

Información para el Médico
En Perú: Ficha Técnica

TRULICITY®
DULAGLUTIDA
(Origen ADN recombinante)
0.75 mg/0.5 mL
Solución Inyectable
Vía Subcutánea

TRULICITY®
DULAGLUTIDA
(Origen ADN recombinante)
1.5 mg/0.5 mL
Solución Inyectable
Vía Subcutánea

En Argentina: Venta bajo receta.

Logo Lilly

DESCRIPCIÓN

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

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada 0,5 mL de TRULICITY® contiene:

Dulaglutida.....0,75 mg
Excipientes:
Ácido cítrico anhidro.....0,07 mg
Manitol.....23,2 mg
Polisorbato 80.....0,10 mg
Citrato trisódico di-hidrato.....1,37 mg
Agua para inyección.....c.s.p 0,5 mL

Cada 0,5 mL de TRULICITY® contiene:

Dulaglutida.....1,5 mg
Excipientes:
Ácido cítrico anhidro.....0,07 mg
Manitol.....23,2 mg
Polisorbato 80.....0,10 mg
Citrato trisódico di-hidrato.....1,37 mg
Agua para inyección.....c.s.p 0,5 mL

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

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos utilizados en diabetes, fármacos hipoglucemiantes excluyendo insulinas, análogos del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), código ATC: A10BJ05.

INDICACIONES

Diabetes Mellitus Tipo 2

TRULICITY® está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes adultos y pediátricos de 10 años de edad y más con diabetes mellitus tipo 2.

TRULICITY® está indicado para la reducción del riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o derrame cerebral no mortal) en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que tengan enfermedad cardiovascular confirmada o múltiples factores de riesgo cardiovasculares.

Limitaciones de Uso

TRULICITY®:

- no ha sido estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*). Considere otras terapias antidiabéticas en pacientes con antecedentes de pancreatitis.
- no debe usarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.
- no ha sido estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluida la gastroparesia grave, y por lo tanto no se recomienda en estos pacientes (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

TRULICITY® disminuye la glucosa en ayunas y reduce las concentraciones de glucosa posprandial (GPP), en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La disminución de glucosa en ayunas y posprandial se puede observar después de una sola dosis.

Glucosa en ayunas y posprandial

En un estudio de farmacología clínica en adultos con diabetes mellitus tipo 2, el tratamiento con TRULICITY® una vez por semana dio 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

Tanto la secreción de insulina de primera como de segunda fase aumentaron en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con TRULICITY® en comparación con placebo.

Secreción de insulina y glucagón

TRULICITY® estimula la secreción de insulina dependiente de glucosa y reduce la secreción de glucagón. En un ensayo 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 iniciales del ensayo en la semana 26 en 35,38 y 17,50 pmol / L, respectivamente, y la concentración de péptido C en 0,09 y 0,07 nmol/L, respectivamente. En el mismo ensayo, la concentración de glucagón en ayunas se redujo en 1,71 y 2,05 pmol/L en relación con el valor inicial con TRULICITY® 0,75 mg y 1,5 mg, respectivamente.

Motilidad gástrica

La dulaglutida provoca un retraso en el vaciamiento gástrico. El retraso en el vaciamiento gástrico depende de la dosis, pero se atenúa con el aumento escalonado apropiado de la dosis a dosis mayores de TRULICITY®. El retraso es mayor después de la primera dosis y disminuye con las dosis posteriores.

Electrofisiología cardíaca (QTc)

El efecto de la Dulaglutida sobre la repolarización cardíaca se probó en un estudio minucioso del segmento QTc. La Dulaglutida no generó una prolongación del intervalo QTc en dosis de 4 y 7 mg. La dosis máxima recomendada es de 4,5 mg una vez a la semana.

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de Dulaglutida es similar entre sujetos sanos y los pacientes con diabetes tipo 2. Después de la administración subcutánea, el tiempo hasta la máxima concentración de Dulaglutida en plasma en estado estable varía de 24 a 72 horas, con una mediana de 48 horas. Después de alcanzar un estado de equilibrio, la proporción de acumulación fue de aproximadamente 1.56. Las concentraciones de Dulaglutida en plasma en estado de equilibrio se alcanzaron entre las 2 y 4 semanas posteriores a la administración de una vez a la semana. El sitio de la administración subcutánea (abdomen, muslo y parte superior del brazo) no presentó un efecto significativo en la exposición a dulaglutida.

Absorción

La biodisponibilidad media absoluta de dulaglutida tras una administración subcutánea de una sola dosis 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 dulaglutida aumentaron aproximadamente de manera proporcional a la dosis de 0,75 mg a 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.

Eliminación

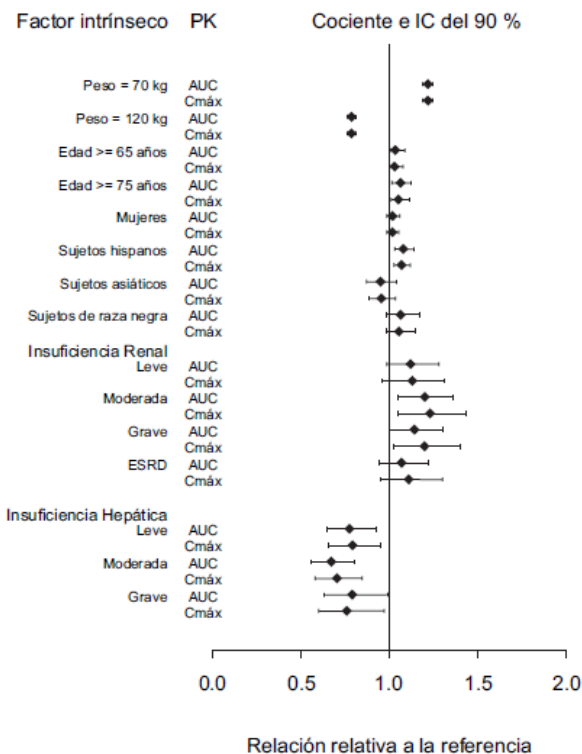
La depuración aparente media de la dulaglutida de la población fue de 0,142 L/h. La semivida de eliminación de la dulaglutida fue de aproximadamente 5 días.

Metabolismo: Se presume que la dulaglutida se degrada en sus componentes aminoácidos por las vías generales de catabolismo de proteínas.

Poblaciones especiales

Los factores intrínsecos de la edad (≥ 65 años), el sexo, la raza, la etnia, el peso corporal, o la insuficiencia renal o hepática no tuvieron un efecto clínicamente relevante en la FC de la dulaglutida, como se muestra en la Figura 1.

Factor Intrínseco Radio y 90% IC Recomendación



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

Figura 1: Impacto de los factores intrínsecos sobre la farmacocinética de Dulaglutida

Pacientes pediátricos

Se llevó a cabo un análisis de farmacocinética en la población para dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg utilizando los datos de 128 pacientes pediátricos de 10 años de edad y más con diabetes mellitus tipo 2. El ABC en los pacientes pediátricos fue aproximadamente un 37% menor que en pacientes adultos. Sin embargo, no se determinó que esta diferencia fuera clínicamente significativa.

Pacientes con insuficiencia Renal

La exposición sistémica a Dulaglutida aumentó en un 20%, 28%, 14% y 12% para los subgrupos de insuficiencia renal leve, moderada, grave y ERT, respectivamente, en comparación con los sujetos con función renal normal. Los valores correspondientes para el aumento de C_{max} fueron 13%, 23%, 20% y 11%, respectivamente (Figura 1). Además, en un ensayo clínico de 52 semanas realizado en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal de moderada a grave, el comportamiento de la FC de TRULICITY® 0,75 mg y 1,5 mg administrado una vez a la semana, fue similar al demostrado en estudios clínicos anteriores (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso, Uso en población específica*).

Trulicity – Vetter/Indy

SP-MML - Package Insert

SAIL TI: 2021-0005613, 2021-0006329, 2022-0006601, 2022-0006772 y 2022-0006946

Pacientes con insuficiencia Hepática

La exposición sistémica a Dulaglutida disminuyó en un 23%, 33% y 21% para los grupos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos con función hepática normal, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ disminuyó en una magnitud similar (Figura 1). (ver sección *Uso en poblaciones específicas*).

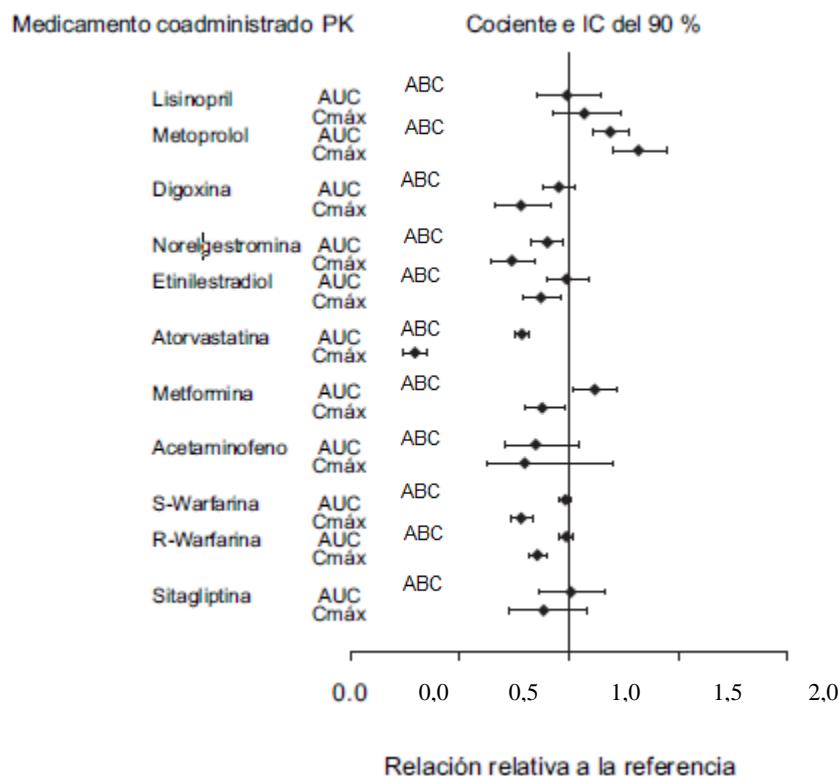
Estudio de interacciones con otros medicamentos

El posible efecto de medicamentos coadministrados en la FC de la dosis de 1,5 mg de Dulaglutida 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 de la Dulaglutida para influir en la farmacocinética de otros medicamentos

La Dulaglutida disminuye la velocidad del vaciamiento gástrico y, como resultado, puede reducir el grado y la velocidad de absorción de medicamentos coadministrados por vía oral. En los estudios de farmacología clínica, la Dulaglutida en una dosis de 1,5 mg no afectó, en ningún nivel clínicamente relevante, la absorción de los medicamentos administrados por vía oral probados.

El retraso del vaciamiento gástrico es dependiente de la dosis, pero se atenúa con el aumento escalonado recomendado de la dosis a dosis mayores de TRULICITY® [consultar *Posología y modo de administración e Interacciones medicamentosas*]. El retraso es mayor después de 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; $C_{m\acute{a}x}$ = 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 dulaglutida en la farmacocinética de los medicamentos coadministrados.

Posibilidad de que los medicamentos coadministrados influyan en la farmacocinética de Dulaglutida

En un estudio de farmacología clínica, la coadministración de una dosis única de 1,5 mg de Dulaglutida con una dosis de 100 mg de sitagliptina en estado de equilibrio provocó un aumento aproximado de un 38% y un 27% del ABC y de la $C_{\text{máx.}}$ de dulaglutida, respectivamente, lo que no se considera relevante desde el punto de vista clínico.

Inmunogenicidad

La incidencia observada de los anticuerpos contra el principio activo depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden realizar comparaciones significativas de la incidencia de los anticuerpos contra el principio activo en los estudios descriptos a continuación con la incidencia de los anticuerpos contra el principio activo en otros estudios.

En ensayos de control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 (monoterapia y terapia combinada) [*consultar Estudios clínicos*], durante un período de tratamiento que osciló entre 24 y 104 semanas, 64/3907 (1,6%) de los pacientes tratados con TRULICITY[®] desarrollaron anticuerpos antidulaglutida [denominados anticuerpos contra el principio activo (ADA)]. De los 64 pacientes tratados con dulaglutida que desarrollaron ADA, 34 pacientes (0,9% de la población total) presentaron anticuerpos neutralizantes contra la dulaglutida, y 36 pacientes (0,9% de la población total) desarrollaron anticuerpos contra el GLP-1 nativo. No se identificó ningún efecto clínicamente significativo del ADA sobre la farmacocinética, la farmacodinámica, la seguridad o la efectividad de TRULICITY[®] a lo largo de las 24 a 104 semanas de duración del tratamiento en los ensayos realizados en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Durante el período controlado de 26 semanas del ensayo de control glucémico en pacientes pediátricos de 10 años de edad o más con diabetes mellitus tipo 2 [*consultar Estudios clínicos*], 4/101 (4%) de los pacientes pediátricos tratados con TRULICITY[®] desarrollaron ADA. De los 4 pacientes pediátricos que desarrollaron ADA, 1 paciente (1% de la población total) presentó anticuerpos neutralizantes contra la dulaglutida, y 3 pacientes (3% de la población total) desarrollaron anticuerpos contra el GLP-1 nativo. Durante el período posbasal de 52 semanas del mismo ensayo (hasta el seguimiento por seguridad), 6/103 (6%) de los pacientes tratados con TRULICITY[®] desarrollaron ADA. De los 6 pacientes tratados que desarrollaron ADA, 1 paciente (1% de la población total) presentó anticuerpos neutralizantes contra la dulaglutida, y 4 pacientes (4% de la población total) desarrollaron anticuerpos contra el GLP-1 nativo. Debido a la baja incidencia de ADA, se desconoce el efecto de estos anticuerpos sobre la farmacocinética, farmacodinámica, seguridad y/o efectividad de TRULICITY[®] en pacientes pediátricos.

Toxicología No Clínica

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la fertilidad

Se realizó un estudio de carcinogenicidad de 2 años con Dulaglutida en ratas macho y hembras a dosis de 0,05, 0,5, 1,5 y 5,0 mg/kg (dosis 0; 2; 3; 8 y 24 veces la MRHD de 4,5 mg una vez a la semana sobre la base del ABC) administradas por inyección subcutánea dos veces por semana. En ratas, Dulaglutida provocó un aumento relacionado con la dosis y dependiente de la duración del tratamiento en la incidencia de tumores de células C tiroideas (adenomas y/o carcinomas) en comparación con los controles, a una dosis igual o 3 veces la dosis máxima recomendada en humanos según el ABC. Se observó un aumento estadísticamente significativo de los adenomas de células C en ratas que recibieron Dulaglutida a $\geq 0,5$ mg / kg.

Los aumentos numéricos en los carcinomas de células C de tiroides ocurrieron a 5 mg/kg (24 veces la dosis máxima recomendada según el ABC) y se consideraron relacionados con el tratamiento a pesar de la ausencia de relevancia estadística.

Se realizó un estudio de carcinogenicidad de 6 meses con Dulaglutida en ratones transgénicos *rash2* a dosis de 0,3, 1,0 y 3,0 mg/kg administrados por inyección subcutánea dos veces por semana. Dulaglutida no produjo un aumento de la incidencia de hiperplasia o neoplasia tiroidea de células C para ninguna dosis.

La Dulaglutida es una proteína recombinante; no se han realizado estudios de genotoxicidad.

Trulicity – Vetter/Indy

SP-MML - Package Insert

SAIL TI: 2021-0005613, 2021-0006329, 2022-0006601, 2022-0006772 y 2022-0006946

Se desconoce la relevancia humana de los tumores de células C de tiroides en ratas y no se pudo determinar mediante estudios clínicos o estudios no clínicos (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*). En estudios de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas macho y hembra, no se observaron efectos adversos de Dulaglutida sobre la morfología del esperma, el apareamiento, la fertilidad, la concepción y la supervivencia embrionaria hasta 16,3 mg/kg (dosis 55 veces la dosis máxima recomendada en humanos según el ABC). En ratas hembra, se observó un aumento en el número de hembras con diestro prolongada y una disminución relacionada con la dosis en el número medio de cuerpos lúteos, lugares de implantación y embriones viables en dosis mayores o iguales a 4,9 mg/kg (≥ 13 veces la dosis máxima recomendada en base al ABC), lo que sucedió en presencia de una disminución del consumo de alimentos y la falta de aumento de peso de las madres.

Toxicología y/o farmacología animal

A las ratas Zucker diabéticas grasasse les administró 0,5, 1,5 o 5,0 mg/kg de Dulaglutida (dosis 1, 3 y 13 veces la MRHD sobre la base del ABC) dos veces por semana durante 3 meses. Se observaron aumentos del 12% al 33% en la amilasa pancreática y total, pero no en la lipasa; con todas las dosis sin correlaciones de inflamación microscópica del páncreas en los animales individuales. Otros cambios en los animales tratados con Dulaglutida incluyeron un aumento del epitelio ductal interlobular sin proliferación activa de células ductales ($\geq 0,5$ mg/kg), aumento de la atrofia acinar con/sin inflamación ($\geq 1,5$ mg/kg) y aumento de la inflamación neutrofilica del páncreas acinar (5 mg/kg).

El tratamiento de monos durante 12 meses con 8,15 mg/kg de Dulaglutida dos veces por semana (alrededor de 200 veces la dosis máxima recomendada en humanos según el ABC) no demostró evidencia de inflamación o neoplasia pancreáticas intraepitelial. En 4 de 19 monos en tratamiento con Dulaglutida, hubo un aumento en las células caliciformes en los conductos pancreáticos, pero no hubo diferencias con el grupo de control en la amilasa total o lipasa al final del estudio. No hubo cambios proliferativos en las células C tiroideas.

ESTUDIOS CLINICOS

Resumen de los ensayos clínicos

TRULICITY[®] se ha estudiado en adultos como monoterapia y en combinación con metformina, sulfonilurea, metformina y sulfonilurea, metformina y tiazolidindiona, inhibidores del cotransportador-2 sodio-glucosa (SGLT2i por sus siglas en inglés) con o sin metformina, insulina basal con o sin metformina e insulina prandial con o sin metformina. TRULICITY[®] también se ha estudiado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal de moderada a grave.

El aumento progresivo de la dosis se realizó en un ensayo en adultos con dosis de TRULICITY[®] de hasta 4,5 mg agregadas a la metformina. En todos los demás estudios clínicos en adultos, 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 [*consultar Estudios clínicos*]. Se estudió TRULICITY 0,75 mg y 1,5 mg en pacientes pediátricos de 10 años de edad y más con diabetes mellitus tipo 2 en combinación con o sin tratamiento con metformina y/o insulina basal [*consultar Estudios clínicos*].

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, TRULICITY[®] produjo reducciones de los valores iniciales de la 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).

Se llevó a cabo un ensayo de resultados cardiovasculares en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular (CV) confirmada o múltiples factores de riesgo cardiovascular. Se aleatorizó a los pacientes a TRULICITY[®] 1,5 mg o a placebo, ambos agregados al tratamiento de referencia. 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 [*consultar Estudios clínicos*].

Trulicity – Vetter/Indy

SP-MML - Package Insert

SAIL TI: 2021-0005613, 2021-0006329, 2022-0006601, 2022-0006772 y 2022-0006946

Ensayos de control glucémico con monoterapia en adultos con diabetes mellitus tipo 2 En un ensayo doble ciego con criterio de valoración primario a las 26 semanas, se aleatorizó a 807 pacientes adultos 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 tratada con un agente antidiabético en la visita de evaluación. La mayoría de los pacientes tratados previamente con un agente antidiabético recibían metformina (~ 90%) a una dosis media de 1000 mg al día y aproximadamente el 10% recibían una sulfonilurea.

Los pacientes tenían una edad media de 56 años y una duración media de la diabetes tipo 2 de 3 años. El 44% eran hombres. La raza blanca, negra y asiática representaron el 74%, 7% y 8% de la población, respectivamente. El 29% de la población del ensayo era de EE. UU.

A las 26 semanas, el tratamiento con 0,75 mg y 1,5 mg de TRULICITY® una vez a la semana dio como resultado una reducción de la HbA1c con respecto a los valores iniciales (Tabla 1). La diferencia en el tamaño del efecto observado entre TRULICITY® 0,75 mg y 1,5 mg respectivamente, y metformina excluyó el margen de no inferioridad preespecificado de 0,4%.

Tabla 1: Resultados a la Semana 26 en un ensayo con TRULICITY como monoterapia en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2^a

	Punto de tiempo primario a las 26 semanas		
	TRULICITY® 0,75 mg	TRULICITY® 1,5 mg	Metformina 1500-2000 mg
Población (N)[‡] con Intención de Tratar (ITT)	270	269	268
HbA1c (%) (Media)			
Valor inicial	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) (Media)			
Valor inicial	161	164	161
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-26	-29	-24
Peso Corporal (kg) (Media)			
Valor inicial	91,8	92,7	92,4
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-1,4	-2,3	-2,2

Abreviatura: HbA1c = hemoglobina A1c.

^a Población con intención de tratar. La última observación llevada a cabo (LOCF por sus siglas en inglés) se utilizó para imputar los datos faltantes. Los datos posteriores al inicio de la terapia de rescate se tratan como faltantes. En la semana 26, faltaba la eficacia primaria para el 10%, 12% y 14% de los individuos aleatorizados con TRULICITY® 0,75 mg, TRULICITY® 1,5 mg y metformina, respectivamente.

^b Media de mínimos cuadrados ajustada por el valor inicial y otros factores de estratificación.

[‡] Los pacientes incluidos en el análisis son un subconjunto de la población ITT que tuvo al menos una evaluación posterior al inicio. El análisis primario incluyó a 265 personas en cada uno de los brazos de tratamiento.

Ensayos de control glucémico con terapia combinada en adultos con diabetes mellitus tipo 2

Ensayo controlado con sitagliptina (como complemento de la metformina)

En este ensayo doble ciego controlado con placebo y con criterio de valoración primario a las 52 semanas, 972 pacientes adultos fueron aleatorizados con placebo, TRULICITY® 0,75 mg una vez a la semana y TRULICITY® 1,5 mg una vez a la semana, o sitagliptina 100 mg/día (después de 26 semanas, los pacientes

Trulicity – Vetter/Indy

SP-MML - Package Insert

SAIL TI: 2021-0005613, 2021-0006329, 2022-0006601, 2022-0006772 y 2022-0006946

del grupo de tratamiento con placebo recibieron 100 mg/día de sitagliptina enmascarado durante el resto del ensayo), todo como complemento de la metformina. La aleatorización ocurrió después de un período de preinclusión de 11 semanas para permitir un período de ajuste de la dosis de metformina, seguido de un período de estabilización glucémica de 6 semanas. Los pacientes tenían una edad media de 54 años; y la duración media de la diabetes tipo 2 era de 7 años. El 48% eran hombres. Las razas blanca, negra y asiática representaron 53%, 4% y 27%, respectivamente; y el 24% de la población del ensayo era de los EE. UU.

En el punto de tiempo controlado con placebo de la semana 26, el cambio de HbA1c fue de 0,1%, -1,0%, -1,2% y -0,6%, para placebo, TRULICITY® 0,75 mg, TRULICITY® 1,5 mg y sitagliptina, respectivamente. El porcentaje de pacientes que alcanzaron HbA1c <7,0% fue 22%, 56%, 62% y 39%, para placebo, TRULICITY® 0,75 mg, TRULICITY® 1,5 mg y sitagliptina, respectivamente. A las 26 semanas, hubo una reducción de peso media de 1,4 kg, 2,7 kg, 3,0 kg y 1,4 kg, para placebo, TRULICITY® 0,75 mg, TRULICITY® 1,5 mg y sitagliptina, respectivamente. Hubo una reducción media de la glucosa en ayunas de 9 mg/dL, 35 mg/dL, 41 mg/dL y 18 mg/dL para placebo, TRULICITY® 0,75 mg, TRULICITY® 1,5 mg y sitagliptina, respectivamente.

El tratamiento con 0,75 mg y 1,5 mg de TRULICITY® una vez a la semana resultó en una reducción estadísticamente significativa de la HbA1c en comparación con placebo (a las 26 semanas) y en comparación con sitagliptina (a las 26 y 52 semanas), todo en combinación con metformina (Tabla 2 y Figura 3).

Tabla 2: Resultados a la semana 52 de TRULICITY® en comparación con la sitagliptina utilizado como complemento de la Metformina en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2^a

	Punto de tiempo primario a las 52 semanas		
	TRULICITY® 0,75 mg	TRULICITY® 1,5 mg	Sitagliptina 100 mg
Población (N)[‡] con Intención de Tratar (ITT)	281	279	273
HbA1c (%) (Media)			
Valor inicial	8.2	8.1	8.0
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-0,9	-1.1	-0.4
Diferencia con sitagliptina ^b (95% IC)	-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) (Media)			
Valor inicial	174	173	171
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-30	-41	-14
Diferencia con sitagliptina ^b (95% IC)	-15 (-22, -9)	-27 (-33, -20)	-
Peso Corporal (kg) (Media)			
Valor inicial	85,5	86,5	85,8
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-2,7	-3.1	-1,5
Diferencia con sitagliptina ^b (95% IC)	-1,2 (-1,8; -0,6)	-1,5 (-2,1; -0,9)	-

Abreviatura: HbA1c = hemoglobina A1c.

^a Todos los pacientes ITT asignados al azar después de la parte del estudio de búsqueda de dosis. Se utilizó la traslación del último dato disponible (LOCF) para imputar los datos faltantes. En la semana 52 faltaba la eficacia primaria en el 15%, 19% y 20% de los individuos aleatorizados con TRULICITY® 0,75 mg, TRULICITY® 1,5 mg y sitagliptina, respectivamente.

^b Media de mínimos cuadrados (LS) ajustada por el valor inicial y otros factores de estratificación.

[‡] Los pacientes incluidos en el análisis son un subconjunto de la población ITT que tuvo al menos una evaluación posterior al inicio. El análisis primario incluyó a 276, 277 y 270 individuos asignados al azar con TRULICITY® 0,75 mg, TRULICITY® 1,5 mg y sitagliptina, respectivamente.

Trulicity – Vetter/Indy

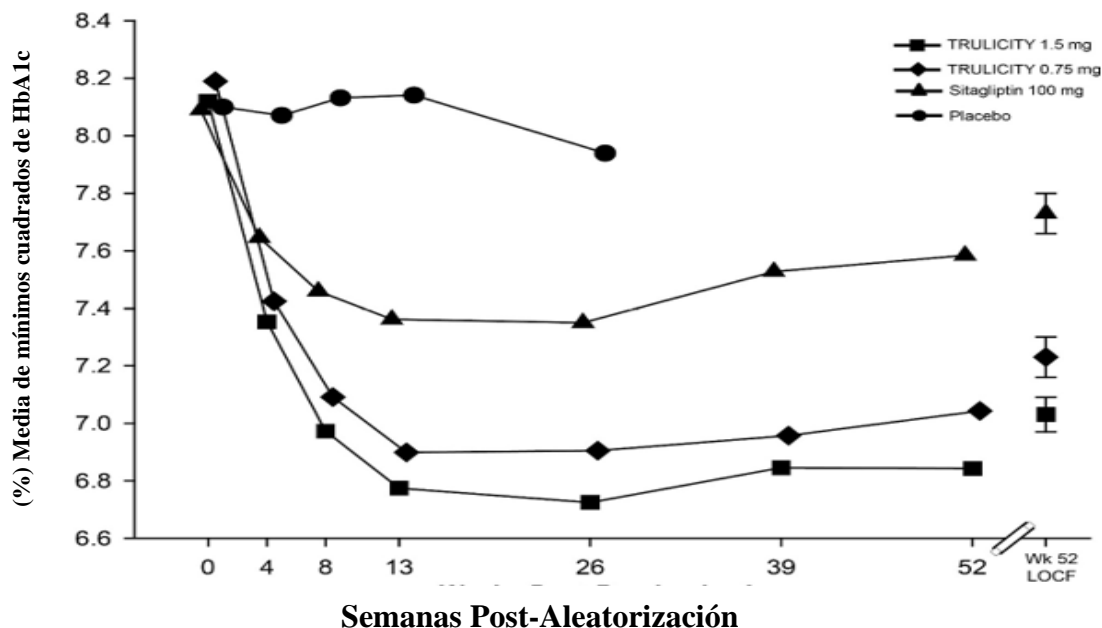
SP-MML - Package Insert

SAIL TI: 2021-0005613, 2021-0006329, 2022-0006601, 2022-0006772 y 2022-0006946

†† Valor p unilateral ajustado por multiplicidad <0,001, para la superioridad de TRULICITY® en comparación con la sitagliptina, evaluado solo para HbA1c.

p <0,001 TRULICITY® en comparación con sitagliptina, evaluado solo para HbA1c <7,0%.

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) en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2



Número de pacientes 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.

Ensayo sobre rango de dosis de TRULICITY® 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg como complemento de la metformina

En este ensayo doble ciego con grupos paralelos y con criterio de valoración primario a las 36 semanas, se aleatorizó a un total de 1842 pacientes adultos, 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 del estudio asignada (1,5 mg, 3 mg o 4,5 mg). Los pacientes debían permanecer con la dosis del estudio asignada durante todo el ensayo.

La media de la edad de los pacientes era de 57,1 años y la duración media 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 y el 27,6% de la población del ensayo era de los Estados Unidos.

A las 36 semanas, el tratamiento con TRULICITY® 4,5 mg tuvo como resultado una disminución estadísticamente significativa de la HbA1c y del peso corporal en comparación con el tratamiento con TRULICITY® 1,5 mg (Tabla 3 y Figura 4).

Trulicity – Vetter/Indy

SP-MML - Package Insert

SAIL TI: 2021-0005613, 2021-0006329, 2022-0006601, 2022-0006772 y 2022-0006946

Tabla 3. Resultados en la Semana 36 con TRULICITY® 1,5 mg en comparación con 3 mg y 4,5 mg como complemento de la metformina en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2^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 (%) (Media)			
Valor inicial	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%^c	50	56	62
Glucosa en sangre en ayunas (mg/dl) (Media)			
Valor inicial	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) (Medio)			
Valor inicial	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

^aPoblación con intención de tratar. En la Semana 36, faltaba la eficacia primaria para el 7%, el 7% y el 6% de las personas que recibieron tratamiento con TRULICITY® 1,5 mg, TRULICITY® 3 mg y TRULICITY® 4,5 mg, respectivamente.

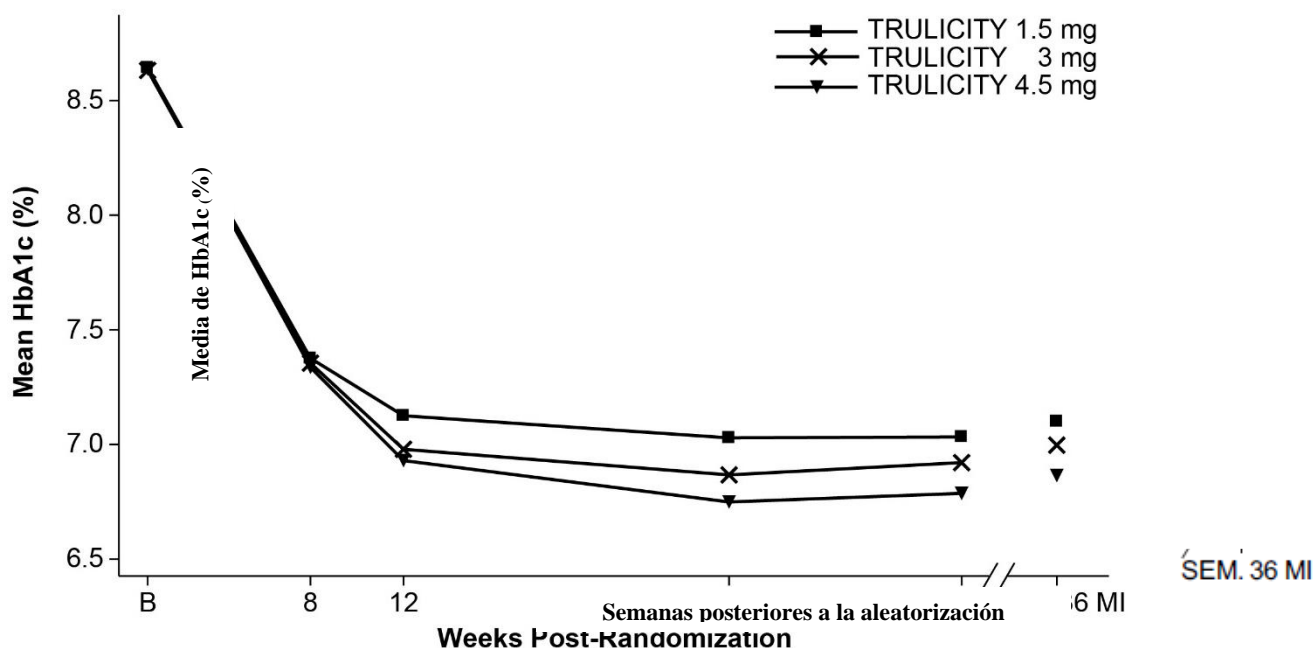
^bMedia de los mínimos cuadrados ajustada para el valor inicial y otros factores de estratificación. Los datos que faltaban se imputaron mediante imputación múltiple.

^cSe 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.

Figura 4: HbA1c media en cada punto temporal (ITT) y en la Semana 36 (ITT, MI)



Número de pacientes 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.

Ensayo controlado con placebo (como complemento de la sulfonilurea)

En este ensayo de 24 semanas, doble ciego, controlado con placebo, 299 pacientes adultos fueron aleatorizados y recibieron placebo o TRULICITY® 1,5 mg una vez a la semana, ambos como complemento de glimepirida. Los pacientes tenían una edad media de 58 años y la duración media 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 del ensayo se procedía de los EE. UU.

A las 24 semanas, el tratamiento con TRULICITY® 1,5 mg una vez por semana dio como resultado una reducción estadísticamente significativa de la HbA1c en comparación con el placebo (Tabla 4).

Tabla 4: Resultados en la Semana 24 de TRULICITY® en comparación con placebo como complemento de la glimepirida en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2^a

	Punto de tiempo primario a las 24 semanas	
	Placebo	TRULICITY® 1,5 mg
Población (N) [‡] con Intención de Tratar (ITT)	60	239
HbA1c (%) (Media)		

Trulicity – Vetter/Indy

SP-MML - Package Insert

SAIL TI: 2021-0005613, 2021-0006329, 2022-0006601, 2022-0006772 y 2022-0006946

Valor inicial	8,4	8,4
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-0,3	-1,3
Diferencia placebo (95% IC)		-1,1 (-1,4; -0,7) ^{††}
Porcentaje de pacientes HbA1c <7,0%^c	17	50 ^{††}
Glucosa Sérica en ayunas (mg/dL) (Media)		
Valor inicial	175	178
Cambio con respecto al valor inicial ^b	2	-28
Diferencia placebo (95% IC)		-30 (-44, -15) ^{††}
Peso Corporal (kg) (Media)		
Valor inicial	89,5	84,5
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-0,2	-0,5
Diferencia placebo (95% IC)		-0,4 (-1,2; 0,5)

Abreviatura: HbA1c = hemoglobina A1c.

^a Población con intención de tratar. Los datos posteriores al inicio de la terapia de rescate se tratan como faltantes. En la semana 24 faltaba la eficacia primaria para el 10% y el 12% de los individuos aleatorizados con TRULICITY[®] 1,5 mg y placebo, respectivamente.

^b Media de mínimos cuadrados de ANCOVA ajustada por el valor inicial y otros factores de estratificación. Se utilizó la imputación múltiple con placebo, con respecto a los valores iniciales, para modelar la eliminación del efecto del tratamiento en pacientes cuya información de la Semana 24 esté ausente.

^c Los pacientes a los que faltaban datos de HbA1c en la semana 24 se consideraron no respondedores.

^{††} p <0,001 para la superioridad de TRULICITY[®] 1,5 mg en comparación con el placebo, error de tipo I general controlado.

Ensayo controlado con placebo y exenatida (como complemento de la metformina y tiazolidinediona)

En este ensayo controlado con placebo y con criterio de valoración primario a las 26 semanas, 976 pacientes adultos fueron aleatorizados y recibieron placebo, TRULICITY[®] 0,75 mg una vez a la semana y TRULICITY[®] 1,5 mg una vez a la semana o exenatida 10 mcg dos veces al día, todo como complemento de dosis máximas toleradas de metformina (≥ 1500 mg por día) y pioglitazona (hasta 45 mg por día). La asignación al grupo de tratamiento con exenatida fue abierta, mientras que las asignaciones al placebo, TRULICITY[®] 0,75 mg y TRULICITY[®] 1,5 mg fueron cegados. Después de 26 semanas, los pacientes del 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 estudio ciego. La aleatorización se produjo después de un período de preinclusión de 12 semanas. Durante las primeras 4 semanas del período de preinclusión, los pacientes se ajustaron a las dosis máximas toleradas de metformina y pioglitazona; esto fue seguido por un período de estabilización glucémica de 8 semanas antes de la aleatorización. Los pacientes asignados al azar a exenatida comenzaron con una dosis de 5 mcg dos veces al día durante 4 semanas y luego se aumentaron a 10 mcg dos veces al día. Los pacientes tenían una edad media de 56 años; la duración media de la diabetes tipo 2 era de 9 años. El 58% eran hombres. Las razas blanca, negra y asiática fueron 74%, 8% y 3%, respectivamente. El 81% de la población del ensayo procedía de los EE. UU.

El tratamiento con 0,75 mg y 1,5 mg de TRULICITY[®] una vez a la semana dio como resultado una reducción estadísticamente significativa de la HbA1c en comparación con el placebo (a las 26 semanas) y en comparación con exenatida a las 26 semanas (Tabla 5 y Figura 5). Durante el período de 52 semanas del ensayo, el porcentaje de pacientes que requirieron rescate glucémico fue del 8,9% con en el grupo de tratamiento con TRULICITY[®] 0,75 mg una vez a la semana + metformina y pioglitazona, 3,2% en el grupo de tratamiento con TRULICITY[®] 1,5 mg una vez a la semana + metformina y pioglitazona, y 8,7% en el grupo de tratamiento con exenatida dos veces a la semana + metformina y pioglitazona.

Trulicity – Vetter/Indy

SP-MML - Package Insert

SAIL TI: 2021-0005613, 2021-0006329, 2022-0006601, 2022-0006772 y 2022-0006946

Tabla 5: Resultados en la Semana 26 de TRULICITY en comparación con placebo y exenatida, todo como complemento de la metformina y la tiazolidinediona en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2^a

	Punto de tiempo primario a las 26 semanas			
	Placebo	TRULICITY® 0,75 mg	TRULICITY® 1,5 mg	Exenatida 10 mcg BID
Población (N)[‡] con Intención de Tratar (ITT)	141	280	279	276
HbA1c (%) (Media)				
Valor inicial	8,1	8,1	8,1	8,1
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-0,5	-1,3	-1,5	-1,0
Diferencia placebo ^b (95% IC)	-	-0,8 (-1,0; -0,7) ^{‡‡}	-1,1 (-1,2; -0,9) ^{‡‡}	-
Diferencia exenatida ^b (95% IC)	-	-0,3 (-0,4; -0,2) ^{††}	-0,5 (-0,7; -0,4) ^{††}	-
Porcentaje de pacientes HbA1c <7,0%^c	43	66 ^{**##}	78 ^{**##}	52
Glucosa Sérica en ayunas (mg/dL) (Media)				
Valor inicial	166	159	162	164
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-5	-34	-42	-24
Diferencia placebo ^b (95% IC)	-	-30 (-36, -23)	-38 (-45, -31)	-
Diferencia exenatida ^b (95% IC)	-	-10 (-15, -5)	-18 (-24, -13)	-
Peso Corporal (kg) (Media)				
Valor inicial	94,1	95,5	96,2	97,4
Cambio con respecto al valor inicial ^b	1,2	0,2	-1,3	-1,1
Diferencia placebo ^b (95% IC)	-	-1,0 (-1,8; -0,3)	-2,5 (-3,3; -1,8)	-
Diferencia exenatida ^b (95% IC)	-	1,3 (0,6; 1,9)	-0,2 (-0,9; 0,4)	-

Abreviatura: HbA1c = hemoglobina A1c. BID = Dos veces al día

^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 faltaba la eficacia primaria en el 23%, 10%, 7% y 12% de los individuos aleatorizados con TRULICITY® 0,75 mg, TRULICITY® 1,5 mg y exenatida, respectivamente.

^b Media de mínimos cuadrados (LS) ajustada por el valor inicial y otros factores de estratificación.

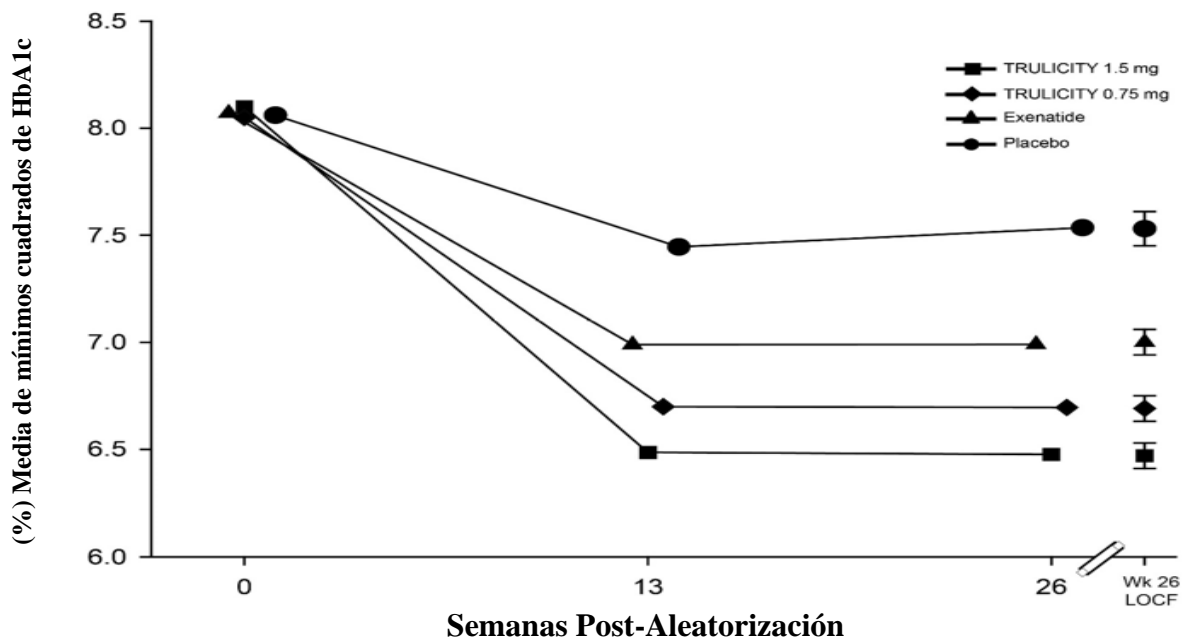
[‡] Los pacientes incluidos en el análisis son un subconjunto de la población ITT que tuvo al menos una evaluación posterior al inicio. El análisis primario incluyó a 119, 269, 271 y 266 individuos asignados al azar con placebo, TRULICITY® 0,75 mg, TRULICITY® 1,5 mg y exenatida, respectivamente. ^{‡‡} Valor de p unilateral ajustado por multiplicidad <0,001, para la superioridad de TRULICITY® en comparación con placebo, evaluado solo para HbA1c.

^{††} Valor de p unilateral ajustado por multiplicidad <0,001, para la superioridad de TRULICITY® en comparación con exenatida, evaluado solo para HbA1c.

^{**} p <0,001 TRULICITY® en comparación con placebo, evaluado solo para HbA1c <7%.

^{##} p <0,001 TRULICITY® en comparación con exenatida, evaluado solo para HbA1c <7%.

Figura 5: HbA1c media ajustada en cada punto temporal (ITT, MMRM) y en la semana 26 (ITT, LOCF)



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.

Ensayo controlado con placebo (como complemento de SGLT2i, con o sin metformina)

En este ensayo doble ciego controlado con placebo de 24 semanas, 423 pacientes adultos fueron aleatorizados y recibieron TRULICITY® 0,75 mg, TRULICITY® 1,5 mg o placebo, como complemento de la terapia del inhibidor del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2i) (96% con metformina y 4% sin metformina). TRULICITY® se administró una vez a la semana y SGLT2i se administró de acuerdo con la etiqueta local del país. Los pacientes tenían una edad media de 57 años y la duración media 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; y el 21% de la población del ensayo procedía de los EE. UU.

A las 24 semanas, el tratamiento con 0,75 mg y 1,5 mg de TRULICITY® una vez por semana dio como resultado una reducción estadísticamente significativa de la HbA1c con respecto a los valores iniciales en comparación con el placebo (Tabla 6).

El peso corporal inicial medio fue de 90,5; 91,1 y 92,9 kg en los grupos del placebo, TRULICITY® 0,75 mg y TRULICITY® 1,5 mg, respectivamente. Los cambios medios con respecto al valor inicial en el peso corporal en la semana 24 fueron -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.

Trulicity – Vetter/Indy

SP-MML - Package Insert

SAIL TI: 2021-0005613, 2021-0006329, 2022-0006601, 2022-0006772 y 2022-0006946

Tabla 6: Resultados en la semana 24 de TRULICITY® como complemento del SGLT2i en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2^a

	Punto de tiempo primario a las 24 semanas		
	Placebo	TRULICITY® 0,75 mg	TRULICITY® 1,5 mg
Población (N)[‡] con Intención de Tratar (ITT)	140	141	142
HbA1c (%) (Media)			
Valor inicial	8,1	8,1	8,0
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-0,6	-1,2	-1,3
Diferencia con placebo ^b (95% IC)	-	-0,7 (-0,8; -0,5) ^{††}	-0,8 (-0,9; -0,6) ^{††}
Porcentaje de pacientes HbA1c <7,0%	31	59 ^{††}	67 [†]
Glucosa en sangre en ayunas (mg/dL) (Media)			
Valor inicial	153	162	161
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-6	-25	-30
Diferencia con placebo ^b (95% IC)	-	-19 (-25, -13)	-24 (-30, -18) ^{††}

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

^a Población con intención de tratar. En la semana 24 faltaba la eficacia primaria para el 3%, 4% y el 6% de los individuos aleatorizados con placebo, TRULICITY® 0,75 mg y TRULICITY® 1,5 mg, respectivamente.

^b Media de mínimos cuadrados ajustada por el valor inicial y otros factores de estratificación. Se aplicó la imputación múltiple con placebo, utilizando valores iniciales a las 24 semanas en el brazo de placebo, para modelar un lavado del efecto del tratamiento para los pacientes a los que les faltaban los valores de 24 semanas (HbA1c, glucosa sérica en ayunas y peso corporal).

^c Los pacientes a los que faltaban datos de HbA1c en la semana 24 se consideraron no respondedores.

^{††} p <0,001 para la superioridad de TRULICITY® en comparación con el placebo, error de tipo I general controlado.

Ensayo controlado con insulina glargina (como complemento de la metformina y sulfonilurea)

En este ensayo 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 adultos 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 se produjo después de un período de preinclusión de 10 semanas. Durante las 2 semanas iniciales del período de preinclusión, los pacientes se ajustaron a las dosis máximas toleradas de metformina y glimepirida. A esto le siguió un período de estabilización glucémica de 6 a 8 semanas antes de la aleatorización.

Los pacientes aleatorizados para recibir insulina glargina, comenzaron con una dosis de 10 unidades una vez al día. Los ajustes de la dosis de insulina glargina se realizaron dos veces por semana durante las primeras 4 semanas de tratamiento en función de la glucosa plasmática en ayunas (FPG por sus siglas en inglés) medida por los propios sujetos, seguidas de un ajuste de la dosis una vez a la semana hasta la semana 8 del tratamiento del estudio, utilizando un algoritmo que apuntaba a una glucosa plasmática en ayunas de <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 suspenderse después de la aleatorización (a criterio del investigador) en caso de hipoglucemia persistente. La dosis de glimepirida se redujo o interrumpió en el 28%, 32% y 29% de los pacientes aleatorizados a TRULICITY® 0,75 mg, TRULICITY® 1,5 mg y glargina.

Los pacientes tenían una edad media de 57 años; duración media de la diabetes tipo 2 era de 9 años. El 51% eran hombres. Las razas: blanca, negra asiática fueron 71%, 1% y 17%, respectivamente. El 0% de la población del ensayo procedía de los EE. UU.

A las 52 semanas, el tratamiento con TRULICITY® una vez a la semana dio como resultado una reducción de la HbA1c desde el valor inicial cuando se utilizó en combinación con metformina y sulfonilurea (Tabla 7).

Trulicity – Vetter/Indy

SP-MML - Package Insert

SAIL TI: 2021-0005613, 2021-0006329, 2022-0006601, 2022-0006772 y 2022-0006946

La diferencia en el volumen del efecto observado entre TRULICITY® 0,75 mg y 1,5 mg, respectivamente, y glargina en este ensayo excluyeron el margen de no inferioridad preespecificado de 0,4%.

Tabla 7: Resultados en la semana 52 de TRULICITY® comparado con insulina glargina, ambos como complemento de lametformina y sulfonilurea en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2^a

	Punto de tiempo primario a las 52 semanas		
	TRULICITY® 0,75 mg	TRULICITY® 1,5 mg	Insulina Glargina
Población (N)[‡] con Intención de Tratar (ITT)	272	273	262
HbA1c (%) (Media)			
Valor inicial	8,1	8,2	8,1
Cambio desde la línea de Cambio con respecto al valor inicial ^b	-0,8	-1,1	-0,6
Glucosa en sangre en ayunas (mg/dL) (Media)			
Valor inicial	161	165	163
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-16	-27	-32
Diferencia insulina glargina ^b (95% CI)	16 (9, 23)	5 (-2, 12)	-
Peso Corporal (kg) (Media)			
Valor inicial	86,4	85,2	87,6
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-1,3	-1,9	1,4
Diferencia insulina glargina ^b (95% IC)	-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 las personas aleatorizadas a TRULICITY® 0,75 mg, TRULICITY® 1,5 mg y glargina, respectivamente.

^b Media de mínimos cuadrados (LS) ajustada por el valor inicial y otros factores de estratificación.

[‡] Los sujetos incluidos en el análisis son un subconjunto de la población ITT que tuvo al menos una evaluación posterior al inicio. El análisis principal incluyó a 267, 263 y 259 individuos asignados al azar con TRULICITY® 0,75 mg, TRULICITY® 1,5 mg y glargina, respectivamente.

Ensayo controlado con placebo (como complemento de insulina basal, con o sin metformina)

En este ensayo doble ciego controlado con placebo de 28 semanas, 300 pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo o TRULICITY® 1,5 mg una vez a la semana, como complemento de una dosis ajustada de insulina glargina basal (con o sin metformina). Los pacientes tenían una edad media de 60 años y la duración media 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 del ensayo procedía de los EE. UU.

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 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 dio como resultado una reducción estadísticamente significativa de la HbA1c en comparación con el placebo (Tabla 8).

Tabla 8: Resultados en la semana 28 de TRULICITY® en comparación con placebo como complemento de insulina basal en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2^a

	Punto de tiempo primario a las 28 semanas	
	Placebo	TRULICITY® 1,5 mg
Población (N)[‡] con Intención de Tratar (ITT)	150	150
HbA1c (%) (Media)		
Valor inicial	8,3	8,4
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-0,7	-1,4
Diferencia de placebo ^b (95% IC)		-0,7 (-0,9; -0,5) ^{††}
Porcentaje de pacientes HbA1c <7,0%^c	33	67 ^{††}
Glucosa en sangre en ayunas (mg/dL) (Media)		
Valor inicial	156	157
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-30	-44
Diferencia placebo ^b (95% IC)		-14 (-23, -4) ^{††}
Peso Corporal (kg) (Media)		
Valor inicial	92,6	93,3
Cambio con respecto al valor inicial ^b	0,8	-1,3
Diferencia placebo ^b (95% IC)		-2,1 (-2,9; 1,4) ^{††}

Abreviaturas: HbA1c = hemoglobina A1c.

^a Población con intención de tratar. En la semana 28, faltaba la eficacia primaria para el 12% y el 8% de los individuos aleatorizados con placebo y TRULICITY® 1,5 mg, respectivamente.

^b Media de mínimos cuadrados de ANCOVA ajustada por el valor inicial y otros factores de estratificación. Se utilizó la imputación múltiple de placebo, con respecto a los valores iniciales, para modelar la eliminación del efecto del tratamiento en pacientes que tenían datos faltantes a la semana 28.

^c Los pacientes a los que les faltaban datos de HbA1c en la semana 28 se consideraron no respondedores.

^{††} p <0,001 para la superioridad de TRULICITY® 1,5 mg en comparación con el placebo, error de tipo I general controlado.

[†] p ≤0,005 para la superioridad de TRULICITY® 1,5 mg en comparación con el placebo, error de tipo I general controlado.

Ensayo controlado con insulina glargina (combinación de insulina prandial, con o sin metformina)

En este ensayo 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 inscribieron 884 pacientes adultos que recibían tratamiento con 1 o 2 inyecciones de insulina por día. La aleatorización se produjo 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 ensayo, pero podían iniciar y/o aumentar la dosis de metformina, según el criterio del investigador. Esto fue seguido por un período de estabilización glucémica de 7 semanas antes de la aleatorización.

En la aleatorización, los pacientes interrumpieron su régimen de insulina previo al ensayo y fueron aleatorizados con 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, todos en combinación con insulina lispro prandial 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.

Trulicity – Vetter/Indy

SP-MML - Package Insert

SAIL TI: 2021-0005613, 2021-0006329, 2022-0006601, 2022-0006772 y 2022-0006946

Los pacientes tenían una edad media de 59 años y la duración media 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 del ensayo procedía de los EE. UU. El tratamiento con TRULICITY® 0,75 mg y 1,5 mg una vez a la semana dio como resultado una reducción de la HbA1c desde el valor inicial. La diferencia en el volumen del efecto observado entre TRULICITY® 0,75 mg y 1,5 mg, respectivamente, y glargina en este ensayo excluyó el margen de no inferioridad preespecificado de 0,4%. (Tabla 9)

Trulicity – Vetter/Indy

SP-MML - Package Insert

SAIL TI: 2021-0005613, 2021-0006329, 2022-0006601, 2022-0006772 y 2022-0006946

Tabla 9: Resultados en la semana 26de TRULICITY® en comparación con insulina glargina, ambos en combinación con Insulina Lispro en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2^a

	Punto de tiempo primario a las 26 semanas		
	TRULICITY® 0,75 mg	TRULICITY® 1,5 mg	Insulina Glargina
Población (N) [‡] con Intención de Tratar (ITT)	293	295	296
HbA1c (%) (Media)			
Valor inicial	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) (Media)			
Valor inicial	150	157	154
Cambio con respecto al valor inicial ^b	4	-5	-28
Diferencia insulina glargina ^b (95% IC)	32 (24, 41)	24 (15, 32)	-
Peso Corporal (kg) (Media)			
Valor inicial	91,7	91,0	90,8
Cambio con respecto al valor inicial ^b	0,2	-0,9	2,3
Diferencia insulina glargina ^b (95% IC)	-2,2 (-2,8; -1,5)	-3,2 (-3,8; -2,6)	-

Abreviatura: 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 las personas aleatorizadas a TRULICITY® 0,75 mg, TRULICITY® 1,5 mg y glargina, respectivamente.

^b Media de mínimos cuadrados (LS) ajustada por el valor inicial y otros factores de estratificación.

[‡] Los pacientes incluidos en el análisis son un subconjunto de la población ITT que tuvieron al menos una evaluación posterior al inicio. El análisis primario incluyó a 275, 273 y 276 individuos asignados al azar a TRULICITY® 0,75 mg, TRULICITY® 1,5 mg y glargina, respectivamente.

Ensayos de control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica moderada a grave En este ensayo comparativo abierto de 52 semanas (criterio de valoración primario de 26 semanas) (doble ciego con respecto a la asignación de dosis de TRULICITY®), un total de 576 pacientes con diabetes tipo 2 fueron aleatorizados y tratados para comparar TRULICITY® 0,75 mg y 1,5 mg con insulina glargina (NCT01621178). Los pacientes que recibían insulina y otros tratamientos antidiabéticos (p. Ej., Antidiabéticos orales, pramlintida) se les suspendieron los tratamientos sin insulina y se les ajustó la dosis de insulina durante las 12 semanas anteriores a la aleatorización. Los pacientes tratados solo con insulina mantuvieron una dosis de insulina estable durante 3 semanas antes de la aleatorización. En el momento de la aleatorización, los pacientes interrumpieron su régimen de insulina previo al ensayo y los pacientes fueron aleatorizados con 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, todos en combinación con insulina lispro prandial. Para los pacientes aleatorizados a insulina glargina, la dosis inicial de insulina glargina se basó en la dosis de insulina basal antes de la aleatorización. Se permitió ajustar la insulina glargina con un objetivo de glucosa plasmática en ayunas de ≤ 150 mg/dL. Se permitió el ajuste de insulina lispro con un objetivo de glucosa preprandial y antes de acostarse, de ≤ 180 mg/dL.

Los pacientes tenían una edad media de 65 años y la duración media de la diabetes tipo 2 era de 18 años; el 52% eran hombres. Las razas: blanc, negra y asiática representaron un 69%, 16% y 3%, respectivamente; y el 32% de la población del ensayo procedía de los EE. UU. Al inicio del estudio, la TFGe (tasa de filtración glomerular) media global fue de 38 ml/min/1,73 m², el 30% de los pacientes tenía una TFGe < 30 ml/min/1,73 m² y el 45% de los pacientes tenía macro albuminuria. Los pacientes con más de 70 unidades/día de insulina basal fueron excluidos del estudio.

Trulicity – Vetter/Indy

SP-MML - Package Insert

SAIL TI: 2021-0005613, 2021-0006329, 2022-0006601, 2022-0006772 y 2022-0006946

El tratamiento con TRULICITY® 0,75 mg y 1,5 mg una vez a la semana dio como resultado una reducción de la HbA1c a las 26 semanas con respecto al valor inicial. La diferencia en el volumen del efecto observado entre TRULICITY® 0,75 mg y 1,5 mg, respectivamente, y glargina en este ensayo excluyó el margen de no inferioridad preespecificado de 0,4%. La glucosa plasmática media en ayunas aumentó en los grupos de TRULICITY® (Tabla 10).

El peso corporal inicial medio fue de 90,9 kg, 88,1 kg y 88,2 kg en los brazos de TRULICITY® 0,75 mg, TRULICITY® 1,5 mg e insulina glargina, respectivamente. Los cambios medios con respecto al inicio del ensayo en la semana 26 fueron -1,1; -2 y 1,9 kg en los grupos de TRULICITY® 0,75 mg, TRULICITY® 1,5 mg e insulina glargina, respectivamente.

Tabla 10: Resultados en la semana 26 de TRULICITY® en comparación con insulina glargina, ambas en combinación con insulina Lispro, en pacientes con enfermedad renal crónica moderada a grave en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2^a

	Punto de tiempo primario a las 26 semanas		
	TRULICITY® 0,75 mg	TRULICITY® 1,5 mg	Insulina Glargina
Población (N)[‡] con Intención de Tratar	190	192	194
HbA1c (%) (Media)			
Valor inicial	8,6	8,6	8,6
Cambio con respecto al valor inicial ^b	-0,9	-1,0	-1,0
Diferencia insulina glargina ^b (95% IC)	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) (Media)			
Valor inicial	167	161	170
Cambio con respecto al valor inicial ^b	6	14	-23
Diferencia insulina glargina ^b (95% IC)	30 (16, 43)	37 (24, 50)	

Abreviatura: HbA1c = hemoglobina A1c

a Población con intención de tratar (todos los pacientes aleatorizados y tratados) en el análisis independientemente de la interrupción del fármaco del estudio o el inicio de la terapia de rescate. En la semana 26, faltaba la eficacia primaria para el 12%, 15% y 9% de los individuos aleatorizados y tratados con TRULICITY® 0,75 mg, TRULICITY® 1,5 mg e insulina glargina, respectivamente. Los datos faltantes se imputaron mediante imputación múltiple dentro del grupo de tratamiento.

b Media de mínimos cuadrados (LS) del modelo de mezcla de patrones ANCOVA ajustada por el valor inicial y otros factores de estratificación.

Ensayo de resultados cardiovasculares en pacientes adultos con Diabetes Mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular o con múltiples factores de riesgo cardiovascular.

El estudio REWIND (NCT01394952) fue un estudio clínico multinacional, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego. En este estudio, 9901 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular (CV) establecida o múltiples factores de riesgo cardiovascular fueron asignados al azar a TRULICITY® 1,5 mg o placebo, ambos agregados al tratamiento de referencia.

La duración media del seguimiento fue de 5,4 años. El criterio de valoración principal fue el tiempo transcurrido hasta la primera aparición de un resultado compuesto de Acontecimientos Cardiovasculares Adversos Mayores (MACE por sus siglas en inglés) de 3 componentes, que incluyó muerte cardiovascular, infarto de miocardio (IM) no mortal y accidente cerebrovascular no mortal.

Los pacientes elegibles para participar en el ensayo tenían 50 años o más, tenían diabetes mellitus tipo 2, un valor de HbA1c $\leq 9,5\%$ sin límite inferior en el cribado, tenían enfermedad cardiovascular establecida o no tenían enfermedad cardiovascular establecida, pero tenían múltiples factores de riesgo cardiovascular. Los pacientes que se confirmó tenían enfermedad CV establecida (31,5% de los pacientes aleatorizados) tenían antecedentes de al menos uno de los siguientes: IM (16,2%); isquemia miocárdica mediante prueba de

Trulicity – Vetter/Indy

SP-MML - Package Insert

SAIL TI: 2021-0005613, 2021-0006329, 2022-0006601, 2022-0006772 y 2022-0006946

esfuerzo o con imagen cardíaca (9,3%); accidente cerebral isquémico (5,3%); revascularización de arterias coronarias, carótidas o periféricas (18%); angina de pecho inestable (5,9%); u hospitalización por angina inestable con al menos una de las siguientes características: cambios en el ECG, isquemia miocárdica en las imágenes o necesidad de intervención coronaria percutánea (12%). Los pacientes confirmados sin enfermedad CV establecida, pero con múltiples factores de riesgo CV, comprendieron el 62,8% de la población del ensayo aleatorizado.

Al inicio del estudio, las características demográficas de la enfermedad se equilibraron entre los grupos de tratamiento. Los pacientes tenían una edad media 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 era de 10,5 años y el IMC medio fue de 32,3 kg/m².

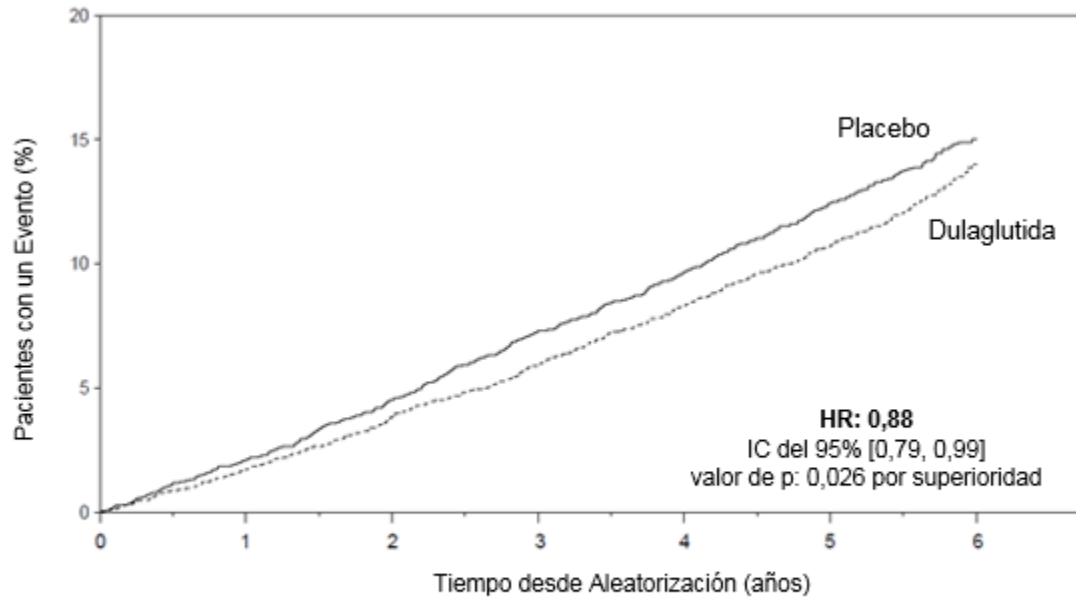
Al inicio del estudio el 50,5% de los pacientes tenía insuficiencia renal leve (TFGe ≥ 60 pero < 90 ml/min/1,73 m²), el 21,6% tenía insuficiencia renal moderada (TFGe ≥ 30 pero < 60 ml/min /1,73 m²) y el 1,1% de los pacientes tenían insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²), de los 9713 pacientes cuya TFGe estaba disponible.

Al inicio del estudio el 94,7% de los pacientes tomaban medicación antidiabética y el 10,5% de los pacientes tomaban tres o más medicamentos antidiabéticos. Los medicamentos antidiabéticos de base más comunes utilizados al inicio del estudio fueron metformina (81,2%), sulfonilurea (46%) e insulina (23,9%). Al inicio del estudio, la enfermedad CV y los factores de riesgo se trataron con inhibidores de la ECA o bloqueadores de los receptores de angiotensina (81,5%), beta bloqueadores (45,6%), bloqueadores de los canales de calcio (34,4%), diuréticos (46,5%), tratamiento con estatinas (66,1%), agentes antitrombóticos (58,7%) y aspirina (51,7%). Durante el estudio, los investigadores debían modificar los medicamentos antidiabéticos y cardiovasculares para lograr los objetivos de tratamiento estándar de atención local con respecto a la glucosa en sangre, los lípidos, la presión arterial, y tratar a los pacientes que se recuperan de un síndrome coronario agudo o accidente cerebrovascular según las pautas de tratamiento locales.

Para el análisis primario, se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox para probar la superioridad. El error de tipo I se controló a través de múltiples pruebas. TRULICITY® redujo significativamente el riesgo de la primera aparición del criterio de valoración principal compuesto de muerte CV, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal (Cociente de riesgo [CR]: 0,88; IC del 95%: 0,79 a 0,99). Ver Figura 6 y la Tabla 11.

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 cardiovasculares, y las muertes no cardiovasculares fueron comparables entre los grupos de tratamiento (4,4% en pacientes tratados con TRULICITY® y 5% en pacientes tratados con placebo). Hubo 536 muertes por todas las causas (10,8%) en el grupo de Dulaglutida en comparación con 592 muertes (12,0%) en el grupo de placebo.

Figura 6: Gráfico Kaplan-Meier del tiempo hasta la primera ocurrencia del desenlace compuesto: muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o derrame cerebral no mortal, en el estudio REWIND



Número de pacientes en riesgo

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

Tabla 11: Efecto del tratamiento para los MACE y los Componentes individuales del ensayo REWIND, mediana del tiempo de observación del ensayo de 5,4 años en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2^a

Tiempo hasta la primera aparición de:	TRULICITY® N=4949	Placebo N=4952	Hazard Ratio (95% CI) ^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 o 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 el tratamiento como factor. El error de tipo I se controló para los criterios de valoración primario y secundario.

c p = 0,026 para superioridad (bilateral).

d Número y porcentaje de pacientes con eventos.

e Los resultados de los componentes de MACE, accidente cerebrovascular fatal y no fatal y IM fatal y no fatal se enumeran descriptivamente con fines de apoyo. No debe inferirse significación estadística ya que estos IC no se ajustan por multiplicidad.

Trulicity – Vetter/Indy

SP-MML - Package Insert

SAIL TI: 2021-0005613, 2021-0006329, 2022-0006601, 2022-0006772 y 2022-0006946

Ensayo de control glucémico en pacientes pediátricos de 10 años y más con diabetes mellitus tipo 2

En este ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de brazos paralelos, de 26 semanas de duración, con una extensión abierta de 26 semanas adicionales, se aleatorizó a 154 pacientes pediátricos de 10 años de edad y más con diabetes mellitus tipo 2, que presentaban un control glucémico inadecuado a pesar de la dieta y el ejercicio, a TRULICITY® inyectado vía subcutánea una vez a la semana (0,75 mg y 1,5 mg) o placebo inyectado vía subcutánea una vez a la semana en combinación con o sin tratamiento con metformina y/o insulina basal (NCT02963766).

En general, en este ensayo, las características demográficas y de la enfermedad de base eran comparables entre los grupos de tratamiento. En el inicio, el 71 % de los pacientes eran mujeres, y la edad media era de 14,5 años (oscilando de 10 a 17 años). En general, el 55% eran de raza blanca, el 15% de raza negra o afroamericana, el 12% de raza asiática, el 10% nativos americanos o nativos de Alaska, el 5% pertenecían a otras razas y el 3% era de raza desconocida. Además, el 55% era hispano o latino, el 42% no eran ni hispanos ni latinos, y el 3% no tenía etnia conocida. En el inicio, la duración media de la diabetes mellitus tipo 2 fue de 2 años, la HbA1c media era de 8,1%, el peso medio era de 90,5 kg y el IMC medio era del 34,1 kg/ m2.

En este ensayo, TRULICITY® una vez a la semana (0,75 mg y 1,5 mg, agrupado) (con o sin metformina y/o insulina basal) fue superior al placebo ($p < 0,001$) en el cambio desde el valor inicial en la Semana 26 en la HbA1c en los pacientes pediátricos de 10 años y más con diabetes mellitus tipo 2 (consultar la Tabla 12).

Tabla 12: Resultados glucémicos en la Semana 26 en pacientes pediátricos de 10 años y más con diabetes mellitus tipo 2 con control glucémico inadecuado a pesar de la dieta y el ejercicio (con o sin metformina y/o insulina basal)

	Placebo	TRULICITY 0,75 mg una vez a la semana	TRULICITY 1,5 mg una vez a la semana	TRULICITY una vez a la semana Agrupado ^a
Población con intención de tratar (N)	51	51	52	103
HbA1c (%) (Media) ^c				
Basal	8,1	7,9	8,2	8,0
Cambio desde el basal en la Semana 26b	0,6	-0,6	-0,9	-0,8
Diferencia con el placebo (IC del 95%) ^b	-	-1,2 (-1,8, -0,6)	-1,5 (-2,1, -0,9)	-1,4 (-1,9, -0,8)
Porcentaje de pacientes con HbA1c <7,0% en la Semana 26 ^d	14%	55%	48%	52%
Glucosa en sangre en ayunas (mg/dl) (Media) ^c				
Basal	159	149	163	156
Cambio desde el basal en la Semana 26b	17,1	-12,8	-24,9	-18,9
Diferencia con el placebo (IC del 95%) ^b	-	-29,9 (-50,7, -9,1)	-42,0 (-63,0, -20,9)	-35,9 (-54,2, -17,6)

Abreviaturas: HbA1c = hemoglobina A1c.

^aResultados combinados para TRULICITY 0,75 mg y 1,5 mg. La comparación de las dos dosis juntas e individualmente con el placebo se estableció previamente con el error general de tipo 1 controlado.

^bEl cambio desde el valor inicial y la diferencia con el placebo se analizaron mediante el análisis de covarianza con efectos para el tratamiento, el valor inicial como covariable y los factores de estratificación que fueron HbA1c en la selección (<8% vs. >= 8%), uso de insulina en el inicio (si/no), uso de metformina en el inicio (si/no).

Trulicity – Vetter/Indy

SP-MML - Package Insert

SAIL TI: 2021-0005613, 2021-0006329, 2022-0006601, 2022-0006772 y 2022-0006946

^cPara la HbA1c y la glucosa en sangre en ayunas, se realizó una imputación múltiple de los datos faltantes guiada por el método de lavado. En la semana 26, faltaba la eficacia primaria (HbA1c) para el 8%, 6% y 10% de los pacientes que recibieron placebo, TRULICITY 0,75 mg y TRULICITY 1,5 mg respectivamente.

^dPara el porcentaje de pacientes con HbA1c <7%, se imputaron los datos faltantes como si no se hubiera alcanzado el objetivo.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología para pacientes adultos

- La dosis inicial recomendada de TRULICITY[®] es de 0,75 mg inyectados por vía subcutánea una vez a la semana.
- Aumentar la dosis a 1,5 mg una vez a la semana para un control glucémico adicional.
- Si se necesita un control glucémico adicional, aumente la dosis en incrementos de 1,5 mg después de al menos 4 semanas con la dosis actual.
- La dosis máxima recomendada es de 4,5 mg inyectados por vía subcutánea una vez a la semana.

Posología para pacientes pediátricos

- La dosis inicial recomendada de TRULICITY[®] es de 0,75 mg inyectados por vía subcutánea una vez a la semana.
- Si se necesita un control glucémico adicional, aumentar la dosis a la dosis máxima recomendada de 1,5 mg una vez a la semana después de al menos 4 semanas con la dosis de 0,75 mg.

Forma de administración

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

TRULICITY[®] está diseñado para ser inyectado subcutáneamente en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo.

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

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

Uso concomitante con un secretagogo de insulina (por ejemplo, sulfonilurea) o con insulina

Al iniciar TRULICITY[®] considere la posibilidad de reducir las dosis de secretagogos de insulina administrados concomitantemente (por ejemplo, sulfonilurea) o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

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

Instrucciones de uso

Antes de iniciar con TRULICITY[®], los pacientes deben ser capacitados por su profesional de la salud sobre la técnica de inyección adecuada. La capacitación reduce el riesgo de errores de administración, como un lugar de inyección inadecuado, pinchazos de agujas y una dosificación incompleta. Consulte el manual de usuario adjunto para obtener instrucciones de administración completas con ilustraciones.

Trulicity – Vetter/Indy

SP-MML - Package Insert

SAIL TI: 2021-0005613, 2021-0006329, 2022-0006601, 2022-0006772 y 2022-0006946

Cuando use TRULICITY® con insulina, indique a los pacientes que se administren como inyecciones separadas y que nunca mezclen los productos. Es aceptable inyectar TRULICITY® e insulina en la misma región del cuerpo, pero las inyecciones no deben estar adyacentes entre sí.

Cuando se inyecte en la misma región del cuerpo, aconseje a los pacientes que utilicen un lugar de inyección diferente cada semana. TRULICITY® no debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular.

La solución de TRULICITY® debe inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad

TRULICITY® está contraindicado en pacientes con una reacción previa de hipersensibilidad grave al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección *Fórmula Cualitativa-Cuantitativa*. Se han informado reacciones de hipersensibilidad graves, incluidas reacciones anafilácticas y angioedema, con TRULICITY® (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

Carcinoma medular de tiroides

Contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de cáncer medular tiroideo o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Riesgo de tumores de células C tiroideas

La dulaglutida ocasiona en ratas macho y hembra un incremento en la incidencia de tumores de células C tiroideas (combinación de adenomas y carcinomas) relacionado con la dosis y dependiente de la duración del tratamiento después de la exposición a lo largo de la vida (ver sección *Toxicología No Clínica*).

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

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

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

Aconsejar a los pacientes sobre el riesgo potencial para el CMT con el uso de TRULICITY® e informarles de los síntomas de los tumores tiroideos (por ejemplo, una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera persistente). El valor del monitoreo de rutina de la calcitonina sérica y el ultrasonido de tiroides es incierto para la detección temprana de CMT en pacientes tratados con TRULICITY®. Este monitoreo puede incrementar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba de calcitonina sérica y una alta incidencia de las enfermedades tiroideas de base. Valores de calcitonina sérica significativamente elevados pueden indicar CMT y los pacientes con CMT generalmente tienen valores de calcitonina >50 ng/L. Si la calcitonina sérica es medida y se encuentra elevada, el paciente debe ser evaluado más a fondo. Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o imágenes del cuello también deben ser evaluados más a fondo.

Trulicity – Vetter/Indy

SP-MML - Package Insert

SAIL TI: 2021-0005613, 2021-0006329, 2022-0006601, 2022-0006772 y 2022-0006946

Pancreatitis

En un análisis combinado realizado a partir de los estudios de registro originales, se notificaron 12 (3,4 casos por 1000 pacientes-año) reacciones adversas relacionadas con pancreatitis en pacientes expuestos a TRULICITY® versus 3 comparadores de incretina (2,7 casos por 1000 pacientes-año). Un análisis de los eventos adjudicados reveló 5 casos de pancreatitis confirmada en pacientes expuestos a TRULICITY® (1,4 casos por 1000 pacientes-año) versus 1 caso comparadores sin incretina (0,88 casos por 1000 pacientes) (ver sección *Reacciones Adversas*).

Basándose en un análisis de eventos adjudicados en un ensayo clínico que evaluaba TRULICITY 1,5 mg, 3 mg o 4,5 mg una vez a la semana, se produjo pancreatitis 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 de iniciar TRULICITY®, observe atentamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de la pancreatitis, incluido un dolor abdominal intenso persistente, a veces irradiado a la espalda, que puede o no ir acompañado de vómitos. Si sospecha de pancreatitis, interrumpa inmediatamente TRULICITY® e iniciar el manejo adecuado. Si se confirma pancreatitis, no se debe reanudar el tratamiento con TRULICITY®. TRULICITY® no se ha evaluado en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Considere otras terapias antidiabéticas en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Hipoglucemia con uso concomitante de secretagogos de insulina o insulina

Los pacientes que reciben TRULICITY® en combinación con secretagogos de insulina (p.ej. sulfonilureas) o insulina pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia, incluso hipoglucemia grave..

El riesgo de hipoglucemia se puede disminuir mediante la reducción de la dosis de sulfonilurea (u otro secretagogo de insulina administrado concomitantemente) o de insulina. Se debe informar a los pacientes que utilizan estos medicamentos concomitantes acerca del riesgo de hipoglucemia y educarlos sobre los signos y síntomas de la hipoglucemia. (ver secciones *Posología y Modo de Administración y Reacciones Adversas*).

Reacciones de hipersensibilidad

Ha habido reportes post comercialización de reacciones de hipersensibilidad serias que incluyen reacciones anafilácticas y angioedema en pacientes tratados con TRULICITY® (ver *Reacciones Adversas*). Si ocurre una reacción de hipersensibilidad, interrumpa el tratamiento con TRULICITY®; trate de inmediato según el tratamiento estándar y controle hasta que desaparezcan los signos y síntomas. TRULICITY® está contraindicado en pacientes con una reacción de hipersensibilidad seria previa a dulaglutida o a cualquiera de los componentes de TRULICITY®. Se han notificado casos de anafilaxia y angioedema con otros agonistas del receptor de GLP-1. Tenga cuidado con los pacientes con antecedentes de angioedema o anafilaxia con otro agonista del receptor de GLP-1 porque se desconoce si dichos pacientes estarán predispuestos a la anafilaxia con TRULICITY®.

Lesión renal aguda

En pacientes tratados con agonistas del receptor de GLP-1, incluido TRULICITY®, ha habido reportes post comercialización de insuficiencia renal aguda y empeoramiento de la insuficiencia renal crónica, que a veces puede requerir hemodiálisis. Algunos de estos eventos se notificaron en pacientes sin enfermedad renal de base conocida. La mayoría de los eventos notificados ocurrieron en pacientes que habían experimentado náuseas, vómitos, diarrea o deshidratación. Debido a que estas reacciones pueden empeorar la función renal, tenga cuidado al iniciar o aumentar las dosis de TRULICITY® en pacientes con insuficiencia renal. Monitoree la función renal en pacientes con insuficiencia renal que notifiquen reacciones gastrointestinales adversas graves (ver sección *Uso en poblaciones específicas*).

Enfermedad gastrointestinal grave

El uso de TRULICITY® puede estar asociado con reacciones adversas gastrointestinales, a veces graves (ver sección *Reacciones Adversas*). TRULICITY® no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluida gastroparesia grave, por lo que no se recomienda en estos pacientes.

Trulicity – Vetter/Indy

SP-MML - Package Insert

SAIL TI: 2021-0005613, 2021-0006329, 2022-0006601, 2022-0006772 y 2022-0006946

Complicaciones de retinopatía diabética en pacientes con antecedentes de retinopatía diabética

En un ensayo de resultados cardiovasculares con una mediana de seguimiento de 5,4 años que incluyó a pacientes con diabetes tipo 2 con enfermedad cardiovascular confirmada o factores múltiples de riesgo cardiovascular, se produjeron complicaciones de la retinopatía diabética en pacientes tratados con TRULICITY® 1,5 mg (1,9%) y placebo (1,5%). Estos eventos se determinaron prospectivamente como un criterio de valoración compuesto secundario. La proporción de pacientes con complicaciones de retinopatía diabética fue mayor entre los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética al inicio 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 en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética.

Los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética deben ser monitoreados para detectar la progresión de la retinopatía diabética.

Enfermedad aguda de la vesícula

Se han informado eventos agudos de enfermedad de la vesícula como coledocistitis o colecistitis en ensayos con el agonista de los receptores GLP-1 y en ensayos poscomercialización. En ensayos sobre resultados cardiovasculares con una mediana de seguimiento de 5,5 años, la coledocistitis se produjo a un índice de 0,62/100 pacientes-año en los pacientes tratados con TRULICITY y en 0,56/100 pacientes-año en los pacientes tratados con placebo después de ajustar para colecistectomía previa. Los eventos serios de colecistitis aguda fueron informados en 0,5% y 0,3% de los pacientes que recibían TRULICITY y placebo, respectivamente. Si se sospecha coledocistitis, se deben indicar estudios de la vesícula y seguimiento médico adecuado.

USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS

Embarazo

Resumen de riesgo

Los datos limitados sobre TRULICITY® en mujeres embarazadas no son suficientes para determinar un riesgo asociado al fármaco de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo. Existen consideraciones clínicas con respecto a los riesgos de la diabetes mal controlada durante el embarazo (ver sección *Consideraciones clínicas*). Según los estudios de reproducción en animales, puede haber riesgos para el feto por la exposición a Dulaglutida durante el embarazo. TRULICITY® debe usarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

En ratas preñadas que recibieron Dulaglutida durante la organogénesis, se produjeron muertes embrionarias tempranas, reducciones del crecimiento y anomalías fetales en exposiciones sistémicas de al menos 6 veces la exposición humana a la dosis máxima recomendada (MRHD por sus siglas en inglés) de 4,5 mg/semana. En conejas preñadas que recibieron dulaglutida durante la organogénesis, se produjeron anomalías fetales graves con una exposición humana 5 veces superior a la MRHD. Los efectos adversos embrionarios/fetales en animales se produjeron en asociación con la disminución del peso materno y el consumo de alimentos atribuidos a la farmacología de la Dulaglutida (ver sección *Datos en Animales*).

El riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes es de 6 a 10% en mujeres con diabetes pregestacional con una HbA1c > 7% y se ha informado que es tan alto como 20-25% en mujeres con una HbA1c > 10%. Se desconoce el riesgo de fondo estimado de aborto espontáneo para la población indicada. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es de 2 a 4% y de 15 a 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embrionario/fetal asociado a la enfermedad

La diabetes mal controlada durante el embarazo aumenta el riesgo materno de cetoacidosis diabética, preeclampsia, abortos espontáneos, parto prematuro y complicaciones del parto. La diabetes mal controlada

Trulicity – Vetter/Indy

SP-MML - Package Insert

SAIL TI: 2021-0005613, 2021-0006329, 2022-0006601, 2022-0006772 y 2022-0006946

aumenta el riesgo fetal de defectos graves de nacimiento, muerte fetal y morbilidad relacionada con la macrosomía.

Datos de animales

Las ratas preñadas que recibieron dosis subcutáneas de 0,49; 1,63 o 4,89 mg/kg de Dulaglutida cada 3 días durante la organogénesis tuvieron exposiciones equivalentes a 2, 6 y 18 veces superiores a la exposición humana a la dosis máxima recomendada (MRHD) de 4,5 mg/semana respectivamente, basado en el área plasmática bajo la comparación de la curva de tiempo-concentración (AUC). Se observaron pesos fetales reducidos asociados a una menor ingesta materna de alimentos y una disminución del aumento de peso atribuido a la farmacología de Dulaglutida a $\geq 1,63$ mg/kg. También se observaron osificaciones esqueléticas irregulares y aumentos en la pérdida postimplantación a 4,89 mg/kg.

En conejas preñadas que recibieron dosis subcutáneas de 0,04, 0,12 o 0,41 mg/kg de Dulaglutida cada 3 días durante la organogénesis, las exposiciones sistémicas fueron de 0,5, 2 y 5 veces la MRHD, según la comparación del AUC plasmático. Se observaron malformaciones viscerales fetales de agenesia lobulillar pulmonar y malformaciones esqueléticas de las vértebras y/o costillas junto con una disminución de la ingesta de alimentos de la madre y una disminución de la ganancia de peso atribuida a la farmacología de Dulaglutida a 0,41 mg/kg.

En un estudio prenatal-postnatal en ratas maternas F0 que recibieron dosis subcutáneas de 0,2; 0,49 o 1,63 mg/kg cada tercer día desde la implantación hasta la lactancia, las exposiciones sistémicas en ratas preñadas fueron 1, 2 y 7 veces la exposición humana en la MRHD, basada en la comparación del AUC plasmático. Las crías F1 de ratas maternas F0 que recibieron 1,63 mg/kg de Dulaglutida tuvieron un peso corporal medio estadísticamente significativamente menor desde el nacimiento hasta el día 63 postnatal para los machos y el día 84 postnatal para las hembras. La descendencia F1 de ratas maternas F0 que recibieron 1,63 mg/kg de Dulaglutida presentaron una disminución de la fuerza de agarre de las patas delanteras y traseras y los machos tuvieron una separación balano-prepucial retardada. Las hembras habían disminuido la respuesta de sobresalto. Estos hallazgos físicos pueden relacionarse con la disminución del tamaño de la descendencia en relación con los controles, ya que aparecieron en las primeras evaluaciones posnatales, pero no se observaron en una evaluación posterior. La descendencia hembra F1 de las ratas maternas F0 que recibieron 1,63 mg/kg de Dulaglutida tuvo un tiempo medio de escape más prolongado y un número medio mayor de errores en relación con el control concurrente durante 1 de 2 ensayos en la parte de evaluación de la memoria del laberinto de agua de Biel. Estos hallazgos se produjeron junto con una disminución de la ingesta alimentaria materna F0 y una disminución del aumento de peso atribuida a la actividad farmacológica a 1,63 mg/kg. Se desconoce la relevancia humana de estos déficits de memoria en las ratas hembra F1.

Lactancia

Resumen de Riesgo

No hay datos sobre la presencia de Dulaglutida en la leche materna, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. No se determinó la presencia de Dulaglutida en la leche de animales lactantes tratados. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de TRULICITY® de la madre y cualquier efecto adverso potencial en el lactante amamantado por TRULICITY® o por la afección materna subyacente.

Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y la efectividad de TRULICITY como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes pediátricos de 10 años de edad y más con diabetes mellitus tipo 2. El uso de TRULICITY para esta indicación se encuentra respaldado por un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de brazos paralelos, controlado con placebo de 26 semanas en 154 pacientes pediátricos de 10 años de edad y más con diabetes mellitus tipo 2 (Ver sección *Estudios Clínicos*).

Los pacientes pediátricos tratados con TRULICITY informaron una mayor incidencia de reacciones relacionadas con el sitio de inyección en comparación con los adultos tratados con TRULICITY (Ver sección *Reacciones adversas*).

Trulicity – Vetter/Indy

SP-MML - Package Insert

SAIL TI: 2021-0005613, 2021-0006329, 2022-0006601, 2022-0006772 y 2022-0006946

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de TRULICITY en pacientes pediátricos de menos de 10 años de edad.

Uso geriátrico

En los ensayos de control glucémico en adultos (Ver sección *Estudios Clínicos*), 620 (19%) pacientes tratados con TRULICITY tenían 65 años o más y 65 (2%) 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 (Ensayo de resultados cardiovasculares en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular o múltiples factores de riesgo cardiovascular) (Ver sección *Estudios Clínicos*), un total de 2619 (53%) pacientes tenían 65 años de edad o más, y 484 (10%) pacientes tenían 75 años de edad o más al inicio del estudio.

No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad de TRULICITY entre los pacientes de 65 años de edad y más, y en los pacientes adultos más jóvenes.

Insuficiencia hepática

En un estudio de farmacología clínica en pacientes con distintos grados de insuficiencia hepática, no se observaron cambios clínicamente relevantes en la FC de la dulaglutida (ver sección *Farmacología Clínica*). Sin embargo, existe experiencia clínica limitada en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave; por lo tanto, TRULICITY se debe utilizar con precaución en estas poblaciones de pacientes.

Insuficiencia renal

Se han llevado a cabo estudios con TRULICITY en pacientes con distintos grados de función renal, incluido un ensayo clínico 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 (Ver sección *Estudios Clínicos*)

En un estudio de farmacología clínica realizado en pacientes con insuficiencia renal, incluida la enfermedad renal en etapa terminal (ERT), no se observaron cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética (FC) de la dulaglutida. En el ensayo de 52 semanas realizado en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia 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 (ver sección *Farmacología Clínica*).

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal incluida la enfermedad renal en etapa terminal (ERT). Vigile la función renal de los pacientes con insuficiencia renal que informen reacciones gastrointestinales adversas graves. TRULICITY debe utilizarse con precaución en pacientes con ERT (Ver secciones *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso, Farmacología Clínica*).

Gastroparesia

Dulaglutida 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 gastroparesia.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos orales

TRULICITY® retrasa el vaciado gástrico y por lo tanto puede reducir la velocidad de absorción de medicamentos administrados de forma concomitante por vía oral. El retraso en el vaciamiento gástrico depende de la dosis, pero se atenúa con el aumento escalonado recomendado de la dosis a dosis mayores de TRULICITY (Ver sección *Posología*).

Trulicity – Vetter/Indy

SP-MML - Package Insert

SAIL TI: 2021-0005613, 2021-0006329, 2022-0006601, 2022-0006772 y 2022-0006946

El retraso es mayor después de la primera dosis y disminuye con las dosis posteriores. En estudios de farmacología clínica, TRULICITY 1,5 mg no afectó la absorción de los medicamentos administrados por vía oral en un grado clínicamente relevante (ver sección *Farmacología Clínica*). Existe una experiencia limitada con el uso de medicamentos concomitantes en los ensayos 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.

Uso concomitante con un secretagogo de insulina (por ejemplo, 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 (ver sección *Reacciones Adversas y Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*)

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones graves se describen a continuación o en otra parte de la información para prescribir:

- Riesgo de tumores de células C de tiroides (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*)
- Pancreatitis (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*)
- Hipoglucemia con el uso concomitante de secretagogos de insulina o insulina (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*)
- Reacciones de hipersensibilidad (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*)
- Lesión renal aguda (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*)
- Enfermedad gastrointestinal grave (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*)
- Complicaciones de la retinopatía diabética en pacientes con antecedentes de retinopatía diabética (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*)
- Enfermedad aguda de la vesícula (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*)

Experiencia en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Reacciones adversas en ensayos clínicos en adultos con diabetes mellitus tipo 2

Conjunto de ensayos controlados con placebo en adultos para dosis de TRULICITY 0,75 mg y 1,5 mg

Los datos de la Tabla 13 se derivan de un conjunto de ensayos controlados con placebo e incluyen 1670 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 expuestos a TRULICITY con una duración media de exposición de 23,8 semanas (Ver sección *Estudios Clínicos*). La edad media de los pacientes fue de 56 años, el 1% tenía 75 años o más y el 53% eran varones. La población estaba conformada por un 69% de personas de raza blanca, el 7% negra o afroamericana, el 13% asiática y el 30% de etnia hispana o latina. En el inicio del estudio, la población tenía diabetes desde hacía un promedio de 8 años, una HbA1c media del 8,0% y un 2,5% de la población informó retinopatía. La función renal estimada al inicio del estudio era normal o ligeramente a (TFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m²) en el 96%.

La Tabla 13 muestra las reacciones adversas, excluida la hipoglucemia, que se producen en $\geq 5\%$ de los pacientes adultos tratados con TRULICITY y con mayor frecuencia que el placebo en un conjunto de ensayos controlados con placebo.

Tabla 13: Reacciones adversas en el conjunto de ensayos controlados con placebo que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con TRULICITY

Reacción Adversa	Placebo (N=568) %	TRULICITY® 0.75 mg (N=836) %	TRULICITY® 1.5 mg (N=834) %
Nauseas	5,3	12,4	21,1
Diarrea ^a	6,7	8,9	12,6
Vomito ^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, evacuaciones intestinales frecuentes.

^b Incluye arcadas, vómitos, proyectil de vómitos.

^c Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal.

^d Incluye fatiga, astenia, malestar.

Nota: Los porcentajes reflejan el número de pacientes que informaron al menos una aparición de la reacción adversa emergente del tratamiento.

Reacciones adversas gastrointestinales

En el grupo de ensayos controlados con placebo, las reacciones adversas gastrointestinales ocurrieron con más frecuencia entre los pacientes que recibieron TRULICITY® que con placebo (placebo 21,3%, 0,75 mg 31,6%, 1,5 mg 41,0%). Un mayor porcentaje de pacientes que reciben TRULICITY® 0,75 mg (1,3%) y TRULICITY® 1,5 mg (3,5%) interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas gastrointestinales que los pacientes que recibieron placebo (0,2%). Los investigadores calificaron la gravedad de las reacciones adversas gastrointestinales que se produjeron en TRULICITY® 0,75 mg y 1,5 mg como "leve" en el 58% y 48% de los casos, respectivamente, "moderado" en el 35% y 42% de los casos, respectivamente, o "grave" en el 7% y 11% de los casos, respectivamente.

Además de las reacciones en la Tabla 13, las siguientes reacciones adversas se notificaron con más frecuencia en los pacientes tratados con TRULICITY® que en los que recibieron placebo (frecuencias enumeradas, respectivamente, como: 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%).

Otras Reacciones Adversas en adultos

Hipoglucemia

La tabla 14 resume la incidencia de hipoglucemia en los estudios clínicos controlados con placebo en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2: episodios con un nivel de glucosa < 54 mg/dl con o sin síntomas e hipoglucemia grave, definida como un episodio que requiere la ayuda de otra persona para administrar activamente carbohidratos, glucagón u otras acciones de reanimación.

Tabla 14: Incidencia (%) de hipoglucemia en pacientes adultos con diabetes tipo 2 en ensayos controlados con placebo

	Placebo	TRULICITY® 0,75 mg	TRULICITY® 1,5 mg
Complemento a la Metformina			
(26 semanas)	N=177	N=302	N=304

Hipoglucemia con nivel de glucosa <54 mg/dL	0	0,3	0,7
Hipoglucemia severa	0	0	0
Complemento a la Metformina + Pioglitazone			
(26 semanas)	N=141	N=280	N=279
Hipoglucemia con nivel de glucosa <54 mg/dL	1,4	2,1	0
Hipoglucemia severa	0	0	0
Complemento a la Glimpirida			
(24 semanas)	N=60	-	N=239
Hipoglucemia con nivel de glucosa <54 mg/dL	0	-	3,3
Hipoglucemia severa	0	-	0
En combinación con Insulina Glargina ± Metformina			
(28 semanas)	N=150	-	N=150
Hipoglucemia con nivel de glucosa <54 mg/dL	9,3	-	14,7
Hipoglucemia severa	0	-	0,7
Complemento a SGLT2i ± Metformina			
(24 semanas)	N=140	N=141	N=142
Hipoglucemia con nivel de glucosa <54 mg/dL	0,7	0,7	0,7
Hipoglucemia severa	0	0,7	0

La hipoglucemia fue más frecuente cuando se usó TRULICITY® en combinación con una sulfonilurea o insulina que cuando se usó con no secretagogos (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*). En un ensayo clínico de 78 semanas, se produjo hipoglucemia (nivel de glucosa <54 mg/dl) en el 20% y el 21% de los pacientes cuando se coadministró TRULICITY® 0,75 mg y 1,5 mg respectivamente, con una sulfonilurea. Se produjo hipoglucemia grave en 0% y 0,7% de los pacientes con TRULICITY® 0,75 mg y 1,5 mg respectivamente, con una sulfonilurea. En un ensayo clínico de 52 semanas, se produjo hipoglucemia (nivel de glucosa <54 mg/dL) en el 77% y el 69% de los pacientes cuando se coadministró TRULICITY® 0,75 mg y 1,5 mg respectivamente, con insulina prandial. Se produjo hipoglucemia grave en el 2,7% y el 3,4% de los pacientes cuando se coadministró TRULICITY® 0,75 mg y 1,5 mg respectivamente, con insulina prandial. Consulte la Tabla 14 para conocer la incidencia de hipoglucemia en pacientes tratados en combinación con insulina glargina basal.

En el ensayo clínico con pacientes adultos que recibieron 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) durante 36 semanas fueron del 1,1%, 0,3% y 1,1%, respectivamente, y las incidencias de hipoglucemia grave fueron del 0,2%, 0% y 0,2%, respectivamente.

Colelitiasis y colecistitis

En un ensayo de resultados cardiovasculares en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular (CV) confirmada o múltiples factores de riesgo cardiovascular con una mediana de seguimiento de 5,4 años (ver sección *Estudios Clínicos*), la colestiasis se produjo a una tasa de 0,62/100 pacientes-año en pacientes tratados con TRULICITY y de 0,56/100 pacientes-año en pacientes tratados con placebo, después de realizar el ajuste por colecistectomía previa. Se informaron eventos serios de colecistitis aguda en el 0,5% y el 0,3% de los pacientes tratados con TRULICITY y placebo, respectivamente.

Trulicity – Vetter/Indy

SP-MML - Package Insert

SAIL TI: 2021-0005613, 2021-0006329, 2022-0006601, 2022-0006772 y 2022-0006946

Aumento de la frecuencia cardiaca y reacciones adversas relacionadas con la taquicardia

Se observaron pequeños aumentos medios en la frecuencia cardiaca con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg de 2 a 4 latidos por minuto (lpm). Las reacciones adversas de taquicardia sinusal se notificaron con mayor frecuencia en pacientes expuestos a TRULICITY®. Se informó taquicardia sinusal en el 3,0%, 2,8% y 5,6% en los pacientes tratados con placebo, TRULICITY® 0,75 mg y TRULICITY® 1,5 mg respectivamente. Se informó persistencia de taquicardia sinusal (notificada en más de 2 visitas) 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 notificaron episodios de taquicardia sinusal, asociados con un aumento concomitante de la frecuencia cardíaca ≥ 15 latidos por minuto desde el valor inicial, en el 0,7%, el 1,3% y el 2,2% de los pacientes tratados con placebo, TRULICITY® 0,75 mg y TRULICITY® 1,5 mg, respectivamente.

Hipersensibilidad

Se produjeron reacciones adversas de hipersensibilidad sistémica, a veces graves (por ejemplo, urticaria grave, erupción sistémica, edema facial, hinchazón de labios), en el 0,5% de los pacientes adultos tratados con TRULICITY en estudios clínicos.

Reacciones en el lugar de la inyección

En los estudios controlados con placebo en adultos, se notificaron reacciones en el lugar de la inyección (p. Ej., erupción en el lugar de la inyección, eritema) en el 0,5% de los pacientes tratados con TRULICITY® y en el 0,0% de los pacientes tratados con placebo.

Bloqueo AV de grado uno/prolongación del intervalo PR

Se observó un aumento medio desde el valor inicial en el intervalo PR de 2-3 milisegundos en los pacientes adultos tratados con TRULICITY® en contraste con una disminución media de 0,9 milisegundos en los pacientes tratados con placebo. La reacción adversa de bloqueo AV de primer grado ocurrió con más 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® tuvieron aumentos medios desde el inicio en la lipasa y/o amilasa pancreática del 14% al 20%, mientras que los pacientes tratados con placebo tuvieron aumentos medios de hasta el 3%.

Reacciones adversas en el ensayo clínico con pacientes pediátricos de 10 años y más con diabetes mellitus tipo 2

Se administró TRULICITY a 150 pacientes pediátricos de 10 años de edad y más con diabetes mellitus tipo 2 durante una media de 41,3 semanas (Ver sección *Estudios Clínicos*). La edad media era de 14,5 años y el 71% de los pacientes eran mujeres. En general, el 55% eran de raza blanca, el 15% de raza negra o afroamericana, el 12% de raza asiática, el 10% eran nativos americanos o nativos de Alaska, el 5% pertenecían a otras razas y el 3% era de raza desconocida. Además, el 55% era hispano o latino, el 42% no eran ni hispanos ni latinos, y el 3% no tenía etnia conocida. En el inicio, la duración media de la diabetes mellitus tipo 2 fue de 2 años, la HbA1c media era de 8,1%, el peso medio era de 90,5 kg y el IMC medio era del 34,1 kg/m².

El perfil de seguridad en los pacientes pediátricos tratados con TRULICITY 0,75 mg y 1,5 mg inyectados por vía subcutánea una vez a la semana fue consistente con el descrito anteriormente para pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2, excepto por las reacciones en el sitio de la inyección. En los pacientes pediátricos, la incidencia de reacciones en el sitio de la inyección fue del 3,9% (2 pacientes) en el grupo que recibía TRULICITY 0,75 mg, 3,8% (2 pacientes) en el grupo que recibía TRULICITY 1,5 mg, y 2,0% (1 paciente) en el grupo que recibía placebo.

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 son informados voluntariamente por una población de tamaño incierto, en general no es posible estimar con certeza su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

- Gastrointestinal: íleo.
- Hepatobiliar: colecistitis, colelitiasis que requiere colecistectomía, colestasis, elevación de las enzimas hepáticas, hepatitis.
- Hipersensibilidad: reacciones anafilácticas, angioedema.
- Renales: insuficiencia renal aguda o empeoramiento de la insuficiencia renal crónica, que a veces requiere hemodiálisis.

En Perú: *Los profesionales de salud deben reportar cualquier sospecha de reacciones adversas a través del área de farmacovigilancia de TECNOFARMA S.A. al teléfono 700-3000 o vía email: fvigilancia@tecnofarma.com.pe*

DATOS FARMACÉUTICOS:

Lista de excipientes

Ácido cítrico anhidro

Manitol

Polisorbato 80

Citrato trisódico di-hidrato

Agua para inyección

INCOMPATIBILIDADES

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

SOBREDOSIS

Las reacciones asociadas con sobredosis fueron principalmente gastrointestinales leves o moderados (por ejemplo, náuseas, vómitos) e hipoglucemia no grave. En caso de sobredosis, se debe iniciar el tratamiento sintomático adecuado (incluida la monitorización frecuente de la glucosa plasmática) en función de los síntomas y signos clínicos del paciente.

En Argentina: *Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4658-7777/4654-6648

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones

En Paraguay: *En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al servicio de toxicología del Hospital de Trauma Prof. Dr. Manuel Giagni. Teléfonos: 220-418 o el 204-800 (int. 011).*

En Uruguay: *Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con el Centro de Toxicología, tel. 1722.*

INFORMACIÓN PARA ASESORAR AL PACIENTE

Indicar a los pacientes que lean la **Información para el Paciente** adjunta al final de este inserto.

- Informe a los pacientes que TRULICITY® causa tumores benignos y malignos de células C tiroideas en ratas y que no se ha determinado la relevancia humana de este hallazgo. Aconsejar a los pacientes que

Trulicity – Vetter/Indy

SP-MML - Package Insert

SAIL TI: 2021-0005613, 2021-0006329, 2022-0006601, 2022-0006772 y 2022-0006946

informen a su médico sobre los síntomas de los tumores de tiroides (por ejemplo, un bulto en el cuello, ronquera persistente, disfagia o disnea) (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

- Informe a los pacientes que el dolor abdominal intenso y persistente, que puede irradiarse a la espalda y que puede (o no) ir acompañado de vómitos, es el síntoma característico de la pancreatitis aguda. Indique a los pacientes que suspendan TRULICITY® de inmediato y que se comuniquen con su médico si se presenta un dolor abdominal intenso y persistente (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

- Informe a los pacientes que el riesgo de hipoglucemia puede aumentar cuando se utiliza TRULICITY® en combinación con un 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 (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

- Avise a los pacientes del riesgo potencial de deshidratación debido a las reacciones adversas gastrointestinales y tome precauciones para evitar el agotamiento de líquidos. Informe a los pacientes tratados con TRULICITY® sobre el 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 si ocurre insuficiencia renal (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

- Informe a los pacientes que se han informado reacciones de hipersensibilidad graves con el uso de TRULICITY®. Informe a los pacientes sobre los síntomas de las reacciones de hipersensibilidad e indíqueles que dejen de aplicar TRULICITY® y busquen asesoramiento médico de inmediato si se presentan tales síntomas (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

- Informe a los pacientes para que se comuniquen con su médico si experimentan cambios en la visión durante el tratamiento con TRULICITY® (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

- Informe a los pacientes sobre los posibles riesgos de coleditiasis o colecistitis. Indicar al paciente que debe comunicarse con su médico si sospecha que presenta coleditiasis o colecistitis para recibir el seguimiento médico adecuado (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

- Aconseje a las mujeres que informen a su proveedor de atención médica si están embarazadas o tienen la intención de quedar embarazadas (ver sección *Uso en Poblaciones Específicas*).

- Informe 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 (ver sección *Posología y modo de Administración*).

- Informe a los pacientes tratados con TRULICITY® sobre el riesgo potencial de efectos secundarios gastrointestinales (ver sección *Reacciones Adversas*).

CONSERVACIÓN

Precauciones especiales de almacenamiento

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

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

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

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

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

PRESENTACIONES

Cajas conteniendo 1, 2 o 4 inyectores (dispositivos) prellenados descartables de 0,5 mL conteniendo una jeringa prellenada de vidrio tipo I incoloro con 0,75 mg o 1,5 mg.

Puede que solamente estén comercializadas algunas presentaciones.

Trulicity – Vetter/Indy

SP-MML - Package Insert

SAIL TI: 2021-0005613, 2021-0006329, 2022-0006601, 2022-0006772 y 2022-0006946

Fabricado por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG. 88212 Ravensburg – Alemania.

Ensamblado y Acondicionado por: Eli Lilly and Company - Indianápolis, Indiana 46285 - EUA.

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

Argentina: Venta bajo receta. Industria Estadounidense. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Titular: Monte Verde S.A. Certificado N° 58508. Importado y comercializado en Argentina por: Monte Verde S.A., Ruta Nacional N° 40 s/n esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Prov. de San Juan, Argentina. Directora Técnica: Marina Manzur, Farmacéutica. Fecha de última revisión ANMAT: 27/ABR/2022.

Perú: PRODUCTO BIOTECNOLÓGICO. Venta con receta médica. Importado por TECNOFARMA S.A. Para mayor información científica sobre el producto, comunicarse con TECNOFARMA S.A. al teléfono 700-3000 o vía e-mail: info@tecnofarma.com.pe. Fecha de revisión de la ficha: 23/06/2023.

Naturaleza del envase: Jeringa de vidrio (Tipo I)