

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRULICITY RECOMBINANTE DULAGLUTIDA

(Origen ADN recombinante) 1,5 mg/0,5 mL
Solución Inyectable Vía Subcutánea

CDS26MAR19

Industria Estadounidense

DESCRIPCIÓN

TRULICITY es una solución estéril, transparente e incolora. El producto terminado se presenta en un inyector (dispositivo) prellenado para un solo uso. TRULICITY está disponible en dos concentraciones: cada 0,5 mililitro (mL) de solución contiene 0,75 o 1,5 mg de dulaglutida.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada inyector (dispositivo) prellenado de TRULICITY 1,5 mg/0,5 mL contiene:

| | |
|-------------|--------|
| Dulaglutida | 1,5 mg |
|-------------|--------|

Excipientes:

Ácido cítrico anhidro, Manitol, Polisorbato 80, Citrato trisódico dihidrato, Agua para inyección

La dulaglutida se obtiene por tecnología de ADN recombinante en células ováricas de hámster chino (*Chinese Hamster Ovary, CHO* por sus siglas en inglés).

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico:

Medicamentos utilizados en diabetes, fármacos hipoglicemiantes excluyendo insulinas, análogos del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1).

Código ATC: A10BJ05.

INDICACIONES

Diabetes Mellitus Tipo 2

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

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

Para consultar los resultados del estudio clínico con respecto a las combinaciones, los efectos sobre el control glicémico y los eventos cardiovasculares, y las poblaciones estudiadas ver las secciones (Propiedades farmacológicas, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso e Interacciones medicamentosas)

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Dulaglutida es un agonista de larga duración del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). La molécula consta de 2 cadenas idénticas unidas por disulfuro, cada una de las cuales contiene una secuencia análoga al GLP-1 humano modificado unida covalentemente mediante un pequeño péptido de unión a un fragmento de cadena pesada (Fc) de inmunoglobulina G4 humana

(IgG4) modificada. La parte de dulaglutida análoga al GLP-1 es aproximadamente homóloga en un 90% al GLP-1 humano nativo (7-37). El GLP-1 nativo tiene una vida media de 1,5-2 minutos debido a la degradación por DPP-4 y al aclaramiento (*clearance*) renal. A diferencia del GLP-1 nativo, dulaglutida es resistente a la degradación por DPP-4 y presenta un gran tamaño que retrasa la absorción y reduce el aclaramiento (*clearance*) renal. Estas características en el diseño hacen que sea una formulación soluble con una vida media prolongada de 4,7 días, lo cual hace que sea apta para una administración subcutánea una vez a la semana. Además, la molécula de dulaglutida está diseñada para prevenir la respuesta inmune dependiente de receptor Fcγ y reducir su potencial inmunogénico.

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

Efectos farmacodinámicos

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

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

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

Eficacia clínica y seguridad

Control glucémico

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

Monoterapia

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

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

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

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

p < 0,05, ## p < 0,001 grupo de tratamiento con dulaglutida comparado con el de metformina. La tasa de hipoglucemia sintomática documentada con TRULICITY 1,5 mg y 0,75 mg y con metformina fue 0,62, 0,15 y 0,09 episodios/paciente/año respectivamente. No se observaron casos de hipoglucemia grave.

Tratamiento en combinación con metformina

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

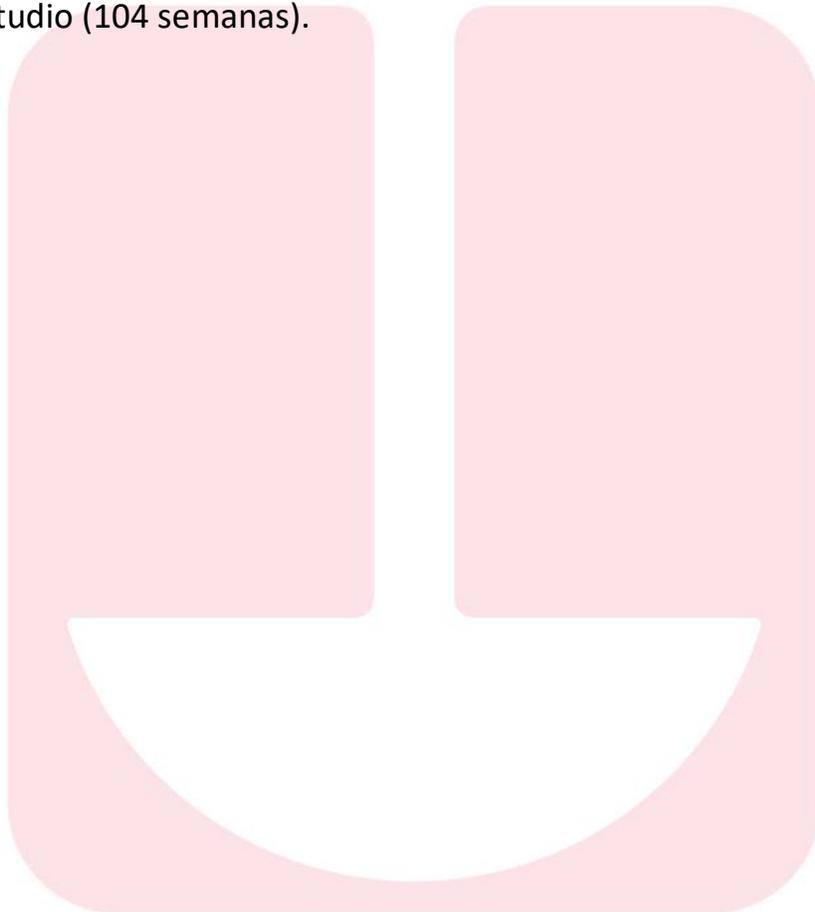


Tabla 2. Resultados de un estudio de 104 semanas de duración, controlado con placebo y tratamiento activo con dos dosis de dulaglutida comparado con sitagliptina

| | Niveles basales de HbA1c | Cambio medio en HbA1c | Pacientes que alcanzan objetivo de HbA1c | | Cambio en glucosa plasmática en ayunas (GPA) | Cambio en peso corporal |
|---|--------------------------|-------------------------|--|-------------------------|--|--------------------------|
| | (%) | (%) | < 7,0% (%) | ≤ 6,5% (%) | (mmol/L) | (kg) |
| 26 semanas | | | | | | |
| Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=304) | 8,12 | -1,22 ^{††, ##} | 60,9 ^{** , ##} | 46,7 ^{** , ##} | -2,38 ^{** , ##} | -3,18 ^{** , ##} |
| Dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana (n=302) | 8,19 | -1,01 ^{††, ##} | 55,2 ^{** , ##} | 31,0 ^{** , ##} | -1,97 ^{** , ##} | -2,63 ^{** , ##} |
| Placebo (n=177) | 8,10 | 0,03 | 21,0 | 12,5 | -0,49 | -1,47 |
| Sitagliptina 100 mg una vez al día (n=315) | 8,09 | -0,61 | 37,8 | 21,8 | -0,97 | -1,46 |
| 52 semanas | | | | | | |
| Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=304) | 8,12 | -1,10 ^{††} | 57,6 ^{##} | 41,7 ^{##} | -2,38 ^{##} | -3,03 ^{##} |
| Dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana (n=302) | 8,19 | -0,87 ^{††} | 48,8 ^{##} | 29,0 ^{##} | -1,63 ^{##} | -2,60 ^{##} |
| Sitagliptina 100 mg una vez al día (n=315) | 8,09 | -0,39 | 33,0 | 19,2 | -0,90 | -1,53 |
| 104 semanas | | | | | | |
| Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=304) | 8,12 | -0,99 ^{††} | 54,3 ^{##} | 39,1 ^{##} | -1,99 ^{##} | -2,88 ^{##} |
| Dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana (n=302) | 8,19 | -0,71 ^{††} | 44,8 ^{##} | 24,2 ^{##} | -1,39 ^{##} | -2,39 |
| Sitagliptina 100 mg una vez al día (n=315) | 8,09 | -0,32 | 31,1 | 14,1 | -0,47 | -1,75 |

†† multiplicidad ajustada para un valor p de una cola < 0,025, para la superioridad de dulaglutida comparada con sitagliptina, evaluada solo para HbA1c en las semanas 52 y 104

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tratamiento en combinación con metformina y sulfonilurea

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

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

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

† multiplicidad ajustada para un valor p de una cola < 0,025, para no inferioridad;

†† multiplicidad ajustada para un valor p de una cola < 0,025, para la superioridad de dulaglutida sobre insulina glargina evaluada solo para HbA1c

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

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

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

Tratamiento en combinación con sulfonilurea

En un ensayo de 24 semanas de duración controlado con placebo se evaluó la seguridad y eficacia de dulaglutida en combinación con una sulfonilurea. El tratamiento con TRULICITY 1,5 mg en combinación con glibeprida tuvo como resultado una reducción estadísticamente significativa de HbA1c en comparación con placebo más glibeprida a las 24 semanas. Con TRULICITY 1,5 mg, un porcentaje significativamente mayor de pacientes alcanzó el objetivo de HbA1c < 7,0 % y ≤ 6,5 % a las 24 semanas en comparación con placebo.

Tabla 5. Resultados de un ensayo de 24 semanas de duración controlado con placebo de dulaglutida en combinación con glibeprida

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

^{††} p < 0,001 para la superioridad de dulaglutida comparada con placebo, con el error tipo I global controlado

^{**} p < 0,001 grupo de tratamiento de dulaglutida comparado con placebo

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

Tratamiento en combinación con un inhibidor de SGLT2 con o sin metformina

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

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

| | Niveles basales de HbA1c | Cambio medio en HbA1c | Pacientes que alcanzan objetivo de HbA1c | | Cambio en glucosa plasmática en ayunas (GPA) | Cambio en peso corporal |
|---|--------------------------|-----------------------|--|--------------------|--|-------------------------|
| | (%) | (%) | < 7,0%^ (%) | ≤ 6,5% (%) | (mmol/L) | (kg) |
| 24 semanas | | | | | | |
| Dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana (n=141) | 8,05 | -1,19 ^{††} | 58,8 ^{††} | 38,9 ^{††} | -1,44 | -2,6 |
| Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=142) | 8,04 | -1,33 ^{††} | 67,4 ^{††} | 50,8 ^{††} | -1,77 | -3,1 |
| Placebo (n=140) | 8,05 | -0,51 | 31,2 | 14,6 | -0,29 | -2,3 |

^{††} p < 0,001 para la superioridad de dulaglutida comparada con placebo, con el error tipo I global controlado

^{**} p < 0,001 para el grupo de tratamiento de dulaglutida comparado con placebo

[^] Se consideró que los pacientes que abandonaron antes de las 24 semanas desde la aleatorización del tratamiento no alcanzaron el objetivo

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

Tratamiento en combinación con metformina y pioglitazona

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

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

| | Niveles basales de HbA1c | Cambio medio de HbA1c | Pacientes que alcanzan objetivo de HbA1c | | Cambio en glucosa plasmática en ayunas (GPA) | Cambio en peso corporal |
|---|--------------------------|-------------------------------------|--|------------------------------------|--|-----------------------------------|
| | (%) | (%) | < 7,0% (%) | ≤ 6,5% (%) | (mmol/L) | (kg) |
| 26 semanas | | | | | | |
| Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=279) | 8,10 | -1,51 ^{††} , ^{††} | 78,2 ^{**} , ^{##} | 62,7 ^{**} , ^{##} | -2,36 ^{**} , ^{##} | -1,30 ^{**} |
| Dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana (n=280) | 8,05 | -1,30 ^{††} / ^{††} | 65,8 ^{**} / ^{##} | 53,2 ^{**} / ^{##} | -1,90 ^{**} / ^{##} | 0,20 [*] / ^{##} |
| Placebo (n=141) | 8,06 | -0,46 | 42,9 | 24,4 | -0,26 | 1,24 |
| Exenatida ⁺ 10 µg dos veces al día (n=276) | 8,07 | -0,99 | 52,3 | 38,0 | -1,35 | -1,07 |
| 52 semanas | | | | | | |
| Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=279) | 8,10 | -1,36 ^{††} | 70,8 ^{##} | 57,2 ^{##} | -2,04 ^{##} | -1,10 |
| Dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana (n=280) | 8,05 | -1,07 ^{††} | 59,1 [#] | 48,3 ^{##} | -1,58 [#] | 0,44 [#] |
| Exenatida ⁺ 10 µg dos veces al día (n=276) | 8,07 | -0,80 | 49,2 | 34,6 | -1,03 | -0,80 |

^{††} multiplicidad ajustada para un valor p de una cola < 0,025, para la superioridad de dulaglutida sobre exenatida, evaluada solo para HbA1c

^{††} multiplicidad ajustada para un valor p de una cola < 0,001 para la superioridad de dulaglutida sobre placebo, evaluado solo para HbA1c

* p < 0,05, ** p < 0,001 grupo de tratamiento con dulaglutida comparado con el de placebo

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

⁺ Las dosis de exenatida fueron 5 µg dos veces al día durante las primeras 4 semanas y 10 µg dos veces al día después

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

Tratamiento en combinación con insulina basal ajustada, con o sin metformina

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

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

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

^{††} p < 0,001 para la superioridad de dulaglutida sobre placebo, error tipo I global controlado

^{**} p < 0,001 grupo de tratamiento de dulaglutida comparado con placebo

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

Tratamiento en combinación con insulina prandial con o sin metformina

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

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

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

†† multiplicidad ajustada para un valor p de una cola < 0,025, para la superioridad de dulaglutida sobre insulina glargina, evaluada solo para HbA1c.

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

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

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

Glucemia en ayunas

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

Glucosa posprandial

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

Función de las células beta

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

Peso corporal

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

Resultados percibidos por los pacientes

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

Presión arterial

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

Evaluación cardiovascular

Metaanálisis de los estudios fase II y fase III

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

Estudio de desenlace cardiovascular

El estudio de desenlace cardiovascular a largo plazo de TRULICITY fue un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo. Los pacientes con diabetes tipo 2 fueron asignados aleatoriamente a TRULICITY 1,5 mg (4.949) o a placebo (4.952), ambos en adición al tratamiento estándar para la diabetes tipo 2 (en este estudio no se administró la dosis de 0,75 mg). La media de tiempo de seguimiento del estudio fue de 5,4 años.

La media de edad fue de 66,2 años, el IMC medio fue de 32,3 kg/m², y un 46,3% de los pacientes eran mujeres. Había 3.114 (31,5%) pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. La mediana del valor basal de HbA1c fue 7,2. El brazo de tratamiento de TRULICITY incluyó pacientes ≥ 65 años (n=2.619) y ≥ 75 años (n=484) y pacientes con insuficiencia renal leve (n=2.435), moderada (n=1.031) o severa (n=50).

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

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

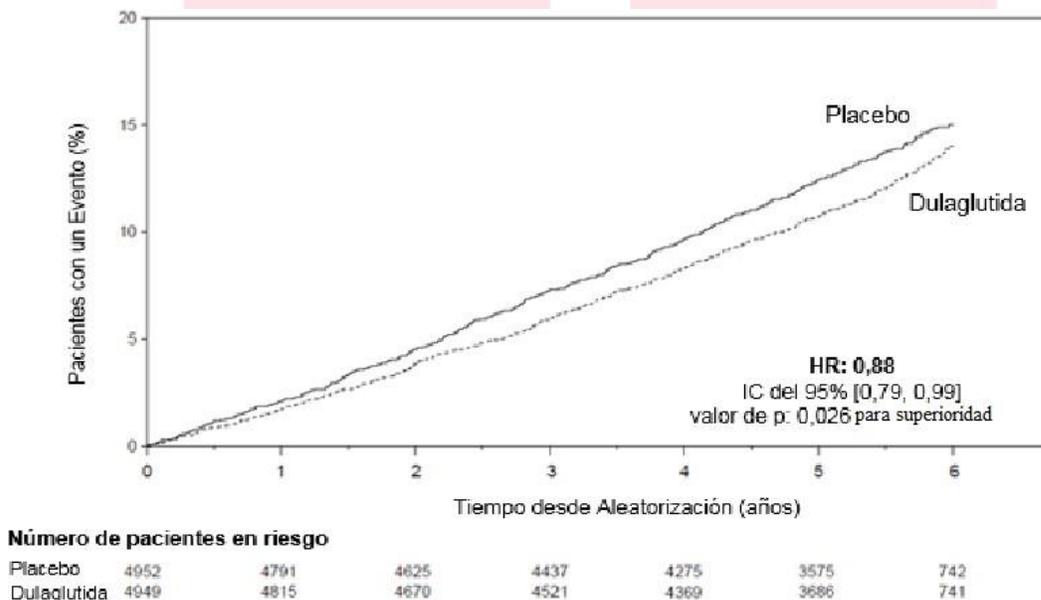
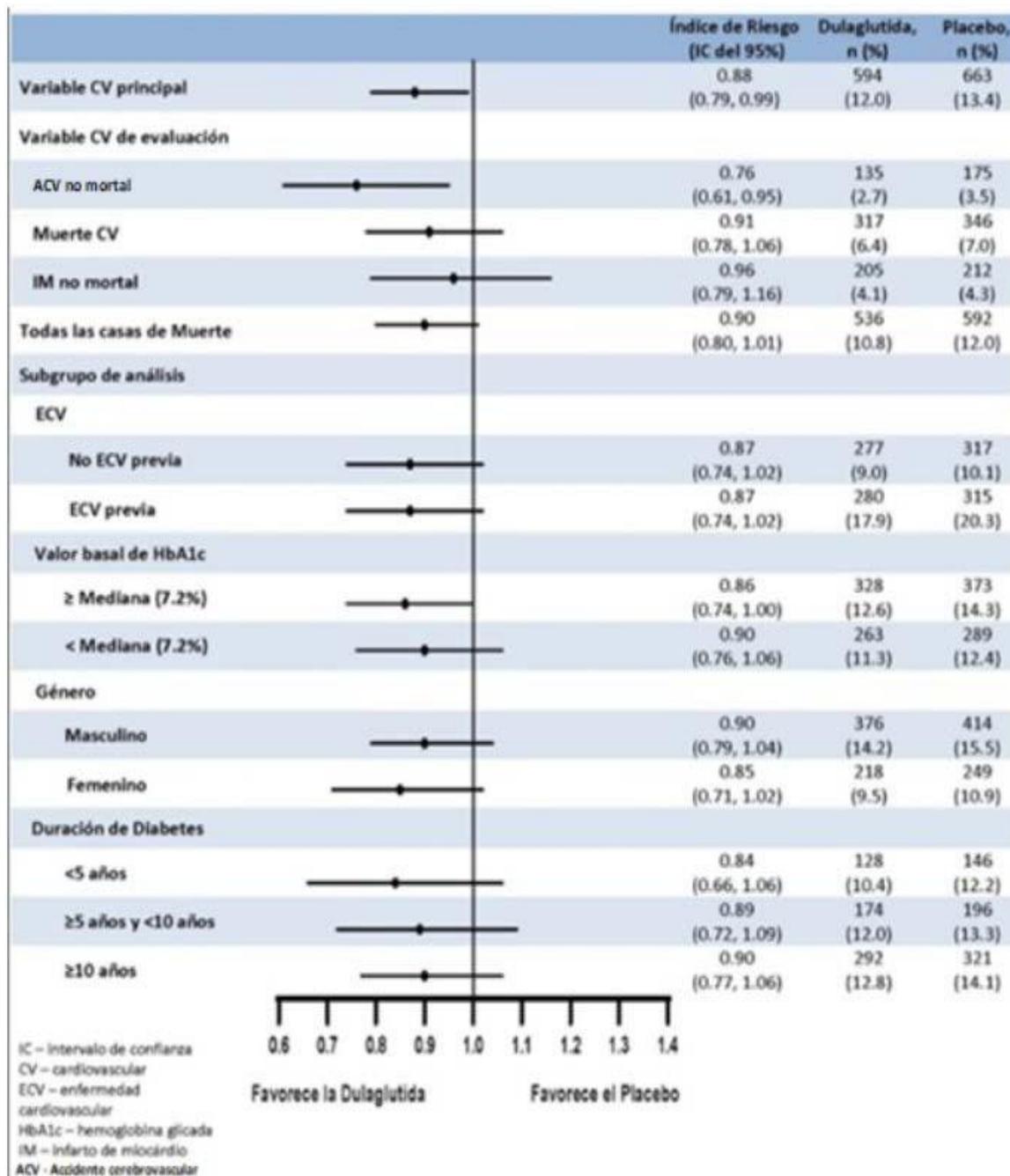


Ilustración 2. Diagrama de bosque (Forest Plot, en inglés) para los componentes individuales de la variable principal cardiovascular, muerte por cualquier causa y consistencia del efecto en los diferentes subgrupos para el criterio de valoración principal



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

Poblaciones especiales

Uso en pacientes con insuficiencia renal

En un estudio de 52 semanas de duración se comparó TRULICITY 1,5 mg y 0,75 mg con insulina glargina titulada, en combinación con insulina lispro prandial, para evaluar el efecto sobre el control glucémico y la seguridad en pacientes con insuficiencia renal crónica de moderada a grave (TFGe [según la fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI*] < 60 y ≥ 15 mL/min/1,73 m²). Los pacientes interrumpieron su régimen de insulina previo al estudio en el momento de la aleatorización. Al inicio, la TFGe media global fue 38 mL/min/1,73 m², el 30% de los pacientes tenían una TFGe < 30 mL/min/1,73 m².

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

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

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

[†] valor p unilateral < 0,025 para la no inferioridad de dulaglutida comparada con insulina glargina

^{##} p < 0,001 grupo de tratamiento con dulaglutida comparado con el de insulina glargina

[†] Las dosis de insulina glargina se ajustaron utilizando un algoritmo con un objetivo de glucemia en ayunas ≤ 8,3 mmol/L

Las tasas de hipoglicemia sintomática documentada con TRULICITY 1,5 mg, TRULICITY 0,75 mg y con insulina glargina fueron 4,44, 4,34 y 9,62 episodios/paciente/año, respectivamente. Ningún paciente notificó casos de hipoglucemia grave con TRULICITY 1,5 mg, seis lo notificaron con TRULICITY 0,75 mg, y diecisiete con insulina glargina. El perfil de seguridad de TRULICITY en pacientes con insuficiencia renal fue similar al observado en otros estudios con TRULICITY.

Población pediátrica

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración subcutánea a pacientes con diabetes tipo 2, dulaglutida alcanza picos de concentración plasmáticas en 48 horas. El pico de concentración medio (C_{max}) y la exposición total media (área bajo la curva, AUC por sus siglas en inglés) fueron aproximadamente 114 ng/mL y 14.000 ng_xh/mL respectivamente tras dosis múltiples subcutáneas de dulaglutida 1,5 mg en pacientes con diabetes tipo 2. Las concentraciones en plasma en el estado estacionario se alcanzaron entre las 2 y las 4 semanas de administración de dulaglutida (1,5 mg) una vez a la semana. La exposición tras una administración subcutánea de dulaglutida (1,5 mg) a dosis única en el abdomen, muslo o parte superior del brazo es comparable. La biodisponibilidad media absoluta de dulaglutida tras una administración a dosis única de 1,5 mg y 0,75 mg fue 47% y 65% respectivamente.

Distribución

El volumen medio de distribución tras la administración subcutánea de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en el estado estacionario en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue aproximadamente 19,2 L y 17,4 L.

Biotransformación

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

Eliminación

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La edad no tuvo ningún efecto clínicamente significativos sobre las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de dulaglutida.

Género y raza

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

Peso corporal o índice de masa corporal

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

Insuficiencia renal

La farmacocinética de dulaglutida fue evaluada en un estudio farmacológico clínico y en general fue similar entre los sujetos sanos y los pacientes con insuficiencia renal de leve a grave ($CrCl < 30$ mL/min), incluyendo insuficiencia renal en fase terminal (que requiere diálisis). Adicionalmente, en un ensayo clínico de 52 semanas de duración en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal moderada a grave (TFGe [según CKD-EPI] < 60 y ≥ 15 mL/min/1,73 m²), el perfil farmacocinético de TRULICITY 0,75 mg y 1,5 mg una vez a la semana fue similar al demostrado en ensayos clínicos previos. Este ensayo clínico no incluyó pacientes con insuficiencia renal en fase terminal.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de dulaglutida fue evaluada en un estudio farmacológico clínico donde los sujetos con insuficiencia hepática tuvieron un descenso estadísticamente significativo en la exposición a dulaglutida de hasta un 30%

para el C_{max} medio y un 33% para el AUC media en comparación con los controles sanos. Hubo un incremento general en el t_{max} de dulaglutida con el aumento de la insuficiencia hepática. Sin embargo, no se observó ninguna tendencia en la exposición a dulaglutida en relación con el grado de insuficiencia hepática. Estos efectos no fueron considerados clínicamente relevantes.

Población pediátrica

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

Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

memoria en la descendencia femenina con exposiciones 16 veces superiores a las propuestas clínicamente. La dosificación de dulaglutida en ratas jóvenes machos y hembras a 91 veces la exposición humana no produjo déficits de memoria.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Monoterapia

La dosis recomendada es 0,75 mg una vez a la semana.

En combinación

La dosis recomendada es 1,5 mg una vez a la semana.

Para poblaciones potencialmente vulnerables se puede considerar 0,75 mg una vez a la semana como dosis inicial.

Cuando TRULICITY se añade a un tratamiento previo con metformina y/o pioglitazona, se puede mantener la dosis actual de metformina y/o pioglitazona. Cuando TRULICITY se añade a un tratamiento previo con metformina y/o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), se puede mantener la dosis actual de metformina y/o iSGLT2. Cuando se añade a un tratamiento previo con sulfonilurea o insulina, se puede considerar dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver secciones *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas*).

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

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad (ver sección *Propiedades Farmacocinéticas*). Sin embargo, la experiencia clínica en

Página 27 de 42

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°1811/21 para el producto REG. ISP N° B-2604/21.

CL--2301025

pacientes ≥ 75 años es muy limitada y por ello en estos pacientes 0.75 mg una vez a la semana se puede considerar como dosis inicial.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave [tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) < 90 a ≥ 15 mL/min/1,73 m²].

La experiencia en pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (< 15 mL/min/1,73 m²) es muy limitada, por ello TRULICITY no puede ser recomendado en esta población (ver secciones *Propiedades Farmacocinéticas* y *Propiedades Farmacodinámicas*).

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

TRULICITY está diseñado para ser inyectado subcutáneamente en el abdomen, la cara anterolateral del muslo o la parte posterior del brazo. No se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular.

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

Si se olvida una dosis, ésta se debe administrar tan pronto como sea posible si faltan 3 días (72 horas) o más para la siguiente dosis programada. Si faltan menos de 3 días (72 horas) para la siguiente dosis programada, se debe omitir la dosis olvidada y administrar la siguiente dosis de forma habitual el día programado. En ambos casos, los pacientes pueden continuar después con su dosis semanal programada.

El día de administración semanal se puede cambiar si es necesario, siempre que la última dosis fuera administrada 3 días (72 horas) antes o más.

INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

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

Instrucciones de uso

El inyector (dispositivo) prellenado es para un solo uso.

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

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección *Fórmula Cualitativa*.

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

No se debe utilizar dulaglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Dulaglutida no sustituye a la insulina. Se ha notificado cetoacidosis diabética en pacientes insulino dependientes después de una interrupción rápida o reducción de la dosis de insulina (ver sección *Posología y Modo de Administración*).

Riesgo de tumores de células C tiroideas

La dulaglutida ocasiona en ratas macho y hembra un incremento en la

incidencia de tumores de células C tiroideas (combinación de adenomas y carcinomas) relacionado con la dosis y dependiente de la duración del tratamiento después de la exposición a lo largo de la vida (ver sección *Datos preclínicos sobre seguridad*).

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

Fue reportado un caso de CMT en un paciente tratado con TRULICITY en el programa clínico de fase 3. Este paciente tenía niveles de calcitonina pretratamiento de aproximadamente 8 veces el límite superior normal (LSN). En el estudio de desenlace cardiovasculares (REWIND) se notificó un caso de hiperplasia de células C con niveles elevados de calcitonina tras el tratamiento. Han sido reportados casos de CMT en pacientes tratados con liraglutida, otro agonista del receptor GLP-1, en el periodo poscomercialización; los datos de estos reportes son insuficientes para establecer o excluir una relación causal entre el CMT y el uso de agonistas del receptor GLP-1 en humanos.

TRULICITY está contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de CMT o en pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2).

Aconsejar a los pacientes sobre el riesgo potencial para el CMT con el uso de TRULICITY e informarles de los síntomas de los tumores tiroideos (por ejemplo, una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera persistente).

El valor del monitoreo de rutina de la calcitonina sérica y el ultrasonido de tiroides es incierto para la detección temprana de CMT en pacientes tratados con TRULICITY. Este monitoreo puede incrementar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba de calcitonina sérica y una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Valores de calcitonina sérica significativamente elevados pueden indicar CMT y los

pacientes con CMT generalmente tienen valores de calcitonina >50 ng/L. Si la calcitonina sérica es medida y se encuentra elevada, el paciente debe ser evaluado más a fondo. Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o imágenes del cuello también deben ser evaluados más a fondo.

Deshidratación

En pacientes tratados con dulaglutida se han dado casos de deshidratación, especialmente al inicio del tratamiento, desencadenando a veces en insuficiencia renal aguda o empeoramiento de la insuficiencia renal. Muchas de las reacciones adversas renales comunicadas ocurrieron en pacientes que habían experimentado náuseas, vómitos, diarrea o deshidratación. Se debe informar a los pacientes tratados con dulaglutida sobre el riesgo potencial de deshidratación, particularmente relacionado con las reacciones adversas gastrointestinales, y tomar precauciones para evitar la depleción de líquidos.

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

Pancreatitis aguda

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

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

Hipoglicemia

Los pacientes a los que se les administra dulaglutida en combinación con

sulfonilurea o insulina pueden presentar un riesgo mayor de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede ser menor reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina (ver secciones *Posología y Forma de Administración y Reacciones Adversas*).

Contenido en sodio

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Dulaglutida retrasa el vaciado gástrico y puede afectar a los niveles de absorción de medicamentos administrados de forma concomitante por vía oral. Dulaglutida no afectó de manera clínicamente relevante a la absorción de los medicamentos estudiados administrados por vía oral en los estudios de farmacología clínica que se describen a continuación. Sin embargo, se debe considerar una potencial alteración de la exposición al fármaco en pacientes que están recibiendo medicamentos orales que requieran una absorción gastrointestinal rápida o formulaciones de liberación prolongada.

Sitagliptina

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

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

Paracetamol

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

Atorvastatina

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

Digoxina

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

Antihipertensivos

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

Estos cambios no se consideraron clínicamente relevantes, por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de lisinopril o metoprolol cuando se administran con dulaglutida.

Warfarina

Ni la exposición a los enantiómeros S- y R- de warfarina ni la C_{max} del enantiómero R- de warfarina se vieron afectados tras una administración con dulaglutida; C_{max} del enantiómero S- de warfarina disminuyó un 22%. AUC_{INR}

aumentó un 2% lo cual es poco probable que se considere clínicamente significativo y no hubo efecto sobre la respuesta de la razón normalizada internacional máxima (*international normalised ratio response, INR_{max}* por sus siglas en inglés). El tiempo de respuesta de la razón normalizada internacional ($t_{INR_{max}}$) se retrasó 6 horas, lo cual es consistente con el retraso que se produjo en el t_{max} de los enantiómeros S- y R- de warfarina de aproximadamente 4 y 6 horas respectivamente. Estos

cambios no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de la dosis de warfarina cuando se administra con dulaglutida.

Anticonceptivos orales

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

Metformina

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos iniciales de registro fase II y III completados, 4.006 pacientes estuvieron expuestos a dulaglutida sola o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes. Las reacciones adversas notificadas con

Página 35 de 42

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°1811/21 para el producto REG. ISP N° B-2604/21.

mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. En general, estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada y de naturaleza transitoria. Los resultados del estudio de desenlace cardiovascular a largo plazo en 4.949 pacientes aleatorizados a dulaglutida y a los que se les realizó seguimiento durante una media de 5,4 años fueron consistentes con estos hallazgos.

Tabla de reacciones adversas

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

Tabla 11. Frecuencia de reacciones adversas con dulaglutida

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

Procedentes de notificaciones poscomercialización.

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

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

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

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

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

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

Reacciones adversas gastrointestinales

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

permaneció relativamente constante.

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

Pancreatitis aguda

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

Enzimas pancreáticas

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

Aumento de la frecuencia cardiaca

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

Bloqueo AV de grado uno/prolongación del intervalo PR

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

Inmunogenicidad

En ensayos clínicos, el tratamiento con dulaglutida se asoció con una incidencia del 1,6% de anticuerpos antidulaglutida emergentes, indicando que las modificaciones estructurales en las partes del GLP-1 y de la IGg4 modificada de la molécula de dulaglutida, junto con una alta homología con el GLP-1 e

IGg4 nativos, minimizan el riesgo de respuesta inmune contra dulaglutida. Los pacientes con anticuerpos antidulaglutida generalmente presentaron títulos bajos, y aunque el número de pacientes que desarrolló anticuerpos antidulaglutida fue bajo, el análisis de los datos de fase III no mostró un claro impacto de anticuerpos antidulaglutida sobre cambios en HbA1c. Ninguno de los pacientes con hipersensibilidad sistémica desarrolló anticuerpos antidulaglutida.

Hipersensibilidad

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

Reacciones en el lugar de la inyección

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

Interrupción del tratamiento por reacciones adversas

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

INCOMPATIBILIDADES

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

SOBREDOSIS

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

CONSERVACIÓN

Precauciones especiales de almacenamiento

TRULICITY se debe conservar en refrigeración de 2°C a 8°C.

No congelar. No use el inyector (dispositivo) si ha sido congelado.

TRULICITY se puede conservar fuera de refrigeración hasta un máximo de 14 días a temperatura no mayor a 30°C.

TRULICITY es fotosensible y debe ser protegido de la luz hasta su uso.

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

PRESENTACIONES

Cajas conteniendo 2 inyectores (dispositivos) prellenados, descartables de 0,5 mL con 1,5 mg.

Puede que solamente estén comercializadas algunas presentaciones.

Fabricado, Envasado y Acondicionado por: Eli Lilly and Company – Indianápolis, Indiana 46285- EUA.

Lilly, TRULICITY, son marcas comerciales de, o licenciadas por Eli Lilly and Company, sus subsidiarias o afiliadas.

Chile: Venta bajo receta médica. Importado por TECNOFARMA S.A., Av. Pedro de Valdivia 1215- Piso 6, Providencia, Santiago, Chile, bajo licencia de Eli Lilly and Company, USA. Almacenado y distribuido por Novofarma Service S.A. Av. Victor Uribe 2280, Quilicura, Santiago. Registros ISP N° B-2605 (TRULICITY 0,75 mg) y B-2604 (TRULICITY 1,5 mg). Mayor información en www.ispch.cl.