir a dose desses medicamentos para impedir que tenha uma diminuição excessiva dos níveis de açúcar no sangue (hipoglicemia). Se não tiver a certeza, pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro o que contêm esses outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Não se sabe se o dulaglutido pode prejudicar o feto. As mulheres em idade fértil devem utilizar contraceptivos durante o tratamento com dulaglutida. Consulte o seu médico se está grávida, se pensa estar grávida ou se planeia engravidar, pois Trulicity não deve ser utilizado durante a gravidez. Fale com o seu médico sobre a melhor maneira de controlar a sua glicemia enquanto estiver grávida.

Consulte o seu médico se estiver a amamentar ou tiver essa intenção antes de utilizar este medicamento. Não utilize Trulicity, se estiver a amamentar. Não se sabe se o dulaglutido passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Se utilizar Trulicity em combinação com uma sulfonilureia ou insulina, pode ocorrer uma diminuição excessiva dos níveis de açúcar no sangue (hipoglicemia), que poderá afetar a sua capacidade de se concentrar. Por favor, tenha isto presente em todas as situações em que possa pôr-se em risco ou pôr outras pessoas em risco (por exemplo, quando estiver a conduzir ou a operar máquinas).

3. Como utilizar Trulicity

Utilize este medicamento exatamente de acordo com as indicações do seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quando utilizado sem outros medicamentos para a diabetes tipo 2, a dose recomendada é de 0,75 mg uma vez por semana.

Quando utilizado com outros medicamentos para a diabetes, a dose recomendada é de 1,5 mg uma vez por semana. Em certas situações como, por exemplo, se tiver 75 anos ou mais, o seu médico pode recomendar-lhe uma dose inicial de 0,75 mg uma vez por semana.

Cada caneta contém uma dose semanal de Trulicity (0,75 mg ou 1,5 mg). Cada caneta destina-se a uma única utilização.

Pode utilizar Trulicity a qualquer hora do dia, com ou sem alimentos. Se puder, deverá utilizá-lo sempre no mesmo dia da semana. Para se lembrar, pode assinalar o dia da semana em que injete a primeira dose na embalagem de Trulicity ou num calendário.

Trulicity é injetado sob a pele (injeção subcutânea) na zona da barriga (abdómen) ou na parte de cima da perna (coxa). Se for outra pessoa a administrar-lhe a injeção, poderá fazê-lo na parte superior do seu braço.

Se quiser, poderá administrar a injeção na mesma zona do seu corpo em todas as semanas. Mas escolha sempre um local diferente dessa zona.

É importante que meça regularmente os seus níveis de açúcar no sangue, de acordo com as instruções do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro, se estiver a utilizar Trulicity com uma sulfonilureia ou uma insulina antes das refeições.

Leia atentamente as “Instruções de Utilização” da caneta, antes de utilizar Trulicity.

Se utilizar mais Trulicity do que deveria

Se administrar mais Trulicity do que devia, deverá contactar imediatamente o seu médico. O excesso de Trulicity pode fazer baixar demasiado os seus níveis de açúcar no sangue (hipoglicemia) e fazê-lo sentir-se mal disposto ou ter vômitos.

Caso se tenha esquecido de utilizar Trulicity

Se se tiver esquecido de administrar uma dose e faltarem, **pelo menos, três dias** até à administração da dose seguinte, deverá administrá-la o mais rapidamente possível. Injete a sua próxima dose no dia habitualmente previsto.

Se faltarem **menos de três dias** até à administração da dose seguinte, a dose em falta deve ser omitida e a dose seguinte administrada no dia previsto.

Não administre uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de administrar.

Se necessário, também pode alterar o dia da semana em que administra Trulicity, desde que tenham passado, pelo menos, três dias desde a última dose de Trulicity que administrou.

Se parar de utilizar Trulicity

Não pare de utilizar Trulicity sem falar com o seu médico. Se deixar de utilizar Trulicity, os seus níveis de açúcar no sangue podem aumentar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários mais frequentes com dulaglutido, que podem afetar mais de 1 em 10 pessoas tratadas com o medicamento (muito comuns), são:

- Náuseas (sentir-se mal disposto)
- Vômitos (ficar mal disposto)
- Diarreia
- Dor de barriga (estômago)

Geralmente, estes efeitos secundários não são graves. Ocorrem com maior frequência quando se inicia o tratamento com dulaglutido, mas vão-se atenuando com o tempo na maioria dos doentes.

A hipoglicemia (níveis de açúcar no sangue demasiado baixos) é muito frequente quando se utiliza dulaglutido com medicamentos que contêm metformina, uma sulfonilureia e/ou insulina. Se estiver a tomar uma sulfonilureia ou a administrar insulina antes das refeições, pode ter de diminuir a dose desses medicamentos durante o tratamento com dulaglutido.

A ocorrência de hipoglicemia é comum (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas que utilizam este medicamento), quando o dulaglutido é utilizado em monoterapia ou em combinação com metformina e pioglitazona.

Os sintomas de hipoglicemia podem incluir dores de cabeça, sonolência, fraqueza, tonturas, fome, confusão, irritabilidade, pulsação acelerada e suores. O seu médico deverá dizer-lhe como tratar a hipoglicemia.

Outros efeitos secundários comuns:

- Diminuição do apetite
- Indigestão
- Prisão de ventre (obstipação)
- Gases (flatulência)
- Estômago inchado
- Doença de refluxo gastro-esofágico – uma doença causada pela subida dos ácidos do estômago para o tubo que vai do estômago até à boca
- Arrotos (eructação)
- Sensação de cansaço
- Aumento do batimento cardíaco
- Abrandamento da corrente elétrica no coração

Efeitos secundários pouco comuns (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas que utilizam este medicamento):

- Reações no local de injeção (por exemplo, exantema ou vermelhidão)

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas que utilizam este medicamento):

- Inflamação do pâncreas (pancreatite aguda)

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Trulicity

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da caneta e na embalagem a seguir a EXP.

A data de validade refere-se ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

Manter na embalagem original para proteger da luz.

Trulicity pode ser conservado fora do frigorífico por um período máximo de 14 dias a uma temperatura que não ultrapasse 30°C.

Não utilize este medicamento se a caneta estiver danificada ou se a solução estiver turva, colorida ou com partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Trulicity

- A substância ativa é dulaglutido.
- *Trulicity 0,75 mg*: Cada caneta pré-cheia contém 0,75 mg de dulaglutido em 0,5 ml de solução.
- *Trulicity 1,5 mg*: Cada caneta pré-cheia contém 1,5 mg de dulaglutido em 0,5 ml de solução.
- Os outros componentes são citrato sódico, ácido cítrico anidro, manitol, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Trulicity e conteúdo da embalagem

Trulicity é uma solução límpida e incolor para injeção (injeção) contida numa caneta pré-cheia.

Cada caneta pré-cheia contém 0,5 ml de solução.

A caneta pré-cheia destina-se a uma única administração.

Embalagens de 2, 4 ou embalagens múltiplas de 12 (3 embalagens de 4) canetas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Holanda.

Fabricante

Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731/733, 50019, Sesto Fiorentino, Firenze (FI), Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.

Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France SAS
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly e Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom

Eli Lilly e Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Este folheto está disponível no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos:
<http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o doente

Trulicity 0,75 mg solução injetável em seringa pré-cheia
Trulicity 1,5 mg solução injetável em seringa pré-cheia
dulaglutido

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Trulicity e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Trulicity
3. Como utilizar Trulicity
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Trulicity
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

2. O que é Trulicity e para que é utilizado

Trulicity contém uma substância ativa denominada dulaglutido e é utilizado para diminuir a quantidade de açúcar (glucose) no sangue em adultos com diabetes mellitus tipo 2.

A diabetes tipo 2 é uma doença em que o organismo não produz insulina suficiente, e a insulina que produz não funciona tão bem como devia. O organismo também pode produzir demasiado açúcar. Quando isto acontece, o açúcar (glucose) acumula-se no sangue.

Trulicity é utilizado:

- como único medicamento para a diabetes tipo 2, quando não é possível controlar adequadamente os seus níveis de açúcar no sangue só com dieta e exercício e não pode tomar metformina (outro medicamento para a diabetes)
- ou com outros medicamentos para a diabetes tipo 2 quando estes não são suficientes para controlar os seus níveis de açúcar no sangue. Esses outros medicamentos podem ser medicamentos que toma por via oral e/ou a insulina que injeta antes das refeições.

É importante continuar a seguir os conselhos do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro relativamente à dieta e ao exercício.

4. O que precisa de saber antes de utilizar Trulicity

Não utilize Trulicity

- se tem alergia à dulaglutido ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Trulicity se:

- tem diabetes tipo 1 (o tipo de diabetes que geralmente começa na infância ou juventude e que faz com que o organismo não produza qualquer insulina), pois este medicamento pode não ser aconselhado para si.
- tem cetoacidose diabética (uma complicação da diabetes que ocorre quando o organismo não consegue utilizar a glucose por não ter insulina suficiente). Alguns dos sintomas são a rápida perda de peso, sentir-se mal disposto ou ter vômitos, ter um hálito adocicado, um gosto doce ou metálico na boca ou um cheiro diferente na urina ou no suor.
- tem problemas graves com a digestão dos alimentos, ou se os alimentos ficam mais tempo do que o normal no seu estômago (incluindo gastroparésia).
- já teve pancreatite (inflamação do pâncreas) que provoca dores intensas no estômago e nas costas, que não passam.
- se está a tomar uma sulfonilureia ou insulina para a sua diabetes, porque pode ocorrer uma diminuição excessiva dos seus níveis de açúcar no sangue (hipoglicemia). É possível que o seu médico tenha de alterar a dose desses outros medicamentos para diminuir este risco.

Crianças e adolescentes

Não se recomenda a administração de Trulicity a crianças e adolescentes com menos de 18 anos, porque o medicamento não foi estudado nestes doentes.

Outros medicamentos e Trulicity

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a utilizar, se tiver utilizado recentemente ou se puder vir a utilizar outros medicamentos.

Informe sobretudo o seu médico:

- se estiver a utilizar outros medicamentos que reduzam a quantidade de açúcar no sangue, como insulina ou um medicamento que contenha sulfonilureia. O seu médico pode querer reduzir a dose desses medicamentos para impedir que tenha uma diminuição excessiva dos níveis de açúcar no sangue (hipoglicemia). Se não tiver a certeza, pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro o que contêm esses outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Não se sabe se o dulaglutido pode prejudicar o feto. As mulheres em idade fértil devem utilizar contraceptivos durante o tratamento com dulaglutida. Consulte o seu médico se está grávida, se pensa estar grávida ou se planeia engravidar, pois Trulicity não deve ser utilizado durante a gravidez. Fale com o seu médico sobre a melhor maneira de controlar a sua glicemia enquanto estiver grávida.

Consulte o seu médico se estiver a amamentar ou tiver essa intenção antes de utilizar este medicamento. Não utilize Trulicity, se estiver a amamentar. Não se sabe se o dulaglutido passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Se utilizar Trulicity em combinação com uma sulfonilureia ou insulina, pode ocorrer uma diminuição excessiva dos níveis de açúcar no sangue (hipoglicemia), que poderá afetar a sua capacidade de se concentrar. Por favor, tenha isto presente em todas as situações em que possa pôr-se em risco ou pôr outras pessoas em risco (por exemplo, quando estiver a conduzir ou a operar máquinas).

5. Como utilizar Trulicity

Utilize este medicamento exatamente de acordo com as indicações do seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quando utilizado sem outros medicamentos para a diabetes tipo 2, a dose recomendada é de 0,75 mg uma vez por semana.

Quando utilizado com outros medicamentos para a diabetes, a dose recomendada é de 1,5 mg uma vez por semana. Em certas situações como, por exemplo, se tiver 75 anos ou mais, o seu médico pode recomendar-lhe uma dose inicial de 0,75 mg uma vez por semana.

Cada seringa contém uma dose semanal de Trulicity (0,75 mg ou 1,5 mg). Cada seringa destina-se a uma única utilização.

Pode utilizar Trulicity a qualquer hora do dia, com ou sem alimentos. Se puder, deverá utilizá-lo sempre no mesmo dia da semana. Para se lembrar, pode assinalar o dia da semana em que injete a primeira dose na embalagem de Trulicity ou num calendário.

Trulicity é injetado sob a pele (injeção subcutânea) na zona da barriga (abdómen) ou na parte de cima da perna (coxa). Se for outra pessoa a administrar-lhe a injeção, poderá fazê-lo na parte superior do seu braço.

Se quiser, poderá administrar a injeção na mesma zona do seu corpo em todas as semanas. Mas escolha sempre um local diferente dessa zona.

É importante que meça regularmente os seus níveis de açúcar no sangue, de acordo com as instruções do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro, se estiver a utilizar Trulicity com uma sulfonilureia ou uma insulina antes das refeições.

Leia atentamente as “Instruções de Utilização” da seringa, antes de utilizar Trulicity.

Se utilizar mais Trulicity do que deveria

Se administrar mais Trulicity do que devia, deverá contactar imediatamente o seu médico. O excesso de Trulicity pode fazer baixar demasiado os seus níveis de açúcar no sangue (hipoglicemia) e fazê-lo sentir-se mal disposto ou ter vômitos.

Caso se tenha esquecido de utilizar Trulicity

Se se tiver esquecido de administrar uma dose e faltarem, **pelo menos, três dias** até à administração da dose seguinte, deverá administrá-la o mais rapidamente possível. Injete a sua próxima dose no dia habitualmente previsto.

Se faltarem **menos de três dias** até à administração da dose seguinte, a dose em falta deve ser omitida e a dose seguinte administrada no dia previsto.

Não administre uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de administrar.

Se necessário, também pode alterar o dia da semana em que administra Trulicity, desde que tenham passado, pelo menos, três dias desde a última dose de Trulicity que administrou.

Se parar de utilizar Trulicity

Não pare de utilizar Trulicity sem falar com o seu médico. Se deixar de utilizar Trulicity, os seus níveis de açúcar no sangue podem aumentar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários mais frequentes com dulaglutido, que podem afetar mais de 1 em 10 pessoas tratadas com o medicamento (muito comuns), são:

- Náuseas (sentir-se mal disposto)
- Vômitos (ficar mal disposto)
- Diarreia
- Dor de barriga (estômago)

Geralmente, estes efeitos secundários não são graves. Ocorrem com maior frequência quando se inicia o tratamento com dulaglutido, mas vão-se atenuando com o tempo na maioria dos doentes.

A hipoglicemia (níveis de açúcar no sangue demasiado baixos) é muito frequente quando se utiliza dulaglutido com medicamentos que contêm metformina, uma sulfonilureia e/ou insulina. Se estiver a tomar uma sulfonilureia ou a administrar insulina antes das refeições, pode ter de diminuir a dose desses medicamentos durante o tratamento com dulaglutido.

A ocorrência de hipoglicemia é comum (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas que utilizam este medicamento), quando o dulaglutido é utilizado em monoterapia ou em combinação com metformina e pioglitazona.

Os sintomas de hipoglicemia podem incluir dores de cabeça, sonolência, fraqueza, tonturas, fome, confusão, irritabilidade, pulsação acelerada e suores. O seu médico deverá dizer-lhe como tratar a hipoglicemia.

Outros efeitos secundários comuns:

- Diminuição do apetite
- Indigestão
- Prisão de ventre (obstipação)
- Gases (flatulência)
- Estômago inchado
- Doença de refluxo gastro-esofágico – uma doença causada pela subida dos ácidos do estômago para o tubo que vai do estômago até à boca
- Arroto (eructação)
- Sensação de cansaço
- Aumento do batimento cardíaco
- Abrandamento da corrente elétrica no coração

Efeitos secundários pouco comuns (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas que utilizam este medicamento):

- Reações no local de injeção (por exemplo, exantema ou vermelhidão)

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas que utilizam este medicamento):

- Inflamação do pâncreas (pancreatite aguda)

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Trulicity

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da seringa e na embalagem a seguir a EXP.

A data de validade refere-se ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

Manter na embalagem original para proteger da luz.

Trulicity pode ser conservado fora do frigorífico por um período máximo de 14 dias a uma temperatura que não ultrapasse 30°C.

Não utilize este medicamento se a seringa estiver danificada ou se a solução estiver turva, colorida ou com partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Trulicity

- A substância ativa é dulaglutido.
- *Trulicity 0,75 mg*: Cada seringa pré-cheia contém 0,75 mg de dulaglutido em 0,5 ml de solução-
- *Trulicity 1,5 mg*: Cada seringa pré-cheia contém 1,5 mg de dulaglutido em 0,5 ml de solução.

- Os outros componentes são citrato sódico, ácido cítrico anidro, manitol, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Trulicity e conteúdo da embalagem

Trulicity é uma solução límpida e incolor para injeção (injeção) contida numa seringa pré-cheia.

Cada seringa pré-cheia contém 0,5 ml de solução.

A seringa pré-cheia destina-se a uma única administração

Embalagens de 4 ou embalagens múltiplas de 12 (3 embalagens de 4) seringas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Holanda.

Fabricante

Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731/733, 50019, Sesto Fiorentino, Firenze (FI), Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6 817 280

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

France

Lilly France SAS
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly e Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom

Eli Lilly e Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

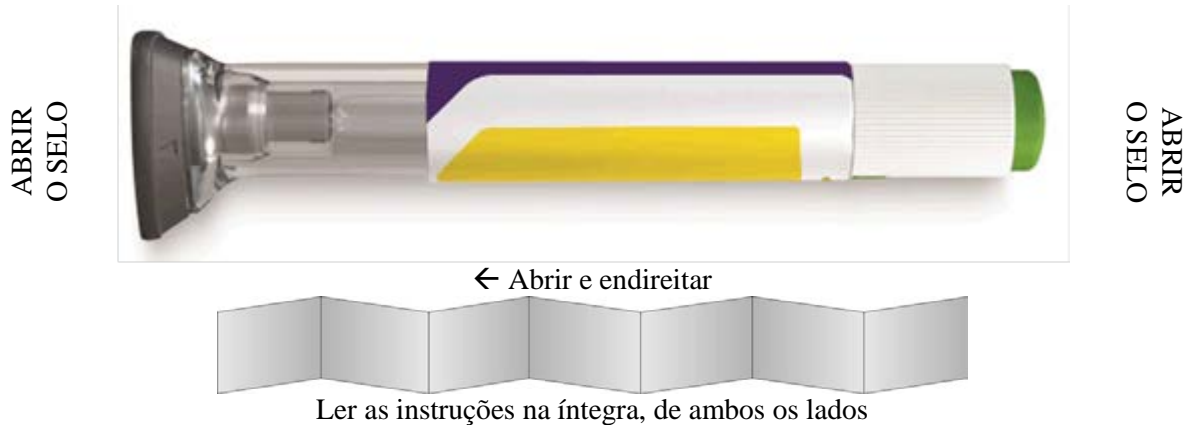
Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Este folheto está disponível no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos:
<http://www.ema.europa.eu>.

Instruções de utilização

Trulicity 0,75 mg solução injetável em caneta pré-cheia dulaglutido



SOBRE A CANETA PRÉ-CHEIA DE TRULICITY

Por favor, leia atentamente e na íntegra estas Instruções de Utilização e o Folheto Informativo antes de utilizar a sua caneta pré-cheia. Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro a forma correta de injetar Trulicity.

- A caneta é um dispositivo pré-cheio, descartável e que está pronto a utilizar. Cada caneta contém uma dose semanal de Trulicity (0,75 mg). Cada caneta destina-se a uma única utilização.
- **Trulicity é administrado uma vez por semana.** Se quiser, pode marcar no calendário para saber quando tem de administrar a dose seguinte.
- Ao pressionar o botão de injeção verde, a caneta irá introduzir automaticamente a agulha **na sua pele**, injetar o medicamento e retirar (recolher) a agulha **depois de concluída a injeção**.

ANTES DE COMEÇAR

Retirar

do frigorífico.

Verificar

o rótulo para ter a certeza de que tem o medicamento certo e que está dentro da validade.

Inspecionar

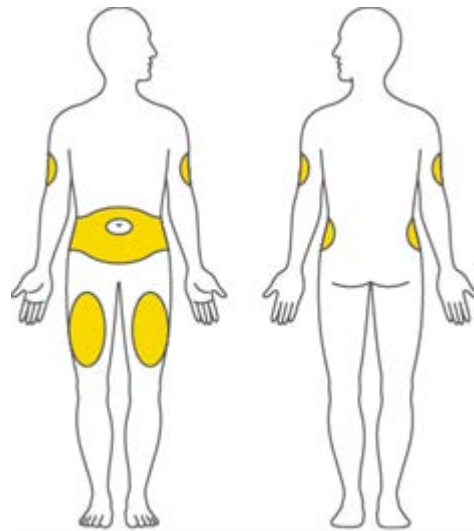
a caneta. Não a utilize, se estiver danificada ou se o medicamento estiver turvo, colorido ou com partículas.

Preparar-se

lavando as mãos.

ESCOLHA O LOCAL DA INJEÇÃO

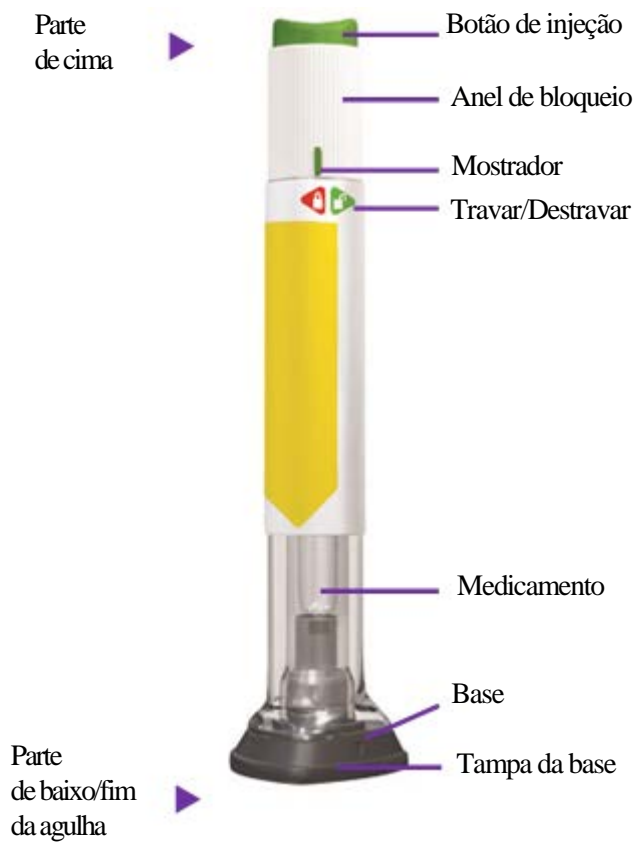
- O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro poderá ajudá-lo a escolher o melhor local de injeção para si.
- Pode dar a injeção na barriga (abdómen) ou na coxa.
- Se for outra pessoa a dar-lhe a injeção, poderá fazê-lo na parte superior do braço.
- Vá mudando (rodando) todas as semanas o local de injeção. Pode dá-la na mesma zona do corpo, mas num outro local dessa zona.



DE FRENTE

DE COSTAS

1. **TIRAR A TAMPA**
2. **COLOCAR E DESTRAVAR**
3. **PRESSONAR, SEM SOLTAR**

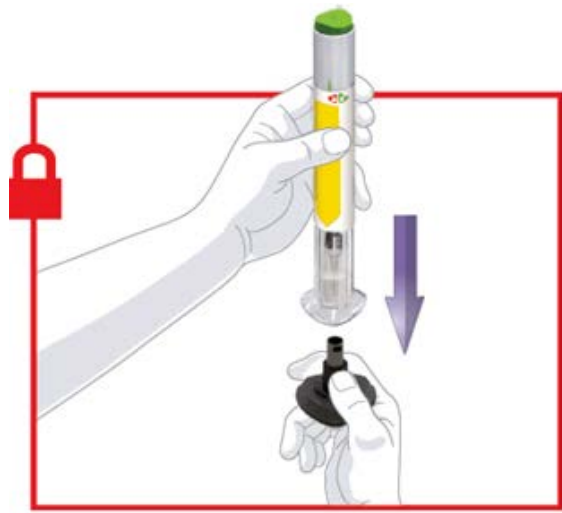


1 TIRE A TAMPA

Certifique-se de que a caneta está **travada**.


- Puxe e deite fora a tampa cinzenta da base.

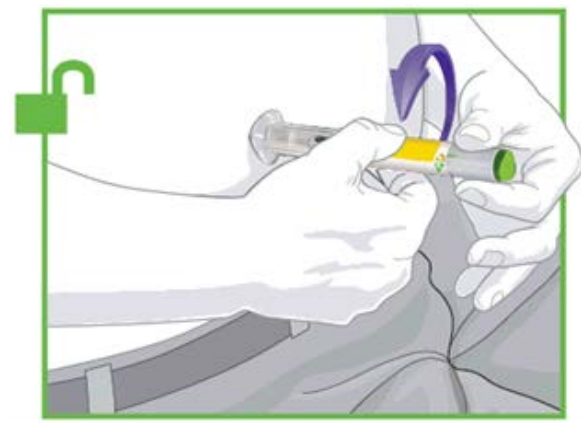
Não torne a colocar a tampa da base, porque isso pode danificar a agulha. Não toque na agulha.



2 COLOQUE E DESTRAVE


- Coloque a superfície da base bem encostada à sua pele no local de injeção.

 **Destrave** rodando o anel de bloqueio.



3 PRESSIONE SEM SOLTAR

- Pressione o botão de injeção verde, sem o soltar; vai ouvir um estalido alto.

 Continue a segurar firmemente a base contra a sua pele até ouvir um segundo estalido, que coincide com o momento em que a agulha começa a recolher em cerca de 5 a 10 segundos.

- Retire a caneta da pele.
- **Quando vir a parte cinzenta, saberá que a injeção chegou ao fim.**



INFORMAÇÃO IMPORTANTE

Conservação e Manuseamento
Eliminação da Caneta
Perguntas Frequentes
Outras Informações
Onde Obter Mais Informações

CONSERVAÇÃO E MANUSEAMENTO

- A caneta contém algumas partes de vidro. Deverá manuseá-la com cuidado. Se a deixar cair numa superfície dura, não a utilize. Utilize uma nova caneta para a sua injeção.
- Conserve a caneta no frigorífico.
- Se não puder conservá-la no frigorífico, pode conservar a sua caneta à temperatura ambiente (inferior a 30° C) por um período máximo de 14 dias.
- Não congele a caneta. Se a caneta tiver sido congelada, **NÃO A UTILIZE**.
- Conserve a caneta na embalagem de origem, para a proteger da luz.
- Mantenha a caneta fora da vista e do alcance das crianças
- Para informações detalhadas sobre a forma de conservação adequada, leia o Folheto Informativo.

ELIMINAÇÃO DA CANETA

- Deite a caneta para um contentor de materiais médicos cortantes ou de acordo com as instruções do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Não recicle o contentor depois de cheio.
- Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro como eliminar medicamentos que já não utiliza.



PERGUNTAS FREQUENTES

O que devo fazer se vir uma bolha de ar na caneta?

As bolhas de ar são normais. Não lhe fazem mal nem afetam a dose do seu medicamento.

E se eu destravar a caneta e pressionar o botão de injeção verde antes de tirar a tampa da base?

Não retire a tampa da base nem utilize a caneta. Elimine a caneta, de acordo com as instruções do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Injete a dose com outra caneta.

E se houver uma gota de líquido na ponta da agulha quando eu tirar a tampa da base?

A presença de uma gota de líquido na ponta da agulha pode acontecer com alguma frequência e não afetará a dose do seu medicamento.

Tenho de pressionar o botão de injeção até a injeção chegar ao fim?

Não é necessário, mas pode ajudá-lo a manter a caneta imóvel e firme contra a sua pele.

Ouvi mais de dois estalidos durante a minha injeção – dois mais altos e um mais baixo. Terei dado a injeção até ao fim?

Alguns doentes podem ouvir um estalido suave imediatamente antes do segundo estalido mais audível. É normal a caneta funcionar assim. Não afaste a caneta da pele enquanto não ouvir o segundo estalido mais audível.

E se houver uma gota de líquido ou de sangue na minha pele depois da injeção?

Isso pode acontecer e não afeta a dose.

Não tenho a certeza se a minha caneta funcionou bem.

Verifique se administrou a sua dose. Se a parte cinzenta estiver à vista é porque administrou corretamente a sua dose. (Ver passo 3.) Para mais instruções, contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Mas, até lá, guarde a caneta em segurança para evitar picar-se acidentalmente com a agulha.

OUTRAS INFORMAÇÕES

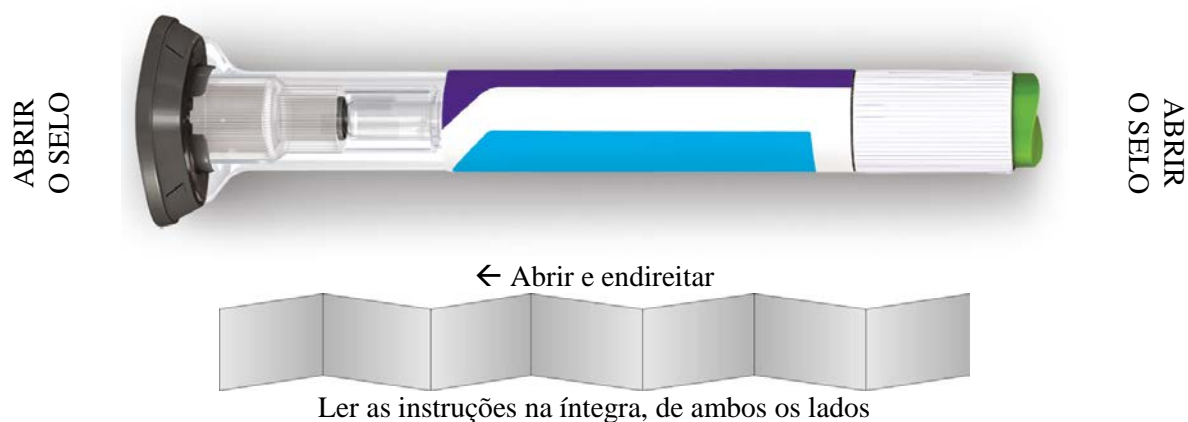
- Se tiver problemas de visão, **NÃO** utilize a caneta sem a ajuda de uma pessoa que tenha aprendido a utilizar a caneta de Trulicity.

ONDE OBTER MAIS INFORMAÇÕES

- Se tiver dúvidas ou problemas com a sua caneta Trulicity, contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Instruções de utilização

Trulicity 1,5 mg solução injetável em caneta pré-cheia de administração única dulaglutido



SOBRE A CANETA PRÉ-CHEIA DE ADMINISTRAÇÃO ÚNICA DE TRULICITY

Por favor, leia atentamente e na íntegra estas Instruções de Utilização e o Folheto Informativo antes de utilizar a sua caneta pré-cheia de administração única de Trulicity. Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro a forma correta de injetar Trulicity.

- A caneta é um dispositivo pré-cheio, descartável e pronto a utilizar. Cada caneta contém uma dose semanal de Trulicity (1,5 mg). Cada caneta destina-se a **uma única utilização**.
- **Trulicity é administrado uma vez por semana.** Se quiser, pode marcar no seu calendário para saber quando tem de administrar a dose seguinte.
- Ao pressionar o botão de injeção verde, a caneta irá introduzir automaticamente a agulha **na sua pele**, injetar o medicamento e retirar (recolher) a agulha **depois de concluída a injeção**.

ANTES DE COMEÇAR

Retirar

do frigorífico.

Verificar

o rótulo para ter a certeza de que tem o medicamento certo e que está dentro da validade.

Inspecionar

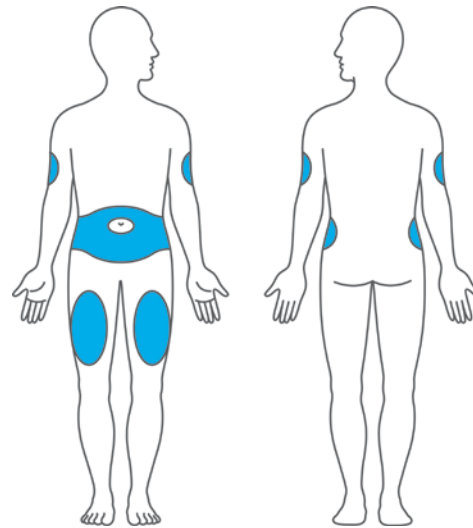
a caneta. Não a utilize, se estiver danificada ou se o medicamento estiver turvo, colorido ou com partículas.

Preparar-se

lavando as mãos.

ESCOLHA O LOCAL DA INJEÇÃO

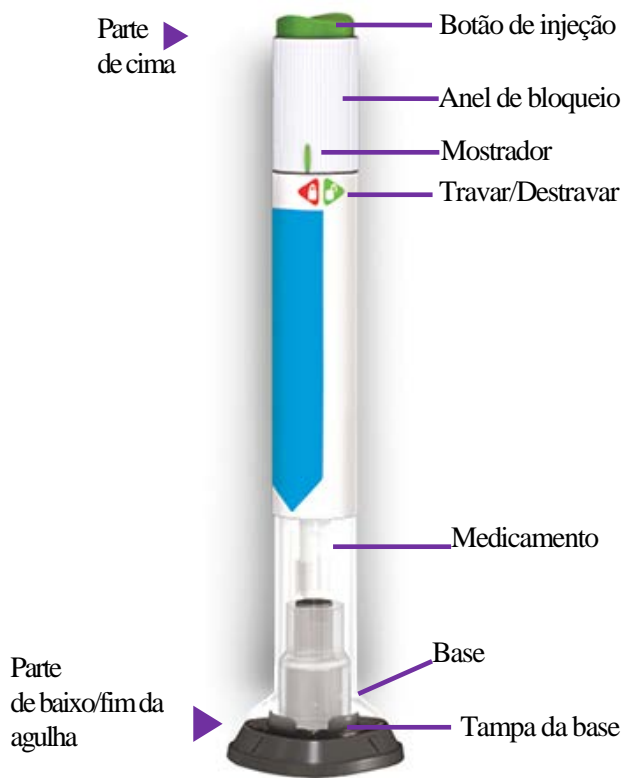
- O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro poderá ajudá-lo a escolher o melhor local de injeção para si.
- Pode dar a injeção no abdómen ou na coxa.
- Se for outra pessoa a dar-lhe a injeção, poderá fazê-lo na parte superior do braço.
- Vá mudando (rodando) todas as semanas o local de injeção. Pode dá-la na mesma zona do corpo, mas num outro local dessa zona.



DE FRENTE

DE COSTAS

1. **TIRAR A TAMPA**
2. **COLOCAR E DESTRAVAR**
3. **PRESSONAR, SEM SOLTAR**

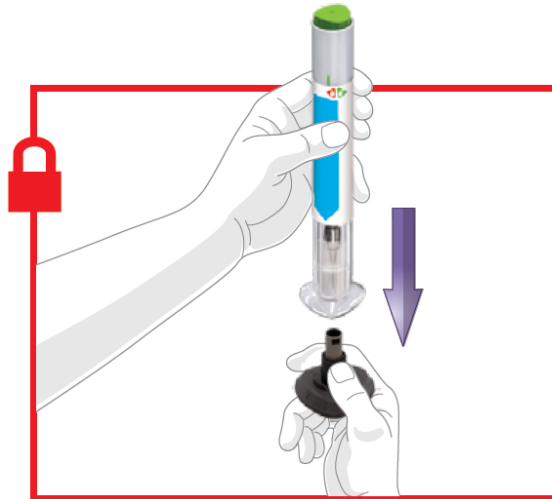


1 TIRE A TAMPA

Certifique-se de que a caneta está **travada**.


- Puxe e deite fora a tampa cinzenta da base.

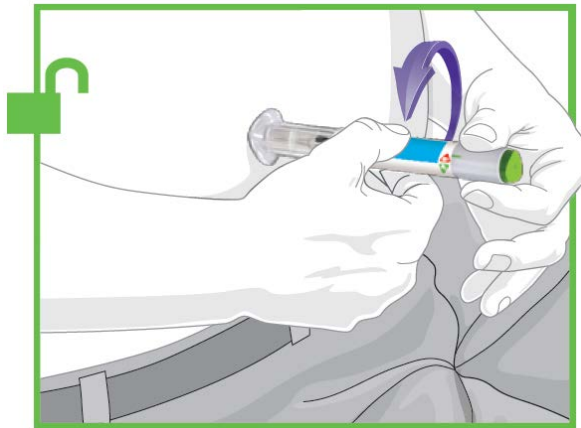
Não torne a colocar a tampa da base, porque isso pode danificar a agulha. Não toque na agulha.



2 COLOQUE e DESTRAVE


- Coloque a superfície da base bem encostada à sua pele no local de injeção.

 **Destrave** rodando o anel de bloqueio.



3 PRESSIONE SEM SOLTAR

- Pressione o botão de injeção verde, sem o soltar; vai ouvir um estalido alto.

 Continue a segurar firmemente a base contra a sua pele até ouvir um segundo estalido, que coincide com o momento em que a agulha começa a recolher em cerca de 5 a 10 segundos.

- Retire a caneta da pele.
- **Quando vir a parte cinzenta, saberá que a injeção chegou ao fim.**



INFORMAÇÃO IMPORTANTE

Conservação e Manuseamento
Eliminação da Caneta
Perguntas Frequentes
Outras Informações
Onde Obter Mais Informações

CONSERVAÇÃO E MANUSEAMENTO

- A caneta contém algumas partes de vidro. Deverá manuseá-la com cuidado. Se a deixar cair numa superfície dura, não a utilize. Utilize uma nova caneta para a sua injeção.
- Conserve a caneta no frigorífico.
- Se não puder conservá-la no frigorífico, pode conservar a sua caneta à temperatura ambiente (inferior a 30° C) por um período máximo de 14 dias.
- Não congele a caneta. Se a caneta tiver sido congelada, **NÃO A UTILIZE**.
- Conserve a caneta na embalagem de origem, para a proteger da luz.
- Mantenha a caneta fora da vista e do alcance das crianças
- Para informações detalhadas sobre a forma de conservação adequada, leia o Folheto Informativo.

ELIMINAÇÃO DA CANETA

- Deite a caneta para um contentor de materiais médicos cortantes ou de acordo com as instruções do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Não recicle o contentor depois de cheio.
- Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro como eliminar medicamentos que já não utiliza.



PERGUNTAS FREQUENTES

O que devo fazer se vir uma bolha de ar na caneta?

As bolhas de ar são normais. Não lhe fazem mal nem afetam a dose do seu medicamento.

E se eu destravar a caneta e pressionar o botão de injeção antes de tirar a tampa da base?

Não retire a tampa da base nem utilize a caneta. Elimine a caneta, de acordo com as instruções do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Injete a dose com outra caneta.

E se houver uma gota de líquido na ponta da agulha quando eu tirar a tampa da base?

A presença de uma gota de líquido na ponta da agulha pode acontecer com alguma frequência e não afetará a dose do seu medicamento.

Tenho de pressionar o botão de injeção até a injeção chegar ao fim?

Não é necessário, mas pode ajudá-lo a manter a caneta imóvel e firme contra a sua pele.

Ouvi mais de dois estalidos durante a minha injeção – dois mais altos e um mais baixo. Terei dado a injeção até ao fim?

Alguns doentes podem ouvir um estalido suave imediatamente antes do segundo estalido mais audível. É normal a caneta funcionar assim. Não afaste a caneta da pele enquanto não ouvir o segundo estalido mais audível.

E se houver uma gota de líquido ou de sangue na minha pele depois da injeção?

Isso pode acontecer e não afeta a dose do seu medicamento.

Não tenho a certeza se a minha caneta funcionou bem.

Verifique se administrou a sua dose. Se a parte cinzenta estiver à vista é porque administrou corretamente a sua dose. (Ver passo 3.) Para mais instruções, contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Mas, até lá, guarde a caneta em segurança para evitar picar-se acidentalmente com a agulha.

OUTRAS INFORMAÇÕES

- Se tiver problemas de visão, **NÃO** utilize a caneta sem a ajuda de uma pessoa que tenha aprendido a utilizar a caneta de Trulicity.

ONDE OBTER MAIS INFORMAÇÕES

- Se tiver dúvidas ou problemas com a sua caneta Trulicity, contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Instruções de utilização

Trulicity 0,75 mg solução injetável em seringa pré-cheia dulaglutido



SOBRE A SERINGA PRÉ-CHEIA TRULICITY

Por favor, leia atentamente e na íntegra estas Instruções de Utilização e o Folheto Informativo antes de utilizar a sua seringa pré-cheia.

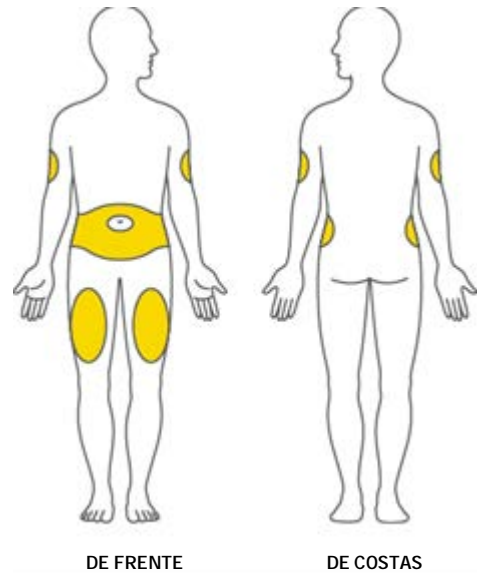
- A seringa é um dispositivo pré-cheio e descartável. Cada seringa contém uma dose semanal de Trulicity (0,75 mg). Cada seringa permite administrar apenas uma dose.
- **Trulicity é administrado uma vez por semana.** Se quiser, pode marcar no calendário para saber quando tem de administrar a dose seguinte.

ANTES DE COMEÇAR

Retirar	Verificar	Inspecionar	Preparar-se
do frigorífico.	o rótulo para ter a certeza de que tem o medicamento certo e que está dentro da validade.	a seringa. Não a utilize, se estiver danificada ou se o medicamento estiver turvo, colorido ou com partículas.	lavando as mãos.

ESCOLHA O LOCAL DA INJEÇÃO

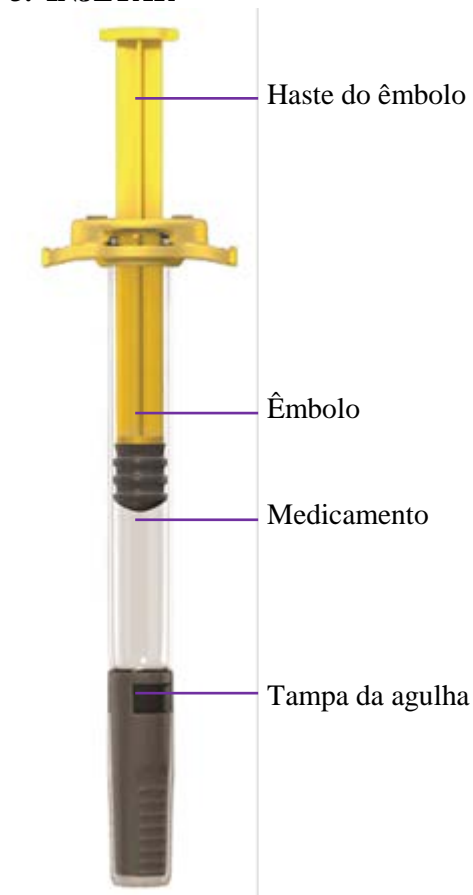
- O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro poderá ajudá-lo a escolher o melhor local de injeção para si.
- Pode dar a injeção no abdómen ou na coxa.
- Se for outra pessoa a dar-lhe a injeção, poderá fazê-lo na parte superior do braço.
- Vá mudando (rodando) todas as semanas o local de injeção. Pode dá-la na mesma zona do corpo, mas num outro local dessa zona.



1. TIRAR A TAMPA

2. INSERIR

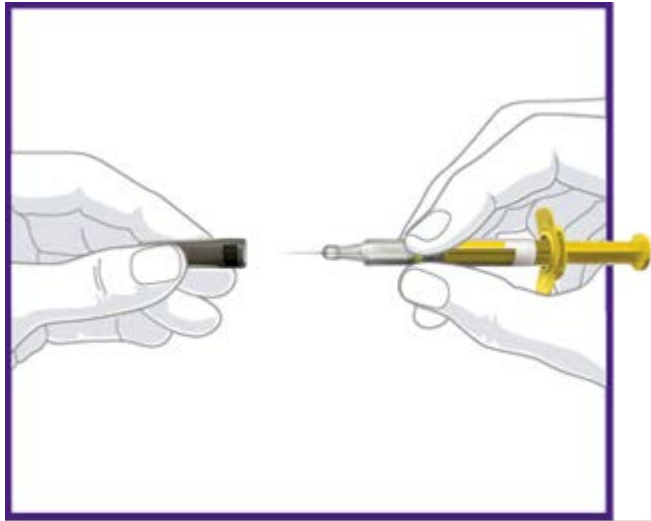
3. INJETAR



1 TIRE A TAMPA

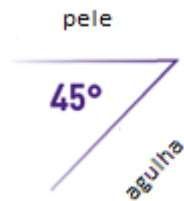
- Puxe e deite fora a tampa da agulha.

Não toque na agulha.



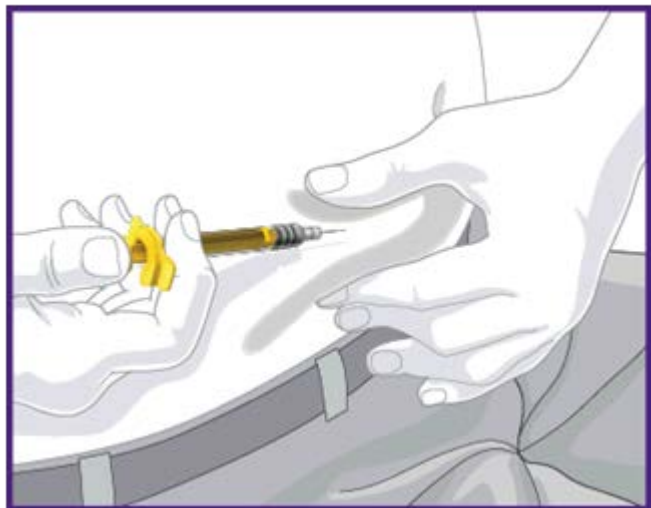
2 INSIRA

- Agarre suavemente uma prega da pele no local de injeção.
- Insira a agulha na pele aproximadamente num **ângulo de 45 graus**.



3 INJETE

- Empurre devagar o êmbolo até ao fim - até injetar todo o medicamento.
- Retire a agulha da pele.
- Solte com cuidado a prega da pele.



INFORMAÇÃO IMPORTANTE

Conservação e Manuseamento
Eliminação da Seringa
Perguntas Frequentes
Outras Informações
Onde Obter Mais Informações

CONSERVAÇÃO E MANUSEAMENTO

- Conserve a seringa no frigorífico.
- Se não puder conservá-la no frigorífico, pode conservar a seringa à temperatura ambiente (inferior a 30° C) por um período máximo de 14 dias.
- Não congele a seringa. Se a seringa tiver sido congelada, **NÃO A UTILIZE**.
- Mantenha a seringa fora da vista e do alcance das crianças
- Conserve a seringa na embalagem de origem, para a proteger da luz.

Para informações detalhadas sobre a forma de conservação adequada, leia o Folheto Informativo

ELIMINAÇÃO DA SERINGA

- Não torne a pôr a tampa na agulha – ao fazê-lo, pode picar-se acidentalmente.
- Deite a seringa para um contentor de materiais médicos perfurantes ou de acordo com as instruções do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Não recicle o contentor depois de cheio.
- Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro como eliminar medicamentos que já não utiliza.
- As instruções sobre o manuseamento e eliminação da seringa não pretendem sobrepor-se às orientações locais ou institucionais.



PERGUNTAS FREQUENTES

O que devo fazer se a agulha parecer dobrada?

- Não utilize a seringa.
- Não toque na agulha.
- Elimine a seringa, de acordo com as instruções.
- Administre o medicamento utilizando outra seringa.

O que devo fazer se vir uma bolha de ar na seringa?

As bolhas de ar são normais. Não lhe fazem mal nem afetam a dose do seu medicamento.

Não sei dar uma injeção subcutânea.

O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro irão ensiná-lo a preparar e a injetar o medicamento. Agarre suavemente uma prega de pele no local da injeção. Com a outra mão, segure a seringa como se fosse um lápis. Insira a agulha na pele num ângulo de 45 graus. Empurre devagar o êmbolo até ao fim, i.e. até injetar todo o medicamento. Retire a agulha da pele. Solte com cuidado a prega da pele.

E se houver uma gota de líquido na ponta da agulha quando eu tirar a tampa da agulha?

A presença de uma gota de líquido na ponta da agulha pode acontecer com alguma frequência e não afetará a dose do seu medicamento.

E se eu não conseguir empurrar o êmbolo?

- Não continue a utilizar a seringa.
- Retire a seringa da pele.
- Elimine a seringa, de acordo com as instruções.
- Injete o medicamento com outra seringa.

Como é que eu sei se dei a injeção até ao fim?

Quando a injeção tiver terminado, o êmbolo deverá estar completamente inserido na seringa, sem que reste qualquer medicamento.

E se houver uma gota de líquido ou de sangue na minha pele depois da injeção?

Isso pode acontecer e não afeta a dose do seu medicamento.

OUTRAS INFORMAÇÕES

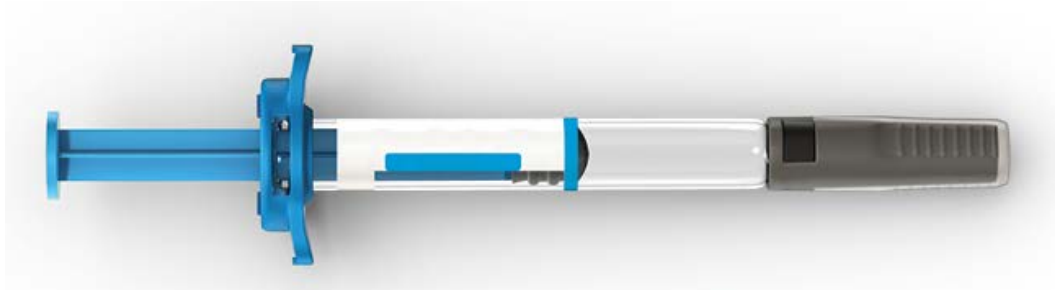
- Se tiver problemas de visão, NÃO utilize a seringa sem a ajuda de uma pessoa que tenha aprendido a utilizar a seringa de Trulicity.
- Não partilhe a sua seringa com ninguém. Pode infetar essa pessoa ou apanhar uma infeção que essa pessoa tenha.

ONDE OBTER MAIS INFORMAÇÕES

- Se tiver dúvidas ou problemas com a sua seringa Trulicity, contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Instruções de utilização

Trulicity 1,5 mg solução injetável em seringa pré-cheia dulaglutido



SOBRE A SERINGA PRÉ-CHEIA TRULICITY

Por favor, leia atentamente e na íntegra estas Instruções de Utilização e o Folheto Informativo antes de utilizar a sua seringa pré-cheia.

- A seringa é um dispositivo pré-cheio e descartável. Cada seringa contém uma dose semanal de Trulicity (1,5 mg). Cada seringa permite administrar apenas uma dose.
- **Trulicity é administrado uma vez por semana.** Se quiser, pode marcar no calendário para saber quando tem de administrar a dose seguinte.

ANTES DE COMEÇAR

Retirar

do frigorífico.

Verificar

o rótulo para ter a certeza de que tem o medicamento certo e que está dentro da validade.

Inspecionar

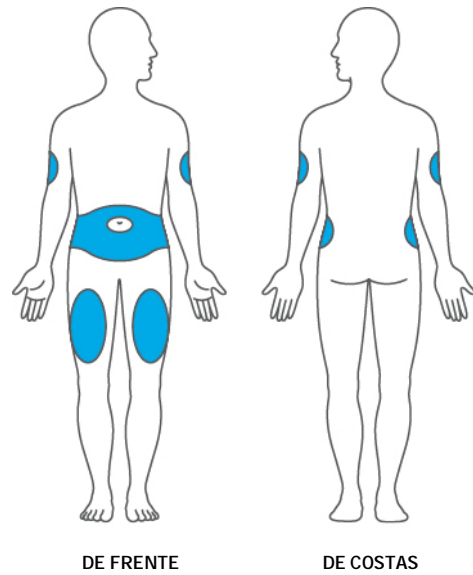
a seringa. Não a utilize, se estiver danificada ou se o medicamento estiver turvo, colorido ou com partículas.

Preparar-se

lavando as mãos.

ESCOLHA O LOCAL DA INJEÇÃO

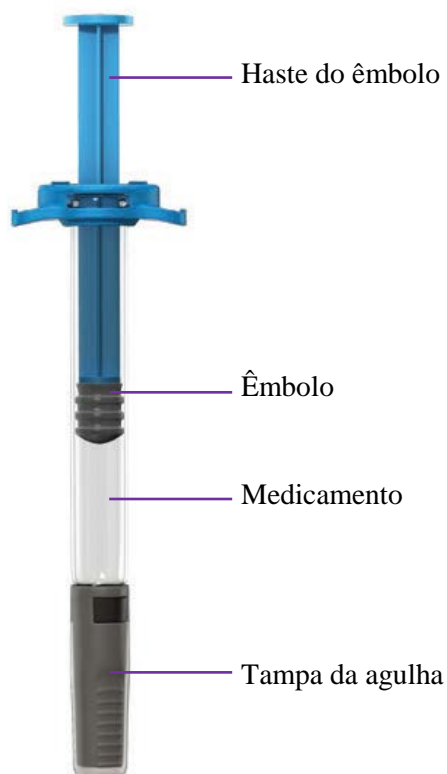
- O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro poderá ajudá-lo a escolher o melhor local de injeção para si.
- Pode dar a injeção no abdómen ou na coxa.
- Se for outra pessoa a dar-lhe a injeção, poderá fazê-lo na parte superior do braço.
- Vá mudando (rodando) todas as semanas o local de injeção. Pode dá-la na mesma zona do corpo, mas num outro local dessa zona.



1. TIRAR A TAMPA

2. INSERIR

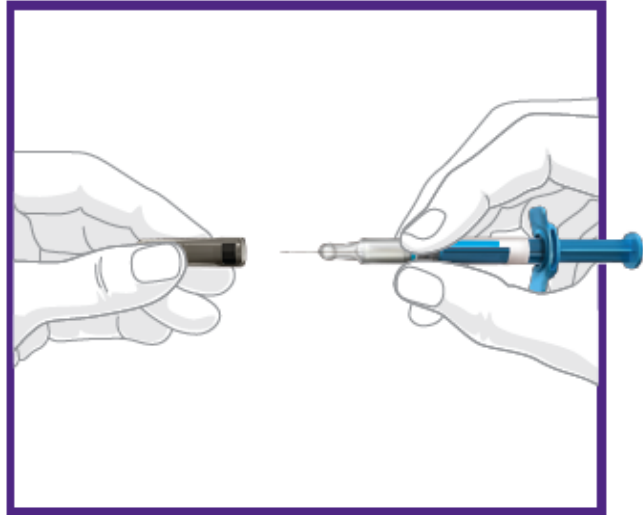
3. INJETAR



1 TIRE A TAMPA

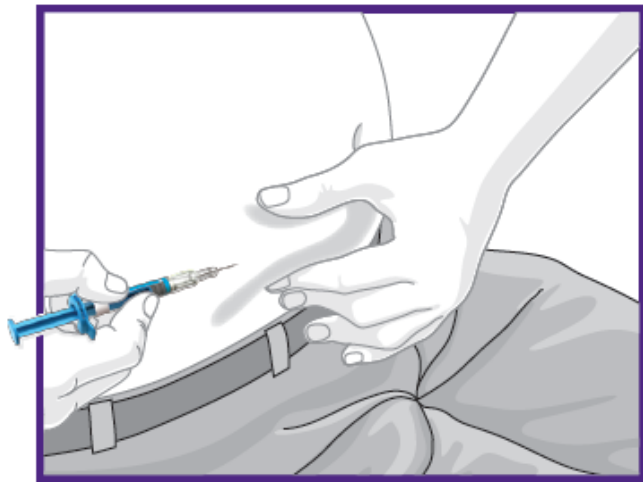
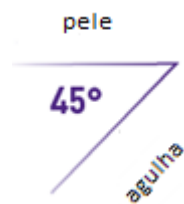
- Puxe e deite fora a tampa da agulha.

Não toque na agulha.



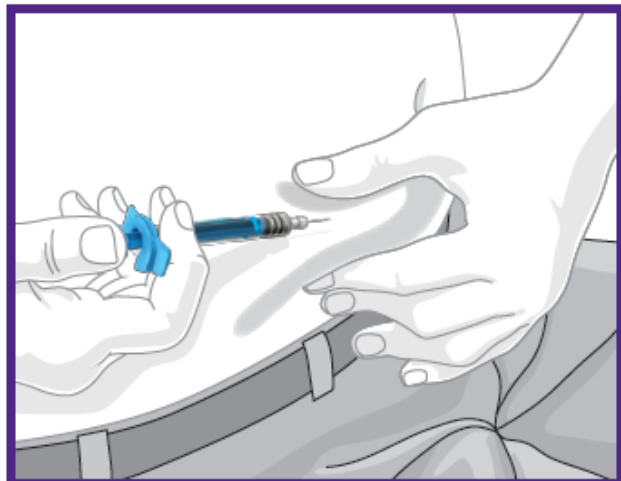
2 INSIRA

- Agarre suavemente uma prega da pele no local de injeção.
- Insira a agulha na pele aproximadamente num **ângulo de 45 graus**.



3 INJETE

- Empurre devagar o êmbolo até ao fim - até injetar todo o medicamento.
- Retire a agulha da pele.
- Solte com cuidado a prega da pele.



INFORMAÇÃO IMPORTANTE

Conservação e Manuseamento
Eliminação da Seringa
Perguntas Frequentes
Outras Informações
Onde Obter Mais Informações

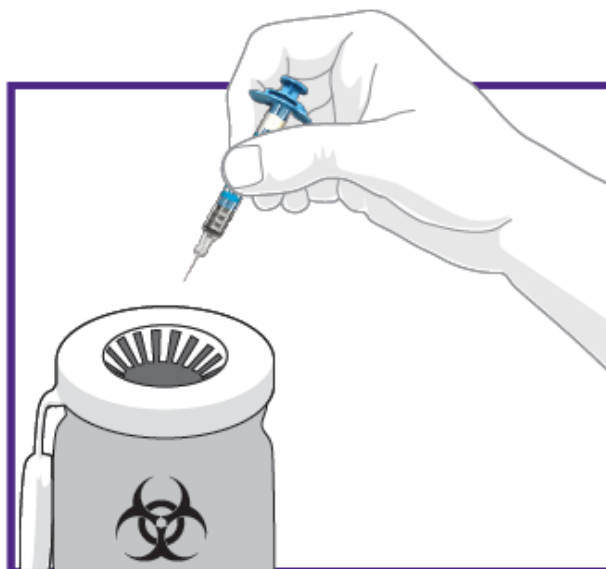
CONSERVAÇÃO E MANUSEAMENTO

- Conserve a seringa no frigorífico.
- Se não puder conservá-la no frigorífico, pode conservar a seringa à temperatura ambiente (inferior a 30° C) por um período máximo de 14 dias.
- Não congele a seringa. Se a seringa tiver sido congelada, **NÃO A UTILIZE**.
- Mantenha a seringa fora da vista e do alcance das crianças.
- Conserve na embalagem de origem, para a proteger da luz.

Para informações detalhadas sobre a forma de conservação adequada, leia o Folheto Informativo

ELIMINAÇÃO DA SERINGA

- Não torne a pôr a tampa na agulha – ao fazê-lo, pode picar-se acidentalmente.
- Deite a seringa para um contentor de materiais médicos perfurantes ou de acordo com as instruções do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Não recicle o contentor depois de cheio.
- Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro como eliminar medicamentos que já não utiliza.
- As instruções sobre o manuseamento e eliminação da seringa não pretendem sobrepor-se às orientações locais ou institucionais.



PERGUNTAS FREQUENTES

O que devo fazer se a agulha parecer dobrada?

- Não utilize a seringa.
- Não toque na agulha.
- Elimine a seringa, de acordo com as instruções.
- Administre o medicamento utilizando outra seringa.

O que devo fazer se vir uma bolha de ar na seringa?

As bolhas de ar são normais. Não lhe fazem mal nem afetam a dose do seu medicamento.

Não sei dar uma injeção subcutânea.

O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro irão ensiná-lo a preparar e a injetar o medicamento. Agarre suavemente uma prega de pele no local da injeção. Com a outra mão, segure a seringa como se fosse um lápis. Insira a agulha na pele num ângulo de 45 graus. Empurre devagar o êmbolo até ao fim até injetar todo o medicamento. Retire a agulha da pele. Solte com cuidado a prega da pele.

E se houver uma gota de líquido na ponta da agulha quando eu tirar a tampa da agulha?

A presença de uma gota de líquido na ponta da agulha pode acontecer com alguma frequência e não afetará a dose do seu medicamento.

E se eu não conseguir empurrar o êmbolo?

- Não continue a utilizar a seringa.
- Retire a seringa da pele.
- Elimine a seringa, de acordo com as instruções.
- Injete o medicamento com outra seringa.

Como é que eu sei se dei a injeção até ao fim?

Quando a injeção tiver terminado, o êmbolo deverá estar completamente inserido na seringa, sem que reste qualquer medicamento.

E se houver uma gota de líquido ou de sangue na minha pele depois da injeção?

Isso pode acontecer e não afeta a dose do seu medicamento.

OUTRAS INFORMAÇÕES

- Se tiver problemas de visão, NÃO utilize a seringa sem a ajuda de uma pessoa que tenha aprendido a utilizar a seringa de Trulicity.
- Não partilhe a sua seringa com ninguém. Pode infetar essa pessoa ou apanhar uma infeção que essa pessoa tenha.

ONDE OBTER MAIS INFORMAÇÕES

- Se tiver dúvidas ou problemas com a sua seringa Trulicity, contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.