Orfoglip®

Orforglipron

VENTA BAJO RECETA

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

VÍA ORAL

Composición

- Cada comprimido recubierto de Orfoglip 0,8 contiene:

Orforglipron 0,8 mg (Equiv. a 0,818 mg de Orforglipron hemicálcico hidrato); excipientes c.s.

- Cada comprimido recubierto de Orfoglip 2,5 contiene:

Orforglipron 2,5 mg (Equiv. a 2,557 mg de Orforglipron hemicálcico hidrato); excipientes c.s.

- Cada comprimido recubierto de Orfoglip 5,5 contiene:

Orforglipron 5,5 mg (Equiv. a 5,625 mg de Orforglipron hemicálcico hidrato); excipientes c.s.

- Cada comprimido recubierto de Orfoglip 9 contiene:

Orforglipron 9,0 mg (Equiv. a 9,204 mg de Orforglipron hemicálcico hidrato); excipientes c.s.

- Cada comprimido recubierto de Orfoglip 14,5 contiene:

Orforglipron 14,5 mg (Equiv. a 14, 829 mg de Orforglipron hemicálcico hidrato); excipientes c.s.

- Cada comprimido recubierto de Orfoglip 17,2 contiene:

Orforglripron 17,2 mg (Equiv. a 17,590 mg de Orforglipron hemicálcico hidrato); excipientes c.s.

Mecanismo de acción

Orforglipron es un agonista del receptor GLP-1 que se une al receptor GLP-1 humano y lo activa.

El GLP-1 es un regulador fisiológico del apetito y la ingesta calórica. Los receptores de GLP-1 están presentes en las regiones cerebrales que regulan el apetito. En estudios con animales, el Orforglipron se distribuyó y activó neuronas en las regiones cerebrales que regulan el apetito y la ingesta de alimentos.

Efectos farmacodinámicos

Orforglipron reduce el peso corporal, con una mayor pérdida de grasa que de masa muscular. Orforglipron disminuye la ingesta de alimentos. Este efecto probablemente se deba a una disminución del apetito.

Orforglipron retrasa el vaciamiento gástrico. El retraso es mayor tras la primera dosis y disminuye con el tiempo.

Electrofisiología cardíaca

A una dosis 1,4 veces superior a la media de las concentraciones máximas proporcionadas por la dosis máxima recomendada de Orforglipron (17,2 mg) una vez al día, no se observó una prolongación clínicamente significativa del intervalo QTc.

Farmacocinética

La farmacocinética de Orforglipron es similar entre sujetos sanos y pacientes con sobrepeso (IMC ≥27 kg/m²) u obesidad. La exposición en estado estacionario se alcanza aproximadamente después de una semana de administración diaria.

Los datos que figuran a continuación se refieren a las dosis de Orforglipron. Excepto en el estudio del efecto de los alimentos, los datos se generaron con la formulación de investigación de Orforglipron correspondiente.

- Absorción

La concentración máxima de Orforglipron se alcanza entre 4 y 8 horas después de la administración. La exposición a los comprimidos de

Orforglipron aumenta de forma proporcional a la dosis. La biodisponibilidad absoluta media geométrica de Orforglipron fue del 77 % tras una dosis de 0,8 mg.

Efecto de los alimentos

No se observó ningún efecto clínicamente relevante de los alimentos sobre la exposición a Orforglipron. Tras la administración de dosis múltiples de un comprimido experimental de Orforglipron de 37,5 mg, el AUC (0-24 h) disminuyó un 19 % y la Cmax disminuyó un 26 % con la ingesta de alimentos en comparación con el estado de ayuno. La tmax y la t1 /2 permanecieron sin cambios.

- Distribución

El volumen de distribución medio en estado estacionario de Orforglipron es de aproximadamente 285 L tras la administración intravenosa en sujetos sanos. La unión de Orforglipron a proteínas plasmáticas es superior al 99 %.

Orforglipron es solo para uso oral.

- Eliminación

El aclaramiento sistémico medio de Orforglipron es de 7,15 L/hora. La semivida de eliminación es de aproximadamente 29 a 49 horas después de una dosis oral.

- Metabolismo

Orforglipron se metaboliza principalmente a través de la enzima hepática CYP3A4, dando lugar a varios metabolitos oxidativos. Estos metabolitos oxidativos se excretan en la luz intestinal.

- Excreción

Tras la administración de una dosis oral única de 2,5 mg de Orforglipron, el 87 % de la dosis se recuperó en las heces (todos los metabolitos) y menos del 1 % de la dosis se recuperó en la orina.

Poblaciones especiales

Los factores intrínsecos de edad (18 a 92 años), sexo, raza (blanca, asiática, negra o afroamericana, indígena americana, multirracial o isleña

del Pacífico hawaiana), etnia (hispana, no hispana), peso corporal (56,4 a 227 kg) e insuficiencia renal (TFG estimada de 27,8 a 156 ml/min/1,73 m 2) no tienen un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de Orforglipron.

- Pacientes con insuficiencia hepática

Se evaluó la farmacocinética de Orforglipron después de una dosis oral única de 0,8 mg en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave (clase A, B y C de Child-Pugh, respectivamente) y en sujetos con función hepática normal. La exposición a Orforglipron fue similar en pacientes con insuficiencia hepática leve y función hepática normal. El AUC (0-∞) de Orforglipron aumentó 1,7 veces y 4,6 veces en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, respectivamente, en comparación con sujetos con función hepática normal. La Cmax en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave fue similar a la Cmax en sujetos con función hepática normal.

- Pacientes con insuficiencia renal

La insuficiencia renal no afecta la farmacocinética de Orforglipron.

La farmacocinética de Orforglipron tras una dosis oral única de 0,8 mg se evaluó en pacientes con insuficiencia renal grave y enfermedad renal terminal en comparación con sujetos con función renal normal. Los datos de los ensayos clínicos también han demostrado que la insuficiencia renal en pacientes con sobrepeso u obesidad no afecta la farmacocinética de Orforglipron.

-Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad

Orforglipron no es farmacológicamente activo en ratas ni ratones. En un estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años de duración, Orforglipron no fue carcinogénico a dosis orales diarias de 5, 30 y 200 mg/kg/día, lo que resultó en exposiciones aproximadamente 3, 9 y 26 veces superiores a la exposición clínica en la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD), respectivamente, según el área bajo la curva (AUC).

En un estudio de 26 semanas en ratones transgénicos Tg. RasH2, Orforglipron no fue carcinogénico a dosis orales diarias de 5, 30 y 200 mg/kg/día. Para otros agonistas del receptor de GLP-1 que son farmacológicamente activos en ratas, se ha observado hiperplasia de células C tiroideas, adenoma y carcinoma de células C tiroideas a exposiciones clínicamente relevantes, lo que se considera un efecto de clase sobre la diana terapéutica. Se esperaría que Orforglipron tuviera el mismo efecto de clase sobre la diana terapéutica si fuera farmacológicamente activo en ratas. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en humanos.

Orforglipron no resultó mutagénico ni clastogénico en una prueba de mutación inversa bacteriana, en una prueba de micronúcleos in vitro en células linfoblastoides humanas ni en un estudio de micronúcleos en médula ósea in vivo en ratas.

No se observaron efectos sobre la fertilidad masculina y femenina en ratas a las que se administró Orforglipron por vía oral hasta 200 mg/kg/día (19 y 36 veces la exposición clínica en la dosis máxima recomendada en humanos, respectivamente, según el AUC).

Indicaciones

Orforglipron está indicado en combinación con una dieta baja en calorías y una mayor actividad física, para reducir el exceso de peso corporal y mantener la reducción de peso a largo plazo en adultos con obesidad o adultos con sobrepeso que presentan al menos una afección comórbida relacionada con el peso.

- Limitaciones de uso

No se recomienda el uso concomitante con otro agonista del receptor GLP-1.

Posología

Dosis y administración recomendadas

- Administración recomendada:

-Tomar Orforglipron por vía oral una vez al día, con o sin alimentos.

-Tragar los comprimidos enteros. No se deben partir, triturar ni masticar.

-No se debe tomar más de un comprimido al día.

- Aumento de dosis recomendado:

Seguir la dosis inicial y el aumento gradual de Orforglipron que se describen a continuación para reducir el riesgo de reacciones adversas gastrointestinales (GI):

La dosis inicial es de 0,8 mg por vía oral una vez al día. Tras al menos 30 días con la dosis de 0,8 mg, aumentar la dosis a 2,5 mg una vez al día.

Tras al menos 30 días con la dosis de 2,5 mg, aumente la dosis a 5,5 mg una vez al día.

La dosis podrá incrementarse al siguiente nivel (9 mg, 14,5 mg o 17,2 mg una vez al día) tras al menos 30 días con la dosis actual, en función de la respuesta al tratamiento y la tolerabilidad.

La dosis máxima de Orforglipron es de 17,2 mg una vez al día.

- *Modificación de la dosis para el uso concomitante con inhibidores e inductores del CYP3A4*

Puede ser necesario modificar la dosis de Orforglipron para controlar las interacciones con algunos medicamentos concomitantes.

- *Inhibidores potentes de CYP3A4*

Evitar los inhibidores potentes de CYP3A4 que también inhiben OATP1B cuando se está tomando Orforglipron.

La dosis máxima de Orforglipron es de 9 mg una vez al día cuando se usa concomitantemente con un inhibidor potente de CYP3A4.

- *Inductores fuertes y moderados del CYP3A4*

Evitar los inductores fuertes del CYP3A4 cuando se está tomando Orforglipron.

Monitorear la efectividad de Orforglipron cuando se utilice concomitantemente con inductores moderados de CYP3A4 y aumentar la dosis según sea necesario.

- *Recomendaciones sobre la dosis omitida*

Si se olvida una dosis, se debe indicar a los pacientes que la tomen lo antes posible.

Aconsejar a los pacientes que no dupliquen la siguiente dosis.

Si se omiten 7 o más dosis consecutivas, reiniciar el aumento de dosis con una dosis más baja para reducir el riesgo de reacciones adversas gastrointestinales.

Poblaciones especiales

- *Uso pediátrico*

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Orforglipron en pacientes pediátricos.

- *Uso geriátrico*

En un conjunto de los ensayos 1 y 2, 399 (13 %) pacientes tratados con Orforglipron tenían 65 años o más, y 33 (1 %) pacientes tratados con Orforglipron tenían 75 años o más al inicio del estudio. No se han observado diferencias generales en la seguridad o la eficacia de Orforglipron entre pacientes de 65 años o más y pacientes adultos más jóvenes.

- *Insuficiencia hepática*

Orforglipron no se recomienda para su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

No se recomienda modificar la dosis de Orforglipron en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A y B de Child-Pugh, respectivamente).

- *Insuficiencia renal*

No se recomienda modificar la dosis de Orforglipron en pacientes con insuficiencia renal. En sujetos con insuficiencia renal, incluida la enfermedad renal terminal (ERT), no se observaron cambios en la farmacocinética (FC) de Orforglipron. Se debe monitorizar la función renal en pacientes que presenten reacciones adversas a Orforglipron0 que puedan provocar depleción de volumen.

Forma de administración

Este producto se debe administrar por vía oral. Los comprimidos se pueden tomar en cualquier momento del día, sin restricciones en la ingesta de alimentos y agua.

Una ventaja distintiva de Orforglipron en relación con los AR GLP-1 inyectables reside en su vía de administración oral. Al eliminar la necesidad de inyección subcutánea, Orforglipron evita

las reacciones en el lugar de la inyección, la ansiedad relacionada con la aguja y las barreras logísticas asociadas con la terapia parenteral. Se sabe que estos factores influyen negativamente

en la adherencia y la persistencia con los tratamientos inyectables. En consecuencia, se espera que la administración oral se traduzca en una mejor adherencia a largo plazo y una aceptación más amplia, en particular entre los pacientes reacios a iniciar la terapia inyectable.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo anafilaxia y angioedema, con agonistas del receptor GLP-1.

- Antecedentes personales o familiares de CMT o en pacientes con MEN 2.

Reacciones Adversas

- Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar

directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de Orforglipron se ha establecido en combinación con una

dieta reducida en calorías y una mayor actividad física para reducir el exceso de peso corporal y mantener la reducción de peso a largo plazo en adultos con obesidad o adultos con sobrepeso en presencia de al menos una afección comórbida relacionada con el peso, según ensayos adecuados y bien controlados de una formulación de Orforglipron en investigación (Ensayos 1 y 2), denominada en esta sección como Orforglipron. Esta sección del prospecto presenta datos de seguridad de la administración de la formulación de Orforglipron en investigación, mostrada como dosis equivalentes a Orforglipron una vez al día.

Reacciones adversas en pacientes que participan en ensayos clínicos de control de peso.

Conjunto de dos ensayos clínicos controlados con placebo: Orforglipron fue evaluado en cuanto a seguridad en un conjunto de dos ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo que incluyeron a 3155 pacientes adultos con obesidad o sobrepeso tratados con Orforglipron una vez al día durante un máximo de 72 semanas y un período de seguimiento de 2 semanas sin medicamento (Ensayo 1 y Ensayo 2). La edad media de los pacientes fue de 49 años y el 41% eran hombres. La población fue 60% blanca, 25% asiática, 8% negra o afroamericana y 0,3% indígena americana o nativa de Alaska; el 35% se identificó como de etnia hispana o latina. Al inicio del estudio, los pacientes tenían un IMC promedio de 36,5 kg/m², el 51% con un IMC ≥35 kg/m², el 50% con hipertensión, el 49% con dislipidemia, el 31% con diabetes tipo 2, el 11% con apnea obstructiva del sueño, el 3% con enfermedad de las arterias coronarias y el 3% con enfermedad cerebrovascular.

En ambos ensayos, el 8 % de los pacientes tratados con Orforglipron (5,5 mg, 6 %; 9 mg, 9 %; y 17,2 mg, 10 %) una vez al día interrumpieron el tratamiento de forma permanente debido a reacciones adversas, en comparación con el 3 % de los pacientes que recibieron placebo. La mayoría de los pacientes (5 %) que interrumpieron el tratamiento con Orforglipron debido a reacciones adversas lo hicieron debido a reacciones

adversas gastrointestinales.

Reacciones adversas comunes

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas comunes asociadas con el uso de Orforglipron una vez al día en el conjunto de dos ensayos controlados con placebo para el control del peso (Ensayos 1 y 2). Estas reacciones adversas ocurrieron con mayor frecuencia con Orforglipron una vez al día que con placebo y se presentaron en al menos el 5% de los pacientes tratados con este fármaco.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en ≥5% de los pacientes adultos con obesidad o sobrepeso (con o sin diabetes tipo 2) tratados con Orforglipron en el conjunto de ensayos controlados con placebo (ensayos 1 y 2).

Reacción adversa	Placebo (N=1.576)%	ORFORGLIPRON 5,5 mg una vez al día (N=1.051)	ORFORGLIPRON 9 mg una vez al día (N=1.055)	ORFORGLIPRON 17,2 mg una vez al día (N=1.049)
Náuseas	10	26	34	35
Constipación	9	20	27	24
Diarrea	11	21	23	25
Vómitos	4	13	21	24
Dispepsia	4	12	16	13
Dolor abdominal	3	7	9	9
Dolor de cabeza	7	8	9	9
Distensión abdominal	3	7	9	8
Fatiga	4	6	7	9
Eructo	1	6	8	8
Enfermedad por reflujo gastroesofagico	2	6	6	7
Flatulencia	2	5	6	6
Pérdida de cabello	2	4	4	5

Incluye otros términos relacionados.

- *Reacciones adversas gastrointestinales*

En un conjunto de los ensayos 1 y 2, las reacciones adversas gastrointestinales ocurrieron con mayor frecuencia entre los pacientes tratados con Orforglipron 5,5 mg (60%), 9 mg (68%) y 17,2 mg (69%) una vez al día que con placebo (37%). Un mayor número de pacientes tratados con Orforglipron 5,5 mg (3%), 9 mg (6%) y 17,2 mg (6%) una

vez al día interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas gastrointestinales en comparación con los pacientes que recibieron placebo (0,7%).

De los pacientes tratados con Orforglipron que reportaron reacciones adversas gastrointestinales, el 60%, el 36% y el 4% reportaron reacciones adversas leves, moderadas o graves, respectivamente. La incidencia de náuseas, vómitos y diarrea fue mayor durante el período de aumento gradual de la dosis de Orforglipron y disminuyó con el tiempo.

- *Hipoglucemia*

En el ensayo 2, un ensayo con pacientes con diabetes tipo 2 e IMC ≥27 kg/m², se informó hipoglucemia (glucosa <54 mg/dL) en el 2% de los pacientes tratados con Orforglipron frente al 0,2% de los pacientes tratados con placebo. Un paciente tratado con Orforglipron 5,5 mg una vez al día, y ningún paciente que recibió placebo, informó hipoglucemia grave en el ensayo 2. En este ensayo, el 7% de los pacientes que tomaron Orforglipron en combinación con sulfonilurea informaron hipoglucemia en comparación con el 0,5% de los pacientes que no tomaron sulfonilurea.

En el Ensayo 1, un ensayo de Orforglipron en adultos con IMC ≥27 kg/m² sin diabetes tipo 2, no se registró sistemáticamente la hipoglucemia, pero se informó de glucemia <54 mg/dL en el 0,6% de los pacientes tratados con Orforglipron y en ningún paciente tratado con placebo. Ningún paciente en el Ensayo 1 informó de hipoglucemia grave.

Otras reacciones adversas

. Pancreatitis aguda

En un conjunto de datos de los ensayos 1 y 2, se confirmaron 6 casos de pancreatitis aguda mediante evaluación en 6 pacientes tratados con Orforglipron (0,14 pacientes por cada 100 años de exposición) frente a 2 casos en 1 paciente tratado con placebo (0,04 pacientes por cada 100 años de exposición).

. Lesión renal aguda

En un conjunto de datos de los ensayos 1 y 2, se notificó lesión renal aguda

en el 0,2% de los pacientes tratados con Orforglipron, en comparación con el 0,05% de los pacientes tratados con placebo.

. Hipotensión

En un conjunto de datos de los ensayos 1 y 2, la hipotensión se presentó con mayor frecuencia en pacientes que tomaban Orforglipron (2 %) que en pacientes que tomaban placebo (0,5 %). La hipotensión se observó con mayor frecuencia en pacientes tratados con Orforglipron que recibían terapia antihipertensiva concomitante (4 %) en comparación con pacientes tratados con Orforglipron que no recibían terapia antihipertensiva (1 %).

. Enfermedad aguda de la vesícula biliar

En un conjunto de datos de los ensayos 1 y 2, se notificó colelitiasis en el 1% de los pacientes tratados con Orforglipron y en el 0,7% de los pacientes tratados con placebo, y colecistitis aguda en el 0,4% de los pacientes tratados con Orforglipron y en el 0,3% de los pacientes tratados con placebo.

. Taquicardia

En un conjunto de datos de los ensayos 1 y 2, se notificó taquicardia (taquicardia, aumento de la frecuencia cardíaca y taquicardia sinusal) en el 3 % de los pacientes tratados con Orforglipron y en el 0,9 % de los que recibieron placebo. El tratamiento con Orforglipron produjo un aumento medio de la frecuencia cardíaca de 4 a 5 latidos por minuto con respecto al valor basal, en comparación con 0,5 latidos por minuto con placebo.

. Pérdida de cabello

Las reacciones adversas de pérdida de cabello en pacientes tratados con Orforglipron se asociaron con la pérdida de peso. En un conjunto de los ensayos 1 y 2, la pérdida de cabello se notificó con mayor frecuencia en pacientes femeninas que en masculinos en los grupos de tratamiento con Orforglipron (7 % mujeres frente a 0,9 % hombres) y placebo (3 % mujeres frente a 0,7 % hombres).

. Mareo

En un conjunto de datos de los ensayos 1 y 2, se notificaron mareos en el

4% de los pacientes tratados con Orforglipron y en el 3% de los pacientes tratados con placebo.

. Disgeusia

En un conjunto de datos de los ensayos 1 y 2, se informó de disgeusia en el 0,9% de los pacientes tratados con Orforglipron y en el 0,3% de los pacientes tratados con placebo.

. Disestesia

En un conjunto de datos de los ensayos 1 y 2, se notificó disestesia en el 0,3 % y el 1 % de los pacientes tratados con Orforglipron 9 mg y 17,2 mg, respectivamente, y en el 0,1 % de los pacientes que recibieron placebo. Ningún paciente que tomó Orforglipron 5,5 mg notificó disestesia.

.Reacciones de hipersensibilidad

En un conjunto de datos de los ensayos 1 y 2, las reacciones de hipersensibilidad, incluida la reacción anafiláctica, se produjeron en el 0,5 % de los pacientes tratados con Orforglipron, en comparación con el 0,3 % de los pacientes tratados con placebo.

. Anomalías de laboratorio

Aumento de amilasa y lipasa

En un conjunto de los ensayos 1 y 2, el tratamiento con Orforglipron produjo aumentos promedio con respecto al valor basal en las concentraciones séricas de amilasa pancreática de entre el 16 % y el 20 %, y en las concentraciones séricas de lipasa de entre el 26 % y el 31 %, en comparación con aumentos promedio con respecto al valor basal de la amilasa pancreática sérica del 3 % y de la lipasa sérica del 4 % en los pacientes tratados con placebo. Se desconoce
la relevancia clínica de las elevaciones de amilasa o lipasa con Orforglipron en ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis.

Experiencia posterior al marketing

Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de los agonistas del receptor GLP-1. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria por una población de

tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

. Trastornos gastrointestinales: pancreatitis aguda, pancreatitis hemorrágica y necrotizante que en ocasiones provocan la muerte; íleo, obstrucción intestinal, estreñimiento grave, incluyendo impactación fecal.

. Hipersensibilidad: anafilaxia, angioedema.

. Pulmonar: Se ha producido aspiración pulmonar en pacientes que reciben agonistas del receptor GLP-1 sometidos a cirugías electivas o procedimientos que requieren anestesia general o sedación profunda.

. Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal aguda o empeoramiento de la insuficiencia renal crónica, que en ocasiones requiere hemodiálisis.

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Ante la sospecha o aparición de Reacciones Adversas, es obligatorio notificar a farmacovigilancia@eticos.com.py / Teléf.: +595 991 204 971 para Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A. o a farmacovigilancia@dinavisa.gov.py para la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria.

Precauciones y Advertencias

- Riesgo de tumores de células C de la tiroides

En productos con actividad agonista del receptor GLP-1 que son farmacológicamente activos en ratas y ratones, se han observado tumores de células C tiroideas (adenomas y carcinomas) en roedores a exposiciones clínicamente relevantes y se consideran efectos dependientes del receptor GLP-1 en roedores. Orforglipron no es farmacológicamente activo en ratas ni ratones y no produjo tumores en roedores. Si bien Orforglipron es farmacológicamente activo en el receptor GLP-1 humano, no se ha determinado la relevancia en humanos de los tumores de células C tiroideas dependientes del receptor GLP-1 observados en roedores.

Se han notificado casos de CMT en pacientes tratados con liraglutida, otro agonista del receptor de GLP-1, durante el período posterior a la comercialización; los datos de estos informes son insuficientes para

establecer o descartar una relación causal entre el CMT y el uso de agonistas del receptor de GLP-1 en humanos.

Orforglipron está contraindicado en pacientes con antecedentes personales o familiares de CMT o en pacientes con MEN 2. Se debe informar a los pacientes sobre el riesgo potencial de CMT asociado al uso de Orforglipron y sobre los síntomas de los tumores tiroideos (por ejemplo, una masa en el cuello, disfagia, disnea o ronquera persistente).

La monitorización rutinaria de la calcitonina sérica o el uso de ecografía tiroidea tienen un valor incierto para la detección precoz del CMT en pacientes tratados con Orforglipron. Dicha monitorización puede aumentar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba de calcitonina sérica y a la alta incidencia basal de enfermedad tiroidea. Valores significativamente elevados de calcitonina sérica pueden indicar CMT, y los pacientes con CMT suelen tener valores de calcitonina >50 ng/L. Si se mide la calcitonina sérica y se encuentra elevada, el paciente debe ser evaluado adicionalmente. Los pacientes con nódulos tiroideos detectados en la exploración física o en las imágenes del cuello también deben ser evaluados adicionalmente.

- Pancreatitis aguda

Se ha notificado pancreatitis aguda en pacientes tratados con Orforglipron. Se han observado casos de pancreatitis hemorrágica o necrotizante, mortales y no mortales, en pacientes tratados con agonistas del receptor de GLP-1. Tras iniciar el tratamiento con Orforglipron, observar atentamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de pancreatitis aguda, que pueden incluir dolor abdominal persistente o intenso (a veces irradiado a la espalda) y que puede o no estar acompañado de náuseas o vómitos. Si se sospecha pancreatitis, suspender Orforglipron e iniciar el tratamiento adecuado.

- Reacciones gastrointestinales graves

El uso de Orforglipron se ha asociado con reacciones adversas gastrointestinales, algunas de

ellas graves. En ensayos clínicos, se notificaron reacciones adversas gastrointestinales graves con mayor frecuencia en pacientes tratados con orforglipron (aproximadamente un 3 %) que en
pacientes que recibieron placebo (1 %). También se han notificado reacciones adversas gastrointestinales graves tras la comercialización de agonistas del receptor de GLP-1. No se
recomienda el uso de Orforglipron en pacientes con gastroparesia grave.

- Lesión renal aguda debida a la depleción de volumen

Se han notificado casos de lesión renal aguda, que en algunos casos requirieron hemodiálisis, en pacientes tratados con agonistas del receptor GLP-1 u Orforglipron. La mayoría de los eventos notificados ocurrieron en pacientes que experimentaron reacciones adversas gastrointestinales que provocaron deshidratación, como náuseas, vómitos o diarrea. Se debe monitorizar la función renal en pacientes que notifiquen reacciones adversas a Orforglipron que puedan provocar depleción de volumen, especialmente durante el inicio y el aumento de la dosis.

- Hipoglucemia

Orforglipron reduce la glucosa en sangre y puede provocar hipoglucemia. En un ensayo de adultos con diabetes tipo 2 e IMC ≥27 kg/m 2 (Ensayo 2), se informó hipoglucemia (glucosa plasmática <54 mg/dL) en el 2% de los pacientes tratados con Orforglipron frente al 0,2% de los pacientes que recibieron placebo. Un paciente tratado con Orforglipron y ningún paciente que recibió placebo informó hipoglucemia grave en el Ensayo 2. En el Ensayo 2, el 7% de los pacientes tratados con Orforglipron una vez al día en combinación con sulfonilurea informaron hipoglucemia en comparación con el 0,5% de los pacientes que no tomaban una sulfonilurea. También hay un mayor riesgo de hipoglucemia en pacientes tratados con Orforglipron en combinación con insulina. La hipoglucemia también se ha asociado con Orforglipron y agonistas del receptor GLP-1 en adultos sin diabetes tipo 2.

Informar a los pacientes sobre el riesgo de hipoglucemia y educarlos sobre

sus signos y síntomas. En pacientes con diabetes, controlar la glucemia antes de iniciar el tratamiento con y durante el mismo. El riesgo de hipoglucemia puede disminuir reduciendo la dosis de insulina o sulfonilurea (u otro secretagogo de insulina administrado concomitantemente).

- Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves (p. ej., anafilaxia, angioedema) con agonistas del receptor de GLP-1. Si se producen reacciones de hipersensibilidad, se debe aconsejar al paciente que busque atención médica de inmediato y suspenda el uso de Orforglipron. Este fármaco está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave a Orforglipron o a cualquiera de los excipientes de la fórmula. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de anafilaxia o angioedema con otro agonista del receptor de GLP-1, ya que se desconoce si dichos pacientes estarán predispuestos a estas reacciones con Orforglipron.

- Complicaciones de la retinopatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2

Se ha informado de un empeoramiento transitorio de la retinopatía diabética con una rápida mejoría del control glucémico. Orforglipron no se ha estudiado en pacientes con retinopatía diabética y/o edema macular que requieran tratamiento agudo. Se recomienda monitorizar a los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética para detectar una posible progresión de la misma.

- Enfermedad aguda de la vesícula biliar

El tratamiento con Orforglipron y agonistas del receptor GLP-1 se asocia con una mayor incidencia de enfermedad aguda de la vesícula biliar. En un conjunto de dos ensayos clínicos para la reducción de peso (Ensayos 1 y 2), se notificó colelitiasis en el 1% de los pacientes tratados con Orforglipron una vez al día y en el 0,7% de los pacientes tratados con placebo, y colecistitis aguda en el 0,4% de los pacientes tratados con Orforglipron una vez al día y en el 0,3% de los pacientes tratados con placebo. Los

eventos agudos de la vesícula biliar se asociaron con la reducción de peso. Si se sospecha colecistitis, están indicados los estudios diagnósticos de la vesícula biliar y el seguimiento clínico apropiado.

- Aspiración pulmonar durante anestesia general o sedación profunda

Orforglipron retrasa el vaciamiento gástrico. Se han notificado casos raros posteriores a la

comercialización de aspiración pulmonar en pacientes que recibieron agonistas del receptor de GLP-1 sometidos a cirugías electivas o procedimientos que requirieron anestesia general o

sedación profunda y que presentaban contenido gástrico residual a pesar de haber seguido las recomendaciones de ayuno preoperatorio.

Los datos disponibles son insuficientes para formular recomendaciones que mitiguen el riesgo de aspiración pulmonar durante la anestesia general o la sedación profunda en pacientes que toman Orforglipron, incluyendo si la modificación de las recomendaciones de ayuno preoperatorio o la interrupción temporal del medicamento podrían reducir la incidencia de retención de contenido gástrico. Se debe indicar a los pacientes que informen a los profesionales sanitarios antes de cualquier cirugía o procedimiento planificado si están tomando Orforglipron.

- Advertencia sobre excipientes

. Este producto contiene pequeña cantidad de sodio, por lo que se considera exento de sodio.

Interacciones

- Efecto de otros fármacos sobre Orforglipron

La tabla 2 incluye interacciones clínicamente relevantes en las que el uso concomitante de otros fármacos afecta a Orforglipron:

Tabla 2: Efectos clínicamente relevantes de otros fármacos sobre Orforglipron

Inhibidores potentes de CYP3A4	
Intervención	La dosis máxima de Orforglipron es de 9 mg una vez al día cuando se usa concomitantemente con un inhibidor potente de CYP3A4. Evitar el uso concomitante de Orforglipron con inhibidores potentes de CYP3A4 que también inhiban OATP1B (p. ej., ritonavir).
Impacto clinico	Los inhibidores de CYP3A4 aumentan la exposición a Orforglipron, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas a Orforglipron. Se espera que los inhibidores potentes de CYP3A4 que también inhiben clínicamente OATP1B aumenten significativamente las concentraciones plasmáticas de Orforglipron, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas a Orforglipron.
Inductores potentes de CYP3A4	
Intervención	Evitar el uso concomitante de Orforglipron con inductores potentes del CYP3A4.
Impacto clinico	La inducción de CYP3A4 disminuye la exposición a Orforglipron, lo que puede reducir su eficacia.
Inductores moderados de CYP3A4	
Intervención	Monitorear la efectividad de Orforglipron y aumentar la dosis según sea necesario cuando se use concomitantemente con inductores moderados de CYP3A4.
impacto clinico	La inducción de CYP3A4 disminuye la exposición a Orforglipon,lo que puede reducir su eficienta.

- Efecto de Orforglipron sobre otros fármacos

La tabla 3 incluye interacciones clínicamente relevantes en las que el uso concomitante de Orforglipron afecta a otros medicamentos.

Tabla 3: Efectos clínicamente relevantes de Orforglipron sobre otros fármacos

Simvastatina	
Intervención	No exceder los 20 mg de simvastatina una vez al día cuando se utilice concomitantemente con Orforglipron.
Impacto clinico	El uso de Orforglipron con simvastatina aumentó la exposición al metabolito activo ácido de simvastatina al doble. Un aumento al doble en la exposición al ácido de simvastatina con la dosis más alta de simvastatina podría tener relevancia clínica.
Insulina o secretagogo de insulina (por ejmplo, sulfonilurea)	
Intervención	Al iniciar el tratamiento con Orforglipron, considerar reducir la dosis de insulina o secretagogos de insulina administrados concomitantemente (por ejemplo, sulfonilureas).
Impacto clinico	Orforglipron estimula la liberación de insulina en presencia de concentraciones elevadas de glucosa en sangre, lo que podría aumentar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con insulina o secretagogos de insulina.

- Efecto de Orforglipron sobre los medicamentos orales

Orforglipron retrasa el vaciamiento gástrico y, por lo tanto, tiene el potencial de afectar la absorción de medicamentos orales administrados concomitantemente.

Aconsejar a las pacientes que usan anticonceptivos hormonales orales que cambien a un método anticonceptivo no oral o que añadan un método anticonceptivo de barrera durante 30 días después de iniciar el tratamiento con Orforglipron y durante 30 días después de cada aumento de dosis. Los anticonceptivos hormonales que no se administran por vía oral no deberían verse afectados.

- Fertilidad, embarazo y lactancia

- Embarazo:

. Registro de Exposición durante el Embarazo

Se creará un registro de exposición durante el embarazo para monitorear los resultados del embarazo en mujeres expuestas a Orforglipron durante la gestación. Se recomienda a las

pacientes embarazadas expuestas a Orforglipron y a los profesionales de la salud que se comuniquen con Eli Lilly and Company al 1-800-LillyRx (1-800-545-5979).

. Resumen de riesgos

La pérdida de peso no ofrece ningún beneficio a la paciente embarazada y puede causar daño al feto. Cuando se detecta un embarazo, se debe informar a la paciente sobre el riesgo para el feto y suspender el tratamiento con Orforglipron.

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de Orforglipron durante el embarazo. Según estudios de reproducción en animales, la exposición a Orforglipron durante la gestación podría conllevar riesgos para el feto.

Se han observado desequilibrios en las malformaciones en ratas y conejos con dosis bajas de exposición clínica a agonistas del receptor GLP-1 activos en dichas especies. Orforglipron no presenta actividad farmacológica en

ratas ni conejos.

En estudios de reproducción animal, la administración oral de Orforglipron a monos preñados durante la organogénesis en dosis inferiores a la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) no produjo efectos embriofetales. No fue posible evaluar dosis ni exposiciones más elevadas en monos debido a los efectos limitantes de la dosis sobre el peso corporal. En un estudio de determinación de dosis en conejos, la administración oral de Orforglipron a conejas preñadas durante la organogénesis, a exposiciones 14 veces superiores a la exposición clínica en la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD), produjo malformaciones externas y disminuciones en el peso fetal y placentario en ausencia de toxicidad materna. En el estudio definitivo en conejos, la administración oral de Orforglipron a conejas preñadas durante la organogénesis, a exposiciones de hasta 6 veces superiores a la exposición clínica en la MRHD, no produjo efectos embriofetales.

En la población general de EE. UU., el riesgo basal estimado de malformaciones congénitas graves y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4 % y del 15-20 %, respectivamente. El riesgo basal estimado de malformaciones congénitas graves y aborto espontáneo para la población indicada es mayor en comparación con la población general.

. Consideraciones clínicas

- Riesgo materno y/o embrionario/fetal asociado a enfermedades

Actualmente se recomienda un aumento de peso adecuado en relación con el peso previo al embarazo para todas las pacientes embarazadas, incluidas aquellas con obesidad o sobrepeso, debido al aumento de peso obligatorio que se produce en los tejidos maternos durante el embarazo.

- Datos

. Datos animales

Se evaluó el desarrollo embriofetal en monos gestantes a los que se les administró Orforglipron por vía oral durante la organogénesis (días de

gestación 20 a 50) en dosis de 0,15 y 0,7 mg/kg/día, lo que resultó en exposiciones sistémicas menores que la exposición humana a la MRHD de 17,2 mg de Orforglipron, según el AUC. No se observaron efectos sobre el resultado del embarazo, el peso placentario, la viabilidad fetal, el peso corporal fetal, las medidas fetales ni las evaluaciones externas, viscerales o esqueléticas. La exposición en monos fue menor que la exposición a la MRHD. No se pueden alcanzar niveles de dosis y exposiciones más altos en monos gestantes debido a los efectos sobre el peso corporal objetivo.
Orforglipron no es farmacológicamente activo en conejos. En un estudio de determinación del rango de dosis en conejos, se administró por vía oral una vez al día durante la organogénesis (días de gestación 7 a 19) a niveles de dosis de 2, 20 y 200 mg/kg/día. Estas dosis dieron como resultado exposiciones que fueron aproximadamente 0,03, 0,8 y 14 veces, respectivamente, la
exposición clínica en la MRHD, según el AUC. Se observaron disminuciones estadísticamente significativas en los pesos fetales y placentarios y malformaciones externas en 2 fetos de 2 madres a 200 mg/kg/día. En el estudio definitivo en conejos, se administró Orforglipron por vía oral una vez al día durante la organogénesis (días de gestación 7 a 19) a niveles de dosis de 4, 40 y 200 mg/kg/día que dieron como resultado exposiciones aproximadamente 0,06, 1,4 y 6,2 veces la exposición clínica en la MRHD, respectivamente, según el AUC. En el estudio definitivo realizado en conejos, no se observaron efectos embriofetales en ningún nivel de dosis.
Orforglipron no es farmacológicamente activo en ratas. En un estudio pre y postnatal en ratas, se administró por vía oral una vez al día desde la implantación hasta la lactancia en dosis de 5, 30 y 200 mg/kg/día, lo que resultó en exposiciones aproximadamente 2,9, 4,5 y 13 veces superiores a la exposición clínica en la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD), respectivamente, según el área bajo la curva (AUC). No se observaron efectos en ninguna dosis en las ratas madres F0 ni en las crías F1 en el estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas.

En un estudio de distribución tisular, la radiactividad derivada de Orforglipron no se distribuyó a los tejidos fetales en ratas preñadas.

- Lactancia

- Resumen de riesgos

No existen datos sobre la presencia de Orforglipron o sus metabolitos en la leche materna, sus efectos en el lactante ni en la producción de leche. Se detectó Orforglipron en la leche de ratas lactantes en pruebas in vivo. Si un fármaco está presente en la leche animal, es probable que también lo esté en la leche materna.

No se recomienda el uso de Orforglipron en mujeres lactantes. Deben considerarse los beneficios para el desarrollo y la salud que ofrece la lactancia materna, junto con la necesidad clínica de la madre de usar Orfoglipron y cualquier posible efecto adverso en el lactante derivado de Orforglipron o de la afección materna subyacente.

- Datos

Datos en animales: En un estudio de distribución tisular, la radiactividad derivada de Orforglipron se excretó en la leche materna de ratas, con concentraciones en la leche tres veces superiores a las del plasma.

- Hembras y machos con potencial reproductivo

Anticoncepción: Según estudios de reproducción animal, puede haber riesgos para el feto por la exposición a Orforglipron durante el embarazo. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Orforglipron. Su efecto sobre la absorción de anticonceptivos orales no se ha evaluado en un ensayo clínico. Debido a que el retraso del vaciamiento gástrico puede afectar la absorción de medicamentos orales, aconsejar a las pacientes que utilizan anticonceptivos hormonales orales que cambien a un método anticonceptivo no oral o que añadan un método anticonceptivo de barrera durante 30 días después del inicio del tratamiento con Orforglipron y durante 30 días después de cada aumento de dosis.

- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Orforglipron sobre la capacidad para conducir y utilizar

máquinas es nula o insignificante. Cuando se utilice Orforglipron en combinación con otros fármacos hipoglucemiantes, se debe advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen y utilizan máquinas.

Sobredosis

En caso de sobredosis, se debe iniciar tratamiento de soporte adecuado en función de los signos y síntomas clínicos del paciente. Puede ser necesario un período de observación y tratamiento para estos síntomas, considerando la vida media de Orforglipron. No existe un antídoto específico para la sobredosis de Orforglipron.

En caso de sobredosis recurrir a Centro Nacional deToxicologia en Emergencia Medicas, sito en Gral.Santos y Teodoro S. Mongelos.Tel. (+595-21) 220-418 Asunción, Paraguay.

Presentación

- Cajas conteniendo 30 comprimidos recubiertos.
- Cajas conteniendo 1 frasco x 30 comprimidos recubiertos.

Versión: 000 - Año: 2026

ETICOS®

Elaborado por **Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A.**

Atilio Galfre N° 151 y Calle 1 - San Lorenzo, Paraguay.

Industria Paraguaya - **Tel.: (595-21) 521 390 (R.A.)**

laboratorio@eticos.com.py - www.eticos.com.py

D.T.: Q.F. Rosarito Paredes - Reg. N° 4.584.

Autorizado en Paraguay por la DINAVISA.