

FT110924Mark

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trulicity 0,75 mg solución inyectable en pluma precargada
Trulicity 1,5 mg solución inyectable en pluma precargada
Trulicity 3 mg solución inyectable en pluma precargada
Trulicity 4,5 mg solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Trulicity 0,75 mg solución inyectable en pluma precargada

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

Trulicity 1,5 mg solución inyectable en pluma precargada

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

Trulicity 3 mg solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 3 mg de dulaglutida* en 0,5 ml de solución.

Trulicity 4,5 mg solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 4,5 mg de dulaglutida* en 0,5 ml de solución.

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución incolora, transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Diabetes Mellitus tipo 2

Trulicity está indicado para el tratamiento de pacientes a partir de 10 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 no suficientemente controlada asociado a dieta y ejercicio

- en monoterapia cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicaciones

- añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

Para consultar los resultados de los ensayos respecto a las combinaciones, los efectos sobre el control glucémico y los acontecimientos cardiovasculares, así como las poblaciones estudiadas, ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Monoterapia

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

En combinación

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

Si fuese necesario,

- la dosis de 1,5 mg se puede aumentar a 3 mg una vez a la semana, después de al menos 4 semanas.
 - la dosis de 3 mg se puede aumentar a 4,5 mg una vez a la semana, después de al menos 4 semanas.
- La dosis máxima es de 4,5 mg una vez a la semana.

Pacientes pediátricos

La dosis inicial para pacientes pediátricos a partir de 10 años de edad es de 0,75 mg una vez a la semana.

Si fuese necesario, la dosis se puede aumentar a 1,5 mg una vez a la semana, después de al menos 4 semanas. La dosis máxima es de 1,5 mg una vez a la semana.

Tratamiento en combinación

Cuando Trulicity se añade a un tratamiento previo con metformina y/o pioglitazona, se puede mantener la dosis actual de metformina y/o pioglitazona. Cuando Trulicity se añade a un tratamiento previo con metformina y/o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2, por sus siglas en inglés), se puede mantener la dosis actual de metformina y/o iSGLT2. Cuando se añade a un tratamiento previo con sulfonilurea o insulina, se puede considerar dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver secciones 4.4 y 4.8).

El uso de Trulicity no requiere un autocontrol de los niveles de glucosa en sangre. Es necesario realizar autocontroles de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea o insulina, en particular cuando se inicia el tratamiento con Trulicity y se reduce la insulina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis de insulina.

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, esta se debe administrar tan pronto como sea posible si quedan al menos 3 días (72 horas) hasta la próxima dosis programada. Si quedan menos de 3 días (72 horas) para la próxima dosis programada, se debe omitir la dosis olvidada y la siguiente dosis se debe administrar de forma

habitual en el día programado. En ambos casos, los pacientes pueden continuar después con su dosis semanal programada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) < 90 a ≥ 15 ml/min/1,73 m²).

La experiencia en pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (< 15 ml/min/1,73 m²) es muy limitada, por ello Trulicity no puede ser recomendado en esta población (ver secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dulaglutida en niños menores de 10 años de edad y no se dispone de datos (ver secciones 5.1 y 5.2).

Forma de administración

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

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

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Diabetes mellitus tipo 1 o cetoacidosis diabética

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

Se ha notificado cetoacidosis diabética en pacientes insulino dependientes después de una interrupción rápida o reducción de la dosis de insulina (ver sección 4.2).

Enfermedad gastrointestinal grave

Dulaglutida no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluyendo gastroparesia grave y, por tanto, no se recomienda en estos pacientes. Se han notificado acontecimientos relacionados con la alteración del vaciado gástrico, incluyendo gastroparesia grave. Se debe vigilar y considerar la modificación o interrupción de la dosis en pacientes que desarrollen síntomas gastrointestinales graves durante el tratamiento.

Aspiración en asociación con anestesia general o sedación profunda

Se han notificado casos de aspiración pulmonar en pacientes que recibieron agonistas de receptores GLP-1 sometidos a anestesia general o sedación profunda. Por consiguiente, debe considerarse el aumento del riesgo de contenido gástrico residual debido al retraso en el vaciado gástrico (ver sección 4.8) antes de realizar los procedimientos con anestesia general o sedación profunda.

Deshidratación

En pacientes tratados con dulaglutida, especialmente al inicio del tratamiento, se han dado casos de deshidratación llevando a veces a insuficiencia renal aguda o empeoramiento de la insuficiencia renal. Muchas de las reacciones adversas renales comunicadas ocurrieron en pacientes que habían experimentado náuseas, vómitos, diarrea o deshidratación. Se debe informar a los pacientes tratados con dulaglutida sobre el riesgo potencial de deshidratación, particularmente relacionada con las reacciones adversas gastrointestinales, y tomar precauciones para evitar la depleción de líquidos.

Pancreatitis aguda

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se ha asociado con riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. En ensayos clínicos, se ha notificado pancreatitis aguda en asociación con dulaglutida (ver sección 4.8).

Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con dulaglutida. Si se confirma pancreatitis, no se debe reanudar el tratamiento con dulaglutida. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda (ver sección 4.8).

Hipoglucemia

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

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Dulaglutida retrasa el vaciado gástrico y puede afectar a los niveles de absorción de medicamentos administrados de forma concomitante por vía oral. Dosis de hasta 1,5 mg de dulaglutida no afectaron de manera clínicamente relevante a la absorción de los medicamentos estudiados administrados por vía oral

en los estudios de farmacología clínica que se describen a continuación. La ausencia de interacciones importantes, clínicamente relevantes, fueron predichas para la dosis de 4,5 mg mediante simulaciones utilizando modelado PBPk (del inglés *physiologically-based pharmacokinetic modelling*), estudio de la farmacocinética basado en la fisiología.

Existe una potencial alteración de la exposición al medicamento en pacientes recibiendo dulaglutida en combinación con medicamentos orales con una absorción gastrointestinal rápida o de liberación prolongada, especialmente en el momento del inicio del tratamiento con dulaglutida.

Sitagliptina

No se vio afectada la exposición a sitagliptina cuando se administró junto a una dosis única de 1,5 mg de dulaglutida. Tras la administración junto a 2 dosis consecutivas de 1,5 mg de dulaglutida, la AUC_(0-τ) y C_{max} de sitagliptina descendieron en aproximadamente un 7,4 % y un 23,1 %, respectivamente. El t_{max} de sitagliptina aumentó aproximadamente 0,5 horas tras la administración conjunta con dulaglutida comparado con sitagliptina sola.

Sitagliptina puede producir hasta un 80 % de inhibición de DPP-4 durante un periodo de 24 horas. Dulaglutida (1,5 mg) administrada junto a sitagliptina aumentó la exposición de dulaglutida y C_{max} en aproximadamente un 38 % y un 27 % respectivamente, y la mediana de t_{max} aumentó aproximadamente 24 horas. Por lo tanto, dulaglutida presenta un alto grado de protección frente a la inactivación contra DPP-4 (ver sección 5.1, Mecanismo de acción). Este incremento en la exposición puede aumentar los efectos de dulaglutida sobre los niveles de glucosa en sangre.

Paracetamol

Tras una primera dosis de 1 y 3 mg de dulaglutida, se produjo una disminución en la C_{max} de paracetamol del 36 % y del 50 % respectivamente y la mediana del t_{max} se produjo más tarde (3 y 4 horas, respectivamente). Después de una administración conjunta de hasta 3 mg de dulaglutida en el estado estacionario, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el AUC₍₀₋₁₂₎, C_{max} ni t_{max} de paracetamol. No es necesario ajustar la dosis de paracetamol cuando se administra con dulaglutida.

Atorvastatina

La C_{max} y AUC_(0-∞) de atorvastatina y su principal metabolito *o*-hidroxiatorvastatina descendió hasta un 70 % y 21 %, respectivamente, cuando se administraron 1,5 mg de dulaglutida junto con atorvastatina. La media de t_{1/2} de atorvastatina y *o*-hidroxiatorvastatina aumentó un 17 % y un 41 %, respectivamente, tras la administración de dulaglutida. Estas observaciones no son clínicamente relevantes. No es necesario ajustar la dosis de atorvastatina cuando se administra con dulaglutida.

Digoxina

Tras la administración de digoxina con 2 dosis consecutivas de dulaglutida 1,5 mg en el estado estacionario, no hubo cambios en la exposición global (AUC_τ) y t_{max} de digoxina; y C_{max} disminuyó hasta un 22 %. No es esperable que este cambio tenga consecuencias clínicas. No es necesario un ajuste de dosis de digoxina cuando se administra con dulaglutida.

Antihipertensivos

Múltiples dosis de dulaglutida 1,5 mg administradas junto con lisinopril en el estado estacionario, no causaron cambios clínicamente relevantes en el AUC o C_{max} de lisinopril. En los Días 3 y 24 del ensayo

se observaron retrasos estadísticamente significativos de aproximadamente 1 hora en el t_{max} de lisinopril. Cuando una dosis única de 1,5 mg de dulaglutida se administró con metoprolol, la AUC y C_{max} de metoprolol aumentaron un 19 % y 32 %, respectivamente. Aunque el t_{max} de metoprolol se retrasó 1 hora, este cambio no fue estadísticamente significativo. Estos cambios no se consideraron clínicamente relevantes; por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de lisinopril o metoprolol cuando se administran con dulaglutida.

Warfarina

Ni la exposición a los enantiómeros S- y R- de warfarina ni la C_{max} del enantiómero R- de warfarina se vieron afectados tras la administración con dulaglutida (1,5 mg), y la C_{max} del enantiómero S- de warfarina disminuyó un 22 %. AUC_{INR} aumentó un 2 %, lo cual es poco probable que se considere clínicamente significativo, y no hubo efecto sobre la respuesta de la razón normalizada internacional máxima (*international normalised ratio response*, INR_{max}). El tiempo de respuesta de la razón normalizada internacional ($tINR_{max}$) se retrasó 6 horas, lo cual es consistente con el retraso que se produjo en el t_{max} de los enantiómeros S- y R- de warfarina de aproximadamente 4 y 6 horas, respectivamente. Estos cambios no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de la dosis de warfarina cuando se administra con dulaglutida.

Anticonceptivos orales

Dulaglutida (1,5 mg) administrada junto a un anticonceptivo oral (norgestinato 0,18 mg/etinilestradiol 0,025 mg) no tuvo efecto sobre la exposición general a norelgestromina y etinilestradiol. Se observaron reducciones estadísticamente significativas en C_{max} del 26 % y 13 % y retrasos en el t_{max} de 2 y 0,30 horas para norelgestromina y etinilestradiol, respectivamente. Estas observaciones no fueron clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de dosis de anticonceptivos orales cuando se administran junto con dulaglutida.

Metformina

Tras la administración de múltiples dosis de 1,5 mg de dulaglutida con metformina en estado estacionario (formulación de liberación inmediata), se observó un aumento del AUC_{τ} de metformina de hasta un 15 % y un descenso de C_{max} de hasta un 12 % respectivamente, sin cambios en t_{max} . Estos cambios son consistentes con el retraso del vaciado gástrico de dulaglutida y están en el rango de la variabilidad farmacocinética de metformina y por lo tanto no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de dosis para metformina de liberación inmediata cuando se administra junto con dulaglutida.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de dulaglutida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Por lo tanto, no se recomienda el uso de dulaglutida durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si dulaglutida se excreta en la leche materna. No se puede excluir un riesgo en los lactantes. No se debe emplear dulaglutida durante el periodo de lactancia.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de dulaglutida sobre la fertilidad en humanos. En ratas no se produjeron efectos directos en el apareamiento o la fertilidad tras el tratamiento con dulaglutida (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos fase 2 y fase 3 completados para el registro inicial de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg, 4.006 pacientes estuvieron expuestos a dulaglutida sola o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. En general, estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada y de naturaleza transitoria. Los resultados del estudio de resultados cardiovasculares a largo plazo en 4.949 pacientes aleatorizados a dulaglutida y a los que se les realizó seguimiento durante una mediana de 5,4 años, fueron consistentes con estos hallazgos.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas basándose en la evaluación durante la duración completa de los ensayos clínicos fase 2 y fase 3, del estudio de resultados cardiovasculares a largo plazo y en notificaciones poscomercialización. Las reacciones adversas se listan en la Tabla 1 según los términos MedDRA seleccionados según la clasificación por órganos y sistemas y en orden de incidencia decreciente (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras: $< 1/10.000$ y frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de incidencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia. Las frecuencias de los acontecimientos se han calculado en base a sus incidencias en los ensayos de registro fase 2 y fase 3.

Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas con dulaglutida

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica [#]	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia* (cuando se usa en combinación con insulina, glimepirida, metformina [†] o metformina más glimepirida)	Hipoglucemia* (cuando se usa en monoterapia o en combinación con metformina más pioglitazona)	Deshidratación		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, diarrea, vómitos [†] , dolor abdominal [†]	Disminución del apetito, dispepsia, estreñimiento, flatulencia, distensión abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, eructos		Pancreatitis aguda, retraso en el vaciado gástrico	Obstrucción intestinal no mecánica
Trastornos hepatobiliares			Colelitiasis, colecistitis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Angioedema [#]	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga	Reacciones en el lugar de la inyección [§]		
Exploraciones complementarias		Taquicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de primer grado (BAV)			

[#] Procedentes de notificaciones poscomercialización.

* Hipoglucemia sintomática documentada con niveles de glucosa en sangre $\leq 3,9$ mmol/l

[†] Con dulaglutida 0,75 mg, las reacciones adversas que se presentan son las que cumplen con la frecuencia del siguiente grupo de menor incidencia.

[§] La frecuencia observada en un estudio pediátrico fue frecuente; 3,9 % (2 pacientes) en el grupo de dulaglutida 0,75 mg, 3,8 % (2 pacientes) en el grupo de dulaglutida 1,5 mg y 2 % (1 paciente) en el grupo placebo. Todos los acontecimientos fueron de intensidad leve a moderada.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

Cuando se utilizó dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en monoterapia o en combinación con metformina sola o metformina y pioglitazona, la incidencia de hipoglucemia sintomática documentada fue de 5,9 % a 10,9 % y la tasa fue de 0,14 a 0,62 casos/paciente/año, y no se notificaron episodios de hipoglucemia grave.

Las incidencias de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en combinación con una sulfonilurea y metformina fueron 39,0% y 40,3% respectivamente, y las tasas fueron 1,67 y 1,67 casos/paciente/año. Las incidencias de casos de hipoglucemia grave fueron 0% y 0,7% y las tasas fueron 0,00 y 0,01 casos/paciente/año para cada dosis respectivamente. La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada cuando se utilizó dulaglutida 1,5 mg con sulfonilurea sola fue 11,3% y la tasa fue 0,90 casos/paciente/año, y no hubo episodios de hipoglucemia grave.

La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 1,5 mg en combinación con insulina glargina fue 35,3% y la tasa fue de 3,38 casos/paciente/año. La incidencia de casos de hipoglucemia grave fue 0,7% y la tasa fue de 0,01 casos/paciente/año.

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

En un ensayo fase 3 hasta la semana 52, las incidencias de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg en combinación con metformina fueron 3,1 %, 2,4 % y 3,1 %, respectivamente, y las tasas fueron 0,07, 0,05 y 0,07 casos/paciente/año; se notificó un episodio de hipoglucemia grave con dulaglutida 1,5 mg y 4,5 mg, respectivamente.

Reacciones adversas gastrointestinales

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

Un informe acumulativo de casos gastrointestinales de un ensayo fase 3 de 52 semanas de duración con dosis de dulaglutida de 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg respectivamente, incluyó náuseas (14,2 %, 16,1 % y 17,3 %), diarrea (7,7 %, 12,0 % y 11,6 %) y vómitos (6,4 %, 9,1 % y 10,1 %). En los estudios de farmacología clínica de hasta 6 semanas llevados a cabo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la mayoría de los trastornos gastrointestinales fueron notificados durante los primeros 2-3 días tras la dosis inicial y descendieron con las siguientes dosis.

Pancreatitis aguda

La incidencia de pancreatitis aguda en ensayos de registro fase 2 y 3 fue de 0,07 % para dulaglutida comparada con 0,14 % para placebo y 0,19 % para comparadores con o sin tratamiento antidiabético de base añadido. También se han notificado pancreatitis aguda y pancreatitis en el entorno poscomercialización.

Enzimas pancreáticas

Dulaglutida se asocia con incrementos medios desde valores iniciales en enzimas pancreáticas (lipasa y/o amilasa pancreática) de 11 % a 21 % (ver sección 4.4). En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

Aumento de la frecuencia cardiaca

Se observaron pequeños aumentos medios en la frecuencia cardiaca con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg de 2 a 4 latidos por minuto (lpm) y una incidencia de taquicardia sinusal de 1,3 % y 1,4 % respectivamente con un aumento concomitante de ≥ 15 lpm desde valores basales.

En un ensayo fase 3 con dosis de dulaglutida de 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg, la incidencia de taquicardia sinusal con un aumento concomitante de ≥ 15 lpm desde valores basales fue de 2,6 %, 1,9 % y 2,6 %, respectivamente. Se observaron aumentos medios en la frecuencia cardiaca de 1 a 4 latidos por minuto (lpm).

Bloqueo AV de grado uno/prolongación del intervalo PR

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

En un ensayo fase 3 con dosis de dulaglutida de 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg, la incidencia en bloqueo AV de grado uno fue de 1,2 %, 3,8 % y 1,7 %, respectivamente. Se observaron aumentos medios de 3 a 5 ms en el intervalo PR desde valores basales.

Inmunogenicidad

En ensayos de registro, el tratamiento con dulaglutida se asoció con una incidencia del 1,6 % de anticuerpos antidulaglutida emergentes, indicando que las modificaciones estructurales en las partes del GLP-1 y de la IGg4 modificada de la molécula de dulaglutida, junto con una alta homología con el GLP-1 e IGg4 nativos, minimizan el riesgo de respuesta inmune contra dulaglutida. Los pacientes con anticuerpos antidulaglutida generalmente presentaron títulos bajos, y aunque el número de pacientes que desarrolló anticuerpos antidulaglutida fue bajo, el análisis de los datos de fase 3 no mostró un claro impacto de anticuerpos antidulaglutida sobre cambios en HbA1c. Ninguno de los pacientes con hipersensibilidad sistémica desarrolló anticuerpos antidulaglutida.

Hipersensibilidad

En los ensayos de registro fase 2 y fase 3, se notificaron casos de hipersensibilidad sistémica (p.ej. urticaria, edema) en el 0,5 % de los pacientes que recibieron dulaglutida. Se han notificado de forma rara casos de reacción anafiláctica con el uso poscomercialización de dulaglutida.

Reacciones en el lugar de la inyección

Se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección en el 1,9 % de los pacientes que recibieron dulaglutida. En el 0,7 % de los pacientes, se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección potencialmente mediadas por mecanismos inmunitarios (p.ej. erupción cutánea, eritema) las cuales normalmente fueron leves.

Interrupción del tratamiento por reacciones adversas

En estudios de 26 semanas de duración, la incidencia de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas con dulaglutida fue del 2,6% (0,75 mg) y del 6,1% (1,5 mg), frente al 3,7% con placebo. A lo largo de un estudio de hasta 104 semanas de duración, la incidencia de interrupciones de tratamiento debida a reacciones adversas con dulaglutida fue del 5,1% (0,75 mg) y 8,4% (1,5 mg). Las reacciones

adversas más frecuentes que dieron lugar a una interrupción de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg fueron náuseas (1,0%, 1,9% respectivamente), diarrea (0,5%, 0,6%) y vómitos (0,4%, 0,6%) y en general se notificaron en las primeras 4 - 6 semanas.

En un ensayo fase 3 con dosis de dulaglutida de 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg, la incidencia de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas durante 52 semanas fue del 6,0 % (1,5 mg), 7,0 % (3 mg) y 8,5 % (4,5 mg). Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a una interrupción de dulaglutida 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg, respectivamente, fueron náuseas (1,3 %, 1,3 %, 1,5 %), diarrea (0,2 %, 1,0 %, 1,0 %), y vómitos (0,0 %, 0,8 %, 1,3 %).

Dosis de dulaglutida de 3 mg y 4,5 mg

El perfil de seguridad en pacientes tratados con dulaglutida 3 mg y 4,5 mg una vez a la semana es consistente con el descrito anteriormente para dosis de dulaglutida de 0,75 mg y 1,5 mg una vez a la semana.

Población pediátrica

El perfil de seguridad en pacientes pediátricos a partir de 10 años de edad tratados con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg una vez a la semana es comparable al descrito anteriormente para pacientes adultos.

El perfil de inmunogenicidad en pacientes pediátricos tratados con dulaglutida es consistente con el descrito anteriormente para pacientes adultos. En el estudio pediátrico, el 2,1 % y el 4,0 % de los pacientes tratados con placebo y dulaglutida, respectivamente, desarrollaron anticuerpos antidulaglutida emergentes del tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Las reacciones ocurridas durante los casos de sobredosis con dulaglutida en ensayos clínicos incluyeron trastornos gastrointestinales e hipoglucemia. En caso de sobredosis, se debe iniciar el tratamiento sintomático adecuado en función de los síntomas y signos clínicos del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos utilizados en diabetes, fármacos hipoglucemiantes excluyendo insulinas, código ATC: A10BJ05

Mecanismo de acción

Dulaglutida es un agonista de larga duración del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). La molécula consta de 2 cadenas idénticas unidas por disulfuro, cada una de las cuales contiene una secuencia análoga al GLP-1 humano modificado unida covalentemente mediante un pequeño péptido de unión a un fragmento de cadena pesada (Fc) de inmunoglobulina G4 humana (IgG4) modificada. La parte

de dulaglutida análoga al GLP-1 es aproximadamente homóloga en un 90% al GLP-1 humano nativo (7-37). El GLP-1 nativo tiene una vida media de 1,5-2 minutos debido a la degradación por DPP-4 y al aclaramiento renal. A diferencia del GLP-1 nativo, dulaglutida es resistente a la degradación por DPP-4 y presenta un gran tamaño que retrasa la absorción y reduce el aclaramiento renal. Estas características en el diseño hacen que sea una formulación soluble con una vida media prolongada de 4,7 días, lo cual hace que sea apta para una administración subcutánea una vez a la semana. Además, la molécula de dulaglutida está diseñada para prevenir la respuesta inmune dependiente de receptor Fcγ y reducir su potencial inmunogénico.

Dulaglutida posee distintas acciones antihiperglucemiantes del GLP-1. En presencia de concentraciones de glucosa elevadas, dulaglutida aumenta el AMP cíclico intracelular (AMPc) en las células beta pancreáticas produciendo liberación de insulina. Dulaglutida suprime la secreción de glucagón que está inapropiadamente elevado en pacientes con diabetes tipo 2. Concentraciones de glucagón más bajas disminuyen la liberación hepática de glucosa. Dulaglutida también retrasa el vaciado gástrico.

Efectos farmacodinámicos

Dulaglutida mejora el control glucémico mediante un efecto mantenido en la disminución de la concentración de glucosa en ayunas, antes de las comidas y posprandial, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 desde la primera administración de dulaglutida y manteniéndose a lo largo del intervalo semanal entre dosis.

Un estudio farmacodinámico con dulaglutida en pacientes con diabetes tipo 2 demostró una recuperación de la primera fase de secreción de insulina hasta un punto que excedía los niveles observados en sujetos sanos frente a placebo, y mejoró la segunda fase de secreción de insulina en respuesta a un bolo intravenoso de glucosa. En el mismo estudio, una dosis única de 1,5 mg de dulaglutida pareció aumentar la secreción de insulina máxima de las células β y mejorar la función de la célula β en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 en comparación con placebo.

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

Eficacia clínica y seguridad

Control glucémico

La seguridad y eficacia de dulaglutida fueron evaluadas en diez ensayos fase 3 aleatorizados, controlados, en 8.035 pacientes con diabetes tipo 2. De estos, 1.644 eran ≥ 65 años de edad de los cuales 174 eran ≥ 75 años de edad. Estos estudios incluyeron 5.650 pacientes tratados con dulaglutida, de los cuales 1.558 fueron tratados con Trulicity 0,75 mg semanal, 2.862 fueron tratados con Trulicity 1,5 mg semanal, 616 fueron tratados con Trulicity 3 mg semanal y 614 fueron tratados con Trulicity 4,5 mg semanal. En todos los estudios, dulaglutida mostró mejoras clínicamente significativas en el control glucémico evaluado mediante la hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c).

Monoterapia

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

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

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

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

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

^a Valor de HbA1c del 7,0 % (DCCT) corresponde a 53,0 mmol/mol (IFCC) (promedio de glucosa en sangre: 8,6 mmol/l)

^b Valor de HbA1c del 6,5 % (DCCT) corresponde a 47,5 mmol/mol (IFCC) (promedio de glucosa en sangre: 7,8 mmol/l)

GPA = glucosa plasmática en ayunas; DCCT = Ensayo de Control y Complicaciones de la Diabetes (por sus siglas en inglés, *Diabetes Control and Complications Trial*); IFCC = Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (por sus siglas en inglés, *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*)

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

Tratamiento en combinación con metformina

La seguridad y eficacia de dulaglutida fueron evaluadas en un ensayo de 104 semanas de duración, controlado con placebo y tratamiento activo (sitagliptina 100 mg una vez al día) en combinación con metformina. El tratamiento con Trulicity 1,5 mg y 0,75 mg resultó en una reducción de HbA1c superior, comparada con sitagliptina a las 52 semanas, junto con una proporción de pacientes significativamente

mayor que alcanzaron los niveles objetivo de HbA1c de < 7,0% y ≤ 6,5%. Estos efectos se mantuvieron hasta el final del estudio (104 semanas).

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

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

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

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

^{**} p < 0,001 grupo de tratamiento con dulaglutida comparado con el de placebo

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

^a Valor de HbA1c del 7,0 % (DCCT) corresponde a 53,0 mmol/mol (IFCC) (promedio de glucosa en sangre: 8,6 mmol/l)

^b Valor de HbA1c del 6.5 % (DCCT) corresponde a 47,5 mmol/mol (IFCC) (promedio de glucosa en sangre: 7,8 mmol/l)

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

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

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

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

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

[#] p < 0,05 para el grupo de tratamiento con dulaglutida comparado con el de liraglutida.

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

^a Valor de HbA1c del 7,0 % (DCCT) corresponde a 53,0 mmol/mol (IFCC) (promedio de glucosa en sangre: 8,6 mmol/l)

^b Valor de HbA1c del 6.5 % (DCCT) corresponde a 47,5 mmol/mol (IFCC) (promedio de glucosa en sangre: 7,8 mmol/l)

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

Tratamiento en combinación con metformina y sulfonilurea

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

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

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

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

[#] p < 0,05, ^{##} p < 0,001 grupo de tratamiento de dulaglutida comparado con el de insulina glargina

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

^a Valor de HbA1c del 7,0 % (DCCT) corresponde a 53,0 mmol/mol (IFCC) (promedio de glucosa en sangre: 8,6 mmol/l)

^b Valor de HbA1c del 6.5 % (DCCT) corresponde a 47,5 mmol/mol (IFCC) (promedio de glucosa en sangre: 7,8 mmol/l)

Las tasas de hipoglucemia sintomática documentada con dulaglutida 1,5 mg y 0,75 mg, e insulina glargina fueron 1,67, 1,67 y 3,02 episodios/paciente/año respectivamente. Se observaron dos casos de hipoglucemia grave con dulaglutida 1,5 mg y dos casos de hipoglucemia grave con insulina glargina.

Tratamiento en combinación con sulfonilurea

En un ensayo de 24 semanas de duración controlado con placebo se evaluó la seguridad y eficacia de dulaglutida en combinación con una sulfonilurea. El tratamiento con Trulicity 1,5 mg en combinación con glimepirida tuvo como resultado una reducción estadísticamente significativa de HbA1c en comparación con placebo más glimepirida a las 24 semanas. Con Trulicity 1,5 mg, un porcentaje significativamente

mayor de pacientes alcanzó el objetivo de HbA1c < 7,0% y ≤ 6,5% a las 24 semanas en comparación con placebo.

Tabla 6. Resultados de un ensayo de 24 semanas de duración controlado con placebo de dulaglutida en combinación con glimepirida

	Niveles basales de HbA1c (%)	Cambio medio en HbA1c (%)	Pacientes que alcanzan objetivo de HbA1c		Cambio en GPA (mmol/l)	Cambio en peso corporal (kg)
			< 7,0 % (%)^a	≤ 6,5 % (%)^b		
24 semanas						
Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=239)	8,39	-1,38 ^{‡‡}	55,3 ^{‡‡}	40,0 ^{**}	-1,70 ^{‡‡}	-0,91
Placebo (n=60)	8,39	-0,11	18,9	9,4	0,16	-0,24

^{‡‡} p < 0,001 para la superioridad de dulaglutida comparada con placebo, con el error tipo I global controlado

^{**} p < 0,001 grupo de tratamiento de dulaglutida comparado con placebo

^a Valor de HbA1c del 7,0 % (DCCT) corresponde a 53,0 mmol/mol (IFCC) (promedio de glucosa en sangre: 8,6 mmol/l)

^b Valor de HbA1c del 6.5 % (DCCT) corresponde a 47,5 mmol/mol (IFCC) (promedio de glucosa en sangre: 7,8 mmol/l)

Las tasas de hipoglucemia sintomática documentada con dulaglutida 1,5 mg y placebo fueron 0,90 y 0,04 casos/paciente/año, respectivamente. No se observaron episodios de hipoglucemia grave con dulaglutida o placebo.

Tratamiento en combinación con un inhibidor de SGLT2 con o sin metformina

La seguridad y eficacia de dulaglutida en combinación con un tratamiento con un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) se evaluó en un ensayo controlado con placebo de 24 semanas de duración (96% con y 4% sin metformina). El tratamiento con Trulicity 0,75 mg o Trulicity 1,5 mg en combinación con iSGLT2 tuvo como resultado una reducción estadísticamente significativa de HbA1c comparado con placebo más iSGLT2 a las 24 semanas. Tanto con Trulicity 0,75 mg como con 1,5 mg, un porcentaje significativamente mayor de pacientes alcanzó el objetivo de HbA1c < 7,0% y ≤ 6,5% a las 24 semanas comparado con placebo.

Tabla 7. Resultados de un ensayo de 24 semanas de duración controlado con placebo de dulaglutida en combinación con un tratamiento con iSGLT2

	Niveles basales de HbA1c (%)	Cambio medio en HbA1c (%)	Pacientes que alcanzan objetivo de HbA1c		Cambio en GPA (mmol/l)	Cambio en peso corporal (kg)
			< 7,0 % [^] (%) ^a	≤ 6,5 % (%) ^b		
24 semanas						
Dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana (n=141)	8,05	-1,19 ^{‡‡}	58,8 ^{‡‡}	38,9 ^{**}	-1,44	-2,6
Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=142)	8,04	-1,33 ^{‡‡}	67,4 ^{‡‡}	50,8 ^{**}	-1,77	-3,1
Placebo (n=140)	8,05	-0,51	31,2	14,6	-0,29	-2,3

^{‡‡} p < 0,001 para la superioridad de dulaglutida comparada con placebo, con el error tipo I global controlado

^{**} p < 0,001 para el grupo de tratamiento de dulaglutida comparado con placebo

[^] Se consideró que los pacientes que abandonaron antes de las 24 semanas desde la aleatorización del tratamiento no alcanzaron el objetivo

^a Valor de HbA1c del 7,0 % (DCCT) corresponde a 53,0 mmol/mol (IFCC) (promedio de glucosa en sangre: 8,6 mmol/l)

^b Valor de HbA1c del 6,5 % (DCCT) corresponde a 47,5 mmol/mol (IFCC) (promedio de glucosa en sangre: 7,8 mmol/l)

Las tasas de hipoglucemia sintomática documentada con dulaglutida 0,75 mg, dulaglutida 1,5 mg y placebo fueron 0,15, 0,16 y 0,12 episodios/paciente/año, respectivamente. Un paciente notificó hipoglucemia grave con dulaglutida 0,75 mg en combinación con tratamiento con iSGLT2 y no se notificó ninguno con dulaglutida 1,5 mg o placebo.

Tratamiento en combinación con metformina y pioglitazona

En un estudio controlado con placebo y tratamiento activo (exenatida dos veces al día), ambas en combinación con metformina y pioglitazona, Trulicity 1,5 mg y 0,75 mg demostraron superioridad en comparación a placebo y exenatida en la reducción de HbA1c, junto con un porcentaje de pacientes significativamente mayor que alcanzaron el objetivo de HbA1c de < 7,0% o ≤ 6,5%.

Tabla 8. Resultados de un estudio de 52 semanas de duración controlado con tratamiento activo con dos dosis de dulaglutida en comparación con exenatida

	Niveles basales de HbA1c (%)	Cambio medio de HbA1c (%)	Pacientes que alcanzan objetivo de HbA1c		Cambio en GPA (mmol/l)	Cambio en peso corporal (kg)
			< 7,0 % (%) ^a	≤ 6,5 % (%) ^b		
26 semanas						
Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=279)	8,10	-1,51 ^{††, ‡‡}	78,2 ^{** , ##}	62,7 ^{** , ##}	-2,36 ^{** , ##}	-1,30 ^{**}
Dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana (n=280)	8,05	-1,30 ^{††, ‡‡}	65,8 ^{** / ##}	53,2 ^{** / ##}	-1,90 ^{** / ##}	0,20 ^{*/ ##}
Placebo (n=141)	8,06	-0,46	42,9	24,4	-0,26	1,24
Exenatida ⁺ 10 µg dos veces al día (n=276)	8,07	-0,99	52,3	38,0	-1,35	-1,07
52 semanas						
Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=279)	8,10	-1,36 ^{††}	70,8 ^{##}	57,2 ^{##}	-2,04 ^{##}	-1,10
Dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana (n=280)	8,05	-1,07 ^{††}	59,1 [#]	48,3 ^{##}	-1,58 [#]	0,44 [#]
Exenatida ⁺ 10 µg dos veces al día (n=276)	8,07	-0,80	49,2	34,6	-1,03	-0,80

^{††} multiplicidad ajustada para un valor p de una cola < 0,025, para la superioridad de dulaglutida sobre exenatida, evaluada solo para HbA1c

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

* p < 0,05, **p < 0,001 grupo de tratamiento con dulaglutida comparado con el de placebo

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

⁺ Las dosis de exenatida fueron 5 µg dos veces al día durante las primeras 4 semanas y 10 µg dos veces al día después

^a Valor de HbA1c del 7,0 % (DCCT) corresponde a 53,0 mmol/mol (IFCC) (promedio de glucosa en sangre: 8,6 mmol/l)

^b Valor de HbA1c del 6,5 % (DCCT) corresponde a 47,5 mmol/mol (IFCC) (promedio de glucosa en sangre: 7,8 mmol/l)

Las tasas de hipoglucemia sintomática documentada con dulaglutida 1,5 mg y 0,75 mg, y exenatida dos veces al día fueron 0,19, 0,14 y 0,75 episodios/paciente/año, respectivamente. No se observaron casos de hipoglucemia grave con dulaglutida y los dos casos de hipoglucemia grave observados fueron con exenatida dos veces al día.

Tratamiento en combinación con insulina basal ajustada, con o sin metformina

En un estudio de 28 semanas de duración controlado con placebo, se comparó Trulicity 1,5 mg con placebo ambos en combinación con insulina basal glargina ajustada (88% con y 12% sin metformina) para evaluar el efecto sobre control glucémico y la seguridad. Con el fin de optimizar la dosis de insulina glargina, ésta se ajustó en ambos grupos para conseguir un objetivo de glucosa plasmática en ayunas < 5,6 mmol/l. La dosis media de insulina glargina al inicio fue 37 unidades/día en los pacientes que recibieron placebo y 41 unidades/día en los pacientes que recibieron Trulicity 1,5 mg. Las dosis iniciales de insulina glargina en pacientes con HbA1c < 8,0% se redujeron en un 20%. Al final del periodo de tratamiento de 28 semanas la dosis fue de 65 unidades/día y 51 unidades/día, en pacientes que recibieron placebo y Trulicity 1,5 mg, respectivamente. A las 28 semanas, el tratamiento con Trulicity 1,5 mg semanal tuvo como resultado una reducción de HbA1c estadísticamente significativa en comparación con placebo y un porcentaje significativamente mayor de pacientes que alcanzaron el objetivo de HbA1c < 7,0% y ≤ 6,5% (Tabla 9).

Tabla 9. Resultados de un estudio de 28 semanas de dulaglutida en comparación con placebo ambos en combinación con insulina glargina ajustada

	Niveles basales de HbA1c (%)	Cambio medio de HbA1c (%)	Pacientes que alcanzan objetivo de HbA1c		Cambio en GPA (mmol/l)	Cambio en peso corporal (kg)
			< 7,0 % (%) ^a	≤ 6,5 % (%) ^b		
28 semanas						
Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana e insulina glargina (n=150)	8,41	-1,44 ^{‡‡}	66,7 ^{‡‡}	50,0 ^{**}	-2,48 ^{‡‡}	-1,91 ^{‡‡}
Placebo una vez a la semana e insulina glargina (n=150)	8,32	-0,67	33,3	16,7	-1,55	0,50

^{‡‡} p < 0,001 para la superioridad de dulaglutida sobre placebo, error tipo I global controlado

^{**} p < 0,001 grupo de tratamiento de dulaglutida comparado con placebo

^a Valor de HbA1c del 7,0 % (DCCT) corresponde a 53,0 mmol/mol (IFCC) (promedio de glucosa en sangre: 8,6 mmol/l)

^b Valor de HbA1c del 6.5 % (DCCT) corresponde a 47,5 mmol/mol (IFCC) (promedio de glucosa en sangre: 7,8 mmol/l)

Las tasas de hipoglucemia sintomática documentada con dulaglutida 1,5 mg más insulina glargina fueron 3,38 episodios/paciente/año, en comparación con placebo más insulina glargina que fueron 4,38 episodios/paciente/año. Un paciente notificó hipoglucemia grave con dulaglutida 1,5 mg en combinación con insulina glargina y no se notificó ninguno con placebo.

Tratamiento en combinación con insulina prandial con o sin metformina

En este estudio, los pacientes con 1 o 2 inyecciones al día de insulina antes de comenzar en el estudio, interrumpieron su régimen de insulina y fueron aleatorizados a dulaglutida una vez a la semana o a insulina glargina una vez al día, ambas en combinación con insulina lispro prandial tres veces al día, con o sin metformina. A las 26 semanas, tanto Trulicity 1,5 mg como 0,75 mg fueron superiores a insulina glargina en la reducción de HbA1c y este efecto se mantuvo hasta la semana 52. Un porcentaje mayor de

pacientes que con insulina glargina alcanzó los valores objetivo de HbA1c < 7,0% o ≤ 6,5% en la semana 26 y < 7,0% en la semana 52.

Tabla 10. Resultados de un estudio de 52 semanas de duración controlado con tratamiento activo con dos dosis de dulaglutida en comparación con insulina glargina

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

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

[#] p < 0,05, ^{##} p < 0,001 grupo de tratamiento con dulaglutida comparado con el de insulina glargina.

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

^a Valor de HbA1c del 7,0 % (DCCT) corresponde a 53,0 mmol/mol (IFCC) (promedio de glucosa en sangre: 8,6 mmol/l)

^b Valor de HbA1c del 6.5 % (DCCT) corresponde a 47,5 mmol/mol (IFCC) (promedio de glucosa en sangre: 7,8 mmol/l)

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

Glucemia en ayunas

El tratamiento con dulaglutida dio lugar a reducciones significativas de la glucemia en ayunas desde valores basales. La mayoría del efecto sobre las concentraciones de glucemia en ayunas habían ocurrido a

las 2 semanas. La mejoría en los niveles de glucemia en ayunas se mantuvo a lo largo del estudio de mayor duración, 104 semanas.

Glucosa posprandial

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

Función de las células beta

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

Peso corporal

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

Resultados percibidos por los pacientes

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

Presión arterial

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

Evaluación Cardiovascular

Meta-análisis de los estudios fase 2 y 3

En un meta-análisis de los estudios de registro fase 2 y 3, un total de 51 pacientes (dulaglutida: 26 [N = 3.885]; todos los comparadores: 25 [N = 2.125]) presentaron al menos un acontecimiento cardiovascular (CV) (muerte debido a causas CV, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal u hospitalización debido a angina inestable). Los resultados mostraron que no hubo aumento en el riesgo CV con dulaglutida en comparación con tratamientos control (HR: 0,57; IC: [0,30; 1,10]).

Estudio de resultados cardiovasculares

El estudio de resultados cardiovasculares a largo plazo de Trulicity fue un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo. Los pacientes diabéticos tipo 2 fueron distribuidos aleatoriamente tanto a Trulicity 1,5 mg (4.949) como a placebo (4.952), ambos en adición al tratamiento estándar para la diabetes tipo 2 (en este estudio no se administró la dosis de 0,75 mg). La mediana de tiempo de seguimiento del estudio fue de 5,4 años.

La edad media fue de 66,2 años, el IMC medio fue de 32,3 kg/m², y el 46,3 % de los pacientes eran mujeres. Había 3.114 (31,5 %) pacientes con enfermedad CV establecida. La HbA1c mediana basal fue de 7,2 %. El grupo de tratamiento de Trulicity incluyó pacientes \geq 65 años de edad (n = 2.619) y

≥ 75 años de edad (n = 484), y pacientes con insuficiencia renal leve (n = 2.435), moderada (n = 1.031) o grave (n = 50).

La variable primaria fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera aparición de cualquier acontecimiento adverso cardiovascular grave (MACE, por sus siglas en inglés): muerte CV, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal. Trulicity fue superior a placebo en la prevención de MACE (Figura 1). Cada componente MACE contribuyó a la reducción de MACE, como se muestra en la Figura 2.

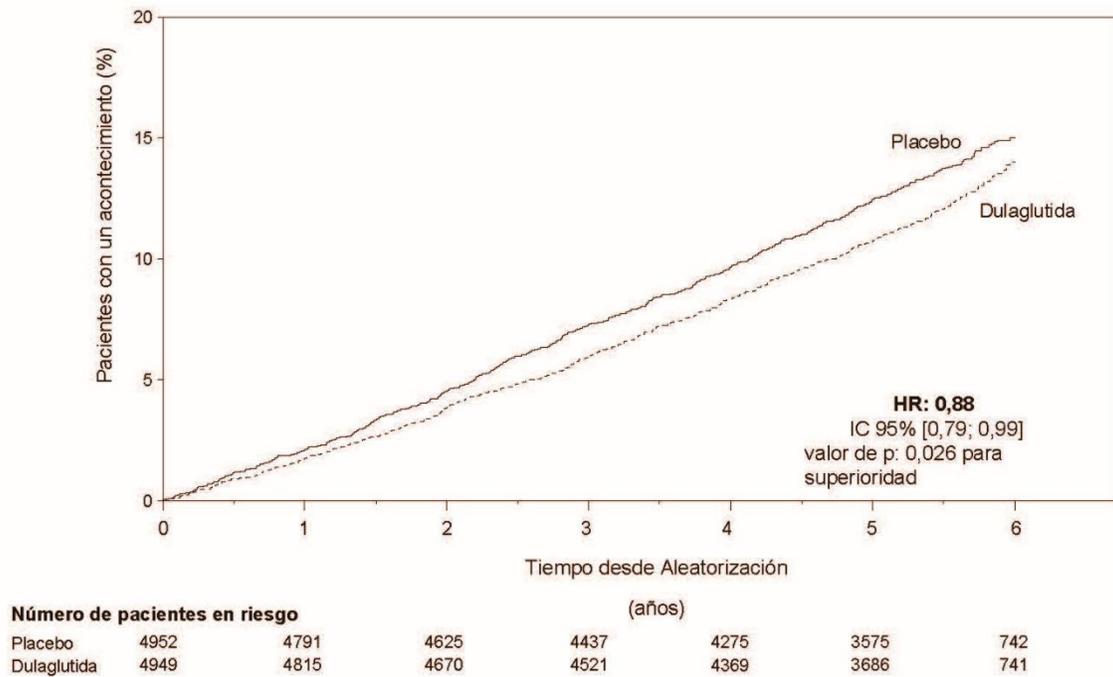


Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier de tiempo transcurrido hasta la primera aparición de la variable compuesta: muerte CV, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal, en el estudio de resultados cardiovasculares a largo plazo de dulaglutida.

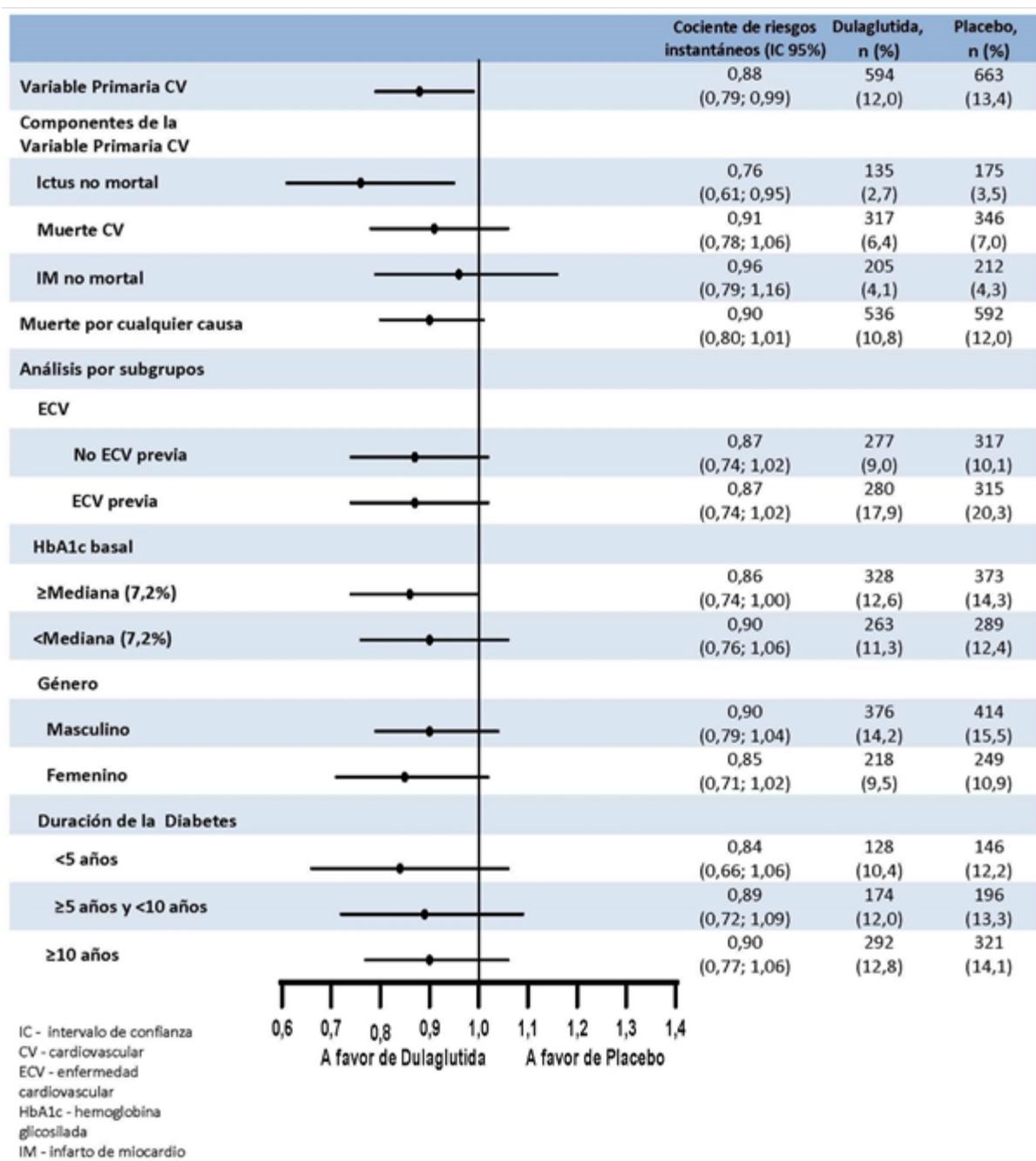


Figura 2. Diagrama de bosque para los componentes individuales de la variable primaria cardiovascular, muerte por cualquier causa y consistencia del efecto en los diferentes subgrupos para la variable primaria

Se observó una reducción significativa y sostenida de los niveles de HbA1c desde el inicio hasta el mes 60 con Trulicity frente a placebo, añadido al tratamiento estándar (-0,29 % frente a 0,22 %; diferencia de tratamiento estimada -0,51 % [-0,57; -0,45]; $p < 0,001$). En el grupo de Trulicity hubo un número significativamente menor de pacientes que recibieron una intervención adicional sobre la glucemia en comparación con placebo (Trulicity: 2.086 [42,2 %]; placebo: 2.825 [57,0 %]; $p < 0,001$).

Tratamiento de dulaglutida 4,5 mg, 3 mg y 1,5 mg en combinación con metformina

En un estudio de 52 semanas se evaluó la seguridad y eficacia de dulaglutida 3 mg y 4,5 mg una vez a la semana en comparación con dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana, todos en combinación con metformina. A las 36 semanas, tanto Trulicity 3 mg como 4,5 mg fueron superiores a Trulicity 1,5 mg en la disminución de HbA1c y peso corporal. A las 36 semanas, un mayor porcentaje de pacientes alcanzó los niveles objetivo de HbA1c < 7,0 % o ≤ 6,5 % con Trulicity 3 mg y Trulicity 4,5 mg. Las proporciones de pacientes que alcanzaron una reducción del peso corporal ≥ 5 % desde valores basales fueron del 31 %, 40 % y 49 % para Trulicity 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg, respectivamente. Estos efectos se mantuvieron durante 52 semanas.

Tabla 11. Resultados de un estudio controlado con tratamiento activo comparando tres dosis de dulaglutida

	Niveles basales de HbA1c (%)	Cambio medio en HbA1c (%)	Pacientes que alcanzan objetivo de HbA1c		Cambio en GPA (mmol/l)	Cambio en peso corporal (kg)
			< 7,0 % (%) ^a	≤ 6,5 % (%) ^b		
36 semanas						
Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n = 612)	8,64	-1,53	57,0	38,1	-2,45	-3,1
Dulaglutida 3 mg una vez a la semana (n = 616)	8,63	-1,71 [#]	64,7 [#]	48,4 ^{‡‡}	-2,66	-4,0 [#]
Dulaglutida 4,5 mg una vez a la semana (n = 614)	8,64	-1,87 ^{##}	71,5 [#]	51,7 ^{‡‡}	-2,90 [#]	-4,7 ^{##}
52 semanas						
Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n = 612)	8,64	-1,52	58,6	40,4	-2,39	-3,5
Dulaglutida 3 mg una vez a la semana (n = 616)	8,63	-1,71 [‡]	65,4 [‡]	49,2 [‡]	-2,70 [‡]	-4,3 [‡]
Dulaglutida 4,5 mg una vez a la semana (n = 614)	8,64	-1,83 ^{‡‡}	71,7 ^{‡‡}	51,3 ^{‡‡}	-2,92 ^{‡‡}	-5,0 ^{‡‡}

[#] p < 0,05, ^{##} p < 0,001 para la superioridad comparado con dulaglutida 1,5 mg, valores p ajustados con el error tipo I global controlado

[‡] p < 0,05, ^{‡‡} p < 0,001 comparado con dulaglutida 1,5 mg

^a Valor de HbA1c del 7,0 % (DCCT) corresponde a 53,0 mmol/mol (IFCC) (promedio de glucosa en sangre: 8,6 mmol/l)

^b Valor de HbA1c del 6,5 % (DCCT) corresponde a 47,5 mmol/mol (IFCC) (promedio de glucosa en sangre: 7,8 mmol/l)

Los resultados se centran en el efecto del tratamiento (*on-treatment effect*) (el análisis se basa en modelos mixtos de medidas repetidas o regresión logística longitudinal).

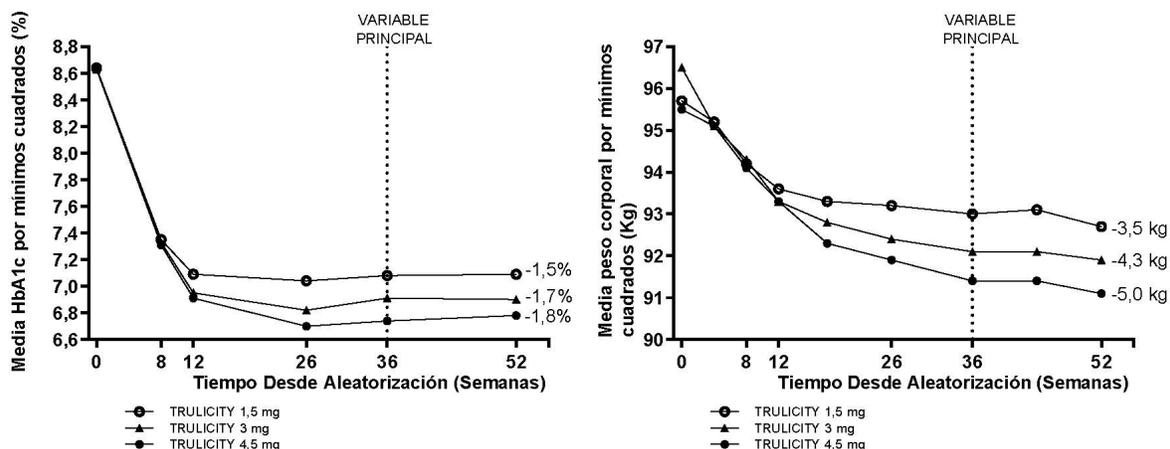


Figura 3. Cambio medio de HbA1c (%) y peso corporal (kg) desde niveles basales hasta la semana 52

Las tasas de hipoglucemia sintomática documentada con dulaglutida 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg fueron 0,07, 0,05 y 0,07 episodios/paciente/año, respectivamente. Un paciente notificó hipoglucemia grave con dulaglutida 1,5 mg, ningún paciente con dulaglutida 3 mg, y un paciente con dulaglutida 4,5 mg.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En un estudio de 52 semanas de duración se comparó Trulicity 1,5 mg y 0,75 mg con insulina glargina ajustada, en combinación con insulina lispro prandial, para evaluar el efecto sobre control glucémico y la seguridad en pacientes con insuficiencia renal crónica de moderada a grave (TFGe [según la fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI*] < 60 y ≥ 15 ml/min/1,73 m²). Los pacientes interrumpieron su régimen de insulina previo al estudio en el momento de la aleatorización. Al inicio, la TFGe media global fue 38 ml/min/1,73 m², el 30% de los pacientes tenían una TFGe < 30 ml/min/1,73 m².

A las 26 semanas, tanto Trulicity 1,5 mg como 0,75 mg fueron no inferiores a insulina glargina en la reducción de HbA1c y este efecto se mantuvo hasta la semana 52. Un porcentaje similar de pacientes alcanzó los valores objetivo de HbA1c $< 8,0\%$ a las 26 y 52 semanas con ambas dosis de dulaglutida, así como con insulina glargina.

Tabla 12. Resultados de un estudio de 52 semanas de duración controlado con tratamiento activo con dos dosis de dulaglutida en comparación con insulina glargina (en pacientes con insuficiencia renal crónica de moderada a grave)

	Niveles basales de HbA1c (%)	Cambio medio de HbA1c (%)	Pacientes que alcanzan objetivo de HbA1c < 8,0 % (%) ^a	Cambio en GPA (mmol/l)	Cambio en peso corporal (kg)
26 semanas					
Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=192)	8,60	-1,19 [†]	78,3	1,28 ^{##}	-2,81 ^{##}
Dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana (n=190)	8,58	-1,12 [†]	72,6	0,98 ^{##}	-2,02 ^{##}
Insulina glargina ⁺ una vez al día (n=194)	8,56	-1,13	75,3	-1,06	1,11
52 semanas					
Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n=192)	8,60	-1,10 [†]	69,1	1,57 ^{##}	-2,66 ^{##}
Dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana (n=190)	8,58	-1,10 [†]	69,5	1,15 ^{##}	-1,71 ^{##}
Insulina glargina ⁺ una vez al día (n=194)	8,56	-1,00	70,3	-0,35	1,57

[†] valor p de una cola < 0,025 para la no inferioridad de dulaglutida comparada con insulina glargina

^{##} p < 0,001 grupo de tratamiento con dulaglutida comparado con el de insulina glargina

⁺ Las dosis de insulina glargina se ajustaron utilizando un algoritmo con un objetivo de glucemia en ayunas ≤ 8,3 mmol/l

^a Valor de HbA1c del 8,0 % (DCCT) corresponde a 63,9 mmol/mol (IFCC) (promedio de glucosa en sangre: 10,1 mmol/l)

Las tasas de hipoglucemia sintomática documentada con dulaglutida 1,5 mg y dulaglutida 0,75 mg, y con insulina glargina fueron 4,44, 4,34 y 9,62 episodios/paciente/año, respectivamente. Ningún paciente notificó casos de hipoglucemia grave con dulaglutida 1,5 mg, seis lo notificaron con dulaglutida 0,75 mg, y diecisiete con insulina glargina. El perfil de seguridad de dulaglutida en pacientes con insuficiencia renal fue similar al observado en otros estudios con dulaglutida.

Uso en población pediátrica

La seguridad y eficacia de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg una vez a la semana en niños y adolescentes a partir de 10 años de edad se compararon con placebo añadido a dieta y ejercicio solo, con o sin metformina y/o insulina basal. El periodo doble ciego controlado con placebo duró 26 semanas, después del mismo los pacientes asignados a placebo comenzaron 26 semanas de tratamiento abierto con dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana y los pacientes asignados a dulaglutida continuaron con

dulaglutida en abierto a su dosis asignada. A las 26 semanas, dulaglutida fue superior a placebo en la reducción de HbA1c.

Tabla 13. Resultados de glucemia en pacientes pediátricos a partir de 10 años de edad con diabetes tipo 2, con control glucémico inadecuado a pesar de dieta y ejercicio (con o sin metformina y/o insulina basal)

	Niveles basales de HbA1c (%)	Cambio medio de HbA1c (%)	Pacientes que alcanzan objetivo de HbA1c		Cambio medio en GPA (mmol/l)	Cambio medio en índice de masa corporal (kg/m ²)
			< 7,0 % (%) ^a	≤ 6,5 % (%) ^b		
26 semanas						
Dulaglutida agrupada ^c (n = 103)	8,0	-0,8 ^{##}	51,5 ^{##}	41,8 ^{‡‡}	-1,1 ^{##}	-0,1
Dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana (n = 51)	7,9	-0,6 ^{##}	54,9 ^{##}	43,1 ^{‡‡}	-0,7 [#]	-0,2
Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n = 52)	8,2	-0,9 ^{##}	48,1 ^{##}	40,4 ^{‡‡}	-1,4 ^{##}	-0,1
Placebo una vez a la semana (n = 51)	8,1	0,6	13,7	9,8	1,0	0,0
52 semanas^d						
Dulaglutida agrupada ^c (n = 103)	8,0	-0,4	59,5	45,2	-0,63	0,1
Dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana (n = 51)	7,9	-0,2	65,0	55,0	-0,21	0,0
Dulaglutida 1,5 mg una vez a la semana (n = 52)	8,2	-0,6	54,6	36,4	-0,95	0,1
Placebo/dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana ^e (n = 51)	8,1	-0,1	50,0	29,4	0,24	-0,2

[#] p < 0,05; ^{##} p < 0,001 para la superioridad comparada con placebo, valores p ajustados con el error tipo I global controlado.

[‡] p < 0,05; ^{‡‡} p < 0,001 para la superioridad comparada con placebo.

^a Valor de HbA1c del 7,0 % (DCCT) corresponde a 53,0 mmol/mol (IFCC) (promedio de glucosa en sangre: 8,6 mmol/l)

^b Valor de HbA1c del 6,5 % (DCCT) corresponde a 47,5 mmol/mol (IFCC) (promedio de glucosa en sangre: 7,8 mmol/l)

^c Resultados agrupados de Trulicity 0,75 mg y 1,5 mg. La comparación de las dos dosis juntas e individualmente con placebo fue predeterminada con el error tipo I global controlado.

^d La eficacia estimada en la variable primaria (26 semanas) se basa en la estimación según régimen de tratamiento mientras que la estimada al final del periodo de extensión abierto (52 semanas) se basa en la estimación de eficacia.

- ° Los pacientes que recibieron placebo durante el periodo doble ciego inicial de 26 semanas iniciaron el tratamiento con dulaglutida 0,75 mg una vez a la semana durante el periodo de seguimiento abierto de 26 semanas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración subcutánea a pacientes con diabetes tipo 2, dulaglutida alcanza picos de concentración plasmáticas en 48 horas. El pico de concentración medio (C_{max}) y la exposición total media (AUC) fueron aproximadamente 114 ng/ml y 14.000 ng_xh/ml respectivamente tras dosis múltiples subcutáneas de dulaglutida 1,5 mg en pacientes con diabetes tipo 2. Las concentraciones en plasma en el estado estacionario se alcanzaron entre las 2 y las 4 semanas de administración de dulaglutida (1,5 mg) una vez a la semana. La exposición tras una administración subcutánea de dulaglutida (1,5 mg) a dosis única en el abdomen, muslo o parte superior del brazo es comparable. La biodisponibilidad media absoluta de dulaglutida tras una administración subcutánea a dosis única de 1,5 mg y 0,75 mg fue 47 % y 65 %, respectivamente. Las biodisponibilidades absolutas para las dosis de 3 mg y 4,5 mg se estimaron similares a la de la dosis de 1,5 mg, aunque no se han estudiado específicamente. El aumento en la concentración de dulaglutida en el rango de dosis de 0,75 mg a 4,5 mg es aproximadamente proporcional.

Distribución

El volumen aparente de distribución medio central poblacional fue 3,09 l y el volumen aparente de distribución medio periférico poblacional fue 5,98 l.

Biotransformación

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

Eliminación

El aclaramiento aparente medio poblacional de dulaglutida fue 0,142 l/h y la semivida de eliminación fue de aproximadamente 5 días.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Sexo y raza

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

Peso corporal o índice de masa corporal

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

Insuficiencia renal

La farmacocinética de dulaglutida fue evaluada en un estudio farmacológico clínico y en general fue similar entre los sujetos sanos y los pacientes con insuficiencia renal de leve a grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$), incluyendo insuficiencia renal en fase terminal (que requiere diálisis). Además, en un ensayo clínico de 52 semanas de duración en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal moderada a grave (TFGe [según CKD-EPI] < 60 y $\geq 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), el perfil farmacocinético de Trulicity 0,75 mg y 1,5 mg una vez a la semana fue similar al demostrado en ensayos clínicos previos. Este ensayo clínico no incluyó pacientes con insuficiencia renal en fase terminal.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de dulaglutida fue evaluada en un estudio farmacológico clínico donde los sujetos con insuficiencia hepática tuvieron un descenso estadísticamente significativo en la exposición a dulaglutida de hasta un 30% para el C_{max} medio y un 33% para la AUC media en comparación con los controles sanos. Hubo un incremento general en el t_{max} de dulaglutida con el aumento de la insuficiencia hepática. Sin embargo, no se observó ninguna tendencia en la exposición a dulaglutida en relación con el grado de insuficiencia hepática. Estos efectos no fueron considerados clínicamente relevantes.

Población pediátrica

Un análisis farmacocinético poblacional se llevó a cabo para dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg utilizando datos de 128 pacientes pediátricos (desde los 10 hasta < 18 años de edad) con diabetes tipo 2. El AUC en pacientes pediátricos fue aproximadamente un 37 % más bajo que en pacientes adultos. Sin embargo, no se determinó que esta diferencia fuera clínicamente significativa.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad o toxicidad a dosis repetidas.

En un estudio sobre carcinogenicidad en ratones transgénicos de 6 meses de duración, no hubo respuesta oncogénica. En un estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años de duración, dulaglutida produjo incrementos estadísticamente significativos y dosis dependientes en la incidencia de tumores de células C tiroideas (combinación de adenomas y carcinomas), a una exposición ≥ 3 veces la exposición clínica humana tras la administración de 4,5 mg de dulaglutida por semana. No se conoce actualmente la relevancia clínica de estos hallazgos.

Durante los estudios de fertilidad, se observó una reducción en el número de cuerpos lúteos así como la presencia de un ciclo estrogénico prolongado a niveles de dosis que estaban asociados con un descenso en la ingestión de comida y en el aumento del peso corporal en animales madre; sin embargo, no se observaron efectos sobre los índices de fertilidad y concepción o desarrollo embrionario. En estudios sobre toxicología reproductiva, se observaron efectos esqueléticos y una reducción en el crecimiento fetal en ratas y conejos, con una exposición a dulaglutida de 5 a 18 veces más alta que las propuestas clínicamente, pero no se observaron malformaciones fetales. El tratamiento de ratas a lo largo del embarazo y lactancia produjo déficits de memoria en la descendencia femenina con exposiciones 7 veces superiores a las propuestas clínicamente. La dosificación de dulaglutida en ratas jóvenes machos y hembras a 38 veces la exposición humana más alta no produjo déficits de memoria.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

Conservación hasta su empleo

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

Instrucciones de uso

La pluma precargada es para un solo uso.
Las instrucciones para usar la pluma están incluidas en el prospecto y deben seguirse cuidadosamente.
Trulicity no debe utilizarse si aparecen partículas o si la solución está turbia y/o tiene color.
No debe utilizarse Trulicity si ha sido congelado.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Países Bajos.

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/956/002

EU/1/14/956/007

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

Fecha de la primera autorización: 21/noviembre/2014

Fecha de la última renovación: 23/agosto/2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/septiembre/2024

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

Presentaciones y condiciones de prescripción y financiación

Trulicity 0,75 mg solución inyectable en pluma precargada. 4 plumas precargadas de 0,5 ml.
(C.N: 704633.2): P.V.P.: 123,22 €; P.V.P. IVA: 128,15 €.

Trulicity 1,5 mg solución inyectable en pluma precargada. 4 plumas precargadas de 0,5 ml.
(C.N: 704632.5): P.V.P.: 123,22 €; P.V.P. IVA: 128,15 €.

Medicamento sujeto a prescripción médica, aportación reducida y visado de inspección.

Para más información consultar BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos.