

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trulicity 0,75 mg solución inyectable en pluma precargada

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada pluma precargada contiene 0,75 mg de dulaglutida\* en 0,5 ml de solución.

\*Se obtiene por tecnología de ADN recombinante en células ováricas de hámster chino (*Chinese Hamster Ovary, CHO de sus siglas en inglés*)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección).

Solución incolora, transparente.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

#### *Monoterapia*

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

#### *En combinación*

En combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina, cuando éstos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado (ver sección 5.1 para datos disponibles acerca de las diferentes combinaciones).

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

#### *Monoterapia*

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

#### *En combinación*

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

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

Cuando Trulicity se añade a una terapia previa con metformina y/o pioglitazona, se puede mantener la dosis actual de metformina y/o pioglitazona. Cuando se añade a una terapia previa con sulfonilurea o insulina

prandial, se puede considerar dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver secciones 4.4 y 4.8).

El uso de Trulicity no requiere un autocontrol de los niveles de glucosa en sangre. Este autocontrol puede ser necesario para ajustar la dosis de sulfonilurea o de insulina prandial.

#### *Pacientes de edad avanzada (> 65 años)*

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad (ver sección 5.2). Sin embargo, la experiencia clínica en pacientes  $\geq 75$  años es muy limitada (ver sección 5.1) y por ello en estos pacientes 0,75 mg una vez a la semana se puede considerar como dosis inicial.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave (índice de filtrado glomerular, *Glomerular Filtration Rate*, eGFR) [según la fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI*]  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o en casos de insuficiencia renal en fase terminal es muy limitada, por ello no se recomienda Trulicity en esta población (ver sección 5.2).

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

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

#### *Población pediátrica*

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

#### Forma de administración

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

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

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

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

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

No se debe utilizar dulaglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

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

### 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 4.8).

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 4.8).

### Hipoglucemia

Los pacientes a los que se les administra dulaglutida en combinación con sulfonilurea o insulina pueden presentar un riesgo mayor de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede ser menor reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina (ver secciones 4.2 y 4.8).

### Poblaciones no estudiadas

La experiencia en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva es limitada.

### Contenido en sodio

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

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

### Paracetamol

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<sub>(0-12)</sub>,  $C_{max}$  ni  $t_{max}$  de paracetamol. No es necesario ajustar la dosis de paracetamol cuando se administra con dulaglutida.

### Atorvastatina

La  $C_{max}$  y AUC<sub>(0-∞)</sub> de atorvastatina y su metabolito mayor *o*-hidroxiorvastatina descendió hasta un 70% y 21% respectivamente cuando se administró dulaglutida junto con atorvastatina.

La media de  $t_{1/2}$  de atorvastatina y *o*-hidroxiorvastatina 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 $\tau$ ) 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, la 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<sub>max</sub>*). El tiempo de respuesta de la razón normalizada internacional ( $t_{INR_{max}}$ ) se retrasó 6 horas, lo cual es consistente con el retraso que se produjo en el  $t_{max}$  de los enantiómeros S- y R- de warfarina de aproximadamente 4 y 6 horas respectivamente. Estos cambios no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de la dosis de warfarina cuando se administra con dulaglutida.

### Anticonceptivos orales

Dulaglutida administrada junto a un anticonceptivo oral (norgestimato 0,18 mg/etinilestradiol 0,025 mg) no tuvo efecto sobre la exposición general a norelgestromina y etinilestradiol. Se observaron reducciones estadísticamente significativas en  $C_{max}$  del 26% y 13% y retrasos en el  $t_{max}$  de 2 y 0,30 horas para norelgestromina y etinilestradiol respectivamente. Estas observaciones no 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  $AUC_{\tau}$  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.

### 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 5.1). Este incremento en la exposición puede aumentar los efectos de dulaglutida sobre los niveles de glucosa en sangre.

## **4.6 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 5.3). 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 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Trulicity sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es nula o insignificante. Cuando se usa Trulicity en combinación con sulfonilureas o insulina prandial, se debe advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conduzcan o utilicen máquinas (ver sección 4.4).

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos fase II y III llevados a cabo, 4.006 pacientes estuvieron expuestos a dulaglutida sola o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron trastornos gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. En general, estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada y de naturaleza transitoria.

### Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas basándose en la evaluación durante la duración completa de los estudios clínicos en fase II y fase III y se listan en la Tabla 1 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:  $< 1/10.000$ ; frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de incidencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia.

Tabla 1: Frecuencia de reacciones adversas con dulaglutida

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Hipoglucemia* (cuando se usa en combinación con insulina prandial, metformina <sup>†</sup> o metformina más glimepirida)	Hipoglucemia* (cuando se usa en monoterapia o en combinación con metformina más pioglitazona)		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas, diarrea, vómitos <sup>†</sup> , dolor abdominal <sup>†</sup>	Disminución del apetito, dispepsia, estreñimiento, flatulencia, distensión abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, eructos		Pancreatitis aguda
<b>Trastornos generales y</b>		Fatiga	Reacciones en el lugar de la	

<b>alteraciones en el lugar de administración</b>			inyección	
<b>Exploraciones complementarias</b>		Taquicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de primer grado (BAV)		

\* Hipoglucemia sintomática documentada y 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.

La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en combinación con una sulfonilurea (más 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.

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

#### *Reacciones adversas gastrointestinales*

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

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

#### *Pancreatitis aguda*

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

#### *Enzimas pancreáticas*

Dulaglutida se asocia con incrementos medios desde valores iniciales en enzimas pancreáticas (lipasa y/o amilasa pancreática) de 11% a 21% (ver sección 4.4). 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  $\geq$  15 lpm desde valores basales.

### *Bloqueo AV de grado uno/prolongación del intervalo PR*

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

### *Inmunogenicidad*

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

### *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. Ninguno de los pacientes con hipersensibilidad sistémica desarrolló anticuerpos antidulaglutida.

### *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 a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

## **4.9 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.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: {no se ha asignado aún}, código ATC: {no se ha asignado aún}

#### 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 modificada 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 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 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 Fc $\gamma$  y reducir su potencial inmunogénico.

Dulaglutida posee distintas acciones antihiper glucemiantes 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  $\beta$  y mejorar la función de la célula  $\beta$  en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 en comparación con placebo.

Dulaglutida presenta un perfil farmacodinámico adecuado para una administración semanal, consistente con el perfil farmacocinético (ver sección 5.2).

### Eficacia clínica y seguridad

#### *Control glucémico*

La seguridad y eficacia de dulaglutida fueron evaluadas en seis ensayos clínicos fase III aleatorizados, controlados, en 5.171 pacientes con diabetes tipo 2. De estos, 958 eran  $\geq 65$  años de los cuales 93 eran  $\geq 75$  años. Estos estudios incluyeron 3.136 pacientes tratados con dulaglutida, de los cuales 1.719 fueron tratados con Trulicity 1,5 mg semanal y 1.417 fueron tratados con Trulicity 0,75 mg semanal. En todos los estudios, dulaglutida mostró mejoras clínicamente significativas en el control glucémico evaluado mediante la hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c).

#### *Monoterapia*

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

Tabla 2: Resultados de un ensayo de 52 semanas de duración, controlado con monoterapia activa con dos dosis de dulaglutida en comparación con metformina

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

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

<sup>#</sup> p < 0,05, <sup>##</sup> p < 0,001 grupo de tratamiento con dulaglutida comparado con el de metformina.

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

#### *Tratamiento en combinación con metformina*

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

Tabla 3: Resultados de un estudio de 104 semanas de duración, controlado con placebo y tratamiento activo con dos dosis de dulaglutida comparado con sitagliptina

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

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

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

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

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

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

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

Tabla 4: Resultados de un ensayo de 26 semanas de duración con tratamiento activo con una dosis de dulaglutida en comparación con liraglutida

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

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

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

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

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

#### *Tratamiento en combinación con metformina y sulfonilurea*

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

Tabla 5: Resultados de un ensayo de 78 semanas de duración controlado con tratamiento activo con dos dosis de dulaglutida en comparación con insulina glargina

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

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

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

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

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 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 de pacientes que alcanzaron el objetivo de HbA1c de < 7,0% o ≤ 6,5%.

Tabla 6: Resultados de un estudio de 52 semanas de duración controlado con tratamiento activo con dos dosis de dulaglutida en comparación con exenatida

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

<sup>+</sup> 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 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 7: Resultados del estudio de 52 semanas de duración controlado con tratamiento activo con dos dosis de dulaglutida en comparación con insulina glargina

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

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

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

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

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

#### Glucemia en ayunas

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

#### Glucosa posprandial

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

#### Función de las células beta

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

#### Peso corporal

Trulicity 1,5 mg se asoció con una reducción del peso mantenida a lo largo de la duración de los estudios (desde valores basales al punto de evaluación final de -0,35kg a -2,90 kg). Los cambios en el peso corporal con Trulicity 0,75 mg oscilaron desde 0,86 kg a 2,63 kg. Se observó una reducción del peso corporal en

pacientes tratados con dulaglutida independientemente de las náuseas, aunque la reducción fue numéricamente mayor en el grupo con náuseas.

#### *Resultados percibidos por los pacientes*

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

#### *Presión arterial*

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

#### *Evaluación cardiovascular*

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

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con dulaglutida en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 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 (AUC) fueron aproximadamente 114 ng/ml y 14.000 ng<sub>x</sub>h/ml respectivamente tras dosis múltiples subcutáneas de dulaglutida 1,5 mg en pacientes con diabetes tipo 2. Las concentraciones en plasma en el estado estacionario, se alcanzaron entre las 2 y las 4 semanas de administración de dulaglutida (1,5 mg) una vez a la semana. La exposición tras una administración subcutánea de dulaglutida (1,5 mg) a dosis única en el abdomen, muslo o parte superior del brazo es comparable. La biodisponibilidad media absoluta de dulaglutida tras una administración a dosis única de 1,5 mg y 0,75 mg fue 47% y 65% respectivamente.

### Distribución

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

### Biotransformación

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

### Eliminación

El aclaramiento aparente medio de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en el estado estacionario fue 0,073 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 (> 65 años)*

La edad no afectó de forma clínicamente relevante a las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de dulaglutida.

### *Sexo y raza*

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

### *Peso corporal o índice de masa corporal*

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

### *Pacientes con insuficiencia renal*

La farmacocinética de dulaglutida fue evaluada en un estudio farmacológico clínico y en general fue similar entre los sujetos sanos y los pacientes con insuficiencia renal de leve a grave (CrCl <30 ml/min), incluyendo insuficiencia renal en fase terminal (que requiere diálisis). En los ensayos clínicos, el perfil de seguridad de dulaglutida en pacientes con insuficiencia renal moderada fue similar al global de la población diabetes mellitus tipo 2. Estos estudios no incluyeron pacientes con trastorno renal grave o en fase terminal de la enfermedad.

### *Pacientes con 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 la 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.

## **5.3 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Citrato de sodio  
Ácido cítrico anhidro  
Manitol  
Polisorbato 80  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Periodo de validez**

2 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).  
No congelar.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Conservación hasta su empleo: Trulicity puede conservarse sin refrigeración hasta 14 días a temperatura por debajo de 30°C.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Jeringa de vidrio (tipo I) insertada en una pluma desechable.  
Cada pluma precargada contiene 0,5 ml de solución.  
Envases de 2 y 4 plumas precargadas y envase múltiple de 12 plumas precargadas (3 envases de 4). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de 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

La pluma precargada es para un solo uso.  
Las instrucciones para usar la pluma están incluidas en el prospecto 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.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/956/001  
EU/1/14/956/002  
EU/1/14/956/003

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trulicity 1,5 mg solución inyectable en pluma precargada

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada pluma precargada contiene 1,5 mg de dulaglutida\* en 0,5 ml de solución.

\*Se obtiene por tecnología de ADN recombinante en células ováricas de hámster chino (*Chinese Hamster Ovary, CHO de sus siglas en inglés*)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección).

Solución incolora, transparente.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

#### *Monoterapia*

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

#### *En combinación*

En combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina, cuando éstos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado (ver sección 5.1 para datos disponibles acerca de las diferentes combinaciones).

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

#### *Monoterapia*

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

#### *En combinación*

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

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

Cuando Trulicity se añade a una terapia previa con metformina y/o pioglitazona, se puede mantener la dosis actual de metformina y/o pioglitazona. Cuando se añade a una terapia previa con sulfonilurea o insulina

prandial, se puede considerar dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver secciones 4.4 y 4.8).

El uso de Trulicity no requiere un autocontrol de los niveles de glucosa en sangre. Este autocontrol puede ser necesario para ajustar la dosis de sulfonilurea o de insulina prandial.

#### *Pacientes de edad avanzada (> 65 años)*

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad (ver sección 5.2). Sin embargo, la experiencia clínica en pacientes  $\geq 75$  años es muy limitada (ver sección 5.1) y por ello en estos pacientes 0,75 mg una vez a la semana se puede considerar como dosis inicial.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave (índice de filtrado glomerular, *Glomerular Filtration Rate*, eGFR) [según la fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI*]  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o en casos de insuficiencia renal en fase terminal es muy limitada, por ello no se recomienda Trulicity en esta población (ver sección 5.2).

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

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

#### *Población pediátrica*

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

#### Forma de administración

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

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

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

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

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

No se debe utilizar dulaglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

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

### 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 4.8).

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 4.8).

### Hipoglucemia

Los pacientes a los que se les administra dulaglutida en combinación con sulfonilurea o insulina pueden presentar un riesgo mayor de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede ser menor reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina (ver secciones 4.2 y 4.8).

### Poblaciones no estudiadas

La experiencia en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva es limitada.

### Contenido en sodio

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

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

### Paracetamol

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<sub>(0-12)</sub>,  $C_{max}$  ni  $t_{max}$  de paracetamol. No es necesario ajustar la dosis de paracetamol cuando se administra con dulaglutida.

### Atorvastatina

La  $C_{max}$  y AUC<sub>(0-∞)</sub> de atorvastatina y su metabolito mayor *o*-hidroxiorvastatina descendió hasta un 70% y 21% respectivamente cuando se administró dulaglutida junto con atorvastatina.

La media de  $t_{1/2}$  de atorvastatina y *o*-hidroxiorvastatina 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 $\tau$ ) 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, la 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<sub>max</sub>*). El tiempo de respuesta de la razón normalizada internacional ( $t_{INR_{max}}$ ) se retrasó 6 horas, lo cual es consistente con el retraso que se produjo en el  $t_{max}$  de los enantiómeros S- y R- de warfarina de aproximadamente 4 y 6 horas respectivamente. Estos cambios no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de la dosis de warfarina cuando se administra con dulaglutida.

### Anticonceptivos orales

Dulaglutida administrada junto a un anticonceptivo oral (norgestimato 0,18 mg/etinilestradiol 0,025 mg) no tuvo efecto sobre la exposición general a norelgestromina y etinilestradiol. Se observaron reducciones estadísticamente significativas en  $C_{max}$  del 26% y 13% y retrasos en el  $t_{max}$  de 2 y 0,30 horas para norelgestromina y etinilestradiol respectivamente. Estas observaciones no 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  $AUC_{\tau}$  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.

### 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 5.1). Este incremento en la exposición puede aumentar los efectos de dulaglutida sobre los niveles de glucosa en sangre.

## **4.6 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 5.3). 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 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Trulicity sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es nula o insignificante. Cuando se usa Trulicity en combinación con sulfonilureas o insulina prandial, se debe advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conduzcan o utilicen máquinas (ver sección 4.4).

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos fase II y III llevados a cabo, 4.006 pacientes estuvieron expuestos a dulaglutida sola o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron trastornos gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. En general, estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada y de naturaleza transitoria.

### Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas basándose en la evaluación durante la duración completa de los estudios clínicos en fase II y fase III y se listan en la Tabla 1 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:  $< 1/10.000$ ; frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de incidencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia.

Tabla 1: Frecuencia de reacciones adversas con dulaglutida

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Hipoglucemia* (cuando se usa en combinación con insulina prandial, metformina <sup>†</sup> o metformina más glimepirida)	Hipoglucemia* (cuando se usa en monoterapia o en combinación con metformina más pioglitazona)		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas, diarrea, vómitos <sup>†</sup> , dolor abdominal <sup>†</sup>	Disminución del apetito, dispepsia, estreñimiento, flatulencia, distensión abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, eructos		Pancreatitis aguda
<b>Trastornos generales y</b>		Fatiga	Reacciones en el lugar de la	



<b>alteraciones en el lugar de administración</b>			inyección	
<b>Exploraciones complementarias</b>		Taquicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de primer grado (BAV)		

\* Hipoglucemia sintomática documentada y 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.

La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en combinación con una sulfonilurea (más 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.

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

#### *Reacciones adversas gastrointestinales*

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

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

#### *Pancreatitis aguda*

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

#### *Enzimas pancreáticas*

Dulaglutida se asocia con incrementos medios desde valores iniciales en enzimas pancreáticas (lipasa y/o amilasa pancreática) de 11% a 21% (ver sección 4.4). 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  $\geq$  15 lpm desde valores basales.

### *Bloqueo AV de grado uno/prolongación del intervalo PR*

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

### *Inmunogenicidad*

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

### *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. Ninguno de los pacientes con hipersensibilidad sistémica desarrolló anticuerpos antidulaglutida.

### *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 a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

## **4.9 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.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: {no se ha asignado aún}, código ATC: {no se ha asignado aún}

#### 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 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 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 Fc $\gamma$  y reducir su potencial inmunogénico.

Dulaglutida posee distintas acciones antihiper glucemiantes 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  $\beta$  y mejorar la función de la célula  $\beta$  en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 en comparación con placebo.

Dulaglutida presenta un perfil farmacodinámico adecuado para una administración semanal, consistente con el perfil farmacocinético (ver sección 5.2).

### Eficacia clínica y seguridad

#### *Control glucémico*

La seguridad y eficacia de dulaglutida fueron evaluadas en seis ensayos clínicos fase III aleatorizados, controlados, en 5.171 pacientes con diabetes tipo 2. De estos, 958 eran  $\geq 65$  años de los cuales 93 eran  $\geq 75$  años. Estos estudios incluyeron 3.136 pacientes tratados con dulaglutida, de los cuales 1.719 fueron tratados con Trulicity 1,5 mg semanal y 1.417 fueron tratados con Trulicity 0,75 mg semanal. En todos los estudios, dulaglutida mostró mejoras clínicamente significativas en el control glucémico evaluado mediante la hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c).

#### *Monoterapia*

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

Tabla 2: Resultados de un ensayo de 52 semanas de duración, controlado con monoterapia activa con dos dosis de dulaglutida en comparación con metformina

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

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

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

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

#### *Tratamiento en combinación con metformina*

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

Tabla 3: Resultados de un estudio de 104 semanas de duración, controlado con placebo y tratamiento activo con dos dosis de dulaglutida comparado con sitagliptina

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

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

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

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

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

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

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

Tabla 4: Resultados de un ensayo de 26 semanas de duración con tratamiento activo con una dosis de dulaglutida en comparación con liraglutida

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

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

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

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

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

#### *Tratamiento en combinación con metformina y sulfonilurea*

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

Tabla 5: Resultados de un ensayo de 78 semanas de duración controlado con tratamiento activo con dos dosis de dulaglutida en comparación con insulina glargina

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

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

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

<sup>+</sup> 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 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 de pacientes que alcanzaron el objetivo de HbA1c de < 7,0% o ≤ 6,5%.

Tabla 6: Resultados de un estudio de 52 semanas de duración controlado con tratamiento activo con dos dosis de dulaglutida en comparación con exenatida

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

<sup>+</sup> 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 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 7: Resultados del estudio de 52 semanas de duración controlado con tratamiento activo con dos dosis de dulaglutida en comparación con insulina glargina

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

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

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

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

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

#### Glucemia en ayunas

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

#### Glucosa posprandial

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

#### Función de las células beta

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

#### Peso corporal

Trulicity 1,5 mg se asoció con una reducción del peso mantenida a lo largo de la duración de los estudios (desde valores basales al punto de evaluación final de -0,35kg a -2,90 kg). Los cambios en el peso corporal con Trulicity 0,75 mg oscilaron desde 0,86 kg a 2,63 kg. Se observó una reducción del peso corporal en

pacientes tratados con dulaglutida independientemente de las náuseas, aunque la reducción fue numéricamente mayor en el grupo con náuseas.

#### *Resultados percibidos por los pacientes*

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

#### *Presión arterial*

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

#### *Evaluación cardiovascular*

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

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con dulaglutida en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 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 (AUC) fueron aproximadamente 114 ng/ml y 14.000 ng<sub>x</sub>h/ml respectivamente tras dosis múltiples subcutáneas de dulaglutida 1,5 mg en pacientes con diabetes tipo 2. Las concentraciones en plasma en el estado estacionario, se alcanzaron entre las 2 y las 4 semanas de administración de dulaglutida (1,5 mg) una vez a la semana. La exposición tras una administración subcutánea de dulaglutida (1,5 mg) a dosis única en el abdomen, muslo o parte superior del brazo es comparable. La biodisponibilidad media absoluta de dulaglutida tras una administración a dosis única de 1,5 mg y 0,75 mg fue 47% y 65% respectivamente.

#### Distribución

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

#### Biotransformación

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

#### Eliminación

El aclaramiento aparente medio de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en el estado estacionario fue 0,073 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 (> 65 años)*

La edad no afectó de forma clínicamente relevante a las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de dulaglutida.

### *Sexo y raza*

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

### *Peso corporal o índice de masa corporal*

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

### *Pacientes con insuficiencia renal*

La farmacocinética de dulaglutida fue evaluada en un estudio farmacológico clínico y en general fue similar entre los sujetos sanos y los pacientes con insuficiencia renal de leve a grave (CrCl <30 ml/min), incluyendo insuficiencia renal en fase terminal (que requiere diálisis). En los ensayos clínicos, el perfil de seguridad de dulaglutida en pacientes con insuficiencia renal moderada fue similar al global de la población diabetes mellitus tipo 2. Estos estudios no incluyeron pacientes con trastorno renal grave o en fase terminal de la enfermedad.

### *Pacientes con 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 la 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.

## **5.3 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Citrato de sodio  
Ácido cítrico anhidro  
Manitol  
Polisorbato 80  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Periodo de validez**

2 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).  
No congelar.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Conservación hasta su empleo: Trulicity puede conservarse sin refrigeración hasta 14 días a temperatura por debajo de 30°C.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Jeringa de vidrio (tipo I) insertada en una pluma desechable.  
Cada pluma precargada contiene 0,5 ml de solución.  
Envases de 2 y 4 plumas precargadas y envase múltiple de 12 plumas precargadas (3 envases de 4). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de 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

La pluma precargada es para un solo uso.  
Las instrucciones para usar la pluma están incluidas en el prospecto 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.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/956/006  
EU/1/14/956/007  
EU/1/14/956/008

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trulicity 0,75 mg solución inyectable en jeringa precargada

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 0,75 mg de dulaglutida\* en 0,5 ml de solución.

\*Se obtiene por tecnología de ADN recombinante en células ováricas de hámster chino (*Chinese Hamster Ovary, CHO de sus siglas en inglés*)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección).

Solución incolora, transparente.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

#### *Monoterapia*

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

#### *En combinación*

En combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina, cuando éstos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado (ver sección 5.1 para datos disponibles acerca de las diferentes combinaciones).

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

#### *Monoterapia*

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

#### *En combinación*

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

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

Cuando Trulicity se añade a una terapia previa con metformina y/o pioglitazona, se puede mantener la dosis actual de metformina y/o pioglitazona. Cuando se añade a una terapia previa con sulfonilurea o insulina

prandial, se puede considerar dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver secciones 4.4 y 4.8).

El uso de Trulicity no requiere un autocontrol de los niveles de glucosa en sangre. Este autocontrol puede ser necesario para ajustar la dosis de sulfonilurea o de insulina prandial.

#### *Pacientes de edad avanzada (> 65 años)*

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad (ver sección 5.2). Sin embargo, la experiencia clínica en pacientes  $\geq 75$  años es muy limitada (ver sección 5.1) y por ello en estos pacientes 0,75 mg una vez a la semana se puede considerar como dosis inicial.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave (índice de filtrado glomerular, *Glomerular Filtration Rate*, eGFR) [según la fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI*]  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o en casos de insuficiencia renal en fase terminal es muy limitada, por ello no se recomienda Trulicity en esta población (ver sección 5.2).

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

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

#### *Población pediátrica*

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

#### Forma de administración

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

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

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

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

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

No se debe utilizar dulaglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

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

### 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 4.8).

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 4.8).

### Hipoglucemia

Los pacientes a los que se les administra dulaglutida en combinación con sulfonilurea o insulina pueden presentar un riesgo mayor de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede ser menor reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina (ver secciones 4.2 y 4.8).

### Poblaciones no estudiadas

La experiencia en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva es limitada.

### Contenido en sodio

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

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

### Paracetamol

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<sub>(0-12)</sub>,  $C_{max}$  ni  $t_{max}$  de paracetamol. No es necesario ajustar la dosis de paracetamol cuando se administra con dulaglutida.

### Atorvastatina

La  $C_{max}$  y AUC<sub>(0-∞)</sub> de atorvastatina y su metabolito mayor *o*-hidroxiorvastatina descendió hasta un 70% y 21% respectivamente cuando se administró dulaglutida junto con atorvastatina.

La media de  $t_{1/2}$  de atorvastatina y *o*-hidroxiorvastatina 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 $\tau$ ) 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, la 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*,  $INR_{max}$ ). El tiempo de respuesta de la razón normalizada internacional ( $tINR_{max}$ ) se retrasó 6 horas, lo cual es consistente con el retraso que se produjo en el  $t_{max}$  de los enantiómeros S- y R- de warfarina de aproximadamente 4 y 6 horas respectivamente. Estos cambios no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de la dosis de warfarina cuando se administra con dulaglutida.

### Anticonceptivos orales

Dulaglutida administrada junto a un anticonceptivo oral (norgestimato 0,18 mg/etinilestradiol 0,025 mg) no tuvo efecto sobre la exposición general a norelgestromina y etinilestradiol. Se observaron reducciones estadísticamente significativas en  $C_{max}$  del 26% y 13% y retrasos en el  $t_{max}$  de 2 y 0,30 horas para norelgestromina y etinilestradiol respectivamente. Estas observaciones no 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  $AUC_{\tau}$  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.

### 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 5.1). Este incremento en la exposición puede aumentar los efectos de dulaglutida sobre los niveles de glucosa en sangre.

## **4.6 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 5.3). 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 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Trulicity sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es nula o insignificante. Cuando se usa Trulicity en combinación con sulfonilureas o insulina prandial, se debe advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conduzcan o utilicen máquinas (ver sección 4.4).

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos fase II y III llevados a cabo, 4.006 pacientes estuvieron expuestos a dulaglutida sola o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron trastornos gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. En general, estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada y de naturaleza transitoria.

### Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas basándose en la evaluación durante la duración completa de los estudios clínicos en fase II y fase III y se listan en la Tabla 1 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:  $< 1/10.000$ ; frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de incidencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia.

Tabla 1: Frecuencia de reacciones adversas con dulaglutida

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Hipoglucemia* (cuando se usa en combinación con insulina prandial, metformina <sup>†</sup> o metformina más glimepirida)	Hipoglucemia* (cuando se usa en monoterapia o en combinación con metformina más pioglitazona)		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas, diarrea, vómitos <sup>†</sup> , dolor abdominal <sup>†</sup>	Disminución del apetito, dispepsia, estreñimiento, flatulencia, distensión abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, eructos		Pancreatitis aguda
<b>Trastornos generales y</b>		Fatiga	Reacciones en el lugar de la	

<b>alteraciones en el lugar de administración</b>			inyección	
<b>Exploraciones complementarias</b>		Taquicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de primer grado (BAV)		

\* Hipoglucemia sintomática documentada y 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.

La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en combinación con una sulfonilurea (más 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.

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

#### *Reacciones adversas gastrointestinales*

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

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

#### *Pancreatitis aguda*

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

#### *Enzimas pancreáticas*

Dulaglutida se asocia con incrementos medios desde valores iniciales en enzimas pancreáticas (lipasa y/o amilasa pancreática) de 11% a 21% (ver sección 4.4). 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  $\geq$  15 lpm desde valores basales.

### *Bloqueo AV de grado uno/prolongación del intervalo PR*

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

### *Inmunogenicidad*

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

### *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. Ninguno de los pacientes con hipersensibilidad sistémica desarrolló anticuerpos antidulaglutida.

### *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 a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

## **4.9 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.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: {no se ha asignado aún}, código ATC: {no se ha asignado aún}

#### 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 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 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 Fc $\gamma$  y reducir su potencial inmunogénico.

Dulaglutida posee distintas acciones antihiper glucemiantes 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  $\beta$  y mejorar la función de la célula  $\beta$  en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 en comparación con placebo.

Dulaglutida presenta un perfil farmacodinámico adecuado para una administración semanal, consistente con el perfil farmacocinético (ver sección 5.2).

### Eficacia clínica y seguridad

#### *Control glucémico*

La seguridad y eficacia de dulaglutida fueron evaluadas en seis ensayos clínicos fase III aleatorizados, controlados, en 5.171 pacientes con diabetes tipo 2. De estos, 958 eran  $\geq 65$  años de los cuales 93 eran  $\geq 75$  años. Estos estudios incluyeron 3.136 pacientes tratados con dulaglutida, de los cuales 1.719 fueron tratados con Trulicity 1,5 mg semanal y 1.417 fueron tratados con Trulicity 0,75 mg semanal. En todos los estudios, dulaglutida mostró mejoras clínicamente significativas en el control glucémico evaluado mediante la hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c).

#### *Monoterapia*

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

Tabla 2: Resultados de un ensayo de 52 semanas de duración, controlado con monoterapia activa con dos dosis de dulaglutida en comparación con metformina

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

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

<sup>#</sup> p < 0,05, <sup>##</sup> p < 0,001 grupo de tratamiento con dulaglutida comparado con el de metformina.

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

#### *Tratamiento en combinación con metformina*

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

Tabla 3: Resultados de un estudio de 104 semanas de duración, controlado con placebo y tratamiento activo con dos dosis de dulaglutida comparado con sitagliptina

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

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

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

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

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

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

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

Tabla 4: Resultados de un ensayo de 26 semanas de duración con tratamiento activo con una dosis de dulaglutida en comparación con liraglutida

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

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

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

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

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

#### *Tratamiento en combinación con metformina y sulfonilurea*

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



Tabla 5: Resultados de un ensayo de 78 semanas de duración controlado con tratamiento activo con dos dosis de dulaglutida en comparación con insulina glargina

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

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

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

<sup>+</sup> 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 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 de pacientes que alcanzaron el objetivo de HbA1c de < 7,0% o ≤ 6,5%.

Tabla 6: Resultados de un estudio de 52 semanas de duración controlado con tratamiento activo con dos dosis de dulaglutida en comparación con exenatida

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

<sup>+</sup> 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 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 7: Resultados del estudio de 52 semanas de duración controlado con tratamiento activo con dos dosis de dulaglutida en comparación con insulina glargina

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

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

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

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

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

#### Glucemia en ayunas

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

#### Glucosa posprandial

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

#### Función de las células beta

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

#### Peso corporal

Trulicity 1,5 mg se asoció con una reducción del peso mantenida a lo largo de la duración de los estudios (desde valores basales al punto de evaluación final de -0,35kg a -2,90 kg). Los cambios en el peso corporal con Trulicity 0,75 mg oscilaron desde 0,86 kg a 2,63 kg. Se observó una reducción del peso corporal en

pacientes tratados con dulaglutida independientemente de las náuseas, aunque la reducción fue numéricamente mayor en el grupo con náuseas.

#### *Resultados percibidos por los pacientes*

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

#### *Presión arterial*

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

#### *Evaluación cardiovascular*

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

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con dulaglutida en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 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 (AUC) fueron aproximadamente 114 ng/ml y 14.000 ng<sub>x</sub>h/ml respectivamente tras dosis múltiples subcutáneas de dulaglutida 1,5 mg en pacientes con diabetes tipo 2. Las concentraciones en plasma en el estado estacionario, se alcanzaron entre las 2 y las 4 semanas de administración de dulaglutida (1,5 mg) una vez a la semana. La exposición tras una administración subcutánea de dulaglutida (1,5 mg) a dosis única en el abdomen, muslo o parte superior del brazo es comparable. La biodisponibilidad media absoluta de dulaglutida tras una administración a dosis única de 1,5 mg y 0,75 mg fue 47% y 65% respectivamente.

### Distribución

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

### Biotransformación

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

### Eliminación

El aclaramiento aparente medio de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en el estado estacionario fue 0,073 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 (> 65 años)*

La edad no afectó de forma clínicamente relevante a las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de dulaglutida.

### *Sexo y raza*

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

### *Peso corporal o índice de masa corporal*

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

### *Pacientes con insuficiencia renal*

La farmacocinética de dulaglutida fue evaluada en un estudio farmacológico clínico y en general fue similar entre los sujetos sanos y los pacientes con insuficiencia renal de leve a grave (CrCl <30 ml/min), incluyendo insuficiencia renal en fase terminal (que requiere diálisis). En los ensayos clínicos, el perfil de seguridad de dulaglutida en pacientes con insuficiencia renal moderada fue similar al global de la población diabetes mellitus tipo 2. Estos estudios no incluyeron pacientes con trastorno renal grave o en fase terminal de la enfermedad.

### *Pacientes con 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 la 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.

## **5.3 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Citrato de sodio  
Ácido cítrico anhidro  
Manitol  
Polisorbato 80  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Periodo de validez**

2 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).  
No congelar.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Conservación hasta su empleo: Trulicity puede conservarse sin refrigeración hasta 14 días a temperatura por debajo de 30°C.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Jeringa de vidrio (tipo I).  
Cada jeringa precargada contiene 0,5 ml de solución.  
Envases de 4 jeringas precargadas y envase múltiple de 12 jeringas precargadas (3 envases de 4). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de 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

La jeringa precargada es para un solo uso.  
Las instrucciones para usar la jeringa, están incluidas en el prospecto 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.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/956/004  
EU/1/14/956/005

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trulicity 1,5 mg solución inyectable en jeringa precargada

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 1,5 mg de dulaglutida\* en 0,5 ml de solución.

\*Se obtiene por tecnología de ADN recombinante en células ováricas de hámster chino (*Chinese Hamster Ovary, CHO de sus siglas en inglés*)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección).

Solución incolora, transparente.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

#### *Monoterapia*

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

#### *En combinación*

En combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina, cuando éstos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado (ver sección 5.1 para datos disponibles acerca de las diferentes combinaciones).

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

#### *Monoterapia*

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

#### *En combinación*

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

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

Cuando Trulicity se añade a una terapia previa con metformina y/o pioglitazona, se puede mantener la dosis actual de metformina y/o pioglitazona. Cuando se añade a una terapia previa con sulfonilurea o insulina



prandial, se puede considerar dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver secciones 4.4 y 4.8).

El uso de Trulicity no requiere un autocontrol de los niveles de glucosa en sangre. Este autocontrol puede ser necesario para ajustar la dosis de sulfonilurea o de insulina prandial.

#### *Pacientes de edad avanzada (> 65 años)*

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad (ver sección 5.2). Sin embargo, la experiencia clínica en pacientes  $\geq 75$  años es muy limitada (ver sección 5.1) y por ello en estos pacientes 0,75 mg una vez a la semana se puede considerar como dosis inicial.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave (índice de filtrado glomerular, *Glomerular Filtration Rate*, eGFR) [según la fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI*]  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o en casos de insuficiencia renal en fase terminal es muy limitada, por ello no se recomienda Trulicity en esta población (ver sección 5.2).

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

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

#### *Población pediátrica*

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

#### Forma de administración

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

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

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

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

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

No se debe utilizar dulaglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

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

### 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 4.8).

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 4.8).

### Hipoglucemia

Los pacientes a los que se les administra dulaglutida en combinación con sulfonilurea o insulina pueden presentar un riesgo mayor de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede ser menor reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina (ver secciones 4.2 y 4.8).

### Poblaciones no estudiadas

La experiencia en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva es limitada.

### Contenido en sodio

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

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

### Paracetamol

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<sub>(0-12)</sub>,  $C_{max}$  ni  $t_{max}$  de paracetamol. No es necesario ajustar la dosis de paracetamol cuando se administra con dulaglutida.

### Atorvastatina

La  $C_{max}$  y AUC<sub>(0-∞)</sub> 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 $\tau$ ) 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, la 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*,  $INR_{max}$ ). El tiempo de respuesta de la razón normalizada internacional ( $tINR_{max}$ ) se retrasó 6 horas, lo cual es consistente con el retraso que se produjo en el  $t_{max}$  de los enantiómeros S- y R- de warfarina de aproximadamente 4 y 6 horas respectivamente. Estos cambios no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de la dosis de warfarina cuando se administra con dulaglutida.

### Anticonceptivos orales

Dulaglutida administrada junto a un anticonceptivo oral (norgestimato 0,18 mg/etinilestradiol 0,025 mg) no tuvo efecto sobre la exposición general a norelgestromina y etinilestradiol. Se observaron reducciones estadísticamente significativas en  $C_{max}$  del 26% y 13% y retrasos en el  $t_{max}$  de 2 y 0,30 horas para norelgestromina y etinilestradiol respectivamente. Estas observaciones no 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  $AUC_{\tau}$  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.

### 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 5.1). Este incremento en la exposición puede aumentar los efectos de dulaglutida sobre los niveles de glucosa en sangre.

## **4.6 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 5.3). 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 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Trulicity sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es nula o insignificante. Cuando se usa Trulicity en combinación con sulfonilureas o insulina prandial, se debe advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conduzcan o utilicen máquinas (ver sección 4.4).

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos fase II y III llevados a cabo, 4.006 pacientes estuvieron expuestos a dulaglutida sola o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron trastornos gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. En general, estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada y de naturaleza transitoria.

### Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas basándose en la evaluación durante la duración completa de los estudios clínicos en fase II y fase III y se listan en la Tabla 1 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:  $< 1/10.000$ ; frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de incidencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia.

Tabla 1: Frecuencia de reacciones adversas con dulaglutida

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Hipoglucemia* (cuando se usa en combinación con insulina prandial, metformina <sup>†</sup> o metformina más glimepirida)	Hipoglucemia* (cuando se usa en monoterapia o en combinación con metformina más pioglitazona)		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas, diarrea, vómitos <sup>†</sup> , dolor abdominal <sup>†</sup>	Disminución del apetito, dispepsia, estreñimiento, flatulencia, distensión abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, eructos		Pancreatitis aguda
<b>Trastornos generales y</b>		Fatiga	Reacciones en el lugar de la	

<b>alteraciones en el lugar de administración</b>			inyección	
<b>Exploraciones complementarias</b>		Taquicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de primer grado (BAV)		

\* Hipoglucemia sintomática documentada y 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.

La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en combinación con una sulfonilurea (más 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.

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

#### *Reacciones adversas gastrointestinales*

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

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

#### *Pancreatitis aguda*

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

#### *Enzimas pancreáticas*

Dulaglutida se asocia con incrementos medios desde valores iniciales en enzimas pancreáticas (lipasa y/o amilasa pancreática) de 11% a 21% (ver sección 4.4). 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  $\geq$  15 lpm desde valores basales.

### *Bloqueo AV de grado uno/prolongación del intervalo PR*

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

### *Inmunogenicidad*

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

### *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. Ninguno de los pacientes con hipersensibilidad sistémica desarrolló anticuerpos antidulaglutida.

### *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 a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

## **4.9 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.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: {no se ha asignado aún}, código ATC: {no se ha asignado aún}

#### 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 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 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 Fc $\gamma$  y reducir su potencial inmunogénico.

Dulaglutida posee distintas acciones antihiper glucemiantes 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  $\beta$  y mejorar la función de la célula  $\beta$  en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 en comparación con placebo.

Dulaglutida presenta un perfil farmacodinámico adecuado para una administración semanal, consistente con el perfil farmacocinético (ver sección 5.2).

### Eficacia clínica y seguridad

#### *Control glucémico*

La seguridad y eficacia de dulaglutida fueron evaluadas en seis ensayos clínicos fase III aleatorizados, controlados, en 5.171 pacientes con diabetes tipo 2. De estos, 958 eran  $\geq 65$  años de los cuales 93 eran  $\geq 75$  años. Estos estudios incluyeron 3.136 pacientes tratados con dulaglutida, de los cuales 1.719 fueron tratados con Trulicity 1,5 mg semanal y 1.417 fueron tratados con Trulicity 0,75 mg semanal. En todos los estudios, dulaglutida mostró mejoras clínicamente significativas en el control glucémico evaluado mediante la hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c).

#### *Monoterapia*

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

Tabla 2: Resultados de un ensayo de 52 semanas de duración, controlado con monoterapia activa con dos dosis de dulaglutida en comparación con metformina

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

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

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

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

#### *Tratamiento en combinación con metformina*

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



Tabla 3: Resultados de un estudio de 104 semanas de duración, controlado con placebo y tratamiento activo con dos dosis de dulaglutida comparado con sitagliptina

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

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

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

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

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

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

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

Tabla 4: Resultados de un ensayo de 26 semanas de duración con tratamiento activo con una dosis de dulaglutida en comparación con liraglutida

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

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

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

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

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

#### *Tratamiento en combinación con metformina y sulfonilurea*

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

Tabla 5: Resultados de un ensayo de 78 semanas de duración controlado con tratamiento activo con dos dosis de dulaglutida en comparación con insulina glargina

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

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

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

<sup>+</sup> 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 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 de pacientes que alcanzaron el objetivo de HbA1c de < 7,0% o ≤ 6,5%.

Tabla 6: Resultados de un estudio de 52 semanas de duración controlado con tratamiento activo con dos dosis de dulaglutida en comparación con exenatida

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

<sup>+</sup> 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 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 7: Resultados del estudio de 52 semanas de duración controlado con tratamiento activo con dos dosis de dulaglutida en comparación con insulina glargina

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

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

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

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

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

#### Glucemia en ayunas

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

#### Glucosa posprandial

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

#### Función de las células beta

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

#### Peso corporal

Trulicity 1,5 mg se asoció con una reducción del peso mantenida a lo largo de la duración de los estudios (desde valores basales al punto de evaluación final de -0,35kg a -2,90 kg). Los cambios en el peso corporal con Trulicity 0,75 mg oscilaron desde 0,86 kg a 2,63 kg. Se observó una reducción del peso corporal en

pacientes tratados con dulaglutida independientemente de las náuseas, aunque la reducción fue numéricamente mayor en el grupo con náuseas.

#### *Resultados percibidos por los pacientes*

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

#### *Presión arterial*

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

#### *Evaluación cardiovascular*

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

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con dulaglutida en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 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 (AUC) fueron aproximadamente 114 ng/ml y 14.000 ng<sub>x</sub>h/ml respectivamente tras dosis múltiples subcutáneas de dulaglutida 1,5 mg en pacientes con diabetes tipo 2. Las concentraciones en plasma en el estado estacionario, se alcanzaron entre las 2 y las 4 semanas de administración de dulaglutida (1,5 mg) una vez a la semana. La exposición tras una administración subcutánea de dulaglutida (1,5 mg) a dosis única en el abdomen, muslo o parte superior del brazo es comparable. La biodisponibilidad media absoluta de dulaglutida tras una administración a dosis única de 1,5 mg y 0,75 mg fue 47% y 65% respectivamente.

### Distribución

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

### Biotransformación

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

### Eliminación

El aclaramiento aparente medio de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en el estado estacionario fue 0,073 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 (> 65 años)*

La edad no afectó de forma clínicamente relevante a las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de dulaglutida.

### *Sexo y raza*

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

### *Peso corporal o índice de masa corporal*

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

### *Pacientes con insuficiencia renal*

La farmacocinética de dulaglutida fue evaluada en un estudio farmacológico clínico y en general fue similar entre los sujetos sanos y los pacientes con insuficiencia renal de leve a grave (CrCl <30 ml/min), incluyendo insuficiencia renal en fase terminal (que requiere diálisis). En los ensayos clínicos, el perfil de seguridad de dulaglutida en pacientes con insuficiencia renal moderada fue similar al global de la población diabetes mellitus tipo 2. Estos estudios no incluyeron pacientes con trastorno renal grave o en fase terminal de la enfermedad.

### *Pacientes con 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 la 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.

## **5.3 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Citrato de sodio  
Ácido cítrico anhidro  
Manitol  
Polisorbato 80  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Periodo de validez**

2 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).  
No congelar.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Conservación hasta su empleo: Trulicity puede conservarse sin refrigeración hasta 14 días a temperatura por debajo de 30°C.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Jeringa de vidrio (tipo I).  
Cada jeringa precargada contiene 0,5 ml de solución.  
Envases de 4 jeringas precargadas y envase múltiple de 12 jeringas precargadas (3 envases de 4). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de 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

La jeringa precargada es para un solo uso.  
Las instrucciones para usar la jeringa, están incluidas en el prospecto 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.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/956/009  
EU/1/14/956/010



## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico.

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización. Posteriormente, el titular de la autorización de comercialización presentará informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, (párrafo 7), de la Directiva 2001/83/CE y publicados en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**  
**CARTONAJE EXTERIOR- PLUMA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Trulicity 0,75 mg solución inyectable en pluma precargada  
dulaglutida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada pluma precargada contiene 0,75 mg de dulaglutida en 0,5 ml de solución

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: Citrato de sodio, ácido cítrico anhidro, manitol, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable  
2 plumas precargadas con 0,5 ml de solución  
4 plumas precargadas con 0,5 ml de solución

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Para un solo uso.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Una vez a la semana.

Marque el día de la semana que quiere utilizar su medicamento para ayudar a recordarlo.

	Lun	Mar	Mie	Jue	Vie	Sab	Dom
Semana 1							
Semana 2							

	Lun	Mar	Mie	Jue	Vie	Sab	Dom
Semana 1							
Semana 2							
Semana 3							
Semana 4							

Vía subcutánea.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/956/001 2 plumas precargadas

EU/1/14/956/002 4 plumas precargadas

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

TRULICITY 0,75 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**  
**CARTONAJE INTERMEDIO (sin Blue Box) parte de un envase múltiple– PLUMA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Trulicity 0,75 mg solución inyectable en pluma precargada  
 dulaglutida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada pluma precargada contiene 0,75 mg de dulaglutida en 0,5 ml de solución

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: Citrato de sodio, ácido cítrico anhidro, manitol, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable  
 Envase múltiple: 4 plumas precargadas con 0,5 ml de solución. Forman parte de un envase múltiple, no pueden venderse por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Para un solo uso.  
 Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
 Una vez a la semana.

Marque el día de la semana que quiere utilizar su medicamento para ayudar a recordarlo.

	Lun	Mar	Mie	Jue	Vie	Sab	Dom
Semana 1							
Semana 2							

	Lun	Mar	Mie	Jue	Vie	Sab	Dom
Semana 1							
Semana 2							
Semana 3							
Semana 4							

Vía subcutánea.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.



**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/956/003

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

TRULICITY 0,75 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CARTONAJE EXTERIOR (con Blue Box) – envase múltiple – PLUMA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Trulicity 0,75 mg solución inyectable en pluma precargada  
dulaglutida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada pluma precargada contiene 0,75 mg de dulaglutida en 0,5 ml de solución

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: Citrato de sodio, ácido cítrico anhidro, manitol, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable  
Envase múltiple: 12 plumas precargadas (3 envases de 4) con 0,5 ml de solución.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Para un solo uso.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Una vez a la semana.  
Vía subcutánea.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/956/003

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

TRULICITY 0,75 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**  
**CARTONAJE EXTERIOR- PLUMA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Trulicity 1,5 mg solución inyectable en pluma precargada  
dulaglutida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada pluma precargada contiene 1,5 mg de dulaglutida en 0,5 ml de solución

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: Citrato de sodio, ácido cítrico anhidro, manitol, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable  
2 plumas precargadas con 0,5 ml de solución  
4 plumas precargadas con 0,5 ml de solución

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Para un solo uso.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Una vez a la semana.

Marque el día de la semana que quiere usar su medicamento para ayudar a recordarlo.

	Lun	Mar	Mie	Jue	Vie	Sab	Dom
Semana 1							
Semana 2							

	Lun	Mar	Mie	Jue	Vie	Sab	Dom
Semana 1							
Semana 2							
Semana 3							
Semana 4							

Vía subcutánea.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Eli Lilly Nederland B.V.

Grootslag 1-5, 3991 RA Houten

Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/956/006 2 plumas precargadas

EU/1/14/956/007 4 plumas precargadas

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

TRULICITY 1,5 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CARTONAJE INTERMEDIO (sin Blue Box) parte de un envase múltiple– PLUMA PRECARGADA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Trulicity 1,5 mg solución inyectable en pluma precargada  
dulaglutida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada pluma precargada contiene 1,5 mg de dulaglutida en 0,5 ml de solución

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: Citrato de sodio, ácido cítrico anhidro, manitol, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable

Envase múltiple: 4 plumas precargadas con 0,5 ml de solución. Forman parte de un envase múltiple, no pueden venderse por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Una vez a la semana.

Marque el día de la semana que quiere usar su medicamento para ayudar a recordarlo.

	Lun	Mar	Mie	Jue	Vie	Sab	Dom
Semana 1							
Semana 2							

	Lun	Mar	Mie	Jue	Vie	Sab	Dom
Semana 1							
Semana 2							
Semana 3							
Semana 4							

Vía subcutánea.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Eli Lilly Nederland B.V.

Grootslag 1-5, 3991 RA Houten

Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/956/008

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

TRULICITY 1,5 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CARTONAJE EXTERIOR (con Blue Box) envase múltiple– PLUMA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Trulicity 1,5 mg solución inyectable en pluma precargada  
dulaglutida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada pluma precargada contiene 1,5 mg de dulaglutida en 0,5 ml de solución

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: Citrato de sodio, ácido cítrico anhidro, manitol, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable  
Envase múltiple: 12 plumas precargadas (3 envases de 4) con 0,5 ml de solución.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Para un solo uso.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Una vez a la semana.  
Vía subcutánea.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.



No congelar.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/956/008

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

TRULICITY 1,5 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**  
**CARTONAJE EXTERIOR- JERINGA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Trulicity 0,75 mg solución inyectable en jeringa precargada  
dulaglutida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada jeringa precargada contiene 0,75 mg de dulaglutida en 0,5 ml de solución

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: Citrato de sodio, ácido cítrico anhidro, manitol, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable  
4 jeringas precargadas con 0,5 ml de solución

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Para un solo uso.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Una vez a la semana.

Marque el día de la semana que quiere usar su medicamento para ayudar a recordarlo.

	Lun	Mar	Mie	Jue	Vie	Sab	Dom
Semana 1							
Semana 2							
Semana 3							
Semana 4							

Vía subcutánea.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Consulte con su farmacéutico si el aluminio está roto antes de usarlo por primera vez.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/956/004

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

TRULICITY 0,75 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CARTONAJE INTERMEDIO (sin Blue Box) parte de un envase múltiple– JERINGA PRECARGADA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Trulicity 0,75 mg solución inyectable en jeringa precargada  
dulaglutida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada jeringa precargada contiene 0,75 mg de dulaglutida en 0,5 ml de solución

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: Citrato de sodio, ácido cítrico anhidro, manitol, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable

Envase múltiple: 4 jeringas precargadas con 0,5 ml de solución. Forman parte de un envase múltiple, no pueden venderse por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Una vez a la semana.

Marque el día de la semana que quiere usar su medicamento para ayudar a recordarlo.

	Lun	Mar	Mie	Jue	Vie	Sab	Dom
Semana 1							
Semana 2							
Semana 3							
Semana 4							

Vía subcutánea.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Consulte con su farmacéutico si el aluminio está roto antes de usarlo por primera vez.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/956/005

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

TRULICITY 0,75 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CARTONAJE EXTERIOR (con Blue Box) envase múltiple– JERINGA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Trulicity 0,75 mg solución inyectable en jeringa precargada  
dulaglutida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada jeringa precargada contiene 0,75 mg de dulaglutida en 0,5 ml de solución

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: Citrato de sodio, ácido cítrico anhidro, manitol, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable  
Envase múltiple: 12 jeringas precargadas (3 envases de 4) con 0,5 ml de solución.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Para un solo uso.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Una vez a la semana.  
Vía subcutánea.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Consulte con su farmacéutico si el aluminio está roto antes de usarlo por primera vez.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.  
No congelar.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/956/005

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

TRULICITY 0,75 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CARTONAJE EXTERIOR– JERINGA PRECARGADA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Trulicity 1,5 mg solución inyectable en jeringa precargada  
dulaglutida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada jeringa precargada contiene 1,5 mg de dulaglutida en 0,5 ml de solución

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: Citrato de sodio, ácido cítrico anhidro, manitol, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable  
4 jeringas precargadas con 0,5 ml de solución

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Para un solo uso.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Una vez a la semana.

Marque el día de la semana que quiere utilizar su medicamento para ayudar a recordarlo.

	Lun	Mar	Mie	Jue	Vie	Sab	Dom
Semana 1							
Semana 2							
Semana 3							
Semana 4							

Vía subcutánea.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**



Consulte con su farmacéutico si el aluminio está roto antes de usarlo por primera vez.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/956/009

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

TRULICITY 1,5 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CARTONAJE INTERMEDIO (sin Blue Box) parte de un envase múltiple– JERINGA PRECARGADA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Trulicity 1,5 mg solución inyectable en jeringa precargada  
dulaglutida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada jeringa precargada contiene 1,5 mg de dulaglutida en 0,5 ml de solución

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: Citrato de sodio, ácido cítrico anhidro, manitol, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable

Envase múltiple: 4 jeringas precargadas con 0,5 ml de solución. Forman parte de un envase múltiple, no pueden venderse por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Una vez a la semana.

Marque el día de la semana que quiere utilizar su medicamento para ayudar a recordarlo.

	Lun	Mar	Mie	Jue	Vie	Sab	Dom
Semana 1							
Semana 2							
Semana 3							
Semana 4							

Vía subcutánea.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Consulte con su farmacéutico si el aluminio está roto antes de usarlo por primera vez.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/956/010

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

TRULICITY 1,5 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CARTONAJE EXTERIOR (con Blue Box) envase múltiple– JERINGA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Trulicity 1,5 mg solución inyectable en jeringa precargada  
dulaglutida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada jeringa precargada contiene 1,5 mg de dulaglutida en 0,5 ml de solución

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: Citrato de sodio, ácido cítrico anhidro, manitol, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable  
Envase múltiple: 12 jeringas precargadas (3 envases de 4) con 0,5 ml de solución.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Para un solo uso.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Una vez a la semana.  
Vía subcutánea.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Consulte con su farmacéutico si el aluminio está roto antes de usarlo por primera vez.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.  
No congelar.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/956/010

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

TRULICITY 1,5 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DE LA PLUMA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Trulicity 0,75 mg solución inyectable en pluma precargada  
dulaglutida  
Vía subcutánea

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Una vez a la semana

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

0,5 ml

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DE LA PLUMA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Trulicity 1,5 mg solución inyectable en pluma precargada  
dulaglutida  
Vía subcutánea

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Una vez a la semana

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

0,5 ml

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Trulicity 0,75 mg inyectable  
dulaglutida  
SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Una vez a la semana

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

0,5 ml

**6. OTROS**



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Trulicity 1,5 mg inyectable  
dulaglutida  
SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Una vez a la semana

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

0,5 ml

**6. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

### Trulicity 0,75 mg solución inyectable en pluma precargada Trulicity 1,5 mg solución inyectable en pluma precargada dulaglutida

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Trulicity y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Trulicity
3. Cómo usar Trulicity
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Trulicity
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Trulicity y para qué se utiliza**

Trulicity contiene un principio activo llamado dulaglutida y se utiliza para disminuir los niveles de azúcar (glucosa) en sangre en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

La diabetes tipo 2 es una enfermedad por la que su cuerpo no produce suficiente insulina y la insulina que produce no trabaja tan bien como debería. Además, puede que su cuerpo produzca demasiada azúcar. Cuando esto ocurre, el azúcar (glucosa) aumenta en la sangre.

Trulicity se utiliza:

- por sí solo, si su azúcar en sangre no se controla de forma adecuada solamente con la dieta y el ejercicio y no puede tomar metformina (otro medicamento para la diabetes)
- o en combinación con otros medicamentos para la diabetes cuando estos no son suficientes para controlar los niveles de azúcar en su sangre. Estos otros medicamentos pueden ser tomados por boca y/o puede ser una inyección de insulina a la hora de las comidas.

Es muy importante que mantenga los consejos sobre su alimentación y la actividad física que le proporcionen su médico, farmacéutico o enfermero.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Trulicity**

##### **No use Trulicity**

- si es alérgico a dulaglutida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

##### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Trulicity si:

- tiene diabetes tipo 1 (el tipo de diabetes que comienza normalmente cuando eres joven y el cuerpo no produce nada de insulina) porque este medicamento puede no ser adecuado para usted.
- tiene cetoacidosis diabética (una complicación de la diabetes que ocurre cuando su cuerpo no es capaz de descomponer la glucosa porque no hay suficiente insulina). Estos signos incluyen una pérdida rápida de peso, náuseas o vómitos, su respiración tiene un olor dulce, tiene un gusto metálico o dulce en la boca o el olor de su orina o su sudor es diferente.
- usted tiene problemas graves con la digestión de la comida o la comida permanece en su estómago más tiempo de lo normal (incluyendo gastroparesia).
- alguna vez ha tenido pancreatitis (inflamación del páncreas) lo cual puede provocar dolor intenso en el estómago y la espalda que no desaparece.
- está tomando una sulfonilurea o insulina para la diabetes, ya que puede ocurrir una bajada de azúcar en sangre (hipoglucemia). Su médico puede tener que cambiar la dosis de estos medicamentos para reducir este riesgo.

### **Niños y adolescentes.**

Trulicity no está recomendado para niños y adolescentes menores de 18 años porque no se ha estudiado en estos pacientes.

### **Uso de Trulicity con otros medicamentos**

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Especialmente informe a su médico:

- si está utilizando otros medicamentos que disminuyen la cantidad de azúcar en sangre, tales como insulina o algún medicamento que contenga sulfonilurea. Su médico puede querer reducir la dosis de estos medicamentos para prevenir una bajada de azúcar en sangre (hipoglucemia). Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero si no está seguro de lo que contienen sus otros medicamentos.

### **Embarazo y lactancia**

Se desconoce si dulaglutida puede dañar al feto. Mujeres que tengan la posibilidad de quedarse embarazadas, deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con dulaglutida. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico debido a que Trulicity no se debe utilizar durante el embarazo. Consulte a su médico sobre el mejor método para controlar su azúcar en sangre mientras esté embarazada.

Si tiene intención de dar el pecho o está actualmente dándolo, consulte con su médico antes de tomar este medicamento. No use Trulicity durante la lactancia. Se desconoce si dulaglutida pasa a la leche materna.

### **Conducción y uso de máquinas**

Si usa Trulicity con sulfonilurea o insulina, puede tener una bajada de azúcar en sangre (hipoglucemia), lo cual puede reducir su capacidad de concentración. Por favor, recuerde esto en todas las situaciones en las que pueda poner en riesgo a usted mismo o a los demás (p.ej. conducción de un coche o utilización de máquinas).

## **3. Cómo usar Trulicity**

Siga siempre exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cuando se utiliza solo, la dosis recomendada es 0,75 mg una vez a la semana. Cuando se utiliza con otros medicamentos para la diabetes, la dosis recomendada es 1,5 mg una vez a la semana. En ciertas situaciones como por ejemplo si usted tiene 75 años o más, su médico puede recomendarle que empiece por una dosis de 0,75 mg una vez a la semana.

Cada pluma contiene una dosis semanal de Trulicity (0,75 mg o 1,5 mg). Cada pluma proporciona solo una dosis.

Se puede administrar Trulicity a cualquier hora del día con o sin alimentos. Debe utilizarlo el mismo día cada semana si puede. Para ayudar a recordarlo, puede anotar el día de la semana cuando se inyecte su primera dosis en la caja de Trulicity o en un calendario.

Trulicity se inyecta bajo la piel (inyección subcutánea) de la zona del estómago (abdomen) o en la parte superior de la pierna (muslo). Si otra persona le administra la inyección, lo puede hacer en la parte superior del brazo.

Si usted quiere, puede inyectarse en la misma zona de su cuerpo cada semana. Pero en este caso, asegúrese de elegir dentro de la misma zona diferentes sitios de inyección.

Es importante que controle sus niveles de azúcar en sangre como le haya indicado su médico, farmacéutico o enfermero si usted está tomando Trulicity junto con una sulfonilurea o una insulina a la hora de las comidas.

Antes de usar Trulicity, lea cuidadosamente las “Instrucciones de Uso” para la pluma.

### **Si usa más Trulicity del que debe**

Si usa más Trulicity del que debe, consulte a su médico inmediatamente. Demasiado Trulicity puede hacer que la cantidad de azúcar en su sangre baje demasiado (hipoglucemia) y también puede hacer que tenga náuseas o vómitos.

### **Si olvidó usar Trulicity**

Si olvida inyectarse una dosis y faltan **3 días** o más para la siguiente dosis programada, inyéctese su dosis tan pronto como sea posible. Inyéctese su siguiente dosis el día previsto.

Si faltan **menos de 3 días** para su siguiente dosis, sátese la dosis olvidada e inyecte la siguiente dosis el día programado.

No se inyecte una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

El día de la semana en el que se inyecta Trulicity se puede cambiar si es necesario, siempre que se haga 3 días o más después de la última dosis de Trulicity.

### **Si interrumpe el tratamiento con Trulicity**

No interrumpa el uso de Trulicity sin consultar con su médico. Si usted interrumpe el tratamiento con Trulicity, los niveles de azúcar en su sangre pueden aumentar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes con dulaglutida que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas que utilizan este medicamento son:

- Náuseas
- Vómitos
- Diarrea
- Dolor abdominal (dolor de estómago)

Estos efectos adversos normalmente no son graves. Son más frecuentes cuando se empieza a usar dulaglutida pero disminuyen con el tiempo en la mayoría de los pacientes.

La hipoglucemia (nivel de azúcar bajo en sangre) es muy frecuente cuando se usa dulaglutida junto con otros medicamentos que contienen metformina, una sulfonilurea y/o insulina. Si está tomando una sulfonilurea o insulina a la hora de las comidas, puede que necesite que le reduzcan la dosis mientras usa dulaglutida.

La hipoglucemia es frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas que utilizan este medicamento) cuando dulaglutida es usado sola o con metformina y pioglitazona juntas.

Los síntomas de tener el azúcar bajo en sangre pueden incluir dolor de cabeza, somnolencia, debilidad, mareos, sensación de hambre, confusión, irritabilidad, pulso acelerado y sudoración. Su médico debe indicarle como puede tratar los niveles bajos de azúcar en sangre.

Otros efectos adversos frecuentes:

- Tener menos hambre (disminución del apetito)
- Indigestión
- Estreñimiento
- Gases (flatulencia)
- Hinchazón de estómago
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico- enfermedad causada por la acidez del estómago que sube hacia el tubo que conecta el estómago con la boca.
- Eructos
- Cansancio
- Aumento de las pulsaciones del corazón
- Enlentecimiento de las corrientes eléctricas del corazón

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas que usan este medicamento):

- Reacciones en el lugar de la inyección (p.ej. erupción o enrojecimiento)

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas que usan este medicamento):

- Inflamación del páncreas (pancreatitis aguda)

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Trulicity**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta de la pluma y en el cartón después de CAD.

La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (2°C a 8°C). No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Trulicity puede estar fuera de la nevera hasta 14 días a una temperatura por debajo de 30°C.

No utilice este medicamento si observa que la pluma está deteriorada o el medicamento está turbio, tiene color o tiene partículas.

**No utilice este medicamento si observa que la jeringa está deteriorada o el medicamento está turbio, tiene color o tiene partículas.**

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Trulicity

- El principio activo es dulaglutida.  
*Trulicity 0,75 mg:* Cada pluma precargada contiene 0,75 mg de dulaglutida en 0,5 ml de solución.  
*Trulicity 1,5 mg:* Cada pluma precargada contiene 1,5 mg de dulaglutida en 0,5 ml de solución.
- Los demás componentes son citrato de sodio, citrato ácido anhidro, manitol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Trulicity es una solución inyectable (inyección) incolora, transparente en una pluma precargada.

Cada pluma precargada contiene 0,5 ml de solución.

La pluma precarga es para un solo uso.

Los tamaños de envases son 2, 4 o envase múltiple de 12 plumas precargadas (3 envases de 4). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización

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

### Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

#### Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė

Tel. +370 (5) 2649600

#### България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България

тел. + 359 2 491 41 40

#### Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

#### Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.

Tel: + 420 234 664 111

#### Magyarország

Lilly Hungária Kft.

Tel: + 36 1 328 5100

#### Danmark

Eli Lilly Danmark A/S

Tlf: +45 45 26 60 00

#### Malta

Charles de Giorgio Ltd.

Tel: + 356 25600 500

#### Deutschland

Lilly Deutschland GmbH

Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

#### Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.

Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

#### Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal

Tel: +372 6 817 280

#### Norge

Eli Lilly Norge A.S.

Tlf: + 47 22 88 18 00

#### Ελλάδα

#### Österreich

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34-91 663 50 00

**France**

Lilly France SAS  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 2350 999

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39- 055 42571

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

Eli Lilly Ges.m.b.H.  
Tel: + 43-(0) 1 711 780

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 440 33 00

**Portugal**

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351-21-4126600

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 580 00 10

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46-(0) 8 7378800

**United Kingdom**

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: + 44-(0) 1256 315000

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->



## Prospecto: información para el paciente

### Trulicity 0,75 mg solución inyectable en jeringa precargada Trulicity 1,5 mg solución inyectable en jeringa precargada dulaglutida

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Trulicity y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Trulicity
3. Cómo usar Trulicity
4. Posibles efectos adversos
6. Conservación de Trulicity
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Trulicity y para qué se utiliza**

Trulicity contiene un principio activo llamado dulaglutida y se utiliza para disminuir los niveles de azúcar (glucosa) en sangre en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

La diabetes tipo 2 es una enfermedad por la que su cuerpo no produce suficiente insulina y la insulina que produce no trabaja tan bien como debería. Además, puede que su cuerpo produzca demasiada azúcar. Cuando esto ocurre, el azúcar (glucosa) aumenta en la sangre.

Trulicity se utiliza:

- por sí solo, si su azúcar en sangre no se controla de forma adecuada solamente con la dieta y el ejercicio y no puede tomar metformina (otro medicamento para la diabetes)
- o en combinación con otros medicamentos para la diabetes cuando estos no son suficientes para controlar los niveles de azúcar en su sangre. Estos otros medicamentos pueden ser tomados por boca y/o puede ser una inyección de insulina a la hora de las comidas.

Es muy importante que mantenga los consejos sobre su alimentación y la actividad física que le proporcionen su médico, farmacéutico o enfermero.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Trulicity**

##### **No use Trulicity**

- si es alérgico a dulaglutida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

##### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Trulicity si:

- tiene diabetes tipo 1 (el tipo de diabetes que comienza normalmente cuando eres joven y el cuerpo no produce nada de insulina) porque este medicamento puede no ser adecuado para usted.
- tiene cetoacidosis diabética (una complicación de la diabetes que ocurre cuando su cuerpo no es capaz de descomponer la glucosa porque no hay suficiente insulina). Estos signos incluyen una pérdida rápida de peso, náuseas o vómitos, su respiración tiene un olor dulce, tiene un gusto metálico o dulce en la boca o el olor de su orina o su sudor es diferente.
- usted tiene problemas graves con la digestión de la comida o la comida permanece en su estómago más tiempo de lo normal (incluyendo gastroparesia).
- alguna vez ha tenido pancreatitis (inflamación del páncreas) lo cual puede provocar dolor intenso en el estómago y la espalda que no desaparece.
- está tomando una sulfonilurea o insulina para la diabetes, ya que puede ocurrir una bajada de azúcar en sangre (hipoglucemia). Su médico puede tener que cambiar la dosis de estos medicamentos para reducir este riesgo.

### **Niños y adolescentes.**

Trulicity no está recomendado para niños y adolescentes menores de 18 años porque no se ha estudiado en estos pacientes.

### **Uso de Trulicity con otros medicamentos**

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Especialmente informe a su médico:

- si está utilizando otros medicamentos que disminuyen la cantidad de azúcar en sangre, tales como insulina o algún medicamento que contenga sulfonilurea. Su médico puede querer reducir la dosis de estos medicamentos para prevenir una bajada de azúcar en sangre (hipoglucemia). Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero si no está seguro de lo que contienen sus otros medicamentos.

### **Embarazo y lactancia**

Se desconoce si dulaglutida puede dañar al feto. Mujeres que tengan la posibilidad de quedarse embarazadas, deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con dulaglutida. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico debido a que Trulicity no se debe utilizar durante el embarazo. Consulte a su médico sobre el mejor método para controlar su azúcar en sangre mientras esté embarazada.

Si tiene intención de dar el pecho o está actualmente dándolo, consulte con su médico antes de tomar este medicamento. No use Trulicity durante la lactancia. Se desconoce si dulaglutida pasa a la leche materna.

### **Conducción y uso de máquinas**

Si usa Trulicity con sulfonilurea o insulina, puede tener una bajada de azúcar en sangre (hipoglucemia), lo cual puede reducir su capacidad de concentración. Por favor, recuerde esto en todas las situaciones en las que pueda poner en riesgo a usted mismo o a los demás (p.ej. conducción de un coche o utilización de máquinas).

## **3. Cómo usar Trulicity**

Siga siempre exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cuando se utiliza solo, la dosis recomendada es 0,75 mg una vez a la semana. Cuando se utiliza con otros medicamentos para la diabetes, la dosis recomendada es 1,5 mg una vez a la semana. En ciertas situaciones como por ejemplo si usted tiene 75 años o más, su médico puede recomendarle que empiece por una dosis de 0,75 mg una vez a la semana.

Cada jeringa contiene una dosis semanal de Trulicity (0,75 mg o 1,5 mg). Cada jeringa proporciona solo una dosis

Se puede administrar Trulicity a cualquier hora del día con o sin alimentos. Debe utilizarlo el mismo día cada semana si puede. Para ayudar a recordarlo, puede anotar el día de la semana cuando se inyecte su primera dosis en la caja de Trulicity o en un calendario.

Trulicity se inyecta bajo la piel (inyección subcutánea) de la zona del estómago (abdomen) o en la parte superior de la pierna (muslo). Si otra persona le administra la inyección, lo puede hacer en la parte superior del brazo.

Si usted quiere, puede inyectarse en la misma zona de su cuerpo cada semana. Pero en este caso, asegúrese de elegir dentro de la misma zona diferentes sitios de inyección.

Es importante que controle sus niveles de azúcar en sangre como le haya indicado su médico, farmacéutico o enfermero si usted está tomando Trulicity junto con una sulfonilurea o una insulina a la hora de las comidas.

Antes de usar Trulicity, lea cuidadosamente las “Instrucciones de Uso” para la jeringa.

### **Si usa más Trulicity del que debe**

Si usa más Trulicity del que debe, consulte a su médico inmediatamente. Demasiado Trulicity puede hacer que la cantidad de azúcar en su sangre baje demasiado (hipoglucemia) y también puede hacer que tenga náuseas o vómitos.

### **Si olvidó usar Trulicity**

Si olvida inyectarse una dosis y faltan **3 días** o más para la siguiente dosis programada, inyéctese su dosis tan pronto como sea posible. Inyéctese su siguiente dosis el día previsto.

Si faltan **menos de 3 días** para su siguiente dosis, sáltese la dosis olvidada e inyecte la siguiente dosis el día programado.

No se inyecte una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

El día de la semana en el que se inyecta Trulicity se puede cambiar si es necesario, siempre que se haga 3 días o más después de la última dosis de Trulicity.

### **Si interrumpe el tratamiento con Trulicity**

No interrumpa el uso de Trulicity sin consultar con su médico. Si usted interrumpe el tratamiento con Trulicity, los niveles de azúcar en su sangre pueden aumentar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Efectos adversos muy frecuentes con dulaglutida que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas que utilizan este medicamento son:

- Náuseas
- Vómitos
- Diarrea
- Dolor abdominal (dolor de estómago)

Estos efectos adversos normalmente no son graves. Son más frecuentes cuando se empieza a usar dulaglutida pero disminuyen con el tiempo en la mayoría de los pacientes.

La hipoglucemia (nivel de azúcar bajo en sangre) es muy frecuente cuando se usa dulaglutida junto con otros medicamentos que contienen metformina, una sulfonilurea y/o insulina. Si está tomando una sulfonilurea o insulina a la hora de las comidas, puede que necesite que le reduzcan la dosis mientras usa dulaglutida.

La hipoglucemia es frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas que utilizan este medicamento) cuando dulaglutida es usado sola o con metformina y pioglitazona juntas.

Los síntomas de tener el azúcar bajo en sangre pueden incluir dolor de cabeza, somnolencia, debilidad, mareos, sensación de hambre, confusión, irritabilidad, pulso acelerado y sudoración. Su médico debe indicarle como puede tratar los niveles bajos de azúcar en sangre.

Otros efectos adversos frecuentes:

- Tener menos hambre (disminución del apetito)
- Indigestión
- Estreñimiento
- Gases (flatulencia)
- Hinchazón de estómago
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico- enfermedad causada por la acidez del estómago que sube hacia el tubo que conecta el estómago con la boca.
- Eructos
- Cansancio
- Aumento de las pulsaciones del corazón
- Enlentecimiento de las corrientes eléctricas del corazón

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas que usan este medicamento):

- Reacciones en el lugar de la inyección (p.ej. erupción o enrojecimiento)

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas que usan este medicamento):

- Inflamación del páncreas (pancreatitis aguda)

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Trulicity**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta de la jeringa y en el cartonaje después de CAD.

La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (2°C a 8°C). No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Trulicity puede estar fuera de la nevera hasta 14 días a una temperatura por debajo de 30°C.

No utilice este medicamento si observa que la jeringa está deteriorada o el medicamento está turbio, tiene color o tiene partículas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Trulicity

- El principio activo es dulaglutida.  
*Trulicity 0,75 mg*: Cada jeringa precargada contiene 0,75 mg de dulaglutida en 0,5 ml de solución.  
*Trulicity 1,5 mg*: Cada jeringa precargada contiene 1,5 mg de dulaglutida en 0,5 ml de solución.
- Los demás componentes son citrato de sodio, citrato ácido anhidro, manitol, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Trulicity es una solución inyectable (inyección) incolora, transparente en una jeringa precargada.

Cada jeringa precargada contiene 0,5 ml de solución.

La jeringa precarga es para un solo uso.

Los tamaños de envases son 4 o envase múltiple de 12 jeringas precargas (3 envases de 4). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización

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

### Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

#### Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė  
Tel. +370 (5) 2649600

#### България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

#### Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

#### Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

#### Magyarország

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

#### Danmark

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45 45 26 60 00

#### Malta

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

#### Deutschland

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

#### Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

#### Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +372 6 817 280

#### Norge

Eli Lilly Norge A.S.  
Tlf: + 47 22 88 18 00

#### Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

#### Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.  
Tel: + 43-(0) 1 711 780

#### España

Lilly S.A.

#### Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel: + 34-91 663 50 00

**France**

Lilly France SAS  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 2350 999

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39- 055 42571

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

Tel: +48 22 440 33 00

**Portugal**

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351-21-4126600

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 580 00 10

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46-(0) 8 7378800

**United Kingdom**

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: + 44-(0) 1256 315000

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

## Instrucciones de uso

### Trulicity 0,75 mg solución inyectable en pluma precargada dulaglutida

DESPRECINTAR



DESPRECINTAR

← Despliegue y extienda



Lea las instrucciones completas por ambos lados

### TRULICITY PLUMA PRECARGADA

**Por favor, antes de usar su pluma precargada, lea estas instrucciones de uso y la Información para el paciente por completo y cuidadosamente. Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero sobre cómo inyectar Trulicity de forma adecuada.**

- La pluma es un dispositivo de administración desechable y precargado que viene ya preparado para ser administrado. Cada pluma contiene una dosis semanal de Trulicity (0,75 mg). Cada pluma proporciona una sola dosis.
- **Trulicity se administra una vez a la semana.** Para recordar cuando tiene que inyectarse la siguiente dosis, puede que quiera anotarlo en su calendario.
- Cuando presione el botón de inyección verde, la pluma introducirá la aguja en **su piel** automáticamente, inyectará el medicamento y **una vez que la inyección se haya completado**, retirará hacia atrás la aguja (se retraerá).

## ANTES DE EMPEZAR

### Sacar

de la nevera.

### Comprobar

la etiqueta para asegurarse de que es el medicamento correcto y que no está caducado.

### Examinar

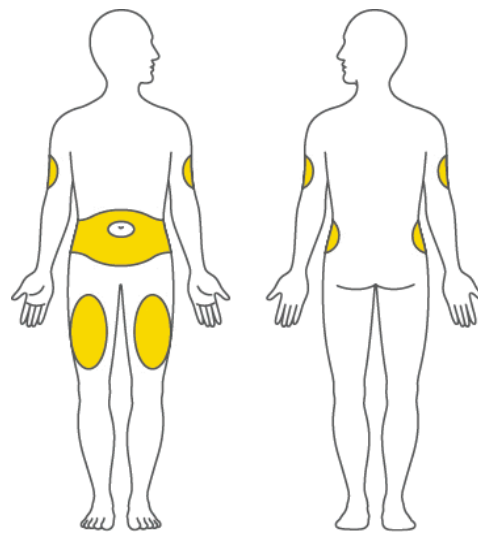
la pluma. No utilice este medicamento si observa que la pluma está deteriorada o el medicamento está turbio, tiene color o tiene partículas.

### Preparar

lavándose las manos.

## ELIJA SU LUGAR DE INYECCIÓN

- Su médico, farmacéutico o enfermero pueden ayudarle a elegir el mejor lugar de inyección para usted.
- Puede inyectarse el medicamento en la zona del abdomen o en el muslo.
- Otra persona puede inyectarle en la parte superior del brazo.
- Cambie (rote) el lugar de inyección cada semana. Puede elegir la misma zona de su cuerpo, pero asegúrese de que el lugar exacto de la inyección es diferente.

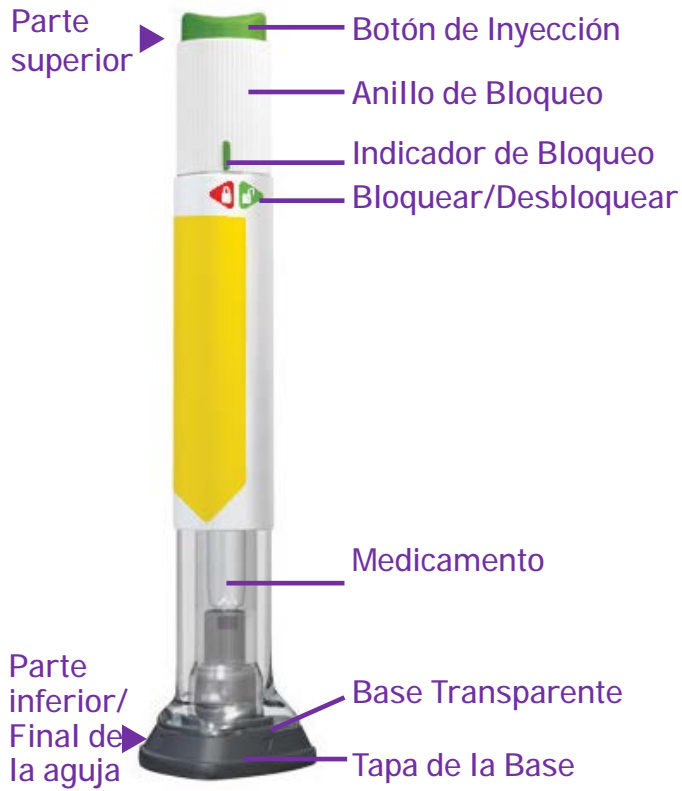


DE FRENTE

DE ESPALDA



1. DESTAPAR
2. COLOCAR Y DESBLOQUEAR
3. PRESIONAR Y MANTENER



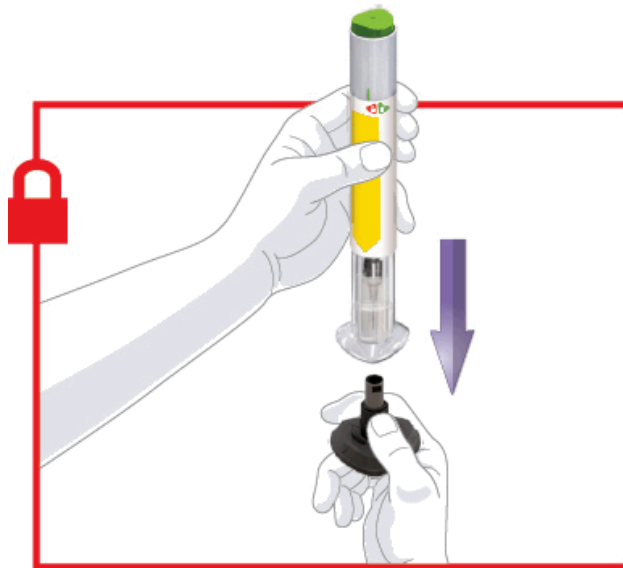
## 1 DESTAPAR



Asegúrese de que la pluma está **bloqueada**.

- Retire y deseche la tapa de color gris de la base.

**No vuelva a colocar la tapa de la base- esto podría dañar la aguja. No toque la aguja.**

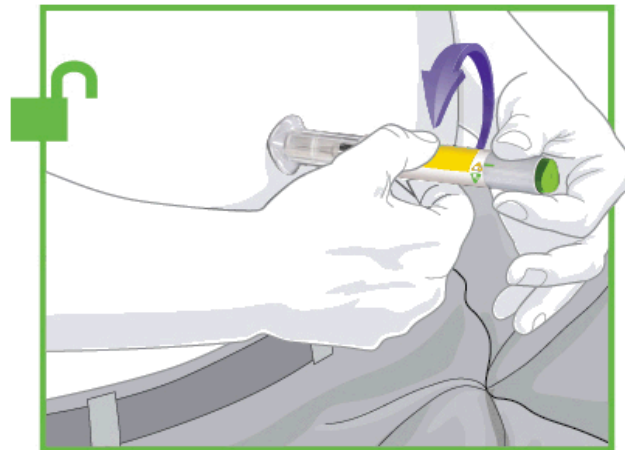


## 2 COLOCAR Y DESBLOQUEAR

- Coloque la base transparente de forma plana, firmemente sobre su piel en el lugar de inyección.



**Desbloquear** girando el anillo de bloqueo.



## 3 PRESIONAR Y MANTENER

- Presione y mantenga pulsado el botón de inyección verde; escuchará un clic alto.



Continúe sujetando la base transparente de forma firme sobre su piel hasta que escuche un segundo clic. Esto ocurrirá cuando la aguja comience a retraerse, en 5-10 segundos aproximadamente.

- Retirar la pluma de la piel.
- **Sabrás que la inyección ha terminado cuando la parte gris sea visible.**



## INFORMACIÓN IMPORTANTE

Conservación y Manipulación  
Eliminación de la Pluma  
Preguntas Frecuentes  
Otra Información  
Donde Aprender Más

## CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

- La pluma contiene partes de vidrio. Manéjela con precaución. Si se le cae sobre una superficie dura, no la utilice. Use una nueva pluma para su inyección.
- Conserve su pluma en la nevera.
- Cuando no es posible almacenarla en nevera, puede mantener la pluma a temperatura ambiente (por debajo de 30°C) como máximo durante 14 días.
- No congele su pluma. Si la pluma se ha congelado, **NO LA UTILICE**.
- Mantenga la pluma en el envase original para protegerlo de la luz.
- Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Lea la Información para pacientes para obtener una información completa sobre una conservación adecuada.

## ELIMINACIÓN DE LA PLUMA

- Tire la pluma en un contenedor de objetos punzantes o como le haya indicado su médico, farmacéutico o enfermero.
- No recicle el contenedor lleno de objetos punzantes.
- Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero como desechar los medicamentos que no va a usar más.



## PREGUNTAS FRECUENTES

### ¿Qué sucede si veo burbujas de aire en mi pluma?

Las burbujas de aire son normales. No le perjudicarán ni afectarán a su dosis.

### ¿Qué sucede si desbloqueo la pluma y pulso el botón de inyección verde antes de retirar la tapa de la base?

No retire la tapa de la base ni use la pluma. Deseche la pluma como le ha indicado su médico, farmacéutico o enfermero. Inyéctese su dosis utilizando otra pluma.

**¿Qué sucede si hay una gota de líquido en la punta de la aguja cuando retiro la tapa de la base?**

Una gota de líquido en la punta de la aguja no es extraño y no afectará a su dosis.

**¿Necesito mantener el botón de inyección pulsado hasta que la inyección finalice?**

No es necesario pero puede ayudarle a mantener la pluma estable y firme sobre su piel.

**Escuché más de dos clics durante la inyección-dos clics altos y uno bajo. ¿La inyección ha terminado?**

Algunos pacientes pueden escuchar un clic bajo justo antes del segundo clic alto. Esto es por el funcionamiento normal de la pluma. No retire la pluma de su piel hasta que no escuche el segundo clic más alto.

**¿Qué sucede si hay una gota de líquido o sangre en mi piel tras la inyección?**

Esto no es extraño y no afectará a su dosis.

**No estoy seguro de si mi pluma ha funcionado correctamente.**

Compruebe si ha recibido su dosis. La dosis se ha administrado correctamente si la parte gris es visible (ver paso 3). También puede consultar a su médico, farmacéutico o enfermero para información adicional. Hasta entonces, conserve su pluma de forma segura para evitar una herida por un pinchazo accidental con la aguja.

**OTRA INFORMACIÓN**

- Si tiene problemas de visión, NO use su pluma sin ayuda de otra persona entrenada en el uso de la pluma de Trulicity.

**DONDE APRENDER MÁS**

- Si tiene alguna pregunta o problema con su pluma de Trulicity, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

## Instrucciones de uso

### Trulicity 1,5 mg solución inyectable en pluma precargada dulaglutida

DESPRECINTAR



DESPRECINTAR

← Despliegue y extienda



Lea las instrucciones completas por ambos lados

#### TRULICITY PLUMA PRECARGADA

**Por favor, antes de usar su pluma precargada, lea estas Instrucciones de uso y la Información para el paciente por completo y cuidadosamente. Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero sobre cómo inyectar Trulicity de forma adecuada.**

- La pluma es un dispositivo de administración desechable y precargado que viene ya preparado para ser administrado. Cada pluma contiene una dosis semanal de Trulicity (1,5 mg). Cada pluma proporciona una sola dosis.
- **Trulicity se administra una vez a la semana.** Para recordar cuando tiene que inyectarse la siguiente dosis, puede que quiera anotararlo en su calendario.
- Cuando presione el botón de inyección verde, la pluma introducirá la aguja en **su piel** automáticamente, inyectará el medicamento y **una vez que la inyección se haya completado**, retirará hacia atrás la aguja (se retraerá).

## ANTES DE EMPEZAR

### Sacar

de la nevera.

### Comprobar

la etiqueta para asegurarse de que es el medicamento correcto y que no está caducado.

### Examinar

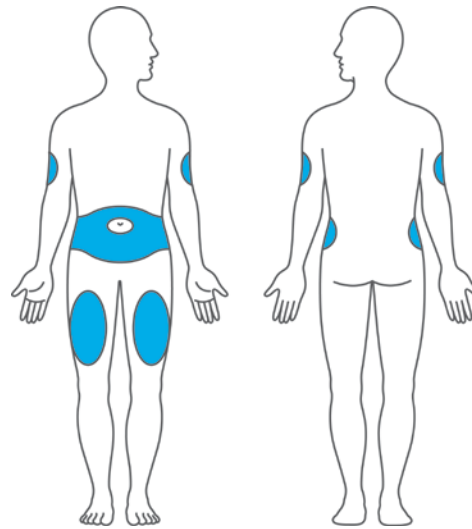
la pluma. No utilice este medicamento si observa que la pluma está deteriorada o el medicamento está turbio, tiene color o tiene partículas

### Preparar

lavándose las manos.

## ELIJA SU LUGAR DE INYECCIÓN

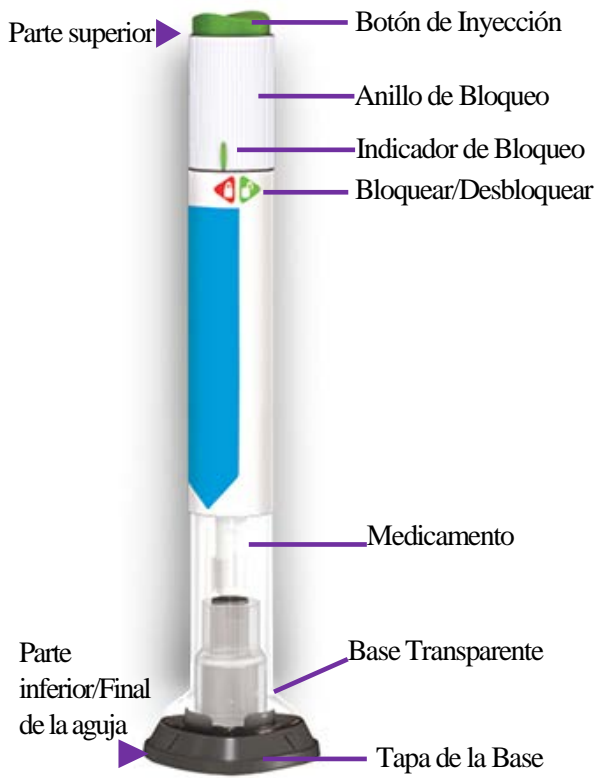
- Su médico, farmacéutico o enfermero pueden ayudarle a elegir el mejor lugar de inyección para usted.
- Puede inyectarse el medicamento en la zona del abdomen o en el muslo.
- Otra persona puede inyectarle en la parte superior del brazo.
- Cambie (rote) el lugar de inyección cada semana. Puede elegir la misma zona de su cuerpo, pero asegúrese de que el lugar exacto de la inyección es diferente.



DE FRENTE

DE ESPALDA

1. DESTAPAR
2. COLOCAR Y DESBLOQUEAR
3. PRESIONAR Y MANTENER



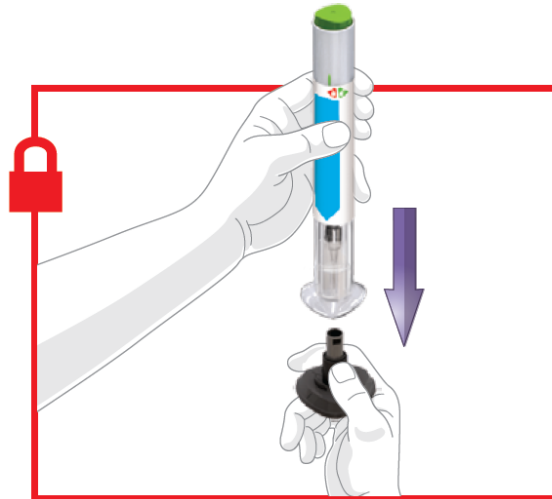
## 1 DESTAPAR



Asegúrese de que la pluma está **bloqueada**.

- Retire y deseche la tapa de color gris de la base.

**No vuelva a colocar la tapa de la base- esto podría dañar la aguja. No toque la aguja.**

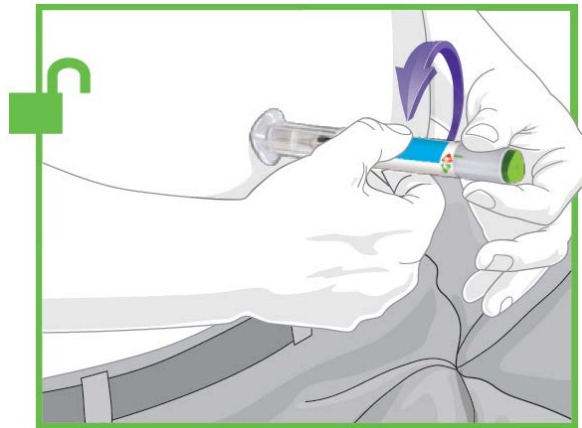


## 2 COLOCAR Y DESBLOQUEAR

- Coloque la base transparente de forma plana, firmemente sobre su piel en el lugar de inyección.



**Desbloquear** girando el anillo de bloqueo.



## 3 PRESIONAR Y MANTENER

- Presione y mantenga pulsado el botón de inyección verde; escuchará un clic alto.



Continúe sujetando la base transparente de forma firme sobre su piel hasta que escuche un segundo clic. Esto ocurrirá cuando la aguja comience a retraerse, en 5-10 segundos aproximadamente.

- Retirar la pluma de la piel.
- **Sabrás que la inyección ha terminado cuando la parte gris sea visible.**





## INFORMACIÓN IMPORTANTE

Conservación y Manipulación  
Eliminación de la Pluma  
Preguntas Frecuentes  
Otra Información  
Donde Aprender Más

## CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

- La pluma contiene partes de vidrio. Manéjela con precaución. Si se le cae sobre una superficie dura, no la utilice. Use una nueva pluma para su inyección.
- Conserve su pluma en la nevera.
- Cuando no es posible almacenarla en nevera, puede mantener la pluma a temperatura ambiente (por debajo de 30°C) como máximo durante 14 días.
- No congele su pluma. Si la pluma se ha congelado, **NO LA UTILICE**.
- Mantenga la pluma en el envase original para protegerlo de la luz.
- Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Lea la Información para pacientes para una obtener una información completa sobre una conservación adecuada.

## ELIMINACIÓN DE LA PLUMA

- Tire la pluma en un contenedor de objetos punzantes o como le haya indicado su médico, farmacéutico o enfermero.
- No recicle el contenedor lleno de objetos punzantes.
- Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero como desechar los medicamentos que no va a usar más.



## PREGUNTAS FRECUENTES

### ¿Qué sucede si veo burbujas de aire en mi pluma?

Las burbujas de aire son normales. No le perjudicarán ni afectarán a su dosis

### ¿Qué sucede si desbloqueo la pluma y pulso el botón de inyección verde antes de retirar la tapa de la base?

No retire la tapa de la base ni use la pluma. Deseche la pluma como le ha indicado su médico, farmacéutico o enfermero. Inyéctese su dosis utilizando otra pluma.

### ¿Qué sucede si hay una gota de líquido en la punta de la aguja cuando retiro la tapa de la base?

Una gota de líquido en la punta de la aguja no es extraño y no afectará a su dosis.

**¿Necesito mantener el botón de inyección pulsado hasta que la inyección finalice?**

No es necesario pero puede ayudarle a mantener la pluma estable y firme sobre su piel.

**Escuché más de dos clics durante la inyección-dos clics altos y uno bajo. ¿La inyección ha terminado?**

Algunos pacientes pueden escuchar un clic bajo justo antes del segundo clic alto. Esto es por el funcionamiento normal de la pluma. No retire la pluma de su piel hasta que no escuche el segundo clic más alto.

**¿Qué sucede si hay una gota de líquido o sangre en mi piel tras la inyección?**

Esto es no es extraño y no afectará a su dosis.

**No estoy seguro de si mi pluma ha funcionado correctamente.**

Compruebe si ha recibido su dosis. La dosis se ha administrado correctamente si la parte gris es visible (ver paso 3). También puede consultar a su médico, farmacéutico o enfermero para información adicional. Hasta entonces, conserve su pluma de forma segura para evitar una herida por un pinchazo accidental con la aguja.

**OTRA INFORMACIÓN**

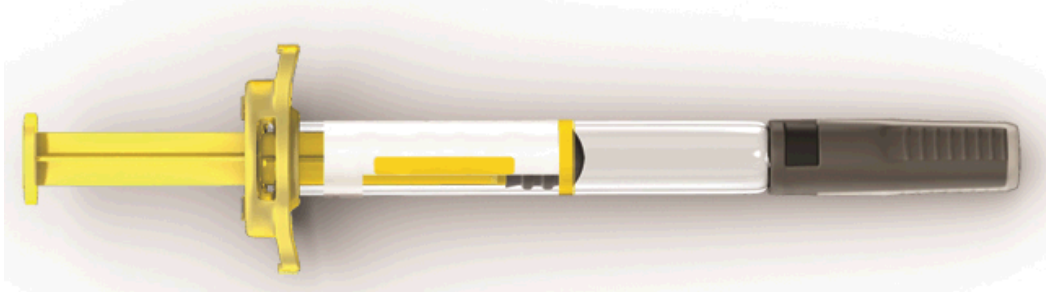
- Si tiene problemas de visión, NO use su pluma sin ayuda de otra persona entrenada en el uso de la pluma de Trulicity.

**DONDE APRENDER MÁS**

- Si tiene alguna pregunta o problema con su pluma de Trulicity, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

## Instrucciones de uso

### Trulicity 0,75 mg solución inyectable en jeringa precargada dulaglutida



#### TRULICITY JERINGA PRECARGADA

Por favor, antes de usar su jeringa precargada, lea estas Instrucciones de Uso y la Información para el paciente por completo y cuidadosamente.

- La jeringa es un dispositivo de administración desechable y precargado. Cada jeringa contiene una dosis semanal de Trulicity (0,75 mg). Cada jeringa proporciona una sola dosis.
- **Trulicity se administra una vez a la semana.** Puede que usted quiera marcar en su calendario cuando tiene que inyectarse su siguiente dosis para recordarlo.

#### ANTES DE EMPEZAR

##### Sacar

de la nevera.

##### Comprobar

la etiqueta para asegurarse de que es el medicamento correcto y que no está caducado.

##### Examinar

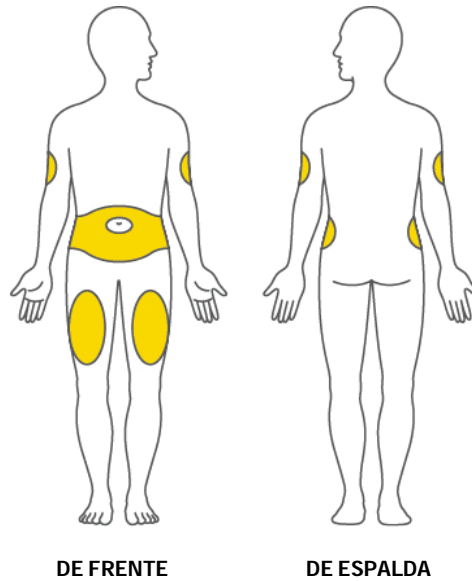
la jeringa. No utilice este medicamento si observa que la jeringa está deteriorada o el medicamento está turbio, tiene color o tiene partículas.

##### Preparar

lavándose las manos.

## ELIJA SU LUGAR DE INYECCIÓN

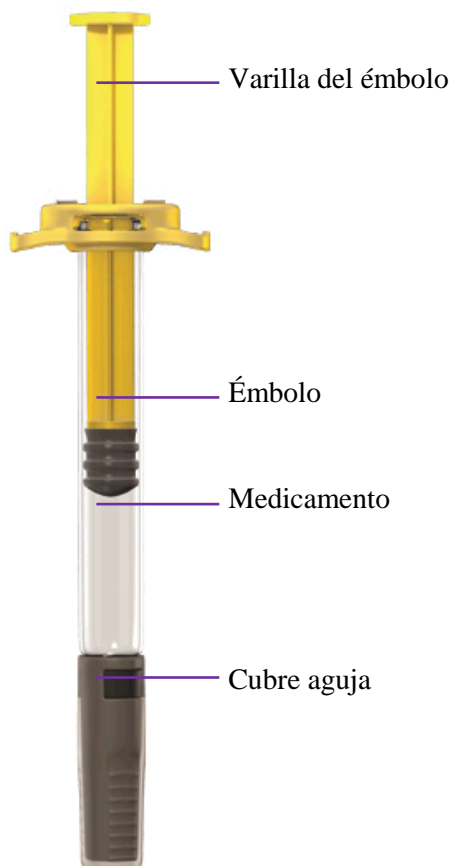
- Su médico, farmacéutico o enfermero pueden ayudarle a elegir el mejor sitio de inyección para usted.
- Puede inyectar el medicamento en la zona del abdomen o en el muslo.
- Otra persona puede inyectarle en la parte superior del brazo.
- Cambie (rote) el sitio de inyección cada semana. Puede elegir la misma zona de su cuerpo, pero asegúrese de que el sitio exacto de la inyección es diferente.



### 1. DESTAPAR

### 2. INSERTAR

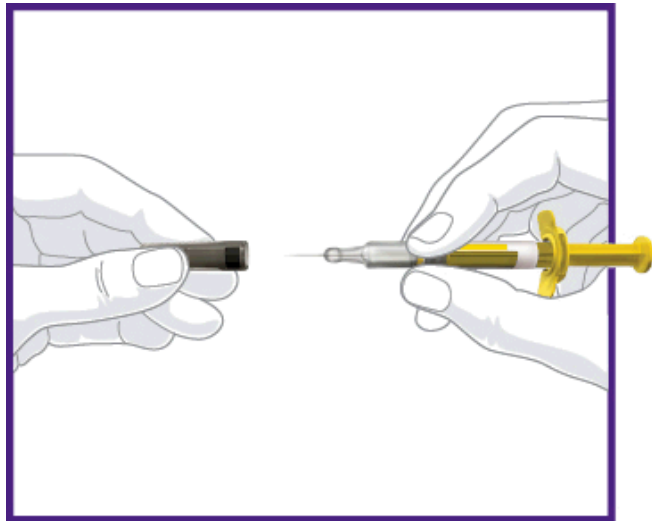
### 3. INYECTAR



## 1 DESTAPAR

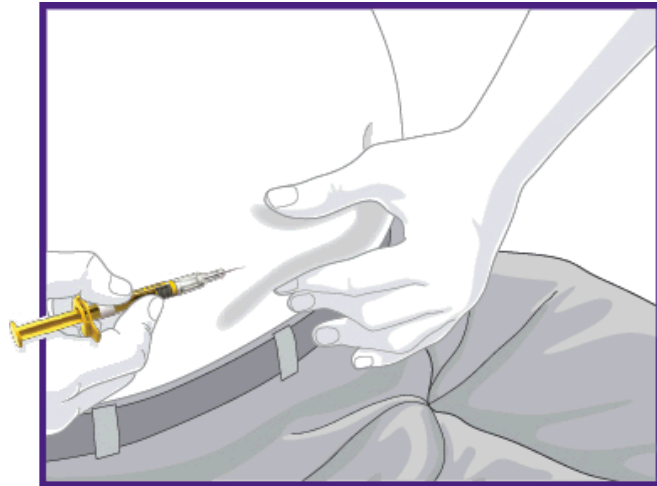
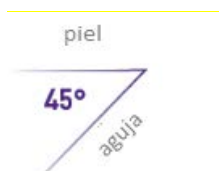
- Quite y deseche el cubre agujas.

**No toque la aguja.**



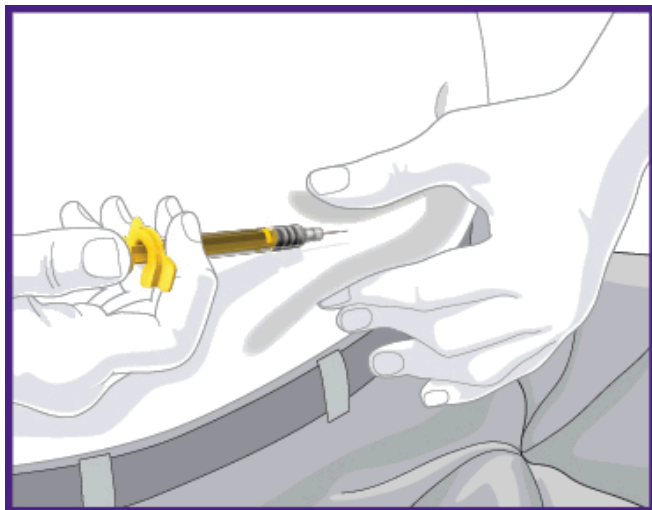
## 2 INSERTAR

- Sujete con suavidad un pliegue de piel en el lugar donde vaya a realizar la inyección.
- Inserte la aguja en su piel con un ángulo **aproximado de 45 grados**.



## 3 INYECTAR

- Empuje lentamente el émbolo hasta el fondo hasta que se inyecte todo el medicamento.
- Retire la aguja de su piel.
- Suelte suavemente el pliegue de piel.



## INFORMACIÓN IMPORTANTE

Conservación y Manipulación

Eliminación de la Jeringa

Preguntas frecuentes

Otra información

Donde aprender más

## CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

- Conserve su jeringa en la nevera.
- Cuando no es posible almacenarla en nevera, puede mantener la jeringa a temperatura ambiente (por debajo de 30°C) como máximo durante 14 días.
- No congele su jeringa. Si la jeringa se ha congelado, **NO LA UTILICE**.
- Mantener la jeringa fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Mantenga la jeringa en el envase original para protegerlo de la luz.

Lea la Información para pacientes para una obtener una información completa sobre una conservación adecuada.

## ELIMINACIÓN DE LA JERINGA

- No vuelva a colocar el cubre agujas- puede provocar una herida en su mano por un pinchazo accidental con la aguja
- Tire la aguja en un contenedor de objetos punzantes o como le haya indicado su médico, farmacéutico o enfermero
- No recicle el contenedor lleno de objetos punzantes.
- Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero como desechar los medicamentos que no va a usar más
- Las instrucciones sobre el manejo y manipulación de la jeringa, no sustituyen a la normativa local para su eliminación.



## PREGUNTAS FRECUENTES

### ¿Qué sucede si la aguja está doblada?

- No use su jeringa.
- No toque la aguja.
- Elimine la jeringa como se le ha indicado.
- Inyecte su dosis utilizando otra jeringa.

### ¿Qué sucede si veo burbujas de aire en mi jeringa?

Las burbujas de aire son normales. No le perjudicarán ni afectarán a su dosis.

### **No se cómo se realiza una inyección subcutánea.**

Su médico, farmacéutico o enfermero debe indicarle la forma de preparar e inyectar su medicamento. Sujete con suavidad un pliegue de piel del lugar donde vaya a realizar la inyección. Con su otra mano, sujete la jeringa como un lápiz. Inserte la aguja en su piel con un ángulo aproximado de 45 grados. Empuje lentamente el émbolo hasta el fondo hasta que se inyecte todo el medicamento. Retire la aguja de su piel. Suelte suavemente el pliegue de piel.

### **¿Qué sucede si hay una gota de líquido en la punta de la aguja cuando retiro el cubre agujas?**

Una gota de líquido en la punta de la aguja no es extraño y no afectará a su dosis.

### **¿Qué hago si no puedo empujar el émbolo?**

- No continúe usando su jeringa.
- Retire la aguja de su piel.
- Elimine la jeringa como se le ha indicado.
- Inyecte su dosis utilizando otra jeringa

### **¿Cómo se cuándo la inyección ha terminado?**

Cuando su inyección esté completa, debería haber empujado el émbolo hasta el final de la jeringa sin que quede nada de medicamento dentro de ella.

### **¿Qué sucede si hay una gota de líquido o sangre en mi piel tras la inyección?**

Esto es no es extraño y no afectará a su dosis.

### **OTRA INFORMACIÓN**

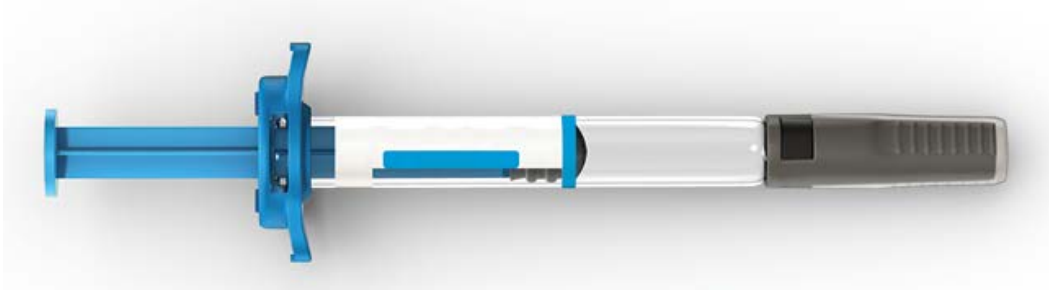
- Si tiene problemas de visión, NO use su jeringa sin ayuda de otra persona entrenada en el uso de la jeringa de Trulicity.
- No comparta su jeringa con nadie. Puede transmitir una infección o infectarse usted.

### **DONDE APRENDER MÁS**

- Si tiene alguna pregunta o problema con su jeringa precargada de Trulicity, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero

## Instrucciones de uso

### Trulicity 1,5 mg solución inyectable en jeringa precargada dulaglutida



#### TRULICITY JERINGA PRECARGADA

**Por favor, antes de usar su jeringa precargada, lea estas Instrucciones de Uso y la Información para el paciente por completo y cuidadosamente.**

- La jeringa es un dispositivo de administración desechable y precargado. Cada jeringa contiene una dosis semanal de Trulicity (1,5 mg). Cada jeringa proporciona una sola dosis.
- **Trulicity se administra una vez a la semana.** Puede que usted quiera marcar en su calendario cuando tiene que inyectarse su siguiente dosis para recordarlo.

#### ANTES DE EMPEZAR

##### Sacar

de la nevera.

##### Comprobar

la etiqueta para asegurarse de que es el medicamento correcto y que no está caducado

##### Examinar

la jeringa. No utilice este medicamento si observa que la jeringa está deteriorada o el medicamento está turbio, tiene color o tiene partículas.

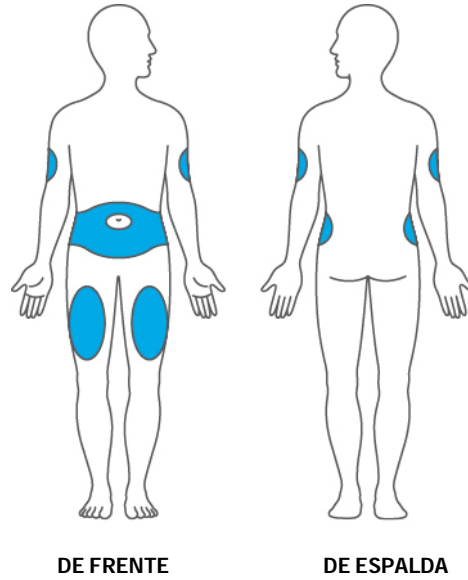
##### Preparar

lavándose las manos.



## ELIJA SU LUGAR DE INYECCIÓN

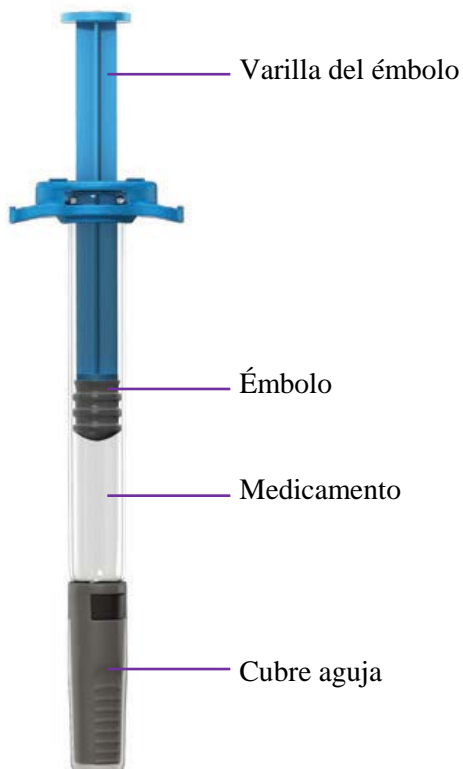
- Su médico, farmacéutico o enfermero pueden ayudarle a elegir el mejor sitio de inyección para usted.
- Puede inyectar el medicamento en la zona del abdomen o en el muslo.
- Otra persona puede inyectarle en la parte superior del brazo.
- Cambie (rote) el sitio de inyección cada semana. Puede elegir la misma zona de su cuerpo, pero asegúrese de que el sitio exacto de la inyección es diferente.



### 1. DESTAPAR

### 2. INSERTAR

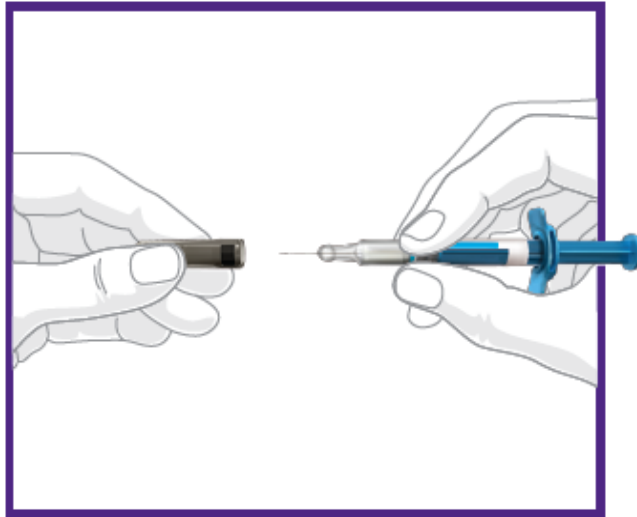
### 3. INYECTAR



## 1 DESTAPAR

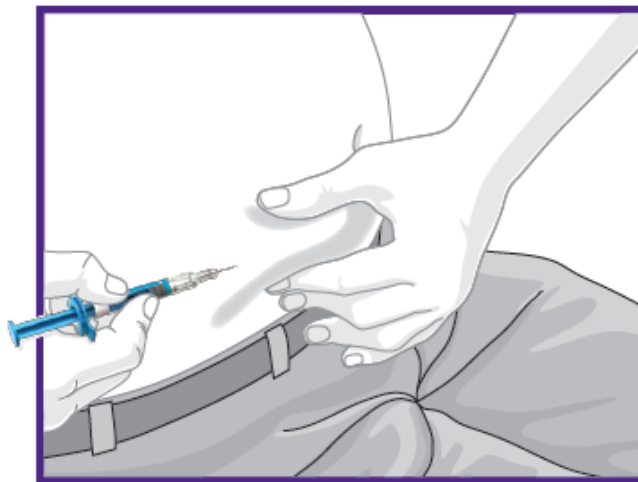
- Quite y deseche el cubre agujas.

**No toque la aguja.**



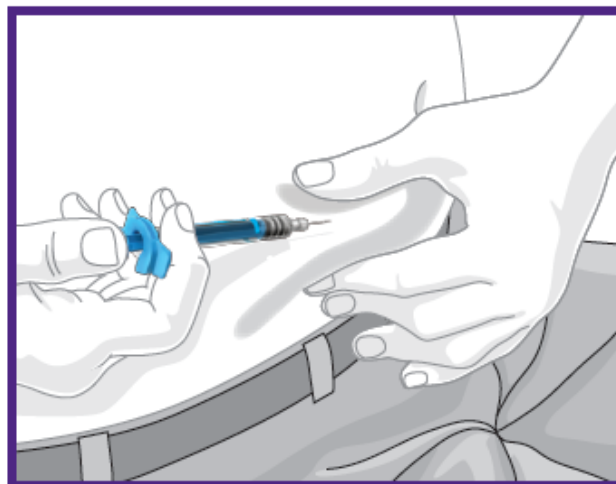
## 2 INSERTAR

- Sujete con suavidad un pliegue de piel en el lugar donde vaya a realizar la inyección.
- Inserte la aguja en su piel con un ángulo **aproximado de 45 grados**.



## 3 INYECTAR

- Empuje lentamente el émbolo hasta el fondo hasta que se inyecte todo el medicamento.
- Retire la aguja de su piel.
- Suelte suavemente el pliegue de piel.



## INFORMACIÓN IMPORTANTE

Conservación y Manipulación  
Eliminación de la Jeringa  
Preguntas Frecuentes  
Otra Información  
Donde Aprender Más

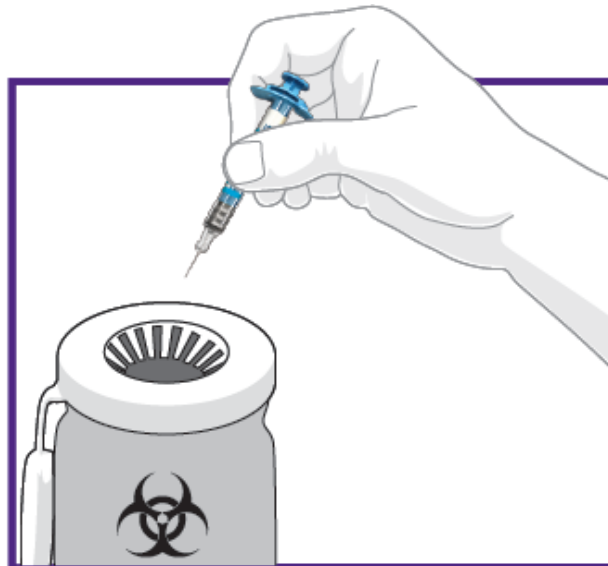
## CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

- Conserve su jeringa en la nevera.
- Cuando no es posible almacenarla en nevera, puede mantener la jeringa a temperatura ambiente (por debajo de 30°C) como máximo durante 14 días.
- No congele su jeringa. Si la jeringa se ha congelado, **NO LA UTILICE**.
- Mantener la jeringa fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Mantenga la jeringa en el envase original para protegerlo de la luz.

Lea la Información para pacientes para una obtener una información completa sobre una conservación adecuada.

## ELIMINACIÓN DE LA JERINGA

- No vuelva a colocar el cubre agujas- puede provocar una herida en su mano por un pinchazo accidental con la aguja
- Tire la aguja en un contenedor de objetos punzantes o como le haya indicado su médico, farmacéutico o enfermero
- No recicle el contenedor lleno de objetos punzantes.
- Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero como desechar los medicamentos que no va a usar más
- Las instrucciones sobre el manejo y manipulación de la jeringa, no sustituyen a la normativa local para su eliminación.



## PREGUNTAS FRECUENTES

### ¿Qué sucede si la aguja está doblada?

- No use su jeringa.
- No toque la aguja.
- Elimine la jeringa como se le ha indicado.
- Inyecte su dosis utilizando otra jeringa.

### ¿Qué sucede si veo burbujas de aire en mi jeringa?

Las burbujas de aire son normales. No le perjudicaran ni afectarán a su dosis.

**No se cómo se realiza una inyección subcutánea.**

Su médico, farmacéutico o enfermero debe indicarle la forma de preparar e inyectar su medicamento. Sujete con suavidad un pliegue de piel del lugar donde vaya a realizar la inyección. Con su otra mano, sujete la jeringa como un lápiz. Inserte la aguja en su piel con un ángulo aproximado de 45 grados. Empuje lentamente el émbolo hasta el fondo hasta que se inyecte todo el medicamento. Retire la aguja de su piel. Suelte suavemente el pliegue de piel.

### **¿Qué sucede si hay una gota de líquido en la punta de la aguja cuando retiro el cubre agujas?**

Una gota de líquido en la punta de la aguja no es extraño y no afectará a su dosis.

### **¿Qué hago si no puedo empujar el émbolo?**

- No continúe usando su jeringa.
- Retire la aguja de su piel.
- Elimine la jeringa como se le ha indicado.
- Inyecte su dosis utilizando otra jeringa

### **¿Cómo se cuándo la inyección ha terminado?**

Cuando su inyección esté completa, debería haber empujado el émbolo hasta el final de la jeringa sin que quede nada de medicamento dentro de ella.

### **¿Qué sucede si hay una gota de líquido o sangre en mi piel tras la inyección?**

Esto es no es extraño y no afectará a su dosis.

## **OTRA INFORMACIÓN**

- Si tiene problemas de visión, NO use su jeringa sin ayuda de otra persona entrenada en el uso de la jeringa de Trulicity.
- No comparta su jeringa con nadie. Puede transmitir una infección o infectarse usted.

## **DONDE APRENDER MÁS**

- Si tiene alguna pregunta o problema con su jeringa precargada de Trulicity, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero