

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

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

TRULICITY (dulaglutide) inyectable, para uso subcutáneo

Aprobación Inicial en los EE. UU.: 2014

ADVERTENCIA: RIESGO DE TUMORES TIROIDEOS DE CÉLULAS C

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

- El dulaglutide causa tumores tiroideos de células C en ratas. Se desconoce si TRULICITY causa tumores tiroideos de células C, incluido el carcinoma medular tiroideo (CMT), en humanos, ya que no se ha determinado la relevancia en humanos que tienen los tumores tiroideos de células C en ratas inducidos por dulaglutide (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). Asesore a los pacientes sobre el riesgo potencial de CMT y los síntomas de los tumores tiroideos (4, 5.1).

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Dosificación y Administración (2.1)

9/2020

INDICACIONES Y USO

TRULICITY® es un agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP 1) que se indica:

- como complemento de la dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2;
- para reducir el riesgo de episodios cardiovasculares adversos graves en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que tengan enfermedad cardiovascular confirmada o múltiples factores de riesgo cardiovascular.

Limitaciones de Uso:

- No se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Considerar el uso de otros tratamientos antidiabéticos en estos pacientes (1, 5.2).
- No es apto para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 1 (1).
- No se recomienda en pacientes con enfermedades gastrointestinales graves, incluida la gastroparesia grave (1, 5.6).

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Comenzar con 0.75 mg a nivel subcutáneo una vez a la semana. Aumentar la dosis a 1.5 mg una vez a la semana para un control glucémico adicional.
- En caso de necesitar un control glucémico adicional, aumentar la dosis a 3 mg una vez a la semana después de, al menos, 4 semanas en la dosis de 1.5 mg (2.1).
- En caso de necesitar un control glucémico adicional, aumentar a la dosis máxima de 4.5 mg una vez a la semana después de, al menos, 4 semanas en la dosis de 3 mg. (2.1).
- Si se olvida una dosis, administre esa dosis lo más pronto posible, si faltan al menos 3 días (72 horas) para la próxima dosis programada (2.1).
- Administrar una vez a la semana en cualquier momento del día, con o sin ingesta de alimentos (2.2).
- Inyectar a nivel subcutáneo en el abdomen, muslo o en la parte superior del brazo (2.2).

CONCENTRACIONES Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

- Inyección: solución de 0.75 mg/0.5 ml en una pluma de dosis única (3)
- Inyección: solución de 1.5 mg/0.5 ml en una pluma de dosis única (3)
- Inyección: solución de 3 mg/0.5 ml en una pluma de dosis única (3)
- Inyección: solución de 4.5 mg/0.5 ml en una pluma de dosis única (3)

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con antecedentes personales o familiares de carcinoma medular tiroideo y pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (4, 5.1).
- Pacientes con antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave a TRULICITY o a cualquiera 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 volver a utilizar si se confirma la pancreatitis (5.2).
- *Hipoglucemia:* El uso concomitante con un secretagogo de insulina o insulina puede aumentar el riesgo de hipoglucemia, incluida la hipoglucemia grave. Es posible que se necesite reducir la dosis del secretagogo de insulina o de la insulina (5.3).
- *Reacciones de Hipersensibilidad:* Se han producido reacciones de hipersensibilidad graves (por ejemplo, reacciones anafilácticas y angioedema). Dejar de utilizar TRULICITY y buscar asesoramiento médico de inmediato (5.4).
- *Insuficiencia Renal Aguda:* Vigilar la función renal de los pacientes con insuficiencia renal que informen reacciones gastrointestinales adversas graves (5.5).
- *Enfermedad Gastrointestinal Grave:* El uso puede estar asociado a reacciones gastrointestinales adversas, en ocasiones graves. No se ha estudiado en pacientes con enfermedades gastrointestinales graves y no se recomienda para estos pacientes (5.6).
- *Complicaciones de la Retinopatía Diabética:* Se han documentado en un ensayo clínico de resultados cardiovasculares. Supervise a los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética (5.7).

REACCIONES ADVERSAS

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

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, contacte a Eli Lilly and Company llamando al 1-800-LillyRx (1-800-545-5979) o a la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

TRULICITY retrasa el vaciamiento gástrico y tiene el potencial de reducir la velocidad de absorción de los medicamentos administrados concomitantemente por vía oral (7.1, 12.3).

PARA 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).

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES y la Guía del Medicamento aprobada por la FDA.

Revisión: 04/2021

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO*

ADVERTENCIA: RIESGO DE TUMORES TIROIDEOS DE CÉLULAS C

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosificación
- 2.2 Instrucciones Importantes de Administración

3 CONCENTRACIONES Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

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 Insuficiencia Renal Aguda
- 5.6 Enfermedad Gastrointestinal Grave
- 5.7 Complicaciones de la Retinopatía Diabética en Pacientes con Antecedentes de Retinopatía Diabética

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en Estudios Clínicos

6.2 Inmunogenicidad

6.3 Experiencia Posterior a la Comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Medicamentos Orales
- 7.2 Uso Concomitante con un Secretagogo de Insulina (p. ej., Sulfonilurea) o con Insulina

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso Pediátrico
- 8.5 Uso Geriátrico
- 8.6 Insuficiencia Renal
- 8.7 Insuficiencia Hepática
- 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 Ensayos de Control Glucémico en Adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2
- 14.2 Ensayo de Resultados Cardiovasculares en Adultos con Diabetes mellitus Tipo 2 y Enfermedad Cardiovascular o Múltiples Factores de Riesgo Cardiovascular

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- 16.1 Presentación
- 16.2 Almacenamiento y Manipulación

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA LOS PACIENTES

*No se incluyen las secciones o subsecciones que se han omitido en la información completa de prescripción.

TRULICITY (dulaglutide) inyectable,
para uso subcutáneo TRU-0014-USPI-20210930

TRULICITY (dulaglutide) inyectable,
para uso subcutáneo TRU-0014-USPI-20210930

TRULICITY (dulaglutide) inyectable,
para uso subcutáneo TRU-0014-USPI-20210930

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

ADVERTENCIA: RIESGO DE TUMORES TIROIDEOS DE CÉLULAS C

- En las ratas macho y hembra, el dulaglutide causa un aumento en la incidencia de tumores (adenomas y carcinomas) tiroideos de células C, luego de estas haberse expuesto durante toda su vida al tratamiento, que está relacionado con la dosis del tratamiento y que depende de su duración. Se desconoce si TRULICITY causa 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 de células C tiroideas en ratas inducidos por el dulaglutide (véase *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 infórmeles 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 ecografía tiroidea tiene un valor incierto en la detección temprana de CMT en los pacientes tratados con TRULICITY (véase *Contraindicaciones [4]*, *Advertencias y Precauciones [5.1]*).

1 INDICACIONES Y USO

TRULICITY® está indicado:

- como complemento de la dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2;
- para reducir el riesgo de episodios cardiovasculares adversos graves (muerte cardiovascular, infarto de miocardio sin resultado de muerte o derrame cerebral sin resultado de muerte) en adultos con diabetes mellitus de tipo 2 que tengan enfermedad cardiovascular confirmada o múltiples factores de riesgo cardiovascular.

Limitaciones de Uso

- TRULICITY no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis (véase *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.
- Dado que TRULICITY no se ha estudiado en pacientes con enfermedades gastrointestinales graves, incluida la gastroparesia grave, no se recomienda para estos pacientes (véase *Advertencias y Precauciones [5.6]*).

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosificación

- La dosis inicial recomendada de TRULICITY es de 0.75 mg administrados mediante una inyección subcutánea una vez a la semana.
- Aumentar la dosis a 1.5 mg una vez a la semana para un control glucémico adicional.
- En caso de necesitar un control glucémico adicional, aumentar la dosis a 3 mg una vez a la semana después de, al menos, 4 semanas en la dosis de 1.5 mg.
- En caso de necesitar un control glucémico adicional, aumentar a la dosis máxima de 4.5 mg una vez a la semana después de, al menos, 4 semanas en la dosis de 3 mg.
- 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 de ser necesario, siempre que la última dosis se haya administrado 3 días antes o más días antes.

2.2 Instrucciones Importantes de Administración

- Administrar TRULICITY una vez a la semana, a cualquier hora del día, con o sin la ingesta de alimentos.
- Inyectar TRULICITY a nivel subcutáneo en el abdomen, el muslo o en la parte superior del brazo.
- Variar los sitios de la inyección en cada dosis.
- Revisar TRULICITY visualmente antes del uso. Debe tener un aspecto transparente e incoloro. No utilizar TRULICITY si se observa material particulado o coloración.
- Cuando se utilice TRULICITY junto con insulina, administrar como inyecciones separadas; no se deben mezclar jamás. Es aceptable inyectarse TRULICITY e insulina en la misma parte del cuerpo, pero las inyecciones no deben estar una al lado de la otra.

3 CONCENTRACIONES Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

Inyección: TRULICITY es una solución clara e incolora disponible en los siguientes formatos:

- solución de 0.75 mg/0.5 ml en una pluma de dosis única
- solución de 1.5 mg/0.5 ml en una pluma de dosis única
- solución de 3 mg/0.5 ml en una pluma de dosis única
- solución de 4.5 mg/0.5 ml en una pluma de dosis única

4 CONTRAINDICACIONES

TRULICITY está contraindicado en pacientes con las siguientes características:

- Pacientes con antecedentes personales o familiares de carcinoma medular tiroideo (CMT) y pacientes con síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (NEM 2) (véase *Advertencias y Precauciones [5.1]*).
- Pacientes con antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave al dulaglutide o a cualquiera de los componentes del producto. Se han informado reacciones de hipersensibilidad graves, que incluyen reacciones anafilácticas y angioedema, con TRULICITY (véase *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 en la incidencia de tumores (adenomas y carcinomas) tiroideos de células C, luego de estas haberse expuesto durante toda su vida al tratamiento, que está relacionado con la dosis del tratamiento, y que depende de su duración (véase *Toxicología No Clínica [13.1]*). Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP 1) han inducido adenomas y carcinomas tiroideos de células C en ratones y ratas en exposiciones de interés 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 en los humanos que tienen los tumores tiroideos de células C inducidos por el dulaglutide en las ratas.

TRULICITY (dulaglutide) inyectable, para uso subcutáneo

TRU-0014-USPI-20210930

Se informó un caso de CMT en un paciente tratado con TRULICITY en un estudio clínico. Este paciente poseía niveles de calcitonina aproximadamente 8 veces mayores al límite normal más alto (ULN, por sus siglas en inglés) antes del tratamiento. En el ensayo clínico de resultados cardiovasculares (REWIND) se documentó un caso adicional de hiperplasia de células C con niveles elevados de calcitonina tras el tratamiento. Se han informado casos de CMT en pacientes tratados con liraglutida, otro agonista del receptor de GLP 1 en el período posterior a la comercialización; los datos en estos informes no son suficientes para confirmar o descartar una relación causal entre el CMT y el agonista del receptor de GLP 1 en los humanos.

TRULICITY está contraindicado para pacientes con antecedentes personales o familiares de CMT y para pacientes con NEM 2. Asesore a los pacientes sobre el riesgo potencial de CMT con el uso de TRULICITY e infórmeles 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 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. Los valores significativamente elevados de calcitonina sérica podrían indicar CMT y los pacientes con CMT suelen tener valores de calcitonina >50 ng/l. Si se mide la calcitonina en suero y se detecta que está elevada, se debe evaluar al paciente con mayor profundidad. Los pacientes con nódulos en las glándulas tiroideas notables en exámenes físicos o imágenes del cuello también deben ser evaluados con mayor profundidad.

5.2 Pancreatitis

En un análisis combinado realizado a partir de los estudios de registro originales, 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 validados 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).

En función de un análisis de eventos validados en un estudio clínico que evalúa Trulicity 1.5 mg, 3 mg o 4.5 mg administrado una vez a la semana, la pancreatitis se produjo en 1 paciente expuesto a TRULICITY 1.5 mg (0.2 %), en 2 pacientes expuestos a TRULICITY 3 mg (0.3 %) y en 3 pacientes expuestos a TRULICITY 4.5 mg (0.5 %).

Después del inicio de TRULICITY, observe cuidadosamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de pancreatitis, incluido dolor abdominal grave persistente, a veces irradiado hacia la espalda, que puede o no estar acompañado de vómitos. Si se sospecha pancreatitis, suspenda TRULICITY de inmediato. Si se confirma la 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 Secretagogos de Insulina o Insulina

Los pacientes que reciben TRULICITY en combinación con un secretagogo de insulina (p. ej., sulfonilurea) o insulina pueden tener un mayor riesgo de sufrir hipoglucemia, incluida la hipoglucemia grave (véase *Reacciones Adversas [6.1]* e *Interacciones Farmacológicas [7]*).

El riesgo de hipoglucemia se puede disminuir mediante una reducción de la dosis de sulfonilurea (u otro secretagogo de insulina administrado de manera concomitante) o de insulina. Se debe informar a los pacientes que utilizan estos medicamentos concomitantes acerca del riesgo de hipoglucemia y enseñarles cuáles son los signos y los síntomas de esta.

5.4 Reacciones de Hipersensibilidad

Ha habido informes posteriores a la comercialización sobre reacciones de hipersensibilidad graves que incluyen reacciones anafilácticas y angioedema en pacientes tratados con TRULICITY (véase *Reacciones Adversas [6.3]*). Si se produce una reacción de hipersensibilidad, suspenda TRULICITY; trate con prontitud según el tratamiento estándar y vigile hasta que los signos y síntomas desaparezcan. No utilice en pacientes con una reacción de hipersensibilidad previa a TRULICITY (véase *Contraindicaciones [4]*).

Se ha informado anafilaxis y angioedema con otros agonistas de receptores 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 Insuficiencia Renal Aguda

En pacientes tratados con agonistas del receptor GLP-1, incluido TRULICITY, ha habido informes posteriores a la comercialización de insuficiencia renal aguda y de empeoramiento de insuficiencias renales crónicas, que en ocasiones pudiera requerir hemodiálisis. Algunos de estos casos se informaron en pacientes sin enfermedades renales subyacentes conocidas. Una gran parte de los casos informados se produjeron en pacientes que habían experimentado náuseas, vómitos, diarrea o deshidratación. Dado que estas reacciones pudieran empeorar la función renal, se debe ser cauteloso al iniciar o incrementar la dosis de TRULICITY en pacientes con insuficiencia renal. Vigile la función renal de los pacientes con insuficiencia renal que informen reacciones gastrointestinales adversas graves (véase *Uso en Poblaciones Específicas [8.6]*).

5.6 Enfermedad Gastrointestinal Grave

El uso de TRULICITY puede asociarse con reacciones gastrointestinales adversas que a veces son graves (véase *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 Complicaciones de la Retinopatía Diabética en Pacientes con Antecedentes de Retinopatía Diabética

En un ensayo de resultados cardiovasculares con una mediana de seguimiento de 5.4 años en el que participaron pacientes con diabetes tipo 2 con enfermedad cardiovascular confirmada o múltiples factores de riesgo cardiovascular, se produjeron complicaciones por retinopatía diabética en pacientes tratados con TRULICITY 1.5 mg (1.9 %) y placebo (1.5 %). Estos eventos se determinaron de forma prospectiva como criterio secundario combinado de valoración. La proporción de pacientes con complicaciones por retinopatía diabética fue mayor entre los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética al comienzo del estudio (TRULICITY 8.5 %, placebo 6.2 %) que entre los pacientes sin antecedentes conocidos de retinopatía diabética (TRULICITY 1 %, placebo 1 %).

La rápida mejora del control de la glucosa se ha asociado a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. Los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética deben ser vigilados para determinar la evolución de la retinopatía diabética.

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 (véase *Advertencias y precauciones [5.1]*)
- Pancreatitis (véase *Advertencias y Precauciones [5.2]*)

TRULICITY (dulaglutide) inyectable, para uso subcutáneo

TRU-0014-USPI-20210930

- Hipoglucemia con Uso Concomitante de Secretagogos de Insulina o Insulina (véase Advertencias y Precauciones [5.3])
- Reacciones de Hipersensibilidad (véase Advertencias y Precauciones [5.4])
- Insuficiencia Renal Aguda (véase Advertencias y Precauciones [5.5])
- Enfermedad Gastrointestinal Grave (véase Advertencias y Precauciones [5.6])
- Complicaciones de la Retinopatía Diabética en Pacientes con Antecedentes de Retinopatía Diabética (véase Advertencias y Precauciones [5.7])

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 a los índices de los estudios clínicos de otro medicamento y estos pueden no reflejar los índices que se observan en la práctica.

Conjunto de Ensayos Comparativos con Placebo para Dosis de TRULICITY 0.75 mg y 1.5 mg

Los datos de la Tabla 1 se derivan de un conjunto de ensayos comparativos con placebo e incluyen 1670 pacientes expuestos a TRULICITY con una duración media de exposición de 23.8 semanas (véase Estudios Clínicos [14]). La edad promedio de los pacientes era de 56 años, el 1% era mayor de 75 años y el 53% eran hombres. La población estaba conformada por un 69% de personas de raza blanca, un 7% de raza negra o afroamericana, un 13% de raza asiática y un 30% eran personas de etnia hispana o latinoamericana. En el inicio del estudio, la población padecía diabetes desde hacía un promedio de 8 años, tenían una HbA1c media del 8.0%, y el 2.5% de la población informó de retinopatía. La función renal estimada al inicio del estudio era normal o levemente deficiente (TFGe ≥ 60 ml/min/1.73 m²) en el 96%.

En la Tabla 1, se muestran las reacciones adversas, sin incluir la hipoglucemia, que se presentaron en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con TRULICITY y con más frecuencia que con el placebo en un conjunto de ensayos comparativos con placebo.

Tabla 1: Reacciones Adversas en un Conjunto de Ensayos Comparativos con Placebo que se Presentaron en $\geq 5\%$ de los Pacientes Tratados con TRULICITY

Reacciones Adversas	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 náusea, 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 surgió del tratamiento.

Reacciones Adversas Gastrointestinales

En el conjunto de ensayos controlados con placebo, las reacciones gastrointestinales adversas se produjeron 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 que recibían 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 recibían placebo (0.2%). Los investigadores clasificaron la gravedad de las reacciones adversas gastrointestinales 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.

Se informaron las siguientes reacciones adversas con mayor frecuencia en pacientes tratados con TRULICITY que en 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 por reflujo gastroesofágico (0.5%, 1.7%, 2.0%) y eructos (0.2%, 0.6%, 1.6%).

Dosis de TRULICITY 3 mg y 4.5 mg

En la Tabla 2, se muestran las reacciones adversas que se presentaron en $\geq 5\%$ en cualquiera de los grupos de tratamiento hasta las 36 semanas en un ensayo clínico con 1842 pacientes tratados con Trulicity 1.5 mg, 3 mg o 4.5 mg una vez a la semana como complemento de la metformina. El perfil de reacción adversa es congruente con los ensayos clínicos anteriores.

Tabla 2: Reacciones Adversas que se Presentaron en $\geq 5\%$ de los Pacientes que Recibieron TRULICITY 1.5 mg, 3 mg o 4.5 mg en un Ensayo Clínico hasta las 36 Semanas^a

Reacciones Adversas	TRULICITY 1.5 mg (N=612) %	TRULICITY 3 mg (N=616) %	TRULICITY 4.5 mg (N=614) %
Náuseas	13.4	15.6	16.4
Diarrea	7.0	11.4	10.7
Vómitos	5.6	8.3	9.3
Dispepsia	2.8	5.0	2.6

^a Los porcentajes reflejan la cantidad de pacientes que informaron, al menos, 1 caso de reacción adversa que surgió del tratamiento.

Otras Reacciones Adversas

Hipoglucemia

En la Tabla 3, se resume la incidencia de la hipoglucemia en los estudios clínicos comparativos con placebo: episodios con un nivel de glucosa <54 mg/dl con o sin síntomas e hipoglucemia grave, definidos como un episodio que requiere la ayuda de otra persona para administrar de forma activa carbohidratos, glucagón, o realizar otras acciones de reanimación.

TRULICITY (dulaglutide) inyectable, para uso subcutáneo

TRU-0014-USPI-20210930

Tabla 3: Incidencia (%) de Hipoglucemia en 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
Hipoglucemia con un nivel de glucosa <54 mg/dl	0	0.3	0.7
Hipoglucemia grave	0	0	0
Como complemento a la metformina y la pioglitazona			
(26 semanas)	N=141	N=280	N=279
Hipoglucemia con un nivel de glucosa <54 mg/dl	1.4	2.1	0
Hipoglucemia grave	0	0	0
Como complemento a la glimepirida			
(24 semanas)	N=60	-	N=239
Hipoglucemia con un nivel de glucosa <54 mg/dl	0	-	3.3
Hipoglucemia grave	0	-	0
En combinación con insulina glargina \pm metformina			
(28 semanas)	N=150	-	N=150
Hipoglucemia con un nivel de glucosa <54 mg/dl	9.3	-	14.7
Hipoglucemia grave	0	-	0.7
Como complemento a SGLT2i \pm la metformina			
(24 semanas)	N=140	N=141	N=142
Hipoglucemia con un nivel de glucosa <54 mg/dl	0.7	0.7	0.7
Hipoglucemia grave	0	0.7	0

La hipoglucemia era más frecuente cuando TRULICITY se utilizaba en combinación con una sulfonilurea o insulina que cuando se utilizaba con no secretagogos. En un ensayo clínico de 78 semanas, la hipoglucemia (nivel de glucosa <54 mg/dl) se dio en el 20% y 21% de los pacientes en los que TRULICITY 0.75 mg y 1.5 mg, respectivamente, se administraba en combinación con una sulfonilurea. La hipoglucemia grave 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. En un ensayo clínico de 52 semanas, la hipoglucemia (nivel de glucosa <54 mg/dl) se dio en el 77% y 69% de los pacientes en los que TRULICITY 0.75 mg y 1.5 mg, respectivamente, se administraba en combinación con insulina prandial. La hipoglucemia grave se dio en el 2.7% 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. Consultar la Tabla 3 para conocer la incidencia de hipoglucemia en pacientes tratados en combinación con insulina glargina basal.

En el ensayo clínico realizado con pacientes que estaban en tratamiento con TRULICITY 1.5 mg, TRULICITY 3 mg o TRULICITY 4.5 mg una vez a la semana, como complemento de la metformina, las incidencias de hipoglucemia (nivel de glucosa <54 mg/dl) hasta las 36 semanas fueron de 1.1%, 0.3% y 1.1%, respectivamente, y las incidencias de hipoglucemia grave fueron de 0.2%, 0% y 0.2%, respectivamente.

Colelitiasis y Colecistitis

En un ensayo de resultados cardiovasculares con una mediana de seguimiento de 5.4 años, la colelitiasis se produjo a una tasa de 0.62/100 años-paciente en pacientes tratados con TRULICITY y 0.56/100 años-paciente en pacientes tratados con placebo después de efectuar el ajuste por colecistectomía previa. Episodios graves de colecistitis aguda fueron reportados en el 0.5% y el 0.3% de los pacientes tratados con TRULICITY y placebo, respectivamente.

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).

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.

Hipersensibilidad

Se observaron reacciones adversas de hipersensibilidad sistémica, en ocasiones graves (p. ej., urticaria aguda, erupción cutánea sistémica, edema facial, hinchazón de los labios), en el 0.5% de los pacientes que estaban en tratamiento con TRULICITY en los estudios clínicos.

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 Inmunogenicidad

En estudios clínicos, 64 (1.6%) pacientes tratados con TRULICITY desarrollaron anticuerpos contra el ingrediente activo de TRULICITY (es decir, dulaglutide).

TRULICITY (dulaglutide) inyectable, para uso subcutáneo

TRU-0014-USPI-20210930

De los 64 pacientes tratados con dulaglutide que desarrollaron anticuerpos antidulaglutide, 34 pacientes (0.9 % de la población total) tenían anticuerpos neutralizadores de 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 de 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.

6.3 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.
- Insuficiencia renal aguda o empeoramiento de la insuficiencia renal crónica, que en ocasiones requiere hemodiálisis.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Medicamentos Orales

TRULICITY retrasa el vaciamiento gástrico y, por ende, tiene el potencial de reducir la velocidad de absorción de los medicamentos administrados concomitantemente por vía oral. El retraso del vaciamiento gástrico depende de la dosis, pero se atenúa con el aumento escalonado recomendado de la dosis a dosis mayores de TRULICITY (véase *Dosificación y Administración* [2.1]). La demora es mayor en la primera dosis y disminuye con las dosis posteriores. En los estudios de farmacología clínica, se concluyó que TRULICITY 1.5 mg no afectó, en ningún nivel clínicamente relevante, la absorción de los medicamentos administrados por vía oral sometidos a pruebas (véase *Farmacología Clínica* [12.3]). Existe una experiencia limitada con el uso de medicamentos concomitantes en estudios clínicos con dosis de TRULICITY de 3 mg y 4.5 mg.

Se deben controlar los niveles de los medicamentos orales con un índice terapéutico estrecho (p. ej., la warfarina) que se administran de forma concomitante con TRULICITY.

7.2 Uso Concomitante con un Secretagogo de Insulina (p. ej., Sulfonilurea) o con Insulina

Con el fin de disminuir el riesgo de hipoglucemia, cuando se comienza a utilizar TRULICITY, se debe considerar reducir la dosis de secretagogos de insulina (como las sulfonilureas) o de insulina en caso de que se administren de forma concomitante (véase *Advertencias y Precauciones* [5.3] y *Reacciones Adversas* [6]).

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen del Riesgo

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 (véase *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 preñadas que recibieron dulaglutide durante la organogénesis, ocurrieron muertes fetales tempranas, reducciones del crecimiento fetal y anomalías fetales en exposiciones sistémicas equivalentes a al menos 6 veces la exposición humana, con la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) de 4.5 mg/semana. En conejas preñadas que recibieron dulaglutide durante la organogénesis, ocurrieron anomalías fetales graves en exposiciones equivalentes a 5 veces la humana, con la 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 de dulaglutide (véase *Datos*).

El riesgo de base estimado de los principales defectos de nacimiento es de entre un 6 % y un 10 % en mujeres con diabetes pregestacional con una HbA1c >7 % y se ha informado que es de entre un 20 % y un 25 % en mujeres con una HbA1c >10 %. Se desconoce el riesgo de base estimado de aborto espontáneo en 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 materno o embrionario/fetal asociado a la enfermedad

La diabetes mal controlada en el embarazo aumenta el riesgo materno de presentar cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, parto prematuro y complicaciones en el parto. La diabetes mal controlada aumenta el riesgo fetal de presentar defectos graves de nacimiento, de mortinato y de morbilidad relacionada con la macrosomía.

Datos

Datos en Animales

Las ratas preñadas 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 2, 6 y 18 veces la humana con la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD) de 4.5 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 maternos 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 luego del implante a 4.89 mg/kg.

En conejas preñadas 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 0.5, 2 y 5 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 preñadas fue equivalente a 1, 2 y 7 veces la humana con MRHD, en base a la comparación del 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

TRULICITY (dulaglutide) inyectable, para uso subcutáneo

TRU-0014-USPI-20210930

sobresalto. 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 pruebas 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 de 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 del Riesgo

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 al 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 afección 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 los ensayos de control glucémico (véase *Estudios Clínicos* [14.1]), 620 (18.6 %) pacientes tratados con TRULICITY tenían 65 años o más y 65 (1.9 %) pacientes tratados con TRULICITY tenían 75 años o más al inicio del estudio. En el grupo de tratamiento de TRULICITY 1.5 mg del ensayo REWIND (véase *Estudios Clínicos* [14.2]), un total de 2619 (52.9 %) pacientes tenían 65 años de edad o más, y 484 (9.8 %) pacientes tenían 75 años de edad o más al comienzo del estudio.

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 Renal

Se han llevado a cabo estudios de TRULICITY en pacientes con distintos grados de función renal, incluido un estudio dedicado realizado en pacientes con insuficiencia renal crónica de moderada a grave. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia en estos estudios según la función renal (véase *Estudios Clínicos* [14]).

En un estudio de farmacología clínica realizado en sujetos con insuficiencia renal, incluida la insuficiencia renal terminal (IRT), no se observaron cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética (FC) de dulaglutide. En el estudio de 52 semanas realizado en pacientes con diabetes tipo 2 y disfunción renal de moderada a grave, el comportamiento FC de TRULICITY 0.75 mg y 1.5 mg administrado una vez a la semana fue similar al demostrado en estudios clínicos anteriores (véase *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. TRULICITY debe utilizarse con precaución en pacientes con IRT (véase *Advertencias y Precauciones* [5.5] y *Farmacología Clínica* [12.3]).

8.7 Insuficiencia Hepática

En un estudio de farmacología clínica en sujetos con distintos grados de disfunción hepática, no se observaron cambios clínicamente relevantes en la FC de dulaglutide (véase *Farmacología Clínica* [12.3]). Sin embargo, existe una experiencia clínica limitada en pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave; por lo tanto, TRULICITY se debe utilizar con precaución en estas poblaciones de pacientes.

8.8 Gastroparesia

El dulaglutide disminuye la velocidad del vaciamiento gástrico. TRULICITY no se ha estudiado en pacientes con gastroparesia preexistente. TRULICITY se debe utilizar con precaución en pacientes que sufren de gastroparesia.

10 SOBREDOSIS

Hubo casos de sobredosis en los estudios clínicos. Los efectos asociados con estas sobredosis eran en su mayoría eventos 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

El dulaglutide es un agonista del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP 1) de origen humano. La molécula es una proteína de fusión que consiste en 2 cadenas idénticas unidas por disulfuro; cada una contiene una secuencia análoga GLP 1 en la posición N terminal, unida de forma covalente a la parte Cc de una cadena pesada de inmunoglobulina humana modificada G4 (IgG4) mediante un vinculador péptido pequeño, y se produce mediante el uso de un cultivo de células mamíferas (de ovario de hámster chino). La parte análoga de GLP 1 de dulaglutide es en 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 epítopo 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 de dulaglutide es de aproximadamente 63 kilodaltones.

La inyección TRULICITY (dulaglutide) es una solución transparente, incolora, estéril y sin conservantes para uso subcutáneo. Cada pluma de dosis única contiene una solución de 0.5 ml de 0.75 mg, 1.5 mg, 3 mg o 4.5 mg de dulaglutide y los siguientes excipientes: ácido cítrico anhidro (0.07 mg), manitol (23.2 mg), polisorbato 80 (0.10 mg para 0.75 mg y 1.5 mg; 0.125 mg para 3 mg y 4.5 mg) y dihidrato de citrato trisódico (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.

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.

TRULICITY (dulaglutide) inyectable, para uso subcutáneo

TRU-0014-USPI-20210930

Glucosa en Ayunas y Postprandial

En un estudio de farmacología clínica realizado 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 de la GPP de 2 horas, así como una ABC en aumento de la glucosa posprandial 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 la administración 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, el tratamiento con TRULICITY 0.75 mg y 1.5 mg una vez a la semana aumentó la insulina en ayunas en relación con los valores de referencia del estudio 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. El retraso del vaciamiento gástrico depende de la dosis, pero se atenúa con el aumento escalonado apropiado de la dosis a dosis mayores de TRULICITY. 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 generó una prolongación del intervalo QTc corregido (QTc) en dosis de 4 y 7 mg. La dosis máxima recomendada es de 4.5 mg una vez a la semana.

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 alcanzar un estado estable, la proporción de acumulación fue de aproximadamente 1.56. 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 media de dulaglutide después de la administración subcutánea de dosis simples de 0.75 mg y 1.5 mg fue del 65 % y 47 %, respectivamente. Se estimó que la biodisponibilidad subcutánea absoluta para las dosis de 3 mg y 4.5 mg es similar a la de la dosis de 1.5 mg, aunque esto no se ha estudiado de manera específica. Las concentraciones de dulaglutide aumentaron aproximadamente de manera proporcional a la dosis desde 0.75 mg hasta 4.5 mg.

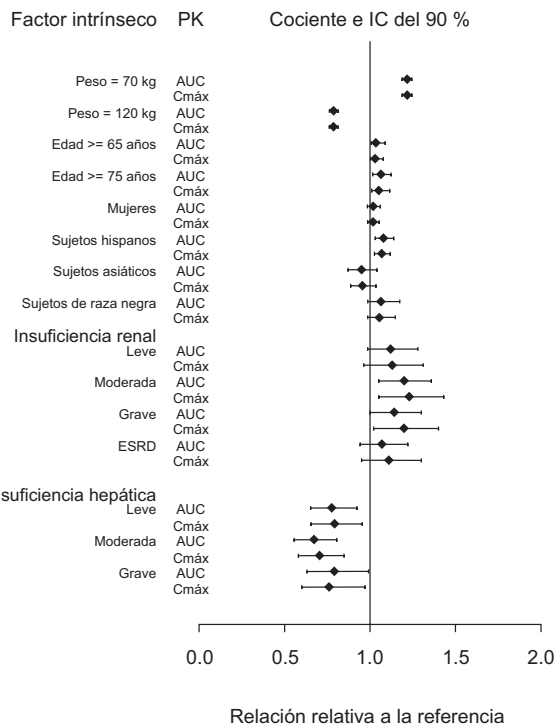
Distribución: el volumen aparente de distribución central medio de la población fue de 3.09 l y el volumen aparente de distribución periférico medio de la población fue de 5.98 l.

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

Eliminación: la depuración aparente media del dulaglutide de la población fue de 0.142 l/h. La semivida de eliminación del dulaglutide fue de aproximadamente 5 días.

Poblaciones Específicas

Los factores intrínsecos de la edad, el género, la raza, la etnia, el peso corporal, o la disfunción renal o hepática no tienen un efecto clínicamente relevante en la FC de dulaglutide, como se muestra en la Figura 1.



Abreviaturas: ABC = área bajo la curva de tiempo y concentración; IC = intervalo de confianza; C_{máx} = 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 y 90 en la población FC.

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

TRULICITY (dulaglutide) inyectable, para uso subcutáneo

TRU-0014-USPI-20210930

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_{máx} fueron de un 13 %, un 23 %, un 20 % y un 11 %, respectivamente (Figura 1). Además, en un estudio clínico de 52 semanas realizado en pacientes con diabetes tipo 2 y disfunción renal de moderada a grave, el comportamiento FC de TRULICITY 0.75 mg y 1.5 mg administrado una vez a la semana fue similar al demostrado en estudios clínicos anteriores (véanse *Advertencias y Precauciones* [5.5] y *Uso en Poblaciones Específicas* [8.6]).

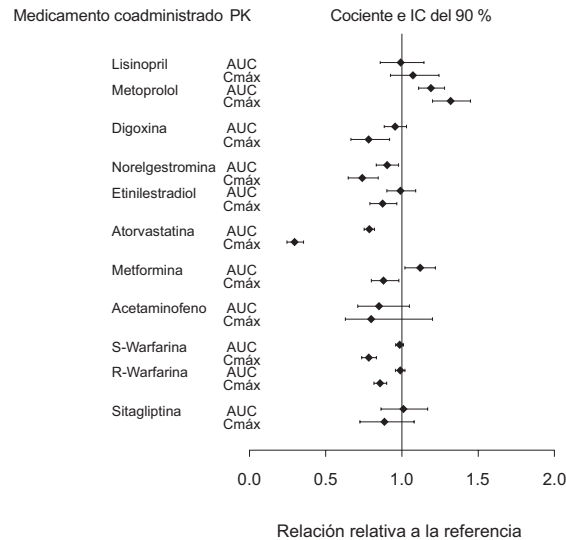
Hepático: la exposición sistémica al dulaglutide disminuyó en un 23 %, un 33 % y un 21 % para los grupos con disfunción hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos con función hepática normal, mientras que la C_{máx} disminuyó en una magnitud similar (Figura 1) (véase *Uso en Poblaciones Específicas* [8.7]).

Interacciones Farmacológicas

El posible efecto de medicamentos coadministrados en la farmacocinética de la dosis de 1.5 mg de dulaglutide y viceversa se estudió en varios estudios de dosis únicas 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 en una dosis de 1.5 mg no afectó, en ningún nivel clínicamente relevante, la absorción de los medicamentos administrados por vía oral sometidos a pruebas. El retraso del vaciamiento gástrico depende de la dosis, pero se atenúa con el aumento escalonado recomendado de la dosis a dosis mayores de TRULICITY (véanse *Dosificación y Administración* [2.1] e *Interacciones Farmacológicas* [7.1]). La demora es mayor en la primera dosis y disminuye con las dosis posteriores. En la Figura 2, se presentan las medidas de FC que indican la magnitud de estas interacciones.



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

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

Figura 2: Impacto de la dosis de 1.5 mg de 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 dosis única de 1.5 mg de dulaglutide con una dosis de 100 mg de sitagliptina en equilibrio estacionario provocó un aumento aproximado de un 38 % y un 27 % del ABC y de la C_{máx} de dulaglutide, respectivamente, lo que no se considera relevante desde el punto de vista clínico.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis y Alteración de la Fertilidad

Se realizó un estudio de carcinogenicidad de dos años con dulaglutide en ratas hembra y macho con dosis de 0.05, 0.5, 1.5 y 5 mg/kg (dosis 0.2, 3, 8 y 24 veces mayores que la MRHD de 4.5 mg una vez a la semana sobre la base del ABC) administradas mediante 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 (adenomas y carcinomas) de células C tiroideas en comparación con los controles, a una dosis igual o 3 veces mayor que la máxima recomendada en humanos según el ABC. En las ratas que recibieron dulaglutide en ≥0.5 mg/kg, se observó un aumento en los adenomas de células C estadísticamente significativo. Los aumentos numéricos de carcinomas de células C tiroideas tuvieron lugar en dosis de 5 mg/kg (24 veces mayor a la dosis máxima recomendada según el 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 y 3 mg/kg administradas por inyección subcutánea dos veces a la semana. El dulaglutide no produjo aumentos en las incidencias de hiperplasia o neoplasia de 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 de células C tiroideas en ratas en los humanos y esta no se pudo determinar en estudios no clínicos ni clínicos (véanse el *Recuadro 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 de 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 55 veces mayor que la máxima recomendada en humanos según el 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 (13 veces mayor a la dosis máxima recomendada en base al ABC), lo que sucedió en consonancia con una disminución del consumo de alimentos y la falta de aumento de peso maternos.

TRULICITY (dulaglutide) inyectable, para uso subcutáneo

TRU-0014-USPI-20210930

13.2 Toxicología y Farmacología Animal

Durante 3 meses, a ratas Zucker obesas y diabéticas se les administraron dosis de dulaglutide de 0.5, 1.5 o 5 mg/kg dos veces a la semana (dosis 1, 3 y 13 veces mayores que la MRHD sobre la base del 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 interlobular 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 neutrofílica 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 200 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 tiroideas.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Ensayos de Control Glucémico en Adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2

TRULICITY se ha estudiado como monoterapia y en combinación con metformina, sulfonilurea, metformina y sulfonilurea, metformina y tiazolidinediona, inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) con o sin metformina, insulina basal con o sin metformina e insulina prandial con o sin metformina. También se ha estudiado TRULICITY en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y disfunción renal de moderada a grave.

El aumento escalonado de la dosis se realizó en un estudio con dosis de TRULICITY de hasta 4.5 mg agregadas a la metformina. En todos los demás estudios clínicos, se evaluó TRULICITY 0.75 mg y 1.5 mg sin aumento escalonado de la dosis. Los pacientes comenzaron y se mantuvieron con el medicamento en dosis de 0.75 mg o 1.5 mg durante el período 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).

Monoterapia

En un estudio doble ciego con criterio de valoración primario a las 26 semanas, se aleatorizó a 807 pacientes tratados inadecuadamente con dieta y ejercicio, o con dieta y ejercicio y un agente antidiabético utilizado en una dosis inferior a la máxima, para recibir TRULICITY 0.75 mg una vez a la semana, TRULICITY 1.5 mg una vez a la semana, o de 1500 a 2000 mg/día de metformina tras 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.

A las 26 semanas, el tratamiento con TRULICITY 0.75 mg y 1.5 mg administrado una vez a la semana tuvo como resultado la reducción de la HbA1c con respecto a los valores iniciales (Tabla 4). La diferencia en el volumen de efecto observado entre TRULICITY 0.75 mg y 1.5 mg, respectivamente, y metformina excluyó el margen de no inferioridad previamente especificado del 0.4 %.

Tabla 4: Resultados a 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) (N)[‡]	270	269	268
HbA1c (%) (Promedio)			
Inicio	7.6	7.6	7.6
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-0.7	-0.8	-0.6
Glucosa en Sangre en Ayunas (mg/dl) (Promedio)			
Inicio	161	164	161
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-26	-29	-24
Peso Corporal (kg) (Promedio)			
Inicio	91.8	92.7	92.4
Cambio con respecto al 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 TRULICITY 0.75 mg, TRULICITY 1.5 mg 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 ITT con al menos una evaluación posterior a la inicial. El análisis primario incluyó 265 personas de cada uno de los grupos de tratamiento.

Terapia Combinada

Como Complemento a la Metformina

En este estudio doble ciego comparativo con placebo y con criterio de valoración primario a las 52 semanas, se aleatorizó a 972 pacientes para recibir el placebo, TRULICITY 0.75 mg una vez a la semana, TRULICITY 1.5 mg una vez a la 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 durante el período restante del estudio), todo como complemento de 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 del 0.1 %, -1.0 %, -1.2 % y -0.6 % para el placebo, TRULICITY 0.75 mg, TRULICITY 1.5 mg y sitagliptina, respectivamente. El porcentaje de pacientes que alcanzó HbA1c <7.0 % fue del 22 %, 56 %, 62 % y

TRULICITY (dulaglutide) inyectable, para uso subcutáneo

TRU-0014-USPI-20210930

39 % para el placebo, TRULICITY 0.75 mg, TRULICITY 1.5 mg 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, TRULICITY 0.75 mg, TRULICITY 1.5 mg 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, TRULICITY 0.75 mg, TRULICITY 1.5 mg y sitagliptina, respectivamente.

El tratamiento con TRULICITY 0.75 mg y 1.5 mg una vez a la semana tuvo como resultado la reducción estadísticamente significativa de la HbA1c en comparación con el placebo (a las 26 semanas) y en comparación con la sitagliptina (en la semana 26 y la semana 52), todo en combinación con la metformina (Tabla 5 y Figura 3).

Tabla 5: Resultados en la Semana 52 de TRULICITY en Comparación con Sitagliptina utilizado como Complemento de 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) (N)[‡]	281	279	273
HbA1c (%) (Promedio)			
Inicio	8.2	8.1	8.0
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-0.9	-1.1	-0.4
Diferencia con la sitagliptina ^b (IC del 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)			
Inicio	174	173	171
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-30	-41	-14
Diferencia con la sitagliptina ^b (IC del 95 %)	-15 (-22, -9)	-27 (-33, -20)	-
Peso Corporal (kg) (Promedio)			
Inicio	85.5	86.5	85.8
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-2.7	-3.1	-1.5
Diferencia con la sitagliptina ^b (IC del 95 %)	-1.2 (-1.8, -0.6)	-1.5 (-2.1, -0.9)	-

Abreviaturas: HbA1c = hemoglobina A1c.

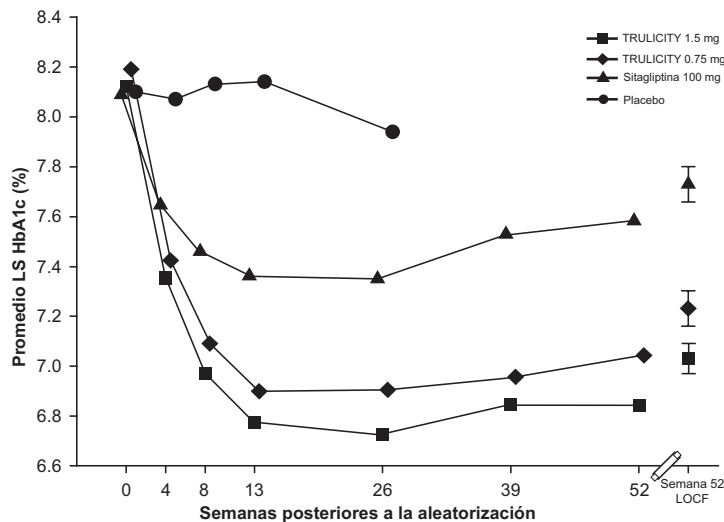
^a Todos los pacientes ITT aleatorizados después de la parte de determinación de la dosis del estudio. Se utilizó la traslación del último dato disponible (LOCF) para imputar los datos ausentes. En la semana 52, la eficacia primaria faltaba para el 15 %, 19 % y 20 % de los pacientes aleatorizados a TRULICITY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

^b Promedio de mínimos cuadrados (LS, por sus siglas en inglés) ajustado para el valor inicial y otros factores de estratificación.

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

^{††} Multiplicidad ajustada al valor p unilateral <0.001, para la superioridad de TRULICITY en comparación con sitagliptina, evaluada solo para 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

HbA1c media ajustada para los valores iniciales de la HbA1c y el país.

Figura 3: HbA1c Media Ajustada en cada Punto Temporal (ITT, modelo mixto de medidas repetidas o MMRM, por sus siglas en inglés) y en la Semana 52 (ITT, LOCF)

TRULICITY 3 mg y 4.5 mg como Complemento de la Metformina

En este estudio doble ciego con grupos paralelos y con criterio de valoración primario a las 36 semanas, se aleatorizó a un total de 1842 pacientes, con una proporción de 1:1:1, a TRULICITY 1.5 mg, 3 mg o 4.5 mg una vez a la semana, todo como complemento de la metformina (NCT03495102).

Posterior a la aleatorización, todos los pacientes recibieron TRULICITY 0.75 mg una vez a la semana. La dosis se aumentó cada 4 semanas hasta la siguiente dosis más alta, hasta que los pacientes alcanzaron la dosis asignada del estudio (1.5 mg, 3 mg o 4.5 mg). Los pacientes debían mantenerse en la dosis del estudio asignada durante el período completo del estudio.

TRULICITY (dulaglutide) inyectable, para uso subcutáneo

TRU-0014-USPI-20210930

El promedio de edad de los pacientes era de 57.1 años y la duración promedio de la diabetes tipo 2 era de 7.6 años. El 51.2 % eran hombres. Las razas blanca, negra y asiática representaron un 85.8 %, 4.5 % y 2.4 %, respectivamente. El 27.6 % de la población procedía de los Estados Unidos.

A las 36 semanas, el tratamiento con TRULICITY 4.5 mg tuvo como resultado una reducción estadísticamente significativa de la HbA1c y del peso corporal en comparación con el tratamiento con TRULICITY 1.5 mg (Tabla 6 y Figura 4).

Tabla 6. Resultados en la Semana 36 con TRULICITY 1.5 mg en Comparación con 3 mg y 4.5 mg como Complemento de la Metformina^a

	Punto temporal primario a las 36 semanas		
	TRULICITY 1.5 mg	TRULICITY 3 mg	TRULICITY 4.5 mg
Población con intención de tratar (ITT) (N)	612	616	614
HbA1c (%) (Promedio)			
Inicio	8.6	8.6	8.6
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-1.5	-1.6	-1.8
Diferencia con 1.5 mg ^b (IC del 95 %)		-0.1 (-0.2, 0.0)	-0.2 (-0.4, -0.1) [^]
Porcentaje de pacientes con HbA1c <7.0 %^c	50	56	62
Glucosa en Sangre en Ayunas (mg/dl) (Promedio)			
Inicio	185	184	183
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-45	-46	-51
Diferencia con 1.5 mg ^b (IC del 95 %)		-2 (-7, 3)	-6 (-11, -2)
Peso Corporal (kg) (Promedio)			
Inicio	95.5	96.3	95.4
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-3.0	-3.8	-4.6
Diferencia con 1.5 mg ^b (IC del 95 %)		-0.9 (-1.4, -0.4)	-1.6 (-2.2, -1.1) ^{^^}

Abreviaturas: HbA1c = hemoglobina A1c

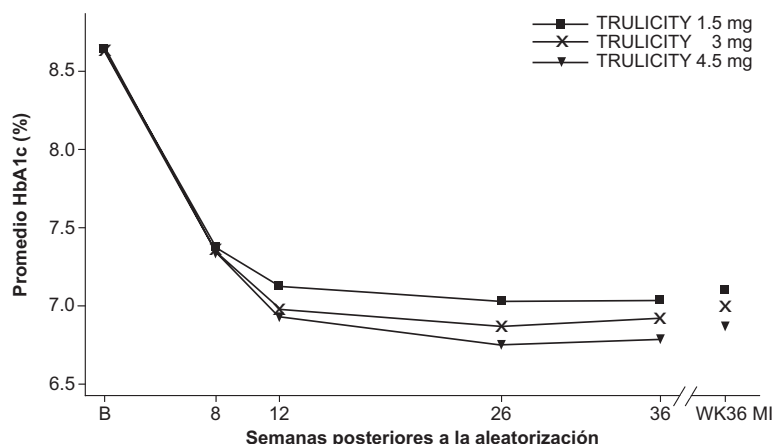
^a Población con intención de tratar. En la semana 36, la eficacia primaria faltaba para el 7 %, el 7 % y el 6 % de los pacientes que recibieron tratamiento con TRULICITY 1.5 mg, TRULICITY 3 mg y TRULICITY 4.5 mg, respectivamente.

^b Promedio de mínimos cuadrados ajustado para el valor inicial y otros factores de estratificación. Los datos que faltaban se imputaron mediante imputación múltiple.

^c Se consideró que los pacientes con datos faltantes de la HbA1c en la semana 36 no cumplieron el objetivo de HbA1c.

[^] p=0.0001 para la superioridad comparada con TRULICITY 1.5 mg, error general de tipo I controlado.

^{^^} p<0.0001 para la superioridad comparada con TRULICITY 1.5 mg, error general de tipo I controlado.



Número de sujetos con datos observados

TRULICITY 1.5 mg	612	567
TRULICITY 3 mg	616	572
TRULICITY 4.5 mg	614	575

HbA1c media observada en las visitas programadas y cálculo de las personas faltantes recuperado en función de la imputación múltiple (MI, por sus siglas en inglés) en la semana 36.

Figura 4: HbA1c Media en cada Punto Temporal (ITT) y en la Semana 36 (ITT, MI)

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 TRULICITY 1.5 mg una vez por semana, ambos como complementos a glibeprida. 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 con TRULICITY 1.5 mg una vez a la semana tuvo como resultado una reducción estadísticamente significativa de la HbA1c en comparación con el placebo (Tabla 7).

Tabla 7: Resultados en la Semana 24 de TRULICITY en Comparación con Placebo como Complemento a la Glibeprida^a

	Punto Temporal Primario a las 24 Semanas	
	Placebo	TRULICITY 1.5 mg
Población con Intención de Tratar (ITT) (N)	60	239

TRULICITY (dulaglutide) inyectable, para uso subcutáneo

TRU-0014-USPI-20210930

	Punto Temporal Primario a las 24 Semanas	
	Placebo	TRULICITY 1.5 mg
HbA1c (%) (Promedio)		
Inicio	8.4	8.4
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-0.3	-1.3
Diferencia con el placebo ^b (IC del 95 %)		-1.1 (-1.4, -0.7) ^{††}
Porcentaje de pacientes HbA1c <7.0 %^c	17	50 ^{††}
Glucosa en Sangre en Ayunas (mg/dl) (Promedio)		
Inicio	175	178
Cambio con respecto al valor inicial ^b	2	-28
Diferencia con el placebo ^b (IC del 95 %)		-30 (-44, -15) ^{††}
Peso Corporal (kg) (Promedio)		
Inicio	89.5	84.5
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-0.2	-0.5
Diferencia con el placebo ^b (IC del 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 TRULICITY 1.5 mg y placebo, respectivamente.

^b Promedio de mínimos cuadrados del 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 a 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 comparativo con placebo y con criterio de valoración primario a las 26 semanas, se aleatorizó a 976 pacientes para recibir el placebo, TRULICITY 0.75 mg una vez a la semana, TRULICITY 1.5 mg una vez a la semana o 10 mcg de exenatida dos veces al día, todo como complemento de 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, TRULICITY 0.75 mg y TRULICITY 1.5 mg fueron estudios ciegos. Después de 26 semanas, los pacientes en el grupo de tratamiento con placebo fueron aleatorizados para recibir TRULICITY 0.75 mg una vez a la semana o TRULICITY 1.5 mg 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 TRULICITY 0.75 mg y 1.5 mg una vez a la semana tuvo como resultado la reducción estadísticamente significativa de la HbA1c en comparación con el placebo (a las 26 semanas) y en comparación con la exenatida a las 26 semanas (Tabla 8 y Figura 5). 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 TRULICITY 0.75 mg una vez a la semana + metformina y pioglitazona, 3.2 % en el grupo de tratamiento de TRULICITY 1.5 mg 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 8: Resultados en la Semana 26 de TRULICITY en Comparación con Placebo y Exenatida, Todo como Complemento a la Metformina y la Tiazolidinediona^a

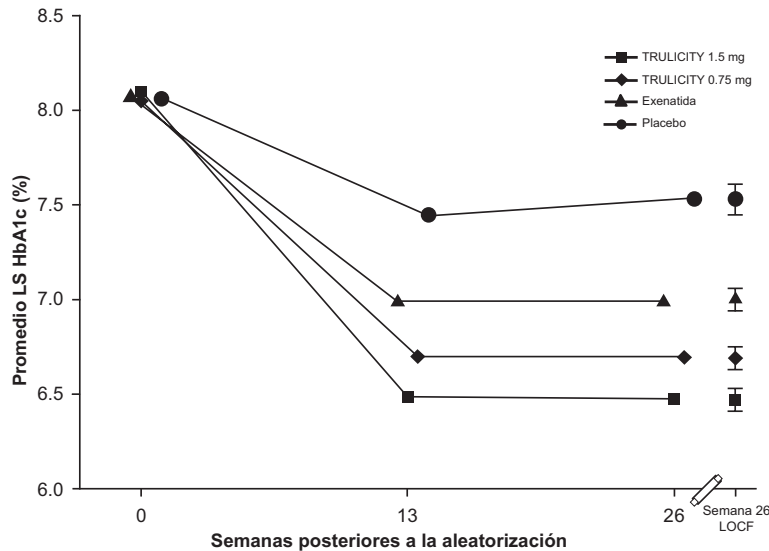
	Punto Temporal Primario a las 26 Semanas			
	Placebo	TRULICITY 0.75 mg	TRULICITY 1.5 mg	Exenatida 10 mcg dos veces al día
Población con Intención de Tratar (ITT) (N)^a	141	280	279	276
HbA1c (%) (Promedio)				
Inicio	8.1	8.1	8.1	8.1
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-0.5	-1.3	-1.5	-1.0
Diferencia con el placebo ^b (IC del 95 %)	-	-0.8 (-1.0, -0.7) ^{††}	-1.1 (-1.2, -0.9) ^{††}	-
Diferencia con la exenatida ^b (IC del 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)				
Inicio	166	159	162	164
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-5	-34	-42	-24
Diferencia con el placebo ^b (IC del 95 %)	-	-30 (-36, -23)	-38 (-45, -31)	-
Diferencia con la exenatida ^b (IC del 95 %)	-	-10 (-15, -5)	-18 (-24, -13)	-
Peso Corporal (kg) (Promedio)				
Inicio	94.1	95.5	96.2	97.4
Cambio con respecto al valor inicial ^b	1.2	0.2	-1.3	-1.1
Diferencia con el placebo ^b (IC del 95 %)	-	-1.0 (-1.8, -0.3)	-2.5 (-3.3, -1.8)	-
Diferencia con la exenatida ^b (IC del 95 %)	-	1.3 (0.6, 1.9)	-0.2 (-0.9, 0.4)	-

TRULICITY (dulaglutide) inyectable, para uso subcutáneo

TRU-0014-USPI-20210930

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, TRULICITY 0.75 mg, TRULICITY 1.5 mg y exenatida, 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 ITT con al menos una evaluación posterior a la inicial. El análisis primario incluyó 119, 269, 271 y 266 pacientes aleatorizados al placebo, TRULICITY 0.75 mg, TRULICITY 1.5 mg y exenatida, respectivamente.
- †† Multiplicidad ajustada al valor p unilateral <0.001, para la superioridad de TRULICITY en comparación con el placebo, evaluada solo para HbA1c.
- ††† Multiplicidad ajustada al valor p unilateral <0.001, para la superioridad de TRULICITY en comparación con exenatida, evaluada solo para 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

HbA1c media ajustada para los valores iniciales de la HbA1c y el país.

Figura 5: HbA1c Media Ajustada en cada Punto Temporal (ITT, MMRM) y en la Semana 26 (ITT, LOCF)

Terapia Combinada de SGLT2i, con o sin Metformina

En este estudio doble ciego controlado con placebo de 24 semanas, se aleatorizó a 423 pacientes para recibir TRULICITY 0.75 mg, TRULICITY 1.5 mg o placebo, como complemento al tratamiento con un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i) (el 96 % con metformina y el 4 % sin metformina). Se administró Trulicity una vez por semana y el SGLT2i se administró según la etiqueta del país. El promedio de edad de los pacientes era de 57 años y la duración promedio de la diabetes tipo 2 era de 9.4 años. El 50 % eran hombres. Las razas blanca, negra y asiática representaron un 89 %, 3 % y 0.2 %, respectivamente. El 21 % de la población procedía de los Estados Unidos.

A las 24 semanas, el tratamiento con TRULICITY 0.75 mg y 1.5 mg una vez a la semana tuvo como resultado una reducción estadísticamente significativa de la HbA1c con respecto a los valores iniciales en comparación con el placebo (Tabla 9).

El peso corporal inicial medio fue de 90.5, 91.1 y 92.9 kg en los grupos de placebo, TRULICITY 0.75 mg y TRULICITY 1.5 mg, respectivamente. Los cambios medios con respecto al valor inicial del peso corporal en la semana 24 fueron de -2.0, -2.5 y -2.9 kg para placebo, TRULICITY 0.75 mg y TRULICITY 1.5 mg, respectivamente. La diferencia con respecto al placebo (IC del 95 %) fue de -0.9 kg (1.7, -0.1) para TRULICITY 1.5 mg.

Tabla 9: Resultados en la Semana 24 de TRULICITY como Complemento a SGLT2i^a

	Punto Temporal Primario a las 24 Semanas		
	Placebo	TRULICITY 0.75 mg	TRULICITY 1.5 mg
Población con Intención de Tratar (ITT) (N)	140	141	142
HbA1c (%) (Promedio)			
Inicio	8.1	8.1	8.0
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-0.6	-1.2	-1.3
Diferencia con el placebo ^b (IC del 95 %)	-	-0.7 (-0.8, -0.5) ^{††}	-0.8 (-0.9, -0.6) ^{††}
Porcentaje de pacientes HbA1c <7.0 %^c	31	59 ^{††}	67 ^{††}
Glucosa en Sangre en Ayunas (mg/dl) (Promedio)			
Inicio	153	162	161
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-6	-25	-30
Diferencia con el placebo ^b (IC del 95 %)	-	-19 (-25, -13)	-24 (-30, -18) ^{††}

Abreviaturas: HbA1c = hemoglobina A1c; SGLT2i = inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

TRULICITY (dulaglutide) inyectable, para uso subcutáneo

TRU-0014-USPI-20210930

- a Población con intención de tratar. En la semana 24, la eficacia primaria faltaba para el 3 %, 4 % y 6 % de los pacientes que recibieron tratamiento con placebo, TRULICITY 0.75 mg y TRULICITY 1.5 mg, respectivamente.
- b Promedio de mínimos cuadrados ajustado para el valor inicial y otros factores de estratificación. Se aplicó la imputación múltiple de placebo, utilizando los valores iniciales y de 24 semanas del grupo de placebo, para modelar un lavado del efecto del tratamiento en pacientes a los que les faltaban valores de 24 semanas (HbA1c, glucosa sérica en ayunas y peso corporal).
- c Los pacientes con información faltante de HbA1c a la semana 24 fueron considerados como no respondedores.
- †† p<0.001 para superioridad de TRULICITY comparada con el placebo, error de tipo I controlado.

Como Complemento a la Metformina y Sulfonilurea

En este estudio de comparación abierto (doble ciego con respecto a la asignación de la dosis de TRULICITY) con criterio de valoración primario a las 52 semanas, se aleatorizó a 807 pacientes para recibir TRULICITY 0.75 mg una vez a la semana, TRULICITY 1.5 mg una vez a la semana o insulina glargina una vez al día, todo como complemento de las dosis máximas toleradas de metformina y glimepirida. 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 glimepirida. 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 glimepirida podía reducirse o discontinuarse después de la aleatorización (a criterio del investigador) en el caso de hipoglucemia persistente. La dosis de glimepirida fue reducida o discontinuada en el 28 %, 32 % y 29 % de los pacientes aleatorizados a TRULICITY 0.75 mg, TRULICITY 1.5 mg de 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.

A las 52 semanas, el tratamiento con TRULICITY una vez a la semana tuvo como resultado la reducción de la HbA1c con respecto a los valores iniciales cuando se utilizó en combinación con metformina y sulfonilurea (Tabla 10). La diferencia en el volumen de efecto observado entre TRULICITY 0.75 mg y 1.5 mg, respectivamente, y glargina en este ensayo excluyó el margen de no inferioridad previamente especificado del 0.4 %.

Tabla 10: Resultados en la Semana 52 de TRULICITY en Comparación con Insulina Glargina, Ambos 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) (N)[†]	272	273	262
HbA1c (%) (Promedio)			
Inicio	8.1	8.2	8.1
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-0.8	-1.1	-0.6
Glucosa en Sangre en Ayunas (mg/dl) (Promedio)			
Inicio	161	165	163
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-16	-27	-32
Diferencia con la insulina glargina ^b (IC del 95 %)	16 (9, 23)	5 (-2, 12)	-
Peso Corporal (kg) (Promedio)			
Inicio	86.4	85.2	87.6
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-1.3	-1.9	1.4
Diferencia con la insulina ^b (IC del 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 TRULICITY 0.75 mg, TRULICITY 1.5 mg 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 ITT con al menos una evaluación posterior a la inicial. El análisis primario incluyó 267, 263 y 259 pacientes aleatorizados a TRULICITY 0.75 mg, TRULICITY 1.5 mg 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 TRULICITY 1.5 mg una vez por semana, como complemento 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 inicial media de insulina glargina fue de 37 unidades/día para los pacientes que recibieron placebo y de 41 unidades/día para los pacientes que recibieron TRULICITY 1.5 mg. En la aleatorización, la dosis inicial de insulina glargina en los pacientes con HbA1c <8.0 % se redujo en un 20 %.

A las 28 semanas, el tratamiento con TRULICITY 1.5 mg una vez a la semana tuvo como resultado una reducción estadísticamente significativa de la HbA1c en comparación con el placebo (Tabla 11).

TRULICITY (dulaglutide) inyectable, para uso subcutáneo

TRU-0014-USPI-20210930

Tabla 11: Resultados en la Semana 28 de TRULICITY en Comparación con Placebo 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) (N)	150	150
HbA1c (%) (Promedio)		
Inicio	8.3	8.4
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-0.7	-1.4
Diferencia con el placebo ^b (IC del 95 %)		-0.7 (-0.9, -0.5) ^{††}
Porcentaje de pacientes HbA1c <7.0 %^c	33	67 ^{††}
Glucosa en Sangre en Ayunas (mg/dl) (Promedio)		
Inicio	156	157
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-30	-44
Diferencia con el placebo ^b (IC del 95 %)		-14 (-23, -4) [†]
Peso Corporal (kg) (Promedio)		
Inicio	92.6	93.3
Cambio con respecto al valor inicial ^b	0.8	-1.3
Diferencia con el placebo ^b (IC del 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 TRULICITY 1.5 mg, respectivamente.

^b Promedio de mínimos cuadrados del 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 a 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 I controlado.

[†] p≤0.005 para superioridad de TRULICITY 1.5 mg comparada con el placebo, error de tipo I controlado.

Terapia Combinada de Insulina Prandial, con o sin Metformina

En este estudio de comparación abierto (doble ciego con respecto a la asignación de la dosis de TRULICITY) con criterio de valoración primario a las 26 semanas, se inscribió a 884 pacientes que estaban en tratamiento con una o dos inyecciones de insulina al 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 a 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 TRULICITY 0.75 mg una vez a la semana, TRULICITY 1.5 mg 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 TRULICITY 0.75 mg y 1.5 mg una vez a la semana tuvo como resultado la reducción de HbA1c con respecto al valor inicial. La diferencia en la magnitud del efecto observada entre TRULICITY 0.75 mg y 1.5 mg, respectivamente, y glargina en este ensayo excluyó el margen de no inferioridad previamente especificado del 0.4 % (Tabla 12).

Tabla 12: 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) (N)[†]	293	295	296
HbA1c (%) (Promedio)			
Inicio	8.4	8.5	8.5
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-1.6	-1.6	-1.4
Glucosa en Sangre en Ayunas (mg/dl) (Promedio)			
Inicio	150	157	154
Cambio con respecto al valor inicial ^b	4	-5	-28
Diferencia con la insulina glargina ^b (IC del 95 %)	32 (24, 41)	24 (15, 32)	-
Peso Corporal (kg) (Promedio)			
Inicio	91.7	91.0	90.8
Cambio con respecto al valor inicial ^b	0.2	-0.9	2.3
Diferencia con la insulina glargina ^b (IC del 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 TRULICITY 0.75 mg, TRULICITY 1.5 mg y glargina, respectivamente.

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

TRULICITY (dulaglutide) inyectable, para uso subcutáneo

TRU-0014-USPI-20210930

[†] Los sujetos incluidos en el análisis son un subgrupo de la ITT con al menos una evaluación posterior a la inicial. El análisis primario incluyó 275, 273 y 276 pacientes aleatorizados a TRULICITY 0.75 mg, TRULICITY 1.5 mg y glargina, respectivamente.

Enfermedad Renal Crónica Moderada a Grave

En este estudio de comparación abierto (doble ciego con respecto a la asignación de la dosis de TRULICITY) con criterio de valoración primario a las 26 semanas, se aleatorizó a un total de 576 pacientes con diabetes tipo 2 y se les trató a fin de comparar TRULICITY 0.75 mg y 1.5 mg con la insulina glargina (NCT01621178).

Los pacientes tratados con insulina y otros tratamientos antidiabéticos (por ejemplo, fármacos antidiabéticos orales, pramlintida) habían descontinuado las terapias sin insulina y ajustado su dosis de insulina durante 12 semanas antes de la aleatorización. Los pacientes que recibieron solo terapia con insulina mantuvieron una dosis estable de insulina durante 3 semanas antes de la aleatorización. En la aleatorización, los pacientes descontinuaron su régimen de insulina previo al estudio y se los aleatorizó para recibir TRULICITY 0.75 mg una vez a la semana, TRULICITY 1.5 mg una vez a la semana o insulina glargina una vez al día, todo en combinación con insulina prandial lispro. En el caso de los pacientes aleatorizados a insulina glargina, la dosis inicial de insulina glargina se basó en la dosis basal de insulina, previa a la aleatorización. Se permitió ajustar la dosis de insulina glargina con un objetivo de glucosa plasmática en ayunas de ≤150 mg/dl. Se permitió ajustar la dosis de insulina lispro con un objetivo 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 comienzo del estudio, la TFGe media global fue de 38 ml/min/1.73 m², el 30 % de los pacientes presentaba TFGe <30 ml/min/1.73 m² y el 45 % de los pacientes presentaba macroalbuminuria. Se excluyeron del estudio a los pacientes con más de 70 unidades/día de insulina basal.

El tratamiento con TRULICITY 0.75 mg y 1.5 mg una vez a la semana dio como resultado la reducción de HbA1c a las 26 semanas con respecto al valor inicial. La diferencia en el volumen de efecto observado entre TRULICITY 0.75 mg y 1.5 mg, respectivamente, y glargina en este ensayo excluyó el margen de no inferioridad previamente especificado del 0.4 %. Aumento de la glucosa plasmática media en ayunas en los grupos de TRULICITY (Tabla 13).

El peso corporal inicial medio fue de 90.9 kg, 88.1 kg y 88.2 kg en los grupos de TRULICITY 0.75 mg, TRULICITY 1.5 mg e insulina glargina, respectivamente. Los cambios medios con respecto al inicio del estudio en la semana 26 fueron -1.1, -2 y 1.9 kg en los grupos de TRULICITY 0.75 mg, TRULICITY 1.5 mg y de insulina glargina, respectivamente.

Tabla 13: Resultados en la Semana 26 de TRULICITY en Comparación con Insulina Glargina, Ambos en Combinación con Insulina Lispro, en Pacientes con Enfermedad Renal Crónica 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)			
Inicio	8.6	8.6	8.6
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-0.9	-1.0	-1.0
Diferencia con la insulina glargina ^b (IC del 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)			
Inicio	167	161	170
Cambio con respecto al valor inicial ^b	6	14	-23
Diferencia con la insulina glargina ^b (IC del 95 %)	30 (16, 43)	37 (24, 50)	-

Abreviaturas: HbA1c = hemoglobina A1c

^a En el análisis se utilizó una población con intención de tratar (todos los sujetos aleatorizados y tratados), independientemente de la discontinuación del fármaco del estudio o del inicio de la terapia de rescate. En la semana 26, faltaba la eficacia primaria para el 12 %, 15 % y 9 % de los pacientes aleatorizados a, y tratados con, TRULICITY 0.75 mg, TRULICITY 1.5 mg e insulina glargina, respectivamente. Los datos que faltaban se imputaron mediante imputación múltiple dentro del grupo de tratamiento.

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

14.2 Ensayo de Resultados Cardiovasculares en Adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2 y Enfermedad Cardiovascular o Múltiples Factores de Riesgo Cardiovascular

El ensayo REWIND (NCT01394952) fue un ensayo multinacional, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego. En este estudio, se aleatorizó a 9901 pacientes adultos con diabetes mellitus de tipo 2 y enfermedad cardiovascular (CV) confirmada o múltiples factores de riesgo cardiovascular para recibir TRULICITY 1.5 mg o placebo, ambos añadidos al tratamiento de referencia. La mediana de la duración del seguimiento fue de 5.4 años. El criterio de valoración primario fue el tiempo transcurrido hasta la primera aparición de un desenlace compuesto de 3 componentes de Eventos Cardiovasculares Adversos Graves (MACE, por sus siglas en inglés), que incluía muerte CV, infarto de miocardio (IM) no mortal y derrame cerebral no mortal.

Los pacientes aptos para participar en el ensayo tenían 50 años de edad en adelante y padecían diabetes mellitus de tipo 2, presentaban un valor de HbA1c ≤9.5 % sin límite inferior en el momento de la selección y tenían enfermedad CV confirmada o no tenían enfermedad CV confirmada, pero presentaban varios factores de riesgo CV. Los pacientes para los que se confirmó que padecían enfermedad CV (el 31.5 % de los pacientes aleatorizados) tenían antecedentes de al menos uno de los siguientes: IM (16.2 %); isquemia miocárdica mediante una prueba de esfuerzo o con imágenes cardíacas (9.3 %); derrame cerebral isquémico (5.3 %); revascularización de la arteria coronaria, carotídea o periférica (18.0 %); angina de pecho inestable (5.9 %); u hospitalización por angina de pecho inestable con al menos una de las siguientes características: cambios en el ECG, isquemia miocárdica en la adquisición de imágenes o necesidad de intervención coronaria percutánea (12.0 %). Los pacientes para los que se confirmó que no padecían la enfermedad CV, pero que presentaban varios factores de riesgo CV, constituyeron el 62.8 % de la población del ensayo aleatorizado.

TRULICITY (dulaglutide) inyectable, para uso subcutáneo

TRU-0014-USPI-20210930

Al comienzo del estudio, las características demográficas y de la enfermedad se equilibraron entre los grupos de tratamiento. Los pacientes tenían una edad promedio de 66 años; el 46 % eran mujeres. Las razas blanca, negra y asiática representaron un 76 %, 7 % y 4 %, respectivamente.

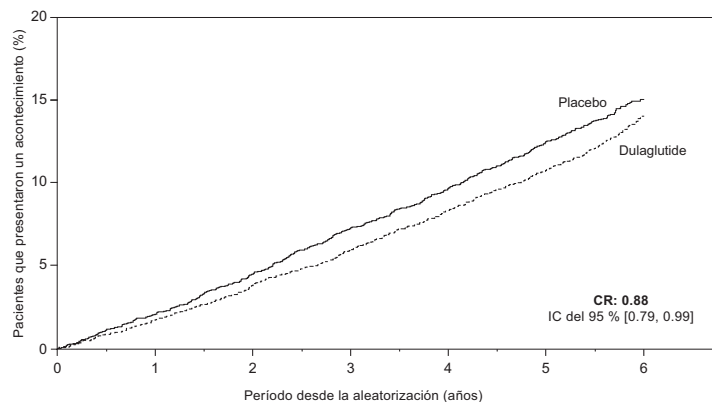
La mediana de HbA1c inicial fue del 7.2 %. La duración media de la diabetes tipo 2 fue de 10.5 años y el IMC medio fue de 32.3 kg/m².

En el inicio del estudio, el 50.5 % de los pacientes presentaba disfunción renal leve (TFGe ≥ 60 , pero < 90 ml/min/1.73 m²), el 21.6 % presentaba disfunción renal moderada (TFGe ≥ 30 , pero < 60 ml/min/1.73 m²) y el 1.1 % de los pacientes presentaba disfunción renal grave (TFGe < 30 ml/min/1.73 m²) de los 9713 pacientes con TFGe disponible.

Al comienzo del estudio, el 94.7 % de los pacientes tomaba medicación antidiabética, y el 10.5 % tomaba tres o más fármacos antidiabéticos. Los fármacos antidiabéticos de base más comunes utilizados al comienzo del estudio fueron la metformina (81.2 %), la sulfonilurea (46.0 %) y la insulina (23.9 %). Al comienzo del estudio, la enfermedad CV y los factores de riesgo se manejaron con inhibidores de la ECA o bloqueadores de los receptores de angiotensina (81.5 %), betabloqueantes (45.6 %), bloqueadores de los canales del calcio (34.4 %), diuréticos (46.5 %), terapia con estatinas (66.1 %), agentes antitrombóticos (58.7 %) y aspirina (51.7 %). Durante el ensayo, los investigadores debían modificar los medicamentos antidiabéticos y cardiovasculares para lograr los objetivos de tratamiento de los tratamientos de referencia locales con respecto a la glucemia, los lípidos y la presión arterial, y manejar a los pacientes que se recuperaban de un síndrome coronario agudo o derrame cerebral según las directrices locales de tratamiento.

Para el análisis primario, se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox para probar la superioridad. Se controló el error de tipo I en varias pruebas. TRULICITY redujo significativamente el riesgo de la primera aparición del criterio de valoración primario compuesto de muerte CV, IM no mortal o derrame cerebral no mortal (Cociente de riesgo [CR]: 0.88, IC del 95 % 0.79, 0.99). Consulte la Figura 6 y la Tabla 14.

El estado vital estaba disponible para el 99.7 % de los sujetos del ensayo. Se registró un total de 1128 muertes durante el ensayo REWIND. La mayoría de las muertes en el ensayo se adjudicaron como muertes CV, y las muertes por causas no CV fueron comparables entre los grupos de tratamiento (4.4 % en pacientes tratados con TRULICITY y 5.0 % en pacientes tratados con placebo). Se produjeron 536 muertes por todas las causas (10.8 %) en el grupo de dulaglutide en comparación con 592 muertes (12.0 %) en el grupo de placebo.



Cantidad de pacientes en riesgo

	0	1	2	3	4	5	6
Placebo	4952	4791	4625	4437	4275	3575	742
Dulaglutide	4949	4815	4670	4521	4369	3686	741

Figura 6. CURVA DE KAPLAN MEIER: Tiempo hasta la Primera Aparición de un MACE en el Ensayo REWIND

Tabla 14: Efecto del Tratamiento para los MACE y los Componentes Individuales del Ensayo REWIND, Mediana del Tiempo de Observación del Estudio de 5.4 años^a

Tiempo hasta la Primera Aparición de:	TRULICITY N=4949	Placebo N=4952	Cociente de Riesgo (IC del 95 %) ^b
Compuesto de infarto de miocardio no mortal, derrame cerebral no mortal, muerte cardiovascular (MACE) ^d	594 (12.0 %)	663 (13.4 %)	0.88 (0.79, 0.99) ^c
Muerte cardiovascular ^{d,e}	317 (6.4 %)	346 (7.0 %)	0.91 (0.78, 1.06)
Infarto de miocardio no mortal ^{d,e}	205 (4.1 %)	212 (4.3 %)	0.96 (0.79, 1.16)
Derrame cerebral no mortal ^{d,e}	135 (2.7 %)	175 (3.5 %)	0.76 (0.61, 0.95)
Infarto de miocardio mortal y no mortal ^{d,e}	223 (4.5 %)	231 (4.7 %)	0.96 (0.79, 1.15)
Derrame cerebral mortal o no mortal ^{d,e}	158 (3.2 %)	205 (4.1 %)	0.76 (0.62, 0.94)

^a Todos los pacientes aleatorizados.

^b Modelo de riesgos proporcionales de Cox con tratamiento como factor. Se controló el error de tipo I para los criterios de valoración primarios y secundarios.

^c $p = 0.026$ para superioridad (bilateral).

^d Número y porcentaje de pacientes con eventos.

^e Los resultados de los componentes de MACE, derrame cerebral mortal y no mortal e IM mortal y no mortal se enumeran descriptivamente con fines de apoyo. No se debe inferir ninguna significancia estadística, ya que estos IC no se ajustan para la multiplicidad.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

La inyección TRULICITY (dulaglutide) es una solución transparente e incolora que se suministra en plumas de dosis única. Cada pluma de TRULICITY de dosis única se empaqueta en una caja de cartón.

TRULICITY (dulaglutide) inyectable, para uso subcutáneo

TRU-0014-USPI-20210930

Envase de 4 Plumitas de Dosis Única

- Solución de 0.75 mg/0.5 ml en una pluma de dosis única (NDC 0002-1433-80)
- Solución de 1.5 mg/0.5 ml en una pluma de dosis única (NDC 0002-1434-80)
- Solución de 3 mg/0.5 ml en una pluma de dosis única (NDC 0002-2236-80)
- Solución de 4.5 mg/0.5 ml en una pluma de dosis única (NDC 0002-3182-80)

16.2 Almacenamiento y Manipulación

- Almacene TRULICITY en el refrigerador a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F).
- En caso de ser necesario, cada pluma de dosis única se puede conservar a temperatura ambiente, que no supere los 30 °C (86 °F), durante un total de 14 días.
- No congele TRULICITY. No utilice TRULICITY si ha sido congelado.
- Proteger TRULICITY de la luz. Se recomienda guardar TRULICITY en el envase original hasta el momento de la administración.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA LOS PACIENTES

Aconsejar al paciente que lea las etiquetas para pacientes aprobadas por la FDA (Guía del Medicamento e Instrucciones de Uso).

- Se debe informar a los pacientes que TRULICITY causa tumores benignos y malignos de las células C tiroideas en ratas y que no se ha determinado la relevancia de este hallazgo para los seres 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 (véase el Recuadro de Advertencia y Advertencias y Precauciones [5.1]).
- Informe a los pacientes que el dolor abdominal fuerte y persistente, que puede propagarse a la espalda y que puede (o no) estar acompañado de vómitos, es el síntoma principal de la pancreatitis aguda. Indique a los pacientes que dejen de utilizar TRULICITY de inmediato y contacten a su médico si sienten dolor abdominal fuerte y persistente (véase Advertencias y Precauciones [5.2]).
- Se debe informar a los pacientes que el riesgo de hipoglucemia puede aumentar cuando se utiliza TRULICITY en combinación con un secretagogo de insulina (como una sulfonilurea) o con insulina. Se debe enseñar a los pacientes cuáles son los signos y los síntomas de la hipoglucemia (consulte Advertencias y Precauciones [5.3]).
- Aconseje a los pacientes sobre el riesgo potencial de deshidratación a causa de reacciones adversas gastrointestinales y sobre las medidas que deben tomar 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 (véase Advertencias y Precauciones [5.5]).
- Informe a los pacientes que se han informado reacciones de hipersensibilidad grave durante el uso de TRULICITY. Informe a los pacientes sobre los síntomas de las reacciones de hipersensibilidad e indíqueles que dejen de tomar TRULICITY y que procuren asesoramiento médico de inmediato si se presentan dichos síntomas (véase Advertencias y Precauciones [5.4]).
- Informe a los pacientes que se pongan en contacto con su médico si se experimentan cambios en la visión durante el tratamiento con TRULICITY (véase Advertencias y Precauciones [5.7]).
- Aconsejar a las mujeres que informen a su profesional de la salud en caso de que estén embarazadas o que tengan la intención de concebir (véase Uso en Poblaciones Específicas [8.1]).
- Se debe informar a los pacientes que, si se les olvida una dosis y faltan, al menos, 3 días (72 horas) hasta la próxima dosis programada, deben administrarla lo antes posible y, luego, reanudar su programa de dosis habitual una vez a la semana. Si se omite una dosis y la siguiente dosis regularmente programada es en 1 o 2 días, se debe informar al paciente que no debe administrar la dosis olvidada y que, en su lugar, debe reanudar la administración de TRULICITY con la siguiente dosis regularmente programada (véase Dosis y Administración [2]).
- Asesore a los pacientes tratados con TRULICITY del riesgo potencial de efectos secundarios gastrointestinales (véase Reacciones Adversas [6.1]).

Lilly

Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN 46285, USA

Número de Licencia en Estados Unidos 1891

Derechos de autor © 2014, 2021, Eli Lilly and Company. Todos los derechos reservados.

PP-DG-US-4159

TRU-0014-USPI-20210930