

CDS26MAR19



TRULICITY®
dulaglutida

APRESENTAÇÕES

TRULICITY é uma solução injetável, estéril, límpida e incolor, 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 e embalagens contendo 2 canetas com 1,5 mg de dulaglutida.

SOMENTE PARA ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada 0,5 mL contém:

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

Excipientes: citrato trissódico di-hidratado, ácido cítrico anidro, manitol e polissorbato 80 em água para injeção.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

Diabetes mellitus tipo 2

Monoterapia:

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

Terapia de Associação:

TRULICITY é indicado em 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 co-transportador sódio-glicose 2 (SGLT2i) com ou sem metformina;
- tiazolidinediona e metformina;
- insulina basal com ou sem metformina;
- insulina prandial com ou sem metformina.

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.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dulaglutida foi estudado como monoterapia e em associação com metformina, sulfonilureia com ou sem metformina, inibidores do co-transportador sódio-glicose 2 (SGLT2i) 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 paciente 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 inicial na HbA_{1c} 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 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% da população racial, 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_{1c} a partir do período inicial 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 ^a

	Avaliação primária de 26 semanas		
	Dulaglutida 0,75 mg	Dulaglutida 1,5 mg	Metformina 1.500 - 2.000 mg
População (N) com intenção de tratar (ITT)[‡]	270	269	268
HbA_{1c} (%) (Média)			
Período inicial	7,6	7,6	7,6
Alteração a partir do período inicial ^b	-0,7	-0,8	-0,6
Glicemia em jejum (mg/dL) (Média)			
Período inicial	161	164	161
Alteração a partir do período inicial ^b	-26	-29	-24
Peso corporal (Kg) (Média)			
Período inicial	91,8	92,7	92,4
Alteração a partir do período inicial ^b	-1,4	-2,3	-2,2

Abreviação: HbA_{1c} = hemoglobina A_{1c}.

^a 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.

^b Média ajustada dos mínimos quadrados para o valor do período inicial e outros fatores de estratificação.

[‡] Indivíduos incluídos na análise é um subconjunto da população ITT que tiveram pelo menos uma avaliação após o período inicial. 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 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% do sexo masculino. Brancos, negros e asiáticos representavam 53%, 4% e 27% da população racial, respectivamente e 24% da população estudada eram dos Estados Unidos. Na semana 26 do estudo controlado por placebo, a mudança na HbA_{1c} 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_{1c} <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_{1c} 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 comparado com sitagliptina, adicionadas à metformina ^a

	Avaliação primária de 52 semanas		
	Dulaglutida 0,75 mg	Dulaglutida 1,5 mg	Sitagliptina 100 mg
População (N) com intenção de tratar (ITT)[‡]	281	279	273
HbA_{1c} (%) (Média)			
Período inicial	8,2	8,1	8,0
Alteração a partir do período inicial ^b	-0,9	-1,1	-0,4
Diferença a partir da sitagliptina ^b (95% CI)	-0,5 (-0,7, -0,3) ^{††}	-0,7 (-0,9, -0,5) ^{††}	-
Percentual de pacientes HbA_{1c} <7,0%	49 ^{##}	59 ^{##}	33
Glicemia em jejum (mg/dL) (Média)			
Período inicial	174	173	171
Alteração a partir do período inicial ^b	-30	-41	-14
Diferença a partir da sitagliptina ^b (95% CI)	-15 (-22, -9)	-27 (-33, -20)	-
Peso corporal (Kg) (Média)			
Período inicial	85,5	86,5	85,8
Alteração a partir do período inicial ^b	-2,7	-3,1	-1,5
Diferença a partir da sitagliptina ^b (95% CI)	-1,2 (-1,8, -0,6)	-1,5 (-2,1, -0,9)	-

Abreviação: HbA_{1c} = hemoglobina A_{1c}.

^a 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.

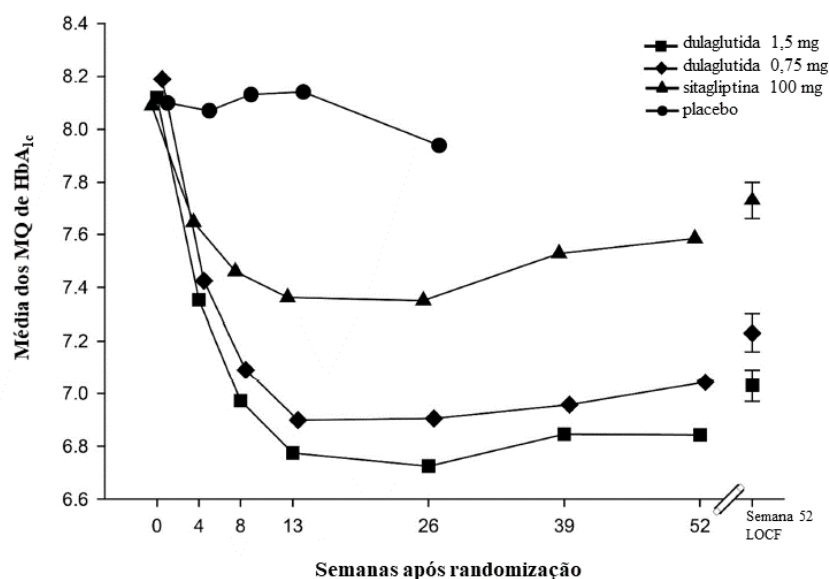
^b Média ajustada dos mínimos quadrados (MQ) para o valor do período inicial e outros fatores de estratificação.

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

^{††} Multiplicidade ajustada do valor de p unilateral <0,001, para a superioridade de dulaglutida comparada com sitagliptina, avaliada somente para HbA_{1c}.

^{##} p<0,001 dulaglutida comparado à sitagliptina, avaliada somente para HbA_{1c} <7,0%.

Figura 1: Alteração no ajuste médio de HbA_{1c} 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 inicial ajustada para a HbA_{1c} 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 foram randomizados para receber placebo ou dulaglutida 1,5 mg uma vez por semana, ambos adicionados à glicemipirida. 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% da população racial, respectivamente, e 24% da população do estudo eram 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_{1c} em comparação com o placebo (Tabela 3).

Tabela 3: Resultados do estudo de 24 semanas de dulaglutida comparado com placebo, adicionadas à glicemipirida ^a

	Avaliação primária de 24 semanas	
	Placebo	Dulaglutida 1,5 mg
População (N) com intenção de tratar (ITT)	60	239
HbA_{1c} (%) (Média)		
Período inicial	8,4	8,4
Alteração a partir do período inicial ^b	-0,3	-1,3
Diferença a partir do placebo ^b (95% CI)	-	-1,1 (-1,4, -0,7) ^{††}
Percentual de pacientes HbA_{1c} <7,0%	17	50 ^{††}
Glicemia em jejum (mg/dL) (Média)		
Período inicial	175	178
Alteração a partir do período inicial ^b	2	-28
Diferença a partir do placebo ^b (95% CI)	-	-30 (-44, -15) ^{††}
Peso corporal (Kg) (Média) ^b		
Período inicial	89,5	84,5

Alteração a partir do período inicial ^b	-0,2	-0,5
Diferença a partir do placebo ^b (95% CI)	-	-0,4 (-1,2, 0,5)

Abreviação: HbA_{1c} = hemoglobina A_{1c}.

^a 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.

^b 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.

^c Os pacientes com dados HbA_{1c} 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 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% da população racial, respectivamente, e 0% da população do estudo era dos Estados Unidos.

O tratamento com dulaglutida uma vez por semana resultou em uma redução na HbA_{1c} a partir do período inicial em 52 semanas, quando utilizado 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 comparado à insulina glargina, ambas adicionadas à metformina e sulfonilureia ^a

	Avaliação primária de 52 semanas		
	Dulaglutida 0,75 mg	Dulaglutida 1,5 mg	Insulina glargina
População (N) com intenção de tratar (ITT)[‡]	272	273	262
HbA_{1c} (%) (Média)			
Período inicial	8,1	8,2	8,1
Alteração do período inicial ^b	-0,8	-1,1	-0,6
Glicemia em jejum (mg/dL) (Média)			
Período inicial	161	165	163
Alteração a partir do período inicial ^b	-16	-27	-32
Diferença a partir da insulina glargina ^b (95% CI)	16 (9, 23)	5 (-2, 12)	-
Peso corporal (Kg) (Média)			
Período inicial	86,4	85,2	87,6

Alteração do período inicial ^b	-1,3	-1,9	1,4
Diferença a partir da insulina ^b (95% CI)	-2,8 (-3,4, -2,2)	-3,3 (-3,9, -2,7)	-

Abreviação: HbA_{1c} = hemoglobina A_{1c}.

^a 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.

^b Média dos mínimos quadrados (MQ) ajustados para o valor inicial e outros fatores de estratificação.

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

Adicionada à inibidor SGLT2i com ou sem metformina

A segurança e a eficácia de dulaglutida associada a inibidores do co-transportador sódio-glicose 2 (SGLT2i) (96% com e 4% sem metformina) foram investigadas 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% da população racial, respectivamente.

O tratamento com dulaglutida 0,75 mg ou dulaglutida 1,5 mg em associação com a terapia com SGLT2i resultou em uma redução estatisticamente significativa da HbA_{1c} comparativamente ao placebo com a terapia com SGLT2i nas 24 semanas. Com ambos dulaglutida 0,75 mg e 1,5 mg, uma porcentagem significativamente maior de pacientes atingiu um alvo de HbA_{1c} 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 SGLT2i

	HbA _{1c} no período basal (%)	Alteração média da HbA _{1c} (%)	Pacientes na meta de HbA _{1c}		Alteração da Glicemia em jejum (mmol/L)	Alteração do peso corporal (kg)
			<7,0% [^] (%)	≤6,5% (%)		
24 semanas						
Dulaglutida 0,75 mg uma vez por semana (n=141)	8,05	-1,19 ^{‡‡}	58,8 ^{‡‡}	38,9 ^{**}	-1,44	-2,6
Dulaglutida 1,5 mg uma vez por 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 a superioridade de dulaglutida em comparação com o placebo, com erro global do tipo I controlado

^{**} p<0,001 para o grupo de tratamento com dulaglutida em comparação com placebo

[^] 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, respetivamente. Um paciente reportou hipoglicemia grave com dulaglutida 0,75 mg em associação com SGLT2i 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 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 inicial 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% da população racial, 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_{1c} 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 comparado ao placebo e exenatida, todas adicionadas à metformina e tiazolidinediona ^a

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

Abreviações: 2x/dia = duas vezes ao dia; HbA_{1c} = hemoglobina A_{1c}.

^a 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.

^b Média dos mínimos quadrados (MQ) ajustada para o valor do período inicial e outros fatores de estratificação.

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

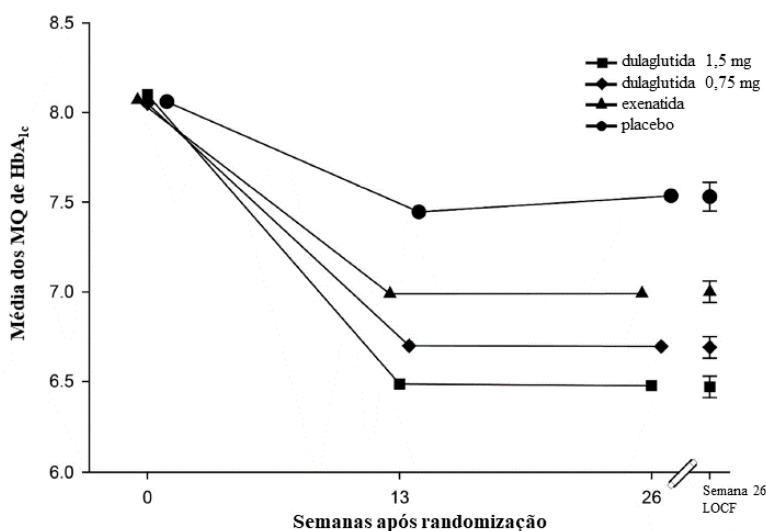
^{‡‡} Multiplicidade ajustada do valor p unilateral <0,001, para superioridade de dulaglutida comparada ao placebo, avaliada apenas para HbA_{1c}.

^{††} Multiplicidade ajustada do valor p unilateral <0,001, para superioridade de dulaglutida comparada à exenatida, avaliada apenas para HbA_{1c}.

^{**} p<0,001 dulaglutida comparada ao placebo, avaliado somente para HbA_{1c} <7,0%.

$p < 0,001$ dulaglutida comparada à exenatida, avaliado somente para $HbA_{1c} < 7,0\%$.

Figura 2: Alteração no ajuste médio da HbA_{1c} 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 a partir do período inicial ajustada para a HbA_{1c} inicial.

Associada à insulina basal com ou sem metformina

Neste estudo de 28 semanas, duplo-cego, placebo-controlado, 300 pacientes foram randomizados para receber placebo ou dulaglutida 1,5 mg uma vez por semana, associada 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% da população racial, respectivamente, e 20% da população do estudo eram 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 $HbA_{1c} < 8,0\%$ 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_{1c} em comparação com o placebo (Tabela 7).

Tabela 7: Resultados do estudo de 28 semanas de dulaglutida comparado com placebo, adicionada à insulina basal ^a

	Avaliação primária de 28 semanas	
	Placebo	Dulaglutida 1,5 mg
População (N) com intenção de tratar (ITT)	150	150
HbA_{1c} (%) (Média)		
Período basal	8,3	8,4
Alteração a partir do período basal ^b	-0,7	-1,4
Diferença a partir do placebo ^b (95% CI)	-	-0,7 (-0,9, -0,5) ^{††}
Percentual de pacientes $HbA_{1c} < 7,0\%$ ^c	33	67 ^{††}
Glicemia em jejum (mg/dL) (Média)		

Período basal	156	157
Alteração a partir do período basal ^b	-30	-44
Diferença a partir do placebo ^b (95% CI)	-	-14 (-23, -4) [†]
Peso corporal (Kg) (Média)		
Período basal	92,6	93,3
Alteração a partir do período basal ^b	0,8	-1,3
Diferença a partir do placebo ^b (95% CI)	-	-2,1 (-2,9, -1,4) ^{††}

Abreviação: HbA_{1c} = hemoglobina A_{1c}.

^a 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.

^b 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.

^c Os pacientes com dados HbA_{1c} ausentes na Semana 28 foram considerados como não-respondedores.

^{††} p<0,001 para superioridade de dulaglutida 1,5 mg comparada ao placebo, erro tipo I controlado.

[†] 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 com 1 ou 2 injeções de insulina por dia. A randomização ocorreu após um período inicial 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, e a insulina glargina foi titulada com base na glicemia de jejum de <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% da população racial, respectivamente, e 33% 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 da HbA_{1c} a partir do período inicial. 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 comparado à insulina glargina, ambas em associação com insulina lispro ^a

	Avaliação primária de 26 semanas		
	Dulaglutida 0,75 mg	Dulaglutida 1,5 mg	Insulina glargina
População (N) com intenção de tratar (ITT)[‡]	293	295	296
HbA_{1c} (%) (Média)			
Período inicial	8,4	8,5	8,5
Alteração do período inicial ^b	-1,6	-1,6	-1,4
Glicemia em jejum (mg/dL) (Média)			
Período inicial	150	157	154
Alteração a partir do período inicial ^b	4	-5	-28
Diferença a partir da insulina glargina ^b (95% CI)	32 (24, 41)	24 (15, 32)	-
Peso corporal (Kg) (Média)			

Período inicial	91,7	91,0	90,8
Alteração do período inicial ^b	0,2	-0,9	2,3
Diferença a partir da insulina glargina ^b (95% CI)	-2,2 (-2,8, -1,5)	-3,2 (-3,8, -2,6)	-

Abreviação: HbA_{1c} = hemoglobina A_{1c}.

^a 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.

^b Média dos mínimos quadrados (MQ) ajustada para o valor inicial e outros valores de estratificação.

[‡] Indivíduos incluídos na análise é um subconjunto da população ITT que tiveram pelo menos uma avaliação após o período inicial. 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, 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 à grave (TFGe [por CKD-EPI] <60 e ≥15 mL/min/1,73 m²). 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 m², 30% dos pacientes apresentavam TFGe <30 mL/min/1,73 m².

Em 26 semanas, tanto dulaglutida 1,5 mg como 0,75 mg foram não inferiores à insulina glargina na redução da HbA_{1c} e este efeito foi mantido nas 52 semanas. Uma porcentagem semelhante de pacientes alcançaram a meta de HbA_{1c} <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 à grave).

	HbA _{1c} no período basal (%)	Alteração média da HbA _{1c} (%)	Pacientes na meta de HbA _{1c} <8,0% (%)	Alteração da Glicemia em jejum (mmol/L)	Alteração do peso corporal (kg)
26 semanas					
Dulaglutida 1,5 mg uma vez por semana (n=192)	8,60	-1,19 [†]	78,3	1,28 ^{##}	-2,81 ^{##}
Dulaglutida 0,75 mg uma vez por semana (n=190)	8,58	-1,12 [†]	72,6	0,98 ^{##}	-2,02 ^{##}
Insulina glargina [†] uma vez ao dia (n=194)	8,56	-1,13	75,3	-1,06	1,11
52 semanas					
Dulaglutida 1,5 mg uma vez por semana (n=192)	8,60	-1,10 [†]	69,1	1,57 ^{##}	-2,66 ^{##}
Dulaglutida 0,75 mg uma vez por semana (n=190)	8,58	-1,10 [†]	69,5	1,15 ^{##}	-1,71 ^{##}
Insulina glargina [†] uma vez por dia (n=194)	8,56	-1,00	70,3	-0,35	1,57

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

^{##} p <0,001 grupo de tratamento com dulaglutida em comparação com insulina glargina

* As doses de insulina glargina foram ajustadas utilizando um algoritmo com uma meta de glicemia em jejum de $\leq 8,3$ mmol/L

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, respectivamente. 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.

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 [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 o dulaglutida em comparação com as terapias de controle [HR (razão de risco): 0,57; IC: (0,30; 1,10)].

Resultado do Estudo cardiovascular

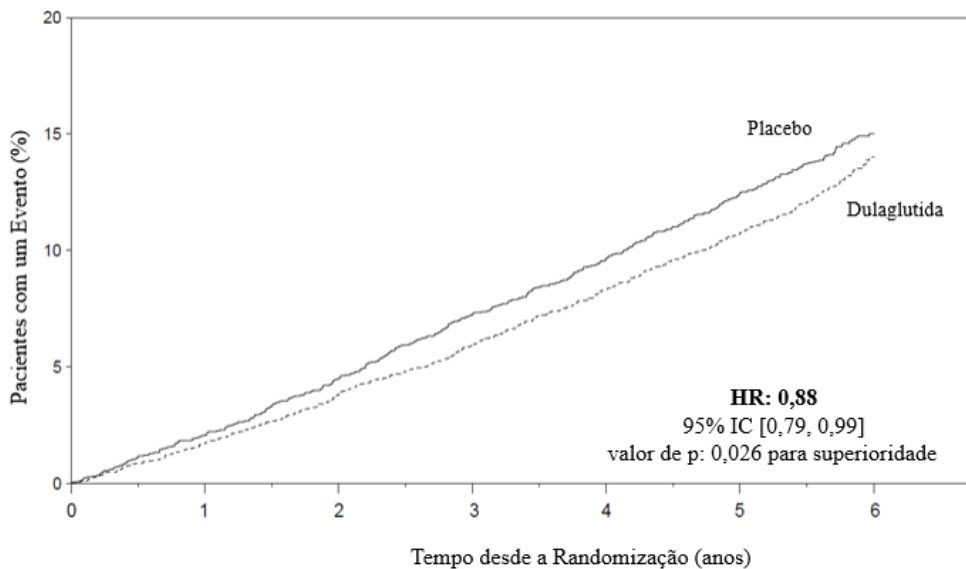
O estudo do desfecho cardiovascular a longo prazo de dulaglutida, REWIND (NCT01394952), foi um estudo clínico multinacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 foram aleatoriamente alocados para receber dulaglutida 1,5 mg (4.949) 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 ≥ 65 anos (n = 2.619; 52,9%) e ≥ 75 anos (n = 484; 9,7%). Brancos, negros e asiáticos representaram 76%, 7% e 4% da população racial, respectivamente, a média do IMC foi de 32,3 kg/m² e 46,3% eram do sexo feminino. Haviam 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_{1c} basal foi de 7,2%. A maioria dos pacientes apresentava valores basais de HbA_{1c} entre 6,0% e 8,9% (percentil 10 - 90). A duração média do diabetes foi de 10,5 anos. A média de TFG_e no período basal foi de 77,5 mL/min/1,73m² e 50,5% dos pacientes apresentavam insuficiência renal leve (TFG_e ≥ 60 , mas < 90 mL/min/1,73m²), 21,6% tinham insuficiência renal moderada (TFG_e ≥ 30 , mas < 60 mL/min/1,73 m²) e 1,1% dos pacientes apresentavam comprometimento renal grave (TFG_e < 30 mL/min/1,73 m²). 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.

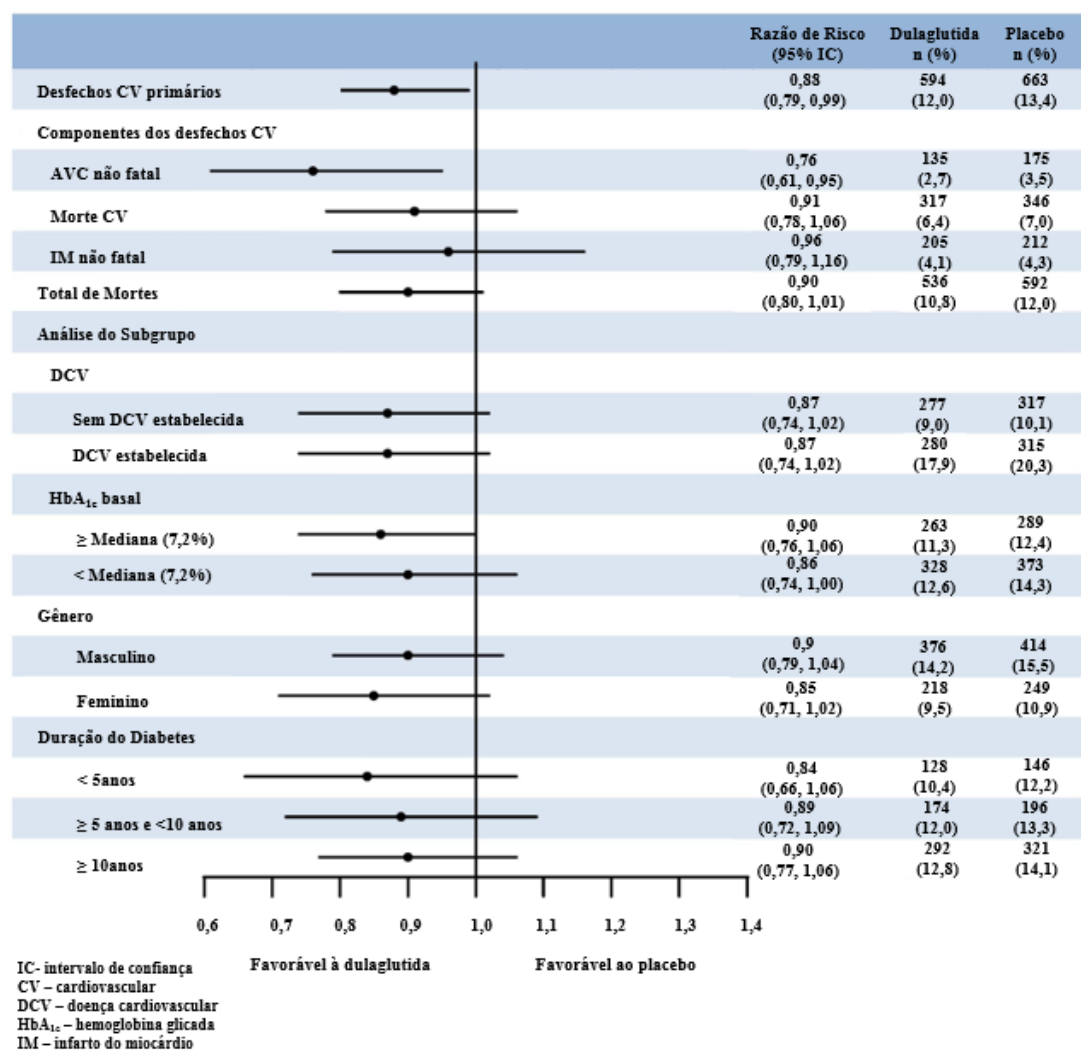
Figura 3: Gráfico de tempo de Kaplan-Meier para a primeira ocorrência do desfecho composto: morte CV, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal, no estudo com desfecho cardiovascular a longo prazo de dulaglutida



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_{1c} 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].

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 dulaglutida consiste de 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 modificada (IgG4) 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 epítomos 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.

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 ou em pacientes com Neoplasia Endócrina Múltipla.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

O uso de agonistas do receptor GLP-1 pode estar associado a reações adversas gastrointestinais, que incluem náusea, vômito e diarreia (ver **REAÇÕES ADVERSAS**). Essas reações podem levar à desidratação, que pode acarretar numa deterioração da função renal, incluindo insuficiência renal aguda. A dulaglutida não foi estudada em pacientes com doença gastrointestinal grave, incluindo gastroparesia grave e, portanto, não é recomendada nesses pacientes.

Pacientes recebendo dulaglutida 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.

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 anti-droga (AAD) à dulaglutida resultante do tratamento.

Nenhum dos pacientes com hipersensibilidade sistêmica desenvolveu AADs de dulaglutida.

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.

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 ≥ 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 **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 ≥ 15 mL/min/1,73m²). A experiência em pacientes com doença renal em fase terminal (<15 mL/min/1,73m²) é muito limitada e, portanto, não é recomendada a utilização de TRULICITY nesta população.

A segurança e a eficácia de TRULICITY não foram estabelecidas em pacientes com menos de 18 anos de idade.

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.

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.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

TRULICITY deve ser mantido em sua embalagem original sob refrigeração de 2 a 8°C até o momento da utilização. TRULICITY pode ser armazenado sem refrigeração por até 14 dias a uma temperatura que não exceda 30°C.

TRULICITY pode ser utilizado em até 24 meses após a data de fabricação (data de validade). Não utilizar TRULICITY além da data de validade.

TRULICITY não deve ser congelado. Não utilizar o medicamento caso tenha sido congelado.

TRULICITY é fotossensível e deve ser protegido da luz.

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 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.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

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.

Administrar TRULICITY uma vez por semana, a qualquer hora do dia, independente das refeições. A dose máxima semanal recomendada é de 1,5 mg.

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 **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 co-transportador sódio-glicose 2 (SGLT2i), a dose atual de metformina e/ou de SGLT2i pode ser continuada. 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.

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 listados na Tabela 10 conforme o termo selecionado do MedDRA por classe de sistema orgânico e em ordem de incidência decrescente (muito comum: >1/10; comum: >1/100 a <1/10; incomum: >1/1.000 a <1/100; rara: >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 10: Frequência de reações adversas de TRULICITY

Classe do Sistema Orgânico Termo Selecionado	Muito Comum	Comum	Incomum	Rara	Muito Rara
Distúrbios gastrointestinais					
Náusea	x				
Diarreia ^a	x				
Vômito ^a	x				
Dor abdominal ^a	x				
Diminuição do apetite		x			
Dispepsia		x			
Constipação ^a		x			
Flatulência		x			
Distensão abdominal		x			
Doença do refluxo gastroesofágico		x			
Eructação		x			
Distúrbios gerais e condições do local de administração					
Fadiga ^a		x			
Reação no local da injeção			x		
Investigações					
Taquicardia sinusal		x			
Bloqueio atrioventricular de primeiro grau		x			
Distúrbios metabólicos e nutricionais					
Hipoglicemia ^b com secretagogos/insulina concomitantes					
- glimepirida com ou sem metformina	x				
- com insulina prandial	x				
- com insulina basal	x				
Hipoglicemia ^b sem secretagogos concomitantes					
- com monoterapia		x			
- com metformina	x				
- com metformina mais pioglitazona		x			
- SGLT2i com ou sem metformina		x			

^a 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.

^b Hipoglicemia sintomática documentada.

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 SGLT2i, a incidência de hipoglicemia (limiar da glicose ≤ 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 SGLT2i.

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 imuno-mediados no local da injeção (por exemplo, erupção 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 ≥ 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 dulaglutida *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 dulaglutida. As reações adversas mais frequentes levando à descontinuação para dulaglutida 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.

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. 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 dulaglutida foi associado a uma incidência de 1,6% de anticorpos anti-droga 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 anti-droga à dulaglutida geralmente tiveram títulos baixos e, apesar de o número de pacientes que desenvolveu anticorpo anti-droga à dulaglutida ter sido baixo, a análise dos dados de fase 3 não revelou um impacto claro de anticorpos anti-droga à dulaglutida em alterações na HbA_{1c}.

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

DADOS PÓS-COMERCIALIZAÇÃO

A reação adversa seguinte foi baseada em relatos pós-comercialização.

Distúrbio do sistema imune:

Reação rara (>0,01% e <0,1%): reação anafilática.

Atenção: este produto é um medicamento novo 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.

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.

Registro MS - 1.1260.0190

Farm. Resp.: Márcia A. Preda - CRF-SP nº 19189

Fabricado por:

ELI LILLY AND COMPANY – Indianápolis – EUA

ou

VETTER PHARMA - FERTIGUNG GMBH & CO. KG – Ravensburg – Alemanha

Embalado por:

ELI LILLY AND COMPANY – Indianápolis – EUA

ou

ELI LILLY ITALIA S.P.A – Sesto Fiorentino – Itália

Importado e Registrado por:

ELI LILLY DO BRASIL LTDA.

Av. Morumbi, 8264 - São Paulo, SP - Brasil

CNPJ 43.940.618/0001-44

Venda sob prescrição médica.

Lilly SAC 0800 701 0444

sac_brasil@lilly.com

www.lilly.com.br



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 23/02/2021