



## APRESENTAÇÕES

TRULICITY é uma solução injetável, contendo 0,75 mg ou 1,5 mg de dulaglutida em 0,5 mL. TRULICITY é disponibilizado na forma de caneta para uso único, em embalagens contendo 4 canetas com 0,75 mg de dulaglutida e embalagens contendo 2 canetas com 1,5 mg de dulaglutida.

## VIA SUBCUTÂNEA

## USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

### COMPOSIÇÃO

Cada 0,5 mL contém:

dulaglutida.....0,75 mg ou 1,5 mg

Excipientes: citrato de sódio di-hidratado, ácido cítrico, manitol e polissorbato 80 em água para injetáveis.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

#### **Diabetes mellitus tipo 2**

##### **Monoterapia:**

TRULICITY é indicado em pacientes adultos e pediátricos acima de 10 anos com *diabetes mellitus* tipo 2 para melhorar o controle glicêmico, juntamente com dieta e exercício, nos casos em que a metformina é contraindicada ou considerada inadequada por intolerância.

##### **Terapia de Associação:**

TRULICITY é indicado em pacientes adultos com *diabetes mellitus* tipo 2 para melhorar o controle glicêmico, em terapia de associação, juntamente com dieta e exercício, quando não há um controle glicêmico adequado. Pode ser combinado aos seguintes medicamentos hipoglicemiantes:

- metformina;
- sulfonilureia com ou sem metformina;
- inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) com ou sem metformina;
- tiazolidinediona e metformina;
- insulina basal com ou sem metformina;
- insulina prandial com ou sem metformina.

TRULICITY é indicado em combinação com metformina e/ou insulina basal para melhorar o controle glicêmico em pacientes pediátricos acima de 10 anos de idade com *diabetes mellitus* tipo 2, juntamente com dieta e exercício.

TRULICITY é indicado para a redução do risco de eventos cardiovasculares adversos maiores (morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal) em:

- adultos com *diabetes mellitus* tipo 2 que possuem múltiplos fatores de risco cardiovascular sem doença cardiovascular estabelecida.
- adultos com *diabetes mellitus* tipo 2 com doença cardiovascular estabelecida.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dulaglutida foi estudado em pacientes adultos como monoterapia e em associação com metformina, sulfonilureia com ou sem metformina, inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) com ou sem metformina, metformina e tiazolidinediona, insulina basal com ou sem

metformina e insulina prandial com ou sem metformina. Dulaglutida também foi estudada em pacientes adultos com *diabetes mellitus* tipo 2 e insuficiência renal moderada a grave.

Os estudos avaliaram o uso de dulaglutida 0,75 mg e 1,5 mg. Titulação não foi realizada em nenhum dos estudos; pacientes foram iniciados e mantidos em 0,75 mg ou 1,5 mg durante todo o período dos estudos.

Em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2, dulaglutida produziu reduções a partir do período basal na HbA<sub>1c</sub> comparado ao placebo. Não há diferenças globais na eficácia glicêmica observada entre os subgrupos demográficos (idade, sexo, raça/etnia, duração do diabetes).

### **Monoterapia**

Em um estudo duplo-cego de 52 semanas (desfecho primário de 26 semanas), 807 pacientes adultos tratados não adequadamente controlados, com dieta e exercícios, ou com dieta e exercícios e um agente antidiabético usado na dose submáxima, foram randomizados para dulaglutida 0,75 mg uma vez por semana, dulaglutida 1,5 mg uma vez por semana ou metformina 1.500-2.000 mg/dia após duas semanas sem medicação. Setenta e cinco por cento (75%) da população randomizada estava em tratamento com um agente antidiabético na consulta de triagem. A maioria dos pacientes previamente tratados com um agente antidiabético estava recebendo metformina (~90%) a uma dose média diária de 1.000 mg e aproximadamente 10% estavam recebendo sulfonilureia.

Os pacientes tinham uma idade média de 56 anos e uma duração média do diabetes tipo 2 de 3 anos. Quarenta e quatro por cento (44%) eram do sexo masculino. Brancos, negros e asiáticos representavam 74%, 7% e 8% dos pacientes, respectivamente. Vinte e nove por cento (29%) da população do estudo eram dos Estados Unidos.

O tratamento com dulaglutida 0,75 mg e 1,5 mg uma vez por semana resultou na redução de HbA<sub>1c</sub> a partir do período basal no momento da avaliação primária de 26 semanas (Tabela 1). A diferença na magnitude do efeito observado entre dulaglutida 0,75 mg e 1,5 mg, respectivamente, e metformina neste estudo excluiu a margem de não inferioridade pré-especificada de 0,4%.

**Tabela 1: Resultados da semana 26 em um estudo de dulaglutida como monoterapia<sup>a</sup>**

	Avaliação primária de 26 semanas		
	Dulaglutida 0,75 mg	Dulaglutida 1,5 mg	Metformina 1.500 - 2.000 mg
<b>População (N) com intenção de tratar (ITT)<sup>‡</sup></b>	270	269	268
<b>HbA<sub>1c</sub> (%) (Média)</b>			
Período basal	7,6	7,6	7,6
Alteração em relação ao período basal <sup>b</sup>	-0,7	-0,8	-0,6
<b>Glicemia em jejum (mg/dL) (Média)</b>			
Período basal	161	164	161
Alteração em relação ao período basal <sup>b</sup>	-26	-29	-24
<b>Peso corporal (Kg) (Média)</b>			
Período inicial	91,8	92,7	92,4
Alteração em relação ao período basal <sup>b</sup>	-1,4	-2,3	-2,2

Abreviação: HbA<sub>1c</sub> = hemoglobina A<sub>1c</sub>.

<sup>a</sup> População com intenção de tratar. Última observação realizada (LOCF) foi utilizada para imputar os dados que faltavam. Dados pós-início da terapia de resgate são tratados como ausência. Na Semana 26, a eficácia primária estava ausente em 10%, 12% e 14% dos indivíduos randomizados para dulaglutida 0,75 mg, dulaglutida 1,5 mg e metformina, respectivamente.

<sup>b</sup> Média ajustada dos mínimos quadrados para o valor do período basal e outros fatores de estratificação.

<sup>‡</sup> Indivíduos incluídos na análise é um subconjunto da população ITT que tiveram pelo menos uma avaliação após o período basal. A análise primária incluiu 265 indivíduos em cada um dos braços de tratamento.

### **Terapia de associação**

#### **Adicionada à metformina**

Neste estudo de 104 semanas, controlado por placebo, duplo-cego (desfecho primário de 52 semanas), 972 pacientes adultos foram randomizados para placebo, dulaglutida 0,75 mg uma vez

por semana, dulaglutida 1,5 mg uma vez por semana, ou sitagliptina 100 mg/dia (após 26 semanas, os pacientes no grupo de tratamento com placebo receberam sitagliptina 100 mg/dia, de forma cega, para o restante do estudo), todas adicionadas à metformina. A randomização ocorreu após 11 semanas para permitir um período de estabilização glicêmica de 6 semanas após a titulação da metformina. Os pacientes tinham uma idade média de 54 anos, duração média do diabetes tipo 2, de 7 anos, 48% eram do sexo masculino. Brancos, negros e asiáticos representavam 53%, 4% e 27% dos pacientes, respectivamente e 24% da população estudada eram dos Estados Unidos. Na semana 26 do estudo controlado por placebo, a mudança na HbA<sub>1c</sub> foi de 0,1%, -1,0%, -1,2% e -0,6% para placebo, dulaglutida 0,75 mg, dulaglutida 1,5 mg e sitagliptina, respectivamente. A porcentagem de pacientes que alcançaram HbA<sub>1c</sub> <7,0% foi de 22%, 56%, 62% e 39% para o placebo, dulaglutida 0,75 mg, dulaglutida 1,5 mg e sitagliptina, respectivamente. Nas 26 semanas, houve uma redução média de peso de 1,4 Kg, 2,7 Kg, 3,0 Kg e 1,4 Kg para placebo, dulaglutida 0,75 mg, dulaglutida 1,5 mg e sitagliptina, respectivamente. Houve uma redução média da glicemia de jejum de 9 mg/dL, 35 mg/dL, 41 mg/dL e 18 mg/dL para o placebo, dulaglutida 0,75 mg, dulaglutida 1,5 mg e sitagliptina, respectivamente. O tratamento com dulaglutida 0,75 mg e 1,5 mg uma vez por semana resultou em uma redução estatisticamente significativa na HbA<sub>1c</sub> em comparação ao placebo (com 26 semanas) e em comparação com sitagliptina (com 26 e 52 semanas), todos em combinação com metformina (Tabela 2 e Figura 1).

**Tabela 2: Resultados do estudo de 52 semanas de dulaglutida comparada com sitagliptina, adicionadas à metformina<sup>a</sup>.**

	Avaliação primária de 52 semanas		
	Dulaglutida 0,75 mg	Dulaglutida 1,5 mg	Sitagliptina 100 mg
<b>População (N) com intenção de tratar (ITT)<sup>‡</sup></b>	281	279	273
<b>HbA<sub>1c</sub> (%) (Média)</b>			
Período basal	8,2	8,1	8,0
Alteração em relação ao período basal <sup>b</sup>	-0,9	-1,1	-0,4
Diferença em relação à sitagliptina <sup>b</sup> (95% CI)	-0,5 (-0,7, -0,3) <sup>††</sup>	-0,7 (-0,9, -0,5) <sup>††</sup>	-
<b>Percentual de pacientes HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	49 <sup>##</sup>	59 <sup>##</sup>	33
<b>Glicemia em jejum (mg/dL) (Média)</b>			
Período basal	174	173	171
Alteração em relação ao período basal <sup>b</sup>	-30	-41	-14
Diferença em relação à sitagliptina <sup>b</sup> (95% CI)	-15 (-22, -9)	-27 (-33, -20)	-
<b>Peso corporal (Kg) (Média)</b>			
Período basal	85,5	86,5	85,8
Alteração em relação ao período basal <sup>b</sup>	-2,7	-3,1	-1,5
Diferença em relação à sitagliptina <sup>b</sup> (95% CI)	-1,2 (-1,8, -0,6)	-1,5 (-2,1, -0,9)	-

Abreviação: HbA<sub>1c</sub> = hemoglobina A<sub>1c</sub>.

<sup>a</sup> Todos os pacientes com intenção de tratar randomizados após determinação da dose do estudo. Última observação realizada (LOCF) foi utilizada para imputar os dados ausentes. Na Semana 52 a eficácia primária estava ausente para 15%, 19% e 20% dos indivíduos randomizados para dulaglutida 0,75 mg, dulaglutida 1,5 mg e sitagliptina, respectivamente.

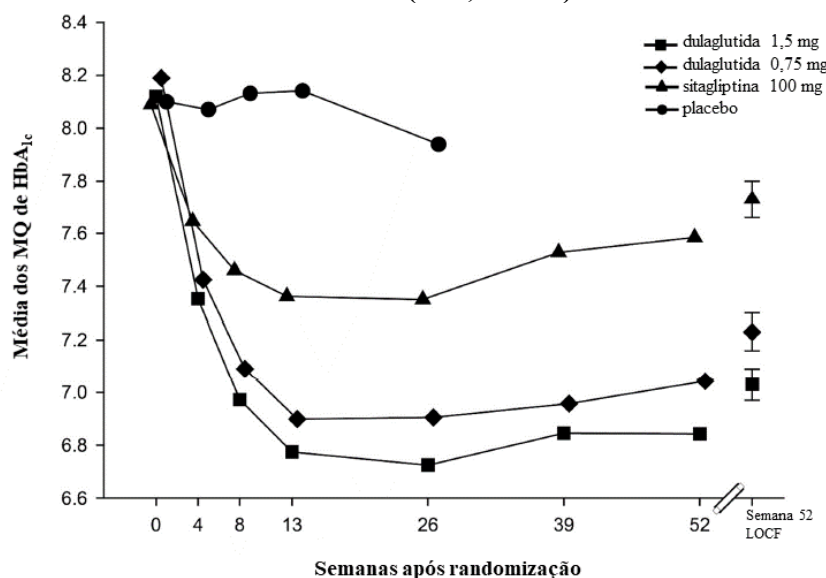
<sup>b</sup> Média ajustada dos mínimos quadrados (MQ) para o valor do período basal e outros fatores de estratificação.

<sup>‡</sup> Indivíduos incluídos na análise é um subconjunto da população ITT que tiveram pelo menos uma avaliação após o período basal. A análise primária incluiu 276, 277 e 270 indivíduos randomizados para dulaglutida 0,75 mg, dulaglutida 1,5 mg e sitagliptina, respectivamente.

<sup>††</sup> Multiplicidade ajustada do valor de p unilateral <0,001, para a superioridade de dulaglutida comparada com sitagliptina, avaliada somente para HbA<sub>1c</sub>.

<sup>##</sup> p<0,001 dulaglutida comparado à sitagliptina, avaliada somente para HbA<sub>1c</sub> <7,0%.

**Figura 1: Alteração no ajuste médio de HbA<sub>1c</sub> em cada período (ITT, MMRM) e na semana 52 (ITT, LOCF)**



**Número de indivíduos com dados observados**

Placebo	139	108	--
Dulaglutida 0,75 mg	281	258	238
Dulaglutida 1,5 mg	279	249	225
Sitagliptina	273	241	219

Alteração média a partir do período basal ajustada para a HbA<sub>1c</sub> inicial.

MMRM: medida repetida do modelo de efeito misto.

**Adicionada à sulfonilureia**

Neste estudo de superioridade de 24 semanas controlado por placebo, duplo-cego, 299 pacientes adultos foram randomizados para receber placebo ou dulaglutida 1,5 mg uma vez por semana, ambos adicionados à glimepirida. Os pacientes tinham uma idade média de 58 anos, duração média do diabetes tipo 2 de 8 anos e 44% eram do sexo masculino. Brancos, negros e asiáticos representavam 83%, 4% e 2% dos pacientes, respectivamente, e 24% da população do estudo era dos Estados Unidos.

Ao fim de 24 semanas, o tratamento com dulaglutida 1,5 mg uma vez por semana resultou numa redução estatisticamente significativa na HbA<sub>1c</sub> em comparação com o placebo (Tabela 3).

**Tabela 3: Resultados do estudo de 24 semanas de dulaglutida comparada com placebo, adicionados à glimepirida <sup>a</sup>.**

	Avaliação primária de 24 semanas	
	Placebo	Dulaglutida 1,5 mg
<b>População (N) com intenção de tratar (ITT)</b>	60	239
<b>HbA<sub>1c</sub> (%) (Média)</b>		
Período basal	8,4	8,4
Alteração em relação ao período basal <sup>b</sup>	-0,3	-1,3
Diferença em relação ao placebo <sup>b</sup> (95% CI)	-	-1,1 (-1,4, -0,7) <sup>††</sup>
<b>Percentual de pacientes HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	17	50 <sup>††</sup>
<b>Glicemia em jejum (mg/dL) (Média)</b>		
Período basal	175	178
Alteração em relação ao período basal <sup>b</sup>	2	-28
Diferença em relação ao placebo <sup>b</sup> (95% CI)	-	-30 (-44, -15) <sup>††</sup>

<b>Peso corporal (Kg) (Média) <sup>b</sup></b>		
Período basal	89,5	84,5
Alteração em relação ao período basal <sup>b</sup>	-0,2	-0,5
Diferença em relação ao placebo <sup>b</sup> (95% CI)	-	-0,4 (-1,2, 0,5)

Abreviação: HbA<sub>1c</sub> = hemoglobina A<sub>1c</sub>.

<sup>a</sup> Análise por intenção de tratar. Dados pós-início da terapia de resgate são classificados como ausentes. Na Semana 24, a eficácia primária estava ausente em 10% e 12% dos indivíduos randomizados para dulaglutida 1,5 mg e placebo, respectivamente.

<sup>b</sup> Média dos mínimos quadrados (MQ) da ANCOVA foi ajustada para valores do período basal e outros fatores de estratificação. O modelo de imputação múltipla por placebo no que se refere aos valores do período basal, foi usado para moldar um efeito *wash-out* do tratamento naqueles pacientes com dados ausentes na Semana 24.

<sup>c</sup> Os pacientes com dados HbA<sub>1c</sub> ausentes na Semana 24 foram considerados como não-respondedores.

†† p<0,001 para superioridade de dulaglutida 1,5 mg comparado com placebo, erro tipo I controlado.

### Adicionada à metformina e sulfonilureia

Neste estudo comparativo aberto de 78 semanas (desfecho primário de 52 semanas) (duplo-cego em relação à designação de dose de dulaglutida), 807 pacientes adultos foram randomizados e receberam dulaglutida 0,75 mg uma vez por semana, dulaglutida 1,5 mg uma vez por semana ou insulina glargina uma vez ao dia, todas adicionadas às doses máximas toleradas de metformina e glimepirida. A randomização ocorreu após um período de 10 semanas; durante as 2 semanas iniciais, os pacientes foram titulados para as doses máximas toleradas de metformina e glimepirida. Isto foi seguido por um período de estabilização glicêmica de 6 a 8 semanas antes da randomização.

Os pacientes randomizados para insulina glargina iniciaram com uma dose de 10 U uma vez ao dia. Os ajustes de dose da insulina glargina ocorreram duas vezes por semana pelas primeiras 4 semanas de tratamento com base na glicemia de jejum (GJ) automonitorada, seguida por uma titulação uma vez por semana até a semana 8 do tratamento do estudo, utilizando um algoritmo que objetivava a GJ alvo <100 mg/dL. Apenas 24% dos pacientes foram titulados para a meta no desfecho primário de 52 semanas. A dose de glimepirida poderia ser reduzida ou descontinuada após a randomização (a critério do investigador) na ocorrência de eventos hipoglicêmicos persistentes. A dose de glimepirida foi reduzida ou descontinuada em 28%, 32% e 29% dos pacientes randomizados com dulaglutida 0,75 mg, dulaglutida 1,5 mg e glargina.

Os pacientes tinham uma idade média de 57 anos, duração média do diabetes tipo 2 de 9 anos e 51% eram do sexo masculino. Brancos, negros e asiáticos representaram 71%, 1% e 17% dos pacientes, respectivamente, e 0% da população do estudo era dos Estados Unidos.

O tratamento com dulaglutida uma vez por semana resultou na redução de HbA<sub>1c</sub> basal após 52 semanas, em comparação com insulina glargina, quando utilizada em combinação com metformina e sulfonilureia (Tabela 4). A diferença no tamanho do efeito observado entre dulaglutida 0,75 mg e 1,5 mg, respectivamente, e glargina neste estudo excluiu a margem de não inferioridade pré-especificada de 0,4%.

**Tabela 4: Resultados do estudo de 52 semanas de dulaglutida comparada à insulina glargina, ambas adicionadas à metformina e sulfonilureia <sup>a</sup>**

	<b>Avaliação primária de 52 semanas</b>		
	<b>Dulaglutida 0,75 mg</b>	<b>Dulaglutida 1,5 mg</b>	<b>Insulina glargina</b>
<b>População (N) com intenção de tratar (ITT)<sup>‡</sup></b>	272	273	262
<b>HbA<sub>1c</sub> (%) (Média)</b>			
Período basal	8,1	8,2	8,1
Alteração em relação ao período basal <sup>b</sup>	-0,8	-1,1	-0,6
<b>Glicemia em jejum (mg/dL) (Média)</b>			
Período basal	161	165	163
Alteração em relação ao período basal <sup>b</sup>	-16	-27	-32
Diferença em relação à insulina glargina <sup>b</sup> (95% CI)	16 (9, 23)	5 (-2, 12)	-

<b>Peso corporal (Kg) (Média)</b>			
Período basal	86,4	85,2	87,6
Alteração em relação ao período basal <sup>b</sup>	-1,3	-1,9	1,4
Diferença em relação à insulina glargina <sup>b</sup> (95% CI)	-2,8 (-3,4, -2,2)	-3,3 (-3,9, -2,7)	-

Abreviação: HbA<sub>1c</sub> = hemoglobina A<sub>1c</sub>.

<sup>a</sup> População com intenção de tratar. Última observação realizada (LOCF) foi utilizada para imputar os dados ausentes. Dados após o início da terapia de resgate são tratados como ausentes. Na Semana 52, a eficácia primária estava ausente para 17%, 13% e 12% dos indivíduos randomizados para dulaglutida 0,75 mg, dulaglutida 1,5 mg e glargina, respectivamente.

<sup>b</sup> Média dos mínimos quadrados (MQ) ajustados para o valor inicial e outros fatores de estratificação.

<sup>‡</sup> Indivíduos incluídos na análise é um subconjunto da população ITT que tiveram pelo menos uma avaliação após o período basal. A análise primária incluiu 267, 263 e 259 indivíduos randomizados para dulaglutida 0,75 mg, dulaglutida 1,5 mg e glargina, respectivamente.

### Adicionada a inibidor de SGLT2 com ou sem metformina

A segurança e a eficácia de dulaglutida associada a inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) (96% com e 4% sem metformina) foram investigadas em pacientes adultos em um estudo controlado por placebo com 24 semanas de duração. Os pacientes tinham uma idade média de 57 anos, duração média do diabetes tipo 2 de 9,4 anos e 50% eram do sexo masculino. Brancos, negros e asiáticos representavam 89%, 3% e 0,2% dos pacientes, respectivamente.

O tratamento com dulaglutida 0,75 mg ou dulaglutida 1,5 mg em associação com a terapia com iSGLT2 resultou em uma redução estatisticamente significativa da HbA<sub>1c</sub> comparativamente ao placebo com a terapia com iSGLT2 nas 24 semanas. Com ambos dulaglutida 0,75 mg e 1,5 mg, uma porcentagem significativamente maior de pacientes atingiu um alvo de HbA<sub>1c</sub> de <7,0% e ≤6,5% em 24 semanas em comparação com placebo.

**Tabela 5: Resultados do estudo de 24 semanas controlado com placebo com dulaglutida adicionada à iSGLT2**

	HbA <sub>1c</sub> no período basal (%)	Alteração média da HbA <sub>1c</sub> (%)	Pacientes na meta de HbA <sub>1c</sub>		Alteração da glicemia em jejum (mg/dL)	Alteração do peso corporal (kg)
			<7,0% <sup>^</sup> (%)	≤6,5% (%)		
<b>24 semanas</b>						
Dulaglutida 0,75 mg uma vez por semana (n=141)	8,05	-1,19 <sup>**</sup>	58,8 <sup>**</sup>	38,9 <sup>**</sup>	-26	-2,6
Dulaglutida 1,5 mg uma vez por semana (n=142)	8,04	-1,33 <sup>**</sup>	67,4 <sup>**</sup>	50,8 <sup>**</sup>	-32	-3,1
Placebo (n=140)	8,05	-0,51	31,2	14,6	-5	-2,3

<sup>\*\*</sup> p<0,001 para a superioridade de dulaglutida em comparação com o placebo, com erro global do tipo I controlado

<sup>\*\*</sup> p<0,001 para o grupo de tratamento com dulaglutida em comparação com placebo

<sup>^</sup> Os pacientes que se retiraram do tratamento randomizado antes de 24 semanas foram considerados como não atingindo a meta

As taxas de hipoglicemia sintomática documentada com dulaglutida 0,75 mg, dulaglutida 1,5 mg e placebo foram de 0,15, 0,16 e 0,12 episódios/paciente/ano, respectivamente. Um paciente reportou hipoglicemia grave com dulaglutida 0,75 mg em associação com iSGLT2 e nenhum com dulaglutida 1,5 mg ou placebo.

### Adicionada à metformina e tiazolidinediona

Neste estudo de 52 semanas controlado por placebo (desfecho primário de 26 semanas), 976 pacientes adultos foram randomizados e receberam placebo, dulaglutida 0,75 mg uma vez por semana, dulaglutida 1,5 mg uma vez por semana ou exenatida 10 mcg duas vezes ao dia, todos associados às doses máximas toleradas de metformina (≥1.500 mg por dia) e pioglitazona (até 45 mg por dia). Exenatida foi administrada em esquema aberto de tratamento enquanto o tratamento com dulaglutida 1,5 mg, dulaglutida 0,75 mg e placebo foram cegos. Após 26 semanas, os

pacientes no grupo de tratamento com placebo foram randomizados para dulaglutida 1,5 mg uma vez por semana ou para dulaglutida 0,75 mg uma vez por semana para manter o caráter cego do estudo. A randomização ocorreu após 12 semanas; durante o período basal de 4 semanas, os pacientes foram titulados para as doses máximas toleradas de metformina e pioglitazona; isto foi seguido por um período de estabilização glicêmica de 8 semanas antes da randomização. Os pacientes foram randomizados para exenatida a uma dose inicial de 5 mcg duas vezes ao dia por 4 semanas e, então, titulados para 10 mcg duas vezes ao dia. Os pacientes tinham uma idade média de 56 anos, duração média do diabetes tipo 2 de 9 anos e 58% eram do sexo masculino. Brancos, negros e asiáticos representavam 74%, 8% e 3% dos pacientes, respectivamente, e 81% da população do estudo eram dos Estados Unidos.

O tratamento com dulaglutida 0,75 mg e 1,5 mg uma vez por semana resultou em uma redução estatisticamente significativa na HbA<sub>1c</sub> comparado ao placebo (com 26 semanas) e comparado à exenatida com 26 semanas (Tabela 6 e Figura 2). Ao longo do período do estudo de 52 semanas, a porcentagem de pacientes que necessitou de resgate glicêmico foi de 8,9% no grupo de tratamento com dulaglutida 0,75 mg uma vez por semana com metformina e pioglitazona, 3,2% no grupo de tratamento com dulaglutida 1,5 mg uma vez por semana com metformina e pioglitazona, e 8,7% no grupo de tratamento com exenatida duas vezes ao dia com metformina e pioglitazona.

**Tabela 6: Resultados do estudo de 26 semanas de dulaglutida comparada com placebo e exenatida, todos adicionados à metformina e tiazolidinediona <sup>a</sup>**

	Avaliação primária de 26 semanas			
	Placebo	Dulaglutida 0,75 mg	Dulaglutida 1,5 mg	Exenatida 10 mcg 2x/dia
<b>População (N) com intenção de tratar (ITT)<sup>‡</sup></b>	141	280	279	276
<b>HbA<sub>1c</sub> (%) (Média)</b>				
Período basal	8,1	8,1	8,1	8,1
Alteração em relação ao período basal <sup>b</sup>	-0,5	-1,3	-1,5	-1,0
Diferença em relação ao placebo <sup>b</sup> (95% CI)	-	-0,8 (-1,0, -0,7) <sup>**</sup>	-1,1 (-1,2, -0,9) <sup>**</sup>	-
Diferença em relação à exenatida <sup>b</sup> (95% CI)	-	-0,3 (-0,4, -0,2) <sup>††</sup>	-0,5 (-0,7, -0,4) <sup>††</sup>	-
<b>Percentual de pacientes HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	43	66 <sup>** #</sup>	78 <sup>** #</sup>	52
<b>Glicemia em jejum (mg/dL) (Média)</b>				
Período basal	166	159	162	164
Alteração em relação ao período basal <sup>b</sup>	-5	-34	-42	-24
Diferença em relação ao placebo <sup>b</sup> (95% CI)	-	-30 (-36, -23)	-38 (-45, -31)	-
Diferença em relação à exenatida <sup>b</sup> (95% CI)	-	-10 (-15, -5)	-18 (-24, -13)	-
<b>Peso corporal (Kg) (Média)</b>				
Período basal	94,1	95,5	96,2	97,4
Alteração em relação ao período basal <sup>b</sup>	1,2	0,2	-1,3	-1,1
Diferença em relação ao placebo <sup>b</sup> (95% CI)	-	-1,0 (-1,8, -0,3)	-2,5 (-3,3, -1,8)	-
Diferença em relação à exenatida <sup>b</sup> (95% CI)	-	1,3 (0,6, 1,9)	-0,2 (-0,9, 0,4)	-

Abreviações: 2x/dia = duas vezes ao dia; HbA<sub>1c</sub> = hemoglobina A<sub>1c</sub>.

<sup>a</sup> População com intenção de tratar. Última observação realizada (LOCF) foi utilizada para imputar os dados ausentes. Dados após o início da terapia de resgate são tratados como ausentes. Na semana 26, a eficácia primária estava ausente para 23%, 10%, 7% e 12% dos indivíduos randomizados com placebo, dulaglutida 0,75 mg, dulaglutida 1,5 mg e exenatida, respectivamente.

<sup>b</sup> Média dos mínimos quadrados (MQ) ajustada para o valor do período basal e outros fatores de estratificação.

<sup>‡</sup> Indivíduos incluídos na análise é um subconjunto da população ITT que tiveram pelo menos uma avaliação após o período basal. A análise primária incluiu 119, 269, 271 e 266 indivíduos randomizados para placebo, dulaglutida 0,75 mg, dulaglutida 1,5 mg e exenatida, respectivamente.

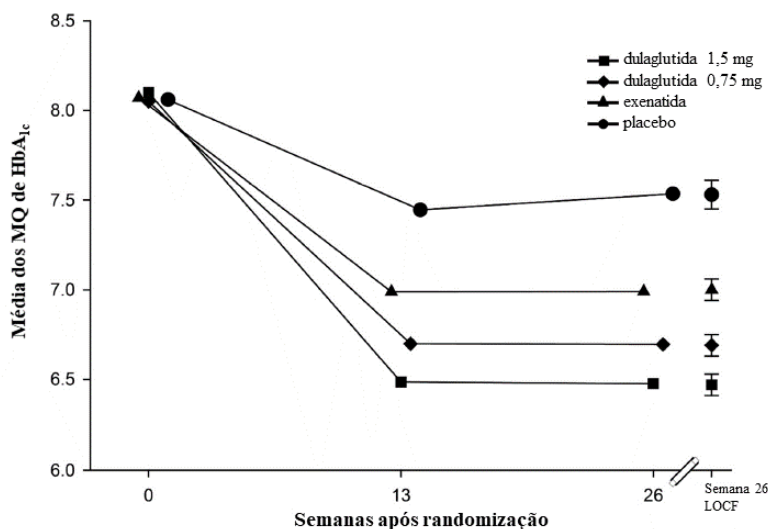
‡‡ Multiplicidade ajustada do valor p unilateral <0,001, para superioridade de dulaglutida comparada ao placebo, avaliada apenas para HbA<sub>1c</sub>.

†† Multiplicidade ajustada do valor p unilateral <0,001, para superioridade de dulaglutida comparada à exenatida, avaliada apenas para HbA<sub>1c</sub>.

\*\* p<0,001 dulaglutida comparada ao placebo, avaliado somente para HbA<sub>1c</sub> <7,0%.

## p<0,001 dulaglutida comparada à exenatida, avaliado somente para HbA<sub>1c</sub> <7,0%.

**Figura 2: Alteração no ajuste médio da HbA<sub>1c</sub> em cada momento (ITT, MMRM) e na semana 26 (ITT, LOCF)**



**Número de indivíduos com dados observados**

Placebo	141	108
Dulaglutida 0,75 mg	280	251
Dulaglutida 1,5 mg	279	259
Exenatida	276	242

Alteração média em relação ao período basal ajustada para a HbA<sub>1c</sub> inicial.

**Associada à insulina basal com ou sem metformina**

Neste estudo de 28 semanas, duplo-cego, placebo-controlado, 300 pacientes adultos foram randomizados para receber placebo ou dulaglutida 1,5 mg uma vez por semana, associados a insulina glargina titulada (com ou sem metformina). Os pacientes tinham uma idade média de 60 anos, duração média do diabetes tipo 2 de 13 anos e 58% eram do sexo masculino. Brancos, negros e asiáticos representavam 94%, 4% e 0,3% dos pacientes, respectivamente, e 20% da população do estudo era dos Estados Unidos.

A dose média inicial de insulina glargina foi de 37 unidades/dia para pacientes recebendo placebo e 41 unidades/dia para pacientes recebendo dulaglutida 1,5 mg. Na randomização, a dose inicial de insulina glargina em pacientes com HbA<sub>1c</sub> <8,0% foi reduzida em 20%.

Na semana 28, a associação de dulaglutida 1,5 mg uma vez por semana com insulina glargina resultou em uma redução estatisticamente significativa na HbA<sub>1c</sub> em comparação com o placebo (Tabela 7).

**Tabela 7: Resultados do estudo de 28 semanas de dulaglutida comparada com placebo, adicionados à insulina basal <sup>a</sup>**

	Avaliação primária de 28 semanas	
	Placebo	Dulaglutida 1,5 mg
População (N) com intenção de tratar (ITT)	150	150
HbA <sub>1c</sub> (%) (Média)		
Período basal	8,3	8,4



Alteração em relação ao período basal <sup>b</sup>	-0,7	-1,4
Diferença em relação ao placebo <sup>b</sup> (95% CI)	-	-0,7 (-0,9, -0,5) <sup>††</sup>
<b>Percentual de pacientes HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%<sup>c</sup></b>	33	67 <sup>††</sup>
<b>Glicemia em jejum (mg/dL) (Média)</b>		
Período basal	156	157
Alteração em relação ao período basal <sup>b</sup>	-30	-44
Diferença em relação ao placebo <sup>b</sup> (95% CI)	-	-14 (-23, -4) <sup>†</sup>
<b>Peso corporal (Kg) (Média)</b>		
Período basal	92,6	93,3
Alteração em relação ao período basal <sup>b</sup>	0,8	-1,3
Diferença em relação ao placebo <sup>b</sup> (95% CI)	-	-2,1 (-2,9, -1,4) <sup>††</sup>

Abreviação: HbA<sub>1c</sub> = hemoglobina A<sub>1c</sub>.

<sup>a</sup> Análise por intenção de tratar. Na semana 28, a eficácia primária estava ausente em 12% e 8% dos indivíduos randomizados para placebo e dulaglutida 1,5 mg, respectivamente.

<sup>b</sup> Média dos mínimos quadrados (MQ) da ANCOVA ajustada para o valor do período basal e outros fatores de estratificação. O modelo de imputação múltipla por placebo no que se refere aos valores do período basal, foi usado para moldar um efeito *wash-out* do tratamento naqueles pacientes com dados ausentes na Semana 28.

<sup>c</sup> Os pacientes com dados HbA<sub>1c</sub> ausentes na Semana 28 foram considerados como não-respondedores.

<sup>††</sup> p<0,001 para superioridade de dulaglutida 1,5 mg comparada ao placebo, erro tipo I controlado.

<sup>†</sup> p≤0,005 para superioridade de dulaglutida 1,5 mg comparada ao placebo, erro tipo I controlado.

### Adicionada à insulina prandial com ou sem metformina

Neste estudo comparativo de 52 semanas (desfecho primário de 26 semanas) (duplo-cego com relação às doses de dulaglutida), foram incluídos 884 pacientes adultos com 1 ou 2 injeções de insulina por dia. A randomização ocorreu após um período basal de 9 semanas; durante as duas semanas iniciais, os pacientes continuaram seu regime de insulina pré-estudo, mas poderiam iniciar e/ou titular a metformina, a critério do investigador; isto foi seguido por um período de estabilização glicêmica de 7 semanas antes da randomização.

Na randomização, os pacientes descontinuaram seu regime de insulina pré-estudo e foram randomizados para dulaglutida 0,75 mg uma vez por semana, dulaglutida 1,5 mg uma vez por semana ou insulina glargina uma vez ao dia, todos em associação com insulina lispro prandial 3 vezes ao dia, com ou sem metformina. A insulina lispro foi titulada em ambos os braços com base na glicemia pré-prandial e antes de deitar-se, e a insulina glargina foi titulada com base na glicemia de jejum (meta <100 mg/dL). Apenas 36% dos pacientes randomizados para glargina foram titulados para a meta da glicemia de jejum no desfecho primário de 26 semanas.

Os pacientes tinham uma idade média de 59 anos, duração média do diabetes tipo 2 de 13 anos e 54% eram do sexo masculino. Brancos, negros e asiáticos representaram 79%, 10% e 4% dos pacientes, respectivamente, e 33% da população do estudo eram dos Estados Unidos.

Os tratamentos com dulaglutida 0,75 mg e 1,5 mg uma vez por semana resultaram na redução da HbA<sub>1c</sub> em relação ao período basal. A diferença no tamanho do efeito observado entre dulaglutida 0,75 mg e 1,5 mg, respectivamente, e glargina neste estudo excluiu a margem de não inferioridade pré-especificada de 0,4%.

**Tabela 8: Resultados do estudo de 26 semanas de dulaglutida comparada à insulina glargina, ambas em associação com insulina lispro<sup>a</sup>**

	Avaliação primária de 26 semanas		
	Dulaglutida 0,75 mg	Dulaglutida 1,5 mg	Insulina glargina
<b>População (N) com intenção de tratar (ITT)<sup>‡</sup></b>	293	295	296
<b>HbA<sub>1c</sub> (%) (Média)</b>			
Período basal	8,4	8,5	8,5
Alteração em relação ao período basal <sup>b</sup>	-1,6	-1,6	-1,4
<b>Glicemia em jejum (mg/dL) (Média)</b>			
Período basal	150	157	154

Alteração em relação ao período basal <sup>b</sup>	4	-5	-28
Diferença em relação à insulina glargina <sup>b</sup> (95% CI)	32 (24, 41)	24 (15, 32)	-
<b>Peso corporal (Kg) (Média)</b>			
Período basal	91,7	91,0	90,8
Alteração em relação ao período basal <sup>b</sup>	0,2	-0,9	2,3
Diferença em relação à insulina glargina <sup>b</sup> (95% CI)	-2,2 (-2,8, -1,5)	-3,2 (-3,8, -2,6)	-

Abreviação: HbA<sub>1c</sub> = hemoglobina A<sub>1c</sub>.

<sup>a</sup> População com intenção de tratar. Última observação realizada (LOCF) foi utilizada para imputar os dados ausentes. Dados após o início da terapia de resgate são tratados como ausentes. Na Semana 26, a eficácia primária estava ausente para 14%, 15% e 14% dos indivíduos randomizados para dulaglutida 0,75 mg, dulaglutida 1,5 mg e glargina, respectivamente.

<sup>b</sup> Média dos mínimos quadrados (MQ) ajustada para o valor inicial e outros valores de estratificação.

<sup>‡</sup> Indivíduos incluídos na análise é um subconjunto da população ITT que tiveram pelo menos uma avaliação após o período basal. A análise primária incluiu 275, 273 e 276 indivíduos randomizados para dulaglutida 0,75 mg, dulaglutida 1,5 mg e glargina, respectivamente.

### Populações especiais

#### *Uso em pacientes com comprometimento renal*

Em um estudo de 52 semanas, com pacientes adultos, dulaglutida 1,5 mg e 0,75 mg foram comparados com insulina glargina titulada, todos em associação com insulina lispro prandial, para avaliar o efeito no controle glicêmico e na segurança dos pacientes com doença renal crônica moderada a grave (TFGe [por CKD-EPI] <60 e ≥15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Os pacientes descontinuaram o seu regime de insulina pré-estudo no momento da randomização. No período basal, a TFGe média geral era de 38 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, 30% dos pacientes apresentavam TFGe <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Em 26 semanas, tanto dulaglutida 1,5 mg como 0,75 mg foram não inferiores à insulina glargina na redução da HbA<sub>1c</sub> e este efeito foi mantido nas 52 semanas. Uma porcentagem semelhante de pacientes alcançaram a meta de HbA<sub>1c</sub> <8,0% nas semanas 26 e 52 com ambas as doses de dulaglutida, bem como com insulina glargina.

**Tabela 9: Resultados de um ensaio clínico de 52 semanas, controlado por comparador ativo, com duas doses de dulaglutida em comparação à insulina glargina (em pacientes com doença renal crônica moderada a grave).**

	HbA <sub>1c</sub> no período basal (%)	Alteração média da HbA <sub>1c</sub> (%)	Pacientes na meta de HbA <sub>1c</sub> <8,0% (%)	Alteração da glicemia em jejum (mg/dL)	Alteração do peso corporal (kg)
<b>26 semanas</b>					
Dulaglutida 1,5 mg uma vez por semana (n=192)	8,60	-1,19 <sup>†</sup>	78,3	23 <sup>##</sup>	-2,81 <sup>##</sup>
Dulaglutida 0,75 mg uma vez por semana (n=190)	8,58	-1,12 <sup>†</sup>	72,6	18 <sup>##</sup>	-2,02 <sup>##</sup>
Insulina glargina <sup>+</sup> uma vez ao dia (n=194)	8,56	-1,13	75,3	-19	1,11
<b>52 semanas</b>					
Dulaglutida 1,5 mg uma vez por semana (n=192)	8,60	-1,10 <sup>†</sup>	69,1	28 <sup>##</sup>	-2,66 <sup>##</sup>
Dulaglutida 0,75 mg uma vez por semana (n=190)	8,58	-1,10 <sup>†</sup>	69,5	21 <sup>##</sup>	-1,71 <sup>##</sup>
Insulina glargina <sup>+</sup> uma vez por dia (n=194)	8,56	-1,00	70,3	-6	1,57

<sup>†</sup> valor de p unilateral <0,025, para não-inferioridade da dulaglutida *versus* insulina glargina.

<sup>##</sup> p <0,001 grupo de tratamento com dulaglutida em comparação com insulina glargina

<sup>+</sup> As doses de insulina glargina foram ajustadas utilizando um algoritmo com uma meta de glicemia em jejum de ≤150 mg/dL

As taxas de hipoglicemia sintomática documentadas com dulaglutida 1,5 mg e dulaglutida 0,75 mg e insulina glargina foram 4,44, 4,34 e 9,62 episódios/paciente/ano, respetivamente. Nenhum paciente reportou casos de hipoglicemia grave com dulaglutida 1,5 mg, seis pacientes reportaram com dulaglutida 0,75 mg e dezessete com insulina glargina. O perfil de segurança de dulaglutida em pacientes com insuficiência renal foi semelhante ao observado em outros estudos com dulaglutida.

### **Uso em população pediátrica**

A segurança e eficácia de dulaglutida 0,75 mg e 1,5 mg uma vez por semana em crianças e adolescentes acima de 10 anos foram comparadas a placebo em adição a dieta e exercício, com ou sem metformina e/ou insulina basal. O período duplo-cego controlado por placebo durou 26 semanas, após o qual os pacientes do grupo placebo iniciaram tratamento aberto de 26 semanas com dulaglutida 0,75 mg uma vez por semana e os pacientes do grupo de dulaglutida continuaram tratamento aberto com dulaglutida na dose designada. Na semana 26, dulaglutida foi superior ao tratamento com placebo na redução da HbA<sub>1c</sub>.

Os participantes elegíveis tinham acima de 10 anos e menos de 18 anos de idade no momento da randomização e tinham um índice de massa corpórea (IMC) maior que o percentil 85 para a idade e o sexo no país ou região do participante, peso corporal de pelo menos 50 kg e HbA<sub>1c</sub> maior que 6,5% e menor que 11,0% (se o participante estivesse tomando metformina, com ou sem terapia com insulina basal) ou maior que 6,5% e menor que 9,0% (se o participante estivesse sendo tratado apenas com dieta e exercício). Os principais critérios de exclusão foram diagnóstico de diabetes tipo 1 ou anticorpos positivos para diabetes tipo 1, ou uso de qualquer agente antidiabético diferente de metformina ou insulina basal dentro de 3 meses antes da triagem.

No geral, as características clínicas e demográficas no período basal foram comparáveis entre os grupos de tratamento. No período basal, 71,4% dos pacientes eram do sexo feminino e os pacientes tinham uma idade média de 14,5 anos. A média de duração do diabetes tipo 2 era de 2 anos, a HbA<sub>1c</sub> média era de 8,1%, o peso médio era de 90,5 kg e o IMC médio de 34,1 kg/m<sup>2</sup>. No

geral, 55% dos pacientes eram brancos, 12% eram asiáticos e 15% eram negros ou afro-americanos. A etnia foi relatada como hispânica ou latina para 55% dos pacientes randomizados. No geral, 90,9% dos pacientes estavam tomando pelo menos um medicamento para diabetes no período basal. A maioria dos pacientes (89,0%) estava tomando metformina no período basal (63,0% metformina isoladamente e 25,3% metformina mais uma insulina basal). Quatorze pacientes (9,1%) não estavam recebendo nenhum medicamento para diabetes no período basal. A proporção de pacientes em cada categoria de intervenções de diabetes foi equilibrada entre os grupos de tratamento no período basal.

**Tabela 10: Resultados de um estudo de 52 semanas comparando duas doses de dulaglutida com placebo em pacientes pediátricos tratados com dieta e exercícios, com ou sem metformina e/ou insulina basal**

	HbA <sub>1c</sub> no período basal (%)	Alteração média da HbA <sub>1c</sub> (%)	Pacientes na meta de HbA <sub>1c</sub>		Alteração da glicemia em jejum (mg/dL)	Alteração do peso corporal (kg/m <sup>2</sup> )
			< 7,0 % (%)	< 6,5 % (%)		
<b>26 semanas</b>						
Dulaglutida agrupado <sup>a</sup> (n = 103)	8,0	-0,7 <sup>##</sup>	56,5 <sup>##</sup>	46,7 <sup>‡‡</sup>	-18 <sup>#</sup>	-0,1
Dulaglutida 0,75 uma vez por semana (n = 51)	7,9	-0,5 <sup>#</sup>	60,0 <sup>##</sup>	48,9 <sup>‡</sup>	-9 <sup>#</sup>	-0,2
Dulaglutida 1,5 mg uma vez por semana (n = 52)	8,2	-1,0 <sup>##</sup>	53,2 <sup>##</sup>	44,7 <sup>‡‡</sup>	-27 <sup>#</sup>	-0,1
Placebo uma vez por semana (n = 51)	8,1	0,5	18,4	13,2	18	0,0
<b>52 semanas</b>						
Dulaglutida agrupado <sup>a</sup> (n = 103)	8,0	-0,4	59,5	45,2	-11	0,1
Dulaglutida 0,75 mg uma vez por semana (n = 51)	7,9	-0,2	65,0	55,0	-4	0,0
Dulaglutida 1,5 mg uma vez por semana (n = 52)	8,2	-0,6	54,6	36,4	-17	0,1
Placebo/ dulaglutida 0,75 mg uma vez por semana <sup>b</sup> (n = 51)	8,1	-0,1	50,0	29,4	4	-0,2

# p < 0,05, ## p < 0,001 para superioridade em relação ao placebo, valores de p ajustados com erro tipo I global controlado.

‡ p < 0,05, ‡‡ p < 0,001 para superioridade em relação ao placebo.

<sup>a</sup> Resultados combinados para Trulicity 0,75 mg e 1,5 mg. A comparação das duas doses em conjunto e individualmente com placebo foi pré-especificada com erro tipo I global controlado.

<sup>b</sup> Pacientes designados ao grupo placebo durante o período duplo-cego inicial de 26 semanas iniciaram o tratamento com dulaglutida 0,75 mg uma vez por semana durante o período aberto subsequente por 26 semanas.

Não houve diferenças estatisticamente significativas ou clinicamente relevantes na alteração do IMC do período basal até a semana 26 entre os grupos dulaglutida e placebo.

### **Avaliação Cardiovascular**

#### ***Meta-análise de estudos de fase II e fase III***

Em uma meta-análise de estudos de registro de fase II e III, um total de 51 pacientes adultos [dulaglutida: 26 (n = 3.885); todos os comparadores: 25 (n= 2.125)] experimentaram pelo menos um evento cardiovascular (CV) (morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou hospitalização por angina instável). Os resultados mostraram que não houve aumento no risco CV com a dulaglutida em comparação com as terapias de controle [HR (razão de risco): 0,57; IC: (0,30; 1,10)].

#### ***Resultados do Estudo de Desfecho Cardiovascular***

O estudo de desfecho cardiovascular a longo prazo de dulaglutida, REWIND (NCT01394952), foi um estudo clínico multinacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Pacientes adultos com *diabetes mellitus* tipo 2 foram aleatoriamente alocados para receber dulaglutida 1,5 mg (4.949) ou placebo (4.952), ambos em adição ao tratamento padrão para diabetes tipo 2. O tempo médio de acompanhamento do estudo foi de 5,4 anos.

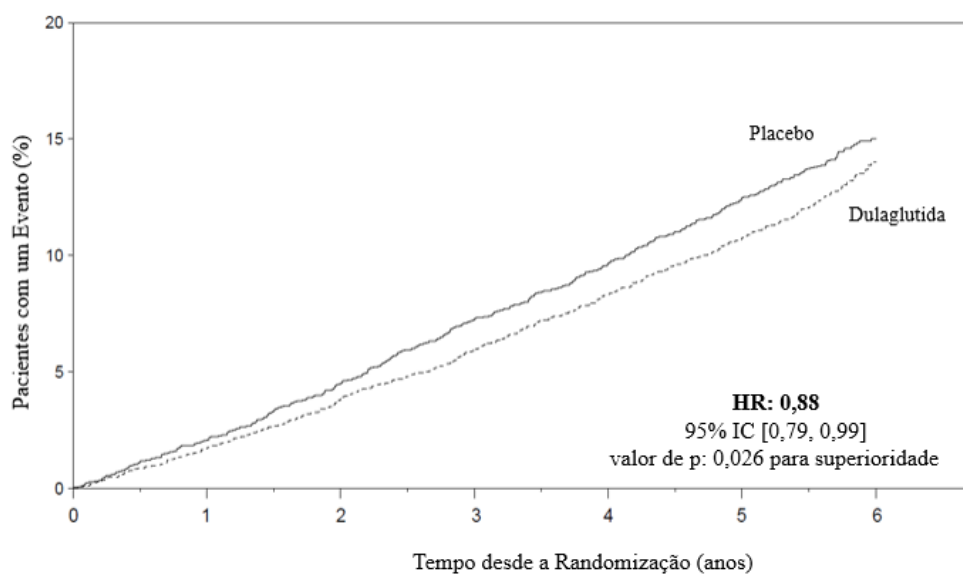
Os pacientes elegíveis a serem incluídos no estudo tinham 50 anos ou mais de idade e *diabetes mellitus* tipo 2, e as características demográficas e da doença estavam equilibradas entre os grupos de tratamento no período basal. Os pacientes tinham uma idade média de 66 anos, sendo que o grupo de tratamento com dulaglutida, inclui pacientes com  $\geq 65$  anos (n = 2.619; 52,9%) e  $\geq 75$  anos (n = 484; 9,7%). Brancos, negros e asiáticos representaram 76%, 7% e 4% dos pacientes, respectivamente, a média do IMC foi de 32,3 kg/m<sup>2</sup> e 46,3% eram do sexo feminino. Havia 6.221 (62,8%) pacientes com múltiplos fatores de risco cardiovascular (CV), mas sem doença cardiovascular estabelecida, e 3.114 (31,5%) pacientes com doença CV estabelecida. Foi considerado doença cardiovascular estabelecida pacientes com um histórico de pelo menos um dos seguintes fatores: infarto do miocárdio; isquemia miocárdica por um teste de esforço ou com imagem cardíaca; acidente vascular cerebral isquêmico; revascularização coronariana, carotídea ou de artéria periférica; angina instável; ou internação por angina instável com pelo menos um dos seguintes: alterações no ECG, isquemia miocárdica na imagem ou necessidade de intervenção coronariana percutânea.

A mediana da HbA<sub>1c</sub> basal foi de 7,2%. A maioria dos pacientes apresentava valores basais de HbA<sub>1c</sub> entre 6,0% e 8,9% (percentil 10 - 90). A duração média do diabetes foi de 10,5 anos. A média de TFGe no período basal foi de 77,5 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e 50,5% dos pacientes apresentavam insuficiência renal leve (TFGe  $\geq 60$ , mas  $< 90$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>), 21,6% tinham insuficiência renal moderada (TFGe  $\geq 30$ , mas  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e 1,1% dos pacientes apresentavam comprometimento renal grave (TFGe  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). No período basal, 94,7% dos pacientes tomavam medicação antidiabética, sendo que 10,5% dos pacientes tomavam três ou mais antidiabéticos. Os antidiabéticos de base mais comuns utilizados no período basal foram metformina (81,2%), sulfonilureia (46,0%) e insulina (23,9%). No período basal, doenças cardiovasculares e fatores de risco eram tratados com inibidores da ECA ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (81,5%), betabloqueadores (45,6%), bloqueadores dos canais de cálcio (34,4%), diuréticos (46,5%), estatina (66,1%), agentes antitrombóticos (58,7%) e aspirina (51,7%). Durante o estudo, os investigadores modificaram os medicamentos antidiabéticos e cardiovasculares para atingir os níveis padrão de tratamento no que diz respeito à glicose, lipídios e pressão sanguínea, e manejaram pacientes em recuperação de síndrome coronariana aguda ou acidente vascular cerebral conforme diretrizes locais de tratamento.

O desfecho primário foi o tempo desde a randomização até a primeira ocorrência de quaisquer eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE): morte CV, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal. O status do resultado primário ou estado vital no final do estudo estava disponível para 99,7% dos participantes randomizados para dulaglutida e placebo. Dulaglutida reduziu significativamente o risco da primeira ocorrência no desfecho composto primário de MACE em comparação com placebo (Figura 3). Os pacientes tratados com dulaglutida tiveram uma menor taxa de MACE quando comparados ao placebo [HR (razão de

risco): 0,88; IC 95% (0,79; 0,99)]. Cada componente MACE contribuiu para a redução de MACE, conforme mostrado na Figura 4. A razão de risco estimada foi consistentemente abaixo de 1,00 para todos os 3 componentes do MACE. A eficácia de dulaglutida no MACE foi consistente entre os principais subgrupos demográficos e de doenças, incluindo estado de doença cardiovascular anterior, HbA1c basal, sexo, duração do diabetes, idade e TFGe.

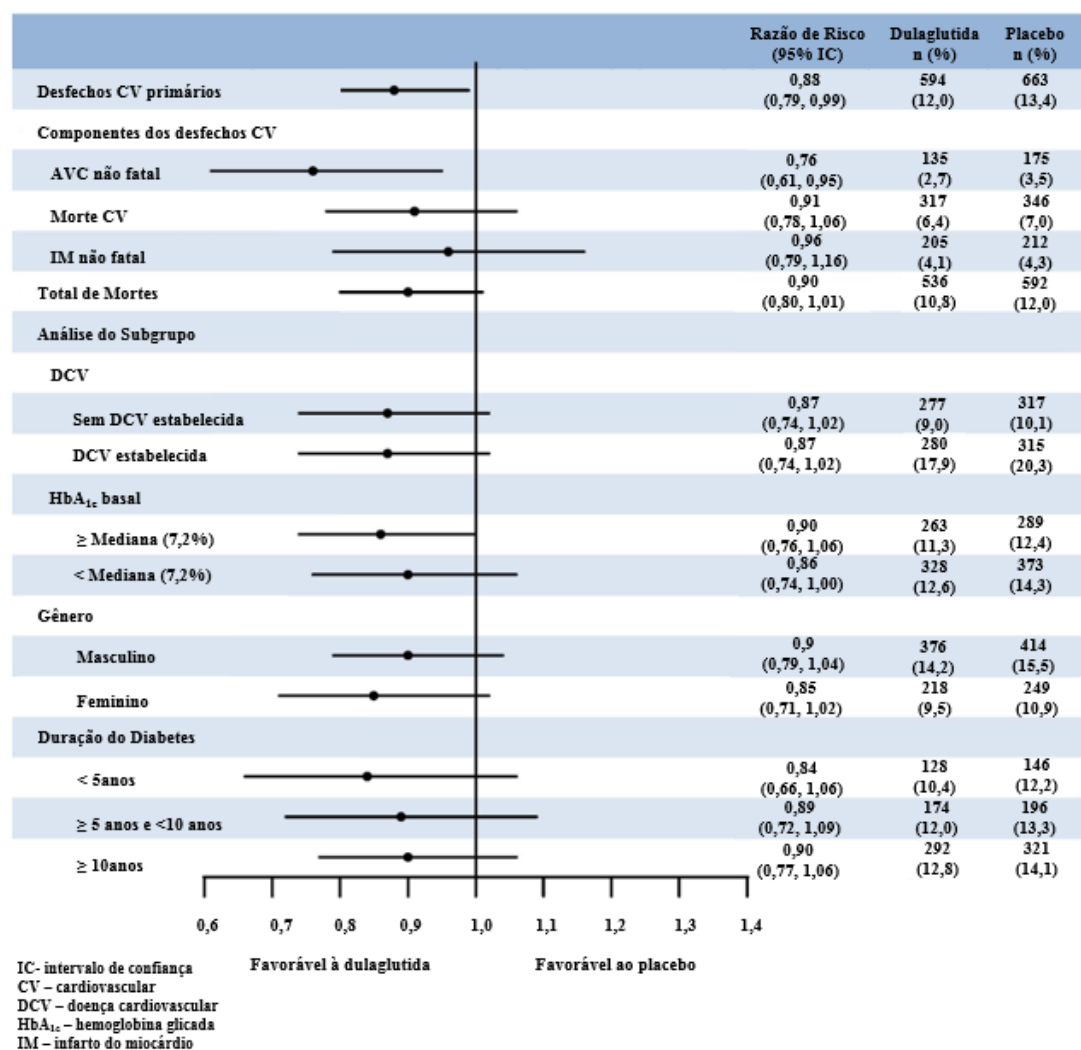
**Figura 3: Gráfico de tempo de Kaplan-Meier para a primeira ocorrência do desfecho composto: morte CV, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal, no estudo com desfecho cardiovascular a longo prazo de dulaglutida**



**Número de Pacientes sob risco**

Placebo	4952	4791	4625	4437	4275	3575	742
Dulaglutida	4949	4815	4670	4521	4369	3686	741

**Figura 4: Gráficos exploratórios das análises dos tipos de eventos cardiovasculares individuais, todas as causas de morte e subgrupos para o desfecho primário**



Um total de 1.128 mortes foram registradas durante o estudo REWIND. A maioria das mortes no estudo foram julgadas como mortes cardiovasculares e mortes não cardiovasculares foram comparáveis entre os grupos de tratamento (4,4% em pacientes tratados com dulaglutida e 5,0% em pacientes tratados com placebo). A razão de risco estimada de tempo para todas as causas de morte de dulaglutida em comparação ao placebo foi de 0,90 (0,80; 1,01).

Uma significativa e sustentada redução na HbA<sub>1c</sub> foi observada desde o período basal até o mês 60 com dulaglutida *versus* placebo, em adição ao tratamento padrão [-0,29% *versus* 0,22%; diferença de tratamento estimada de -0,51% (-0,57; -0,45); p <0,001]. Houve significativamente menos pacientes no grupo dulaglutida que receberam uma intervenção glicêmica adicional em comparação com placebo [dulaglutida: 2.086 (42,2%); placebo: 2.825 (57,0%); p <0,001].

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Descrição

TRULICITY é um agonista do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1) de longa-duração que aumenta a secreção de insulina dependente de glicose e reproduz várias outras ações anti-hiperglicêmicas do GLP-1.

A molécula de dulaglutida consiste em 2 cadeias idênticas unidas por pontes dissulfeto, cada uma contendo uma sequência N-terminal análoga ao GLP-1 ligada covalentemente à porção de uma cadeia pesada (Fc) da imunoglobulina G4 humana (IgG4) modificada por um pequeno peptídeo ligante, que foi produzido utilizando culturas celulares de mamíferos. A porção análoga de GLP-1 da dulaglutida é 90% homóloga ao GLP-1 humano nativo (7-37). Modificações estruturais foram introduzidas na sequência da molécula de GLP-1 que é responsável pela interação com a enzima dipeptidil-peptidase IV (DPP-4). Modificações adicionais foram feitas nas áreas potenciais de ligação de epítopos à célula T e nas porções da molécula Fc da IgG4, responsável

por ligar aos receptores de alta afinidade da Fc e a formação de anticorpos parciais. O peso molecular global da dulaglutida é aproximadamente 63 quilodaltons.

#### **Mecanismo de ação**

A dulaglutida é um agonista do receptor peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) que apresenta várias ações anti-hiperglicêmicas do GLP-1. A dulaglutida aumenta o AMP cíclico intracelular (AMPC) nas células beta levando à liberação de insulina na presença de concentrações elevadas de glicose.

A dulaglutida restaura a primeira fase da secreção de insulina e melhora a segunda fase de secreção, bem como reduz as concentrações de glucagon em jejum e pós-prandiais e retarda o esvaziamento gástrico.

O GLP-1 natural (7-37) apresenta uma meia-vida de 1,5 a 2 minutos devido à degradação pela DPP-4 e depuração renal. Em contraste ao GLP-1 natural, a dulaglutida é resistente à degradação pela DPP-4 e tem um tamanho maior que lentifica a absorção e reduz a depuração renal. Estas características resultam em uma formulação solúvel e uma meia-vida prolongada de 4,7 dias, o que a torna apropriada para a administração subcutânea uma vez por semana.

#### **Propriedades farmacodinâmicas**

A dulaglutida melhora o controle glicêmico reduzindo as concentrações de glicose de jejum, pré-refeição e pós-prandiais em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2. A melhora no controle glicêmico começa após a primeira administração de dulaglutida e é sustentada ao longo do intervalo de administração semanal.

#### **Propriedades farmacocinéticas**

**Absorção:** após administração subcutânea a pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2, a dulaglutida atinge concentrações plasmáticas máximas em 48 horas. A exposição máxima média ( $C_{\text{máx}}$ ) e área sob a curva total (AUC) foram de aproximadamente 114 ng/mL e 14.000 ng·h/mL, respectivamente, após múltiplas doses subcutâneas de 1,5 mg de dulaglutida a pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2. As concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio foram obtidas dentro de 2 e 4 semanas de administração uma vez por semana de dulaglutida 1,5 mg. As exposições após administração subcutânea de doses únicas de dulaglutida 1,5 mg no abdome, coxa ou parte superior do braço foram comparáveis. A biodisponibilidade absoluta média de dulaglutida após administração subcutânea única de uma dose de 0,75 mg e 1,5 mg foi de aproximadamente 65% e 47%, respectivamente.

**Distribuição:** o volume médio de distribuição após administração subcutânea de dulaglutida 0,75 mg e 1,5 mg para o estado de equilíbrio em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 foi de aproximadamente 19,2 L e 17,4 L, respectivamente.

**Metabolismo:** presume-se que a dulaglutida seja degradada a seus componentes aminoácidos pelas vias gerais de catabolismo proteico.

**Eliminação:** o *clearance* médio aparente de dulaglutida em humanos em estado de equilíbrio foi de 0,111 L/h para a dose de 0,75 mg e 0,107 L/h para a dose de 1,5 mg, com uma meia-vida de eliminação de 4,7 dias.

**População pediátrica:** uma análise farmacocinética populacional foi realizada para dulaglutida 0,75 mg e 1,5 mg usando dados de 128 pacientes pediátricos (acima de 10 anos e menor de 18 anos de idade) com diabetes tipo 2. A AUC em pacientes pediátricos foi aproximadamente 37% menor do que a de pacientes adultos. Entretanto, esta diferença não foi determinada como clinicamente significativa.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

TRULICITY é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao produto ou a qualquer um de seus componentes da fórmula.

TRULICITY é contraindicado em pacientes com histórico pessoal ou familiar de carcinoma medular de tireoide (CMT) ou neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 2.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

TRULICITY não deve ser utilizado em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 ou para o tratamento de cetoacidose diabética.



**Lesão renal aguda:** o uso de agonistas do receptor GLP-1 pode estar associado a reações adversas gastrointestinais, que incluem náusea, vômito e diarreia (ver **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Essas reações podem levar à desidratação, que pode acarretar numa deterioração da função renal, incluindo insuficiência renal aguda.

**Aspiração pulmonar:** TRULICITY retarda o esvaziamento gástrico. Aspiração pulmonar foi reportada em pacientes recebendo agonistas do receptor de GLP-1 de longa duração sob anestesia geral ou sedação profunda. Isso deve ser considerado antes da realização destes procedimentos.

**Doença gastrointestinal grave:** TRULICITY não foi estudado em pacientes com doença gastrointestinal grave, incluindo gastroparesia grave e, portanto, não é recomendado nesses pacientes.

Foram notificados eventos relacionados com atraso no esvaziamento gástrico, incluindo gastroparesia grave. Monitorar e considerar a modificação de dose ou descontinuação em pacientes que desenvolvem sintomas de doença gastrointestinal grave durante o tratamento.

**Hipoglicemia com uso concomitante de secretagogos de insulina ou insulina:** pacientes recebendo TRULICITY combinada a um secretagogo de insulina (por exemplo, uma sulfonilureia) ou à insulina, podem ter um aumento no risco de hipoglicemia. O risco de hipoglicemia pode ser reduzido por uma redução na dose do secretagogo ou da insulina.

**Reações de hipersensibilidade:** houve relatos pós-comercialização de reações de hipersensibilidade grave, incluindo reações anafiláticas e angioedema em pacientes tratados com TRULICITY (ver **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade, o uso de TRULICITY deve ser descontinuado; trate prontamente conforme tratamento padrão e monitore até que os sinais e sintomas desapareçam. TRULICITY é contraindicado em pacientes com reação de hipersensibilidade grave prévia à dulaglutida ou a qualquer um dos componentes de TRULICITY.

Anafilaxia e angioedema foram relatados com outros agonistas do receptor GLP-1. Tenha cautela em paciente com histórico de angioedema ou anafilaxia com outro agonista do receptor GLP-1 pois é desconhecido se tais pacientes estarão predispostos a anafilaxia com TRULICITY.

**Pancreatite:** pancreatite foi relatada após o uso de agonistas do receptor GLP-1, incluindo TRULICITY. Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas de pancreatite. Se houver suspeita de pancreatite, TRULICITY deve ser descontinuado até o final da avaliação pertinente. Elevações isoladas das enzimas pancreáticas não são indicativas de pancreatite aguda na ausência de outros sinais e sintomas de pancreatite aguda. Se o diagnóstico de pancreatite for confirmado, descontinuar permanentemente TRULICITY.

TRULICITY não foi avaliado em pacientes com histórico anterior de pancreatite e, portanto, deve ser utilizado com cuidado nestes pacientes. Considerar o uso de outro antidiabético em pacientes com histórico de pancreatite.

**Enzimas pancreáticas:** dulaglutida está associada com aumentos médios de 11% a 21% nas enzimas pancreáticas (amilase pancreática e/ou lipase) em relação ao início do tratamento.

**Imunogenicidade:** em estudos clínicos, o tratamento com dulaglutida foi associado a uma incidência de 1,6% de anticorpos antidroga (AAD) à dulaglutida resultante do tratamento.

Nenhum dos pacientes com hipersensibilidade sistêmica desenvolveu AADs de dulaglutida.

A incidência de anticorpos antidroga à dulaglutida resultante do tratamento em pacientes pediátricos acima de 10 anos foi consistente com a observada na população adulta.

**Risco de tumores de célula C da tireoide:** em ambos os gêneros de ratos, após exposição à dulaglutida, houve um aumento na incidência de tumores de células C da tireoide (adenomas/carcinomas), relacionado à dose e dependente da duração do tratamento. Agonistas dos receptores do GLP-1 induziram adenomas e carcinomas de células C da tireoide em ratos e camundongos com exposições clínicas relevantes. É desconhecido se TRULICITY irá causar tumores de células C da tireoide, incluindo carcinoma medular de tireoide (CMT), em humanos, uma vez que não foi determinada a relevância para humanos de tumores de células C induzidos por dulaglutida em roedores.

Um valor de calcitonina sérica significativamente elevada pode indicar CMT e pacientes com CMT geralmente apresentam valores de calcitonina >50 ng/L. Se calcitonina sérica é mensurada e está elevada, o paciente deve ser avaliado. Pacientes com nódulos na tireoide observados durante exame físico ou de imagem do pescoço devem ser também avaliados.

**Gravidez - Categoria C:** não há estudos adequados e bem controlados de dulaglutida em mulheres grávidas. Administrar TRULICITY a mulheres grávidas somente se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto. Altas doses de dulaglutida (13 a 44 vezes a exposição clínica humana após administração uma vez por semana de 1,5 mg de dulaglutida) durante metade da gestação em ratas e coelhas prenhas causou crescimento fetal reduzido e/ou efeitos esqueléticos associados a efeitos maternos (consumo materno de alimento reduzido e ganho de peso reduzido), mas não houve evidências de malformações fetais. A administração de dulaglutida a ratas prenhas durante toda a gravidez e lactação produziu déficits de memória na ninhada do sexo feminino em uma proporção de dose 16 vezes maior a exposição humana. A administração de dulaglutida em ratos machos e fêmeas juvenis não produziram déficits de memória em uma proporção de dose 91 vezes maior que a exposição humana.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**Lactação:** não se sabe se dulaglutida é excretada no leite humano. Administrar TRULICITY a mulheres lactantes somente se o benefício para a mãe justificar o risco potencial para o bebê.

**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Use criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.**

**Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade:** dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para humanos com base nos estudos convencionais de segurança farmacológica e toxicidade de doses repetidas realizados com dulaglutida.

Em um estudo de carcinogênese de 2 anos em ratos, dulaglutida causou aumentos estatisticamente significativos, relacionados à dose, na incidência de tumores de células C da tireoide (adenomas e carcinomas combinados) com uma dose  $\geq 7$  vezes a exposição clínica humana com administração uma vez por semana de 1,5 mg de dulaglutida. A relevância humana desses achados ainda é desconhecida. Não houve resposta tumorigênica em um estudo de carcinogenicidade de seis meses em camundongos transgênicos.

Estudos com dulaglutida em animais não indicaram efeitos deletérios diretos em relação à fertilidade. Nos estudos de toxicidade reprodutiva, altas doses de dulaglutida causaram efeitos esqueléticos e crescimento fetal reduzido (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Gravidez**).

**Populações especiais:** geralmente não é necessário ajuste de dose com base na idade, sexo, raça, etnia, peso corporal ou insuficiência hepática. No entanto, para populações potencialmente vulneráveis, pode-se considerar uma dose inicial de 0,75 mg. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave (TFGe  $< 90$  a  $\geq 15$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>). A experiência em pacientes com doença renal em fase terminal ( $< 15$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) é muito limitada e, portanto, não é recomendada a utilização de TRULICITY nesta população.

Uma análise farmacocinética populacional foi realizada para dulaglutida 0,75 mg e 1,5 mg usando dados de 128 pacientes pediátricos (acima de 10 anos e menor de 18 anos de idade) com diabetes tipo 2. O perfil farmacocinético da dulaglutida nos pacientes pediátricos foi comparável ao dos pacientes adultos.

A segurança e a eficácia de TRULICITY não foram estabelecidas em pacientes com menos de 10 anos de idade ou com menos de 50 kg de peso corpóreo.

**Gastroparesia:** TRULICITY retarda o esvaziamento gástrico. TRULICITY não foi estudado em pacientes com gastroparesia pré-existente. Use TRULICITY com cautela em pacientes com gastroparesia.

**Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas:** nenhum estudo acerca dos efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas foi realizado. Quando TRULICITY for utilizado combinado a uma sulfonilureia ou insulina, os pacientes devem ser avisados quanto a tomarem precauções para evitar hipoglicemia enquanto dirigem ou operam máquinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

A dulaglutida causa um atraso no esvaziamento gástrico e, assim, tem o potencial de afetar a absorção de medicamentos orais administrados concomitantemente. Nos estudos de farmacologia clínica, TRULICITY não afetou a absorção dos medicamentos administrados por via oral testados

em nenhum grau clinicamente relevante (como por exemplo, varfarina, metformina, lisinopril, metoprolol, digoxina, paracetamol, norelgestromina, etinilestradiol, sitagliptina e atorvastatina). Não é requerido nenhum ajuste na dose da medicação concomitante. Nenhum estudo foi conduzido para investigar possível interação entre TRULICITY e plantas medicinais, álcool, nicotina e realização de exames laboratoriais e não laboratoriais.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Armazenar em geladeira (2°C a 8°C). Não congelar. Não utilizar o medicamento caso tenha sido congelado. TRULICITY pode ser armazenado sem refrigeração por até 14 dias a uma temperatura que não exceda 30°C. TRULICITY é fotossensível e deve ser protegido da luz até a administração. Manter na embalagem original para proteger da luz. TRULICITY pode ser utilizado em até 24 meses após a data de fabricação (prazo de validade). Não utilizar TRULICITY além da data de validade.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

TRULICITY é uma solução injetável, estéril, límpida e incolor, disponibilizado na forma de caneta para uso único.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Posologia e dosagem**

#### **Pacientes adultos**

Monoterapia: a dose inicial recomendada é de 0,75 mg uma vez por semana. A dose pode ser aumentada para 1,5 mg uma vez por semana nos casos em que seja necessário controle glicêmico adicional.

Terapia de associação: a dose recomendada é de 1,5 mg uma vez por semana.

Dose máxima semanal: a dose máxima semanal recomendada é de 1,5 mg.

#### **Pacientes pediátricos acima de 10 anos**

A dose inicial recomendada é de 0,75 mg uma vez por semana. A dose pode ser aumentada para 1,5 mg uma vez por semana nos casos em que seja necessário controle glicêmico adicional.

A dose máxima semanal recomendada é de 1,5 mg.

#### **Modo de administração**

Administrar TRULICITY uma vez por semana, a qualquer hora do dia, independente das refeições.

TRULICITY deve ser administrado por via subcutânea e sem diluição, no abdome, coxa ou braço. Para maiores informações sobre como utilizar a caneta de uso único, ler e seguir atentamente as recomendações descritas nas **INSTRUÇÕES DE USO** que acompanham o produto.

Geralmente não é necessário ajuste de dose com base na idade, insuficiência renal ou hepática (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Populações especiais**).

Quando TRULICITY é adicionado à terapia em curso com metformina e/ou pioglitazona, as doses de metformina e/ou pioglitazona podem ser mantidas. Quando TRULICITY é adicionado à terapia existente com metformina e/ou inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2), a dose atual de metformina e/ou de iSGLT2 pode ser mantida. Quando é adicionado à terapia em curso com uma sulfonilureia ou insulina, pode-se considerar uma redução da dose da sulfonilureia ou da insulina para diminuir o risco de hipoglicemia.

**Doses perdidas:** se uma dose for perdida, administrá-la o quanto antes se restarem no mínimo 3 dias (72 horas) até a próxima dose planejada. Se restarem menos de 3 dias para a próxima dose, a dose perdida deve ser pulada e a dose seguinte administrada no dia marcado. Em ambos os casos, os pacientes podem reiniciar seu esquema posológico normal de uma dose por semana.

**Mudando o esquema posológico semanal:** o dia da administração semanal pode ser mudado, se necessário, desde que a última dose tenha sido administrada há 3 dias ou mais.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

As seguintes reações adversas foram identificadas com base na avaliação da duração completa dos estudos clínicos de fase 2 e de fase 3 e estão listadas na Tabela 11 conforme o termo selecionado do MedDRA por classe de sistemas e órgãos e em ordem de incidência decrescente (muito comum:  $\geq 1/10$ ; comum:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; incomum:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; rara:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ; muito rara:  $< 1/10.000$ ). Dentro de cada grupo de incidência, as reações adversas são apresentadas em ordem de frequência decrescente.

**Tabela 11: Frequência de reações adversas de TRULICITY administrado uma vez por semana em pacientes adultos**

Classes de Sistemas e Órgãos Termo Preferido	Muito Comum	Comum	Incomum	Rara	Muito rara
<b>Distúrbios do sistema imunitário</b>			Hipersensibilidade	Reação anafilática <sup>c</sup>	
<b>Distúrbios metabólicos e nutricionais</b>	Hipoglicemia <sup>b</sup> (quando utilizado em combinação com glimepirida com ou sem metformina, com insulina prandial, com insulina basal ou com metformina)	Hipoglicemia <sup>b</sup> (quando utilizado em monoterapia, em combinação com metformina mais pioglitazona ou iSGLT2 com ou sem metformina)			
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>	Náusea, diarreia <sup>a</sup> , vômito <sup>a</sup> , dor abdominal <sup>a</sup>	Diminuição do apetite, dispepsia, constipação <sup>a</sup> , flatulência, distensão abdominal, doença do refluxo gastroesofágico, eructação		Pancreatite aguda	
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>			Colecistite		
<b>Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>				Angioedema <sup>c</sup>	
<b>Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração</b>		Fadiga <sup>a</sup>	Reação no local da injeção		
<b>Investigações</b>		Taquicardia sinusal, Bloqueio atrioventricular de primeiro grau			

<sup>a</sup> Diarreia: diarreia + volume fecal aumentado + peristaltismo frequente.

Vômito: náusea + vômito + vômito profuso.

Dor abdominal: desconforto abdominal + dor abdominal + dor abdominal baixa + dor abdominal alta + sensibilidade abdominal + dor gastrointestinal.

Constipação: constipação + volume fecal reduzido + peristaltismo infrequente.

Fadiga: fadiga + astenia + mal-estar.

Reação no local da injeção: eritema no local da injeção + irritação no local da injeção + prurido no local da injeção + edema no local da injeção + erupção no local da injeção.

<sup>b</sup> Hipoglicemia sintomática documentada.

<sup>c</sup> Baseado em relatos pós-comercialização.

## **População adulta**

**Hipoglicemia:** quando TRULICITY foi utilizado combinado a um não-secretagogo, as taxas de hipoglicemia foram de 0,19 a 0,62 eventos/paciente/ano e nenhum episódio de hipoglicemia grave foi reportado.

Quando TRULICITY foi utilizado combinado a uma sulfonilureia ou uma sulfonilureia com metformina, as taxas de hipoglicemia foram de 0,90 e 1,67 eventos/paciente/ano, e as taxas de eventos de hipoglicemia grave foram de 0,00 e 0,01 evento/paciente/ano, respectivamente.

Quando TRULICITY foi utilizado combinado com uma insulina basal, a taxa de hipoglicemia foi de 3,38 eventos/paciente/ano e a taxa de evento de hipoglicemia grave foi de 0,01 evento/paciente/ano.

Quando TRULICITY foi utilizado combinado com uma insulina prandial, a taxa de hipoglicemia foi de 31,06 eventos/paciente/ano e a taxa de evento de hipoglicemia grave foi de 0,06 evento/paciente/ano.

Quando TRULICITY 0,75mg e 1,5mg foram utilizados combinado com um iSGLT2, a incidência de hipoglicemia (limiar da glicose  $\leq 70$  mg/dL) sintomática documentada foi de 2,1% e 1,4%, respectivamente. Hipoglicemia grave ocorreu em 0,7% e 0,0% dos pacientes quando TRULICITY 0,75mg e 1,5mg, respectivamente, foram coadministrados com um iSGLT2.

**Distúrbio gastrointestinal:** os eventos gastrointestinais (náusea, vômito e diarreia) reportados foram tipicamente leves ou moderados em gravidade. O início de náusea, vômito e diarreia foi observado com maior frequência durante as 2 primeiras semanas de tratamento. Todos esses eventos rapidamente declinaram durante as 4 semanas seguintes, após as quais mantiveram-se relativamente constantes. Nos estudos de farmacologia clínica conduzidos em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 de até 6 semanas, a maioria dos eventos gastrointestinais foram relatados durante os primeiros 2-3 dias após a dose inicial e diminuíram com as doses subsequentes.

**Reações no local da injeção:** foram reportados eventos adversos potencialmente imunomediados no local da injeção (por exemplo, erupção cutânea e eritema), que geralmente foram leves, em 0,7% dos pacientes recebendo TRULICITY.

**Aumento na frequência cardíaca:** TRULICITY está associado a pequenos aumentos médios na frequência cardíaca de 2 a 4 batimentos por minuto (bpm) e a uma incidência de 1,3% e 1,4% de taquicardia sinusal com um aumento concomitante  $\geq 15$  bpm em relação ao início, com dulaglutida 0,75 mg e dulaglutida 1,5 mg, respectivamente.

**Bloqueio AV de primeiro grau/prolongamento do intervalo PR:** TRULICITY está associado a pequenos aumentos médios no intervalo PR de 2 a 3 mseg e a uma incidência de 1,5% e 2,4% de bloqueio AV de primeiro grau em relação às características no início do estudo, com dulaglutida 0,75 mg e dulaglutida 1,5 mg, respectivamente.

**Descontinuação devido a um evento adverso:** em estudos com 26 semanas de duração, a incidência de descontinuação da medicação do estudo devido a eventos adversos foi de 2,6% (0,75 mg) e 6,1% (1,5 mg) para TRULICITY *versus* 3,7% para placebo. Durante toda a duração do estudo (até 104 semanas), a incidência de descontinuações devido a eventos adversos foi de 5,1% (0,75 mg) e 8,4% (1,5 mg) para TRULICITY. As reações adversas mais frequentes levando à descontinuação para TRULICITY 0,75 mg e 1,5 mg, respectivamente, foram náusea (1,0%, 1,9%), diarreia (0,5%, 0,6%) e vômito (0,4%, 0,6%) e geralmente foram reportadas dentro das primeiras 4-6 semanas.

**Pancreatite aguda:** a incidência de pancreatite aguda nos estudos de registro de fases 2 e 3 foi de 0,07% para TRULICITY em comparação com 0,14% para placebo e 0,19% para comparadores com ou sem terapia antidiabética de fundo adicional.

**Enzimas pancreáticas:** TRULICITY está associado com aumentos médios de 11% a 21% nas enzimas pancreáticas (amilase pancreática e/ou lipase) em relação ao início do tratamento. Na ausência de outros sinais e sintomas de pancreatite aguda, elevações em enzimas pancreáticas isoladas não são indicativos de pancreatite aguda.

**Imunogenicidade:** em estudos clínicos, o tratamento com TRULICITY foi associado a uma incidência de 1,6% de anticorpos antidroga à dulaglutida resultante do tratamento, indicando que as modificações estruturais no GLP-1 e partes do IgG4 modificado da molécula de dulaglutida, em conjunto com uma elevada homologia com GLP-1 nativo e IgG4 nativo, minimiza o risco de resposta imune contra dulaglutida. Pacientes com anticorpos antidroga à dulaglutida geralmente tiveram títulos baixos e, apesar de o número de pacientes que desenvolveu anticorpo antidroga à dulaglutida ter sido baixo, a análise dos dados de fase 3 não revelou um impacto claro de anticorpos antidroga à dulaglutida em alterações na HbA<sub>1c</sub>.

**Hipersensibilidade:** em estudos clínicos, eventos de hipersensibilidade sistêmica (por exemplo, urticária, angioedema) foram relatados em 0,5% dos pacientes recebendo TRULICITY. Nenhum dos pacientes com hipersensibilidade sistêmica desenvolveu anticorpos antidroga à dulaglutida.

#### **População pediátrica acima de 10 anos**

O perfil de segurança em pacientes pediátricos é consistente com o descrito acima para pacientes adultos, com exceção de reações no local de injeção, que foram comumente observadas em pacientes pediátricos. No estudo em população pediátrica, as reações no local da injeção foram de gravidade leve a moderada. A incidência de eventos adversos no local de injeção potencialmente imunomediados foi de 3,9% (2 pacientes) no grupo de TRULICITY 0,75 mg e 3,8% (2 pacientes) no grupo de TRULICITY 1,5 mg.

**Imunogenicidade:** A incidência de anticorpos antidroga à dulaglutida resultante do tratamento em pacientes pediátricos acima de 10 anos foi consistente com a observada na população adulta.

**Atenção:** este produto é um medicamento que possui nova indicação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

## **10. SUPERDOSE**

Os efeitos da superdose de TRULICITY nos estudos clínicos incluíram distúrbios gastrointestinais e hipoglicemia. No caso de superdose, um tratamento de suporte adequado deve ser iniciado conforme os sinais e sintomas clínicos do paciente.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **DIZERES LEGAIS**

Registro: 1.1260.0190

### **Produzido por:**

Eli Lilly and Company – Indianápolis – EUA

ou

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG – Ravensburg – Alemanha

### **Importado e Registrado por:**

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Av. Morumbi, 8264 - São Paulo, SP

CNPJ 43.940.618/0001-44

Lilly SAC 0800 701 0444

sac\_brasil@lilly.com

www.lilly.com.br

Venda sob prescrição.

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 18/01/2024.**