

Experiência clínica com dulaglutida – o que aprendemos com a prática?

Joaquim Custódio Jr., M.D., M.Sc.
CRM: BA - 016564

Professor Assistente de Semiologia Médica e Clínica Médica
Faculdade de Medicina da Bahia – Universidade Federal da Bahia
Mestre em Ciências pelo ICS/UFBA
Médico do Serviço de Endocrinologia – Hospital Português (Salvador/BA)

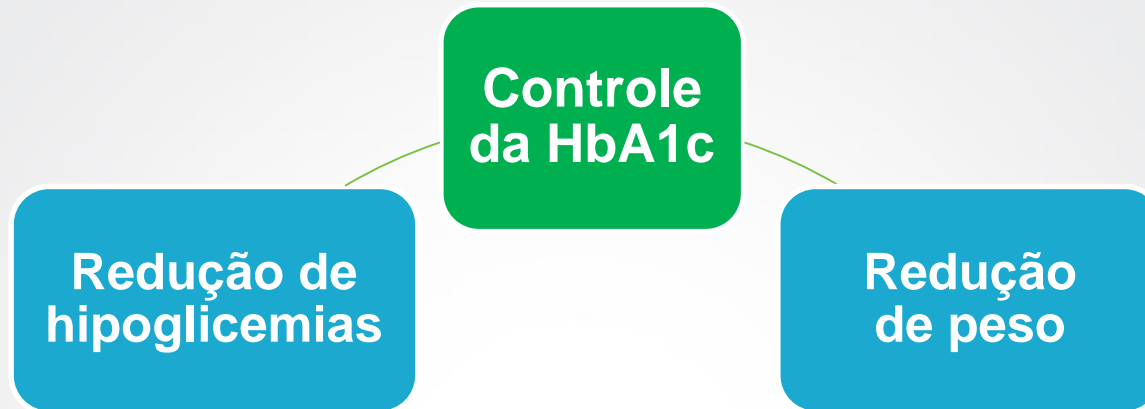
Declaração de potencial conflito de interesses

Em observância à lei 1595/2000 do Conselho Federal de Medicina do Brasil e à Resolução **RDC 96/2008** da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), declaro que:

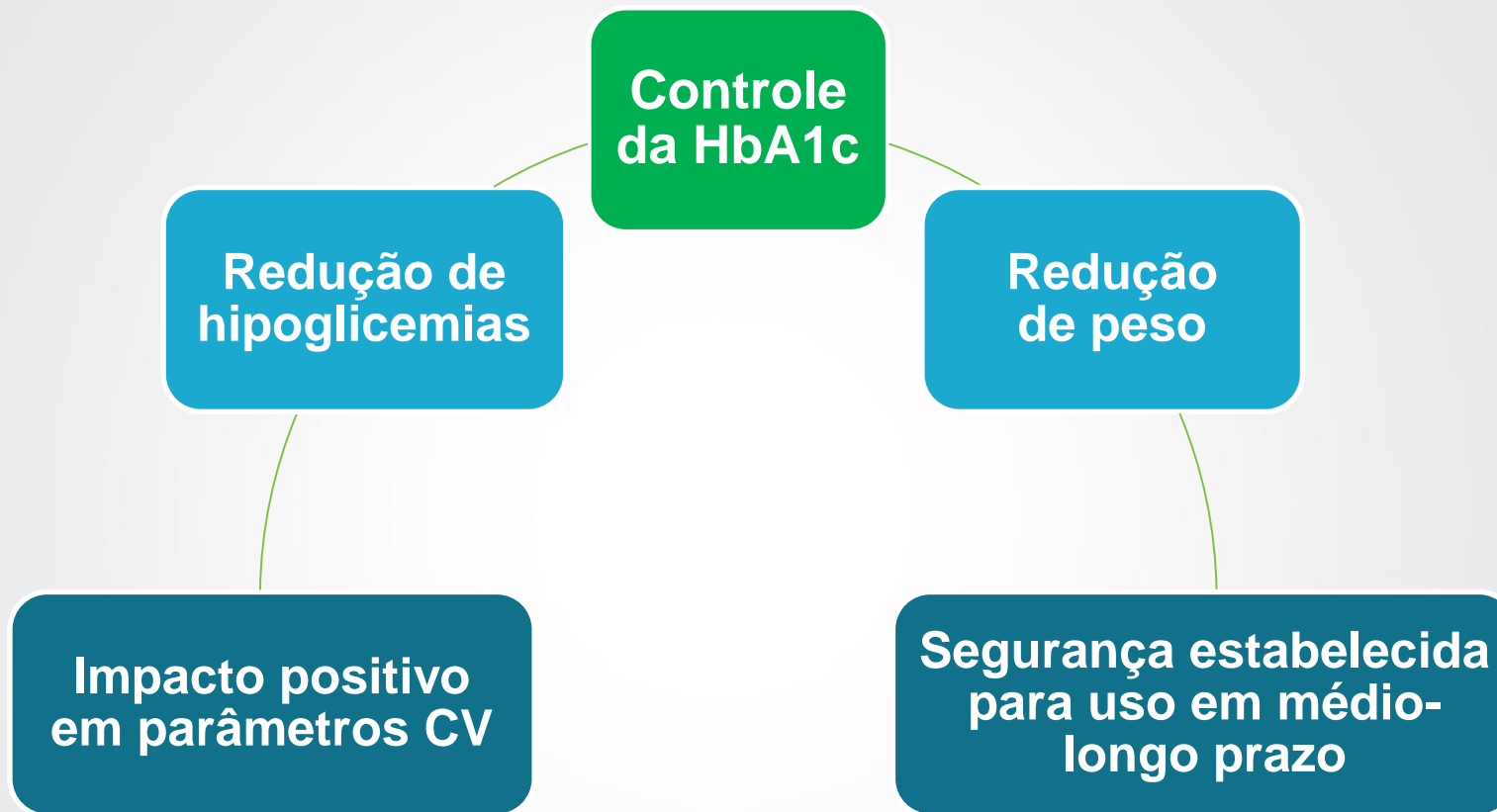
Sou palestrante da Eli-Lilly, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Novartis, Sanofi, Takeda

**Quais as necessidades
ainda não atendidas no
tratamento do *diabetes
mellitus* tipo 2?**

Necessidades não atendidas no DM tipo 2



Necessidades não atendidas no DM tipo 2



Glycemic Control Algorithm



INDIVIDUALIZE GOALS

A1C ≤ 6.5% For patients without concurrent serious illness and at low hypoglycemic risk

A1C > 6.5% For patients with concurrent serious illness and at risk for hypoglycemia

LIFESTYLE THERAPY (Including Medically Assisted Weight Loss)

Entry A1C < 7.5%

Entry A1C ≥ 7.5%

Entry A1C > 9.0%

MONOTHERAPY*

- ✓ Metformin
- ✓ GLP-1 RA
- ✓ SGLT-2i
- ✓ DPP-4i
- ! TZD
- ✓ AGi
- ! SU/GLN

If not at goal in 3 months proceed to Dual Therapy

DUAL THERAPY*

- ✓ GLP-1 RA
 - ✓ SGLT-2i
 - ✓ DPP-4i
 - ! TZD
 - ! Basal Insulin
 - ✓ Colesevelam
 - ✓ Bromocriptine QR
 - ✓ AGi
 - ! SU/GLN
- MET**
or other 1st-line agent
- +

If not at goal in 3 months proceed to Triple Therapy

TRIPLE THERAPY*

- ✓ GLP-1 RA
 - ✓ SGLT-2i
 - ! TZD
 - ! Basal insulin
 - ✓ DPP-4i
 - ✓ Colesevelam
 - ✓ Bromocriptine QR
 - ✓ AGi
 - ! SU/GLN
- MET**
or other 1st-line agent + 2nd-line agent
- +

If not at goal in 3 months proceed to or intensify insulin therapy

SYMPTOMS

NO YES

DUAL Therapy

OR

TRIPLE Therapy

INSULIN ± Other Agents

ADD OR INTENSIFY INSULIN
Refer to Insulin Algorithm

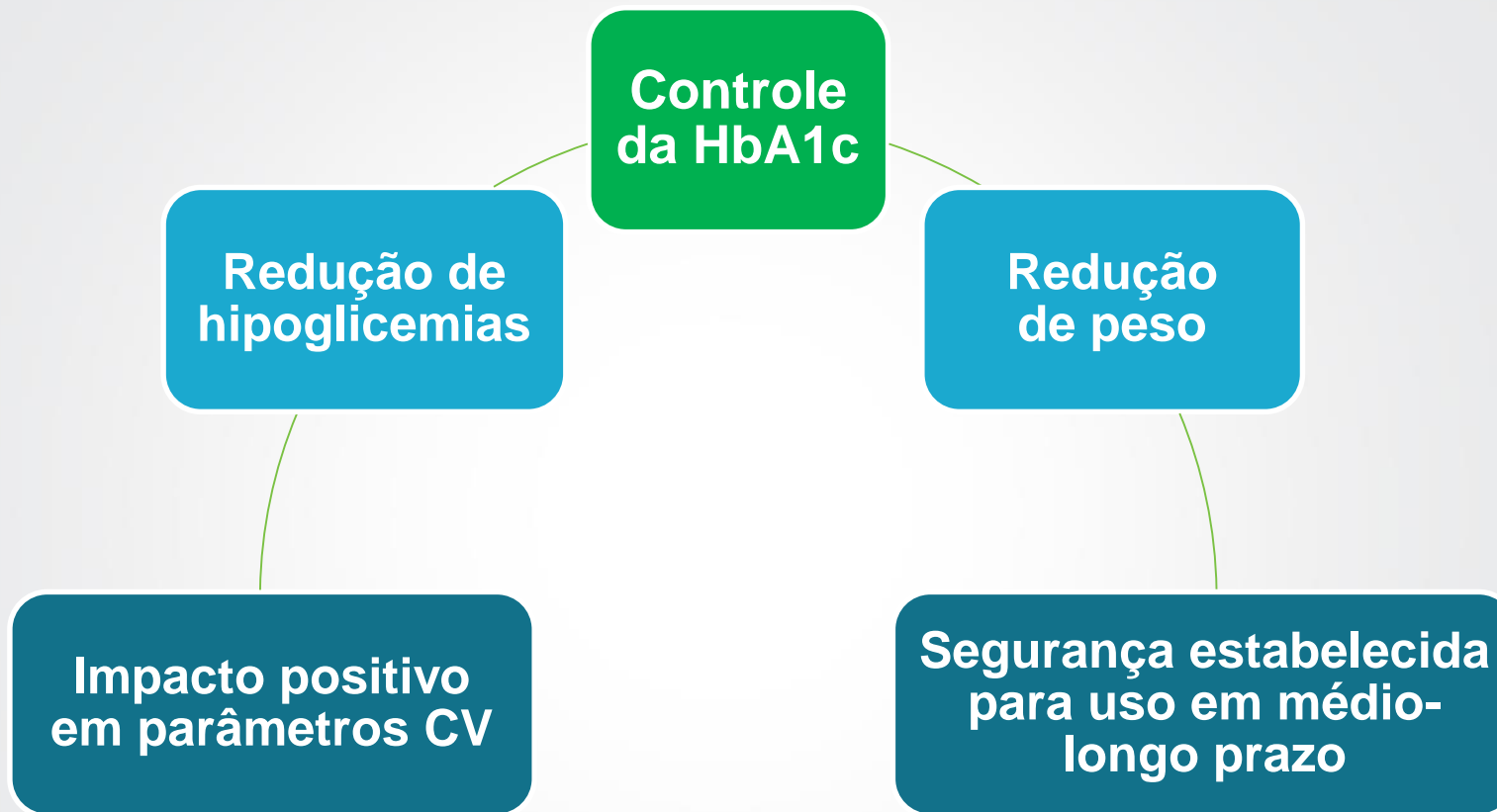
LEGEND

- ✓ Few adverse events and/or possible benefits
- ! Use with caution

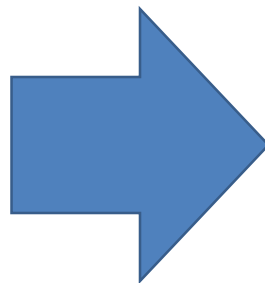
* Order of medications represents a suggested hierarchy of usage; length of line reflects strength of recommendation

PROGRESSION OF DISEASE

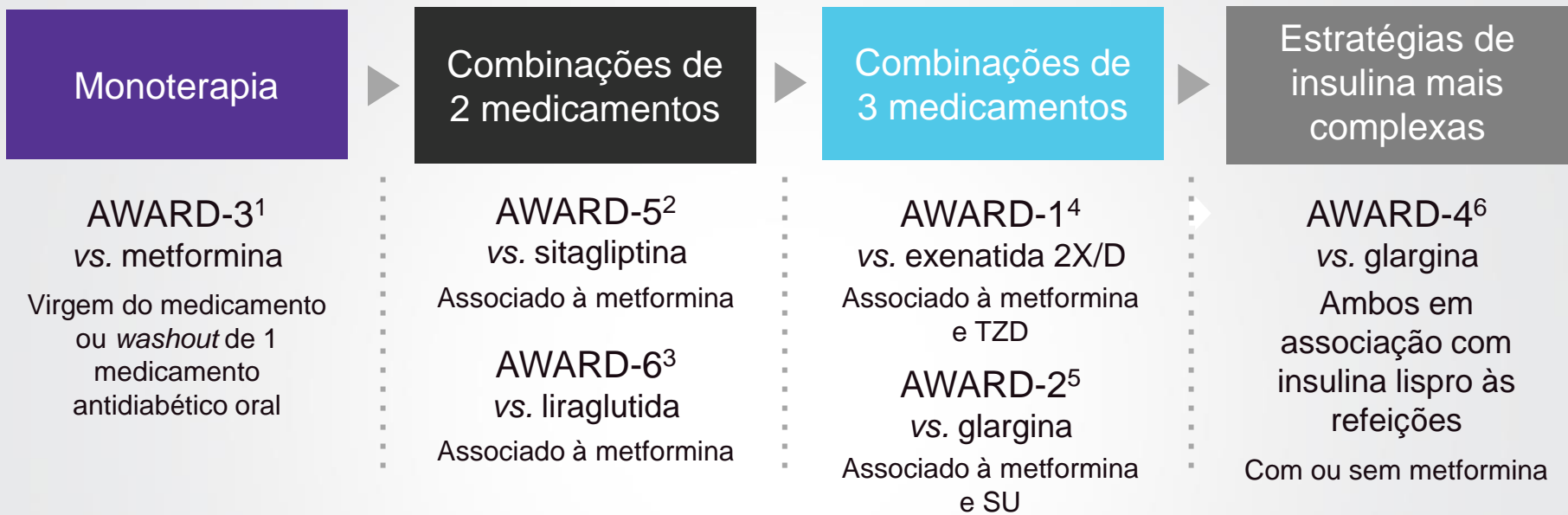
Necessidades não atendidas no DM tipo 2



Para ajudar a **MELHORAR A EXPERIÊNCIA INICIAL DE TERAPIA INJETAVEL** dos pacientes, tanto a molécula de dulaglutida como a caneta Trulicity foram concebidas com paciente em mente^{1,2}



Estudos clínicos de Trulicity: Programa AWARD

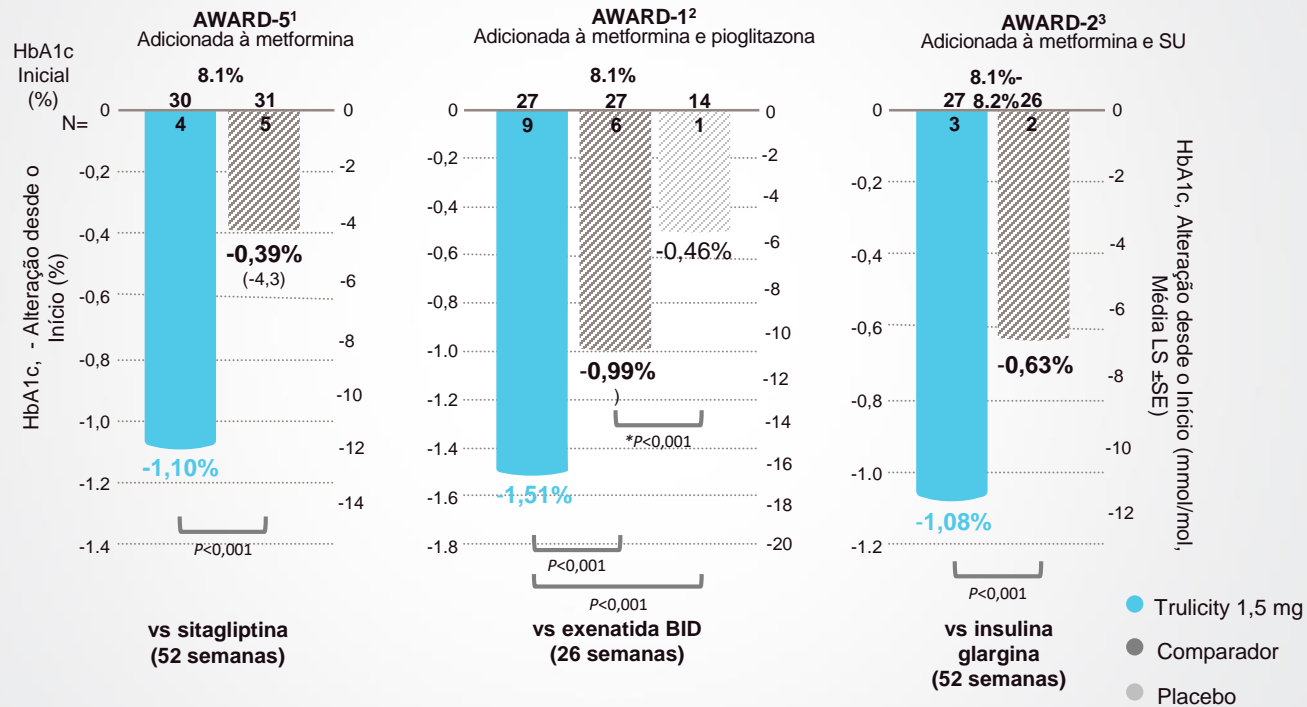


MAIS DE **5.000 PACIENTES** FORAM RECRUTADOS EM ESTUDOS CLÍNICOS FASE 3⁷

AWARD = **A**ssessment of **W**eekly **A**dministration of LY2189265 in **D**iabetes [Avaliação da Administração Semanal de LY2189265 em Diabetes].

1. Umpierrez G, et al. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2168-2176. 2. Nauck M, et al. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2149-2158. 3. Dungan KM, et al. *Lancet*. 2014;384(9951):1349-1357. 4. Wysham C, et al. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2159-2167. 5. Giorgino F, et al. *Diabetes*. 2014;63(Suppl 1):A87. 6. Jendle J, et al. *Diabetes*. 2014;63(Suppl 1):A246. 7. Trulicity (dulaglutida semanal) [Resumo das Características do Produto]. Houten, Países Baixos: *Eli Lilly and Company*; 2014.

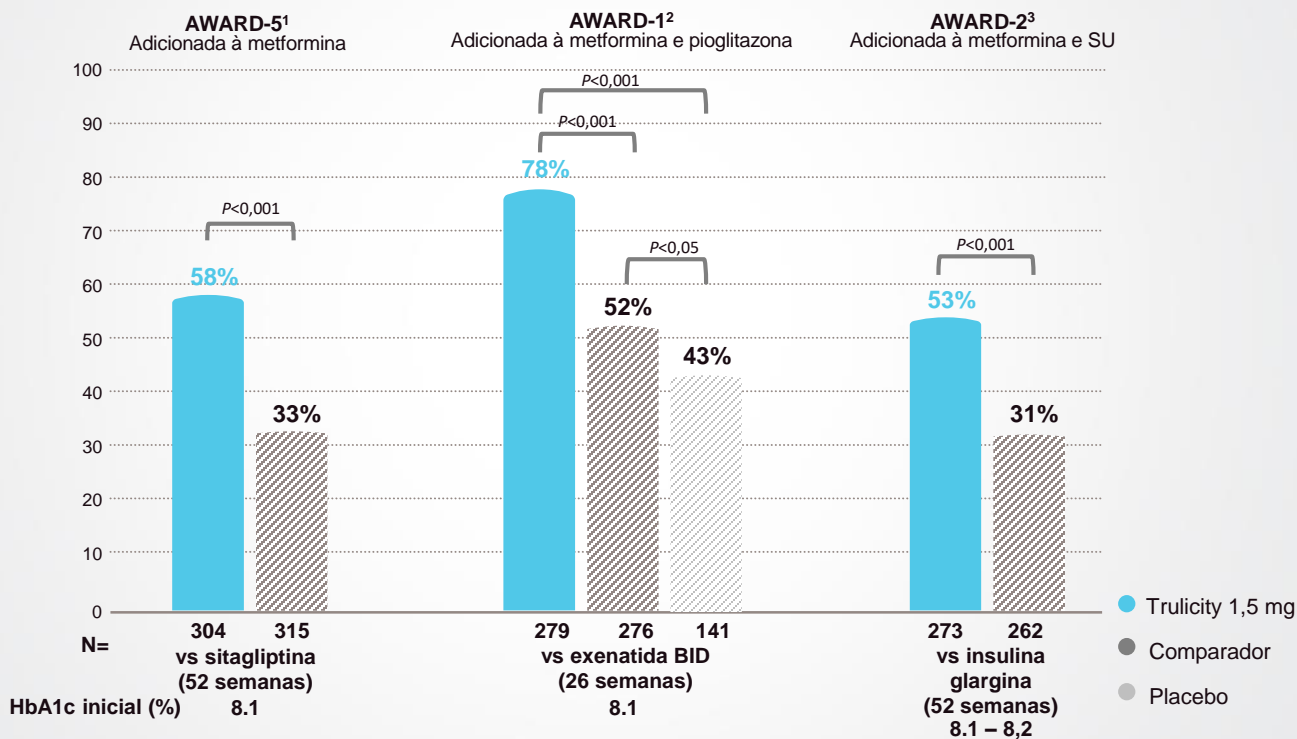
Dulaglutida 1,5 mg: redução significativa da HbA1c



Os dados apresentados são valores médios nos intervalos primários. Os valores de p representam superioridade. *P<0,001 vs placebo.

1. Nauck M, et al. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2149-2158. 2. Wysham C, et al. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2159-2167. 3. Giorgino F, et al. *Diabetes Care*: Diabetes Care. 2015 Dec;38(12):2241-9. doi: 10.2337/dc14-1625. Epub 2015 Jun 18.

Dulaglutida 1,5 mg: maioria dos pacientes atingiu HbA1c <7%

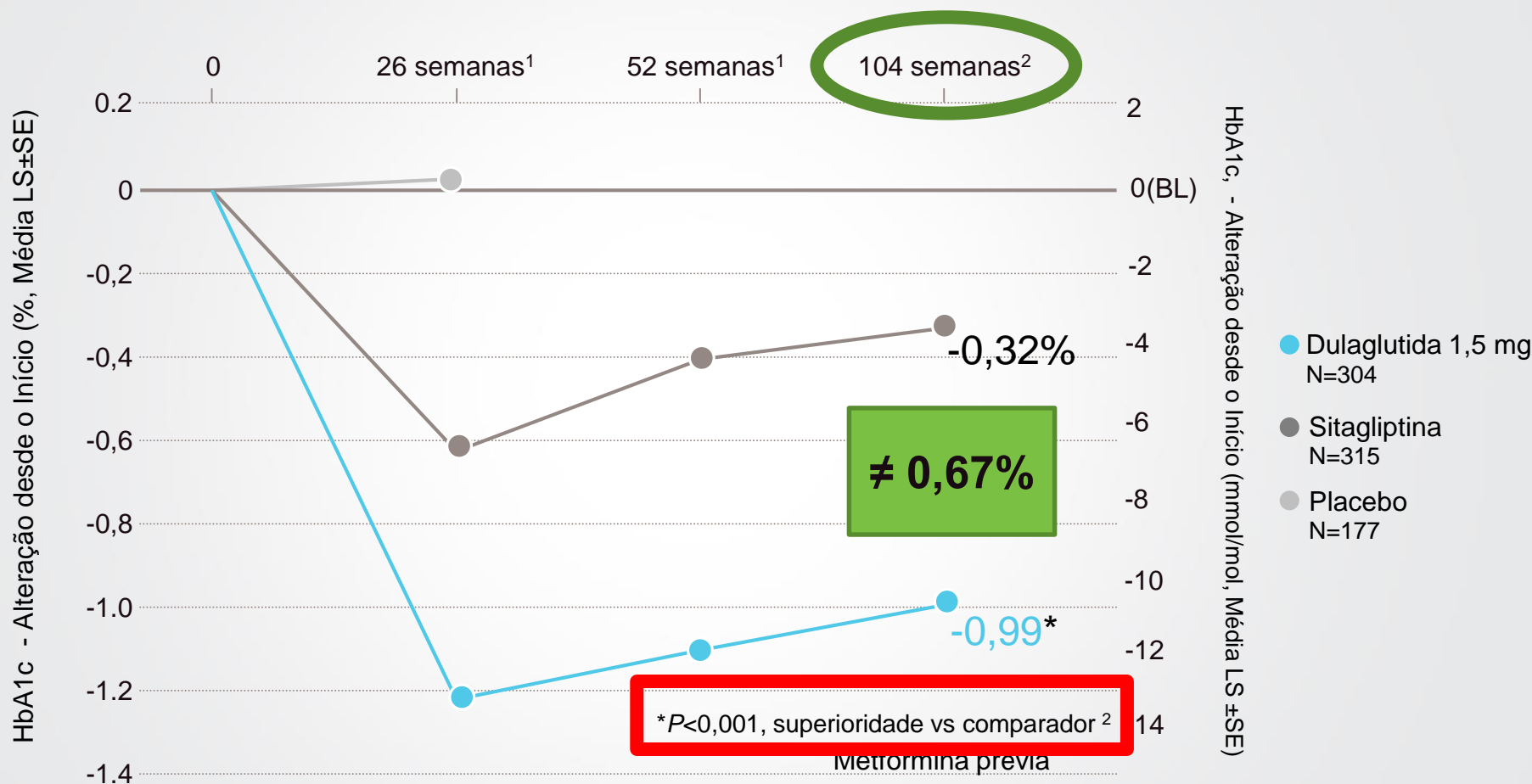


Os dados apresentados são valores médios nos intervalos primários. Meta de HbA1c <7% em 26 (AWARD-1) ou 52 semanas (AWARD-5,-2).

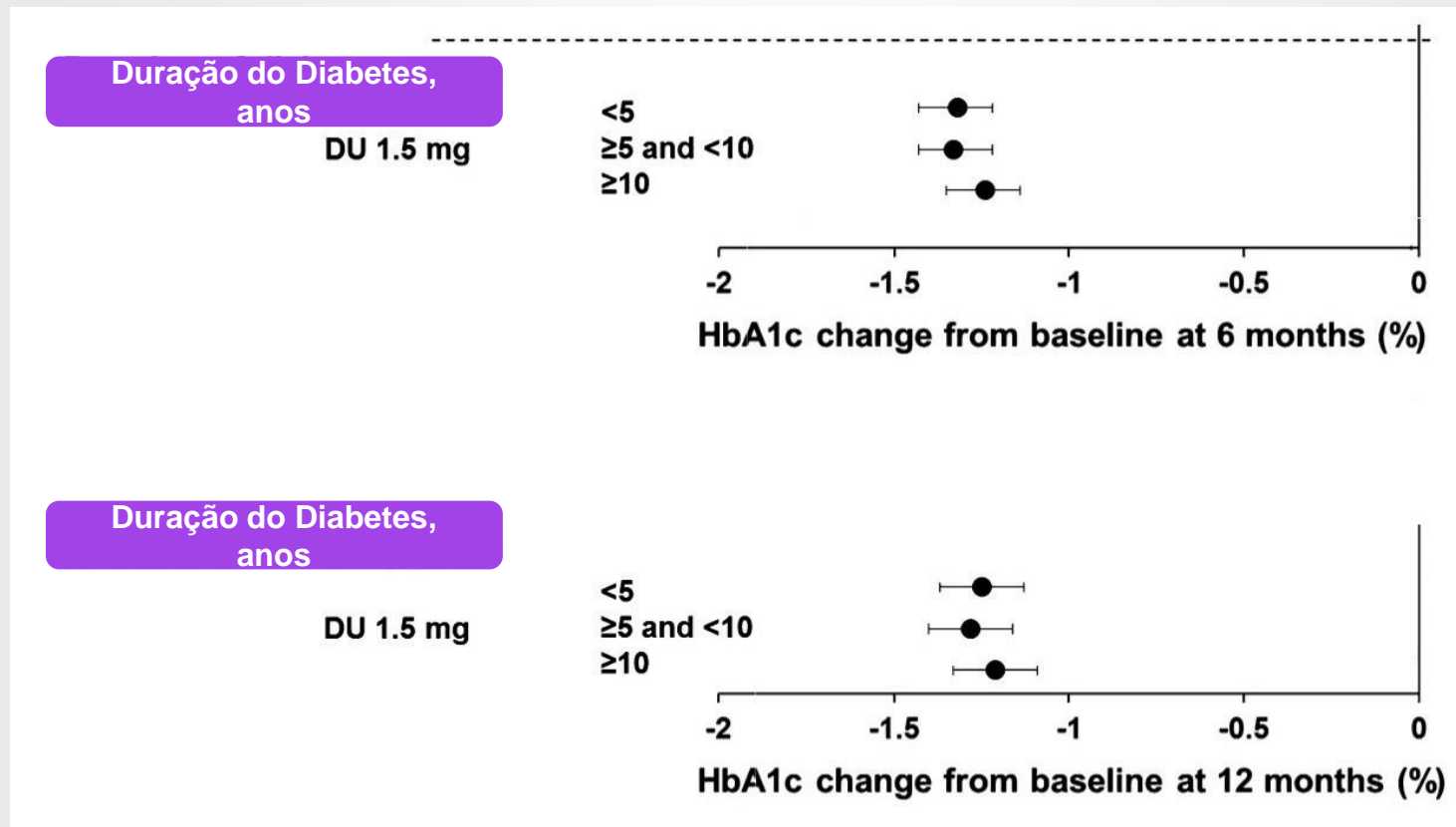
1. Nauck M, et al. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2149-2158. 2. Wysham C, et al. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2159-2167. 3. Giorgino F, et al. *Diabetes Care*. 2015 Dec;38(12):2241-9. doi: 10.2337/dc14-1625. Epub 2015 Jun 18.

AWARD 5: Dulaglutida 1,5 mg

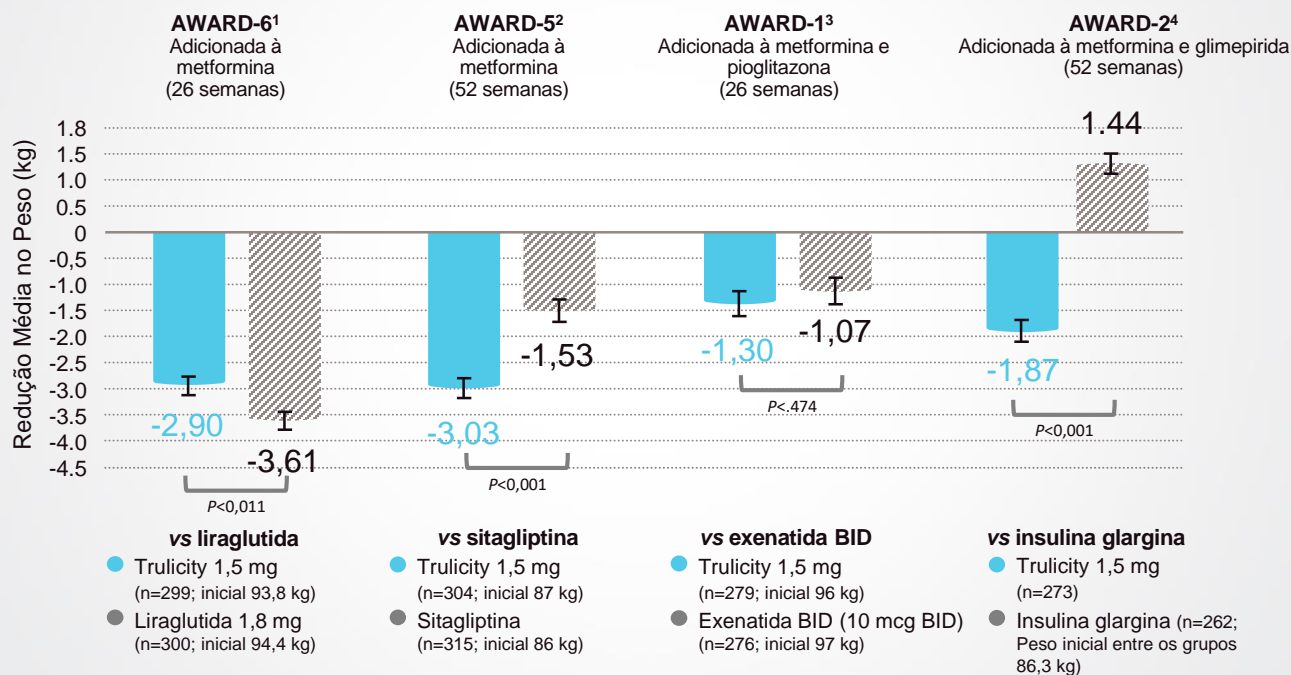
SUSTENTABILIDADE do efeito por 104 semanas



Dulaglutida 1,5 mg: efeito terapêutico independente do tempo de diagnóstico do DM2



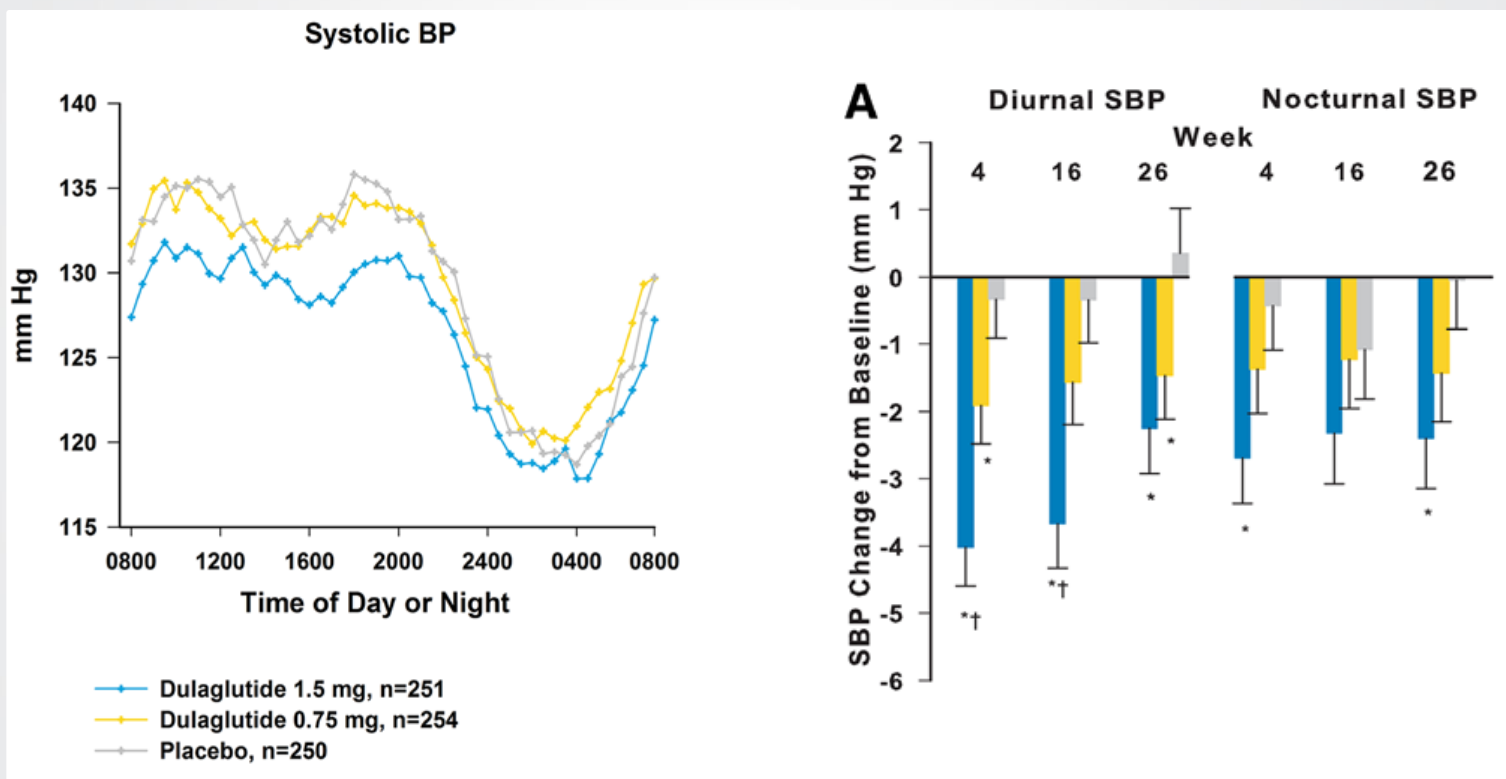
A maioria dos pacientes tratados com Trulicity experimentou perda de peso, independente da terapia concomitante



Trulicity não é indicado para perda de peso; a alteração no peso foi um desfecho secundário nos estudos clínicos.

1. Dungan KM, et al. *Lancet*. 2014. doi:10.1016/S0140-6736(14)60976-4. Published 11 July 2014. Accessed 21 July 2014. 2. Nauck M, et al. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2149-2158. 3. Wysham C, et al. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2159-2167. 4. Giorgino F, et al. *Diabetes Care*. 2015 Dec;38(12):2241-9. doi: 10.2337/dc14-1625. Epub 2015 Jun 18.

Efeito positivo sobre a pressão sistólica em pacientes com DM2



Ferdinand, et al. Hypertension. 2014;64(4):731-7.



Caso Clínico

FEMININO, 68 ANOS, APOSENTADA



PACIENTE DM2 HÁ 10 ANOS,
DIAGNOSTICADA EM EXAMES DE ROTINA.

OBESA, HIPERTENSA E DISLIPIDÊMICA.

PESO = 100 KG

ALTURA: 156CM

IMC: 41,1 KG/M²

CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL: 122CM

HÁBITOS DE VIDA: SEDENTÁRIA E DIETA
BASTANTE IRREGULAR (HIPERFÁGICA)

MEDICAMENTOS E DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICOS:

- OBESIDADE GRAU III
- DM TIPO 2
- HAS
- DISLIPIDEMIA



VINHA EM USO DE:

- VILDAGLIPTINA/METFORMINA 50/850 MG 2X AO DIA,
- PIOGLITAZONA 30MG/DIA,
- VALSARTANA/ HCT 80/12,5 MG 1X AO DIA
- ATORVASTATINA 10 MG 1X/DIA

FEMININO, 68 ANOS, APOSENTADA

EXAMES	
GLICEMIA (MG/dL)	238
HbA1c (%)	9,2%
CT (MG/dL)	120
HDL (MG/dL)	38
LDL (MG/dL)	72
TG (MG/dL)	48
TGP (U/L)	10
URÉIA (MG/dL)	38
CR (MG/dL)	0,75
MICROALBUMINÚRIA	NEGATIVA
F.OLHO	NORMAL

CONDUTA



ORIENTAÇÃO DIETÉTICA

SUSPENSOS
VILDAGLIPTINA/METFORMINA E
PIOGLITAZONA.

MANTIDO VALSARTANA HCT E
ATORVASTATINA

PRESCRITO METFORMINA XR 1000 MG 2X AO
DIA

PROPOSTO INICIAR ANÁLOGO DE GLP-1

**NÃO SE SENTE CONFORTÁVEL COM A
IDEIA DE APLICAR INJEÇÕES DIÁRIAS**

CONDUTA:
INICIAR
TRULICITY
1,5MG

Pacientes podem relutar em iniciar a terapia insulínica¹⁻⁷

Temerosos³⁻⁵ e ansiosos⁶
sobre terapia injetável

- Indicação de falha^{4,7}

Pcte não vê a agulha

Acreditam que é difícil encaixar a
insulina em suas vidas^{7,8,9}

- Inconveniente^{3,7} e cara¹⁰

Device de fácil manejo

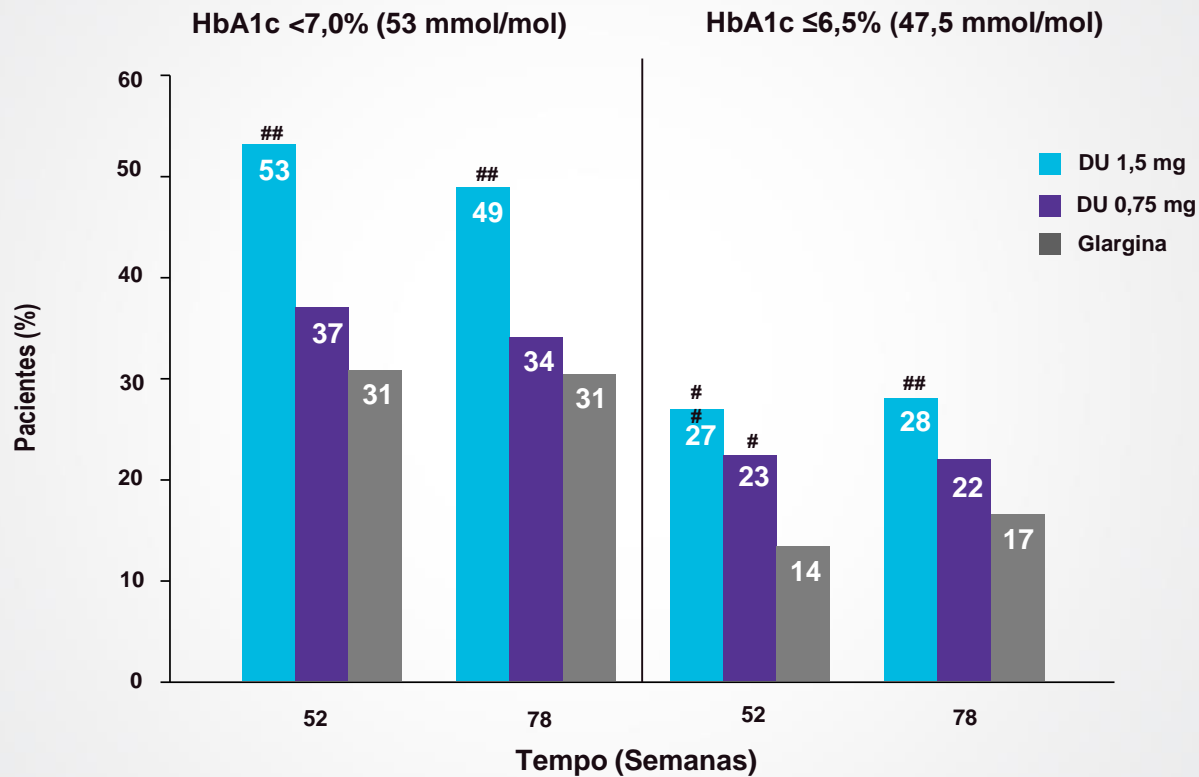
Perda peso

Temerosos³ e inseguros⁹
dos efeitos colaterais do
medicamento

Não causa hipoglicemia

- Qualidade de vida reduzida¹⁰

Metas de HbA1c em 52 e 78 Semanas



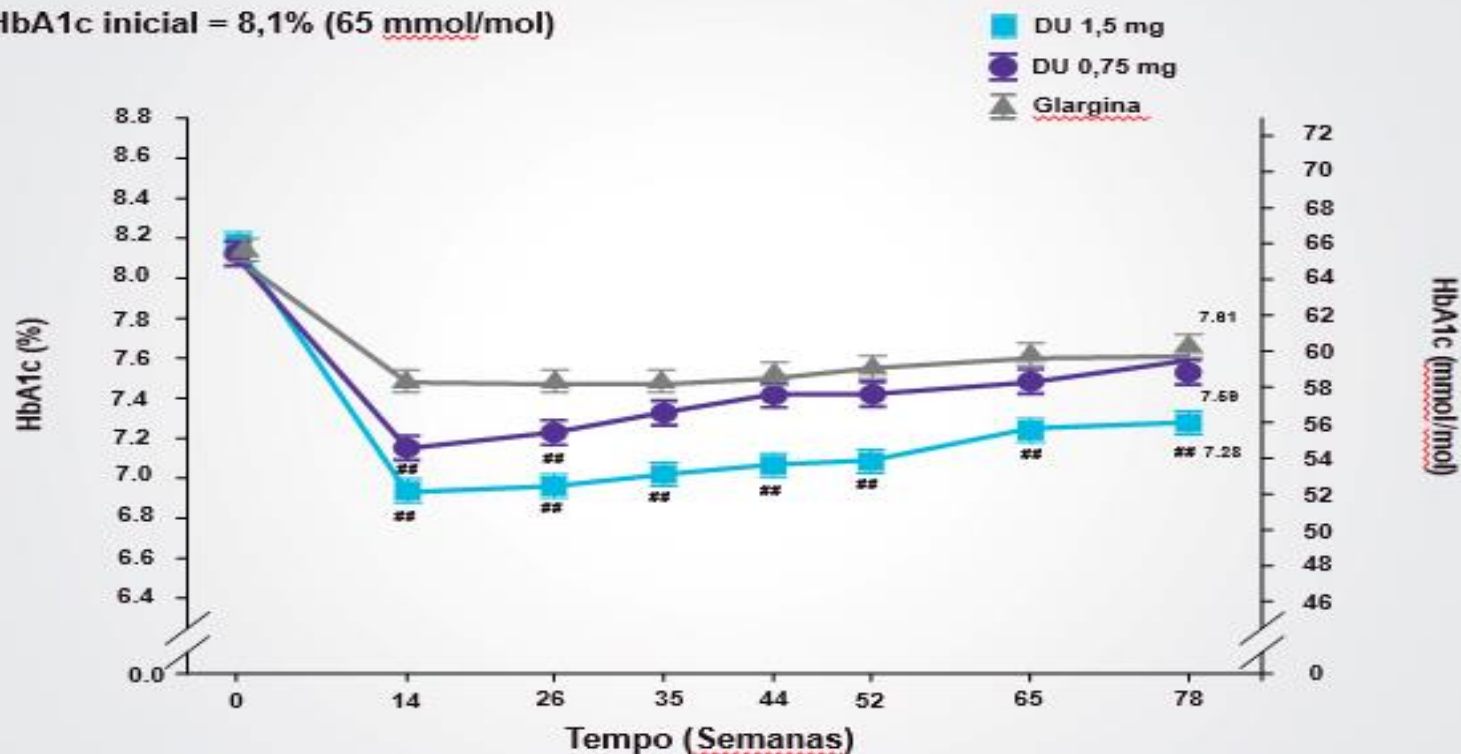
ITT, regressão logística utilizando a análise LOCF. #P<0.05 vs glargina; ##P<0.001 vs glargina

Giorgino, F et al. Apresentado na: Associação Europeia para o Estudo do Diabetes, 50ª Reunião Anual; 15-19 de setembro de 2014. Viena, Áustria.

Confidencial Lilly, 2015. Apenas para fins de treinamento. A dulaglutida recebeu autorização comercial da UE; entretanto, não há garantia de que ela seja disponibilizada em seu país.

HbA1c ao Longo do Tempo até 78 Semanas

HbA1c inicial = 8,1% (65 mmol/mol)



Os dados apresentados são médias de LS+SE.

**P<.001 vs glargina.

ITT, análise MMRM

Giorgino, F et al. Apresentado na: Associação Europeia para o Estudo do Diabetes, 50ª Reunião Anual; 15-19 de setembro de 2014. Viena, Áustria.

Confidencial Lilly, 2015. Apenas para fins de treinamento. A dulaglutida recebeu autorização comercial da UE; entretanto, não há garantia de que ela seja disponibilizada em seu país.

Insulina é a terapia anti-hiperglicêmica injetável mais efetiva?

Conclusão:

A redução de HbA1c com análogos/agonistas de GLP-1 é, ao menos, equivalente à obtida com as insulinas basais.

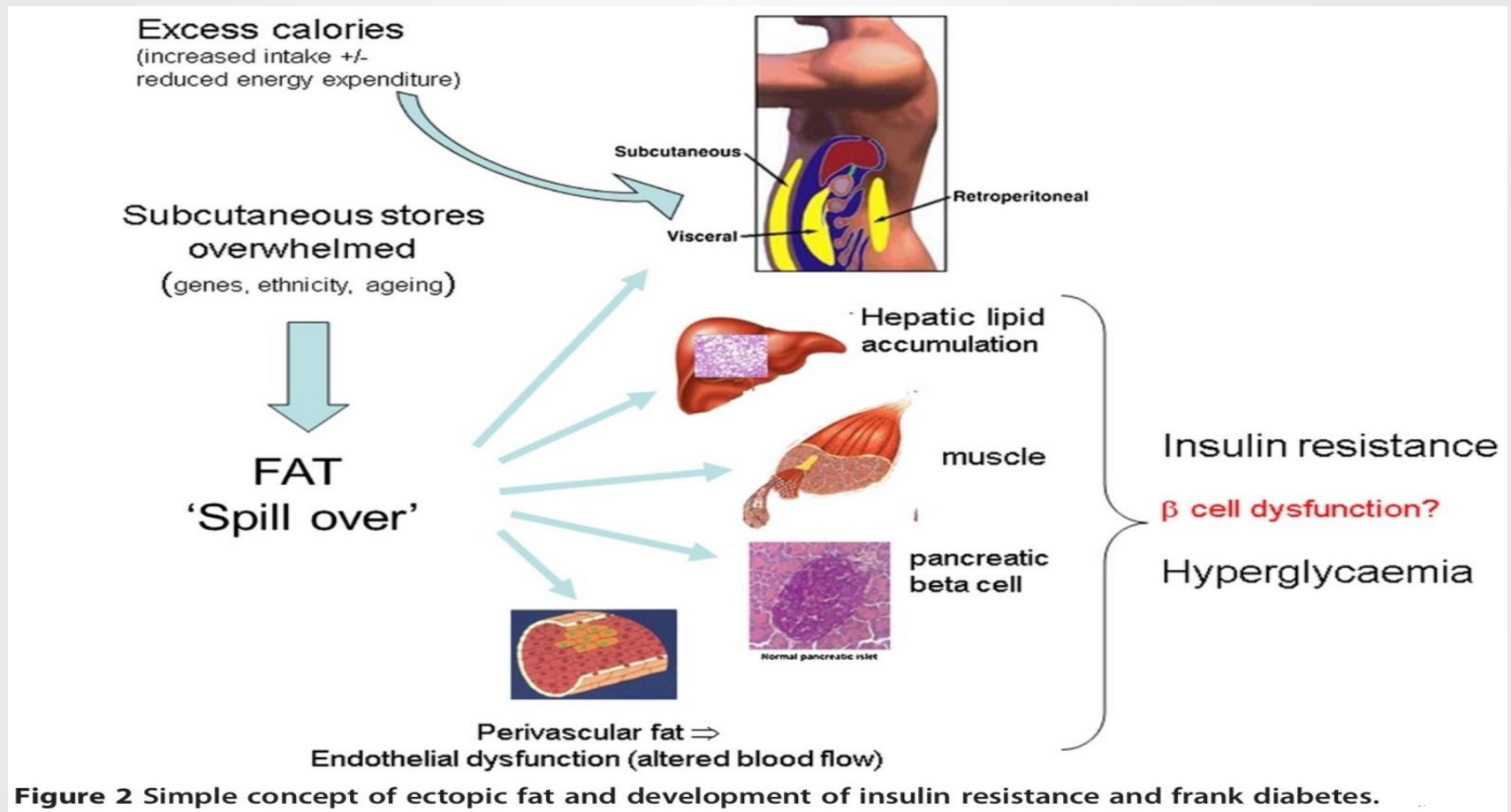
Não esquecer que o diabético, é em sua maioria, também obeso (ou sobrepeso)!

Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Caroline M. Apovian, Louis J. Aronne, Daniel H. Bessesen, Marie E. McDonnell, M. Hassan Murad, Uberto Pagotto, Donna H. Ryan, and Christopher D. Still

1.7 In patients with T2DM who are overweight or obese, we suggest the use of antidiabetic medications that have additional actions to promote weight loss (such as GLP-1 analogs or SGLT-2 inhibitors) in addition to the first-line agent for T2DM and obesity, metformin (63).
(2|⊕⊕⊕○)

Por que é importante reduzir o peso e a ingestão calórica?



Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial



*The Look AHEAD Research Group**

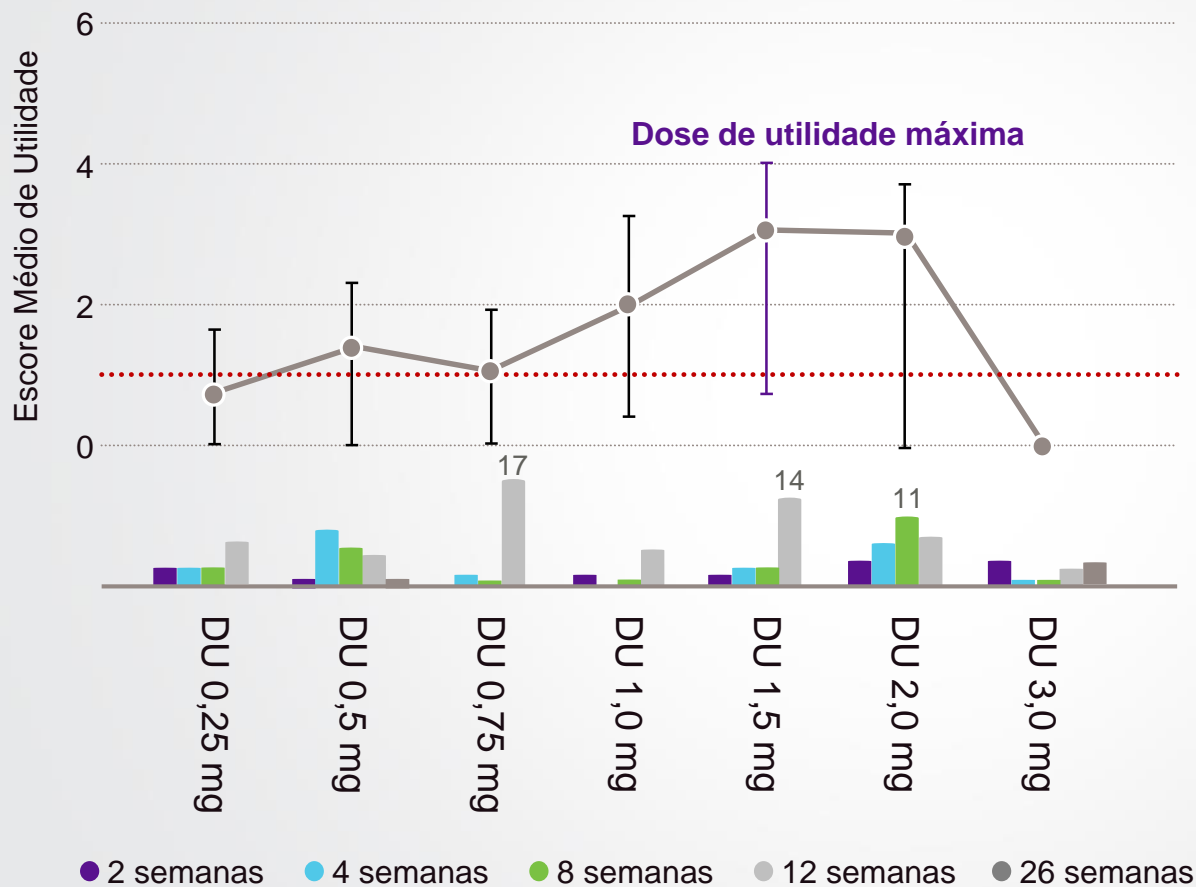
Pacientes que perderam 10% do peso no primeiro ano, com modificação de estilo de vida, tiveram 20% de redução de eventos cardiovasculares.

Descobrimos a dose de Trulicity

- ✓ O estudo **AWARD-5** combinou um único componente de determinação de dose (fase 2) com confirmação de tratamento e eficácia (fase 3) em um único ensaio adaptativo¹
- ✓ O estudo usou medidas da HbA1c, peso corporal, frequência cardíaca e pressão sanguínea diastólica do paciente para criar um índice de utilidade clínica que identificasse a **DOSE IDEAL DE TRULICITY**²
- ✓ Essa abordagem potencialmente limita a exposição do paciente a **DOSES INEFICAZES OU NÃO-SEGURAS** e reduz o período de desenvolvimento em 9 a 12 meses¹

Descobrimos a dose de Trulicity

Índice de Utilidade Clínica



Esse estágio inovador de determinação da dose do estudo AWARD-5 determinou que **1,5 MG DE DULAGLUTIDA ERA A DOSE IDEAL¹**

A dose de 0,75 mg de dulaglutida foi selecionada como a **MÍNIMA DOSE** estimada com benefício clínico significativo²

Adaptado de: Skrivanek Z, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(8):748-756. 2. Geiger et al. *J Diabetes Sci Technol.* 2012;6(6):1319-1327.

DU = dulaglutida.

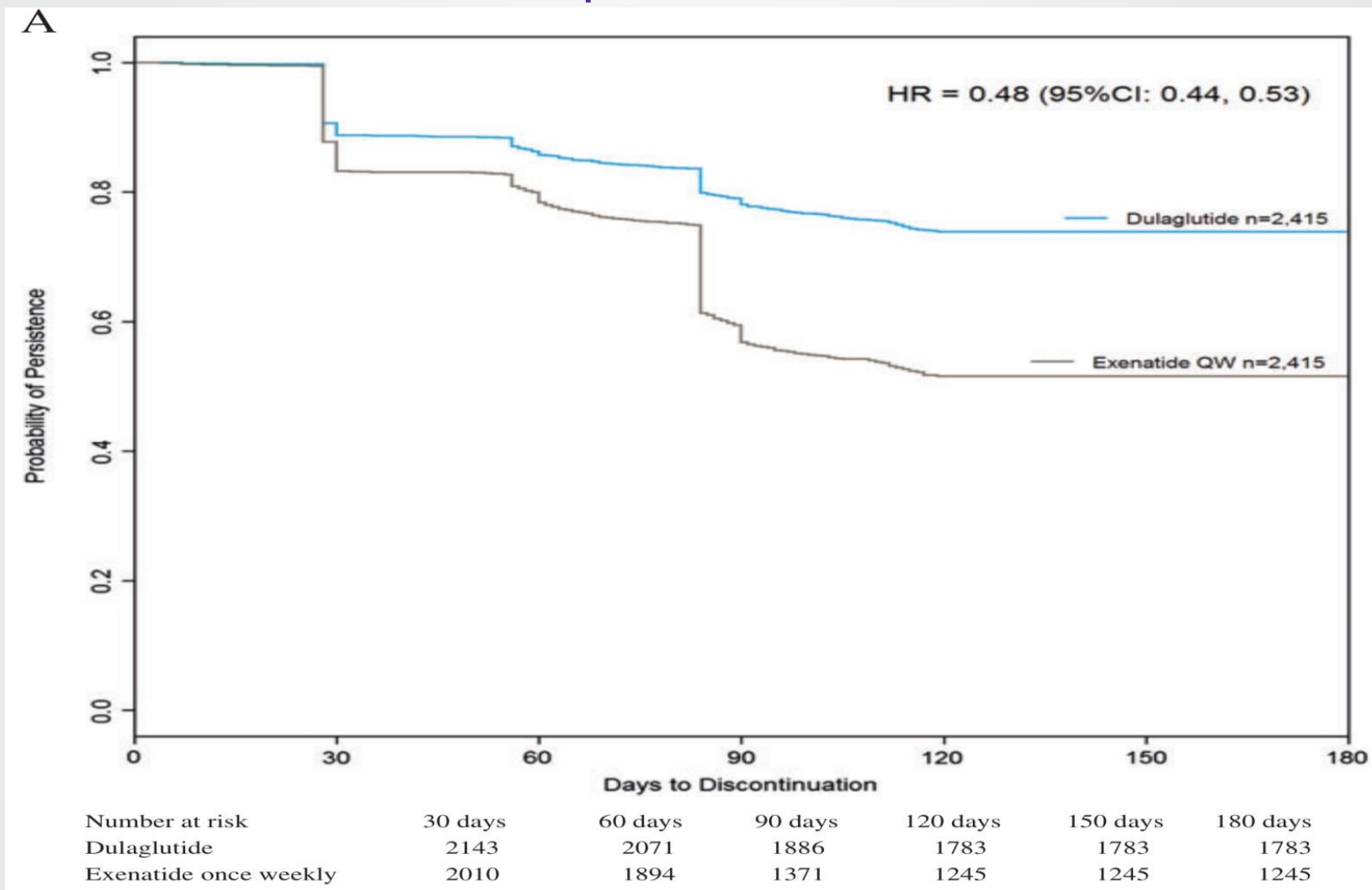
1. Skrivanek Z, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(8):748-756. 2. Geiger et al. *J Diabetes Sci Technol.* 2012;6(6):1319-1327.

Aderência ao tratamento – comparação entre agonistas do receptor de GLP1

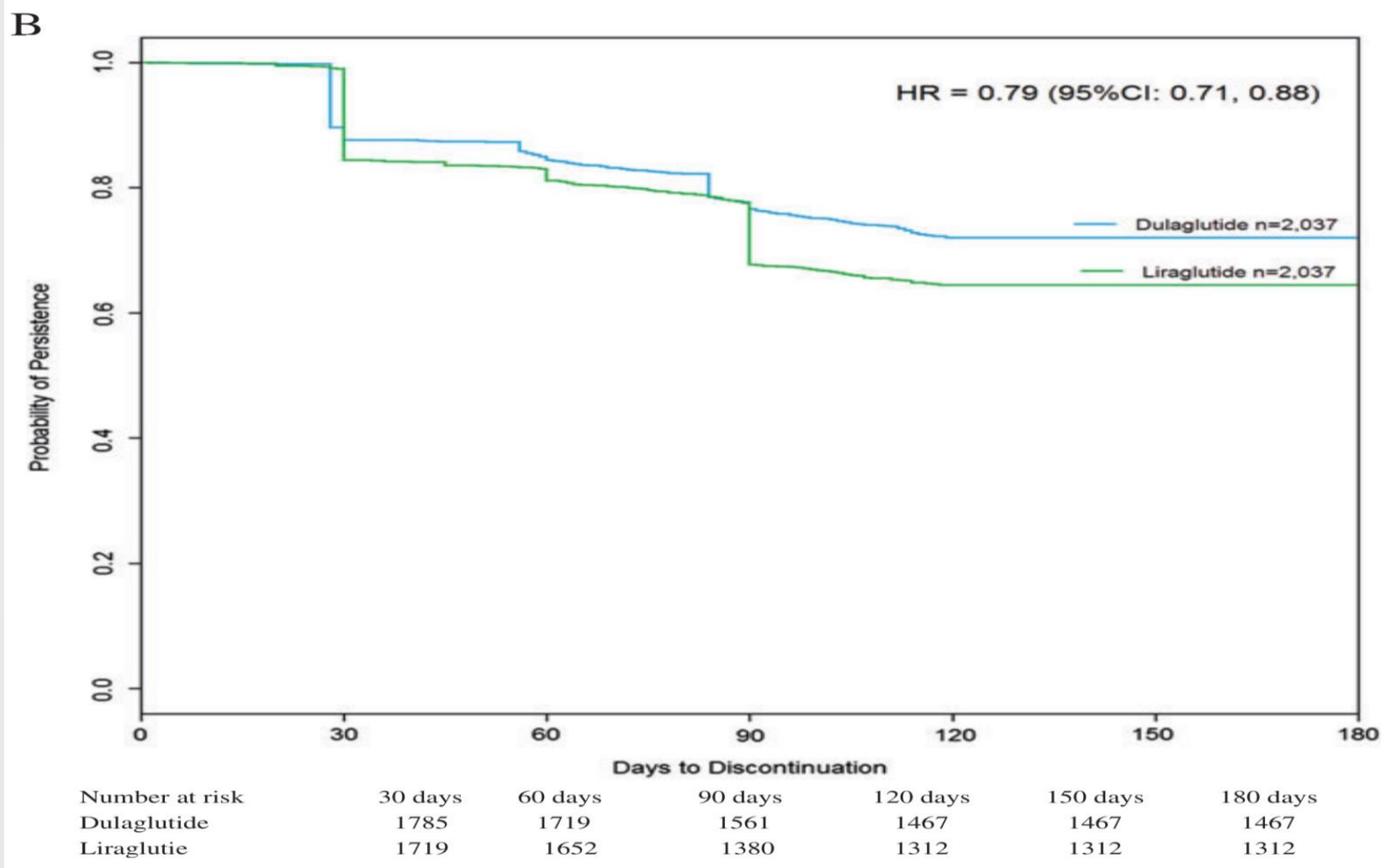
Treatment patterns in patients with type 2 diabetes mellitus treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: Higher adherence and persistence with dulaglutide compared with once-weekly exenatide and liraglutide

Carlos Alatorre MBA, PhD¹ | Laura Fernández Landó MD² | Maria Yu MS³ |
Katelyn Brown Pharm D¹ | Leslie Montejano MA, CCRP⁴ | Paul Juneau MS⁴ |
Reema Mody MBA, PhD¹ | Ralph Swindle PhD¹

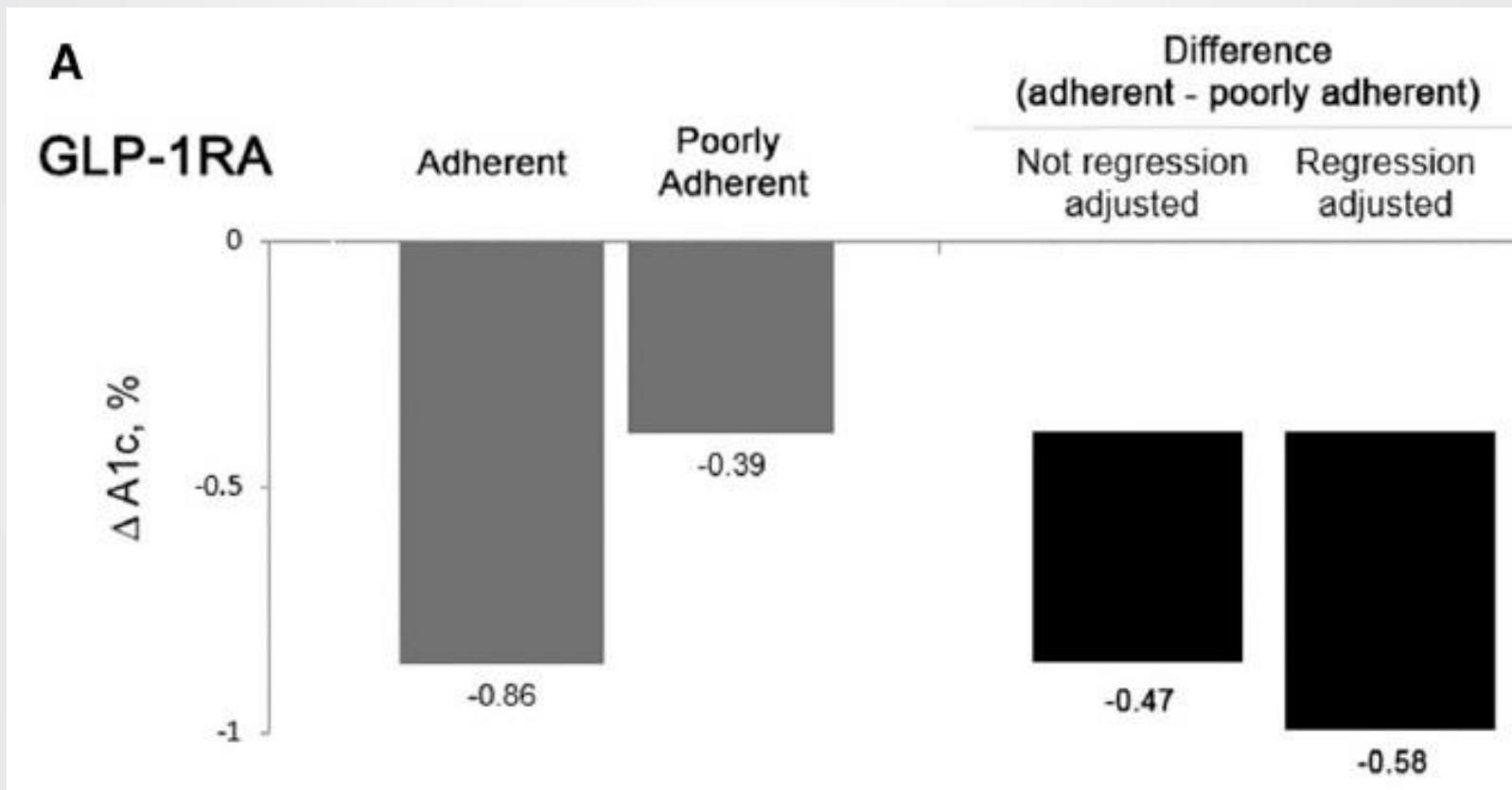
Aderência ao tratamento – comparação entre agonistas do receptor de GLP1



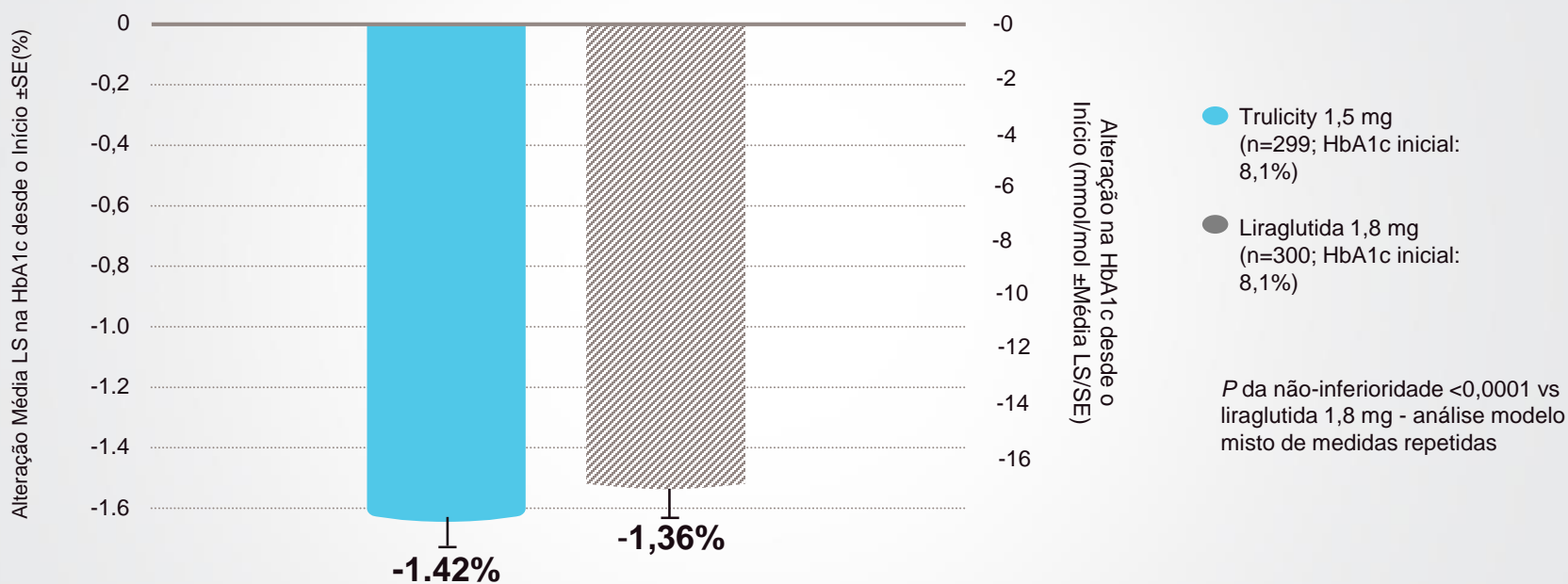
Aderência ao tratamento – comparação entre agonistas do receptor de GLP1



Diferença de efeito sobre HbA1c entre pacientes aderentes e não aderentes na prática clínica (fora de RCTs)



AWARD 6: Redução na HbA1c com Trulicity 1,5 mg comparável à liraglutida 1,8 mg



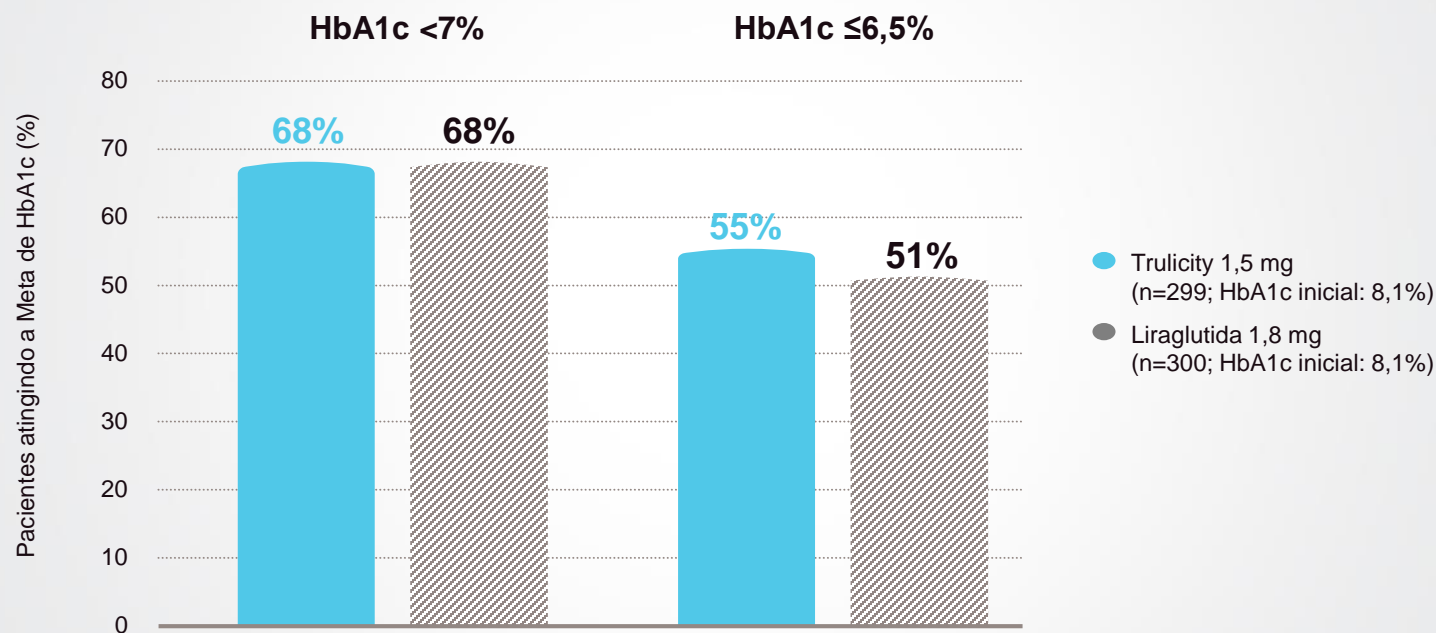
Os dados apresentados são valores médios em 26 semanas.

LS = quadrados mínimos; SE = erro padrão.

A dose recomendada de Trulicity é de 1,5 mg quando prescrito como terapia adicional. Para monoterapia ou para pacientes potencialmente vulneráveis como aqueles com ≥ 75 de idade, 0,75 mg uma vez por semana pode ser considerada a dose inicial.

Dungan KM, et al. *Lancet*. 2014. doi:10.1016/S0140-6736(14)60976-4. Published 11 July 2014. Accessed 21 July 2014.

AWARD 6: porcentagem de pacientes atingindo as metas de HbA1c

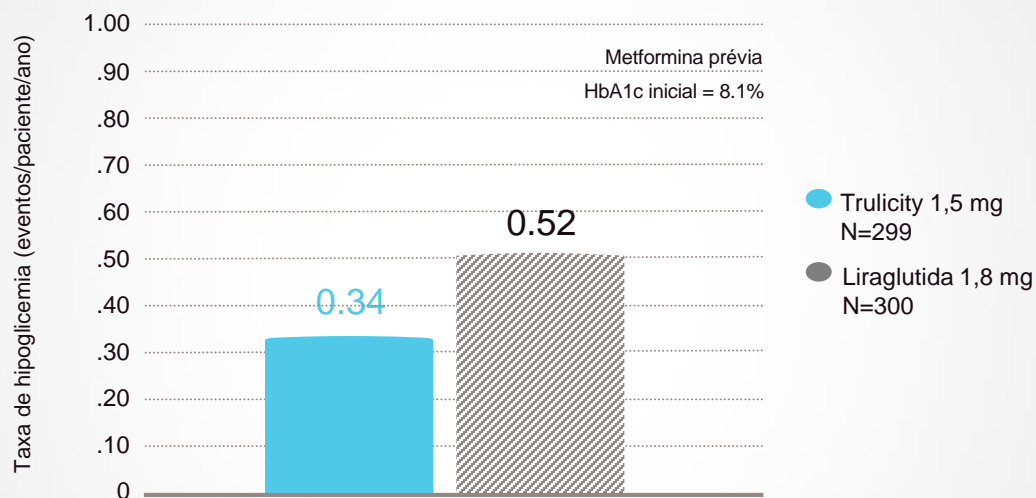


Os dados apresentados são valores médios. Metas de HbA1c <7% ou ≤6,5% em 26 semanas.

A dose recomendada de Trulicity é de 1,5 mg quando prescrito como terapia adicional. Para monoterapia ou para pacientes potencialmente vulneráveis como aqueles com ≥75 de idade, 0,75 mg uma vez por semana pode ser considerada a dose inicial.

Dungan KM, et al. *Lancet*. 2014. doi:10.1016/S0140-6736(14)60976-4. Published 11 July 2014. Accessed 21 July 2014.

AWARD 6: Taxa comparável de hipoglicemia com Trulicity 1,5 mg e liraglutida 1,8 mg



Os dados apresentados são valores médios em 26 semanas. Hipoglicemia foi definida como uma concentração de glicose no plasma $\leq 3,9$ mmol/L (70mg/dL) com ou sem sintomas.

Pacientes recebendo Trulicity combinado a uma sulfonilureia ou insulina prandial podem ter risco aumentado de hipoglicemia. O risco pode ser reduzido pela redução da dose de sulfonilureia ou de insulina.

Reações Adversas

Reação Adversa	Dulaglutida 1,5 mg
Náusea	21,2%
Diarreia	13,7%
Vômito	11,5%
Reações no local de injeção	1,9%*

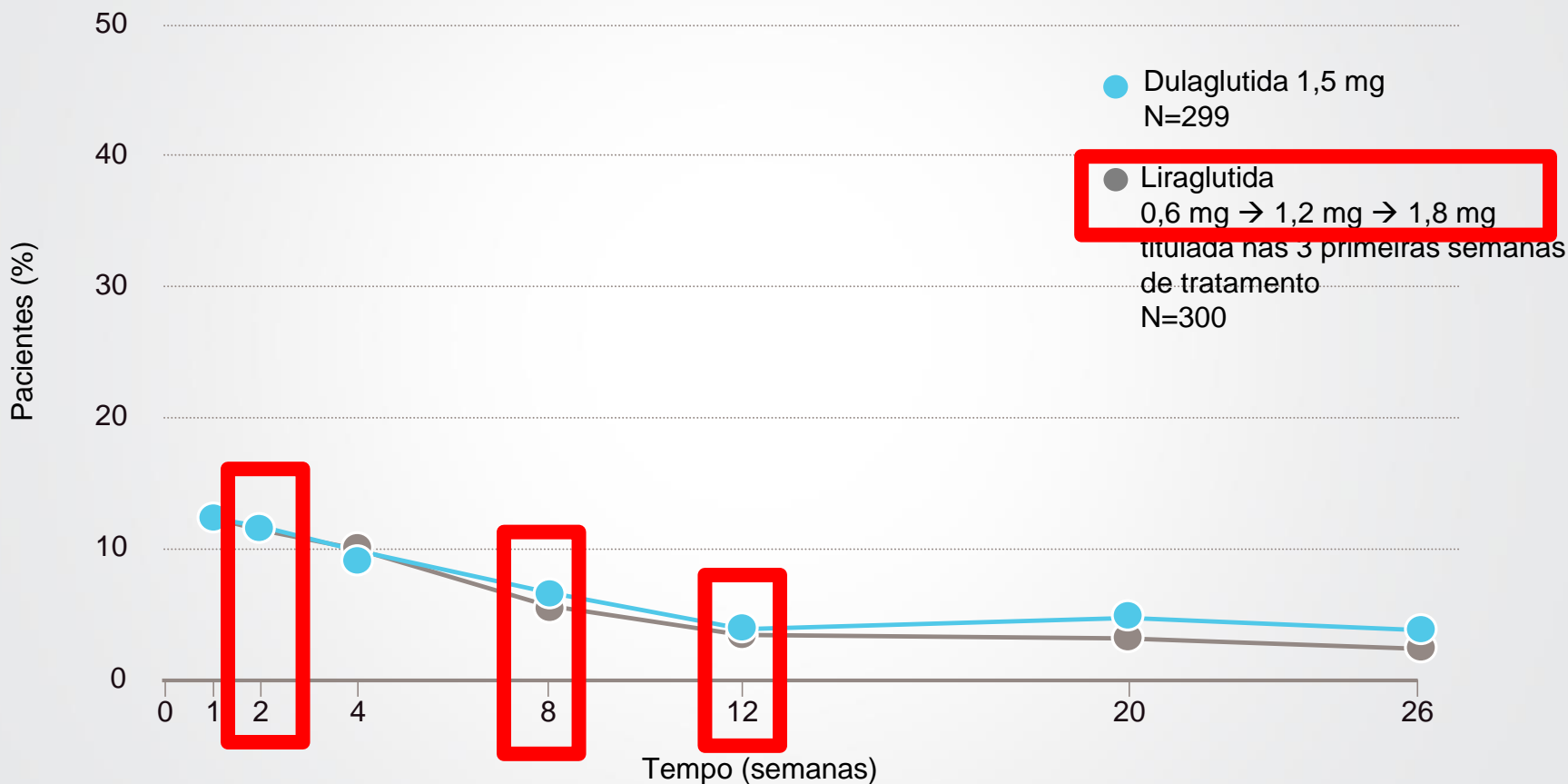
Interrupção por EA < 2 %

*Análise agrupada entre ambas as doses.

A dose recomendada de Trulicity é de 1,5 mg quando prescrito como terapia adicional. Para monoterapia ou para pacientes potencialmente vulneráveis como aqueles com ≥ 75 de idade, 0,75 mg uma vez por semana pode ser considerada a dose inicial.

Trulicity (dulaglutide injection) [summary of product characteristics]. Houten, The Netherlands: Eli Lilly and Company; 2014.

AWARD 6: incidência de náusea foi comparável com Dulaglutida 1,5 mg e Liraglutida 1,8 mg¹



Como manejar a náusea no paciente em uso de análogo/agonista de GLP-1?

- Diminuir as porções de alimentos nas primeiras duas semanas de uso
- Reduzir a velocidade com que o paciente ingere os alimentos
- Preferir, nas primeiras duas semanas de uso, alimentos de melhor palatabilidade
- Manter boa ingesta hídrica
- Esclarecer que a ocorrência de náuseas prediz o "bom respondedor" - maior probabilidade de perda de peso com a terapia
- Lembrar que os sintomas melhoram após 2 semanas
- Considerar uso temporário de antieméticos (dimenidrato, metoclopramida, ondansetrona)

EVOLUÇÃO APÓS TRULICITY (3 meses)



REFERE CONFORTO COM A
APLICAÇÃO SEMANAL

MANTÉM DIETA REGULARMENTE

PESO = 89 KG

IMC: 36,6 KG/M²

PA: 120x80 MM/HG

EXAMES	
GLICEMIA (MG/dL)	151
HbA1C (%)	6,4
CT (MG/dL)	132
HDL (MG/dL)	40
LDL (MG/dL)	70
TG (MG/dL)	59

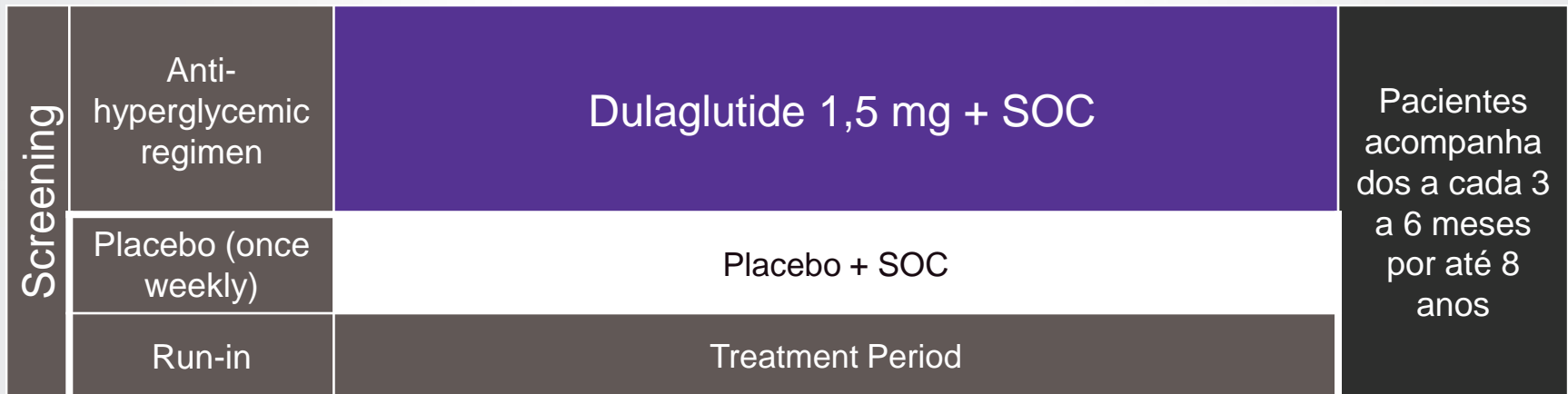
EVOLUÇÃO

VALORES INICIAIS	VALORES FINAIS
PESO = 100 KG	PESO = 89 KG
IMC = 41,1 KG/M ²	IMC = 36,6 KG/M ²
GLICEMIA (MG/dL) = 238	GLICEMIA (MG/dL) = 151
HbA1C (%) = 9,2	HbA1C = 6,4
CT (MG/dL) = 120	CT (MG/dL) = 132
HDL (MG/dL) = 38	HDL (MG/dL) = 40
LDL (MG/dL) = 72	LDL (MG/dL) = 70
TG (MG/dL) = 48	TG (MG/dL) = 59

Estudo REWIND

O Efeito da Dulaglutida nos principais eventos cardiovasculares nos pacientes com diabetes tipo 2:
Pesquisando eventos cardiovasculares com uma incretina semanal em Diabetes

Researching Cardiovascular Events With a Weekly INcretin in Diabetes



0



Randomização



Estimated enrollment = 9622

SOC = standard of care for T2D management

CONCLUSÃO

Características diferenciais de Trulicity

Molécula desenhada com o paciente em mente¹

Atividade estendida^{1,2}

Solúvel, eliminando a necessidade de reconstituição³

Baixo potencial de imunogenicidade¹

Método de administração amigável⁴

Um GLP-1 semanal, RA, entregue em uma caneta pronta para uso^{5,6}

Redução sustentada da hemoglobina glicada^{5,7}

Redução da HbA1c comprovada em 6 estudos head-to-head^{5,7}

As características conhecidas da classe de GLP-1 RA

Potencial para perda de peso e redução da HbA1c^{7,8}

Baixo risco de hipoglicemia⁹

EAs GI são os mais comuns^{7,8}

EA = evento adverso

1. Glaesner W, et al. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26(4):287-296.

2. Barrington P, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(5):434-438.

3. Czajkowsky DM, et al. *EMBO Mol Med*. 2012;4(10):1015-1028.

4. Matfin G, et al. *Diabetes*. 2014;63(Suppl 1A):LB31.

5. Trulicity bula do produto. 2017. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6658582017&pIdAnexo=5959967

6. Trulicity instruções de uso. 2017. Disponível em https://www.lilly.com.br/Inserts/Others/Instrucoes%20de%20Uso_Trulicity%2015mg_v3.0%2025ABR17.pdf

CDS02DEZ16

TRULICITY® (dulaglutida)

Indicações: TRULICITY é indicado em monoterapia, como um adjuvante à dieta e ao exercício, para melhorar o controle glicêmico em adultos com diabetes mellitus tipo 2 em que a metformina está contraindicada ou é considerada inadequada por intolerância. TRULICITY é indicado em terapia de associação, juntamente com dieta e exercício, quando não há um controle glicêmico adequado. Pode ser combinado aos seguintes medicamentos redutores de glicose: metformina, sulfonilureia com ou sem metformina, metformina e tiazolidinediona, insulina basal com ou sem metformina e também com insulina prandial com ou sem metformina. **Contraindicações:** TRULICITY é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao produto ou a qualquer um de seus componentes da fórmula e em pacientes com histórico pessoal ou familiar de Carcinoma Medular de Tireoide ou em pacientes com Neoplasia Endócrina Múltipla. **Advertências e Precauções:** TRULICITY não deve ser utilizado em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou para o tratamento de cetoacidose diabética. O uso de agonistas do receptor GLP-1 pode estar associado a reações adversas gastrointestinais. Pacientes recebendo dulaglutida combinada a um secretagogo da insulina (por exemplo, uma sulfonilureia) ou à insulina, podem ter um aumento no risco de hipoglicemia. Pancreatite foi relatada após o uso de agonistas do receptor GLP-1, incluindo TRULICITY. Se houver suspeita de pancreatite, TRULICITY deve ser descontinuado até o final da avaliação pertinente. Se o diagnóstico de pancreatite for confirmado, descontinuar permanentemente TRULICITY. Dulaglutida está associada com aumentos médios de 11% a 21% nas enzimas pancreáticas. Em estudos clínicos, o tratamento com dulaglutida foi associado a uma incidência de 1,6% de anticorpos anti-droga (AAD) à dulaglutida resultante do tratamento. Nenhum dos pacientes com hipersensibilidade sistêmica desenvolveu AADs de dulaglutida. Não há estudos adequados e bem controlados de dulaglutida em mulheres grávidas. Administrar TRULICITY a mulheres grávidas somente se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto. Não se sabe se dulaglutida é excretada no leite humano. Geralmente não é necessário ajuste de dose com base na idade, sexo, raça, etnia, peso corporal, insuficiência hepática ou renal. A segurança e a eficácia de TRULICITY não foram estabelecidas em pacientes com menos de 18 anos de idade. Quando TRULICITY for utilizado combinado a uma sulfonilureia ou insulina, os pacientes devem ser avisados quanto a tomarem precauções para evitar hipoglicemia enquanto dirigem ou operam máquinas. **Interações medicamentosas:** a dulaglutida tem o potencial de afetar a absorção de medicamentos orais administrados concomitantemente. Nos estudos de farmacologia clínica, TRULICITY não afetou a absorção dos medicamentos administrados por via oral testados em nenhum grau clinicamente relevante (como por exemplo, varfarina, metformina, lisinopril, metoprolol, digoxina, paracetamol, norelgestromina, etinilestradiol, sitagliptina e atorvastatina). Nenhum estudo foi conduzido para investigar possível interação entre TRULICITY e plantas medicinais, álcool, nicotina e realização de exames laboratoriais e não laboratoriais. **Posologia e Administração:** Monoterapia - a dose inicial recomendada é de 0,75 mg uma vez por semana. A dose pode ser aumentada para 1,5 mg uma vez por semana nos casos em que seja necessário controle glicêmico adicional. Terapia de associação - a dose recomendada é de 1,5 mg uma vez por semana. Administrar TRULICITY uma vez por semana, a qualquer hora do dia, independente das refeições. A dose máxima semanal recomendada é de 1,5 mg. TRULICITY deve ser administrado por via subcutânea e sem diluição, no abdome, coxa ou braço. Quando TRULICITY é adicionado à terapia em curso com metformina e/ou pioglitazona, as doses de metformina e/ou pioglitazona podem ser mantidas. Quando é adicionado à terapia em curso com uma sulfonilureia ou insulina, pode-se considerar uma redução da dose da sulfonilureia ou da insulina para diminuir o risco de hipoglicemia. **Reações adversas:** as reações adversas identificadas durante os estudos clínicos foram - muito comum (>1/10): náusea, diarreia, vômito, dor abdominal, hipoglicemia quando combinado com glicepirida, com ou sem metformina, insulina prandial ou insulina basal, e hipoglicemia quando combinado com metformina e comum (>1/100): diminuição do apetite, dispepsia, constipação, flatulência, distensão abdominal, doença do refluxo gastroesofágico, eructação, fadiga, taquicardia sinusal, bloqueio atrioventricular de primeiro grau, hipoglicemia em monoterapia e quando combinado com metformina mais pioglitazona. Venda sob prescrição médica. Registro MS - 1.1260.0190. Documentação científica e/ou informações adicionais à sac médica sobre o produto mediante solicitação. Para mais informações, consulte a bula completa do produto ou o Serviço de Atendimento ao Cliente Lilly SAC 0800 701 0444, e-mail: sac_brasil@lilly.com.

Contraindicações: TRULICITY é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao produto ou a qualquer um de seus componentes da fórmula e em pacientes com histórico pessoal ou familiar de Carcinoma Medular de Tireoide ou em pacientes com Neoplasia Endócrina Múltipla. **Interações medicamentosas:** A dulaglutida tem o potencial de afetar a absorção de medicamentos orais administrados concomitantemente. Nos estudos de farmacologia clínica, TRULICITY não afetou a absorção dos medicamentos administrados por via oral testados em nenhum grau clinicamente relevante (como por exemplo, varfarina, metformina, lisinopril, metoprolol, digoxina, paracetamol, norelgestromina, etinilestradiol, sitagliptina e atorvastatina). Nenhum estudo foi conduzido para investigar possível interação entre TRULICITY e plantas medicinais, álcool, nicotina e realização de exames laboratoriais e não laboratoriais.