

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trulicity 0,75 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Trulicity 1,5 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Trulicity 3 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Trulicity 4,5 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Trulicity 0,75 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 0,75 mg dulaglutid* în 0,5 ml soluție.

Trulicity 1,5 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 1,5 mg dulaglutid* în 0,5 ml soluție.

Trulicity 3 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 3 mg dulaglutid* în 0,5 ml soluție

Trulicity 4,5 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 4,5 mg dulaglutid* în 0,5 ml soluție

*produs în celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Diabet zaharat tip 2

Trulicity este indicat pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 10 ani și peste cu diabet zaharat tip 2 insuficient controlat, ca adjuvant la regimul alimentar și exerciții fizice

- ca monoterapie când utilizarea tratamentului cu metformin este considerată inadecvată, din cauza absenței tolerabilității sau a prezenței contraindicațiilor
- ca terapie adăugată la alte medicamente hipoglicemiante.

Pentru rezultatele studiilor referitoare la combinații, efecte asupra controlului glicemic și evenimentelor cardiovasculare, precum și grupele de pacienți studiate, vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Monoterapie

Doza recomandată este de 0,75 mg o dată pe săptămână.

Terapie adăugată

Doza recomandată este de 1,5 mg, administrată o dată pe săptămână.

Dacă este necesar,

- doza de 1,5 mg poate fi crescută după minimum 4 săptămâni la 3 mg o dată pe săptămână
- doza de 3 mg poate fi crescută după minimum 4 săptămâni la 4,5 mg o dată pe săptămână

Doza maximă este de 4,5 mg o dată pe săptămână.

Copii și adolescenți

Doza inițială pentru copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și peste este de 0,75 mg o dată pe săptămână.

Dacă este necesar, doza poate fi crescută la 1,5 mg o dată pe săptămână după minimum 4 săptămâni. Doza maximă este de 1,5 mg o dată pe săptămână.

Terapie adăugată

Când Trulicity este adăugat la terapia cu metformin și/sau pioglitazonă, poate fi continuată administrarea dozei utilizate de metformin și/sau pioglitazonă. Când Trulicity este adăugat la terapia cu metformin și/sau inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2i), poate fi continuată administrarea dozei utilizate de metformin și/sau SGLT2i. Când este adăugat la terapia cu o sulfoniluree sau insulină, poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau insulină, în vederea reducerii riscului de hipoglicemie (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Utilizarea Trulicity nu necesită auto-monitorizarea glicemiei. Auto-monitorizarea glicemiei este necesară pentru ajustarea dozei de sulfoniluree sau de insulină, mai ales atunci când se începe tratamentul cu Trulicity și se reduce doza de insulină. Se recomandă o strategie etapizată de reducere a dozei de insulină.

Doze omise

Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil dacă au mai rămas cel puțin 3 zile (72 de ore) până la următoarea doză planificată. Dacă sunt mai puțin de 3 zile (72 de ore) până la următoarea doză planificată, trebuie să se renunțe la doza omisă, iar următoarea doză trebuie administrată în ziua programată. În fiecare caz, pacienții pot ulterior relua schema de administrare uzuală o dată pe săptămână.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară estimată <90 și ≥ 15 ml/minut/1,73 m²).

Experiența terapeutică provenită de la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (< 15 ml/minut/1,73 m²) este extrem de limitată, prin urmare nu se recomandă utilizarea Trulicity la această categorie de pacienți (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea dulaglutid la copii cu vârsta sub 10 de ani nu au fost stabilite și nu sunt disponibile date (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Mod de administrare

Trulicity se administrează prin injecție subcutanată la nivelul abdomenului, coapsei sau brațului. Este interzisă administrarea intravenoasă sau intramusculară.

Doza poate fi administrată în orice moment al zilei, cu sau fără alimente.

Dacă este necesar, ziua administrării săptămânale poate fi schimbată, cu condiția să fi trecut minimum 3 zile (72 de ore) de la ultima doză administrată.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Diabet zaharat tip 1 sau cetoacidoză

Dulaglutid nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice. Dulaglutidul nu este un înlocuitor al insulinei.

După întreruperea sau reducerea bruscă a dozei de insulină s-au raportat cazuri de cetoacidoză diabetică la pacienții insulino-dependenți (vezi pct. 4.2).

Afecțiuni gastrointestinale severe

Dulaglutid nu a fost studiat la pacienții cu afecțiuni gastrointestinale severe, inclusiv gastropareză severă, de aceea nu este recomandat la acești pacienți.

Deshidratare

Deshidratarea, care duce uneori la insuficiență renală acută sau agravarea disfuncției renale, a fost raportată la pacienții tratați cu dulaglutid, în special la inițierea tratamentului. Multe din evenimentele adverse renale raportate care au apărut la pacienți s-au manifestat sub formă de greață, vărsături, diaree sau deshidratare. Pacienții tratați cu dulaglutid trebuie avertizați de potențialul risc de deshidratare, în mod particular în relație cu reacțiile adverse gastrointestinale și să își ia precauții pentru a evita depleția volemică.

Pancreatită acută

Utilizarea agoniștilor receptorilor pentru GLP-1 s-a asociat cu riscul de apariție a pancreatitei acute. În studiile clinice, s-au raportat cazuri de pancreatită acută asociate tratamentului cu dulaglutid (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie informați care sunt simptomele caracteristice ale pancreatitei acute. Dacă se suspectează prezența pancreatitei, se va întrerupe tratamentul cu dulaglutid. În cazul în care se confirmă pancreatita, nu se va relua administrarea dulaglutid. În cazul în care alte semne și simptome sugestive pentru pancreatita acută lipsesc, numai depistarea valorilor mari ale enzimelor pancreatice nu este un factor predictiv pentru prezența acesteia (vezi pct. 4.8).

Hipoglicemie

Este posibil ca pacienții tratați cu dulaglutid în combinație cu sulfoniluree sau insulină să aibă risc crescut de apariție a hipoglicemiei. Acest risc poate fi diminuat prin reducerea dozei de sulfoniluree sau de insulină (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Dulaglutid întârzie evacuarea gastrică și are potențialul de a influența rata de absorbție a medicamentelor administrate concomitent pe cale orală. În studiile de farmacologie clinică descrise mai jos, dulaglutida în doză de până la 1,5 mg nu a avut efect asupra absorbției medicamentelor testate, administrate oral, nu a fost relevant clinic. În mod similar, absența interacțiunilor cu semnificație clinică a fost prezisă și pentru concentrația de 4,5 mg, pe baza simulărilor care au utilizat modele farmacocinetice fiziologice (PBPK).

La pacienții tratați cu dulaglutid în asociere cu medicamente administrate oral care necesită o absorbție gastrointestinală rapidă sau cu forme farmaceutice cu eliberare prelungită, există posibilitatea ca expunerea la medicament să fie modificată, în special la momentul inițierii tratamentului cu dulaglutid.

Sitagliptin

Nu au existat modificări ale expunerii la sitagliptin în cazul administrării concomitente cu o doză unică de dulaglutid 1,5 mg. După administrarea concomitentă cu 2 doze consecutive de dulaglutid 1,5 mg, $ASC_{(0-\tau)}$ și valoarea C_{max} ale sitagliptin au scăzut cu aproximativ 7,4% și respectiv 23,1%. Durata t_{max} al sitagliptin a crescut cu aproximativ 0,5 ore după administrarea concomitentă cu dulaglutid, comparativ cu administrarea de sitagliptin în monoterapie.

Sitagliptin poate determina inhibarea în proporție de până la 80% a DPP-4 pe durata unui interval de 24 de ore. Administrarea concomitentă a dulaglutid 1,5 mg cu sitagliptin a dus la creșterea expunerii la dulaglutid și a C_{max} a acestuia cu aproximativ 38% și respectiv 27%, iar t_{max} median a crescut cu aproximativ 24 de ore. Prin urmare, dulaglutid deține un nivel înalt de protecție împotriva inactivării de către DPP-4 (vezi pct. 5.1, Mecanism de acțiune). Expunerea crescută poate potența efectele dulaglutid asupra valorilor glicemiei.

Paracetamol

După administrarea unor doze inițiale de dulaglutid 1 și 3 mg, s-a observat reducerea cu 36% și respectiv 50% a C_{max} corespunzătoare ale paracetamolului, iar t_{max} median a fost atins mai târziu (la 3

și respectiv 4 ore). După administrarea concomitentă cu până la o doză de dulaglutid de 3 mg la starea de echilibru, nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește $ASC_{(0-12)}$, C_{max} sau t_{max} corespunzătoare paracetamolului. Nu este necesară ajustarea dozei de paracetamol în cazul administrării concomitente cu dulaglutid.

Atorvastatină

Administrarea concomitentă a dulaglutid 1,5 mg cu atorvastatină a redus valoarea C_{max} și $ASC_{(0-\infty)}$ până la 70% și respectiv 21% pentru atorvastatină și metabolitul său major *o*-hidroxiatorvastatină. Durata medie a $t_{1/2}$ corespunzător atorvastatinei și *o*-hidroxiatorvastatinei a fost crescută cu 17% și respectiv, 41%, după administrarea dulaglutid. Aceste observații nu sunt semnificative din punct de vedere clinic. Nu este necesară ajustarea dozei de atorvastatină în cazul administrării concomitente cu dulaglutid.

Digoxină

După administrarea concomitentă a digoxinei cu 2 doze consecutive de dulaglutid 1,5 mg, la starea de echilibru, nu s-au modificat nici expunerea globală ($ASC\tau$) și nici t_{max} corespunzătoare digoxinei, iar C_{max} a scăzut cu până la 22%. Nu se așteaptă ca această modificare să aibă consecințe clinice. Nu este necesară ajustarea dozei de digoxină în cazul administrării concomitente cu dulaglutid.

Medicamente anti-hipertensive

Administrarea concomitentă a mai multor doze de dulaglutid 1,5 mg cu lisinopril, la starea de echilibru, nu a determinat modificări semnificative din punct de vedere clinic ale ASC sau C_{max} corespunzătoare lisinopril. În zilele 3 și 24 ale studiului au fost observate întârzieri semnificative statistic ale atingerii t_{max} al lisinopril, de aproximativ 1 oră. În cazul administrării concomitente a unei doze unice de dulaglutid 1,5 mg cu metoprolol, ASC și C_{max} corespunzătoare metoprololului au crescut cu 19% și respectiv 32%. Deși t_{max} al metoprolol a fost atins cu 1 oră mai târziu, această modificare nu a fost semnificativă statistic. Aceste modificări nu au fost semnificative din punct de vedere clinic; de aceea, nu este necesară ajustarea dozei de lisinopril sau de metoprolol în cazul administrării concomitente cu dulaglutid.

Warfarină

După administrarea concomitentă cu dulaglutid (1,5 mg), expunerea la S- și R-warfarină și valoarea C_{max} corespunzătoare R-warfarinei nu au fost modificate, iar valoarea C_{max} a S-warfarinei a scăzut cu 22%. A existat o creștere cu 2% a ASC_{INR} , aspect care este puțin probabil să aibă semnificație din punct de vedere clinic, neexistând niciun efect asupra răspunsului maxim al raportului internațional normalizat (*international normalised ratio*) (INR_{max}). Intervalul de timp necesar pentru răspunsul INR ($tINR_{max}$) a fost prelungit cu 6 ore, observație concordantă cu întârzieri de aproximativ 4 și 6 ore ale atingerii t_{max} corespunzătoare S- și respectiv R-warfarinei. Aceste modificări nu sunt semnificative din punct de vedere clinic. Nu este necesară ajustarea dozei de warfarină în cazul administrării concomitente cu dulaglutid.

Contraceptive orale

Administrarea concomitentă a dulaglutid (1,5 mg) cu un contraceptiv oral (norgestimat 0,18 mg/etinilestradiol 0,025 mg) nu a influențat expunerea globală la norelgestromin și etinilestradiol. S-au observat reduceri semnificative statistic de 26% și de 13% ale C_{max} și întârzierea cu 2 și 0,30 ore a atingerii t_{max} pentru norelgestromin și, respectiv, etinilestradiol. Aceste observații nu sunt semnificative din punct de vedere clinic. Nu este necesară ajustarea dozei contraceptivelor orale în cazul administrării concomitente cu dulaglutid.

Metformin

După administrarea concomitentă a mai multe doze de dulaglutid 1,5 mg cu metformin, la starea de echilibru, (forme farmaceutice cu eliberare imediată [IR]), ASC_t corespunzătoare metformin a crescut până la 15% și C_{max} s-a redus până la 12%, fără a exista modificări ale t_{max} . Aceste modificări sunt concordante cu efectul de prelungire a duratei evacuării gastrice al dulaglutid și în limitele variabilității farmacocinetice ale metformin și nu sunt semnificative din punct de vedere clinic. Nu este necesară ajustarea dozei de metformin IR în cazul administrării concomitente cu dulaglutid.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea dulaglutid la gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Prin urmare, dulaglutid nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă dulaglutid se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Dulaglutid nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu se cunoaște efectul dulaglutid asupra fertilității la om. La șobolan, nu au existat efecte directe asupra împerecherii sau fertilității după tratamentul cu dulaglutid (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Trulicity nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul în care este utilizat în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină, pacienții trebuie sfătuiți să ia măsuri de precauție în vederea evitării hipoglicemiei atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje (vezi pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile de fază 2 și de fază 3 finalizate, pentru susținerea înregistrării inițiale a tratamentului în doză de 0,75 mg și 1,5 mg, 4006 pacienți au fost expuși la dulaglutid administrat în monoterapie sau ca terapie adăugată la tratamentul cu alte medicamente hipoglicemiante. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în studiile clinice au fost gastrointestinale, inclusiv greață, vărsături și diaree. În general, aceste reacții au fost de la ușoare la moderate ca severitate și tranzitorii. Rezultatele din studiul cu obiectiv cardiovascular pe termen lung ce a inclus 4949 de pacienți randomizați pe brațul cu dulaglutid, care au fost urmăriți timp de 5,4 ani, au fost conforme cu aceste observații.

Prezentare sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost identificate pe baza evaluării duratei totale a studiilor clinice de fază 2 și de fază 3, a studiului ce a urmărit efectele cardiovasculare pe termen lung și a studiilor ulterioare introducerii pe piață. Reacțiile adverse sunt enumerate în Tabelul 1 prin intermediul termenilor preferați MedDRA în funcție de clasa de aparate, sisteme și organe și în ordinea descrescătoare a incidenței (foarte frecvente: $\geq 1/10$; frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$; mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$; rare: $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$; foarte rare: $< 1/10000$ și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii, reacțiile

adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței. Frecvența reacțiilor adverse a fost calculată pe baza incidenței lor în cadrul studiilor clinice de înregistrare, de fază 2 și de fază 3.

Tabelul 1: Frecvența reacțiilor adverse observate cu dulaglutid

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	Reacții anafilactice [#]	
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie* (în cazul utilizării în asociere cu insulină, glimepiridă, metformin† sau cu metformin plus glimepiridă)	Hipoglicemie* (în cazul utilizării în monoterapie sau în asociere cu metformin plus pioglitazonă)	Deshidratare		
Tulburări gastro-intestinale	Greață, diaree, vărsături†, dureri abdominale†	Scădere a apetitului alimentar, dispepsie, constipație, flatulență, distensie abdominală, boală de reflux gastroesofagian, eructații		Pancreatită acută, golire gastrică întârziată	Obstrucție intestinală de altă cauză decât cea mecanică
Tulburări hepato-biliare			Colelitiază, colecistită		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				Angioedem [#]	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate	Reacții la nivelul locului de administrare a injecției [§]		
Investigații diagnostice		Tahicardie sinusală, bloc atrioventricular (BAV) de grad I			

[#] În urma raportărilor primite după introducerea pe piață.

* Hipoglicemie simptomatică, confirmată, cu glicemie $\leq 3,9$ mmol/l

† Numai doza de dulaglutid 1,5 mg. Pentru doza de dulaglutid 0,75 mg, reacțiile adverse au avut frecvența următoarei categorii inferioare de incidență.

[§] Frecvența observată într-un studiu efectuat la copii și adolescenți a fost comună; 3,9 % (2 pacienți) în grupul cu dulaglutidă 0,75 mg, 3,8 % (2 pacienți) în grupul cu dulaglutidă 1,5 mg și 2 % (1 pacient) în grupul cu placebo. Toate evenimentele adverse au fost ușoare până la moderate ca severitate.

Descrierea reacțiilor adverse selecționate

Hipoglicemie

Când dulaglutid în doze de 0,75 mg și 1,5 mg a fost utilizat în monoterapie sau în asociere numai cu metformin sau cu metformin și pioglitazonă, incidența hipoglicemiei simptomatice confirmate a fost între 5,9% și 10,9%, iar ratele au fost între 0,14 și 0,62 evenimente/pacient-an, fără a se raporta episoade de hipoglicemie severă.

În cazul administrării dulaglutid în doze de 0,75 mg și respectiv 1,5 mg în asociere cu o sulfoniluree și metformin, incidența hipoglicemiei simptomatice confirmate a fost de 39,0% și 40,3%, iar ratele au fost de 1,67 și 1,67 evenimente/pacient-an. Incidența evenimentelor de tip hipoglicemie severă a fost de 0% și de 0,7%, iar ratele au fost de 0,00 și 0,01 evenimente/pacient-an pentru fiecare doză. Incidența cazurilor documentate de hipoglicemie simptomatică în tratamentul cu dulaglutid 1,5 mg administrat împreună cu sulfoniluree a fost de 11,3%, iar ratele au fost de 0,90 evenimente/pacient-an, și nu au existat episoade severe de hipoglicemie.

Incidența cazurilor documentate de hipoglicemie simptomatică în tratamentul cu dulaglutid 1,5mg administrat împreună cu insulina glargin a fost de 35,3%, iar ratele au fost de 3,38 evenimente/pacient-an. Evenimentele reprezentând hipoglicemii severe au avut o incidență de 0,7% și o rată de 0,01 evenimente/pacient/an.

În cazul administrării dulaglutid în doză de 0,75 mg și respectiv 1,5 mg în asociere cu insulină prandială, incidența a fost de 85,3% și de 80,0%, iar ratele au fost de 35,66 și 31,06 evenimente/pacient-an. Incidența evenimentelor de tip hipoglicemie severă a fost de 2,4% și de 3,4%, iar ratele au fost de 0,05 și 0,06 evenimente/pacient-an.

În cadrul unui studiu de fază 3 cu durata de 52 de săptămâni, în care s-a administrat dulaglutid în doză de 1,5 mg, 3 mg și 4,5 mg în asociere cu metformin, incidențele episoadelor de hipoglicemie simptomatică documentată au fost de 3,1 %, 2,4 % și, respectiv, 3,1 %, iar ratele au fost de 0,07, 0,05 și 0,07 evenimente/pacient/an; a fost raportat câte un episod de hipoglicemie severă cu doza de 1,5 mg și, respectiv, 4,5 mg.

Reacțiile adverse gastrointestinale

Raportarea cumulativă a evenimentelor gastrointestinale care au survenit într-un interval de până la 104 săptămâni de tratament cu dulaglutid în doze de 0,75 mg și respectiv 1,5 mg a inclus greață (12,9% și 21,2%), diaree (10,7% și 13,7%) și vărsături (6,9% și 11,5%). Acestea au fost de obicei de severitate de la ușoară la moderată, raportându-se o incidență maximă în primele 2 săptămâni de tratament și o scădere rapidă în următoarele 4 săptămâni, ulterior rata fiind relativ constantă.

Într-un studiu de fază 3 cu dulaglutid în doze de 1,5 mg, 3 mg și 4,5 mg, evenimentele gastrointestinale raportate cumulativ de-a lungul celor 52 de săptămâni au inclus greață (14,2 %, 16,1 % și, respectiv, 17,3 %), diareea (7,7 %, 12,0 % și 11,6 %) și vărsăturile (6,4 %, 9,1 % și 10,1 %). În studiile clinice de evaluare a farmacologiei efectuate la pacienți cu diabet zaharat tip 2, cu o durată de până la 6 săptămâni, majoritatea evenimentelor gastrointestinale au fost raportate în primele 2-3 zile după doza inițială, reducându-se ulterior pe durata tratamentului.

Pancreatită acută

Incidența pancreatitei acute în studiile de înregistrare de fază 2 și 3 a fost de 0,07% pentru dulaglutid, comparativ cu 0,14% pentru placebo și cu 0,19% pentru brațele cu comparator, cu sau fără terapie antidiabetică de fond suplimentară. Pancreatita acută și pancreatita au fost raportate și după punerea pe piață.

Enzimele pancreatice

Dulaglutid este asociat cu creșteri medii între 11% și 21% ale valorilor enzimelor pancreatice (lipaza și/sau amilaza pancreatică), comparativ cu valoarea inițială (vezi pct. 4.4). În absența altor semne și

simptome sugestive pentru pancreatită acută, numai creșterea valorilor enzimelor pancreatice nu este un factor predictiv pentru pancreatita acută.

Creșterea frecvenței cardiace

Au fost observate cu dulaglutid administrat în doze de 0,75 mg și respectiv 1,5 mg creșteri medii minore ale frecvenței cardiace de 2 - 4 bătăi pe minut (bpm) și o incidență de 1,3% și de 1,4% a tahicardiei sinusale, cu o creștere concomitentă față de inițial ≥ 15 bpm.

Într-un studiu de fază 3 cu dulaglutid în doze de 1,5 mg, 3 mg și 4,5 mg, incidența tahicardiei sinusale, cu o creștere concomitentă față de inițial de ≥ 15 bpm a fost de 2,6 %, 1,9 % și, respectiv, 2,6 %. Au fost observate creșteri medii ale frecvenței cardiace de 1 – 4 bătăi pe minut (bpm).

Bloc AV de grad I/prelungirea intervalului PR

Au fost observate cu dulaglutid administrat în doze de 0,75 mg și respectiv 1,5 mg creșteri medii minore față de inițial ale intervalului PR de 2 - 3 msec și o incidență de 1,5% și de 2,4% a blocului AV de grad I.

Într-un studiu de fază 3 cu dulaglutid în doze de 1,5 mg, 3 mg și 4,5 mg, incidența blocului AV de grad 1 a fost de 1,2 %, 3,8 % și, respectiv, 1,7 %. S-au constatat creșteri medii față de inițial ale intervalului PR de 3 – 5 msec.

Imunogenitate

În studiile de înregistrare, tratamentul cu dulaglutid a fost asociat cu o incidență de 1,6% a anticorpilor anti-dulaglutid, indicând faptul că modificările structurale la nivelul GLP-1 și părților IgG4 modificate ale moleculei de dulaglutid, împreună cu nivelul înalt de similaritate cu GLP-1 nativ și IgG4 nativ, minimizează riscul de apariție a răspunsului imun împotriva dulaglutid. În general, în cazurile în care au fost depistați, anticorpii anti-dulaglutid au avut titru scăzut și, deși numărul de pacienți care au prezentat anticorpi anti-dulaglutid a fost mic, examinarea datelor provenite din studiile de fază 3 nu a evidențiat niciun impact clar al anticorpilor anti-dulaglutid asupra modificărilor HbA1c. Nici unul dintre pacienții cu hipersensibilitate sistemică nu au dezvoltat anticorpi anti-dulaglutid.

Hipersensibilitate

În studiile de înregistrare de fază 2 și 3, evenimentele de tip hipersensibilitate sistemică (de exemplu, urticarie, edem) au fost raportate la 0,5% din pacienții tratați cu dulaglutid. Au fost raportate cazuri rare de reacții anafilactice ulterior introducerii dulaglutidului pe piață.

Reacții la locul administrării injectabile

Evenimentele adverse la locul administrării injectabile au fost raportate la 1,9% dintre pacienții tratați cu dulaglutid. Evenimentele adverse la locul administrării injectabile, posibil mediate imun (de exemplu, erupție cutanată tranzitorie, eritem) au fost raportate la 0,7% dintre pacienți și au fost în general de severitate ușoară.

Întreruperea tratamentului din cauza unui eveniment advers

În studiile cu durata de 26 de săptămâni, incidența cazurilor de întrerupere a tratamentului din cauza evenimentelor adverse a fost de 2,6% (0,75 mg) și de 6,1% (1,5 mg) pentru dulaglutid, comparativ cu 3,7% pentru placebo. Pe toată durata studiului (până la 104 săptămâni), incidența cazurilor de întrerupere a tratamentului din cauza evenimentelor adverse a fost de 5,1% (0,75 mg) și de 8,4% (1,5 mg) pentru dulaglutid. Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întreruperea tratamentului cu dulaglutid administrat în doze de 0,75 mg și respectiv 1,5 mg au fost greață (1,0%, 1,9%), diaree (0,5%, 0,6%) și vărsături (0,4%, 0,6%) și au fost raportate în general în primele 4-6 săptămâni.

Într-un studiu de fază 3 cu dulaglutid în doze de 1,5 mg, 3 mg și 4,5 mg, incidența întreruperilor din cauza evenimentelor adverse pe parcursul celor 52 de săptămâni a fost de 6,0 % (1,5 mg), 7,0 % (3 mg) și 8,5 % (4,5 mg). Cele mai frecvente reacții adverse care au determinat întreruperea

tratamentului cu dulaglutid în doza de 1,5 mg, 3 mg și, respectiv, 4,5 mg au fost greața (1,3 %, 1,3 % și 1,5 %), diareea (0,2 %, 1,0 % și 1,0 %) și vărsăturile (0,0 %, 0,8 % și 1,3 %).

Dozele de dulaglutid de 3 mg și 4,5 mg

Profilul de siguranță la pacienții cărora li s-a administrat dulaglutid în dozele de 3 mg și 4,5 mg o dată pe săptămână este în concordanță cu cel descris anterior pentru dozele de 0,75 mg și 1,5 mg o dată pe săptămână.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță la copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și peste cărora li s-a administrat dulaglutid în doze de 0,75 mg și 1,5 mg o dată pe săptămână este comparabil cu cel descris mai sus pentru pacienții adulți.

Profilul de imunogenitate la copii și adolescenți tratați cu dulaglutidă este în concordanță cu cel descris mai sus pentru pacienții adulți. În studiul la copii și adolescenți, 2,1 % și 4,0 % dintre pacienții tratați cu placebo și, respectiv, dulaglutidă au dezvoltat anticorpi anti-dulaglutid în urma tratamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice, efectele supradozajului cu dulaglutid au inclus tulburări gastrointestinale și hipoglicemie. În cazul în care survine un supradozaj, se va iniția tratamentul suportiv adecvat, în funcție de semnele clinice și de simptomele individuale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente administrate în diabetul zaharat, medicamente ce reduc glicemia, excluzând insulinele, codul ATC: A10BJ05

Mecanism de acțiune

Dulaglutid este un agonist al receptorilor pentru peptidul 1 glucagon-like (GLP-1). Molecula este alcătuită din 2 lanțuri identice cu legătură disulfidică, fiecare conținând o secvență modificată analogă GLP-1 uman care are o legătură covalentă printr-un element de legătură de tip peptidă mică cu un fragment (Fc) de lanț greu de imunoglobulină G4 (IgG4) umană modificată. Porțiunea analogă GLP-1 a dulaglutid are caracter omolog în proporție de aproximativ 90% cu GLP-1 nativ uman (7-37). GLP-1 nativ are un timp de înjumătățire plasmatică de 1,5-2 minute din cauza degradării de către DPP-4 și a eliminării renale. Spre deosebire de GLP-1 nativ, dulaglutid este rezistent la degradarea de către DPP-4 și are o dimensiune mare care încetinește absorbția și reduce eliminarea pe cale renală. Aceste caracteristici de proiectare duc la o formă farmaceutică solubilă și un timp crescut de înjumătățire plasmatică de 4,7 zile, care îl fac adecvat pentru administrarea subcutanată o dată pe săptămână. În plus, molecula de dulaglutid a fost concepută astfel încât să se prevină răspunsul imun dependent de receptorul Fcγ și să se reducă potențialul imunogen.

Dulaglutid prezintă o serie de acțiuni antihiperglicemice ale GLP-1. În prezența unor concentrații crescute ale glucozei, dulaglutid determină creșterea valorilor intracelulare ale AMP ciclic (AMPc) în

celulele beta-pancreatice, ducând la eliberarea de insulină. Dulaglutid suprimă secreția de glucagon, fiind știut faptul că la pacienții cu diabet zaharat tip 2 acesta prezintă valori inadecvat crescute. Concentrațiile mai mici de glucagon duc la scăderea producției hepatice de glucoză. De asemenea, dulaglutid încetinește evacuarea gastrică.

Efecte farmacodinamice

Dulaglutid îmbunătățește controlul glicemic prin efecte susținute de scădere a concentrațiilor de glucoză à jeun, preprandiale și postprandiale la pacienții cu diabet zaharat tip 2, începând după prima doză de dulaglutid administrată și persistă pe durata intervalului de administrare o dată pe săptămână.

La pacienți cu diabet zaharat tip 2, un studiu de evaluare a proprietăților farmacodinamice efectuat cu dulaglutid a demonstrat restabilirea primei faze a secreției insulinice la un nivel care le depășește pe cele observate la voluntari sănătoși cărora li s-a administrat placebo și a îmbunătățit a doua fază a secreției insulinice ca răspuns la un bolus intravenos de glucoză. În același studiu, comparativ cu placebo, o doză unică de 1,5 mg dulaglutid a crescut secreția insulinică maximă la nivelul celulelor β și a stimulat funcția β -celulară la pacienții cu diabet zaharat tip 2.

În concordanță cu profilul farmacocinetic, dulaglutid are un profil farmacodinamic adecvat pentru administrarea o dată pe săptămână (vezi pct. 5.2).

Eficacitate și siguranță clinică

Controlul glicemic

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu dulaglutid au fost evaluate în zece studii de fază 3 randomizate, controlate, care au înrolat 8035 pacienți cu diabet zaharat tip 2. Dintre aceștia, 1644 au avut vârsta ≥ 65 de ani, iar 174 dintre ei ≥ 75 de ani. Aceste studii au înrolat 5650 pacienți tratați cu dulaglutid, dintre care 1558 au utilizat Trulicity 0,75 mg o dată pe săptămână, 2862 au administrat Trulicity 1,5 mg o dată pe săptămână, 616 au administrat doza de Trulicity de 3 mg săptămânal și 614, doza de Trulicity de 4,5 mg săptămânal. În toate studiile, dulaglutid a determinat îmbunătățirea semnificativă din punct de vedere clinic a controlului glicemic determinat prin intermediul hemoglobinei glicozilate A1c (HbA1c).

Monoterapie

Dulaglutid a fost studiat într-un studiu cu durata de 52 de săptămâni, cu control activ, care a evaluat monoterapia comparativ cu metformin. Trulicity administrat în doze de 1,5 mg și 0,75 mg a fost superior față de metformin (1500-2000 mg/zi) în ceea ce privește reducerea HbA1c și, la 26 de săptămâni, o proporție semnificativ mai mare de pacienți au atins valoarea-țintă a HbA1c $< 7,0\%$ și $\leq 6,5\%$ cu Trulicity 1,5 mg și Trulicity 0,75 mg, comparativ cu metformin.

Tabelul 2. Rezultatele unui studiu cu durata de 52 de săptămâni cu control activ care a evaluat monoterapia cu două doze de dulaglutid comparativ cu metformin

	Valoarea inițială a HbA1c (%)	Modificare a medie a HbA1c (%)	Pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c		Modificarea glicemiei à jeun (GAJ) (mmol/l)	Modificare a greutății corporale (kg)
			<7,0% (%) ^a	≤6,5% (%) ^b		
26 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=269)	7,63	-0,78 ^{††}	61,5 [#]	46,0 ^{##}	-1,61	-2,29
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=270)	7,58	-0,71 ^{††}	62,6 [#]	40,0 [#]	-1,46	-1,36 [#]
Metformin 1500-2000 mg/zi (n=268)	7,60	-0,56	53,6	29,8	-1,34	-2,22
52 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=269)	7,63	-0,70 ^{††}	60,0 [#]	42,3 ^{##}	-1,56 [#]	-1,93
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=270)	7,58	-0,55 [†]	53,2	34,7	-1,0	-1,09 [#]
Metformin 1500-2000 mg/zi (n=268)	7,60	-0,51	48,3	28,3	-1,15	-2,20

† Valoarea p unidirecțională ajustată pentru valori multiple < 0,025, pentru noninferioritate;

†† Valoarea p unidirecțională ajustată pentru valori multiple < 0,025, pentru superioritatea dulaglutid față de metformin, evaluată numai pentru HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu metformin

^a valoare a HbA1c de 7,0 % (DCCT) corespunde la 53,0 mmol/mol (IFCC) (glicemia medie: 8,6 mmol/l)

^b Valoarea HbA1c de 6,5 % (DCCT) corespunde cu 47,5 mmol/mol (IFCC) (glicemia medie: 7,8 mmol/l)

GAJ = glicemie à jeun

Ratele hipoglicemiei simptomatice confirmate pentru tratamentul cu dulaglutid 1,5 mg și 0,75 mg și cu metformin au fost de 0,62, 0,15 și respectiv de 0,09 episoade/pacient-an. Nu s-au observat cazuri de hipoglicemie severă.

Terapie în asociere cu metformin

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu dulaglutid au fost investigate într-un studiu efectuat cu placebo și cu control activ (sitagliptin 100 mg zilnic) și cu durata de 104 săptămâni, toate administrate în asociere cu metformin. Tratamentul cu Trulicity 1,5 mg și 0,75 mg a dus la reducerea superioară a valorilor HbA1c, comparativ cu sitagliptin, la 52 de săptămâni, existând totodată o proporție semnificativ mai mare pacienți care au obținut valorile-țintă ale HbA1c < 7,0% și ≤ 6,5%. Aceste efecte s-au menținut până la finalul studiului (104 săptămâni).

Tabelul 3. Rezultatele unui studiu cu durata de 104 săptămâni, controlat cu placebo și cu control activ, efectuat cu două doze de dulaglutid, comparativ cu sitagliptin

	Valoarea inițială a HbA1c (%)	Modificare a medie a HbA1c (%)	Pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c		Modificare a glicemiei à jeun (GAJ) (mmol/l)	Modificare a greutateii corporale (kg)
			<7,0% (%) ^a	≤6,5% (%) ^b		
26 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=304)	8,12	-1,22 ^{††,##}	60,9 ^{**.,##}	46,7 ^{**.,##}	-2,38 ^{**.,##}	-3,18 ^{**.,##}
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=302)	8,19	-1,01 ^{††,##}	55,2 ^{**.,##}	31,0 ^{**.,##}	-1,97 ^{**.,##}	-2,63 ^{**.,##}
Placebo (n= 177)	8,10	0,03	21,0	12,5	-0,49	-1,47
Sitagliptin 100 mg o dată pe zi (n=315)	8,09	-0,61	37,8	21,8	-0,97	-1,46
52 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=304)	8,12	-1,10 ^{††}	57,6 ^{##}	41,7 ^{##}	-2,38 ^{##}	-3,03 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=302)	8,19	-0,87 ^{††}	48,8 ^{##}	29,0 ^{##}	-1,63 ^{##}	-2,60 ^{##}
Sitagliptin 100 mg o dată pe zi (n=315)	8,09	-0,39	33,0	19,2	-0,9	-1,53
104 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=304)	8,12	-0,99 ^{††}	54,3 ^{##}	39,1 ^{##}	-1,99 ^{##}	-2,88 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=302)	8,19	-0,71 ^{††}	44,8 ^{##}	24,2 ^{##}	-1,39 ^{##}	-2,39
Sitagliptin 100 mg o dată pe zi (n=315)	8,09	-0,32	31,1	14,1	-0,47	-1,75

†† Valoarea p unidirecțională ajustată pentru valori multiple < 0,025, pentru superioritatea dulaglutid comparativ cu sitagliptin, evaluată numai pentru HbA1c la 52 și 104 săptămâni

Valoarea p unidirecțională ajustată pentru valori multiple < 0,001 pentru superioritatea dulaglutid comparativ cu placebo, evaluată numai pentru HbA1c

** p < 0,001 grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu placebo

p < 0,001 grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu sitagliptin

^a valoare a HbA1c de 7,0 % (DCCT) corespunde la 53,0 mmol/mol (IFCC) (glicemia medie: 8,6 mmol/l)

^b Valoarea HbA1c de 6,5 % (DCCT) corespunde cu 47,5 mmol/mol (IFCC) (glicemia medie: 7,8 mmol/l)

Ratele hipoglicemiei simptomatice confirmate pentru tratamentul cu dulaglutid 1,5 mg și 0,75 mg și cu sitagliptin au fost de 0,19, 0,18 și respectiv 0,17 episoade/pacient-an. Nu s-au observat cazuri de hipoglicemie severă cu dulaglutid.

Siguranța și eficacitatea dulaglutidului au fost, de asemenea, investigate într-un studiu cu control activ (liraglutid 1,8 mg zilnic) cu durata de 26 de săptămâni, ambele administrate în asociere cu metformin. Tratamentele cu Trulicity 1,5 mg a determinat scăderea similară a HbA1c și obținerea valorilor-țintă ale HbA1c < 7,0% și ≤ 6,5% la un număr similar de pacienți, comparativ cu liraglutid.

Tabelul 4. Rezultatele unui studiu cu durata de 26 de săptămâni și cu control activ efectuat cu o doză de dulaglutid, comparativ cu liraglutid

	Valoarea inițială a HbA1c (%)	Modificare a medie a HbA1c (%)	Pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c		Modificare a glicemiei à jeun (mmol/l)	Modificare a greutateii corporale (kg)
			<7,0%(%) ^a	≤6,5%(%) ^b		
26 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=299)	8,06	-1,42 [‡]	68,3	54,6	-1,93	-2,90 [#]
Liraglutid ⁺ 1,8 mg zilnic (n=300)	8,05	-1,36	67,9	50,9	-1,9	-3,61

[‡] Valoarea p unidirecțională < 0,001, pentru noninferioritatea dulaglutid comparativ cu liraglutid, evaluată numai pentru HbA1c.

[#] p < 0,05 grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu liraglutid.

⁺ Pacienții randomizați pentru a utiliza tratament cu liraglutid au primit o doză inițială de 0,6 mg/zi. După săptămâna 1, doza a fost crescută la 1,2 mg/zi și apoi în săptămâna 2 la 1,8 mg/zi.

^a valoare a HbA1c de 7,0 % (DCCT) corespunde la 53,0 mmol/mol (IFCC) (glicemia medie: 8,6 mmol/l)

^b Valoarea HbA1c de 6,5 % (DCCT) corespunde cu 47,5 mmol/mol (IFCC) (glicemia medie: 7,8 mmol/l)

Rata hipoglicemiei simptomatice confirmate pentru tratamentul cu dulaglutid 1,5 mg a fost de 0,12 episoade/pacient-an și de 0,29 episoade/pacient-an pentru cel cu liraglutid. Nu s-au observat cazuri de hipoglicemie severă.

Terapie în asociere cu metformin și sulfoniluree

Într-un studiu cu control activ, cu durata de 78 de săptămâni, dulaglutid a fost comparat cu insulina glargin, ambele administrate împreună cu terapie de fond cu metformin și o sulfoniluree. La 52 de săptămâni, Trulicity 1,5 mg a demonstrat scăderea superioară a valorii HbA1c față de insulina glargin, care s-a menținut la 78 de săptămâni, iar scăderea HbA1c cu Trulicity 0,75 mg a fost non-inferioară insulinei glargin. Sub tratament cu Trulicity 1,5 mg, o proporție semnificativ mai mare de pacienți au obținut valoarea-țintă a HbA1c < 7,0% sau ≤ 6,5% la 52 și 78 de săptămâni comparativ cu insulina glargin.

Tabelul 5. Rezultatele unui studiu cu durata de 78 de săptămâni, cu control activ, efectuat cu două doze de dulaglutid, comparativ cu insulina glargin

	Valoarea inițială a HbA1c (%)	Modificare a medie a HbA1c (%)	Pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c		Modificare a glicemiei à jeun (mmol/l)	Modificare a greutateii corporale (kg)
			<7,0% (%) ^a	≤6,5% (%) ^b		
52 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=273)	8,18	-1,08 ^{††}	53,2 ^{##}	27,0 ^{##}	-1,50	-1,87 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=272)	8,13	-0,76 [†]	37,1	22,5 [#]	-0,87 ^{##}	-1,33 ^{##}
Insulină glargin ⁺ o dată pe zi (n=262)	8,10	-0,63	30,9	13,5	-1,76	1,44
78 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=273)	8,18	-0,90 ^{††}	49,0 ^{##}	28,1 ^{##}	-1,10 [#]	-1,96 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=272)	8,13	-0,62 [†]	34,1	22,1	-0,58 ^{##}	-1,54 ^{##}
Insulină glargin ⁺ o dată pe zi (n=262)	8,10	-0,59	30,5	16,6	-1,58	1,28

† Valoarea p unidirecțională ajustată pentru valori multiple < 0,025, pentru noninferioritate;

†† Valoarea p unidirecțională ajustată pentru valori multiple < 0,025, pentru superioritatea dulaglutid față de insulina glargin, evaluată numai pentru HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu insulina glargin

+ Dozele de insulină glargin au fost ajustate folosind un algoritm cu o valoare-țintă a glicemiei plasmatice în condiții de repaus alimentar < 5,6 mmol/l

^a valoare a HbA1c de 7,0 % (DCCT) corespunde la 53,0 mmol/mol (IFCC) (glicemia medie: 8,6 mmol/l)

^b Valoarea HbA1c de 6,5 % (DCCT) corespunde cu 47,5 mmol/mol (IFCC) (glicemia medie: 7,8 mmol/l)

Ratele hipoglicemiei simptomatice confirmate pentru tratamentul cu dulaglutid 1,5 mg și 0,75 mg și pentru cel cu insulină glargin au fost de 1,67, 1,67 și respectiv 3,02 episoade/pacient-an. S-au observat două cazuri de hipoglicemie severă cu dulaglutid 1,5 mg și două cazuri de hipoglicemie severă cu insulină glargin.

Terapie în asociere cu sulfoniluree

Siguranta și eficacitatea dulaglutidului în asociere cu sulfoniluree au fost evaluate într-un studiu placebo controlat, pe o durată de 24 săptămâni. Tratamentul cu Trulicity 1,5mg în asociere cu glimepiridă a determinat o reducere semnificativă statistic a HbA1c, în comparație cu placebo plus glimepiridă, la 24 de săptămâni. După administrarea de Trulicity 1,5mg, un procent semnificativ mai mare de pacienți au obținut valoarea țintă pentru HbA1c < 7,0 % și ≤ 6,5 % la 24 de săptămâni, comparativ cu placebo.

Tabelul 6. Rezultatele unui studiu placebo controlat, de 24 săptămâni, privind terapia cu dulaglutid în asociere cu glimepiridă

	Valoarea inițială a HbA1c (%)	Modificare a medie a HbA1c (%)	Pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c <7,0% (%) ^a ≤6,5% (%) ^b		Modificare a glicemiei à jeun (mmol/l)	Modificarea ea greutății corporale (kg)
24 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=239)	8,39	-1,38 ^{‡‡}	55,3 ^{‡‡}	40,0 ^{**}	-1,70 ^{‡‡}	-0,91
Placebo (n=60)	8,39	-0,11	18,9	9,4	0,16	-0,24

^{‡‡} p < 0,001 pentru demonstrarea superiorității dulaglutid comparativ cu placebo, controlând probabilitatea unei erori de tip I

^{**} p < 0,001 grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu placebo

^a valoare a HbA1c de 7,0 % (DCCT) corespunde la 53,0 mmol/mol (IFCC) (glicemia medie: 8,6 mmol/l)

^b Valoarea HbA1c de 6,5 % (DCCT) corespunde cu 47,5 mmol/mol (IFCC) (glicemia medie: 7,8 mmol/l)

Ratele hipoglicemiilor simptomatice documentate în tratamentul cu dulaglutid 1,5mg și administrarea de placebo au fost de 0,90, respectiv de 0,04 episoade/pacient-an. Nu au fost observate cazuri de hipoglicemie severă în cazul tratamentului cu dulaglutid sau administrării placebo.

Terapie în asociere cu inhibitor SGLT2, împreună cu sau fără metformin

Siguranța și eficacitatea dulaglutidului în asociere cu inhibitorul cotransportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2i) (96% în asociere cu metformin și 4% fără metformin) au fost investigate în cadrul unui studiu controlat cu placebo, cu durata de 24 de săptămâni. Tratamentul cu Trulicity 0,75 mg sau cu Trulicity 1,5 mg în asociere cu terapia cu SGLT2i a determinat o reducere semnificativă statistic a HbA1c, comparativ cu placebo asociat la terapia cu SGLT2i la 24 de săptămâni. După administrarea Trulicity atât în doza de 0,75 mg, cât și în cea de 1,5 mg, o proporție semnificativ mai mare de pacienți au obținut valoarea țintă pentru HbA1c < 7,0% și ≤ 6,5% la 24 de săptămâni, comparativ cu placebo.

Tabelul 7. Rezultatele unui studiu placebo controlat de 24 de săptămâni privind terapia cu dulaglutid în asociere cu SGLT2i

	Valoarea inițială a HbA1c (%)	Modificarea medie a HbA1c (%)	Pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c		Modificarea glicemiei à jeun (mmol/l)	Modificarea greutății corporale (kg)
			<7,0% (%) ^a	≤6,5% (%) ^b		
24 săptămâni						
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=141)	8,05	-1,19 ^{‡‡}	58,8 ^{‡‡}	38,9 ^{**}	-1,44	-2,6
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (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 pentru demonstrarea superiorității dulaglutid comparativ cu placebo, controlând probabilitatea unei erori de tip I

^{**} p < 0,001 pentru grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu placebo

[^] Pacienții care s-au retras din tratamentul randomizat înainte de săptămâna 24 au fost considerați ca fiind pacienți care nu au atins ținta

^a valoare a HbA1c de 7,0 % (DCCT) corespunde la 53,0 mmol/mol (IFCC) (glicemia medie: 8,6 mmol/l)

^b Valoarea HbA1c de 6,5 % (DCCT) corespunde cu 47,5 mmol/mol (IFCC) (glicemia medie: 7,8 mmol/l)

Ratele hipoglicemiilor simptomatice documentate în tratamentul cu dulaglutid 0,75 mg, dulaglutid 1,5 mg și administrarea de placebo au fost de 0,15, 0,16 și, respectiv, 0,12 episoade/pacient-an. Hipoglicemia severă a fost raportată de un pacient din grupul tratat cu dulaglutid 0,75 mg în asociere cu SGLT2i și de niciunul din grupul tratat cu dulaglutid 1,5 mg sau cu administrare de placebo.

Terapie în asociere cu metformin și pioglitazonă

Într-un studiu efectuat cu placebo și cu control activ (exenatid de două ori pe zi), ambele administrate în asociere cu metformin și pioglitazonă, Trulicity 1,5 mg și 0,75 mg a demonstrat superioritate în ceea ce privește scăderea HbA1c, comparativ cu placebo și exenatid, existând totodată o proporție semnificativ mai mare de pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c < 7,0% sau ≤ 6,5%.

Tabelul 8. Rezultatele unui studiu cu durata de 52 de săptămâni, cu control activ, efectuat cu două doze de dulaglutid, comparativ cu exenatid

	Valoarea inițială a HbA1c (%)	Modificare a medie a HbA1c (%)	Pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c		Modificare a glicemiei à jeun (mmol/l)	Modificare a greutateii corporale (kg)
			<7,0% (%) ^a	≤6,5% (%) ^b		
26 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=279)	8,10	-1,51 ^{††, ††}	78,2 ^{**##}	62,7 ^{**##}	-2,36 ^{**##}	-1,30 ^{**}
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=280)	8,05	-1,30 ^{††/††}	65,8 ^{**##}	53,2 ^{**##}	-1,90 ^{**##}	0,20 ^{*/##}
Placebo (n=141)	8,06	-0,46	42,9	24,4	-0,26	1,24
Exenatid ⁺ 10 mcg de două ori pe zi (n=276)	8,07	-0,99	52,3	38,0	-1,35	-1,07
52 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=279)	8,10	-1,36 ^{††}	70,8 ^{##}	57,2 ^{##}	-2,04 ^{##}	-1,10
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=280)	8,05	-1,07 ^{††}	59,1 [#]	48,3 ^{##}	-1,58 [#]	0,44 [#]
Exenatid ⁺ 10 mcg de două ori pe zi (n=276)	8,07	-0,80	49,2	34,6	-1,03	-0,80

†† Valoarea p unidirecțională ajustată pentru valori multiple < 0,025, pentru superioritatea dulaglutid față de exenatid, evaluată numai pentru HbA1c

††† Valoarea p unidirecțională ajustată pentru valori multiple < 0,001 pentru superioritatea dulaglutid comparativ cu placebo, evaluată numai pentru HbA1c

* p < 0,05, ** p < 0,001 grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu placebo

p < 0,05, ## p < 0,001 grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu exenatid

+ Doza de exenatid a fost de 5 mcg de două ori pe zi în primele 4 săptămâni și de 10 mcg de două ori pe zi ulterior

^a valoare a HbA1c de 7,0 % (DCCT) corespunde la 53,0 mmol/mol (IFCC) (glicemia medie: 8,6 mmol/l)

^b Valoarea HbA1c de 6,5 % (DCCT) corespunde cu 47,5 mmol/mol (IFCC) (glicemia medie: 7,8 mmol/l)

Ratele hipoglicemiei simptomatice confirmate pentru tratamentul cu dulaglutid 1,5 mg și 0,75 mg și pentru cel cu exenatid de două ori pe zi au fost de 0,19, 0,14 și respectiv de 0,75 episoade/pacient-an. Nu s-au observat cazuri de hipoglicemie severă cu dulaglutid și s-au observat două cazuri de hipoglicemie severă pentru tratamentul cu exenatid de două ori pe zi.

Terapie în asociere cu insulină bazală titrată, cu sau fără metformin

Într-un studiu clinic controlat cu placebo, cu o durată de 28 de săptămâni, Trulicity 1,5 mg a fost comparat cu placebo ca terapia adăugată la tratamentul cu insulină bazală titrată (88% cu și 12% fără metformin) pentru a evalua efectele asupra controlului glicemiei și siguranței. Pentru a optimiza doza de insulină glargin, ambelor grupuri li s-a titrat tratamentul pentru o valoare țintă a glucozei serice à jeun <5,6 mmol/l. Doza inițială medie de insulină glargin a fost de 37 unități/zi pentru pacienții cărora li se administra placebo și de 41 unități/zi pentru pacienții cărora li se administra Trulicity 1,5

mg. Dozele inițiale de insulină glargină la pacienții cu HbA1c <8,0% au fost reduse cu 20%. La finalul celor 28 de săptămâni de tratament doza a fost de 65 unități/zi și 51 unități/zi, pentru pacienții cărora li se administra placebo, respectiv Trulicity 1,5 mg. La 28 de săptămâni, tratamentul cu Trulicity 1,5 mg o dată pe săptămână a determinat o reducere semnificativă statistic a HbA1c, comparativ cu placebo și o creștere semnificativă a procentului de pacienți care au obținut valori țintă ale HbA1c < 7,0 % și ≤ 6,5 % (Tabel 9).

Tabel 9. Rezultatele unui studiu cu durată de 28 de săptămâni privind terapia cu dulaglutid, comparativ cu placebo, ca terapie adăugată la tratamentul cu insulină bazală titrată

	Valoarea inițială a HbA1c (%)	Modificarea medie a HbA1c (%)	Pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c		Modificarea glicemiei à jeun (mmol/l)	Modificarea greutății corporale (kg)
			<7,0% (%) ^a	≤6,5% (%) ^b		
28 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână și insulină glargin (n=150)	8,41	-1,44 ^{††}	66,7 ^{††}	50,0 ^{**}	-2,48 ^{††}	-1,91 ^{††}
Placebo o dată pe săptămână și insulină glargin (n=150)	8,32	-0,67	33,3	16,7	-1,55	0,50

^{††} p < 0.001 pentru demonstrarea superiorității dulaglutid comparativ cu placebo, controlând probabilitatea unei erori de tip I

^{**} p < 0.001 grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu placebo

^a valoarea a HbA1c de 7,0 % (DCCT) corespunde la 53,0 mmol/mol (IFCC) (glicemia medie: 8,6 mmol/l)

^b Valoarea HbA1c de 6,5 % (DCCT) corespunde cu 47,5 mmol/mol (IFCC) (glicemia medie: 7,8 mmol/l)

Ratele hipoglicemiilor simptomatice documentate în tratamentul cu dulaglutid 1,5 mg și insulină glargin au fost de 3,38 episoade/pacient-an comparativ cu tratamentul cu insulină glargin și placebo unde ratele au fost de 4,38 episoade/pacient-an. Un pacient a raportat hipoglicemie severă în timpul tratamentului cu dulaglutid 1,5 mg în asociere cu insulina glargin și niciun eveniment hipoglicemic sever în timpul administrării de placebo.

Terapie în asociere cu insulină prandială, cu sau fără metformin

În acest studiu, pacienții tratați cu 1 sau 2 injecții cu insulină pe zi înainte de înrolarea în studiu au întrerupt insulinoterapia anterioară studiului și au fost randomizați pentru a li se administra dulaglutid o dată pe săptămână sau insulină glargin o dată pe zi, ambele în asociere cu insulină prandială lispro de trei ori pe zi, cu sau fără metformin. La 26 de săptămâni, ambele doze de Trulicity de 1,5 mg și 0,75 mg au fost superioare insulinei glargin în privința reducerii HbA1c și acest efect a fost susținut la 52 de săptămâni. O proporție mai mare de pacienți au obținut valori-țintă ale HbA1c < 7,0% sau ≤ 6,5% la 26 de săptămâni și < 7,0% la 52 de săptămâni comparativ cu insulina glargin.

Tabelul 10. Rezultatele unui studiu cu durata de 52 de săptămâni, cu control activ, efectuat cu două doze de dulaglutid, comparativ cu insulină glargin

	Valoarea inițială a HbA1c (%)	Modificare a medie a HbA1c (%)	Pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c		Modificare a glicemiei à jeun (mmol/l)	Modificare a greutateii corporale (kg)
			<7,0% (%) ^a	≤6,5% (%) ^b		
26 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=295)	8,46	-1,64 ^{††}	67,6 [#]	48,0 [#]	-0,27 ^{##}	-0,87 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=293)	8,40	-1,59 ^{††}	69,0 [#]	43,0	0,22 ^{##}	0,18 ^{##}
Insulină glargin ⁺ o dată pe zi (n=296)	8,53	-1,41	56,8	37,5	-1,58	2,33
52 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=295)	8,46	-1,48 ^{††}	58,5 [#]	36,7	0,08 ^{##}	-0,35 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=293)	8,4	-1,42 ^{††}	56,3	34,7	0,41 ^{##}	0,86 ^{##}
Insulină glargin ⁺ o dată pe zi (n=296)	8,53	-1,23	49,3	30,4	-1,01	2,89

†† Valoarea p unidirecțională ajustată pentru valori multiple < 0,025, pentru superioritatea dulaglutid față de insulină glargin, evaluată numai pentru HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu insulină glargin

+ Dozele de insulină glargin au fost ajustate folosind un algoritm cu o valoare-țintă a glicemiei în condiții de repaus alimentar de < 5,6 mmol/l

^a valoarea a HbA1c de 7,0 % (DCCT) corespunde la 53,0 mmol/mol (IFCC) (glicemia medie: 8,6 mmol/l)

^b Valoarea HbA1c de 6,5 % (DCCT) corespunde cu 47,5 mmol/mol (IFCC) (glicemia medie: 7,8 mmol/l)

Ratele hipoglicemiei simptomatice confirmate pentru tratamentul cu dulaglutid 1,5 mg și 0,75 mg și pentru cel cu insulină glargin au fost de 31,06, 35,66 și respectiv 40,95 episoade/pacient-an. Zece pacienți tratați cu dulaglutid 1,5 mg, șapte tratați cu dulaglutid 0,75 mg și 15 dintre cei tratați cu insulină glargin au raportat hipoglicemie severă.

Glicemia în condiții de repaus alimentar

Tratamentul cu dulaglutid a determinat reduceri semnificative față de inițial ale glicemiei în condiții de repaus alimentar. Cea mai mare parte a efectului asupra valorilor glicemiei în condiții de repaus alimentar a survenit înainte de 2 săptămâni. Scăderea glicemiei în condiții de repaus alimentar a fost menținută pe cea mai lungă perioadă de studiu, de 104 săptămâni.

Glicemia postprandială

Tratamentul cu dulaglutid a determinat reduceri semnificative ale valorilor medii ale glicemiei postprandiale față de inițial (modificări la reperul temporal principal între -1,95 mmol/l și -4,23 mmol/l față de inițial).

Funcția beta-celulară

Studiile clinice efectuate cu dulaglutid au indicat stimularea funcției beta-celulare determinată conform modelului de evaluare a homeostaziei (HOMA2-%B). Efectul durabil asupra funcției beta-celulare s-a menținut pe cea mai lungă perioadă de studiu, de 104 săptămâni.

Greutatea corporală

Tratamentul cu Trulicity 1,5 mg s-a asociat cu scăderea susținută în greutate pe durata studiilor (între -0,35 kg și -2,90 kg la reperul temporal final față de inițial). Modificarea greutății corporale cu Trulicity 0,75 mg a variat între 0,86 kg și -2,63 kg. Scăderea în greutate a fost observată la pacienții tratați cu dulaglutid indiferent de prezența senzației de greață, însă reducerea a fost mai mare numeric în grupul care a prezentat greață.

Rezultate raportate de pacienți

Tratamentul cu dulaglutid a îmbunătățit semnificativ nivelul total de satisfacție asociată tratamentului comparativ cu cel cu exenatid de două ori pe zi. În plus, frecvența percepută a hiperglicemiei și hipoglicemiei a fost semnificativ mai redusă comparativ cu exenatid de două ori pe zi.

Tensiunea arterială

Efectul dulaglutid asupra tensiunii arteriale evaluată conform Monitorizării tensiunii arteriale în ambulatoriu a fost evaluat într-un studiu care au înrolat 755 pacienți cu diabet zaharat tip 2. Tratamentul cu dulaglutid a determinat reduceri ale tensiunii arteriale sistolice (TAS) (diferență comparativ cu placebo -2,8 mmHg) la 16 săptămâni. Nu a existat nicio diferență asupra tensiunii arteriale diastolice (TAD). Rezultate similare pentru TAS și TAD au fost demonstrate la săptămâna 26, reperul temporal final al studiului.

Evaluarea cardiovasculară

Meta-analiză a studiilor de fază 2 și 3

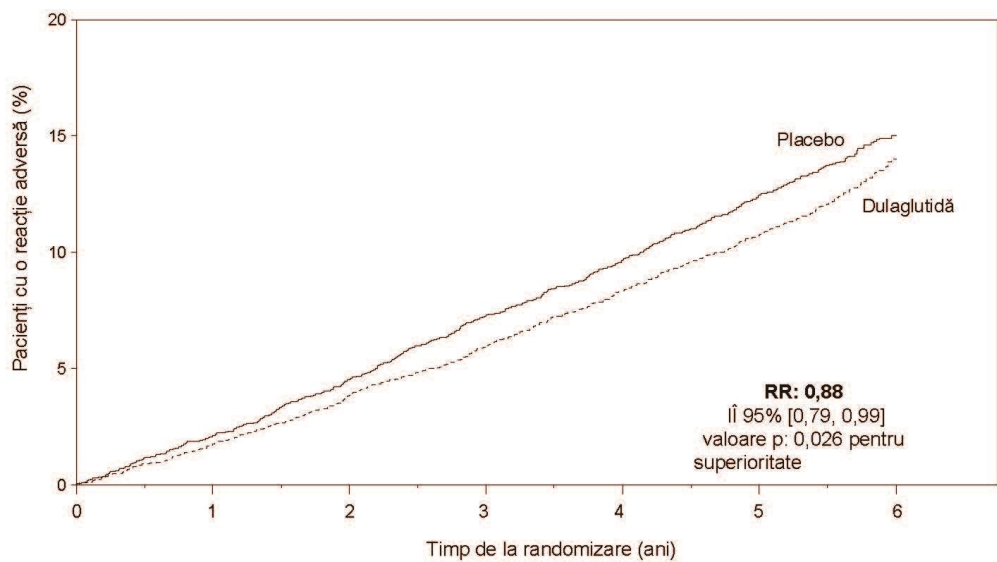
Într-o meta-analiză a studiilor de înregistrare, de fază 2 și 3, un număr total de 51 de pacienți (dulaglutid: 26 [N = 3885]; toate brațele comparator: 25 [N = 2125]) au prezentat cel puțin un eveniment cardiovascular (CV) (deces de cauză CV, IM fără rezultat fatal, accident vascular-cerebral fără rezultat fatal sau spitalizare pentru angină instabilă). Rezultatele au demonstrat că nu a existat nicio creștere a riscului CV cu dulaglutid comparativ cu terapiile control (RR [rata de risc]: 0,57; ÎI [interval de încredere]: [0,30, 1,10]).

Rezultatele din studiul cu obiectiv cardiovascular

Studiul Trulicity cu obiectiv cardiovascular pe termen lung a fost un studiu clinic controlat cu placebo, dublu orb. Pacienții cu diabet zaharat tip 2 au fost alocați aleator fie pe Trulicity 1,5 mg (4949), fie pe placebo (4952), ambele în asociere cu terapia standard pentru diabetul zaharat tip 2 (doza de 0,75 mg nu a fost administrată în acest studiu). Mediana perioadei de urmărire în studiu a fost de 5,4 ani.

Vârsta medie a fost de 66,2 ani, IMC mediu a fost de 32,3 kg/m² și 46,3% dintre pacienți au fost femei. Au fost 3114 (31.5%) pacienți cu boală CV stabilă. Valoarea medianeî HbA1c de referință a fost de 7,2%. Brațul de tratament cu Trulicity a inclus pacienți ≥ 65 ani (n = 2619) și ≥ 75 ani (n = 484) și pacienți cu insuficiență renală ușoară (n = 2435), moderată (n = 1031) sau severă (n = 50).

Criteriul de evaluare primar a fost timpul de la randomizare până la prima apariție a oricărui eveniment adverse cardiovasculare majore (MACE): deces de cauză CV, infarct miocardic non-letal sau accident vascular cerebral non-letal. Trulicity a fost superior în prevenirea MACE în comparație cu placebo (Figura 1). Fiecare componentă MACE a contribuit la reducerea MACE, așa cum se arată în figura 2.



Numărul de pacienți la risc

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

Figura 1. Curba Kaplan-Meier a timpului până la prima apariție a obiectivului urmărit: deces de cauză CV, infarct miocardic non-letal sau accident vascular cerebral non-letal, în studiul pe termen lung cu obiectiv cardiovascular, efectuat cu dulaglutid

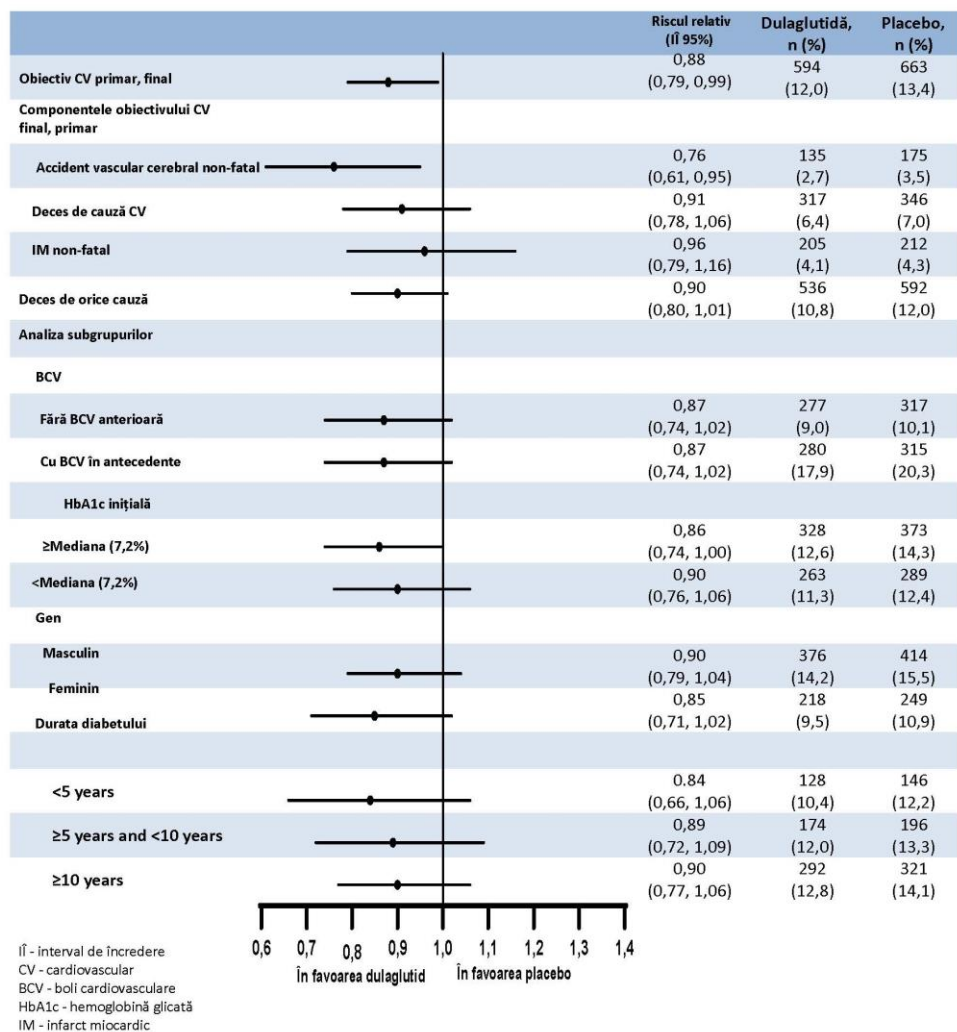


Figura 2: Graficul tip forest plot al analizelor privind tipurile de evenimente cardiovasculare individuale, decesul de orice cauză și consistența efectului în subgrupuri, pentru obiectivul principal

O reducere semnificativă și susținută a nivelului HbA1c din momentul de referință până la luna 60 a fost observată cu Trulicity versus placebo, în asociere cu terapia standard (-0,29% versus 0,22%; diferența estimată de tratament -0,51% [-0,57; -0,45]; $p < 0,001$). Au fost semnificativ mai puțini pacienți în grupul Trulicity care au primit un tratament antihiperghlicemic suplimentar în comparație cu placebo (Trulicity: 2086 [42,2%]; placebo: 2825 [57,0%]; $p < 0,001$).

Terapia cu dulaglutid 4,5 mg, 3 mg și 1,5 mg în asociere cu metformin

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu dulaglutid în doză de 3 mg și 4,5 mg o dată pe săptămână comparativ cu dulaglutid în doză de 1,5 mg o dată pe săptămână asociat la metformin a fost investigat în cadrul unui studiu cu durata de 52 de săptămâni. La 36 de săptămâni, ambele doze de Trulicity, de 3 mg și 4,5 mg, au fost superioare dozei de Trulicity de 1,5 mg în reducerea valorilor HbA1c și a greutateii corporale. O proporție mai mare de pacienți au obținut valorile țintă ale HbA1c de $< 7,0\%$ sau $\leq 6,5\%$ la 36 de săptămâni cu dozele de Trulicity de 3 mg și 4,5 mg. Proporțiile pacienților care au obținut reduceri cu $\geq 5\%$ ale greutateii corporale față de inițial au fost de 31%, 40% și 49% pentru Trulicity în doza de 1,5 mg, 3 mg și, respectiv, 4,5 mg. Efectele tratamentului s-au menținut pe parcursul celor 52 de săptămâni.

Tabelul 11. Rezultatele unui studiu cu control activ care a comparat trei doze de dulaglutid

	Valoarea inițială a HbA1c	Modificare a medie a HbA1c	Pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c		Modificare a glicemiei à jeun	Modificare a greutateii corporale
	(%)	(%)	$< 7,0\%$ (%) ^a	$\leq 6,5\%$ (%) ^b	(mmol/l)	(kg)
36 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=612)	8,64	-1,53	57,0	38,1	-2,45	-3,1
Dulaglutid 3 mg o dată pe săptămână (n=616)	8,63	-1,71 [#]	64,7 [#]	48,4 ^{##}	-2,66	-4,0 [#]
Dulaglutid 4,5 mg o dată pe săptămână (n=614)	8,64	-1,87 ^{##}	71,5 ^{##}	51,7 ^{##}	-2,90 ^{##}	-4,7 ^{##}
52 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=612)	8,64	-1,52	58,6	40,4	-2,39	-3,5
Dulaglutid 3 mg o dată pe săptămână (n=616)	8,63	-1,71 [‡]	65,4 [‡]	49,2 [‡]	-2,70 [‡]	-4,3 [‡]
Dulaglutid 4,5 mg o dată pe săptămână (n=614)	8,64	-1,83 ^{##}	71,7 ^{##}	51,3 ^{##}	-2,92 ^{##}	-5,0 ^{##}

[#] $p < 0,05$, ^{##} $p < 0,001$ pentru superioritate comparativ cu dulaglutid 1,5 mg, valori p ajustate cu controlarea erorii de tip 1 generale

[‡] $p < 0,05$, ^{##} $p < 0,001$ comparativ cu dulaglutid 1,5 mg

^a valoarea a HbA1c de 7,0% (DCCT) corespunde la 53,0 mmol/mol (IFCC) (glicemia medie: 8,6 mmol/l)

^b Valoarea HbA1c de 6,5% (DCCT) corespunde cu 47,5 mmol/mol (IFCC) (glicemia medie: 7,8 mmol/l)

Rezultatele vizează efectul sub tratament (analiza se bazează pe modele mixte pentru măsurători repetate sau regresie logistică longitudinală).

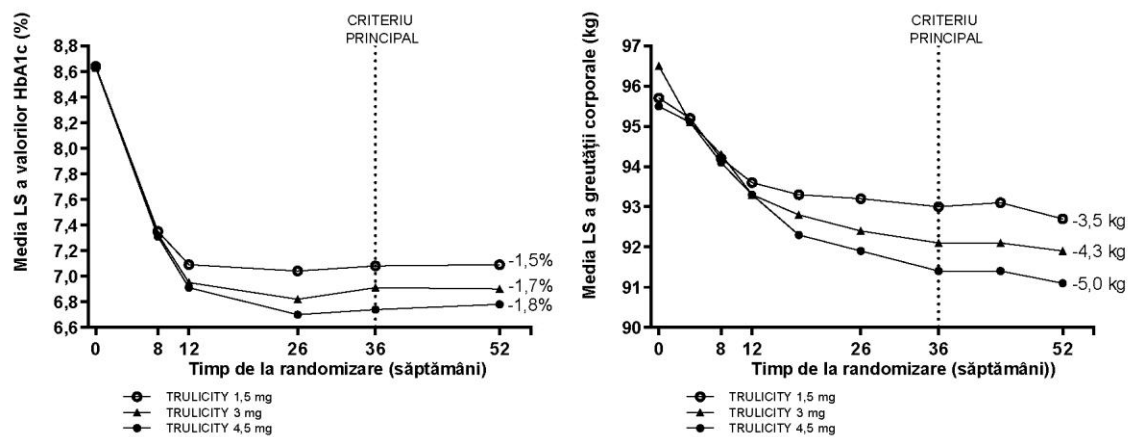


Figura 3. Modificarea medie a valorilor HbA1c (%) și a greutății corporale (kg) între momentul inițial și săptămâna 52

Ratele de incidență ale episoadelor documentate de hipoglicemie simptomatică cu dulaglutid în dozele de 1,5 mg, 3 mg și 4,5 mg au fost de 0,07, 0,05 și, respectiv, 0,07 episoade/pacient/an. Un pacient a raportat hipoglicemie severă cu doza de dulaglutid de 1,5 mg, niciun pacient nu a raportat vreun episod cu doza de dulaglutid 3 mg și un pacient a raportat un episod cu doza de dulaglutid 4,5 mg.

Grupe speciale de pacienți

Utilizarea la pacienți cu insuficiență renală

Într-un studiu cu durata de 52 de săptămâni, Trulicity administrat în doze de 1,5 mg și 0,75 mg a fost comparat cu insulina glargin titrată, ca terapie adăugată la insulina prandială lispro, pentru a evalua efectul asupra controlului glicemic și siguranței la pacienți cu boală renală cronică moderată până la severă (rata de filtrare glomerulară estimată [conform formulei CKD-EPI, *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*] <60 și ≥ 15 ml/minut/1,73 m²). La randomizare, pacienților li s-a oprit tratamentul anterior cu insulină. În momentul de referință, media eRFG era de 38 ml/minut/1,73 m², 30% dintre pacienți aveau eRFG < 30 ml/minut/1,73 m².

În săptămâna 26, ambele doze de Trulicity 1,5 mg și 0,75 mg au fost non-inferioare insulinei glargin în reducerea HbA1c, iar acest efect s-a menținut la 52 de săptămâni. O proporție similară de pacienți au atins valoarea țintă a HbA1c $< 8,0$ % la 26 și 52 de săptămâni cu ambele doze de dulaglutid, precum și cu insulina glargin.

Tabelul 12. Rezultatele unui studiu cu durata de 52 de săptămâni, cu comparator activ, efectuat cu două doze de dulaglutid, comparativ cu insulina glargin (la pacienți cu boală renală cronică moderată până la severă)

	Valoarea de referință a HbA1c (%)	Modificare a medie a HbA1c (%)	Pacienți care au atins valoarea țintă a HbA1c <8,0% (%) ^a	Modificare a glicemiei à jeun (mmol/l)	Modificare a greutateii corporale (kg)
26 săptămâni					
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=192)	8,60	-1,19 [†]	78,3	1,28 ^{##}	-2,81 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=190)	8,58	-1,12 [†]	72,6	0,98 ^{##}	-2,02 ^{##}
Insulină glargin ⁺ o dată pe zi (n=194)	8,56	-1,13	75,3	-1,06	1,11
52 săptămâni					
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=192)	8,60	-1,10 [†]	69,1	1,57 ^{##}	-2,66 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=190)	8,58	-1,10 [†]	69,5	1,15 ^{##}	-1,71 ^{##}
Insulină glargin ⁺ o dată pe zi (n=194)	8,56	-1,00	70,3	-0,35	1,57

[†] Valoarea p unidirecțională ajustată pentru valori multiple < 0,025, pentru non-inferioritatea dulaglutid față de insulină glargin

^{##} p < 0,001 grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu insulină glargin

⁺ Dozele de insulină glargin au fost ajustate folosind un algoritm cu o valoare țintă a glicemiei à jeun de ≤ 8,3 mmol/l

^a valoare a HbA1c de 8,0 % (DCCT) corespunde la 63,9 mmol/mol (IFCC) (glicemia medie: 10,1 mmol/l)

Ratele hipoglicemiei simptomatice documentate pentru tratamentul cu dulaglutid 1,5 mg și dulaglutid 0,75 mg și pentru cel cu insulină glargin au fost de 4,44, 4,34 și respectiv 9,62 episoade/pacient-an. Nu s-au raportat cazuri de hipoglicemie severă cu dulaglutid 1,5 mg, s-au raportat șase cazuri de hipoglicemie severă cu dulaglutid 0,75 mg și șaptesprezece cazuri de hipoglicemie severă cu insulină glargin. Profilul de siguranță al dulaglutid la pacienții cu insuficiență renală a fost similar celui observat în alte studii cu dulaglutid.

Utilizare la copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea dulaglutidei 0,75 mg și 1,5 mg o dată pe săptămână la copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și peste au fost comparate cu placebo adăugat doar la dietă și exerciții fizice, cu sau fără metformină și/sau insulină bazală. Perioada dublu-orb controlată cu placebo a durat 26 de săptămâni, după care pacienții alocați la placebo au început 26 de săptămâni de tratament deschis cu dulaglutidă 0,75 mg o dată pe săptămână, iar pacienții cărora li s-a administrat dulaglutidă au continuat cu dulaglutidă în doza atribuită, studiu cu braț deschis. La 26 de săptămâni, dulaglutida a fost superioară tratamentului cu placebo în scăderea HbA1c.

Tabelul 13. Rezultate glicemice la copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și peste cu diabet zaharat de tip 2, cu control glicemic inadecvat în ciuda dietei și a exercițiilor fizice (cu sau fără metformină și/sau insulină bazală)

	Valoarea de referință HbA1c (%)	Modificarea medie a HbA1c (%)	Pacienți care au atins valoarea țintă a HbA1c		Modificarea glicemiei à jeun (mmol/L)	Modificarea greutății corporale (kg/m ²)
			< 7,0 % (%) ^a	≤ 6,5 % (%) ^b		
26 săptămâni						
Dulaglutidă combinată ^c (n = 103)	8,0	-0,8 ^{##}	51,5 ^{##}	41,8 ^{††}	-1,1 ^{##}	-0,1
Dulaglutidă 0,75 mg o dată pe săptămână (n = 51)	7,9	-0,6 ^{##}	54,9 ^{##}	43,1 ^{††}	-0,7 [#]	-0,2
Dulaglutidă 1,5 mg o dată pe săptămână (n = 52)	8,2	-0,9 ^{##}	48,1 ^{##}	40,4 ^{††}	-1,4 ^{##}	-0,1
Placebo o dată pe săptămână (n = 51)	8,1	0,6	13,7	9,8	1,0	0,0
52 săptămâni^d						
Dulaglutidă combinată ^c (n = 103)	8,0	-0,4	59,5	45,2	-0,63	0,1
Dulaglutidă 0,75 mg o dată pe săptămână (n = 51)	7,9	-0,2	65,0	55,0	-0,21	0,0
Dulaglutidă 1,5 mg o dată pe săptămână (n = 52)	8,2	-0,6	54,6	36,4	-0,95	0,1
Placebo/dulaglutidă 0,75 mg o dată pe săptămână ^e (n = 51)	8,1	-0,1	50,0	29,4	0,24	-0,2

p < 0,05, ## p < 0,001 pentru superioritate în comparație cu placebo, valorile p ajustate cu eroarea generală de tip I controlată.

† p < 0,05, †† p < 0,001 pentru superioritate în comparație cu placebo.

^a valoare a HbA1c de 7,0 % (DCCT) corespunde la 53,0 mmol/mol (IFCC) (glicemia medie: 8,6 mmol/l)

^b Valoarea HbA1c de 6,5 % (DCCT) corespunde cu 47,5 mmol/mol (IFCC) (glicemia medie: 7,8 mmol/l)

^c Rezultate combinate pentru Trulicity 0,75 mg și 1,5 mg. Compararea celor două doze împreună și individual cu placebo a fost prespecificată cu eroarea generală de tip I controlată.

^d Estimările eficacității la obiectivul principal (26 de săptămâni) se bazează pe estimarea schemei de tratament, în timp ce estimările la sfârșitul extensiei deschise (52 de săptămâni) se bazează pe estimarea eficacității.

^e Pacienții alocați la placebo pentru perioada inițială dublu-orb de 26 de săptămâni au început tratamentul cu dulaglutidă 0,75 mg o dată pe săptămână pentru perioada de continuare, braț deschis, de 26 de săptămâni.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea subcutanată la pacienți cu diabet zaharat tip 2, dulaglutid atinge concentrații plasmatice maxime în interval de 48 de ore. Valoarea medie a concentrației maxime (C_{max}) și expunerile totale (ASC) au fost de aproximativ 114 ng/ml și respectiv 14 000 ng·oră/ml, după doze repetate de dulaglutid 1,5 mg, administrate subcutanat, la pacienți cu diabet zaharat tip 2. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru au fost obținute în interval de 2 - 4 săptămâni de administrare o dată pe săptămână a dulaglutid (1,5 mg). Expunerile după administrarea subcutanată a unor doze unice de dulaglutid (1,5 mg) la nivelul abdomenului, coapsei sau brațului au fost comparabile. Biodisponibilitatea medie absolută a dulaglutid după administrarea subcutanată a unor doze unice de 1,5 mg și 0,75 mg au fost de 47% și respectiv 65%. Biodisponibilitatea absolută după administrarea dozelor de 3 mg și 4,5 mg a fost estimată a fi similară cu cea a dozei de 1,5 mg, deși aceste doze nu au fost evaluate în studii specifice. Creșterea concentrației plasmatice de dulaglutid la doze cuprinse între 0,75 mg și 4,5 mg este aproximativ proporțională cu doza administrată.

Distribuție

Media la nivelul populației a volumului aparent de distribuție în compartimentul central a fost de 3,09 l, și cea a volumului aparent de distribuție în compartimentul periferic a fost de 5,98 l.

Metabolizare

Se presupune că dulaglutid este degradat în aminoacizii componenți prin intermediul căilor generale de catabolizare a proteinelor.

Eliminare

Clearance-ul mediu aparent al dulaglutid la nivelul populației a fost de 0,142 l/oră și timpul de înjumătățire prin eliminare a fost de aproximativ 5 zile.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Vârsta nu a avut niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra proprietăților farmacocinetice și farmacodinamice ale dulaglutid.

Sex și rasă

Sexul și rasa nu au avut niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra proprietăților farmacocinetice ale dulaglutid.

Greutatea corporală sau indicele de masă corporală

Analizele farmacocinetice au demonstrat o relație inversă semnificativă statistic între greutatea corporală sau indicele masă corporală (IMC) și expunerea la dulaglutid, deși nu a existat niciun impact semnificativ din punct de vedere clinic al greutății corporale sau IMC asupra controlului glicemic.

Insuficiență renală

Proprietățile farmacocinetice ale dulaglutid au fost evaluate într-un studiu de farmacologie clinică și au fost în general similare între voluntarii sănătoși și pacienți cu insuficiență renală de la ușoară la severă ($Cl_{Cr} < 30$ ml/minut), inclusiv boală renală în stadiu terminal (care necesita dializă). Suplimentar, într-un studiu clinic de 52 de săptămâni la pacienți cu diabet zaharat tip 2 și insuficiență renală moderată până la severă (rata de filtrare glomerulară estimată [conform formulei CKD-EPI, *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*] <60 și ≥ 15 ml/minut/1,73 m²), profilul

farmacocinetic al Trulicity 0,75 mg și 1,5 mg o dată pe săptămână a fost similar celui demonstrat în studiile clinice anterioare. Acest studiu clinic nu a înrolat pacienți cu boală renală în stadiu terminal.

Insuficiență hepatică

Proprietățile farmacocinetice ale dulaglutid au fost evaluate într-un studiu clinic de evaluare a farmacologiei, în care subiecți cu insuficiență hepatică au avut reduceri semnificative statistice ale expunerii la dulaglutid de până la 30% - 33% pentru valoarea medie a C_{max} și, respectiv, pentru ASC, comparativ cu voluntarii sănătoși. A existat o creștere generală a t_{max} corespunzător dulaglutid în cazul gradelor mai avansate de insuficiență hepatică. Cu toate acestea, nu s-a observat nicio tendință asociată expunerii la dulaglutid corelată cu gradul de insuficiență hepatică. Aceste efecte nu au fost considerate semnificative din punct de vedere clinic.

Copii și adolescenți

A fost efectuată o analiză farmacocinetică populațională pentru dulaglutidă 0,75 mg și 1,5 mg utilizând date de la 128 de copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10 și mai puțin de 18 ani) cu diabet zaharat de tip 2. ASC la copii și adolescenți a fost cu aproximativ 37 % mai mică decât la pacienții adulți. Cu toate acestea, această diferență nu a fost determinată a fi semnificativă din punct de vedere clinic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței sau toxicitatea după doze repetate.

Într-un studiu cu durata de 6 luni de evaluare a potențialului carcinogen efectuat la șoareci transgenici, nu a existat niciun răspuns tumorigen. Într-un studiu cu durata de 2 ani de evaluare a potențialului carcinogen efectuat la șobolani, la valori de expunere care depășeau ≥ 3 ori expunerea clinică la om după administrarea dozei de dulaglutid 4,5 mg o dată pe săptămână, dulaglutid a provocat creșteri semnificative statistice, dependente de doză, ale incidenței tumorilor tiroidiene cu celule C (cumulat adenoame și carcinoame). În prezent nu se cunoaște semnificația clinică a acestor observații.

În timpul studiilor de evaluare a fertilității, s-au observat reducerea numărului de corpi luteali și prelungirea estrului la doze care au fost asociate cu reducerea aportului alimentar și creștere în greutate la femelele gestante; cu toate acestea, nu s-au observat efecte asupra indicilor caracteristici fertilității și concepției sau dezvoltării embrionare. În studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, au fost observate efecte la nivelul scheletului și dezvoltare fetală lentă la șobolani și iepuri, la valori de expunere la dulaglutid de 5 până la 18 ori mai mari decât cele propuse în context clinic, însă nu s-au observat malformații ale fătului. Administrarea la șobolani pe durata gestației și lactației a provocat probleme de memorie la puii femele la valori de expunere de 7 ori mai mari decât cele propuse în context clinic. Administrarea dulaglutidului la șobolani tineri masculi și femele nu a determinat deficiențe de memorie la doze de 38 de ori mai mari decât cele mai mari doze administrate la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat de sodiu
Acid citric
Manitol
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

În cursul utilizării

Trulicity poate fi păstrat fără a fi introdus la frigider timp de până la 14 zile, la temperaturi care nu depășesc 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă din sticlă (tip I) încorporată într-un pen.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 0,5 ml soluție.

Ambalaje de 2 și 4 pen-uri preumplute și ambalaj multiplu a 12 (3 cutii a câte 4) preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Instrucțiuni de utilizare

Penul preumplut este pentru utilizare unică.

Instrucțiunile referitoare la utilizarea penului, inclusiv prospectul, trebuie respectate cu atenție.

Trulicity nu trebuie utilizat în cazul în care sunt vizibile particule sau dacă soluția are un aspect tulbure și/sau dacă prezintă modificări de culoare.

Trulicity care a fost congelat nu trebuie utilizat.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eli Lilly Nederland B.V.,

Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Olanda.

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/956/001

EU/1/14/956/002

EU/1/14/956/003

EU/1/14/956/006

EU/1/14/956/007

EU/1/14/956/008

EU/1/14/956/011

EU/1/14/956/012
EU/1/14/956/013
EU/1/14/956/014
EU/1/14/956/015
EU/1/14/956/016

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 Noiembrie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 august 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>