

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Trulicity 0,75 mg solução injetável em caneta pré-cheia
Trulicity 1,5 mg solução injetável em caneta pré-cheia
Trulicity 3 mg solução injetável em caneta pré-cheia
Trulicity 4,5 mg solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

Trulicity 3 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Cada caneta pré-cheia contém 3 mg de dulaglutido* numa solução de 0,5 ml

Trulicity 4,5 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Cada caneta pré-cheia contém 4,5 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
Solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Diabetes Mellitus Tipo 2

Trulicity é indicado para o tratamento de doentes com 10 ou mais anos de idade com diabetes *mellitus* tipo 2 insuficientemente controlados, como adjuvante da dieta e do exercício:

- como monoterapia quando a metformina está contraindicada ou é considerada inadequada por intolerância.
- em combinação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes.

Para os resultados dos estudos relativos a associações terapêuticas, efeitos no controlo glicémico e acontecimentos cardiovasculares, e as populações estudadas, consulte as secções 4.4, 4.5 e 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

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.

Se necessário,

- a dose de 1,5 mg pode ser aumentada após um período mínimo de 4 semanas para 3 mg uma vez por semana.
- a dose de 3 mg pode ser aumentada após um período mínimo de 4 semanas para 4,5 mg uma vez por semana.

A dose máxima é de 4,5 mg uma vez por semana.

Pediatria

A dose inicial para doentes pediátricos de 10 ou mais anos de idade é de 0,75 mg uma vez por semana.

Se necessário, a dose pode ser aumentada para 1,5 mg uma vez por semana após um período mínimo de 4 semanas. A dose máxima é de 1,5 mg uma vez por semana.

Terapêutica combinada

Quando Trulicity é adicionado à terapêutica em curso com metformina e/ou pioglitazona, as doses de metformina e/ou pioglitazona podem manter-se. Quando Trulicity é adicionado à terapêutica em curso com metformina e/ou inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT2i) as doses de metformina e/ou SGLT2i podem manter-se. Quando é adicionado à terapêutica em curso com uma sulfonilureia ou insulina, 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 auto-monitorização da glicemia. A auto-monitorização da glicemia é necessária para ajustar a dose da sulfonilureia ou da insulina, em particular quando a terapêutica é iniciada com Trulicity e a insulina é reduzida. Recomenda-se uma abordagem por etapas para a redução da dose de insulina.

Doses em falta

Se falhar 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.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário um ajuste da dose com base na idade (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário um ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (TFGe < 90 a ≥ 15 ml/min/1,73m²).

A experiência em doentes com doença renal em fase terminal ($< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) é muito limitada, pelo que não pode ser recomendada a utilização de Trulicity nesta população (ver secções 5.1 e 5.2).

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 10 anos de idade não foram ainda estabelecidas e não está disponível evidência nesta população (ver secções 5.1 e 5.2).

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 necessário, o dia da administração semanal pode ser alterado, desde que tenham passado 3 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

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Diabetes Mellitus Tipo 1 ou cetoacidose diabética

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

Foram notificados casos de cetoacidose diabética em doentes insulín-dependentes após a rápida descontinuação ou diminuição dose de insulina (ver secção 4.2).

Doença gastrointestinal grave

O dulaglutido não foi estudado em doentes com doença gastrointestinal grave, incluindo gastroparésia grave, pelo que não se recomenda a sua utilização nestes doentes.

Desidratação

A desidratação, que algumas vezes pode levar a insuficiência renal aguda ou a deterioração da função renal, foi notificada em doentes tratados com dulaglutido, especialmente no início do tratamento. Muitas das reações adversas renais notificadas ocorreram em doentes que tiveram náuseas, vômitos, diarreia ou desidratação. Os doentes tratados com dulaglutido devem ser aconselhados quanto ao risco potencial de desidratação, particularmente em relação às reações adversas gastrointestinais e tomar precauções para evitar a depleção de fluidos.

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).

Conteúdo de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por cada dose, ou seja, é praticamente “isento 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. Nos estudos de farmacologia clínica descritos abaixo, o dulaglutido em doses até 1,5 mg não afetou a absorção de medicamentos administrados por via oral testados em algum grau clinicamente relevante. Com a dose de 4,5 mg foi prevista a ausência de interações clinicamente relevantes através de simulações com modelos farmacocinéticos de base fisiológica (PBPK).

Em doentes tratados com dulaglutido em combinação com medicamentos orais com uma rápida absorção gastrointestinal ou libertação prolongada, existe o potencial de uma alteração da exposição ao medicamento, em particular no início do tratamento com dulaglutido.

Sitagliptina

A exposição à sitagliptina não foi afetada pela administração concomitante com uma única dose de 1,5 mg de dulaglutido. Após a administração concomitante com 2 doses consecutivas de 1,5 mg 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 (1,5 mg) 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, Mecanismo de ação). O aumento da exposição pode potenciar os efeitos do dulaglutido sobre os níveis glicémicos.

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 1,5 mg 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*-hidroxiorvastatina. A $t_{1/2}$ média da atorvastatina e da *o*-hidroxiorvastatina 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 1,5 mg 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 1,5 mg 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 1,5 mg 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 (1,5 mg), 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 ($tINR_{max}$) 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 (1,5 mg) 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 1,5 mg 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.

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, 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 estudos de registo iniciais de dulaglutido 0,75 mg e 1,5 mg de fase 2 e 3 concluídos foram expostos ao dulaglutido, em monoterapia ou em combinação com outros medicamentos anti-hiperglicemiantes, 4006 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. Resultados de estudos cardiovasculares a longo prazo com 4,949 doentes aleatorizados para o tratamento com dulaglutido e acompanhados por uma mediana de 5,4 anos, foram consistentes com estes resultados.

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 2 e fase 3, em estudos cardiovasculares a longo prazo e relatórios pós-comercialização. As reações adversas estão 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: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$; 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. A frequência dos acontecimentos foi calculada com base na sua incidência nos estudos de registo de fase 2 e 3.

Tabela 1: Frequência das reações adversas do dulaglutido

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilização	Reação anafilática [#]	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipoglicemia* (quando utilizado em combinação com insulina, glimepirida, metformina† ou metformina com glimepirida)	Hipoglicemia* (quando utilizado em monoterapia ou em combinação com metformina e pioglitazona)	Desidratação		
Doenças gastrointestinais	Náuseas, diarreia, vômitos†, dor abdominal†	Redução do apetite, dispepsia, obstipação, flatulência, distensão abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, eructação		Pancreatite aguda, esvaziamento gástrico retardado	Obstrução intestinal não mecânica
Doenças hepatobiliares			Colelitíase colecistite		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				Angioedema [#]	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga	Reações no local de injeção		
Exames complementares de diagnóstico		Taquicardia sinusal, bloqueio atrioventricular (BAV) de primeiro grau			

[#] A partir de relatórios pós-comercialização.

* Hipoglicemia sintomática documentada 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

[§] A frequência observada num estudo pediátrico foi frequente; 3,9 % (2 doentes) no grupo do dulaglutido de 0,75 mg, 3,8 % (2 doentes) no grupo do dulaglutido de 1,5 mg e 2 % (1 doente) no grupo placebo. Todas as reações foram ligeiras a moderadas em gravidade.

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 e metformina foram de 39,0 % e 40,3 % e as taxas foram de 1,67 e 1,67 episódios/doente/ano. A incidência de episódios de hipoglicemia grave foi 0 % e 0,7 % e as taxas de 0,00 e 0,01 episódios/doente/ano para cada dose, respetivamente. A incidência de hipoglicemia sintomática documentada quando se utilizou 1,5 mg de dulaglutido apenas com uma sulfonilureia foi de 11,3 % e a taxa foi de 0,90 episódios/doente/ano e não se registaram episódios de hipoglicemia grave.

A incidência de hipoglicemia sintomática documentada quando se utilizou dulaglutido 1,5 mg em combinação com insulina glargina foi de 35,3 % e a taxa foi de 3,38 episódios/doente/ano. A incidência de episódios de hipoglicemia grave foi de 0,7% e a taxa foi de 0,01 episódios/doente/ano.

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.

Num estudo de fase 3 até à semana 52, quando se utilizou dulaglutido 1,5 mg, 3 mg e 4,5 mg em combinação com metformina, as incidências de hipoglicemia sintomática documentada foram de 3,1%, 2,4% e 3,1%, respetivamente, e as taxas foram de 0,07, 0,05 e 0,07 episódios/doente/ano; foi notificado um episódio de hipoglicemia grave com dulaglutido 1,5 mg e 4,5 mg, 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.

Num estudo de fase 3 com doses de 1,5 mg, 3 mg e 4,5 mg de dulaglutido, respetivamente, as notificações acumuladas de acontecimentos gastrointestinais até à semana 52 incluíram náuseas (14,2%, 16,1% e 17,3%), diarreia (7,7%, 12,0% e 11,6%) e vômitos (6,4 %, 9,1 % e 10,1 %).

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 de registo de Fase 2 e 3 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. A pancreatite e pancreatite aguda também foram notificadas num contexto de pós-comercialização.

Enzimas pancreáticas

O dulaglutido está associada a uma elevação média, em relação aos valores iniciais das enzimas pancreáticas (lípase 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.

Num estudo de fase 3 com doses de dulaglutido de 1,5 mg, 3 mg e 4,5 mg, a incidência de taquicardia sinusal, com um aumento concomitante ≥ 15 bpm relativamente aos valores iniciais, foi de 2,6 %, 1,9 % e 2,6 % respetivamente. Observaram-se aumentos médios da frequência cardíaca de 1 a 4 batimentos por minuto (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.

Num estudo de fase 3 com doses de dulaglutido de 1,5 mg, 3 mg e 4,5 mg, a incidência de bloqueio AV de primeiro grau foi de 1,2%, 3,8% e 1,7% respetivamente. Observaram-se aumentos médios do intervalo PR de 3 a 5 ms relativamente aos valores iniciais.

Imunogenicidade

Em ensaios de registo, 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 3, que não revelou um efeito claro dos anticorpos antidulaglutido na variação da HbA1c. Nenhum dos doentes com hipersensibilidade sistémica desenvolveu anticorpos antidulaglutido.

Hipersensibilidade

Nos ensaios de registo de fase 2 e fase 3, 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. Os casos de reação anafilática raramente foram relatados com o uso de dulaglutido comercializado.

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.

Descontinuação do tratamento devido a um acontecimento adverso

Em ensaios clínicos com a duração de 26 semanas, a incidência de descontinuação 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 descontinuação 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 descontinuação 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.

Num estudo de fase 3 com doses de dulaglutido de 1,5 mg, 3 mg e 4,5 mg, a incidência de descontinuação do tratamento devido a acontecimentos adversos até à semana 52 foi de 6,0 % (1,5 mg), 7,0% (3 mg) e 8,5% (4,5 mg). As reações adversas que mais frequentemente conduziram à

descontinuação do tratamento com 1,5 mg, 3 mg e 4,5 mg de dulaglutido, respetivamente, foram náuseas (1,3%, 1,3%, 1,5%), diarreia (0,2%, 1,0%, 1,0%) e vômitos (0,0%, 0,8%, 1,3%).

Doses de dulaglutido de 3 mg e 4,5 mg

O perfil de segurança em doentes tratados com dulaglutido 3 mg e 4,5 mg uma vez por semana é consistente com o que foi acima descrito para doses de dulaglutido de 0,75 mg e 1,5 mg uma vez por semana.

População Pediátrica

O perfil de segurança em doentes pediátricos de 10 ou mais anos de idade tratados com 0,75 mg e 1,5 mg de dulaglutido uma vez por semana é comparável com o descrito acima para os doentes adultos.

O perfil de imunogenicidade em doentes pediátricos tratados com dulaglutido é consistente com o descrito acima para os doentes adultos. No estudo pediátrico, 2,1 % e 4,0 % dos doentes tratados com placebo e dulaglutido respetivamente, desenvolveram anticorpos anti-fármaco dulaglutido emergentes com o tratamento.

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: Medicamentos usados na diabetes, medicamentos para a redução da glucose sanguínea, excluindo insulinas. Código ATC: A10BJ05

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 anti-hiperglicémicas 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 dez ensaios clínicos de fase 3, aleatorizados e controlados, em que participaram 8.035 doentes com diabetes tipo 2. Destes, 1644 tinham ≥ 65 anos de idade e, entre eles, 174 tinham ≥ 75 anos. Estes ensaios clínicos incluíram 5650 doentes tratados com dulaglutido, dos quais 1558 foram tratados com Trulicity 0,75 mg uma vez por semana, 2862 foram tratados com Trulicity 1,5 mg uma vez por semana, 616 foram tratados com Trulicity 3 mg uma vez por semana e 614 foram tratados com Trulicity 4,5 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.

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

	HbA1c inicial	Variação média da HbA1c	Doentes com objetivo de HbA1c		Variação da glicemia em jejum (Gj)	Variação do peso corporal
	(%)	(%)	<7,0% (%) ^a	≤6,5% (%) ^b	(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.

^a Um valor de HbA1c de 7,0% (DCCT) corresponde a 53,0 mmol/mol (IFCC) (glicemia média: 8,6 mmol/L)

^b Um valor de HbA1c de 6,5% (DCCT) corresponde a 47,5 mmol/mol (IFCC) (glicemia média: 7,8 mmol/L)

Gj= glicose no sangue em jejum

As taxas de hipoglicemia sintomática documentada com dulaglutido 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).

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

	HbA1c inicial (%)	Variação média da HbA1c (%)	Doentes com objetivo de HbA1c		Variação da Gj (mmol/l)	Variação do peso corporal (kg)
			<7,0%(%) ^a	≤6,5%(%) ^b		
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 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

^a Um valor de HbA1c de 7,0% (DCCT) corresponde a 53,0 mmol/mol (IFCC) (glicemia média: 8,6 mmol/L)

^b Um valor de HbA1c de 6,5% (DCCT) corresponde a 47,5 mmol/mol (IFCC) (glicemia média: 7,8 mmol/L)

As taxas de hipoglicemia sintomática documentada com dulaglutido 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.

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

	HbA1c inicial (%)	Variação média da HbA1c (%)	Doentes com objetivo de HbA1c		Variação da Gj (mmol/l)	Variação do peso corporal (kg)
			<7,0% (%) ^a	≤6,5% (%) ^b		
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.

^a Um valor de HbA1c de 7,0% (DCCT) corresponde a 53,0 mmol/mol (IFCC) (glicemia média: 8,6 mmol/L)

^b Um valor de HbA1c de 6,5% (DCCT) corresponde a 47,5 mmol/mol (IFCC) (glicemia média: 7,8 mmol/L)

As taxas de hipoglicemia sintomática documentada com dulaglutido 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 $\leq 6,5\%$ foi significativamente superior, às 52 e 78 semanas.

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

	HbA1c inicial (%)	Variação média da HbA1c (%)	Doentes com objetivo de HbA1c		Variação da Gj (mmol/l)	Variação do peso corporal (kg)
			<7,0% (%) ^a	≤6,5% (%) ^b		
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

^a Um valor de HbA1c de 7,0% (DCCT) corresponde a 53,0 mmol/mol (IFCC) (glicemia média: 8,6 mmol/L)

^b Um valor de HbA1c de 6,5% (DCCT) corresponde a 47,5 mmol/mol (IFCC) (glicemia média: 7,8 mmol/L)

As taxas de hipoglicemia sintomática documentadas com dulaglutido 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 dulaglutido 1,5 mg e dois de hipoglicemia grave com insulina glargina.

Terapêutica combinada com sulfonilureias

A segurança e eficácia de dulaglutido como coadjuvante de uma sulfonilureia foram investigadas num estudo de 24 semanas, controlado com placebo. O tratamento com Trulicity 1,5 mg em combinação com glimepirida resultou numa redução estatisticamente significativa da HbA1c em comparação com placebo com glimepirida após 24 semanas. Com Trulicity 1,5 mg, houve uma percentagem significativamente maior de doentes que atingiram o objetivo da HbA1c de < 7,0% e ≤ 6,5% às 24 semanas, em comparação com placebo.

Tabela 6: Resultados de um ensaio clínico de 24 semanas, controlado com placebo, de dulaglutido como coadjuvante de glimepirida.

	HbA1c inicial (%)	Variação média da HbA1c (%)	Doentes com objetivo de HbA1c		Variação da Gj (mmol/l)	Variação do peso corporal (kg)
			<7,0% (%) ^a	≤6,5% (%) ^b		
24 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=239)	8,39	-1,38‡‡	55,3‡‡	40,0**	-1,70‡‡	-0,91
Placebo (n=60)	8,39	-0,11	18,9	9,4	0,16	-0,24

‡‡ p < 0,001 para a superioridade do dulaglutido em comparação com placebo com erro global de tipo I controlado

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

^a Um valor de HbA1c de 7,0% (DCCT) corresponde a 53,0 mmol/mol (IFCC) (glicemia média: 8,6 mmol/L)

^b Um valor de HbA1c de 6,5% (DCCT) corresponde a 47,5 mmol/mol (IFCC) (glicemia média: 7,8 mmol/L)

As taxas de hipoglicemia sintomática documentada com dulaglutido 1,5 mg e placebo foram de 0,90 e 0,04 episódios/doente/ano, respetivamente. Não se observaram casos de hipoglicemia grave nem com dulaglutido nem com placebo.

Terapêutica combinada com um inibidor SGLT2 com ou sem metformina

A segurança e eficácia de dulaglutido como coadjuvante de um inibidor do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT2i) (96% com metformina e 4% sem metformina) foram investigadas num estudo de 24 semanas, controlado com placebo. O tratamento com Trulicity 0,75 ou com Trulicity 1,5 mg em combinação com SGLT2i resultou numa redução estatisticamente significativa da HbA1c em comparação com o placebo com SGLT2i após 24 semanas. Em ambos, Trulicity 0,75 mg e 1,5 mg, uma percentagem significativamente maior de doentes atingiu o objetivo da HbA1c de < 7,0% e ≤ 6,5% às 24 semanas, em comparação com placebo.

Tabela 7: Resultados de um ensaio clínico de 24 semanas, controlado com placebo, de dulaglutido como coadjuvante de SGLT2i.

	HbA1c inicial (%)	Variação média da HbA1c (%)	Doentes com objetivo de HbA1c		Variação da Gj (mmol/L)	Variação do peso corporal (kg)
			<7,0% [^] (%) ^a	≤6,5% (%) ^b		
24 semanas						
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=141)	8,05	-1,19‡‡	58,8‡‡	38,9**	-1,44	-2,6
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=142)	8,04	-1,33‡‡	67,4‡‡	50,8**	-1,77	-3,1
Placebo (n=140)	8,05	-0,51	31,2	14,6	-0,29	-2,3

‡‡ p < 0,001 para a superioridade do dulaglutido em comparação com placebo com erro global de tipo I controlado

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

[^] Considerou-se que os doentes que abandonaram antes das 24 semanas desde a aleatorização do tratamento, não alcançaram o objetivo.

^a Um valor de HbA1c de 7,0% (DCCT) corresponde a 53,0 mmol/mol (IFCC) (glicemia média: 8,6 mmol/L)

^b Um valor de HbA1c de 6,5% (DCCT) corresponde a 47,5 mmol/mol (IFCC) (glicemia média: 7,8 mmol/L)

As taxas de hipoglicemia sintomática documentada com dulaglutido 0,75 mg, dulaglutido 1,5 mg e placebo foram de 0,15, 0,16 e 0,12 episódios/doente/ano, respetivamente. Um dos doentes notificou hipoglicemia grave com dulaglutido 0,75 mg em combinação com SGLT2i e nenhum caso de hipoglicemia grave foi observado com dulaglutido 1,5 mg ou com placebo.

Terapêutica combinada com metformina e pioglitazona

Num estudo controlado com placebo e 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 placebo e exenatido a par de uma proporção significativamente superior de doentes que atingiram os objetivos da HbA1c <7,0% ou ≤ 6,5%.

Tabela 8: Resultados de um ensaio clínico controlado com comparador ativo de duas doses de dulaglutido em comparação com exenatido com a duração de 52 semanas.

	HbA1c inicial (%)	Variação média da HbA1c (%)	Doentes com objetivo de HbA1c		Variação da Gj (mmol/l)	Variação do peso corporal (kg)
			<7,0% (%) ^a	≤6,5% (%) ^b		
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

^a Um valor de HbA1c de 7,0% (DCCT) corresponde a 53,0 mmol/mol (IFCC) (glicemia média: 8,6 mmol/L)

^b Um valor de HbA1c de 6,5% (DCCT) corresponde a 47,5 mmol/mol (IFCC) (glicemia média: 7,8 mmol/L)

As taxas de hipoglicemia sintomática documentada, com dulaglutido 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 basal titulada, com ou sem metformina

Num estudo de 28 semanas controlado com placebo, Trulicity 1,5 mg foi comparado com placebo como coadjuvante de insulina glargina basal titulada (88% com e 12% sem metformina) para avaliar o efeito sobre o controlo glicémico e a segurança. Para otimizar a dose de insulina glargina, ambos os grupos foram titulados para um objetivo da glicemia em jejum de <5,6 mmol/l. A dose média de insulina glargina no início do estudo foi de 37 unidades/dia para os doentes tratados com placebo e 41 unidades/dia para os doentes tratados com Trulicity 1,5 mg. As doses iniciais de insulina glargina em doentes com HbA1c <8.0% foram reduzidas em 20%. No final do período de tratamento de 28 semanas, a dose foi de 65 unidades/dia e 51 unidades/dia, para os doentes tratados com placebo e Trulicity 1,5 mg, respetivamente. Após 28 semanas, o tratamento com Trulicity 1,5 mg uma vez por semana originou uma redução estatisticamente significativa da HbA1c em comparação com o placebo, e houve uma percentagem significativamente maior de doentes a atingir o objetivo de HbA1c < 7,0 % e ≤ 6,5 % (Tabela 9).

Tabela 9: Resultados de um estudo de 28 semanas de dulaglutido comparado com placebo como coadjuvante de insulina glargina titulada

	HbA1c basal (%)	Variação média da HbA1c (%)	Doentes com objetivo de HbA1c		Variação da Gj (mmol/l)	Variação do peso corporal (kg)
			<7,0% (%) ^a	≤6,5% (%) ^b		
28 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana e insulina glargina (n=150)	8,41	-1,44 ^{††}	66,7 ^{††}	50,0 ^{**}	-2,48 ^{††}	-1,91 ^{††}
Placebo uma vez por semana e insulina glargina (n=150)	8,32	-0,67	33,3	16,7	-1,55	0,50

^{††} p < 0,001 para a superioridade de dulaglutido em comparação com placebo, com o erro global de tipo I controlado

^{**} p < 0,001 para o tratamento com dulaglutido comparado com placebo

^a Um valor de HbA1c de 7,0% (DCCT) corresponde a 53,0 mmol/mol (IFCC) (glicemia média: 8,6 mmol/L)

^b Um valor de HbA1c de 6,5% (DCCT) corresponde a 47,5 mmol/mol (IFCC) (glicemia média: 7,8 mmol/L)

As taxas de hipoglicemia sintomática documentada com dulaglutido 1,5 mg e insulina glargina foram de 3,38 episódios/doente/ano em comparação com placebo e insulina glargina 4,38 episódios/doente/ano. Um doente notificou hipoglicemia grave com dulaglutido 1,5 mg em combinação com insulina glargina e nenhuma com placebo.

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.

Tabela 10: Resultados de um ensaio clínico controlado por comparador ativo, de 52 semanas com duas doses de dulaglutido em comparação com insulina glargina

	HbA1c inicial (%)	Variação média da HbA1c (%)	Doentes com objetivo de HbA1c		Variação da Gj (mmol/l)	Variação do peso corporal (kg)
			<7,0% (%) ^a	≤6,5% (%) ^b		
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 Um valor de HbA1c de 7,0% (DCCT) corresponde a 53,0 mmol/mol (IFCC) (glicemia média: 8,6 mmol/L)

^b Um valor de HbA1c de 6,5% (DCCT) corresponde a 47,5 mmol/mol (IFCC) (glicemia média: 7,8 mmol/L)

A taxa de hipoglicemia sintomática documentada com dulaglutido 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 dulaglutido 15 mg, sete com dulaglutido 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 (CV)

Meta-análise de estudos de fase 2 e 3

Numa meta-análise de estudos de registo de fase 2 e 3, um total de 51 doentes (dulaglutido: 26 [N = 3885]; todos os comparadores: 25 [N = 2125]) 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]).

Resultados do estudo cardiovascular

O estudo cardiovascular a longo prazo do Trulicity foi um ensaio clínico duplamente cego controlado por placebo. Os doentes com diabetes tipo 2 foram aleatoriamente alocados a Trulicity 1,5 mg (4949) ou ao placebo (4952), para além dos cuidados de referência indicados para diabetes tipo 2 (a dose 0,75 mg não foi administrada neste estudo). O tempo médio de acompanhamento do estudo foi de 5,4 anos.

A média de idades foi de 66,2 anos, o índice de massa corporal (IMC) médio foi de 32,3 kg/m² e 46,3 % dos doentes eram do sexo feminino. Existiam 3,114 (31,5%) de doentes com doença CV estabelecida. A linha basal mediana de HbA1c foi 7,2%. O braço de tratamento com Trulicity incluiu doentes ≥ 65 anos (n=2619) e ≥ 75 anos (n=484) e doentes com compromisso renal ligeiro (n=2435), moderado (n=1,031) ou grave (n=50).

O *endpoint* primário foi o tempo desde a aleatorização até a primeira ocorrência de qualquer acontecimento adverso cardiovascular significativo (AACS): morte CV, enfarte do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal. O Trulicity foi superior na prevenção do AACS em comparação ao placebo (Figura 1). Cada componente do AACS contribuiu para a redução do AACS, como mostra a Figura 2.

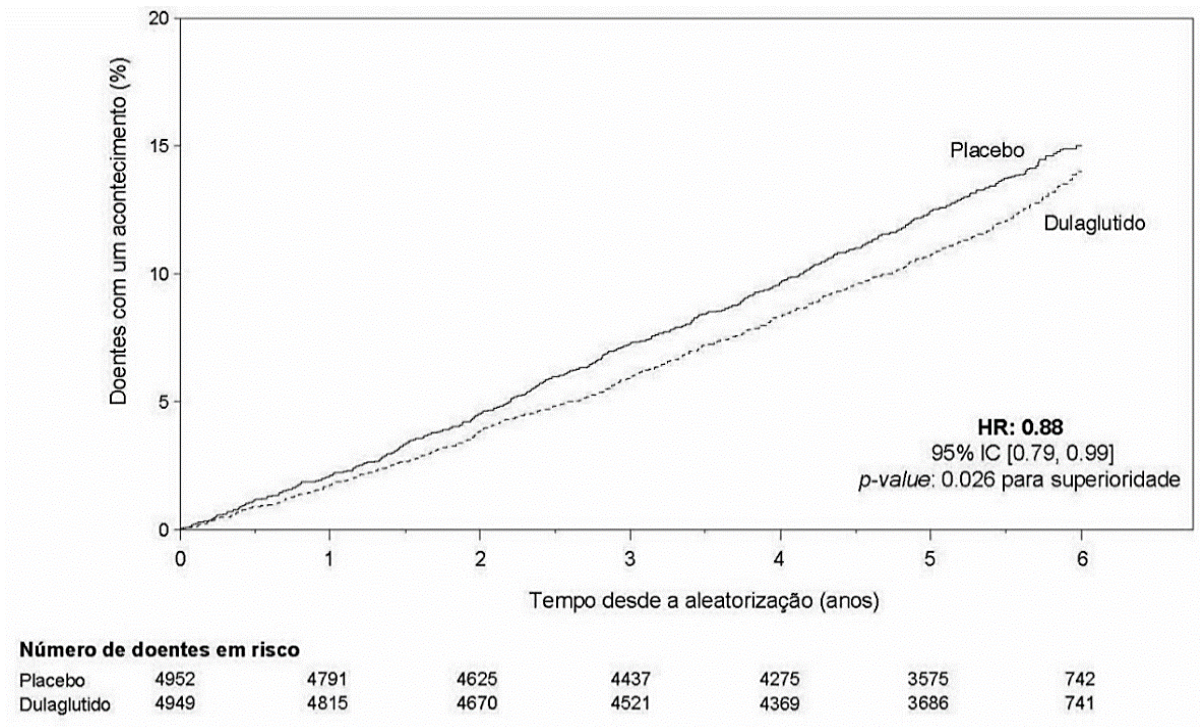


Figura 1: Gráfico de tempo Kaplan-Meier até à primeira ocorrência do resultado composto: morte CV, enfarte do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral (AVC) não fatal, no estudo cardiovascular a longo prazo do dulaglutido.

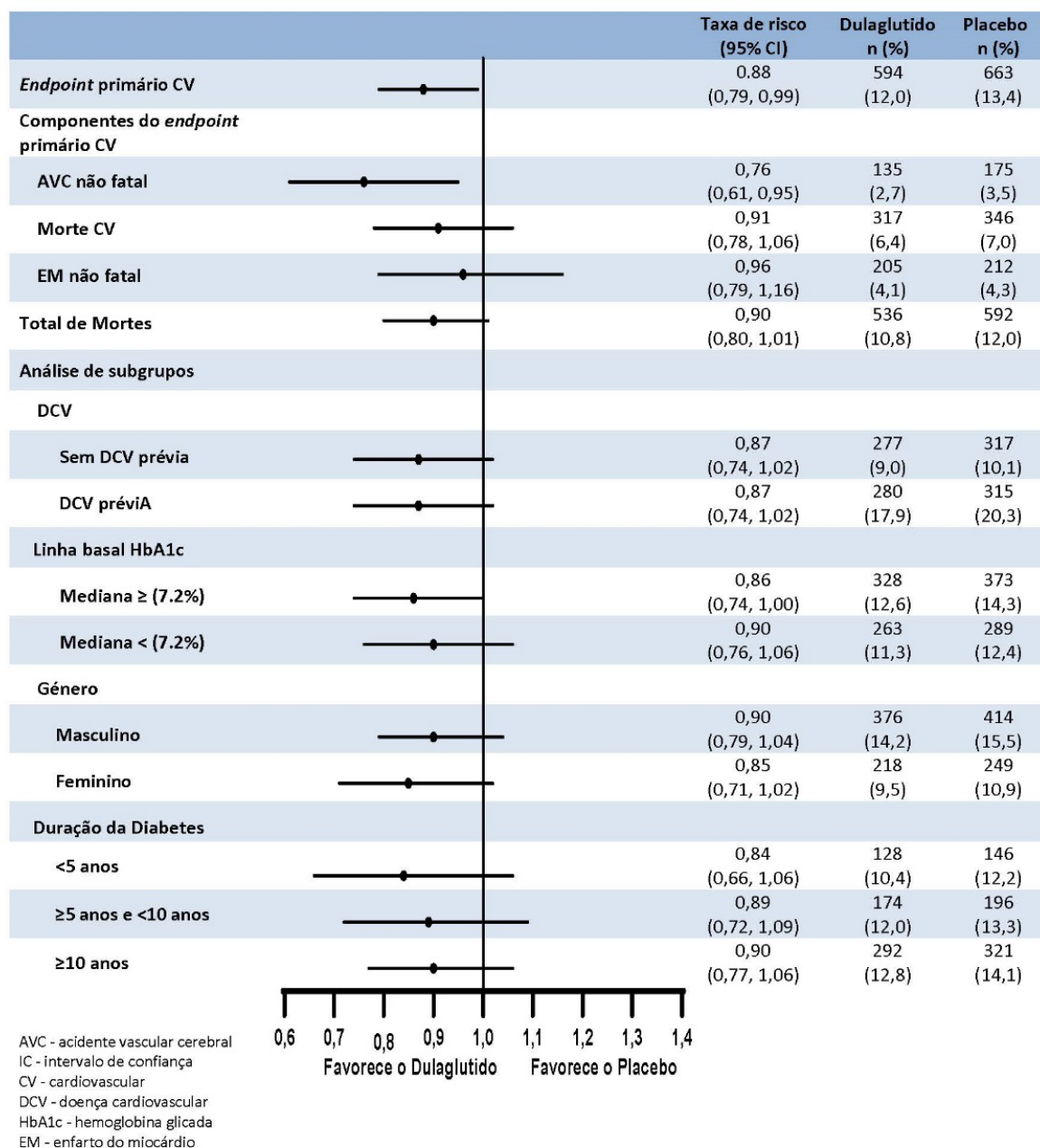


Figura 2: Gráfico em floresta de análise de acontecimentos cardiovasculares individuais, todas as causas de morte, e consistência do efeito entre os subgrupos para o *endpoint* primário.

Foi observada uma redução significativa e sustentada dos níveis de HbA1c desde a linha basal até ao mês 60 com Trulicity vs placebo, em adição ao tratamento de referência (-0,29% vs 0,22%; diferença estimada do tratamento -0,51% [-0,57; -0,45]; $p < 0,001$) Existiu um número significativamente menor de doentes no grupo Trulicity que receberam uma intervenção sobre a glicemia adicional em comparação com o placebo (Trulicity: 2086 [42,2%]; placebo: 2825 [57,0%]; $p < 0,001$).

Terapêutica combinada de dulaglutido 4,5 mg, 3 mg e 1,5 mg com metformina

A segurança e eficácia de dulaglutido 3 mg e 4,5 mg uma vez por semana em comparação com dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana como coadjuvante de metformina foram avaliadas num estudo de 52 semanas. Na semana 36, ambas as doses de Trulicity 3 mg e 4,5 mg foram superiores a Trulicity 1,5 mg na redução da HbA1c e do peso corporal. Foi maior a percentagem de doentes que atingiu os objetivos da HbA1c de < 7,0% ou ≤ 6,5% às 36 semanas com Trulicity 3 mg e Trulicity 4,5 mg. As percentagens de doentes que atingiram uma redução ≥ 5% do peso corporal relativamente ao valor inicial foram de 31%, 40% e 49% com Trulicity 1,5 mg, 3 mg e 4,5 mg respetivamente. Estes efeitos mantiveram-se até à semana 52.

Tabela 11. Resultados de um estudo controlado por comparador ativo que comparou as três doses de dulaglutido

	HbA1c inicial (%)	Variação média da HbA1c (%)	Doentes com objetivo de HbA1c		Variação da Gj (mmol/l)	Variação do peso corporal (%)
			<7,0% (%) ^a	≤6,5% (%) ^b		
36 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n = 612)	8,64	-1,53	57,0	38,1	-2,45	-3,1
Dulaglutido 3 mg uma vez por semana (n = 616)	8,63	-1,71 [#]	64,7 [#]	48,4 ^{‡‡}	-2,66	-4,0 [#]
Dulaglutido 4,5 mg uma vez por semana (n = 614)	8,64	-1,87 ^{##}	71,5 [#]	51,7 ^{‡‡}	-2,90 [#]	-4,7 ^{##}
52 semanas						
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n = 612)	8,64	-1,52	58,6	40,4	-2,39	-3,5
Dulaglutido 3 mg uma vez por semana (n = 616)	8,63	-1,71 [‡]	65,4 [‡]	49,2 [‡]	-2,70 [‡]	-4,3 [‡]
Dulaglutido 4,5 mg uma vez por semana (n = 614)	8,64	-1,83 ^{‡‡}	71,7 ^{‡‡}	51,3 ^{‡‡}	-2,92 ^{‡‡}	-5,0 ^{‡‡}

[#] p < 0,05, ^{##} p < 0,001 para a superioridade em comparação com dulaglutido 1,5 mg, valores de p ajustados, com o erro global de tipo I controlado

[‡] p < 0,05, ^{‡‡} p < 0,001 comparado com dulaglutido 1,5 mg

^a Um valor de HbA1c de 7,0% (DCCT) corresponde a 53,0 mmol/mol (IFCC) (glicemia média: 8,6 mmol/L)

^b Um valor de HbA1c de 6,5% (DCCT) corresponde a 47,5 mmol/mol (IFCC) (glicemia média: 7,8 mmol/L)

Os resultados atingem o efeito durante o tratamento (a análise é baseada em modelos mistos de medidas repetidas ou regressão logística longitudinal).

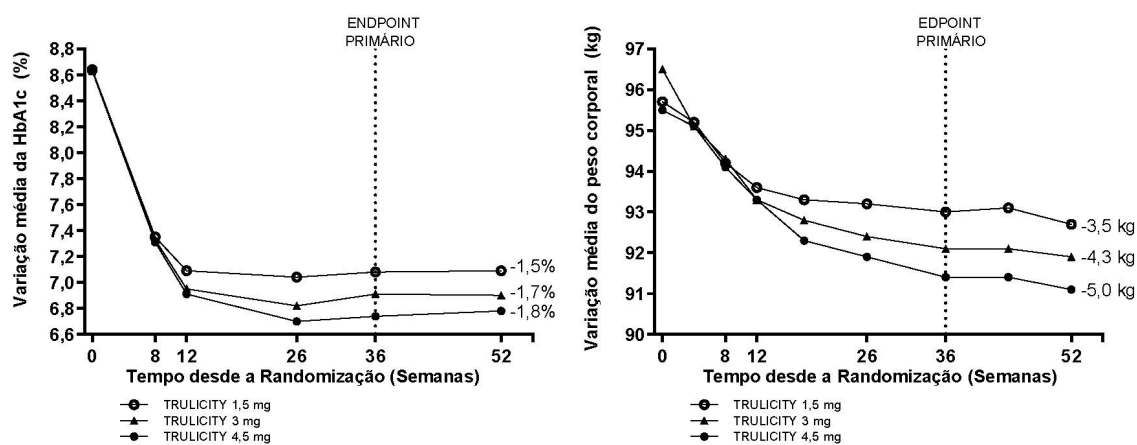


Figura 3. Variação média da HbA1c (%) e do peso corporal (kg) entre o valor inicial e a semana 52

As taxas de hipoglicemia sintomática documentada com dulaglutido 1,5 mg, 3 mg e 4,5 mg foram de 0,07, 0,05 e 0,07 episódios/doente/ano respetivamente. Houve um caso de hipoglicemia grave com dulaglutido 1,5 mg, nenhum caso com dulaglutido 3 mg e um caso com dulaglutido 4,5 mg.

Populações especiais

Uso em doentes com compromisso renal

Num estudo de 52 semanas, comparou-se Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg com a insulina glargina titulada como suplemento à insulina lispro prandial para avaliar o efeito no controlo da glicemia e na segurança dos doentes com doença renal crónica moderada a grave (TFGe [CKD- EPI] <60 e ≥ 15 ml/min/1,73 m²). Os doentes descontinuaram o seu regime de insulina no momento da randomização. Inicialmente, a TFGe média global era de 38 ml/min/1,73 m², com 30% dos doentes a apresentarem TFGe <30 ml/min/1,73 m².

Às 26 semanas, tanto Trulicity 1,5 mg como 0,75 mg não foram inferiores à insulina glargina na redução da HbA1c e este efeito foi mantido às 52 semanas. Uma percentagem semelhante de doentes atingiu metas de HbA1c <8,0% às 26 e 52 semanas quer com ambas as doses de dulaglutido quer com insulina glargina.

Tabela 12: Resultados de um ensaio clínico controlado por comparador ativo, de 52 semanas com duas doses de dulaglutido em comparação com insulina glargina (em doentes com doença renal crónica moderada a grave).

	HbA1c inicial	Variação média da HbA1c	Doentes com objetivo de HbA1c <8,0% (%)^a	Variação da Gj	Variação do peso corporal
	(%)	(%)	<8,0% (%) ^a	(mmol/L)	(kg)
26 semanas					
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=192)	8,60	-1,19 [†]	78,3	1,28 ^{##}	-2,81 ^{##}
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=190)	8,58	-1,12 [†]	72,6	0,98 ^{##}	-2,02 ^{##}
Insulina glargina ⁺ uma vez por dia (n=194)	8,56	-1,13	75,3	-1,06	1,11
52 semanas					
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n=192)	8,60	-1,10 [†]	69,1	1,57 ^{##}	-2,66 ^{##}
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n=190)	8,58	-1,10 [†]	69,5	1,15 ^{##}	-1,71 ^{##}
Insulina glargina ⁺ uma vez por dia (n=194)	8,56	-1,00	70,3	-0,35	1,57

[†] valor de p unilateral < 0,025, para não-inferioridade do dulaglutido *versus* insulina glargina.

^{##} 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 $\leq 8,3$ mmol/L

^a Um valor de HbA1c de 8,0% (DCCT) corresponde a 63,9 mmol/mol (IFCC) (glicemia média: 10,1 mmol/L)

As taxas de hipoglicemia sintomática documentadas com dulaglutido 1,5 mg e dulaglutido 0,75 mg e insulina glargina foram de 4,44, 4,34 e 9,62 episódios/doente/ano, respetivamente. Nenhum doente reportou casos de hipoglicemia grave com dulaglutido 1,5 mg, seis reportaram com dulaglutido

0,75 mg e dezassete com insulina glargina. O perfil de segurança do dulaglutido em doentes com insuficiência renal foi semelhante ao observado em outros estudos com dulaglutido.

Utilização na população pediátrica

A segurança e a eficácia de dulaglutido de 0,75 mg e 1,5 mg uma vez por semana em crianças e adolescentes de 10 ou mais anos de idade foram comparadas às do placebo juntamente com dieta e exercício isolados, com ou sem metformina e/ou insulina basal. O período do estudo controlado por placebo, duplamente cego, durou 26 semanas, após o qual os doentes que tinham recebido placebo iniciaram 26 semanas de tratamento num estudo aberto com 0,75 mg de dulaglutido, uma vez por semana e os doentes que tinham recebido dulaglutido continuaram o dulaglutido com a dose que lhes tinha sido atribuída. Às 26 semanas, o dulaglutido foi superior ao tratamento com placebo na redução da HbA1c.

Tabela 13. Resultados de glicemia em doentes pediátricos de 10 ou mais anos de idade com diabetes tipo 2, com controlo glicémico inadequado, apesar da dieta e exercício (com ou sem metformina e/ou insulina basal).

	HbA1c inicial (%)	Variação média da HbA1c (%)	Doentes com objetivo de HbA1c		Variação da Gj (mmol/L)	Variação da média no índice de massa corporal (kg/m ²)
			< 7,0 % (%) ^a	≤ 6,5 % (%) ^b		
26 semanas						
Dulaglutido agrupado ^c (n = 103)	8,0	-0,8 ^{##}	51,5 ^{##}	41,8 ^{††}	-1,1 ^{##}	-0,1
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n = 51)	7,9	-0,6 ^{##}	54,9 ^{##}	43,1 ^{††}	-0,7 [#]	-0,2
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n = 52)	8,2	-0,9 ^{##}	48,1 ^{##}	40,4 ^{††}	-1,4 ^{##}	-0,1
Placebo uma vez por semana (n = 51)	8,1	0,6	13,7	9,8	1,0	0,0
52 semanas^d						
Dulaglutido agrupado ^c (n = 103)	8,0	-0,4	59,5	45,2	-0,63	0,1
Dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana (n = 51)	7,9	-0,2	65,0	55,0	-0,21	0,0
Dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana (n = 52)	8,2	-0,6	54,6	36,4	-0,95	0,1
Placebo/dulaglutido 0,75 mg uma vez por semana ^e (n = 51)	8,1	-0,1	50,0	29,4	0,24	-0,2

p < 0,05; ## p < 0,001 para superioridade comparada ao placebo, valores de p ajustados com erro tipo I controlado, no geral.

† p < 0,05; †† p < 0,001 para superioridade comparada ao placebo.

^a Um valor de HbA1c de 7,0% (DCCT) corresponde a 53,0 mmol/mol (IFCC) (glicemia média: 8,6 mmol/L)

^b Um valor de HbA1c de 6,5% (DCCT) corresponde a 47,5 mmol/mol (IFCC) (glicemia média: 7,8 mmol/L)

- ° Resultados combinados para o Trulicity de 0,75 mg e 1,5 mg. A comparação das duas doses juntas e individualmente com placebo foi pré especificada com erro tipo I controlado, no geral.
- d As estimativas da eficácia no *endpoint* primário (26 semanas) são baseadas na estimativa do regime de tratamento, enquanto que as estimativas no final da extensão do estudo aberto (52 semanas) são baseadas na estimativa da eficácia.
- ° Os doentes que tomaram placebo nas 26 semanas iniciais do período do estudo duplamente cego iniciaram tratamento com dulaglutido de 0,75 mg uma vez por semana nas seguintes 26 semanas no período do estudo aberto.

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. Estimou-se que as biodisponibilidades absolutas com as doses de 3 mg e 4,5 mg seriam semelhantes às de 1,5 mg, embora não tenham sido especificamente estudadas. No intervalo de doses de 0,75 mg a 4,5 mg, o aumento da concentração de dulaglutido é aproximadamente proporcional.

Distribuição

O volume médio aparente de distribuição central na população foi de 3,09 l, e o volume médio aparente de distribuição periférica na população foi de 5,98 l.

Biotransformação

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

Eliminação

A depuração média aparente de dulaglutido na população foi de 0,142 l/h, com uma semivida de eliminação de aproximadamente 5 dias.

Populações especiais

Idosos

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 do dulaglutido.

Peso corporal ou índice de massa corporal

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

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). Adicionalmente, num ensaio clínico de 52 semanas em doentes com diabetes tipo 2 e compromisso renal moderado a grave (TFGe [CKD-EPI] < 60 e $\geq 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), o perfil farmacocinético de Trulicity 0,75 mg e 1,5 mg uma vez por semana foi semelhante ao demonstrado em ensaios clínicos anteriores. Este ensaio clínico não incluiu doentes com doença renal terminal.

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 do 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

Foi realizada uma análise farmacocinética da população para o dulaglutido de 0,75 mg e 1,5 mg, utilizando os dados de 128 doentes pediátricos (10 com idade < 18 anos) com diabetes tipo 2. A AUC em doentes pediátricos foi aproximadamente 37 % mais baixa que nos doentes adultos. No entanto, esta diferença não foi dada como clinicamente significativa.

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 ≥ 3 vezes a exposição clínica em seres humanos após a administração de 4,5 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 ao dulaglutido 5 a 18 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 7 vezes superior à clinicamente proposta. A administração de dulaglutido a ratos jovens machos e fêmeas não provocou défices de memória em doses correspondentes a 38 vezes a exposição mais elevada em seres humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Citrato sódico
Ácido cítrico
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 com cor.

Não se pode utilizar Trulicity se tiver sido congelado.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Países Baixos.

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/956/001

EU/1/14/956/002

EU/1/14/956/003

EU/1/14/956/006

EU/1/14/956/007

EU/1/14/956/008

EU/1/14/956/011
EU/1/14/956/012
EU/1/14/956/013
EU/1/14/956/014
EU/1/14/956/015
EU/1/14/956/016

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

Data da primeira autorização: 21 novembro 2014

Data da última renovação: 23 agosto 2019

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 Kinsale Limited
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

Lilly France
2, rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
França

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 (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão 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 e quaisquer atualizações subsequentes 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 AIM deve efetuar as atividades de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam 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).

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; manitol; polissorbato 80; água para preparações injetáveis.
Ver folheto informativo para mais informações

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.

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							

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

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.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Países Baixos

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

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

**CÓDIGO
QR**

www.trulicity.eu

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

TRULICITY 0,75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS

PC:

SN:

NN:

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; manitol; polissorbato 80; água para preparações injetáveis.
Ver folheto informativo para mais informações.

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.

Uma vez por semana.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Países Baixos

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

TRULICITY 0,75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS

PC:
SN:
NN:

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; manitol; polissorbato 80; água para preparações injetáveis.
Ver folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
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.
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							

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
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.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Países Baixos

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

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

**CÓDIGO
QR**

www.trulicity.eu

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

TRULICITY 0,75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS

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

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO - 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, manitol, polissorbato 80, água para preparações injetáveis.
Ver folheto informativo para mais informações.

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.

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							

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Países Baixos

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

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

**CÓDIGO
QR**

www.trulicity.eu

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

TRULICITY 1,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS

PC:

SN:

NN:

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; manitol; polissorbato 80; água para preparações injetáveis.
Ver folheto informativo para mais informações.

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.

Uma vez por semana.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via 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.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Países Baixos

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

TRULICITY 1,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS

PC
SN
NN

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 EXCIPIENTESExcipientes: citrato sódico; ácido cítrico; manitol; polissorbato 80; água para preparações a injetáveis.
Ver folheto informativo para mais informações.**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO****Solução injetável**

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 ADMINISTRAÇÃOPara administração única.
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							

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
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.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Países Baixos

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

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

**CÓDIGO
QR**

www.trulicity.eu

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

TRULICITY 1,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS

**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

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTRAS

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

Trulicity 3 mg solução injetável em caneta pré-cheia
dulaglutido

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

Cada caneta pré-cheia contém 3 mg de dulaglutido em 0,5 ml de solução

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: citrato sódico, ácido cítrico, manitol, polissorbato 80, água para preparações injetáveis.
Ver folheto informativo para mais informações.

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.

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							

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Países Baixos

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/956/011 2 canetas pré-cheias
EU/1/14/956/012 4 canetas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

**CÓDIGO
QR**

www.trulicity.eu

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

TRULICITY 3 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Trulicity 3 mg solução injetável em caneta pré-cheia
dulaglutido

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

Cada caneta pré-cheia contém 3 mg de dulaglutido em 0,5 ml de solução

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: citrato sódico; ácido cítrico; manitol; polissorbato 80; água para preparações injetáveis.
Ver folheto informativo para mais informações.

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.

Uma vez por semana.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via 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.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Países Baixos

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/956/013

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

TRULICITY 3 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS

PC
SN
NN

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

Trulicity 3 mg solução injetável em caneta pré-cheia
dulaglutido

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

Cada caneta pré-cheia contém 3 mg de dulaglutido em 0,5 ml de solução

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: citrato sódico; ácido cítrico; manitol; polissorbato 80; água para preparações injetáveis.
Ver folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
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.
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							

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
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.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Países Baixos

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/956/013

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

**CÓDIGO
QR**

www.trulicity.eu

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

TRULICITY 3 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS

**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 3 mg solução injetável
dulaglutido
Para administração subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Uma vez por semana

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTRAS

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

Trulicity 4,5 mg solução injetável em caneta pré-cheia
dulaglutido

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

Cada caneta pré-cheia contém 4,5 mg de dulaglutido em 0,5 ml de solução

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: citrato sódico; ácido cítrico; manitol, polissorbato 80; água para preparações injetáveis.
Ver folheto informativo para mais informações.

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.
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							

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
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.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Países Baixos

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/956/014 2 canetas pré-cheias
EU/1/14/956/015 4 canetas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**CÓDIGO
QR**

www.trulicity.eu

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

TRULICITY 4,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Trulicity 4,5 mg solução injetável em caneta pré-cheia
dulaglutido

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

Cada caneta pré-cheia contém 4,5 mg de dulaglutido em 0,5 ml de solução

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: citrato sódico; ácido cítrico; manitol; polissorbato 80; água para preparações injetáveis.
Ver folheto informativo para mais informações.

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.

Uma vez por semana.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via 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.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Países Baixos

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/956/016

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

TRULICITY 4,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM INTERMÉDIA (sem Caixa Azul) componente de uma embalagem múltipla – CANETA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**Trulicity 4,5 mg solução injetável em caneta pré-cheia
dulaglutido**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada caneta pré-cheia contém 4,5 mg de dulaglutido em 0,5 ml de solução

3. LISTA DOS EXCIPIENTESExcipientes: citrato sódico; ácido cítrico; manitol; polissorbato 80; água para preparações a injetáveis.
Ver folheto informativo para mais informações.**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

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 ADMINISTRAÇÃOPara administração única.
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							

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
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.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Países Baixos

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/956/016

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

**CÓDIGO
QR**

www.trulicity.eu

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

TRULICITY 4,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS

**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 4,5 mg solução injetável
dulaglutido
Para administração subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Uma vez por semana

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

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

Trulicity 3 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Trulicity 4,5 mg solução injetável em caneta pré-cheia

dulaglutido

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 e em crianças com 10 ou mais anos de idade com diabetes *mellitus* tipo 2 e pode ajudar a prevenir doenças cardíacas.

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.

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 injetável.

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:

- se está a fazer diálise, pois este medicamento não é recomendado.
- tem diabetes tipo 1 (o tipo 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 maldisposto 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.

Ao iniciar o tratamento com Trulicity, pode, em alguns casos, sentir perda de fluidos/desidratação, por exemplo em caso de vômitos, náuseas e/ou diarreia, que por sua vez podem levar a uma diminuição da função renal. É importante evitar a desidratação bebendo muitos líquidos. Contacte o seu médico se tiver alguma dúvida ou preocupação.

Trulicity não é uma insulina e, por conseguinte, não deve ser utilizado como um substituto da insulina.

Crianças e adolescentes

O Trulicity pode ser usado em crianças e adolescentes com 10 ou mais anos de idade. Não estão disponíveis dados em crianças com menos de 10 anos de idade.

Outros medicamentos e Trulicity

Como o Trulicity pode retardar o esvaziamento do estômago, o que poderá afetar outros medicamentos, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a utilizar, se tiver utilizado recentemente ou se puder vir a utilizar outros medicamentos.

Gravidez

Não se sabe se o dulaglutido pode prejudicar o feto. As mulheres em idade fértil devem utilizar contraceptivos durante o tratamento com dulaglutido. 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.

Amamentação

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

Trulicity tem um efeito nulo ou reduzido sobre a capacidade de conduzir veículos ou utilizar máquinas. No entanto, 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. Evite conduzir ou operar máquinas se tiver quaisquer sinais de um nível baixo de açúcar no sangue. Consultar a secção 2 “Advertências e precauções” para mais informações sobre o risco acrescido de um nível baixo de açúcar no sangue e a secção 4 para mais informações sobre os sinais de aviso de um nível baixo de açúcar no sangue. Para mais informações, fale com o seu médico.

Trulicity contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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.

Adultos

O seu médico poderá recomendar-lhe uma dose de 0,75 mg uma vez por semana para o tratamento da sua diabetes quando o Trulicity é utilizado sozinho.

Quando utilizado com outros medicamentos para a diabetes, o seu médico pode recomendar-lhe uma dose de 1,5 mg uma vez por semana.

Se o seu nível de açúcar no sangue não estiver suficientemente controlado, o seu médico pode aumentar a dose para 3 mg uma vez por semana.

Se for necessário reforçar o controlo glicémico, a dose pode ser novamente aumentada para 4,5 mg uma vez por semana.

Crianças e adolescentes

A dose inicial para crianças e adolescentes com 10 ou mais anos de idade é 0,75 mg uma vez por semana. Se o seu nível de açúcar não estiver suficientemente controlado após 4 semanas, o seu médico poderá aumentar a sua dose para 1,5 mg uma vez por semana.

Cada caneta contém uma dose semanal de Trulicity (0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg ou 4,5 mg). Cada caneta destina-se a uma única utilização.

Pode utilizar a caneta 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 da caneta 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.

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 deste medicamento pode fazer baixar demasiado os seus níveis de açúcar no sangue (hipoglicemia) e fazê-lo sentir-se indisposto ou doente.

Caso se tenha esquecido de utilizar Trulicity

Se se tiver esquecido de administrar uma dose e faltarem, **pelo menos, 3 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 3 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.

Efeitos secundários graves

Raros (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas):

- **Reações alérgicas graves** (reações anafiláticas, angioedema).

Deve consultar imediatamente o seu médico se sentir sintomas como erupções cutâneas, prurido e inchaço rápido dos tecidos do pescoço, face, boca ou garganta, urticária e dificuldade em respirar

- **Inflamação do pâncreas (pancreatite aguda)** que pode causar dor grave e persistente no estômago e costas.

Deve consultar imediatamente o seu médico se sentir qualquer um destes sintomas.

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):

- **Obstrução intestinal** – uma forma de obstipação grave com sintomas adicionais, tais como dores de estômago, distensão abdominal ou vômitos.

- Deve consultar imediatamente o seu médico se sentir qualquer um destes sintomas.

Outros efeitos secundários

Mais frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas:

- Sentir-se maldisposto (náuseas) – geralmente desaparecem com o tempo
- Ficar maldisposto (vômitos) – geralmente desaparecem com o tempo
- Diarreia – geralmente desaparece com o tempo
- Dor de estômago (abdominal)

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.

- **Níveis de açúcar no sangue demasiado baixos (hipoglicemia)** - 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, pode ter de diminuir a dose desses medicamentos durante o tratamento com dulaglutido.

- Os sintomas de níveis de açúcar no sangue demasiado baixos podem incluir dores de cabeça, sonolência, fraqueza, tonturas, fome, confusão, irritabilidade, pulsação acelerada e suores. O seu médico dir-lhe-á como tratar a hipoglicemia.

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- A ocorrência de níveis baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia) é comum, quando o dulaglutido é utilizado em monoterapia ou em combinação com metformina e pioglitazona, ou com inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT2i) com ou sem metformina. Para uma lista de possíveis sintomas, ver acima nos efeitos muito frequentes.
- Diminuição do apetite
- Indigestão
- Prisão de ventre (obstipação)
- Gases (flatulência)
- Estômago inchado
- Refluxo ou azia (também chamado doença de refluxo gastroesofágico – 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

Pouco comuns: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- Reações no local de injeção (por exemplo, exantema ou vermelhidão)
 - Reações alérgicas (hipersensibilidade) (por ex.: inchaço, aumento de erupção cutânea com comichão (urticária).
 - Desidratação, frequentemente associada a náuseas, vômitos e/ou diarreia
 - Pedras na vesícula
- Vesícula biliar inflamada

Raros: podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas

- Um atraso no esvaziamento do estômago

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, com cor 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.
- *Trulicity 3 mg*: Cada caneta pré-cheia contém 3 mg de dulaglutido em 0,5 ml de solução.
- *Trulicity 4,5 mg*: Cada caneta pré-cheia contém 4,5 mg de dulaglutido em 0,5 ml de solução.

Os outros componentes são citrato sódico (ver secção 2 em “Trulicity contém sódio” para mais informação); ácido cítrico; 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 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., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Países Baixos.

Fabricante

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

Lilly France, 2, rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, França

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 Lietuva
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 Nederland B.V. 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

España

Lilly S.A.

Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France

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 (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67364000

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 (Northern Ireland)

Eli Lilly e Company (Ireland) Limited

Tel: 353-(0) 1 661 4377

Este folheto foi revisto pela última vez em Mês AAAA

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

ABRIR
O SELO



ABRIR
O SELO

← Abrir e endireitar →



Ler as instruções na íntegra, de ambos os lados

SOBRE A CANETA PRÉ-CHEIA DE TRULICITY

Por favor, leia atentamente e na íntegra estas instruções de utilização e as informações para o doente constantes do 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.

Deixe a tampa da base colocada até que esteja preparado para a administração.

Verificar

o rótulo para ter a certeza de que tem o medicamento certo e que está dentro da validade.

Inspecionar

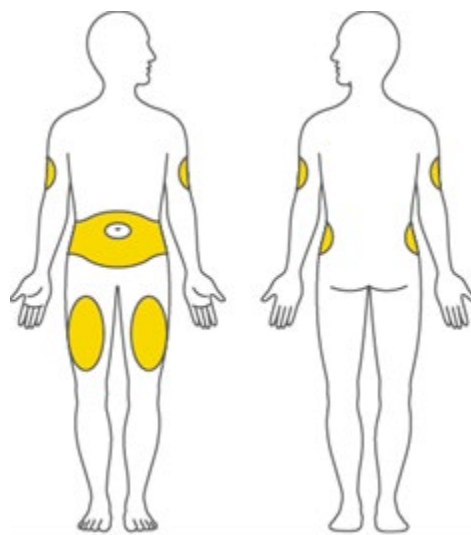
a caneta. Não a utilize, se estiver danificada ou se o medicamento estiver turvo, com cor ou com partículas.

Preparar-se

lavando as mãos.

ESCOLHA O LOCAL DA INJEÇÃO

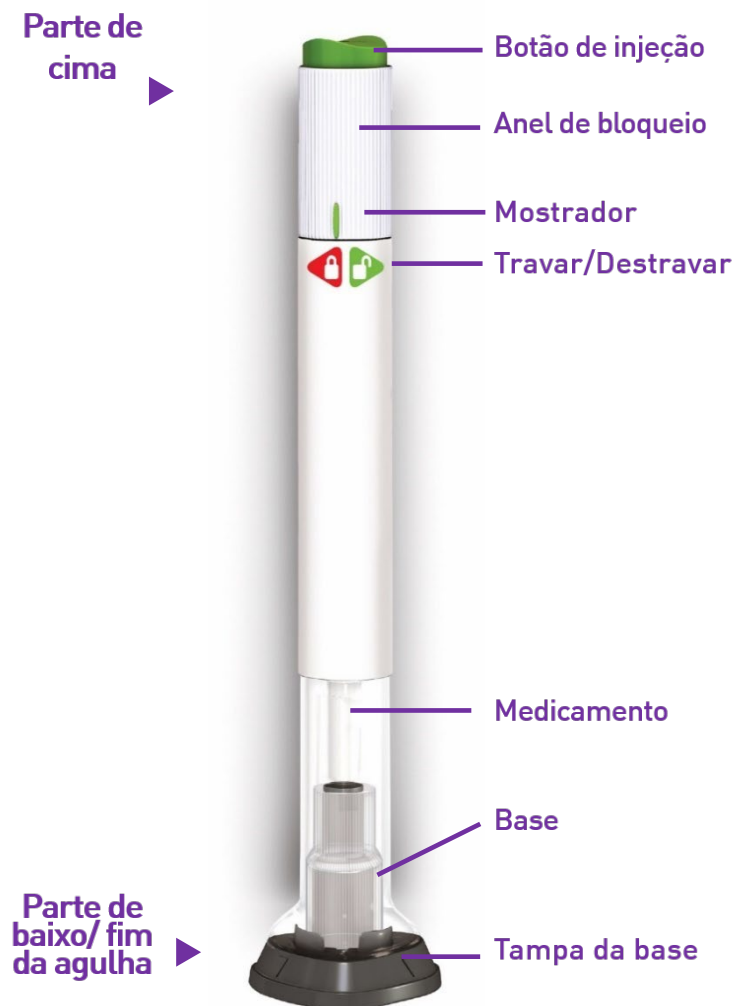
- O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro poderá ajudá-lo a escolher o melhor local de injeção para si.
- Pode dar a injeção na barriga (abdómen) ou na coxa.
- Se for outra pessoa a dar-lhe a injeção, poderá fazê-lo na parte superior do braço.
- Vá mudando (rodando) todas as semanas o local de injeção. 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. PRESSIONAR, SEM SOLTAR

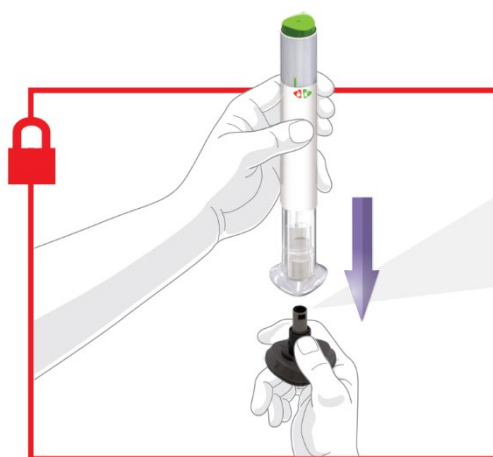


1 TIRE A TAMPA

-  Certifique-se de que a caneta está **travada**.
- Puxe a tampa cinzenta da base.

Não torne a colocar a tampa da base, porque isso pode danificar a agulha. Não toque na agulha.

Quando removida, a tampa cinzenta da base aparece conforme a imagem e pode ser descartada.




Tampa cinzenta da base

Se a tampa cinzenta da base não se parecer com a imagem acima


- **Não use** a caneta.
- Guarde a caneta e a tampa com segurança e entre em contato com a **Lilly**.
- Use uma nova caneta

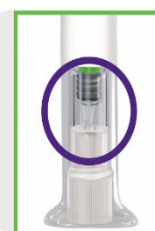
2 COLOQUE E DESTRAVE

- 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 escritório da Lilly local mencionado na Informação para o doente. 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.

**CÓDIGO
QR**

LEIA ESTE CÓDIGO PARA ACEDER
www.trulicity.eu

Revisto pela última vez em Mês AAAA

Instruções de utilização

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



← Abrir e endireitar →



Ler as instruções na íntegra, de ambos os lados

SOBRE A CANETA PRÉ-CHEIA DE TRULICITY

Por favor, leia atentamente e na íntegra estas instruções de utilização e as informações para o doente constantes do 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.

Deixe a tampa da base colocada até que esteja preparado para a administração.

Verificar

o rótulo para ter a certeza de que tem o medicamento certo e que está dentro da validade.

Inspecionar

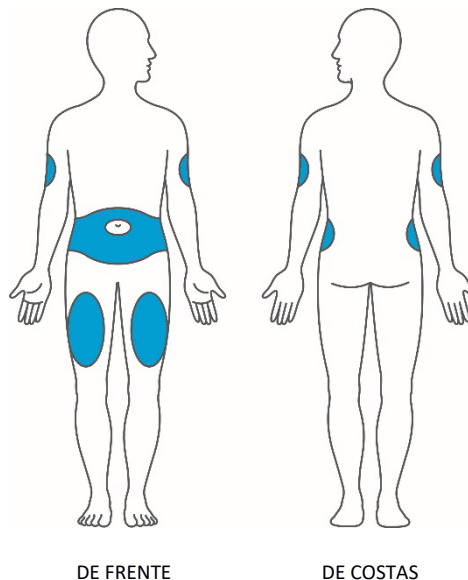
a caneta. Não a utilize, se estiver danificada ou se o medicamento estiver turvo, com cor ou com partículas.

Preparar-se

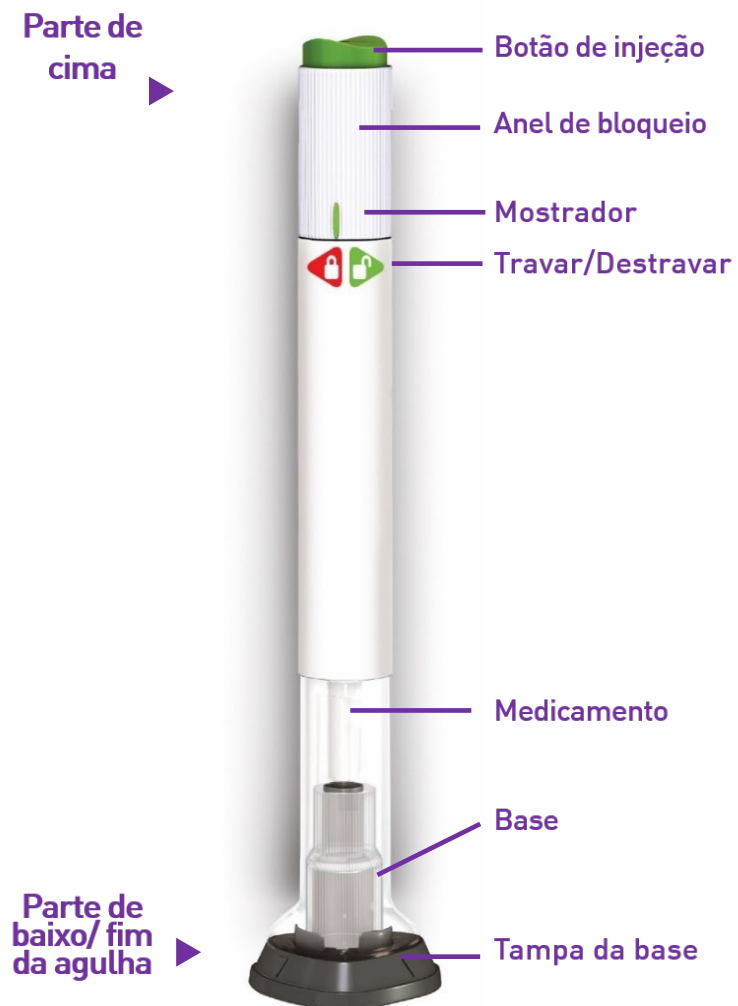
lavando as mãos.

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. COLOCAR E DESTRAVAR
3. PRESSIONAR, SEM SOLTAR



1 TIRE A TAMPA

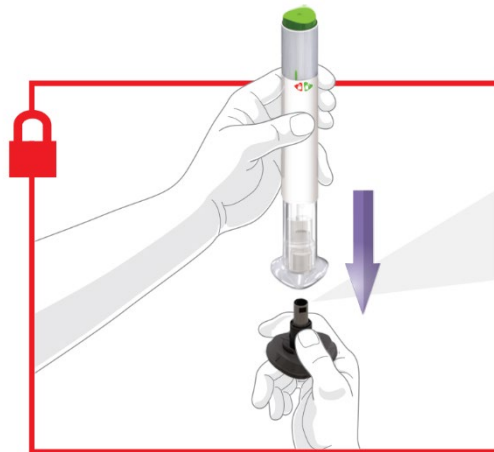


Certifique-se de que a caneta está **travada**.

- Puxe a tampa cinzenta da base.

Não torne a colocar a tampa da base, porque isso pode danificar a agulha. Não toque na agulha.

Quando removida, a tampa cinzenta da base aparece conforme a imagem e pode ser descartada.



Tampa cinzenta da base

Se a tampa cinzenta da base não se parecer com a imagem acima

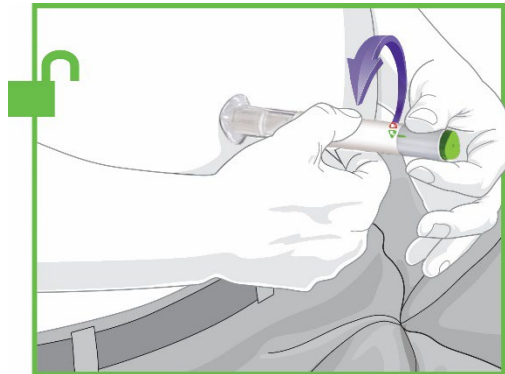
- **Não use** a caneta.
- Guarde a caneta e a tampa com segurança e entre em contato com a **Lilly**.
- Use uma nova caneta

2 COLOQUE e DESTRAVE

- Coloque a superfície da base bem encostada à sua pele no local de injeção.



Destrave rodando o anel de bloqueio.



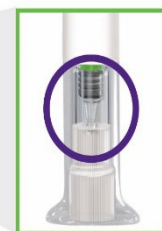
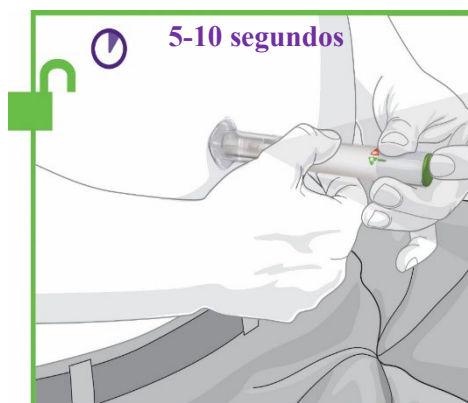
3 PRESSIONE SEM SOLTAR

- 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 escritório da Lilly local mencionado na Informação para o doente. 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.

**CÓDIGO
QR**

LEIA ESTE CÓDIGO PARA ACEDER
www.trulicity.eu

Revisto pela última vez em Mês AAAA

Instruções de utilização

Trulicity 3 mg solução injetável em caneta pré-cheia dulaglutido



← Abrir e endireitar →



Ler as instruções na íntegra, de ambos os lados

SOBRE A CANETA PRÉ-CHEIA DE TRULICITY

Por favor, leia atentamente e na íntegra estas instruções de utilização e as informações para o doente constantes do 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 pronto a utilizar. Cada caneta contém uma dose semanal de Trulicity (3 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.

Deixe a tampa da base colocada até que esteja preparado para a administração.

Verificar

o rótulo para ter a certeza de que tem o medicamento certo e que está dentro da validade.

Inspecionar

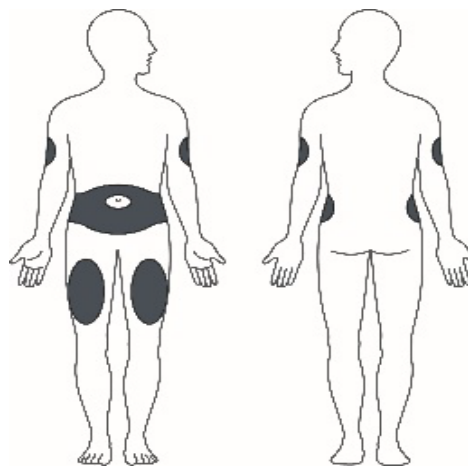
a caneta. Não a utilize, se estiver danificada ou se o medicamento estiver turvo, com cor ou com partículas.

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 seu estômago (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. PRESSIONAR, SEM SOLTAR



1 TIRE A TAMPA

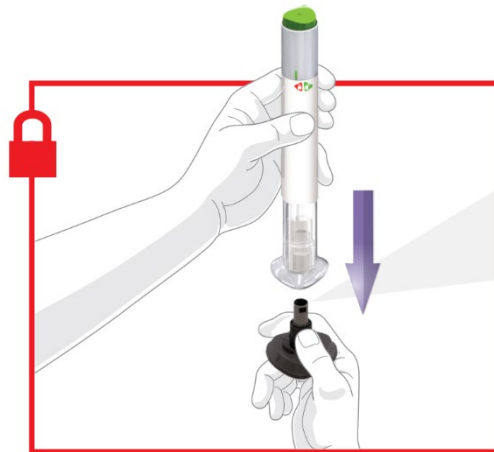


Certifique-se de que a caneta está **travada**.

- Puxe a tampa cinzenta da base.

Não torne a colocar a tampa da base, porque isso pode danificar a agulha. Não toque na agulha.

Quando removida, a tampa cinzenta da base aparece conforme a imagem e pode ser descartada.



Tampa cinzenta da base

Se a tampa cinzenta da base não se parecer com a imagem acima

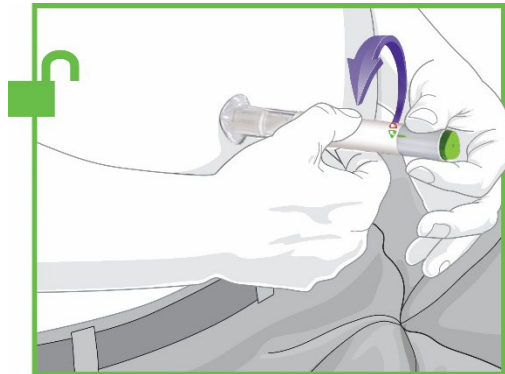
- **Não use** a caneta.
- Guarde a caneta e a tampa com segurança e entre em contato com a **Lilly**.
- Use uma nova caneta

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 5-10 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 escritório da Lilly local mencionado na Informação para o doente. 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.

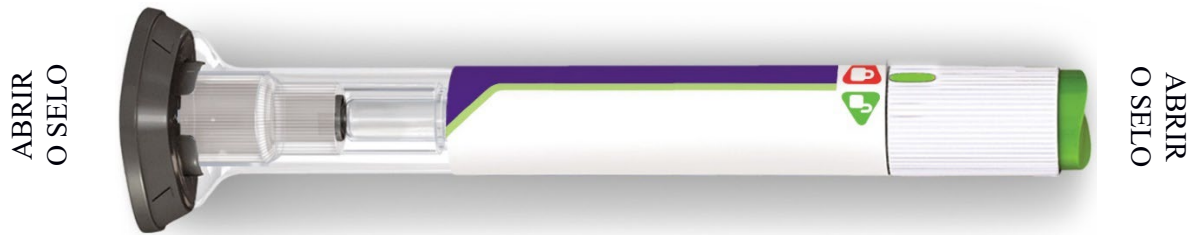
**CÓDIGO
QR**

LEIA ESTE CÓDIGO PARA ACEDER
www.trulicity.eu

Revisto pela última vez em Mês AAAA

Instruções de utilização

Trulicity 4,5 mg solução injetável em caneta pré-cheia dulaglutido



← Abrir e endireitar →



Ler as instruções na íntegra, de ambos os lados

SOBRE A CANETA PRÉ-CHEIA DE TRULICITY

Por favor, leia atentamente e na íntegra estas instruções de utilização e as informações para o doente constantes do 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 (4,5 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.

Deixe a tampa da base colocada até que esteja preparado para a administração.

Verificar

o rótulo para ter a certeza de que tem o medicamento certo e que está dentro da validade.

Inspecionar

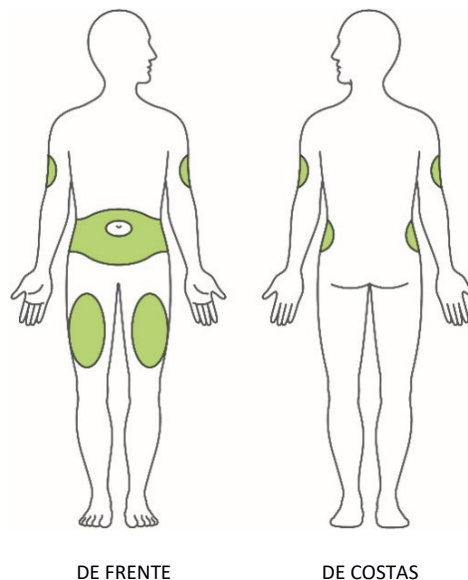
a caneta. Não a utilize, se estiver danificada ou se o medicamento estiver turvo, com cor ou com partículas.

Preparar-se

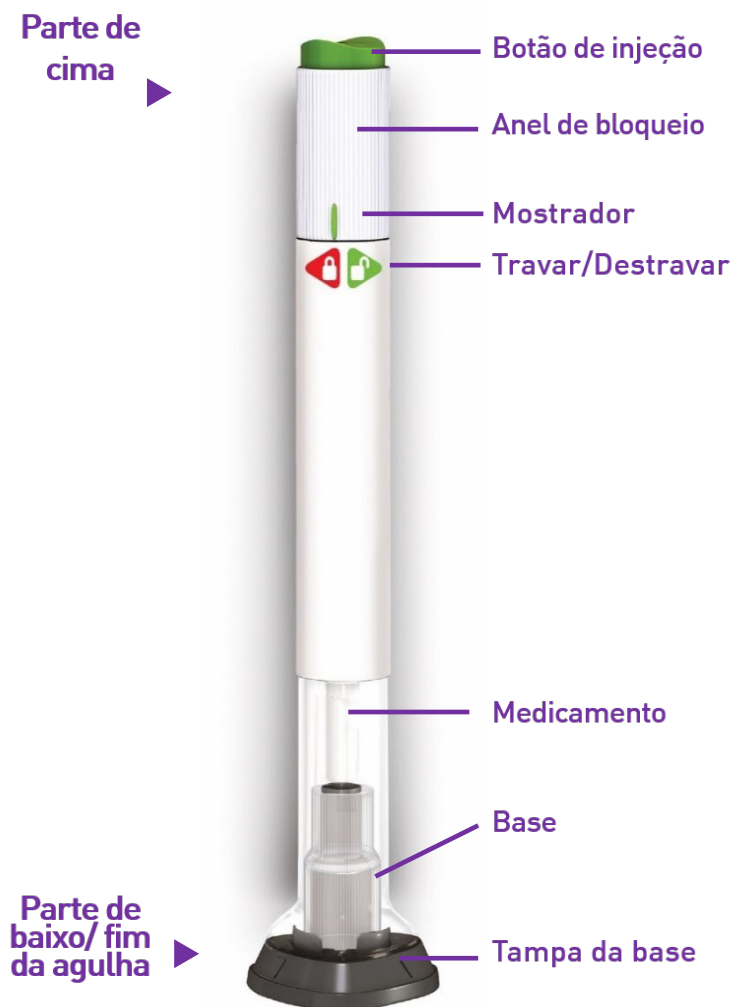
lavando as mãos.

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. **COLOCAR E DESTRAVAR**
3. **PRESSONAR, SEM SOLTAR**



1 TIRE A TAMPA

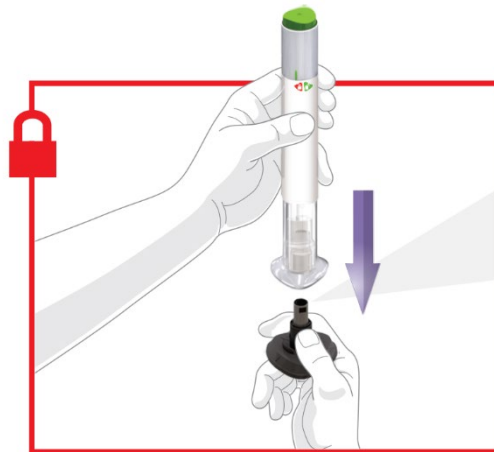


Certifique-se de que a caneta está **travada**.

- Puxe a tampa cinzenta da base.

Não torne a colocar a tampa da base, porque isso pode danificar a agulha. Não toque na agulha.

Quando removida, a tampa cinzenta da base aparece conforme a imagem e pode ser descartada.



Tampa cinzenta da base

Se a tampa cinzenta da base não se parecer com a imagem acima

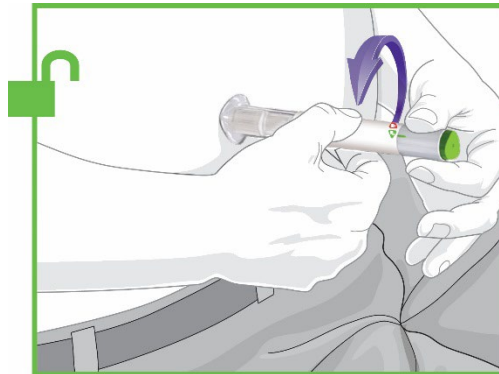
- **Não use** a caneta.
- Guarde a caneta e a tampa com segurança e entre em contato com a **Lilly**.
- Use uma nova caneta

2 COLOQUE e DESTRAVE

- Coloque a superfície da base bem encostada à sua pele no local de injeção.



Destrave rodando o anel de bloqueio.



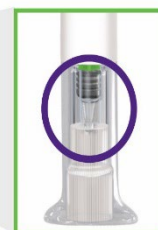
3 PRESSIONE SEM SOLTAR

- 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 5-10 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 escritório da Lilly local mencionado na Informação para o doente. 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.

**CÓDIGO
QR**

**LEIA ESTE CÓDIGO PARA ACEDER
www.trulicity.eu**

Revisto pela última vez em Mês AAAA