

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar TRULICITY de forma segura y efectiva. Consulte la información de prescripción completa para TRULICITY.

TRULICITY inyección (dulaglutide), para uso subcutáneo de Aprobación inicial en EE. UU.: 2014

ADVERTENCIA: RIESGO DE TUMORES TIROIDEOS DE CÉLULAS-C

Consulte la información de prescripción para leer el cuadro de advertencia completo.

- El dulaglutide causa tumores en las células-C de la tiroides en ratas. Se desconoce si TRULICITY causa tumores en las células-C de la tiroides, incluidos el carcinoma medular tiroideo (CMT), en los humanos, ya que no se ha determinado la relevancia que tienen los tumores tiroideos de células-C en ratas inducidos por dulaglutide en los humanos (5.1, 13.1).
- TRULICITY está contraindicado para los pacientes con antecedentes personales o familiares de CMT y para los pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2). Aseore a los pacientes sobre el riesgo potencial de CMT y los síntomas de los tumores tiroideos (4, 5.1).

CAMBIOS RECIENTES IMPORTANTES

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones de hipersensibilidad (5.4)

08/2017

INDICACIONES Y USO

TRULICITY® es un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) que se receta como un complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Limitaciones de uso:

- No se recomienda como tratamiento de primera línea para pacientes con un control inadecuado de la dieta y el ejercicio (1.1, 5.1).
- No se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Considere otro tratamiento antidiabético (1, 5.2).
- No apto para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 1 o cetoacidosis diabética.
- No apto para pacientes con enfermedades gastrointestinales graves.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Administrar una vez a la semana en cualquier momento del día (2.1).
- Inyectar a nivel subcutáneo en el abdomen, muslo o en la parte superior del brazo (2.1).
- Comenzar con 0.75 mg a nivel subcutáneo una vez a la semana. La dosis se puede aumentar hasta 1.5 mg una vez a la semana para un control adicional de la glucemia (2.1).
- Si se olvida una dosis, adminístrese si faltan al menos 3 días (72 horas) para la próxima dosis programada (2.1).

PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES DE LAS DOSIS

- Inyección: solución de 0.75 mg/0.5 ml en una pluma de una sola dosis (3)
- Inyección: solución de 1.5 mg/0.5 ml en una pluma de una sola dosis (3)

CONTRAINDICACIONES

- TRULICITY está contraindicado en pacientes con antecedentes personales o familiares de carcinoma medular tiroideo y en los pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (4, 5.1).

- TRULICITY está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave a TRULICITY o a otros de los componentes del producto (4, 5.4).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- *Tumores tiroideos de células-C*: Consulte el Recuadro de advertencia (5.1).
- *Pancreatitis*: se ha observado en ensayos clínicos. Suspender oportunamente si se sospecha de pancreatitis. No vuelva a usarse si se confirma la pancreatitis. Considerar otros tratamientos antidiabéticos en los pacientes que tengan antecedentes de pancreatitis (5.2).
- *Hipoglucemia*: cuando se usa TRULICITY con un secretagogo de insulina (por ej., una sulfonilurea) o insulina, se debe considerar reducir la dosis de la sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (5.3).
- *Reacciones de hipersensibilidad*: Se han producido reacciones de hipersensibilidad graves (por ejemplo, reacciones anafilácticas y angioedema). Suspender TRULICITY y buscar de inmediato asistencia médica (5.4).
- *Lesión renal aguda*: vigilar la función renal de los pacientes con insuficiencia renal que informen reacciones gastrointestinales adversas (5.5).
- *Enfermedad gastrointestinal grave*: el uso puede estar asociado a reacciones gastrointestinales adversas y en ocasiones severas. No se ha estudiado en pacientes con enfermedades gastrointestinales graves y no se recomienda para estos pacientes (5.6).
- *Consecuencias macrovasculares*: No hay estudios que establezcan evidencia conclusiva de reducción del riesgo cardiovascular con TRULICITY (5.7).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes, informadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con TRULICITY son: náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal y disminución del apetito (6.1).

Para informar sobre POSIBLES REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Eli Lilly and Company al 1-800-LillyRx (1-800-545-5979) o la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Dulaglutide disminuye la velocidad del vaciamiento gástrico y puede afectar la absorción de medicamentos administrados concomitantemente por vía oral (7.1, 12.3).

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo: TRULICITY se debe utilizar en el embarazo solo si los posibles beneficios justifican el posible riesgo para el feto (8.1).
- Insuficiencia renal: no se recomienda ajustar la dosis. Vigilar la función renal de los pacientes con insuficiencia renal que informen reacciones gastrointestinales adversas (5.5, 8.7).

Consulte la **pág. 17** para obtener **INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES** y la **Guía del medicamento aprobada por la FDA**.

Revisado: 07/2018

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

ADVERTENCIA: RIESGO DE TUMORES TIROIDEOS DE CÉLULAS-C

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Limitaciones de uso

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosificación

2.2 Uso concomitante con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) o con insulina

2.3 Instrucciones importantes de administración

3 PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES DE LAS DOSIS

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Riesgo de tumores tiroideos de células-C

5.2 Pancreatitis

5.3 Hipoglucemia con uso concomitante de secretagogos de insulina o insulina

5.4 Reacciones de hipersensibilidad

5.5 Lesión renal aguda

5.6 Enfermedad gastrointestinal grave

5.7 Consecuencias macrovasculares

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en estudios clínicos

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

7.1 Medicamentos orales

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

8.2 Lactancia

8.4 Uso pediátrico

8.5 Uso geriátrico

8.6 Insuficiencia hepática

8.7 Insuficiencia renal

8.8 Gastroparesia

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

12.2 Farmacodinámica

12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

13.2 Toxicología y farmacología animal

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Monoterapia

14.2 Terapia combinada

14.3 Enfermedad renal crónica de moderada a grave

16 FORMA DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Forma de suministro

16.2 Almacenamiento y manejo

17 INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no figuran en esta lista.

Inyección de TRULICITY (dulaglutide)

para uso subcutáneo

TRU-0009-USPI-20180712

Inyección de TRULICITY (dulaglutide)

para uso subcutáneo

TRU-0009-USPI-20180712

Inyección de TRULICITY (dulaglutide)

para uso subcutáneo

TRU-0009-USPI-20180712

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: RIESGO DE TUMORES TIROIDEOS DE CÉLULAS-C

- En las ratas macho y hembra, el dulaglutide causa un aumento en la incidencia de los tumores tiroideos de células-C (adenomas y carcinomas) después de la exposición durante toda su vida que está relacionado con la dosis y es dependiente de la duración del tratamiento. Se desconoce si TRULICITY causa tumores tiroideos de células-C, incluido el carcinoma medular tiroideo (CMT), en los humanos ya que no se ha determinado la relevancia que tienen los tumores tiroideos de células-C en ratas inducidos por dulaglutide [consulte las Advertencias y precauciones (5.1) y Toxicología no clínica (13.1)].
- TRULICITY está contraindicado para los pacientes con antecedentes personales o familiares de CMT y para los pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2). Asesore a los pacientes sobre el riesgo potencial de CMT con el uso de TRULICITY e informe los síntomas de los tumores tiroideos (p. ej. masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera persistente). El monitoreo de rutina de la calcitonina sérica o mediante el ultrasonido en tiroides tiene un valor incierto para la detección temprana de CMT en los pacientes tratados con TRULICITY [consulte Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.1)].

1 INDICACIONES Y USO

TRULICITY® se receta como un complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

1.1 Limitaciones de uso

- No se recomienda TRULICITY como tratamiento de primera línea para los pacientes que no tengan un control de la glicemia adecuado sobre su dieta y ejercicio debido a la relevancia incierta de los hallazgos de tumores tiroideos de células-C en ratas para los humanos. Recete TRULICITY solo a pacientes en los que los beneficios potenciales superen al riesgo potencial [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].
- TRULICITY no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]. Considerar otros tratamientos antidiabéticos en los pacientes que tengan antecedentes de pancreatitis.
- TRULICITY no se debe utilizar en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. TRULICITY no es un sustituto de la insulina.
- TRULICITY no se ha estudiado en pacientes con enfermedades gastrointestinales graves, incluida la gastroparesia grave. No se recomienda el uso de TRULICITY en pacientes con enfermedades gastrointestinales graves preexistentes [consulte Advertencias y precauciones (5.6)].

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosificación

La dosis inicial recomendada de TRULICITY es de 0.75 mg una vez a la semana. La dosis se puede aumentar hasta 1.5 mg una vez a la semana para un control adicional de la glucemia. La dosis máxima recomendada es de 1.5 mg una vez a la semana.

Administrar TRULICITY una vez a la semana, a cualquier hora del día, con o sin alimentos. TRULICITY se debe inyectar a nivel subcutáneo en el abdomen, muslo o parte superior del brazo.

Si se olvida una dosis, se debe indicar a los pacientes que se administren esa dosis lo más pronto posible, si faltan al menos 3 días (72 horas) para la próxima dosis programada. Si faltan menos de 3 días para la próxima dosis programada, omita la dosis olvidada y administre la próxima dosis el día que está normalmente programado. En cada caso, después los pacientes pueden reanudar su programa habitual de dosis una vez a la semana.

Se puede cambiar el día de la administración semanal si fuera necesario siempre que se haya usado la última dosis 3 o más días antes.

2.2 Uso concomitante con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) o con insulina

Al comenzar a usar TRULICITY, considerar reducir la dosificación de secretagogos de insulina (por ej., sulfonilureas) o insulina administrada de forma concomitante para disminuir el riesgo de hipoglucemia [consulte las Advertencias y precauciones (5.3)].

2.3 Instrucciones importantes de administración

Antes de comenzar a usar TRULICITY, el paciente debe recibir capacitación de su proveedor de atención médica sobre la técnica adecuada de inyección. La capacitación reduce el riesgo de errores en la administración como el sitio de inyección incorrecto, el uso incorrecto de agujas o dosificación incompleta. Consulte en las Instrucciones de Uso adjuntas las instrucciones completas de administración con ilustraciones. También se pueden encontrar estas instrucciones en www.trulicity.com.

Cuando se use TRULICITY junto con insulina, se debe enseñar a los pacientes que se les administren como inyecciones separadas y que jamás se deben mezclar los productos. Es aceptable inyectarse TRULICITY e insulina en la misma parte del cuerpo, pero las inyecciones no deben ser adyacentes una a la otra.

Cuando se inyecten en la misma parte del cuerpo, se debe aconsejar a los pacientes a que usen un sitio de inyección diferente todas las semanas. TRULICITY no se debe administrar de forma intravenosa ni intramuscular.

La solución de TRULICITY se debe revisar para verificar que no tenga materia en partículas o decoloración antes de la administración.

3 PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES DE LAS DOSIS

- Inyección: solución de 0.75 mg/0.5 ml en una pluma de una sola dosis
- Inyección: solución de 1.5 mg/0.5 ml en una pluma de una sola dosis

4 CONTRAINDICACIONES

• Carcinoma medular tiroideo

TRULICITY está contraindicado para los pacientes con antecedentes personales o familiares de carcinoma medular tiroideo (CMT) y para los pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2) [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

• Hipersensibilidad

TRULICITY está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave a dulaglutide o a otros de los componentes del producto. Se han informado reacciones de hipersensibilidad graves que incluyen reacciones anafilácticas y angioedema con TRULICITY [consulte Advertencias y precauciones (5.4)].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Riesgo de tumores tiroideos de células-C

En las ratas macho y hembra, el dulaglutide causa un aumento relacionado con la dosis y dependiente de la duración del tratamiento en la incidencia de los tumores tiroideos en células C (adenomas y carcinomas) después de la exposición durante toda su vida [consulte Toxicología no clínica (13.1)]. Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (GLP-1) han inducido adenomas y carcinomas de tiroides de células-C en ratones y ratas en exposiciones relevantes a nivel clínico. Se desconoce si TRULICITY causará tumores tiroideos de células-C, incluido el carcinoma medular tiroideo (CMT), en humanos ya que no se ha determinado la relevancia que tienen los tumores tiroideos de células-C en ratas inducidos por dulaglutide.

Inyección de TRULICITY (dulaglutide) para uso subcutáneo

TRU-0009-USPI-20180712

Se informó un caso de CMT en un paciente tratado con TRULICITY. Este paciente poseía niveles de calcitonina aproximadamente 8 veces mayores al límite normal más alto (ULN, por sus siglas en inglés) antes del tratamiento. Se han informado casos de CMT en pacientes tratados con liraglutide, otro agonista del receptor de GLP-1 en el período posterior a la comercialización; los datos en estos informes no son suficientes para establecer o descartar una relación causal entre el CMT y el agonista del receptor de GLP-1.

TRULICITY está contraindicado para los pacientes con antecedentes personales o familiares de CMT o para los pacientes con NEM 2. Asesore a los pacientes sobre el riesgo potencial de CMT con el uso de TRULICITY e informe los síntomas de los tumores tiroideos (p. ej. una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera persistente).

El monitoreo de rutina de la calcitonina sérica o el uso de ultrasonido de la tiroides para la detección temprana de CMT en pacientes tratados con TRULICITY es de valor incierto. Dicho monitoreo puede aumentar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba de calcitonina sérica y a una alta incidencia de las enfermedades de la tiroides de trasfondo. Un valor de calcitonina sérica significativamente elevado puede indicar CMT y los pacientes con CMT generalmente tienen valores de calcitonina >50 ng/L. Si se mide la calcitonina sérica y se encuentra que es elevada, el paciente debe ser evaluado adicionalmente. Los pacientes con nódulos en las glándulas tiroideas notables en exámenes físicos o imágenes del cuello también deben ser más evaluados.

5.2 Pancreatitis

En estudios clínicos de Fase 2 y 3, se informaron 12 (3.4 casos cada 1000 años-paciente) reacciones adversas relacionadas con pancreatitis en pacientes expuestos a TRULICITY contra 3 en comparadores sin incretina (2.7 casos cada 1000 años-paciente). Un análisis de eventos adjudicados reveló 5 casos de pancreatitis confirmada en pacientes expuestos a TRULICITY (1.4 casos cada 1000 años-paciente) en comparación con un (1) caso en comparadores sin incretina (0.88 casos cada 1000 años-paciente).

Después de comenzar a usar TRULICITY, se debe observar con atención a los pacientes para verificar que no haya señales o síntomas de pancreatitis, incluido dolor abdominal grave persistente. Si se sospecha un caso de pancreatitis, suspenda TRULICITY de inmediato. Si se confirma el caso de pancreatitis, no se debe volver a utilizar TRULICITY. TRULICITY no se ha evaluado en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Considerar otros tratamientos antidiabéticos en los pacientes que tengan antecedentes de pancreatitis.

5.3 Hipoglucemia con uso concomitante de secretagogo de insulina o insulina

El riesgo de hipoglucemia aumenta cuando se usa TRULICITY en combinación con secretagogos de insulina (por ej., sulfonilureas) o insulina. Es posible que el paciente necesite una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia en estos casos [consulte Dosificación y administración (2.2), Reacciones adversas (6.1)].

5.4 Reacciones de hipersensibilidad

Ha habido informes posteriores a la comercialización sobre reacciones de hipersensibilidad graves incluyendo reacciones anafilácticas y angioedema en pacientes tratados con TRULICITY [consulte Reacciones adversas (6.2)]. Si se produce una reacción de hipersensibilidad, suspenda TRULICITY; tratar con proritid según el tratamiento de referencia y vigilar hasta que se resuelvan los signos y los síntomas. No usar en pacientes con una reacción de hipersensibilidad previa a TRULICITY [ver Contraindicaciones (4)].

Se informó anafilaxis y angioedema con otros agonistas del receptor GLP-1. Proceda con precaución si se trata de un paciente con antecedentes de angioedema o anafilaxis con otro agonista del receptor GLP-1, ya que se desconoce si dichos pacientes estarán predispuestos a anafilaxis al usar TRULICITY.

5.5 Lesión renal aguda

En pacientes tratados con agonistas de receptores GLP-1, incluyendo TRULICITY, ha habido informes posteriores a la comercialización de insuficiencias renales agudas o empeoramiento de insuficiencias renales crónicas, que a veces pueden requerir hemodiálisis. Algunos de estos casos se informaron en pacientes sin enfermedades renales subyacentes conocidas. Una gran parte de los casos informados tuvieron lugar en pacientes que habían experimentado náuseas, vómitos, diarrea o deshidratación. Dado que estas reacciones pueden empeorar la función renal, se debe ser cauteloso al iniciar o incrementar la dosis de TRULICITY en pacientes con insuficiencia renal. Vigilar la función renal de los pacientes con insuficiencia renal que informen reacciones gastrointestinales adversas graves [consulte Uso en poblaciones específicas (8.7)].

5.6 Enfermedad gastrointestinal grave

El uso de TRULICITY puede asociarse con reacciones gastrointestinales adversas, a veces graves [consulte Reacciones adversas (6.1)]. TRULICITY no se ha estudiado en pacientes con enfermedades gastrointestinales graves, incluida la gastroparesia grave y, por eso, no se recomienda para estos pacientes.

5.7 Consecuencias cardiovasculares

No hay estudios que establezcan evidencia conclusiva de reducción del riesgo cardiovascular con TRULICITY.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones graves se describen a continuación o en otras partes en la información de prescripción:

- Riesgo de tumores tiroideos de células-C [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]
- Pancreatitis [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]
- Hipoglucemia con uso concomitante de secretagogos de insulina o insulina [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]
- Reacciones de hipersensibilidad [consulte Advertencias y precauciones (5.4)]
- Lesión renal aguda [consulte Advertencias y precauciones (5.5)]
- Enfermedad gastrointestinal grave [consulte Advertencias y precauciones (5.6)]

6.1 Experiencia en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones ampliamente variables, los índices de reacciones adversas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar de forma directa con los índices de los estudios clínicos de otro medicamento y estos pueden no reflejar los índices que se observan en la práctica.

Banco de ensayos controlados con placebo

Los datos de la Tabla 1 provienen de los ensayos controlados con placebo [consulte Estudios clínicos (14)]. Estos datos reflejan la exposición de 1670 pacientes a TRULICITY y una duración promedio de esa exposición de 23.8 semanas. Entre los grupos del tratamiento, la edad promedio de los pacientes era de 56 años, el 1% era mayor de 75 años y el 53% eran hombres. La población de estos estudios era en un 69% blanca, 7% negra o afroamericana, 13% asiática y el 30% era hispana o de etnias latinas. Al inicio, la población había tenido diabetes durante un promedio de 8.0 años y tenía un HbA1c promedio de 8.0%. Como base de comparación, el 2.5% de la población informó sufrir retinopatía. La función renal estimada al inicio era normal o levemente deficiente (eGFR \geq 60 ml/min/1.73 m²) en el 96.0% de las poblaciones agrupadas para el estudio.

La Tabla 1 muestra reacciones adversas comunes, excepto la hipoglucemia, asociadas con el uso de TRULICITY en el banco de ensayos controlados con placebo. Estas reacciones adversas no estaban presentes desde el comienzo, ocurrieron con más frecuencia con el uso de TRULICITY que con placebo y ocurrieron en al menos el 5% de los pacientes tratados con TRULICITY.

Inyección de TRULICITY (dulaglutide) para uso subcutáneo

TRU-0009-USPI-20180712

Tabla 1: Reacciones adversas en ensayos controlados con placebo informadas en ≥5% de los pacientes tratados con TRULICITY

Reacción adversa	Placebo (N=568) %	TRULICITY 0.75 mg (N=836) %	TRULICITY 1.5 mg (N=834) %
Náuseas	5.3	12.4	21.1
Diarrea ^a	6.7	8.9	12.6
Vómitos ^b	2.3	6.0	12.7
Dolor abdominal ^c	4.9	6.5	9.4
Disminución del apetito	1.6	4.9	8.6
Dispepsia	2.3	4.1	5.8
Fatiga ^d	2.6	4.2	5.6

^a Incluye diarrea, aumento del volumen fecal, deposiciones frecuentes.

^b Incluye arcadas, vómitos, vómito a chorro.

^c Incluye molestia abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal alto, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal.

^d Incluye fatiga, astenia, malestar.

Nota: Los porcentajes reflejan el número de pacientes que informaron al menos 1 caso de reacción adversa que surgiera del tratamiento.

Reacciones adversas gastrointestinales

En el conjunto de ensayos controlados con placebo, hubo reacciones gastrointestinales adversas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron TRULICITY que los que recibieron placebo (placebo 21.3%, 0.75 mg 31.6%, 1.5 mg 41.0%). Más pacientes recibiendo TRULICITY 0.75 mg (1.3%) y TRULICITY 1.5 mg (3.5%) suspendieron el tratamiento a causa de reacciones gastrointestinales adversas en comparación con los pacientes que recibieron placebo (0.2%). Los investigadores clasificaron la gravedad de las reacciones gastrointestinales adversas que hubo en los casos con TRULICITY 0.75 mg y 1.5 mg como "leves" en el 58% y el 48% de los casos, respectivamente, "moderadas" en el 35% y el 42% de los casos, respectivamente o "graves" en el 7% y 11% de los casos, respectivamente.

Además de las reacciones de la Tabla 1, se informaron las siguientes reacciones adversas con mayor frecuencia en pacientes tratados con TRULICITY que los tratados con placebo (las frecuencias se enumeran respectivamente, de la siguiente manera: placebo; 0.75 mg; 1.5 mg): estreñimiento (0.7%, 3.9%, 3.7%), flatulencia (1.4%, 1.4%, 3.4%), distensión abdominal (0.7%, 2.9%, 2.3%), enfermedad de reflujo gastroesofágico (0.5%, 1.7%, 2.0%) y eructos (0.2%, 0.6%, 1.6%).

Banco de ensayos controlados con placebo y activos

La frecuencia de las reacciones adversas se evaluó también en un mayor banco de pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en 6 ensayos controlados con placebo y activos para evaluar el uso de TRULICITY como monoterapia y tratamiento adicional a medicamentos orales o insulina. [Consulte Estudios clínicos (14)]. En este grupo, se trató con TRULICITY a un total de 3342 pacientes con diabetes tipo 2 durante un tiempo promedio de 52 semanas. La edad promedio de los pacientes era de 56 años, el 2% era mayor de 75 años y el 51% eran hombres. La población de estos estudios era en un 71% blanca, 7% negra o afroamericana, 11% asiática y el 32% era hispana o de etnias latinas. Como referencia, la población había tenido diabetes durante un promedio de 8.2 años y tenía un HbA1c promedio de 7.6-8.5%. Como base de comparación, el 5.2% de la población informó sufrir retinopatía. La función renal estimada como referencia era normal o levemente deficiente (eGFR ≥60 ml/min/1.73 m²) en el 95.7% de la población tratada con TRULICITY.

En el banco de ensayos controlados con placebo y activos, los tipos y la frecuencia de las reacciones adversas, a excepción de la hipoglucemia, eran similares a los que figuran en la Tabla 1.

Otras reacciones adversas

Hipoglucemia

La Tabla 2 resume la incidencia de la hipoglucemia sintomática (umbral de glucosa <70 mg/dL) y grave documentada en los estudios clínicos controlados con placebo.

Tabla 2: Incidencia (%) de las reacciones adversas de hipoglucemia sintomática y grave documentadas en los ensayos controlados con placebo

	Placebo	TRULICITY 0.75 mg	TRULICITY 1.5 mg
Como complemento a la metformina			
(26 semanas)	N=177	N=302	N=304
Sintomática documentada	1.1%	2.6%	5.6%
Grave	0	0	0
Como complemento a la metformina y la pioglitazona			
(26 semanas)	N=141	N=280	N=279
Sintomática documentada	1.4%	4.6%	5.0%
Grave	0	0	0
Como complemento a la glimepirida			
(24 semanas)	N=60	-	N=239
Sintomática documentada	1.7%	-	11.3%
Grave	0	-	0
En combinación con insulina glargina ± metformina			
(28 semanas)	N=150	-	N=150
Sintomática documentada	30.0%	-	35.3%
Grave	0	-	0.7%

La hipoglucemia era más frecuente cuando TRULICITY se utilizaba en combinación con una sulfonilurea o insulina [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]. En un ensayo clínico de 78 semanas, la hipoglucemia sintomática documentada se dio en el 39% y 40% de los pacientes en los que TRULICITY 0.75 mg y 1.5 mg, respectivamente, se administraba en combinación con una sulfonilurea. La hipoglucemia severa se dio en el 0% y 0.7% de los pacientes en los que TRULICITY 0.75 mg y 1.5 mg, respectivamente, se administraba en combinación con una sulfonilurea. La hipoglucemia sintomática documentada se dio en el 85% y 80% de los pacientes en los que TRULICITY 0.75 mg y 1.5 mg, respectivamente, se administraba en combinación con insulina prandial. La hipoglucemia severa se dio en el 2.4% y 3.4% de los pacientes en los que TRULICITY 0.75 mg y 1.5 mg, respectivamente, se administraba en combinación con insulina prandial.

Reacciones adversas relacionadas con el aumento del ritmo cardíaco y la taquicardia

TRULICITY 0.75 mg y 1.5 mg tuvo como consecuencia un aumento promedio del ritmo cardíaco de 2 a 4 pulsaciones por minuto (ppm). Aún no se han establecido los efectos clínicos a largo plazo del aumento del ritmo cardíaco [consulte Advertencias y precauciones (5.7)].

Las reacciones adversas de taquicardia sinusal se informaron con mayor frecuencia en pacientes expuestos a TRULICITY. Se informaron casos de taquicardia sinusal en el 3.0%; 2.8% y 5.6% de los pacientes tratados con placebo, TRULICITY 0.75 mg y TRULICITY 1.5 mg, respectivamente. La persistencia de la taquicardia sinusal (informada en más de 2 casos) se informó en el 0.2%; 0.4% y 1.6% de los pacientes tratados con placebo, TRULICITY 0.75 mg y TRULICITY 1.5 mg, respectivamente. Se informaron episodios de taquicardia sinusal, asociada con el aumento concomitante del ritmo cardíaco desde el punto de referencia de ≥15 pulsaciones por minuto, en el 0.7%; 1.3% y 2.2% de los pacientes tratados con placebo, TRULICITY 0.75 mg y TRULICITY 1.5 mg, respectivamente.

Inmunogenicidad

En cuatro estudios clínicos en Fase 2 y cinco en Fase 3, 64 (1.6%) pacientes tratados con TRULICITY desarrollaron anticuerpos al medicamento contra el ingrediente activo de TRULICITY (es decir, el dulaglutide).

De los 64 pacientes tratados con dulaglutide que desarrollaron anticuerpos antidulaglutide, 34 pacientes (0.9% de la población total) poseían anticuerpos neutralizadores del dulaglutide y 36 pacientes (0.9% de la población total) desarrollaron anticuerpos contra el GLP-1 nativo.

La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida en la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de la positividad de los anticuerpos (incluido el anticuerpo neutralizador) en un ensayo puede estar afectada por varios factores que incluyen la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el momento en que se recogen las muestras, los medicamentos usados de forma simultánea y las enfermedades subyacentes. Por estas razones, la incidencia de los anticuerpos contra el dulaglutide no se puede comparar de forma directa con la incidencia de los anticuerpos contra otros productos.

Hipersensibilidad

Se observaron reacciones adversas de hipersensibilidad sistémica, a veces graves (por ej., urticaria aguda, erupción sistémica, edema facial, hinchazón de los labios), en el 0.5% de los pacientes con TRULICITY en los cuatro estudios en Fase 2 y cinco estudios de Fase 3.

Reacciones en el sitio de inyección

En los estudios controlados con placebo, se informaron reacciones en el sitio de inyección (por ej., erupciones, eritemas en el sitio de inyección) en el 0.5% de los pacientes tratados con TRULICITY y en el 0.0% de los pacientes tratados con placebo.

Prolongación del intervalo PR y reacciones adversas de bloqueo auriculoventricular (AV) de primer grado

En los pacientes tratados con TRULICITY se observó un aumento promedio del intervalo PR en relación con el inicio de 2 a 3 milisegundos, en comparación con una disminución promedio de 0.9 milisegundos en los pacientes tratados con placebo. La reacción adversa de bloqueo AV de primer grado ocurrió con mayor frecuencia en pacientes tratados con TRULICITY que con placebo (0.9%; 1.7% y 2.3% para placebo, TRULICITY 0.75 mg y TRULICITY 1.5 mg, respectivamente). En los electrocardiogramas, se observó un aumento del intervalo PR de al menos 220 milisegundos en el 0.7%; 2.5% y 3.2% de los pacientes tratados con placebo, TRULICITY 0.75 mg y TRULICITY 1.5 mg, respectivamente.

Aumento de amilasa y lipasa

Los pacientes expuestos a TRULICITY sufrieron aumentos promedio en relación con el inicio de la lipasa o la amilasa pancreática del 14% al 20%, mientras que los pacientes tratados con placebo tuvieron aumentos promedio de hasta el 3%.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas adicionales se informaron durante el uso de TRULICITY posterior a su aprobación. Dado que estos eventos los informa voluntariamente una población de tamaño incierto, en general no es posible estimar con certeza la frecuencia de los mismos o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

- Reacciones anafilácticas, angioedema [consulte Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.6), Información sobre asesoramiento al paciente (17)].
- Aumento de la creatinina sérica, insuficiencia renal aguda o empeoramiento de la insuficiencia renal crónica, que a veces requiere hemodiálisis [consulte Advertencias y precauciones (5.5) e Información sobre asesoramiento al paciente (17)].

7 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

7.1 Medicamentos orales

TRULICITY disminuye la velocidad del vaciamiento gástrico y, por lo tanto, tiene el potencial de reducir la absorción de medicamentos administrados concomitantemente por vía oral. Se debe tener cuidado al administrar medicamentos orales de forma concomitante con TRULICITY. Se deben controlar de forma adecuada los niveles de los medicamentos orales con un índice terapéutico estrecho que se administran simultáneamente con TRULICITY. En los estudios de farmacología clínica, se concluyó que TRULICITY no afectó la absorción de los medicamentos orales administrados en la prueba en un nivel clínicamente relevante [consulte Farmacología clínica (12.3)].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

La información limitada sobre los efectos de TRULICITY en mujeres embarazadas no es suficiente para determinar un riesgo asociado al medicamento en defectos de nacimiento graves y abortos espontáneos. Existen consideraciones clínicas acerca de los riesgos de una diabetes mal controlada durante el embarazo [consulte Consideraciones clínicas]. Pueden existir riesgos para el feto debido a la exposición al dulaglutide durante el embarazo, en base a estudios de la reproducción de animales. TRULICITY se debe utilizar en el embarazo solo si los posibles beneficios justifican el posible riesgo para el feto.

En ratas embarazadas que recibieron dulaglutide durante la organogénesis, ocurrieron muertes fetales tempranas, reducciones del crecimiento fetal y anomalías fetales en exposiciones sistémicas equivalentes a al menos 14 veces la exposición humana, con la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) de 1.5 mg/semana. En conejas embarazadas que recibieron dulaglutide durante la organogénesis, ocurrieron anomalías fetales graves en exposiciones equivalentes a 13 veces la humana, con MRHD. Ocurrieron efectos adversos embriofetales en animales, asociados a una disminución del peso y el consumo de alimento en la madre, que se atribuye a la farmacología del dulaglutide [consulte Datos].

El riesgo subyacente estimado para defectos de nacimiento graves es de 6-10% en mujeres con diabetes previa al embarazo y un HbA1c >7, y existen informes de riesgo de hasta 20-25% en mujeres con un HbA1c >10. Se desconoce el riesgo subyacente estimado de aborto para la población indicada. En la población general de los EE.UU., el riesgo subyacente estimado para defectos de nacimiento graves y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo maternal o embriofetal asociado a enfermedades

Una diabetes mal controlada durante el embarazo aumenta el riesgo maternal de cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, partos prematuros, pérdida fetal y complicaciones en el parto. También aumenta el riesgo fetal de defectos de nacimiento graves, muerte fetal y morbilidad relacionada con macrosomía.

Datos

Datos en animales

Las ratas embarazadas que recibieron dosis subcutáneas de 0.49, 1.63, o 4.89 mg/kg de dulaglutide cada 3 días durante la organogénesis tuvieron exposiciones equivalentes a 4, 14 y 44 veces la humana con la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD) de 1.5 mg/semana, respectivamente, en base a la comparación del área bajo la curva de tiempo y concentración (ABC) de plasma. Se observó una reducción del peso del feto asociada a la disminución de ingesta de alimentos y disminución del aumento del peso materno.

que se atribuyen a la farmacología del dulaglutide a ≥ 1.63 mg/kg. También se observaron osificaciones irregulares en el esqueleto y aumentos en pérdida post implante a 4.89 mg/kg.

En conejas embarazadas que recibieron dosis subcutáneas de 0.04, 0.12, o 0.41 mg/kg de dulaglutide cada 3 días durante la organogénesis, la exposición sistémica fue equivalente a 1, 4 y 13 veces la humana con MRHD, en base a la comparación ABC del plasma. Se observaron malformaciones viscerales en el feto, agenesia lobular en los pulmones y malformaciones óseas de vértebras o costillas, en conjunto con una disminución de ingesta de alimentos y disminución del aumento del peso maternos que se atribuyen a la farmacología del dulaglutide a 0.41 mg/kg.

En un estudio prenatal-posnatal de ratas madres F_0 que recibieron dosis subcutáneas de 0.2, 0.49, o 1.63 mg/kg cada tres días mediante implantes vía lactancia, la exposición en ratas embarazadas fue equivalente a 2, 4, y 16 veces la humana con MRHD, en base a la comparación ABC del plasma. Las crías F_1 de las ratas madres F_0 que recibieron 1.63 mg/kg de dulaglutide tuvieron, estadísticamente, un peso corporal promedio mucho menor desde el nacimiento hasta el día posnatal 63 para los machos y 84 para las hembras. Las crías F_1 de las ratas madres F_0 que recibieron 1.63 mg/kg de dulaglutide sufrieron una disminución de la fuerza de agarre con sus extremidades delanteras y traseras y los machos demoraron la separación del prepucio-balano. En las hembras, disminuyó la respuesta de sobresafo. Estos hallazgos físicos se pueden relacionar con el menor tamaño de las crías en relación con los controles según se observan en evaluaciones posnatales, pero no se observaron en una etapa posterior. Las crías hembra F_1 de las ratas madres F_0 que recibieron 1.63 mg/kg de dulaglutide mostraron un tiempo de escape promedio más largo y un número promedio de errores más alto en relación con el control concurrente durante 1 de cada 2 ensayos en la parte de evaluación de la memoria del laberinto de agua de Biel. Estos hallazgos ocurrieron en conjunto con una disminución de ingesta de alimentos y disminución del aumento del peso de las ratas madres F_0 que se atribuyen a la farmacología del dulaglutide a 1.63 mg/kg. Se desconoce la relevancia humana de estas deficiencias de la memoria en las ratas hembra F_1 .

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No hay datos que respalden la presencia de dulaglutide en la leche humana, sus efectos en el infante lactante o en la producción de leche. No se determinó la presencia de dulaglutide en la leche de los animales lactantes tratados. Se deben considerar los beneficios de amamantar en el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir TRULICITY y cualquier efecto adverso potencial en el infante lactante, ya sea de TRULICITY o de la condición materna subyacente.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de TRULICITY en pacientes pediátricos. No se recomienda el uso de TRULICITY en pacientes pediátricos menores de 18 años.

8.5 Uso geriátrico

En el banco de ensayos controlados con placebo y controles activos [consulte Reacciones adversas (6.1)], 620 pacientes (18.6%) tratados con TRULICITY eran mayores de 65 años de edad y 65 pacientes tratados con TRULICITY (1.9%) eran mayores de 75 años de edad. No se detectaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes; sin embargo, no se puede descartar la mayor sensibilidad de algunos individuos de mayor edad.

8.6 Insuficiencia hepática

La experiencia clínica en pacientes con insuficiencias hepáticas leves, moderadas o graves es limitada. Por lo tanto, TRULICITY se debe emplear con precaución en estas poblaciones de pacientes.

En un estudio de farmacología clínica en sujetos con insuficiencias hepáticas de varios grados, no se observaron cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética del dulaglutide [consulte Farmacología clínica (12.3)].

8.7 Insuficiencia renal

En cuatro estudios clínicos aleatorios en las Fases 2 y 3, en el inicio, 50 pacientes tratados con TRULICITY (1.2%) tenían insuficiencia renal leve ($eGFR \geq 60$ pero < 90 ml/min/1.73 m²), 171 pacientes tratados con TRULICITY (4.3%) tenían insuficiencia renal moderada ($eGFR \geq 30$ pero < 60 ml/min/1.73 m²) y ningún paciente tratado con TRULICITY tenía insuficiencia renal grave ($eGFR < 30$ ml/min/1.73 m²). En un ensayo clínico de 52 semanas, 270 (71%) pacientes tratados con TRULICITY tenían insuficiencia renal moderada ($eGFR \geq 30$ pero < 60 ml/min/1.73 m²) y 112 (29%) pacientes tratados con TRULICITY tenían insuficiencia renal grave ($eGFR \geq 15$ pero < 30 ml/min/1.73 m²) [ver Estudios clínicos (14.3)]. No se observaron diferencias generales en seguridad o efectividad en este estudio.

En un estudio de farmacología clínica en sujetos con insuficiencia renal, incluida la enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), no se observaron cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética del dulaglutide. En el estudio de Fase 3 de 52 semanas en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal moderada a grave, el comportamiento farmacocinético de TRULICITY 0.75 mg y 1.5 mg una vez a la semana fue similar al demostrado en estudios clínicos previos [ver Farmacología clínica (12.3)].

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencias renales incluida la enfermedad renal en etapa terminal (ESRD). Vigilar la función renal de los pacientes con insuficiencia renal que informen reacciones gastrointestinales adversas. La experiencia clínica en pacientes con ESRD es limitada. TRULICITY se debe usar con precaución en pacientes con ESRD [consulte Advertencias y precauciones (5.5), Farmacología clínica (12.3)].

8.8 Gastroparesia

El dulaglutide disminuye la velocidad del vaciamiento gástrico. TRULICITY no se ha estudiado en pacientes con gastroparesia preexistente.

10 SOBREDOSIS

Hubo casos de sobredosis en los estudios clínicos. Los efectos asociados con estas sobredosis eran en su mayoría casos gastrointestinales leves o moderados (por ej., náuseas, vómitos) e hipoglucemia no grave. En caso de sobredosis, se debe iniciar la atención adecuada (incluido el monitoreo frecuente de glucosa en plasma) de acuerdo con las señales y los síntomas clínicos del paciente.

11 DESCRIPCIÓN

TRULICITY contiene dulaglutide, un agonista del receptor GLP 1 humano. Su molécula es una proteína de fusión que consiste en dos cadenas idénticas unidas por disulfuro, que contienen cada una, una secuencia análoga GLP 1 en la posición N terminal, unida de forma covalente a la parte Fc de una cadena pesada de inmunoglobulina humana modificada G4 (IgG4) mediante un vinculador péptido pequeño, y se produce utilizando un cultivo de células mamíferas. La parte análoga de GLP 1 del dulaglutide es un 90% homóloga al GLP 1 humano natural (7-37). Las modificaciones estructurales se introdujeron en la parte GLP 1 de la molécula responsable de la interacción con la enzima dipeptidil peptidasa IV (DPP 4). A su vez, se realizaron modificaciones adicionales en el área con un posible epitopo de célula T y en las áreas de la parte IgG4 Fc de la molécula responsable de la unión de los receptores Fc de alta afinidad y la formación de semianticuerpos. El peso total molecular del dulaglutide es de aproximadamente 63 kilodaltons.

TRULICITY es una solución estéril, transparente, incolora. Cada solución de TRULICITY de 0.5 ml contiene 0.75 o 1.5 mg de dulaglutide. Cada pluma de dosis única contiene 0.5 ml de solución y los siguientes excipientes: ácido cítrico anhidro (0.07 mg), manitol (23.2 mg), polisorbato 80 (0.10 mg), citrato trisódico dihidratado (1.37 mg), en agua para inyección.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

TRULICITY contiene dulaglutide, un agonista del receptor humano GLP 1 con una homología de la secuencia de aminoácidos del 90% al GLP 1 endógeno humano (7-37). El dulaglutide activa el receptor de GLP 1, un receptor de la superficie celular unido a la membrana asociado a adenilil ciclasa en células pancreáticas beta. El dulaglutide aumenta el AMP cíclico intracelular (cAMP) en las células beta, que resulta en la liberación de insulina dependiente de la glucosa. El dulaglutide también reduce la secreción de glucagón y disminuye la velocidad del vaciamiento gástrico.

Inyección de TRULICITY (dulaglutide) para uso subcutáneo

TRU-0009-USPI-20180712

12.2 Farmacodinámica

TRULICITY disminuye la glucosa en ayunas y reduce las concentraciones de glucosa postprandial (GPP) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La reducción en la glucosa en ayunas y postprandial se puede observar después de la primera dosis.

Glucosa en ayunas y postprandial

En un estudio de farmacología clínica en adultos con diabetes mellitus tipo 2, el tratamiento con TRULICITY una vez a la semana tuvo como resultado una reducción de las concentraciones de la glucosa en ayunas y GPP de 2 horas, así como un área bajo la curva (ABC) en aumento de la glucosa postprandial sérica, en comparación con el placebo (-25.6 mg/dL, -59.5 mg/dL y 197 mg h/dL, respectivamente). Estos efectos se mantuvieron después de 6 semanas de dosificación con la dosis de 1.5 mg.

Secreción de insulina de primera y segunda fase

La secreción de insulina tanto de primera como de segunda fase aumentó en los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con TRULICITY en comparación con el placebo.

Secreción de insulina y glucagón

TRULICITY estimula la secreción de insulina dependiente de la glucosa y reduce la secreción de glucagón. En un estudio de monoterapia en Fase 3, el tratamiento con TRULICITY de 0.75 mg y 1.5 mg una vez a la semana aumentó la insulina en ayunas en relación con la referencia en la semana 26 en 35.38 y 17.50 pmol/L, respectivamente, y la concentración del péptido C en 0.09 y 0.07 nmol/L, respectivamente. En el mismo estudio, la concentración de glucagón en ayunas se redujo en 1.71 y 2.05 pmol/L en relación a la referencia con TRULICITY 0.75 mg y 1.5 mg, respectivamente.

Movilidad gástrica

El dulaglutide provoca una demora del vaciamiento gástrico. La demora es mayor en la primera dosis y disminuye con las dosis posteriores.

Electrofisiología cardíaca (QTc)

El efecto del dulaglutide en la repolarización cardíaca se probó en un estudio minucioso del segmento QTc. El dulaglutide no produjo prolongaciones del QTc en dosis supratrapéuticas de 4 y 7 mg.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de dulaglutide es similar entre los sujetos sanos y los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Después de la administración subcutánea, el tiempo para la máxima concentración de dulaglutide en plasma en estado de equilibrio varía de 24 a 72 horas, con una mediana de 48 horas. Después de la administración de múltiples dosis de 1.5 mg hasta la estabilidad, la concentración pico promedio de plasma (C_{max}) y la exposición sistémica total (área bajo la curva (ABC)) de dulaglutide era de 114 ng/mL (rango de 56 a 231 ng/mL) y 14,000 ng*h/mL (rango de 6940 a 26,000 ng*h/mL), respectivamente; el índice de acumulación fue de 1.56 aproximadamente. Las concentraciones de dulaglutide en plasma en estado de equilibrio se alcanzaron entre las 2 y 4 semanas después de una administración de una vez por semana. El sitio de administración subcutánea (abdomen, parte superior del brazo y muslo) no tuvo un efecto considerable a nivel estadístico sobre la exposición al dulaglutide.

Absorción: la biodisponibilidad absoluta promedio de dulaglutide después de la administración subcutánea de dosis simples de 0.75 mg y 1.5 mg fue del 65% y 47%, respectivamente.

Distribución: los volúmenes promedio de distribución después de la administración subcutánea de TRULICITY de 0.75 mg y 1.5 mg al estado estacionario fueron de aproximadamente 19.2 L (rango de 14.3 a 26.4 L) y 17.4 L (rango de 9.3 a 33 L), respectivamente.

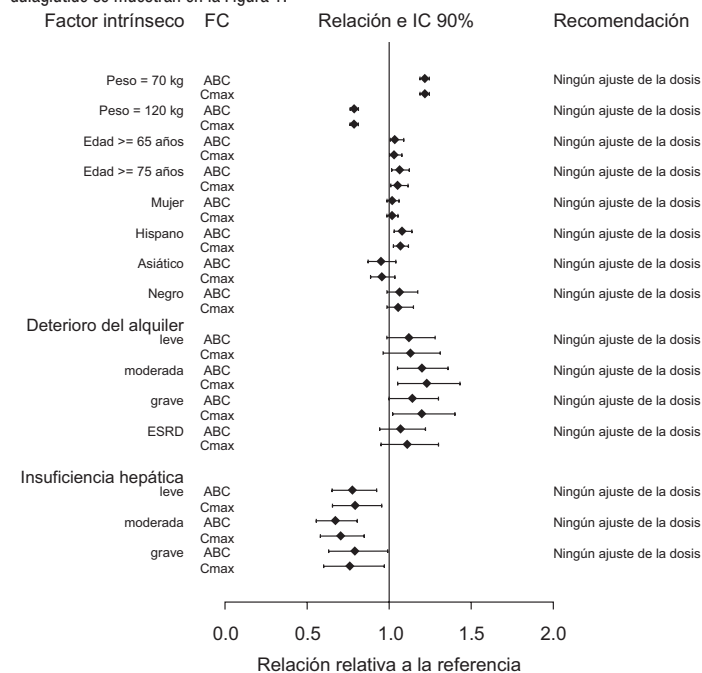
Metabolismo: se presume que el dulaglutide se degrada en sus componentes aminoácidos por vías generales de catabolismo de proteínas.

Eliminación: la depuración promedio aparente en estado estacionario de dulaglutide es de aproximadamente 0.111 L/h para la dosis de 0.75 mg y de 0.107 L/h para la dosis de 1.5 mg.

La media-vida de eliminación del dulaglutide para ambas dosis es de aproximadamente 5 días.

Poblaciones específicas

No es necesario realizar ningún ajuste de la dosis en base a la edad, sexo, raza, origen étnico, peso corporal o insuficiencia renal o hepática. Los efectos de los factores intrínsecos en la farmacocinética del dulaglutide se muestran en la Figura 1.



Abreviaturas: área bajo la curva (ABC)= área bajo la curva de tiempo y concentración; IC= intervalo de confianza; C_{max}= concentración máxima; ESRD= enfermedad renal en etapa terminal, FC= farmacocinética.

Nota: los valores de referencia para las comparaciones por peso, edad, sexo y raza son 93 kg, 56 años, hombre y blanco, respectivamente; los grupos de referencia para los datos de insuficiencias renales y hepáticas son sujetos con funciones renales y hepáticas normales de los respectivos estudios de farmacología clínica. Los valores de peso que se muestran en la gráfica (70 y 120 kg) son los percentiles de peso 10^o y 90^o en la población farmacocinética de Fase 3.

Figura 1: Efecto de los factores intrínsecos en la farmacocinética del dulaglutide.

Inyección de TRULICITY (dulaglutide) para uso subcutáneo

TRU-0009-USPI-20180712

Renal: la exposición sistémica al dulaglutide se incrementó en un 20%, 28%, 14% y 12% para los subgrupos con insuficiencias renales leves, moderadas, graves y ESRD, respectivamente, en comparación con los sujetos con función renal normal. Los valores correspondientes para el incremento de la C_{max} fueron de 13%, 23%, 20% y 11%, respectivamente (Figura 1). Además, en el estudio de Fase 3 de 52 semanas en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal moderada a grave, el comportamiento farmacocinético de TRULICITY 0.75 mg y 1.5 mg una vez a la semana fue similar al demostrado en estudios clínicos previos [consulte Advertencia y precauciones (5.5), Uso en población específica (8.7)].

Hepática: la exposición sistémica al dulaglutide disminuyó en un 23%, 33% y 21% para los grupos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos con función hepática normal y el C_{max} disminuyó en una magnitud similar (Figura 1). [Consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)].

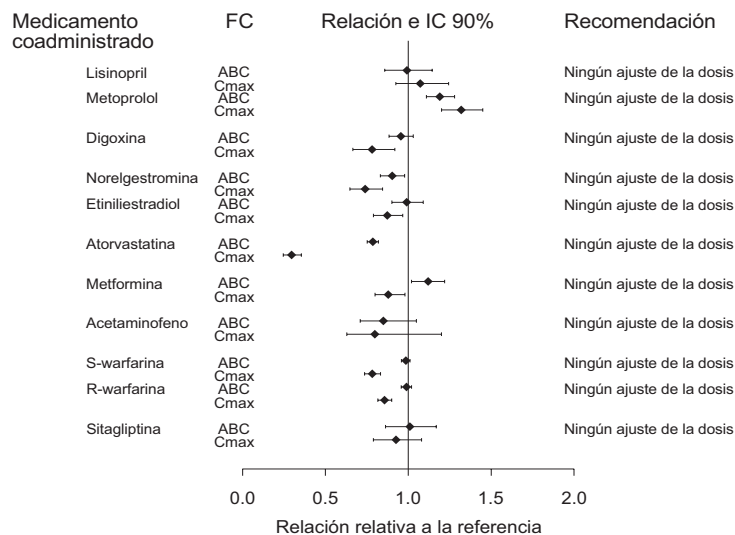
Interacciones con otros medicamentos

El potencial efecto de medicamentos administrados simultáneamente en la farmacocinética del dulaglutide y viceversa se estudió en varios estudios de dosis simples y múltiples en sujetos sanos, pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y pacientes con hipertensión.

Potencial del dulaglutide para influir en la farmacocinética de otros medicamentos

El dulaglutide disminuye la velocidad del vaciamiento gástrico y, como consecuencia, puede reducir la medida y la velocidad de absorción de medicamentos coadministrados por vía oral. En los estudios de farmacología clínica, se concluyó que el dulaglutide no afectó la absorción de los medicamentos orales administrados en la prueba en ningún nivel clínicamente relevante.

En la Figura 2, se presentan las medidas de farmacocinética (FC) que indican la magnitud de estas interacciones. No se recomienda ajustar la dosis de ninguno de los medicamentos coadministrados evaluados.



Abreviaturas: área bajo la curva (ABC)= área bajo la curva de tiempo y concentración; IC= intervalo de confianza; C_{max} = concentración máxima; FC= farmacocinética.

Nota: al grupo de referencia se le coadministra un medicamento solo.

Figura 2: Impacto del dulaglutide en la farmacocinética de los medicamentos coadministrados.

Potencial de que los medicamentos coadministrados influyan en la farmacocinética del dulaglutide

En un estudio de farmacología clínica, la coadministración de una sola dosis de dulaglutide (1.5 mg) con sitagliptina en estado de equilibrio (100 mg) provocó un aumento del área bajo la curva (ABC) y C_{max} del dulaglutide de aproximadamente 38% y 27%, lo que no se considera clínicamente relevante.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

Se realizó un estudio de carcinogenicidad de dos años con ratas hembra y macho con dosis de 0.05, 0.5; 1.5 y 5.0 mg/kg (0.5-, 7-, 20- y 58- veces mayores a la dosis máxima recomendada de 1.5 mg una vez a la semana en base al área bajo la curva (ABC) administradas por inyección subcutánea dos veces a la semana. En las ratas, el dulaglutide provocó un aumento relacionado con la dosis y dependiente de la duración del tratamiento en la incidencia de tumores tiroideos de células-C (adenomas y/o carcinomas) en comparación con los controles, a una dosis igual o 7 veces mayor a la máxima recomendada en humanos en base al ABC. En las ratas que recibieron dulaglutide en ≥ 0.5 mg/kg, se observó un aumento en los adenomas en las células-C estadísticamente significativo. Los aumentos numéricos de carcinomas de tiroideos de células-C tuvieron lugar en dosis de 5 mg/kg (58 veces mayor a la dosis máxima recomendada en base al ABC), lo que se consideró como un fenómeno relacionado con el tratamiento a pesar de la ausencia de relevancia estadística.

Se realizó un estudio de carcinogenicidad de 6 meses con dulaglutide en ratones transgénicos *rash2* con dosis de 0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg administradas por inyección subcutánea dos veces a la semana. El dulaglutide no produjo aumentos en las incidencias de hiperplasia o neoplasia de las células-C tiroideas para ninguna dosis.

El dulaglutide es una proteína recombinante; no se han realizado estudios de genotoxicidad.

Se desconoce la relevancia de los tumores tiroideos de células-C en ratas en los humanos y esta no se pudo determinar en estudios clínicos o no clínicos [consulte el cuadro de advertencia y Advertencias y precauciones (5.1)].

En estudios de fertilidad y desarrollo temprano del embrión con ratas hembra y macho, no se observaron efectos secundarios del dulaglutide en la morfología del esperma, el apareamiento, la fertilidad, la concepción y la supervivencia del embrión en dosis de hasta 16.3 mg/kg (dosis-130 veces mayor a la máxima recomendada en humanos en base al ABC). En las ratas hembra, se observó un aumento en el número de hembras con diestro prolongada y una disminución relacionada con la dosis del número promedio de cuerpos lúteos, sitios de implante y embriones viables en dosis mayores o iguales a 4.9 mg/kg (32 veces mayor a la dosis máxima recomendada en base al área bajo la curva (ABC)), lo que sucedió en consonancia con una disminución del consumo de alimentos y la falta de aumento de peso maternos.

13.2 Toxicología y farmacología animal

Durante 3 meses, se administró a ratas Zucker gordas y diabéticas dosis de dulaglutide de 0.5, 1.5, o 5.0 mg/kg dos veces a la semana (dosis 3-, 8-, y 30-veces mayores a la dosis máxima recomendada para humanos en base al ABC). Se observaron aumentos del 12% hasta el 33% del total de amilasa pancreática, pero no de la lipasa, con todas las dosis sin correlaciones de inflamación microscópica del páncreas en los

animales individuales. Otros cambios en los animales tratados con dulaglutide incluían un aumento del epitelio ductal interlobulillar sin proliferación activa de la célula ductal (≥ 0.5 mg/kg), aumento de la atrofia acinar con o sin inflamación (≥ 1.5 mg/kg), y aumento de la inflamación neutrofilica del páncreas acinar (5 mg/kg).

En el tratamiento de monos durante 12 meses con 8.15 mg/kg dos veces por semana de dulaglutide (alrededor de 500-veces la dosis máxima recomendada en humanos según el ABC) no hubo evidencia alguna de pancreatitis o neoplasia intraepitelial pancreática. En 4 de 19 monos en tratamiento con dulaglutide hubo un aumento de las células-calciformes en el conducto pancreático, pero no hubo diferencias con el grupo de control en la amilasa o lipasa total en la finalización del estudio. No hubo cambios proliferativos en las células-C de la tiroides.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

TRULICITY se ha estudiado como monoterapia y en combinación con metformina, sulfonilurea, metformina y sulfonilurea, metformina y tiazolidinediona, insulina basal con o sin metformina e insulina prandial con o sin metformina. TRULICITY también se ha estudiado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal de moderada a grave.

Los estudios evaluaron el uso de 0.75 mg y 1.5 mg de TRULICITY. No se realizó un ajuste ascendente de la dosis en ninguno de los ensayos. Los pacientes iniciaron el tratamiento y se mantuvieron en dosis de 0.75 mg o 1.5 mg durante la totalidad de los ensayos.

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, TRULICITY produjo reducciones de los valores iniciales de HbA1c en comparación con el placebo. No se observaron diferencias en la efectividad glucémica a través de los subgrupos demográficos (edad, sexo, raza/origen étnico, duración de la diabetes).

14.1 Monoterapia

En un estudio doble ciego de 52 semanas de duración (con criterio de valoración primario a las 26 semanas), 807 pacientes tratados inadecuadamente con dieta y ejercicio, o con dieta y ejercicio y un agente antidiabético usado en una dosis inferior a la máxima, fueron aleatorizados para recibir 0.75 mg de TRULICITY una vez por semana, 1.5 mg de TRULICITY una vez por semana, o 1500 a 2000 mg/día de metformina luego de dos semanas de período de reposo farmacológico. El setenta y cinco por ciento (75%) de la población aleatorizada fue tratado con un agente antidiabético en la visita de evaluación. La mayoría de los pacientes previamente tratados con un agente antidiabético recibía metformina (~ 90%) a una dosis mediana de 1000 mg diarios y aproximadamente el 10% recibía sulfonilurea.

El promedio de edad de los pacientes era de 56 años y la duración promedio de la diabetes tipo 2 era de 3 años. Cuarenta y cuatro por ciento eran hombres. Las razas blanca, negra y asiática representaron el 74%, 7% y 8% de la población, respectivamente. Veintinueve por ciento de la población del estudio procedía de los Estados Unidos.

El tratamiento con 0.75 mg y 1.5 mg de TRULICITY una vez a la semana tuvo como resultado la reducción de los valores iniciales de HbA1c en el punto temporal primario a las 26 semanas (Tabla 3). La diferencia en el volumen de efecto observado entre 0.75 mg y 1.5 mg de TRULICITY, respectivamente, y metformina excluyó el margen de no inferioridad previamente especificado de 0.4%.

Tabla 3: Resultados en la semana 26 en un ensayo de TRULICITY como monoterapia^a

	Punto temporal primario a las 26 semanas		
	TRULICITY 0.75 mg	TRULICITY 1.5 mg	Metformina 1500-2000 mg
Población con intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés) (N)[‡]	270	269	268
HbA1c (%) (Promedio)			
Valor inicial	7.6	7.6	7.6
Cambio desde el valor inicial ^b	-0.7	-0.8	-0.6
Glucosa en sangre en ayunas (mg/dL) (Promedio)			
Valor inicial	161	164	161
Cambio desde el valor inicial ^b	-26	-29	-24
Peso corporal (kg) (Promedio)			
Valor inicial	91.8	92.7	92.4
Cambio desde el valor inicial ^b	-1.4	-2.3	-2.2

Abreviaturas: HbA1c = hemoglobina A1c.

^a Población con intención de tratar. Se utilizó la traslación del último dato disponible (LOCF) para imputar los datos ausentes. Los datos posteriores al comienzo del tratamiento de rescate se tratan como ausentes. En la semana 26, la eficacia primaria faltaba para el 10%, 12% y 14% de los pacientes aleatorizados a 0.75 mg de TRULICITY, 1.5 mg de TRULICITY y metformina, respectivamente.

^b Promedio de mínimos cuadrados ajustado para el valor inicial y otros factores de estratificación.

[‡] Los sujetos incluidos en el análisis son un subgrupo de la población ITT con al menos una evaluación posterior al valor inicial. El análisis primario incluyó 265 personas de cada uno de los grupos de tratamiento.

14.2 Terapia combinada

Como complemento a la metformina

En este estudio doble ciego controlado por placebo de 104 semanas (con criterio de valoración primario a las 52 semanas), 972 pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo, 0.75 mg de TRULICITY una vez por semana, 1.5 mg de TRULICITY una vez por semana, o 100 mg/día de sitagliptina (después de 26 semanas, los pacientes en el grupo de tratamiento con placebo recibieron 100 mg/día de sitagliptina de forma ciega por el resto del estudio), todo como agregado a la metformina.

La aleatorización tuvo lugar después de un período de preinclusión de 11 semanas para dar lugar a un período de ajuste de la dosis de metformina, seguido de un período de estabilización glucémica de 6 semanas. El promedio de edad de los pacientes era de 54 años y la duración promedio de la diabetes tipo 2 era de 7 años. El 48% eran hombres. Las razas blanca, negra y asiática representaron un 53%, 4% y 27%, respectivamente. El 24% de la población procedía de los Estados Unidos.

En el punto temporal controlado por placebo de la semana 26, el cambio en la HbA1c fue de 0.1%, -1.0%, -1.2% y -0.6% para el placebo, 0.75 mg de TRULICITY, 1.5 mg de TRULICITY y sitagliptina, respectivamente. El porcentaje de pacientes que alcanzó HbA1c <7.0% fue de 22%, 56%, 62%, 39% para el placebo, 0.75 mg de TRULICITY, 1.5 mg de TRULICITY y sitagliptina, respectivamente. En la semana 26 hubo un promedio de reducción de peso de 1.4 kg, 2.7 kg, 3.0 kg y 1.4 kg para el placebo, 0.75 mg de TRULICITY, 1.5 mg de TRULICITY y sitagliptina, respectivamente. Hubo un promedio de reducción de glucosa en ayunas de 9 mg/dL, 35 mg/dL, 41 mg/dL y 18 mg/dL para el placebo, 0.75 mg de TRULICITY, 1.5 mg de TRULICITY y sitagliptina, respectivamente.

El tratamiento con 0.75 mg y 1.5 mg de TRULICITY una vez a la semana tuvo como resultado la reducción, estadísticamente significativa, de HbA1c en comparación con el placebo (a las 26 semanas) y en comparación con sitagliptina (en la semana 26 y en la semana 52), todo en combinación con metformina (Tabla 4 y Figura 3).

Tabla 4: Resultados en la semana 52 de TRULICITY en comparación con sitagliptina utilizado como complemento a la metformina^a

	Punto temporal primario a las 52 semanas		
	TRULICITY 0.75 mg	TRULICITY 1.5 mg	Sitagliptina 100 mg
Población con intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés) (N)[†]	281	279	273
HbA1c (%) (Promedio)			
Valor inicial	8.2	8.1	8.0
Cambio desde el valor inicial ^b	-0.9	-1.1	-0.4
Diferencia de sitagliptina ^b (IC 95%)	-0.5 (-0.7, -0.3) ^{††}	-0.7 (-0.9, -0.5) ^{††}	-
Porcentaje de pacientes HbA1c <7.0%	49 ^{##}	59 ^{##}	33
Glucosa en sangre en ayunas (mg/dL) (Promedio)			
Valor inicial	174	173	171
Cambio desde el valor inicial ^b	-30	-41	-14
Diferencia de sitagliptina ^b (IC 95%)	-15 (-22, -9)	-27 (-33, -20)	-
Peso corporal (kg) (Promedio)			
Valor inicial	85.5	86.5	85.8
Cambio desde el valor inicial ^b	-2.7	-3.1	-1.5
Diferencia de sitagliptina ^b (IC 95%)	-1.2 (-1.8, -0.6)	-1.5 (-2.1, -0.9)	-

Abreviaturas: HbA1c = hemoglobina A1c.

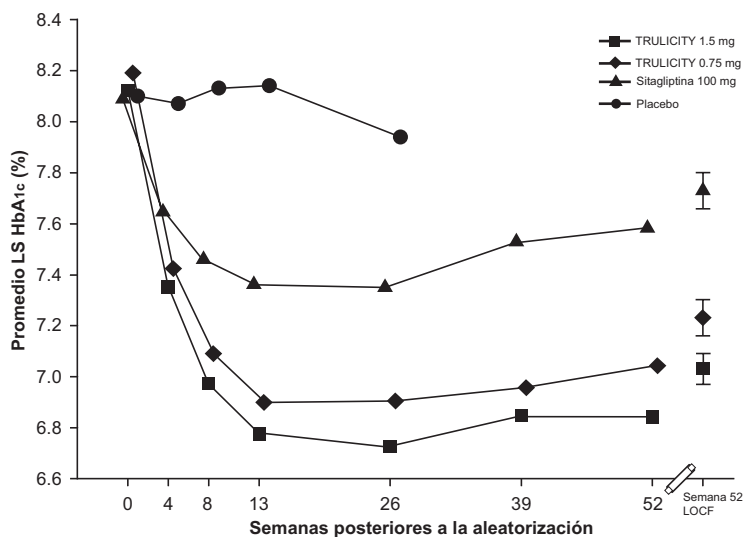
^a Todos los pacientes ITT aleatorizados después de la parte de determinación de la dosis del estudio. Se utilizó la traslación del último dato disponible (LOCF) para imputar los datos ausentes. En la semana 52, la eficacia primaria faltaba para el 15%, 19% y 20% de los pacientes aleatorizados a 0.75 mg de TRULICITY, 1.5 mg de TRULICITY y sitagliptina, respectivamente.

^b Promedio de mínimos cuadrados (LS) ajustado para el valor inicial y otros factores de estratificación.

[†] Los sujetos incluidos en el análisis son un subgrupo de la población ITT con al menos una evaluación posterior al valor inicial. El análisis primario incluyó 276, 277 y 270 pacientes aleatorizados a 0.75 mg de TRULICITY, 1.5 mg de TRULICITY y sitagliptina, respectivamente.

^{††} Multiplicidad ajustada al valor p unilaterial <0.001, para la superioridad de TRULICITY en comparación con sitagliptina, evaluado solo para la HbA1c.

^{##} p<0.001 TRULICITY en comparación con sitagliptina, evaluado solo para HbA1c <7.0%.



Número de sujetos con datos observados

Placebo	139	108	
TRULICITY 0.75 mg	281	258	238
TRULICITY 1.5 mg	279	249	225
Sitagliptina	273	241	219

Promedio de cambio del valor inicial ajustado para el valor inicial de HbA1c y país.

Figura 3: Cambio de promedio ajustado de HbA1c en cada punto temporal (ITT, modelo mixto de medidas repetidas o MMRM, por sus siglas en inglés) y en la semana 52 (ITT, LOCF)

Como complemento a la sulfonilurea

En este estudio doble ciego controlado por placebo de 24 semanas, 299 pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo y lo recibieron, o recibieron 1.5 mg de TRULICITY una vez por semana, ambos como agregados a glibenclámid. El promedio de edad de los pacientes era de 58 años y la duración promedio de la diabetes tipo 2 era de 8 años. El 44% eran hombres; las razas: blanca, negra y asiática representaron un 83%, 4% y 2%, respectivamente. El 24% de la población procedía de los Estados Unidos.

A las 24 semanas, el tratamiento de 1.5 mg de TRULICITY semanal resultó en una reducción estadísticamente significativa de HbA1c en comparación con el placebo (Tabla 5).

Tabla 5: Resultados en la semana 24 de TRULICITY en comparación con placebo utilizado como complemento a la glibenclámid^a

	Punto temporal primario a las 24 semanas	
	Placebo	TRULICITY 1.5 mg
Población con intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés) (N)	60	239
HbA1c (%) (Promedio)		

Inyección de TRULICITY (dulaglutide) para uso subcutáneo

TRU-0009-USPI-20180712

Tabla 5: Resultados en la semana 24 de TRULICITY en comparación con placebo utilizado como complemento a la glibenclámid^a (Cont.)

	Punto temporal primario a las 24 semanas	
	Placebo	TRULICITY 1.5 mg
Valor inicial	8.4	8.4
Cambio desde el valor inicial ^b	-0.3	-1.3
Diferencia de placebo ^b (IC 95%)	-	-1.1 (-1.4, -0.7) ^{††}
Porcentaje de pacientes HbA1c <7.0%	17	50 ^{††}
Glucosa en sangre en ayunas (mg/dL) (Promedio)		
Valor inicial	175	178
Cambio desde el valor inicial ^b	2	-28
Diferencia de placebo ^b (IC 95%)	-	-30 (-44, -15) ^{††}
Peso corporal (kg) (Promedio)		
Valor inicial	89.5	84.5
Cambio desde el valor inicial ^b	-0.2	-0.5
Diferencia de placebo ^b (IC 95%)	-	-0.4 (-1.2, 0.5)

Abreviaturas: HbA1c = hemoglobina A1c.

^a Población con intención de tratar. Los datos posteriores al comienzo del tratamiento de rescate se tratan como ausentes. En la semana 24, la eficacia primaria faltaba para el 10%, y 12% de los pacientes aleatorizados a 1.5 mg de TRULICITY y placebo, respectivamente.

^b Promedio de mínimos cuadrados de ANCOVA ajustado para el valor inicial y otros factores de estratificación. Se utilizó la imputación múltiple de placebo, con respecto a los valores iniciales, para moldear la eliminación del efecto del tratamiento en sujetos cuya información de la semana 24 esté ausente.

^c Los pacientes con información faltante de HbA1c de la semana 24 fueron considerados como no respondedores.

^{††} p<0.001 para superioridad de TRULICITY 1.5 mg comparada con el placebo, error de tipo I controlado.

Como complemento a la metformina y tiazolidinediona

En este estudio controlado por placebo de 52 semanas (con criterio de valoración primario a las 26 semanas), 976 pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo, y lo recibieron, 0.75 mg de TRULICITY una vez a la semana, 1.5 mg de TRULICITY una vez a la semana o 10 mcg de exenatida dos veces al día, todo como complemento a las dosis máximas toleradas de metformina (≥1500 mg por día) y pioglitazona (hasta 45 mg por día). La asignación del grupo de tratamiento con exenatida fue estudio abierto, en tanto las asignaciones al placebo, 0.75 mg de TRULICITY y 1.5 mg de TRULICITY fueron ciegas. Después de 26 semanas, los pacientes en el grupo de tratamiento con placebo fueron aleatorizados para recibir 0.75 mg de TRULICITY una vez a la semana o 1.5 mg de TRULICITY una vez a la semana para mantener el carácter ciego del estudio. La aleatorización tuvo lugar después de un período de preinclusión de 12 semanas. Durante las 4 semanas iniciales del período de preinclusión, se ajustó la dosis de los pacientes a las máximas toleradas de metformina y pioglitazona, a esto le siguió un período de estabilización glucémica de 8 semanas previo a la aleatorización. Los pacientes aleatorizados a exenatida comenzaron con una dosis de 5 mcg dos veces al día durante 4 semanas y luego aumentaron a 10 mcg dos veces al día. El promedio de edad de los pacientes era de 56 años y la duración promedio de la diabetes tipo 2 era de 9 años. El 58% eran hombres. Las razas blanca, negra y asiática representaron un 74%, 8% y 3%, respectivamente. El 81% de la población procedía de los Estados Unidos.

El tratamiento con 0.75 mg y 1.5 mg de TRULICITY una vez a la semana tuvo como resultado la reducción estadísticamente significativa de HbA1c en comparación con el placebo (a las 26 semanas) y en comparación con exenatida a las 26 semanas (Tabla 6 y Figura 4). Durante el período de 52 semanas del estudio, el porcentaje de pacientes que requirieron rescate glucémico fue de 8.9% en el grupo de tratamiento de 0.75 mg de TRULICITY una vez a la semana + metformina y pioglitazona, 3.2% en el grupo de tratamiento de 1.5 mg de TRULICITY una vez a la semana + metformina y pioglitazona, y 8.7% en el grupo de tratamiento de exenatida dos veces al día + metformina y pioglitazona.

Tabla 6: Resultados en la semana 26 de TRULICITY en comparación con placebo y exenatida, todo como complemento a la metformina y la tiazolidinediona^a

	Punto temporal primario a las 26 semanas			
	Placebo	TRULICITY 0.75 mg	TRULICITY 1.5 mg	Exenatida 10 mcg dos veces al día
Población con intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés) (N)[†]	141	280	279	276
HbA1c (%) (Promedio)				
Valor inicial	8.1	8.1	8.1	8.1
Cambio desde el valor inicial ^b	-0.5	-1.3	-1.5	-1.0
Diferencia de placebo ^b (IC 95%)	-	-0.8 (-1.0, -0.7) ^{##}	-1.1 (-1.2, -0.9) ^{##}	-
Diferencia de exenatida ^b (IC 95%)	-	-0.3 (-0.4, -0.2) ^{††}	-0.5 (-0.7, -0.4) ^{††}	-
Porcentaje de pacientes HbA1c <7.0%	43	66 ^{##}	78 ^{##}	52
Glucosa en sangre en ayunas (mg/dL) (Promedio)				
Valor inicial	166	159	162	164
Cambio desde el valor inicial ^b	-5	-34	-42	-24
Diferencia de placebo ^b (IC 95%)	-	-30 (-36, -23)	-38 (-45, -31)	-
Diferencia de exenatida ^b (IC 95%)	-	-10 (-15, -5)	-18 (-24, -13)	-
Peso corporal (kg) (Promedio)				
Valor inicial	94.1	95.5	96.2	97.4
Cambio desde el valor inicial ^b	1.2	0.2	-1.3	-1.1
Diferencia de placebo ^b (IC 95%)	-	-1.0 (-1.8, -0.3)	-2.5 (-3.3, -1.8)	-
Diferencia de exenatida ^b (IC 95%)	-	1.3 (0.6, 1.9)	-0.2 (-0.9, 0.4)	-

Abreviaturas: BID = 2 veces por día; HbA1c = hemoglobina A1c.

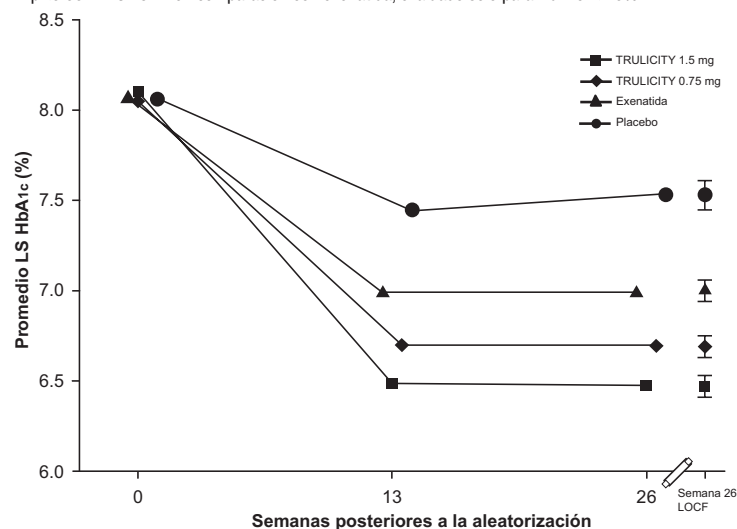
^a Población con intención de tratar. Se utilizó la traslación del último dato disponible (LOCF) para imputar los datos ausentes. Los datos posteriores al comienzo del tratamiento de rescate se tratan como ausentes. En la semana 26, la eficacia primaria faltaba para el 23%, 10%, 7% y 12% de los pacientes aleatorizados al placebo, 0.75 mg de TRULICITY, 1.5 mg de TRULICITY y exenatida, respectivamente.

^b Promedio de mínimos cuadrados (LS) ajustado para el valor inicial y otros factores de estratificación.

Inyección de TRULICITY (dulaglutide) para uso subcutáneo

TRU-0009-USPI-20180712

- ‡ Los sujetos incluidos en el análisis son un subgrupo de la población ITT con al menos una evaluación posterior al valor inicial. El análisis primario incluyó 119, 269, 271 y 266 pacientes aleatorizados al placebo, 0.75 mg de TRULICITY, 1.5 mg de TRULICITY y exenatida, respectivamente.
- ‡‡ Multiplicidad ajustada al valor p unilateral <0.001, para la superioridad de TRULICITY en comparación con el placebo, evaluado solo para la HbA1c.
- ‡‡‡ Multiplicidad ajustada al valor p unilateral <0.001, para la superioridad de TRULICITY en comparación con exenatida, evaluado solo para la HbA1c.
- ** p<0.001 TRULICITY en comparación con el placebo, evaluado solo para HbA1c <7.0%.
- ‡‡‡ p<0.001 TRULICITY en comparación con exenatida, evaluado solo para HbA1c <7.0%.



Número de sujetos con datos observados

Placebo	141	108
TRULICITY 0.75 mg	280	251
TRULICITY 1.5 mg	279	259
Exenatida	276	242

Promedio de cambio del valor inicial ajustado para el valor inicial de HbA1c y país.

Figura 4: Cambio de promedio ajustado de HbA1c en cada punto temporal (ITT, modelo mixto de medidas repetidas o MMRM, por sus siglas en inglés) y en la semana 26 (ITT, LOCF)

Como complemento a la metformina y sulfonilurea

En este estudio de comparación, estudio abierto, de 78 semanas (con criterio de valoración primario a las 52 semanas) (doble ciego con respecto a la asignación de la dosis de TRULICITY), 807 pacientes fueron aleatorizados para recibir, y recibieron, 0.75 mg de TRULICITY una vez a la semana, 1.5 mg de TRULICITY una vez a la semana o insulina glargina una vez al día, todo como agregado a las dosis máximas toleradas de metformina y glipepirida. La aleatorización tuvo lugar después de un período de preinclusión de 10 semanas. Durante las 2 semanas iniciales del período de preinclusión, se ajustó la dosis de los pacientes a las máximas toleradas de metformina y glipepirida. A esto le siguió un período de estabilización glucémica de 6 a 8 semanas previo a la aleatorización.

Los pacientes que fueron aleatorizados a la insulina glargina comenzaron con una dosis de 10 unidades una vez al día. Los ajustes a la dosis de insulina glargina tuvieron lugar dos veces a la semana durante las primeras 4 semanas de tratamiento de acuerdo con la glucosa plasmática en ayunas (FPG, por sus siglas en inglés) medida por los propios sujetos, seguido de un ajuste de la dosis una vez a la semana hasta la semana 8 del tratamiento del estudio, utilizando un algoritmo que apunta a una glucosa plasmática en ayunas <100 mg/dL. Solo al 24% de los pacientes se les ajustó la dosis para llegar a la meta en el criterio de valoración primario a las 52 semanas. La dosis de glipepirida podía reducirse o descontinuarse después de la aleatorización (a criterio del investigador) en el caso de hipoglucemia persistente. La dosis de glipepirida fue reducida o descontinuada en 28%, 32% y 29% de los pacientes aleatorizados a 0.75 mg de TRULICITY, 1.5 mg de TRULICITY y glargina.

El promedio de edad de los pacientes era de 57 años y la duración promedio de la diabetes tipo 2 era de 9 años. El 51% eran hombres. Las razas blanca, negra y asiática representaron un 71%, 1% y 17%, respectivamente. El 0% de la población procedía de los Estados Unidos.

El tratamiento con TRULICITY una vez a la semana tuvo como resultado la reducción de los valores iniciales de HbA1c a las 52 semanas cuando se utilizó en combinación con metformina y sulfonilurea (Tabla 7). La diferencia en el volumen de efecto observado entre 0.75 mg y 1.5 mg de TRULICITY, respectivamente, y glargina en este ensayo excluyó el margen de no inferioridad previamente especificado de 0.4%.

Tabla 7: Resultados en la semana 52 de TRULICITY en comparación con insulina glargina, ambos utilizados como complemento a la metformina y sulfonilurea^a

	Punto temporal primario a las 52 semanas		
	TRULICITY 0.75 mg	TRULICITY 1.5 mg	Insulina glargina
Población con intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés) (N)[‡]	272	273	262
HbA1c (%) (Promedio)			
Valor inicial	8.1	8.2	8.1
Cambio desde el valor inicial ^b	-0.8	-1.1	-0.6
Glucosa en sangre en ayunas (mg/dL) (Promedio)			
Valor inicial	161	165	163
Cambio desde el valor inicial ^b	-16	-27	-32
Diferencia de insulina glargina ^b (IC 95%)	16 (9, 23)	5 (-2, 12)	-

Tabla 7: Resultados en la semana 52 de TRULICITY en comparación con insulina glargina, ambos utilizados como complemento a la metformina y sulfonilurea^a (Cont.)

	Punto temporal primario a las 52 semanas		
	TRULICITY 0.75 mg	TRULICITY 1.5 mg	Insulina glargina
Peso corporal (kg) (Promedio)			
Valor inicial	86.4	85.2	87.6
Cambio desde el valor inicial ^b	-1.3	-1.9	1.4
Diferencia de insulina ^b (IC 95%)	-2.8 (-3.4, -2.2)	-3.3 (-3.9, -2.7)	-

Abreviaturas: HbA1c = hemoglobina A1c.

- ^a Población con intención de tratar. Se utilizó la traslación del último dato disponible (LOCF) para imputar los datos ausentes. Los datos posteriores al comienzo del tratamiento de rescate se tratan como ausentes. En la semana 52, la eficacia primaria faltaba para el 17%, 13% y 12% de los pacientes aleatorizados a 0.75 mg de TRULICITY, 1.5 mg de TRULICITY y glargina, respectivamente.
- ^b Promedio de mínimos cuadrados (LS) ajustado para el valor inicial y otros factores de estratificación.
- [‡] Los sujetos incluidos en el análisis son un subgrupo de la población ITT con al menos una evaluación posterior al valor inicial. El análisis primario incluyó 267, 263 y 259 pacientes aleatorizados a 0.75 mg de TRULICITY, 1.5 mg de TRULICITY y glargina, respectivamente.

Terapia combinada de insulina basal, con o sin metformina

En este estudio doble ciego controlado por placebo de 28 semanas, 300 pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo, o 1.5 mg de TRULICITY una vez por semana, como agregado a una dosis ajustada de insulina glargina basal (con o sin metformina). El promedio de edad de los pacientes era de 60 años y la duración promedio de la diabetes tipo 2 era de 13 años. El 58% eran hombres; las razas: blanca, negra y asiática representaron un 94%, 4% y 0.3%, respectivamente. El 20% de la población procedía de los Estados Unidos.

La dosis promedio inicial de insulina glargina fue de 37 unidades diarias para pacientes que recibían placebo y 41 unidades diarias para pacientes que recibían 1.5 mg de TRULICITY. En la aleatorización, la dosis inicial de insulina glargina en pacientes con HbA1c <8.0% se redujo 20%.

A las 28 semanas, el tratamiento de 1.5 mg de TRULICITY semanal resultó en una reducción estadísticamente significativa de HbA1c en comparación con el placebo (Tabla 8).

Tabla 8: Resultados en la semana 28 de TRULICITY en comparación con placebo utilizado como complemento a la insulina basal^a

	Punto temporal primario a las 28 semanas	
	Placebo	TRULICITY 1.5 mg
Población con intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés) (N)	150	150
HbA1c (%) (Promedio)		
Valor inicial	8.3	8.4
Cambio desde el valor inicial ^b	-0.7	-1.4
Diferencia de placebo ^b (IC 95%)		-0.7 (-0.9, -0.5) ^{‡‡}
Porcentaje de pacientes HbA1c <7.0%^c	33	67 ^{‡‡}
Glucosa en sangre en ayunas (mg/dL) (Promedio)		
Valor inicial	156	157
Cambio desde el valor inicial ^b	-30	-44
Diferencia de placebo ^b (IC 95%)		-14 (-23, -4) [†]
Peso corporal (kg) (Promedio)		
Valor inicial	92.6	93.3
Cambio desde el valor inicial ^b	0.8	-1.3
Diferencia de placebo ^b (IC 95%)		-2.1 (-2.9, -1.4) ^{‡‡}

Abreviaturas: HbA1c = hemoglobina A1c.

- ^a Población con intención de tratar. En la semana 28, la eficacia primaria faltaba para el 12%, y 8% de los pacientes aleatorizados a placebo y 1.5 mg de TRULICITY, respectivamente.
- ^b Promedio de mínimos cuadrados de ANCOVA ajustado para el valor inicial y otros factores de estratificación. Se utilizó la imputación múltiple de placebo, con respecto a los valores iniciales, para moldear la eliminación del efecto del tratamiento en sujetos cuya información de la semana 28 esté ausente.
- ^c Los pacientes con información faltante de HbA1c de la semana 28 fueron considerados como no respondedores.
- ^{‡‡} p<0.001 para superioridad de TRULICITY 1.5 mg comparada con el placebo, error de tipo 1 controlado.
- [†] p<0.005 para superioridad de TRULICITY 1.5 mg comparada con el placebo, error de tipo 1 controlado.

Terapia combinada de insulina prandial, con o sin metformina

En este estudio de comparación, estudio abierto, de 52 semanas (con criterio de valoración primario a las 26 semanas) (doble ciego con respecto a la asignación de la dosis de TRULICITY), se inscribieron 884 pacientes que reciben 1 o 2 inyecciones de insulina por día. La aleatorización tuvo lugar después de un período de preinclusión de 9 semanas. Durante las 2 semanas iniciales del período de preinclusión, los pacientes continuaron con su régimen de insulina previo al estudio pero podían comenzar y ajustar su dosis de metformina, según el criterio del investigador. A esto le siguió un período de estabilización glucémica de 7-semanas previo a la aleatorización.

En la aleatorización, los pacientes descontinuaron su régimen de insulina previo al estudio y fueron aleatorizados para recibir 0.75 mg de TRULICITY una vez a la semana, 1.5 mg de TRULICITY una vez a la semana o insulina glargina una vez al día, todo en combinación con insulina prandial lispro 3 veces al día, con o sin metformina. Se ajustó la dosis de insulina lispro en cada grupo de tratamiento según la glucosa preprandial y a la hora de acostarse, y se ajustó la dosis de insulina glargina para la meta de glucosa plasmática en ayunas <100 mg/dL. Solo al 36% de los pacientes aleatorizados a glargina se les ajustó la dosis para llegar a la meta de glucosa en ayunas en el criterio de valoración primario a las 26 semanas.

El promedio de edad de los pacientes era de 59 años y la duración promedio de la diabetes tipo 2 era de 13 años. El 54% eran hombres. Las razas blanca, negra y asiática representaron un 79%, 10% y 4%, respectivamente. El 33% de la población procedía de los Estados Unidos.

El tratamiento con 0.75 mg y 1.5 mg de TRULICITY una vez a la semana tuvo como resultado la reducción de los valores iniciales de HbA1c. La diferencia en el volumen de efecto observado entre

0.75 mg y 1.5 mg de TRULICITY, respectivamente, y glargina en este ensayo excluyó el margen de no inferioridad previamente especificado de 0.4%.

Tabla 9: Resultados en la semana 26 de TRULICITY en comparación con insulina glargina, ambos en combinación con insulina lispro^a

	Punto temporal primario a las 26 semanas		
	TRULICITY 0.75 mg	TRULICITY 1.5 mg	Insulina glargina
Población con intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés) (N)[‡]	293	295	296
HbA1c (%) (Promedio)			
Valor inicial	8.4	8.5	8.5
Cambio desde el valor inicial ^b	-1.6	-1.6	-1.4
Glucosa en sangre en ayunas (mg/dL) (Promedio)			
Valor inicial	150	157	154
Cambio desde el valor inicial ^b	4	-5	-28
Diferencia de insulina glargina ^b (IC 95%)	32 (24, 41)	24 (15, 32)	-
Peso corporal (kg) (Promedio)			
Valor inicial	91.7	91.0	90.8
Cambio desde el valor inicial ^b	0.2	-0.9	2.3
Diferencia de insulina glargina ^b (IC 95%)	-2.2 (-2.8, -1.5)	-3.2 (-3.8, -2.6)	-

Abreviaturas: HbA1c = hemoglobina A1c

- ^a Población con intención de tratar. Se utilizó la traslación del último dato disponible (LOCF) para imputar los datos ausentes. Los datos posteriores al comienzo del tratamiento de rescate se tratan como ausentes. En la semana 26, la eficacia primaria faltaba para el 14%, 15% y 14% de los pacientes aleatorizados a 0.75 mg de TRULICITY, 1.5 mg de TRULICITY y glargina, respectivamente.
- ^b Promedio de mínimos cuadrados (LS) ajustado para el valor inicial y otros factores de estratificación.
- [‡] Los sujetos incluidos en el análisis son un subgrupo de la población ITT con al menos una evaluación posterior al valor inicial. El análisis primario incluyó 275, 273 y 276 pacientes aleatorizados a 0.75 mg de TRULICITY, 1.5 mg de TRULICITY y glargina, respectivamente.

14.3 Enfermedad renal crónica de moderada a grave

En este estudio comparativo abierto de 52 semanas (con criterio de valoración primario de 26 semanas) (doble ciego con respecto a la asignación de dosis TRULICITY), se aleatorizaron y trataron 576 pacientes con diabetes tipo 2 para comparar TRULICITY 0.75 mg y 1.5 mg con insulina glargina (NCT01621178).

A los pacientes con insulina y otros tratamientos antidiabéticos (p. Ej., antidiabéticos orales, pramlintida) se le suspendieron las terapias no insulínicas y se les ajustó la dosis de insulina durante 12 semanas antes de la aleatorización. Los pacientes con solo tratamiento insulínico mantuvieron una dosis de insulina estable durante 3 semanas antes de la aleatorización. En la aleatorización, los pacientes descontinuaron su régimen de insulina previo al estudio y fueron aleatorizados para recibir 0.75 mg de TRULICITY una vez a la semana, 1.5 mg de TRULICITY una vez a la semana o insulina glargina una vez al día, todo en combinación con insulina prandial lispro. Para los pacientes aleatorizados a insulina glargina, la dosis inicial de insulina glargina se basó en la dosis de insulina basal previa a la aleatorización. Se permitió que la insulina glargina fuera valorada con una meta de glucosa plasmática en ayunas de ≤ 150 mg/dL. Se permitió que la insulina lispro fuera valorada con una meta de glucosa preprandial y a la hora de acostarse de ≤ 180 mg/dL.

El promedio de edad de los pacientes era de 65 años y la duración promedio de la diabetes tipo 2 era de 18 años. El 52% eran hombres; las razas: blanca, negra y asiática representaron un 69%, 16% y 3%, respectivamente. El 32% de la población procedía de los Estados Unidos. Al inicio, la eGFR media general fue de 38 ml/min/1.73 m², el 30% de los pacientes tenía eGFR < 30 ml/min/1.73 m² y el 45% de los pacientes presentaba macroalbuminuria. Los pacientes con más de 70 unidades/día de insulina basal se excluyeron del estudio.

El tratamiento con 0.75 mg y 1.5 mg de TRULICITY una vez a la semana tuvo como resultado la reducción de los valores iniciales de HbA1c a las 26 semanas. La diferencia en el volumen de efecto observado entre 0.75 mg y 1.5 mg de TRULICITY, respectivamente, y glargina en este ensayo excluyó el margen de no inferioridad previamente especificado de 0.4%. La media de glucosa plasmática en ayunas aumentó en los grupos TRULICITY (Tabla 10).

El peso corporal medio inicial fue de 90.9 kg, 88.1 kg y 88.2 kg en los grupos TRULICITY 0.75 mg, TRULICITY 1.5 mg e insulina glargina, respectivamente. Los cambios promedio desde el inicio a la semana 26 fueron de -1.1, -2 y 1.9 kg en los grupos TRULICITY 0.75 mg, TRULICITY 1.5 mg e insulina glargina, respectivamente.

Tabla 10: Resultados en la semana 26 de TRULICITY en comparación con insulina glargina, ambos en combinación con insulina lispro, en pacientes con enfermedad renal crónica de moderada a grave^a

	Punto temporal primario a las 26 semanas		
	TRULICITY 0.75 mg	TRULICITY 1.5 mg	Insulina glargina
Población con intención de tratar (N)	190	192	194
HbA1c (%) (Promedio)			
Valor inicial	8.6	8.6	8.6
Cambio desde el valor inicial ^b	-0.9	-1.0	-1.0
Diferencia de insulina glargina ^b (IC 95%)	0.0 (-0.2, 0.3)	-0.1 (-0.3, 0.2)	-
Porcentaje de pacientes HbA1c $< 8.0\%$	73	75	74
Glucosa en sangre en ayunas (mg/dL) (Promedio)			
Valor inicial	167	161	170
Cambio desde el valor inicial ^b	6	14	-23
Diferencia de insulina glargina ^b (IC 95%)	30 (16, 43)	37 (24, 50)	-

Abreviaturas: HbA1c = hemoglobina A1c

- ^a Población con intención de tratar (todos los sujetos aleatorizados y tratados) se utilizó en el análisis independientemente de la interrupción del fármaco del estudio o el inicio de la terapia de rescate. En la semana 26, la eficacia primaria faltaba para el 12%, 15% y 9% de los pacientes aleatorizados a y tratados con 0.75 mg de TRULICITY, 1.5 mg de TRULICITY e insulina glargina, respectivamente. Los datos faltantes se imputaron utilizando imputación múltiple dentro del grupo de tratamiento.
- ^b Promedio de mínimos cuadrados (LS, por sus siglas en inglés) del modelo de mezcla de patrones ANCOVA ajustado para el valor inicial y otros factores de estratificación.

16 FORMA DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Forma de suministro

Cada pluma de una sola dosis de TRULICITY se empaqueta en una caja de cartón.

Envase de 4 plumas de una sola dosis

- Solución de 0.75 mg/0.5 ml en una pluma de una sola dosis (NDC 0002-1433-80)
- Solución de 1.5 mg/0.5 ml en una pluma de una sola dosis (NDC 0002-1434-80)

16.2 Almacenamiento y manejo

- Guarde TRULICITY en el refrigerador a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F). No use TRULICITY después de la fecha de vencimiento.
- Si fuera necesario, cada pluma de una sola dosis puede mantenerse a temperatura ambiente, que no supere los 30 °C (86 °F) por un total de 14 días.
- No congele TRULICITY. No utilice TRULICITY si ha sido congelado.
- Debe protegerlo de la luz. Se recomienda guardar TRULICITY en el envase original hasta el momento de la administración.
- Deseche la pluma de una sola dosis de TRULICITY después de su uso en un recipiente adecuado para objetos punzantes.

17 INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Consulte la Guía del medicamento aprobada por la FDA

- Los pacientes deben saber que TRULICITY causa tumores benignos y malignos de las células-C de la tiroides en las ratas y que no se ha determinado la relevancia de este hallazgo en humanos. Aconseje a los pacientes que informen los síntomas de tumores de la tiroides (por ejemplo, un bulto en el cuello, ronquera persistente, disfagia o disnea) a su médico [consulte el Cuadro de advertencia y Advertencias y precauciones (5.1)].
- Informe a los pacientes que el dolor abdominal fuerte y persistente, que puede irradiar a la espalda y que puede (o no) estar acompañado de vómitos, es el síntoma principal de pancreatitis aguda. Indique a los pacientes que dejen de utilizar TRULICITY de inmediato y se comuniquen con su médico si sienten dolor abdominal fuerte y persistente [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].
- Puede aumentar el riesgo de tener hipoglucemia cuando se usa TRULICITY en combinación con un medicamento que puede causar hipoglucemia, tal como una sulfonilurea o insulina. Repase y refuerce las instrucciones para el manejo de la hipoglucemia al comenzar el tratamiento con TRULICITY, en particular cuando se administra concomitantemente con una sulfonilurea o insulina [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].
- Los pacientes tratados con TRULICITY deben conocer el riesgo potencial de deshidratación por causa de reacciones gastrointestinales adversas y tomar medidas para evitar la deshidratación. Informe a los pacientes tratados con TRULICITY del riesgo potencial de empeoramiento de la función renal y explique los signos y síntomas asociados a la insuficiencia renal, así como la posibilidad de diálisis como intervención médica en caso de ocurrir la insuficiencia [consulte Advertencias y precauciones (5.5)].
- Informe a los pacientes que se han reportado reacciones de hipersensibilidad graves con el uso de TRULICITY. Aconseje a los pacientes sobre los síntomas de las reacciones de hipersensibilidad e indique que interrumpan el tratamiento con TRULICITY y busque asesoramiento médico con prontitud si se presentan dichos síntomas [consulte Advertencias y precauciones (5.4)].
- Aconseje a las mujeres que informen a su proveedor de atención médica en caso de estar embarazadas o buscar un embarazo [Consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)].
- Antes de iniciar el tratamiento con TRULICITY, enseñe a los pacientes una técnica de inyección adecuada para asegurar la administración de la dosis completa. Consulte las instrucciones completas de administración con ilustraciones en las Instrucciones de uso adjuntas [Consulte Dosis y administración (2.3)].
- Informe a los pacientes los riesgos y beneficios potenciales de TRULICITY y de los modos alternativos de tratamiento. Informe a los pacientes sobre la importancia de la adhesión a las instrucciones sobre la dieta, la actividad física regular, el control periódico de la glucosa en sangre y el análisis de HbA1c, el reconocimiento y el manejo de la hipoglucemia e hiperglucemia, y la evaluación de las complicaciones de la diabetes. Durante los periodos de estrés, tal como fiebre, traumatismos, infecciones o cirugías, es posible que los requerimientos del medicamento cambien; aconseje a los pacientes que procuren el asesoramiento médico de inmediato.
- Cada dosis semanal de TRULICITY puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos. El día de la administración única semanal puede cambiarse, si fuera necesario, siempre que la última dosis haya sido administrada 3 o más días antes. Si se olvida de una dosis y faltan al menos 3 días (72 horas) hasta la siguiente dosis programada, debe administrarse lo antes posible. De allí en adelante, los pacientes pueden reanudar su programación de dosis semanal única habitual. Si se omite una dosis y la siguiente dosis regularmente programada es en 1 o 2 días, el paciente no debe administrar la dosis olvidada y debe reanudar la administración de TRULICITY con la siguiente dosis regularmente programada [consulte Administración y dosis (2)].
- Asesore a los pacientes tratados con TRULICITY del riesgo potencial de efectos secundarios gastrointestinales [consulte Reacciones adversas (6.1)].
- Indique a los pacientes que lean la Guía del Medicamento y las Instrucciones de Uso antes de comenzar el tratamiento con TRULICITY y que las repasen cada vez que repiten una receta. Indique a los pacientes que informen a su médico o farmacéutico si presentan síntomas inusuales, o si cualquiera de los síntomas conocidos persiste o empeora.
- Informe a los pacientes que la respuesta a todos los tratamientos para la diabetes debe vigilarse con la medición periódica de los niveles de glucosa en sangre y HbA1c, con la meta de disminuir los niveles para llegar al rango normal. La HbA1c es especialmente útil para evaluar el control glucémico a largo plazo.

Lilly

Eli Lilly and Company, Indianápolis, IN 46285, EE. UU.

Número de licencia en Estados Unidos 1891

Copyright © 2014, 2018, Eli Lilly and Company. Todos los derechos reservados.

TRU-0009-USPI-20180712

**Guía de medicamento
inyección de TRULICITY®
(dulaglutide)
para uso subcutáneo**

Lea esta Guía del medicamento antes de comenzar a usar TRULICITY y cada vez que surta una receta. Puede haber información nueva. Esta información no sustituye la consulta con el proveedor de atención médica sobre su condición médica o su tratamiento.

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre TRULICITY?

TRULICITY puede causar efectos secundarios graves, entre los que se incluyen:

- **Posibles tumores tiroideos, incluido el cáncer.** Informe a su proveedor de atención médica si siente un bulto o inflamación en el cuello, ronquera, dificultad para tragar o falta de aliento. Estos pueden ser síntomas de cáncer de tiroides. En los estudios con ratas y ratones, TRULICITY y los medicamentos que funcionan como TRULICITY causaron tumores tiroideos, incluido el cáncer de tiroides. No se sabe si TRULICITY causará tumores tiroideos o un tipo de cáncer de tiroides denominado carcinoma medular tiroideo (CMT) en las personas.
- No utilice TRULICITY si usted o un miembro de su familia tuvo en algún momento un tipo de cáncer de tiroides denominado carcinoma medular tiroideo o si tiene una condición del sistema endocrino denominada síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2).

¿Qué es TRULICITY?

TRULICITY es un medicamento inyectable recetado que puede mejorar la glucosa (azúcar) en sangre en adultos con diabetes mellitus tipo 2, y debe utilizarse acompañado de una dieta y ejercicio.

- No se recomienda TRULICITY como la primera opción de medicamento para tratar la diabetes.
- No se sabe si TRULICITY puede administrarse a las personas que tuvieron pancreatitis.
- TRULICITY no es un sustituto de la insulina y no debe utilizarse en personas con diabetes tipo 1 o cetoacidosis diabética.
- No se recomienda el uso de TRULICITY en personas con problemas estomacales o intestinales graves.
- No se sabe si TRULICITY es seguro y efectivo para usarlo en niños. TRULICITY no debe utilizarse en niños menores de 18 años de edad.

No use TRULICITY si:

- Usted o algún miembro de su familia padeció en algún momento un tipo de cáncer de tiroides denominado carcinoma medular tiroideo (CMT) o si tiene una condición del sistema endocrino denominada síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2).
- Es alérgico a la dulaglutide o cualquiera de los ingredientes de TRULICITY. Consulte “¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de TRULICITY?” Consulte en el final de la Guía del medicamento la lista completa de los ingredientes de TRULICITY.

Antes de utilizar TRULICITY, consulte con su proveedor de atención médica si usted tiene alguna condición médica, incluyendo:

- Tuvo o tiene problemas en el páncreas, riñones o hígado.
- Tiene problemas estomacales graves, tal como un vaciado lento del estómago (gastroparesia) o problemas con la digestión de la comida.
- Está embarazada o planea estarlo. No se sabe si TRULICITY puede dañar al feto. Dígame al proveedor de atención médica si queda embarazada mientras usa TRULICITY.
- Está amamantando o planea hacerlo. No se sabe si TRULICITY pasa a la leche materna. Usted y su proveedor de atención médica deben decidir si debe amamantar mientras toma TRULICITY.

Dígame al proveedor de atención médica todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos sin receta y con receta, vitaminas y suplementos herbales. TRULICITY puede afectar la forma en que actúan algunos medicamentos y algunos medicamentos pueden afectar la forma en que actúa TRULICITY.

Inyección de TRULICITY (dulaglutide)
para uso subcutáneo

TRU-0004-MG-20170801

Antes de usar TRULICITY, hable con su proveedor de atención médica sobre la glucosa baja en sangre y la forma de manejarla. Comente con su proveedor de atención médica si toma otros medicamentos para tratar la diabetes, incluso insulina o sulfonilureas.

Conozca los medicamentos que toma. Tenga una lista de ellos para mostrar a su proveedor de atención médica y al farmacéutico cuando reciba un medicamento nuevo.

¿Cómo debo usar TRULICITY?

- Lea las **Instrucciones de uso** que se proporcionan con TRULICITY.
- Use TRULICITY exactamente como le indique su proveedor de atención médica.
- Su proveedor de atención médica debe mostrarle cómo usar TRULICITY antes de que usted lo use por primera vez.
- TRULICITY se inyecta bajo la piel (de forma subcutánea) del estómago (abdomen), muslo o parte superior del brazo. **No** inyecte TRULICITY en el músculo (de forma intramuscular) o vena (de forma intravenosa).
- **Use TRULICITY una vez por semana, el mismo día todas las semanas, en cualquier momento del día.**
- Puede cambiar el día de la semana siempre que la última dosis haya sido administrada **3** o más días antes.
- Si se olvida una dosis de TRULICITY, tome la dosis que se olvidó lo antes posible si faltan al menos **3** días (72 horas) hasta la siguiente dosis programada. Si faltan menos de **3** días, omita la dosis que olvidó y administre la siguiente dosis en el día regularmente programado. **No** administre **2** dosis de TRULICITY con un plazo de **3** días entre una y otra.
- TRULICITY se puede tomar con o sin alimento.
- **No** mezcle insulina y TRULICITY juntos en la misma inyección.
- Puede inyectar TRULICITY e insulina en la misma zona del cuerpo (por ejemplo, la zona del estómago), pero no una al lado de la otra.
- Cambie (rote) su sitio de inyección en cada inyección semanal. **No** use el mismo sitio para cada inyección.
- Si consume demasiado TRULICITY, llame a su proveedor de atención médica o vaya a la sala de emergencias más cercana de inmediato.
- **No comparta la pluma de TRULICITY, la jeringuilla o las agujas con otra persona.** Puede contagiar a otra persona con una infección o contagiarse usted de los demás.

Es posible que deba cambiar su dosis de TRULICITY y otros medicamentos para la diabetes por causa de:

- Un cambio en el nivel de actividad física o ejercicio, aumento o pérdida de peso, aumento del estrés, enfermedad, cambio en la dieta o por los demás medicamentos que toma.

¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de TRULICITY?

TRULICITY puede causar efectos secundarios graves, entre los que se incluyen:

- Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre TRULICITY?”
- **Inflamación del páncreas (pancreatitis).** Deje de usar TRULICITY y llame a su proveedor de atención médica de inmediato si siente dolor fuerte en la zona del estómago (abdomen) que no cesa, con o sin vómitos. Puede sentir que el dolor va desde el abdomen a la espalda.
- **Glucosa baja en sangre (hipoglucemia).** Su riesgo de tener glucosa baja en sangre puede ser más alto si usa TRULICITY con otro medicamento que puede causar hipoglucemia, tal como una sulfonilurea o insulina.

Los signos y síntomas de glucosa baja en sangre pueden incluir:

- vértigo o mareos
- dolor de cabeza
- ansiedad, irritabilidad o cambios de humor
- sudoración
- visión borrosa
- hambre
- confusión
- dificultad para hablar
- debilidad
- o somnolencia
- temblores
- sentirse inquieto
- taquicardia

Inyección de TRULICITY (dulaglutide)
para uso subcutáneo

TRU-0004-MG-20170801

- **Reacciones alérgicas graves.** Deje de usar TRULICITY y obtenga ayuda médica de inmediato si presenta algún síntoma de reacción alérgica grave, lo que incluye:
 - hinchazón del rostro, labios, lengua o garganta
 - desmayo o mareos
 - problemas para respirar o tragar
 - ritmo cardíaco muy rápido
 - sarpullido grave o picazón
- **Problemas renales (insuficiencia renal).** En las personas con problemas renales, la diarrea, las náuseas y los vómitos pueden causar deshidratación (pérdida de líquido), lo que puede hacer que los problemas renales empeoren.
- **Problemas estomacales graves.** Otros medicamentos como TRULICITY pueden causar problemas estomacales graves. No se sabe si TRULICITY causa o empeora los problemas estomacales.

Los efectos secundarios más comunes del TRULICITY pueden incluir:

- náuseas
- dolor abdominal
- diarrea
- disminución del apetito
- vómitos

Hable con su proveedor de atención médica sobre cualquier efecto secundario que le moleste o que no desaparezca. Estos no son todos los efectos secundarios posibles de TRULICITY.

Llame a su médico para obtener asesoramiento sobre los efectos secundarios. Puede informar efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

Información general sobre el uso seguro y efectivo de TRULICITY.

Hay ocasiones en que los medicamentos se recetan para otros fines que los enumerados en una Guía del Medicamento. No use TRULICITY para una enfermedad distinta a su uso previsto. No dé TRULICITY a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Puede dañarlos.

Esta Guía del Medicamento resume la información más importante sobre TRULICITY. Hable con su proveedor de atención médica si desea más información. Puede preguntar a su farmacéutico o proveedor de atención médica por la información sobre TRULICITY que fue escrita para los profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de TRULICITY?

Ingrediente activo: dulaglutide

Ingredientes inactivos: ácido cítrico anhidro, manitol, polisorbato 80, citrato trisódico dihidratado, en agua para inyección.

TRULICITY® es una marca registrada de Eli Lilly and Company.



Fabricado por: Eli Lilly and Company, Indianápolis, IN 46285, EE. UU., número de licencia en Estados Unidos 1891 www.TRULICITY.com.

Copyright © 2014, 2018 Eli Lilly and Company. Todos los derechos reservados.

Para obtener más información, visite www.TRULICITY.com o llame al 1-800-545-5979.

Esta Guía del Medicamento fue aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos.

Revisado: Agosto de 2017

TRU-0004-MG-20170801

PP-DG-US-1735



Inyección de TRULICITY (dulaglutide) para uso subcutáneo

TRU-0004-MG-20170801