

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trulicity 0,75 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
Trulicity 1,5 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Trulicity 0,75 mg roztwór do wstrzykiwań

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 0,75 mg dulaglutynu* w 0,5 ml roztworu.

Trulicity 1,5 mg roztwór do wstrzykiwań

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 1,5 mg dulaglutynu* w 0,5 ml roztworu.

*Produkt wytwarzany metodą rekombinacji DNA w linii komórkowej jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese Hamster Ovary, CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.
Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Trulicity jest wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawienia kontroli glikemii:

W monoterapii

Gdy sama dieta i wysiłek fizyczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii u pacjentów, u których z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań stosowanie metforminy uważa się za niewłaściwe.

W leczeniu uzupełniającym

W skojarzeniu z innymi hipoglikemizującymi produktami leczniczymi, w tym także z insuliną, w przypadku, gdy te produkty łącznie z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii (dane dotyczące stosowania różnego rodzaju skojarzeń produktów, patrz punkt 5.1).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W monoterapii

Zalecana dawka wynosi 0,75 mg raz w tygodniu.

W leczeniu uzupełniającym

Zalecana dawka wynosi 1,5 mg raz w tygodniu.

U osób szczególnie wrażliwych, takich jak pacjenci w wieku co najmniej 75 lat, można rozważyć dawkę początkową wynoszącą 0,75 mg raz w tygodniu.

W przypadku dodania produktu leczniczego Trulicity do aktualnie stosowanego schematu leczenia metforminą i (lub) pioglitazonem, metforminę i (lub) pioglitazon można nadal podawać w tej samej dawce. W przypadku dodania produktu leczniczego do aktualnie stosowanego schematu leczenia pochodną sulfonylomocznika lub insuliną, można rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Stosowanie produktu leczniczego Trulicity nie wymaga samodzielnego monitorowania stężeń glukozy we krwi. Samodzielne monitorowanie stężeń glukozy może być konieczne w celu dostosowania dawki pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki ze względu na wiek pacjenta (patrz punkt 5.2). Jednak doświadczenie związane z leczeniem pacjentów w wieku co najmniej 75 lat jest bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1) i u tych pacjentów można rozważyć dawkę początkową wynoszącą 0,75 mg raz w tygodniu.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanie ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Doświadczenie związane z leczeniem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek (eGFR [wg wzoru CKD-EPI] < 30 ml/min/1,73 m²) lub schyłkową niewydolnością nerek jest bardzo ograniczone, dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Trulicity w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dulaglutytu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Trulicity należy wstrzykiwać podskórnym w powłoki jamy brzusznej, udo lub górną część ramienia. Produktu leczniczego nie należy podawać dożylnie ani domięśniowo.

Dawkę można podać o dowolnej porze dnia, podczas posiłku lub między posiłkami.

W przypadku pominięcia dawki produktu, należy ją podać możliwie najszybciej, jeśli do wyznaczonego terminu kolejnego wstrzyknięcia pozostało co najmniej 3 dni (72 godziny). Jeśli termin następnego wstrzyknięcia wypada za mniej niż 3 dni (72 godziny), pominiętą dawkę należy opuścić, a następną podać w wyznaczonym dniu. W każdym przypadku pacjenci mogą następnie powrócić do zwykłego schematu dawkowania raz w tygodniu.

W razie potrzeby można zmienić wyznaczony w tygodniu dzień podawania produktu, o ile ostatnią dawkę wstrzyknięto co najmniej 3 dni (72 godziny) wcześniej.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie należy stosować dulaglutylu u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Stosowanie agonistów receptora GLP-1 może wiązać się z występowaniem działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Należy to wziąć pod uwagę w przypadku leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ objawy te, tj. nudności, wymioty i (lub) biegunka, mogą spowodować odwodnienie prowadzące potencjalnie do pogorszenia czynności nerek.

Nie przeprowadzono badań dulaglutylu u pacjentów z ciężkimi chorobami układu pokarmowego, w tym z ciężkim porażeniem żołądka, dlatego nie zaleca się stosowania produktu u tych pacjentów.

Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie agonistów receptora GLP-1 wiązało się z ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie ostrego zapalenia trzustki w związku ze stosowaniem dulaglutylu (patrz punkt 4.8).

Należy poinformować pacjentów, jakie są charakterystyczne objawy ostrego zapalenia trzustki. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy zaprzestać stosowania dulaglutylu. W razie potwierdzenia zapalenia trzustki nie należy wznowiać podawania dulaglutylu. Jeśli brak jest innych przedmiotowych i podmiotowych objawów ostrego zapalenia trzustki, samo podwyższenie stężeń enzymów trzustkowych nie jest czynnikiem predykcyjnym wystąpienia ostrego zapalenia trzustki (patrz punkt 4.8).

Hipoglikemia

U pacjentów przyjmujących dulaglutyl w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną możliwe jest zwiększenie ryzyka wystąpienia hipoglikemii. Ryzyko hipoglikemii można obniżyć zmniejszając dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Niebadane grupy pacjentów

Doświadczenie związane z leczeniem pacjentów z zastoinową niewydolnością serca jest ograniczone.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) na dawkę wynoszącą 1,5 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dulaglutyl opóźnia opróżnianie żołądka i może wpływać na tempo wchłaniania podawanych jednocześnie doustnych produktów leczniczych. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania dulaglutylu u pacjentów otrzymujących doustne produkty lecznicze wymagające szybkiego wchłaniania z przewodu pokarmowego. W przypadku niektórych preparatów o przedłużonym uwalnianiu, zwiększone uwalnianie związane z dłuższym pozostawaniem w żołądku może spowodować nieznaczny wzrost poziomu ekspozycji ustrojowej na lek.

Paracetamol

Po podaniu pierwszej dawki dulaglutylu wynoszącej 1 i 3 mg, wartość C_{max} paracetamolu zmniejszyła się odpowiednio o 36% i o 50%, a mediana wartości t_{max} została zarejestrowana później (odpowiednio 3 i 4 godziny później). Po jednoczesnym podaniu z dulaglutylem w dawce 3 mg w stanie stacjonarnym, nie wykazano statystycznie istotnych różnic wartości $AUC_{(0-12)}$, C_{max} ani t_{max} paracetamolu. Nie jest konieczne dostosowanie dawki paracetamolu w przypadku podawania leku jednocześnie z dulaglutylem.

Atorwastatyna

Po podaniu dulaglutylu jednocześnie z atorwastatyną odnotowano zmniejszenie wartości C_{max} i $AUC_{(0-\infty)}$ atorwastatyny i jej głównego metabolitu, *o*-hydroksyatorwastatyny, odpowiednio do

maksymalnie 70% i 21%. Po podaniu dulaglutylu średnia wartość $t_{1/2}$ atorwastatyny i *o*-hydroksyatorwastatyny zwiększyła się odpowiednio o 17% i 41%. Obserwacje te nie mają znaczenia klinicznego. Nie jest konieczne dostosowanie dawki atorwastatyny w przypadku podawania leku jednocześnie z dulaglutylem.

Digoksyna

Po podaniu 2 kolejnych dawek dulaglutylu jednocześnie z digoksyną w stanie stacjonarnym, całkowity poziom ekspozycji (AUC_{τ}) ani wartość t_{max} digoksyny nie zmieniły się; a wartość C_{max} zmniejszyła się maksymalnie o 22%. Nie przewiduje się, aby ta zmiana miała jakiegokolwiek następstwa kliniczne. Nie jest konieczne dostosowanie dawki digoksyny w przypadku podawania leku jednocześnie z dulaglutylem.

Leki przeciwnadciśnieniowe

Po podaniu wielokrotnym dulaglutylu jednocześnie z lizynoprylem w stanie stacjonarnym nie odnotowano znaczących klinicznie zmian wartości AUC ani C_{max} lizynoprylu. W 3. i 24. dniu badania obserwowano statystycznie istotne wydłużenie t_{max} lizynoprylu o około 1 godzinę. W przypadku jednoczesnego podania dulaglutylu i metoprololu w pojedynczych dawkach, wartości AUC i C_{max} metoprololu zwiększyły się odpowiednio o 19% i 32%. Chociaż nastąpiło wydłużenie t_{max} metoprololu o około 1 godzinę, zmiana ta nie była statystycznie istotna. Obserwowane zmiany nie były znaczące klinicznie; dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki lizynoprylu ani metoprololu w przypadku podawania tych leków jednocześnie z dulaglutylem.

Warfaryna

Po podaniu jednocześnie z dulaglutylem poziom ekspozycji na S- i R-warfarynę ani wartość C_{max} R-warfaryny nie zmieniły się, a wartość C_{max} S-warfaryny zmniejszyła się o 22%. Wartość AUC_{INR} zwiększyła się o 2%, co prawdopodobnie nie jest istotne klinicznie. Nie odnotowano również żadnego wpływu na maksymalną wartość międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR_{max}). Obserwowano wydłużenie o 6 godzin czasu koniecznego do uzyskania maksymalnej wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego ($tINR_{max}$), co odpowiada wydłużeniu wartości t_{max} o około 4 godziny w przypadku S-warfaryny i 6 godzin w przypadku R-warfaryny. Zmiany te nie są znaczące klinicznie. Nie jest konieczne dostosowanie dawki warfaryny w przypadku podawania leku razem z dulaglutylem.

Doustne środki antykoncepcyjne

Po podaniu dulaglutylu jednocześnie z doustnym środkiem antykoncepcyjnym (0,18 mg norgestymatu/0,025 mg etynyloestradiolu) nie wykazano wpływu na całkowity poziom ekspozycji na norelgestromin ani etynyloestradiol. Obserwowano statystycznie istotne zmniejszenie wartości C_{max} norelgestrominu i etynyloestradiolu odpowiednio o 26% i 13% oraz wydłużenie t_{max} odpowiednio o 2 i 0,30 godziny. Obserwacje te nie mają znaczenia klinicznego. Nie jest konieczne dostosowanie dawek doustnych środków antykoncepcyjnych w przypadku podawania ich razem z dulaglutylem.

Metformina

Po podaniu wielokrotnym dulaglutylu jednocześnie z metforminą w stanie stacjonarnym (produkt o natychmiastowym uwalnianiu), wartość AUC_{τ} metforminy zwiększyła się maksymalnie o 15%, a wartość C_{max} zmniejszyła się maksymalnie o 12%, przy czym nie wykazano żadnych zmian wartości t_{max} . Zmiany te odpowiadają wydłużeniu czasu opróżniania żołądka po podaniu dulaglutylu i mieszczą się w zakresie wahań parametrów farmakokinetycznych metforminy, zatem nie są znaczące klinicznie. Nie jest konieczne dostosowanie dawki metforminy w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w przypadku podawania leku jednocześnie z dulaglutylem.

Sitagliptyna

Poziom ekspozycji na sitagliptynę nie zmienił się po podaniu leku jednocześnie z dulaglutylem w pojedynczej dawce. Po podaniu jednocześnie z 2 kolejnymi dawkami dulaglutylu, wartości $AUC_{(0-\tau)}$ oraz C_{max} sitagliptyny zmniejszyły się odpowiednio o około 7,4% i 23,1%. Wartość t_{max} sitagliptyny zwiększyła się po podaniu leku jednocześnie z dulaglutylem o około 0,5 godziny w porównaniu z wartością uzyskaną po podaniu samej sitagliptyny.

Sitagliptyna może spowodować zahamowanie aktywności DPP-4 maksymalnie do 80% w okresie 24 godzin. Podanie dulaglutynu jednocześnie z sitagliptyną spowodowało wzrost poziomu ekspozycji na dulaglutyd i wartości C_{max} odpowiednio o około 38% i 27% oraz wydłużenie mediany t_{max} o około 24 godziny. Dlatego dulaglutyd w znacznym stopniu zapobiega inaktywacji DPP-4 (patrz punkt 5.1). Zwiększenie poziomu ekspozycji może nasilić wpływ dulaglutynu na stężenie glukozy we krwi.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania dulaglutynu u kobiet w okresie. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Dlatego nie zaleca się stosowania dulaglutynu w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dulaglutyd przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Dulaglutyd nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Nie jest znany wpływ stosowania dulaglutynu na płodność u ludzi. Nie wykazano bezpośredniego wpływu na zdolność krycia ani na płodność u szczurów po zastosowaniu dulaglutynu (patrz punkt 5.3).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Trulicity nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku stosowania produktu leczniczego w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną należy zalecić pacjentom, aby starali się unikać występowania hipoglikemii w czasie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.4).

4.8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W zakończonych badaniach rejestracyjnych fazy II i fazy III, 4 006 pacjentów stosowało dulaglutyd w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o działaniu hipoglikemizującym. Do działań niepożądanych najczęściej zgłaszanych w badaniach klinicznych należały objawy ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności, wymioty i biegunka. Na ogół działania te miały łagodne lub umiarkowane nasilenie oraz przemijający charakter.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione niżej działania niepożądane zostały zidentyfikowane na podstawie oceny danych zebranych w czasie trwania badań klinicznych fazy II i fazy III i ujęte w Tabeli 1 według określeń preferowanych w słowniku MedDRA oraz klasyfikacji układów i narządów, zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania (bardzo często: $\geq 1/10$; często: od $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często: od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; rzadko: od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$; bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$ i częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są przedstawione zgodnie ze zmniejszającą się częstością.

Tabela 1: Częstość występowania działań niepożądanych dulaglutynu

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia* (w przypadku stosowania w skojarzeniu z insuliną,	hipoglikemia* (w przypadku stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu		

	glimepirydem, metforminą† lub metforminą i glimepirydem)	z metforminą i pioglitazonem)		
Zaburzenie żołądka i jelit	nudności, biegunka, wymioty†, bóle brzucha†	osłabienie apetytu, niestrawność, zaparcia, wzdęcia, rozdęcie jamy brzusznej, refluks żołądkowo-przełykowy, odbijanie się		ostre zapalenie trzustki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie	odczyny w miejscu wstrzyknięcia	
Badania diagnostyczne		tachykardia zatokowa, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia		

* Udokumentowana, objawowa hipoglikemia ze stężeniem glukozy we krwi $\leq 3,9$ mmol/l

† Tylko w przypadku dulaglutylu w dawce 1,5 mg. W przypadku dulaglutylu w dawce 0,75 mg to działanie niepożądane występuje z częstością ustaloną dla grupy o niższej częstości występowania.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

W przypadku stosowania dulaglutylu w dawce 0,75 mg i 1,5 mg w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą lub z metforminą i pioglitazonem częstość występowania udokumentowanych przypadków objawowej hipoglikemii wynosiła od 5,9% do 10,9%, wskaźnik występowania hipoglikemii mieścił się w zakresie od 0,14 do 0,62 zdarzeń przypadających na pacjenta na rok i nie zgłoszono wystąpienia ciężkiej hipoglikemii.

Częstość występowania udokumentowanej objawowej hipoglikemii w przypadku stosowania dulaglutylu w dawce 0,75 mg i 1,5 mg w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika i metforminą wyniosła odpowiednio 39,0% i 40,3%, a wskaźniki występowania hipoglikemii wyniosły odpowiednio 1,67 i 1,67 zdarzeń przypadających na pacjenta na rok. Częstość występowania ciężkiej hipoglikemii wyniosła 0% i 0,7%, a wskaźniki występowania ciężkiej hipoglikemii wyniosły 0,00 i 0,01 zdarzeń przypadających na pacjenta na rok odpowiednio dla każdej dawki. Częstość występowania przypadków udokumentowanej objawowej hipoglikemii podczas stosowania dulaglutylu 1,5 mg z samym sulfonylomocznikiem wynosiła 11,3%, a wskaźnik wynosił 0,90 zdarzenia przypadającego na pacjenta w ciągu roku; nie odnotowano epizodów ciężkiej hipoglikemii.

Częstość występowania przypadków udokumentowanej objawowej hipoglikemii podczas stosowania dulaglutylu 1,5 mg w skojarzeniu z insuliną glargine wynosiła 35,3%, a wskaźnik wynosił 3,38 zdarzenia przypadającego na pacjenta w ciągu roku. Częstość występowania epizodów ciężkiej hipoglikemii wyniosła 0,7%, a wskaźniki występowania ciężkiej hipoglikemii wyniosły 0,01 zdarzenia przypadającego na pacjenta na rok.

W przypadku stosowania dulaglutylu w dawce 0,75 mg i 1,5 mg w skojarzeniu z insuliną posiłkową, częstość występowania ciężkiej hipoglikemii wyniosła odpowiednio 85,3% i 80,0%, a wskaźniki występowania ciężkiej hipoglikemii wyniosły 35,66 i 31,06 zdarzeń przypadających na pacjenta na rok. Częstość występowania ciężkiej hipoglikemii wyniosła 2,4% i 3,4%, a wskaźniki występowania ciężkiej hipoglikemii wyniosły 0,05 i 0,06 zdarzeń przypadających na pacjenta na rok.

Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego

Do objawów ze strony przewodu pokarmowego, zgłoszonych w okresie do 104 tygodni przyjmowania dulaglutylu w dawce wynoszącej odpowiednio 0,75 mg i 1,5 mg, należały nudności (12,9% i 21,2%), biegunka (10,7% i 13,7%) oraz wymioty (6,9% i 11,5%). Zazwyczaj ich nasilenie było łagodne lub umiarkowane, pojawiły się najczęściej w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia, a w ciągu następnych 4 tygodni ich liczba szybko się zmniejszała. Po tym czasie wskaźnik występowania tych działań niepożądanych utrzymywał się na stosunkowo stałym poziomie.

W klinicznych badaniach farmakologicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 w okresie do 6 tygodni, większość objawów ze strony przewodu pokarmowego zgłoszono w ciągu pierwszych 2-3 dni po podaniu pierwszej dawki, a ich liczba zmniejszała się w miarę przyjmowania kolejnych dawek leku.

Ostre zapalenie trzustki

Częstość występowania ostrego zapalenia trzustki w badaniach klinicznych fazy II i fazy III wyniosła 0,07% w przypadku stosowania dulaglutylu, 0,14% w przypadku stosowania placebo i 0,19% w przypadku stosowania komparatorów w monoterapii lub jednocześnie z dodatkowym podstawowym leczeniem przeciwcukrzycowym.

Enzymy trzustkowe

Stosowanie dulaglutylu wiąże się ze wzrostem stężeń enzymów trzustkowych (lipazy i/lub amylazy trzustkowej) średnio o 11% do 21% w stosunku do wartości wyjściowych (patrz punkt 4.4). Jeśli brak jest innych przedmiotowych i podmiotowych objawów ostrego zapalenia trzustki, samo podwyższenie stężeń enzymów trzustkowych nie jest czynnikiem predykcyjnym wystąpienia ostrego zapalenia trzustki.

Wzrost częstości akcji serca

Podczas stosowania dulaglutylu w dawce wynoszącej odpowiednio 0,75 mg i 1,5 mg obserwowano niewielki wzrost częstości akcji serca średnio o 2 do 4 uderzeń na minutę oraz częstości występowania tachykardii zatokowej o 1,3% i 1,4%, z jednoczesnym przyspieszeniem akcji serca o ≥ 15 uderzeń na minutę w stosunku do częstości wyjściowej.

Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia/wydłużenie odstępu PR

Podczas stosowania dulaglutylu w dawce wynoszącej odpowiednio 0,75 mg i 1,5 mg obserwowano nieznaczne wydłużenie odstępu PR o 2 do 3 milisekund w stosunku do wartości wyjściowej oraz wzrost częstości występowania bloku przedsionkowo-komorowego pierwszego stopnia o 1,5% i 2,4%.

Immunogenność

W badaniach klinicznych, częstość występowania związanych z leczeniem przeciwciał przeciwko dulaglutylowi wynosiła 1,6%, co wskazuje na to, że zmiany w budowie cząsteczki GLP-1 i modyfikacja fragmentu IgG4 stanowiącego część cząsteczki dulaglutylu wraz z wysokim stopniem podobieństwa do naturalnego białka GLP-1 i naturalnej immunoglobuliny IgG4 przyczyniają się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko dulaglutylowi. Miano przeciwciał przeciwko dulaglutylowi było na ogół niskie i chociaż przeciwciała takie wykrywano u niewielkiej liczby pacjentów, analiza danych z badań fazy III wykazała brak wyraźnego wpływu przeciwciał skierowanych przeciwko dulaglutylowi na zmiany wartości HbA1c.

Nadwrażliwość

W badaniach klinicznych fazy II i fazy III przypadki występowania ogólnej nadwrażliwości (np. pokrzywki, obrzęku) zgłoszono u 0,5% pacjentów otrzymujących dulaglutyl. U żadnego pacjenta z nadwrażliwością o charakterze ogólnoustrojowym nie wykazano obecności przeciwciał skierowanych przeciwko dulaglutylowi.

Odczyny w miejscu wstrzyknięcia

Występowanie odczynów w miejscu wstrzyknięcia leku zgłoszono u 1,9% pacjentów otrzymujących dulaglutyl. Zdarzenia niepożądane o potencjalnym podłożu immunologicznym w postaci odczynów

w miejscu wstrzyknięcia (np. wysypkę, rumień) zgłoszono u 0,7% pacjentów. Zazwyczaj były to objawy łagodne.

Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

W badaniach trwających 26 tygodni częstość występowania przypadków rezygnacji z przyjmowania leku z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych wyniosła 2,6% (0,75 mg) i 6,1% (1,5 mg) u osób przyjmujących dulaglutyd oraz 3,7% u osób otrzymujących placebo. Przez cały czas trwania badania (do 104 tygodni) częstość występowania przypadków rezygnacji z przyjmowania leku z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych wynosiła 5,1% (0,75 mg) i 8,4% (1,5 mg) w grupie leczonej dulaglutydem. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z leczenia dulaglutydem w dawce wynoszącej odpowiednio 0,75 mg i 1,5 mg należały nudności (1,0%, 1,9%), biegunka (0,5%, 0,6%) i wymioty (0,4%, 0,6%). Na ogół zdarzenia te zgłaszano w ciągu pierwszych 4-6 tygodni.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9. Przedawkowanie

Do skutków przedawkowania dulaglutylidu obserwowanych w badaniach klinicznych należały zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego i hipoglikemia. W razie przedawkowania należy zastosować odpowiednie leczenie wspomagające, zależnie od klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych występujących u pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, inne leki obniżające stężenie glukozy we krwi, z wyłączeniem insuliny, Kod ATC: A10BX14

Mechanizm działania

Dulaglutyd jest długo działającym agonistą receptora glukagonopodobnego peptydu typu 1 (GLP-1). Cząsteczka składa się z 2 identycznych łańcuchów połączonych wiązaniem dwusiarczkowym, a każdy z nich zawiera zmodyfikowaną sekwencję analogu ludzkiego glukagonopodobnego peptydu typu 1 (GLP-1) połączoną wiązaniem kowalencyjnym ze zmodyfikowanym fragmentem ciężkiego łańcucha (Fc) ludzkiej immunoglobuliny G4 (IgG4) poprzez łącznik peptydowy. Część dulaglutylidu będąca analogiem GLP-1 ma strukturę w około 90% homologiczną do naturalnie występującego ludzkiego GLP-1 (7-37). Ze względu na rozkład cząsteczki przez DPP-4 i klirens nerkowy, okres półtrwania naturalnego GLP-1 wynosi 1,5–2 minuty. W przeciwieństwie do naturalnego GLP-1, dulaglutyd jest odporny na rozkład przez DPP-4. Jego cząsteczka jest duża, co powoduje, że związek jest wolniej wchłaniany, a wartość klirensu nerkowego mniejsza. Dzięki tym cechom uzyskano preparat rozpuszczalny i wydłużono okres półtrwania do 4,7 dnia, a produkt może być podawany we wstrzyknięciach podskórnych raz w tygodniu. Poza tym cząsteczkę dulaglutylidu skonstruowano tak, by uniemożliwić reakcję immunologiczną zależną od receptora Fcγ i zmniejszyć immunogenność potencjał produktu.

Dulaglutyd wykazuje kilka hipoglikemizujących działań GLP-1. W przypadku podwyższonego stężenia glukozy dulaglutyd powoduje zwiększenie ilości wewnątrzkomórkowego cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP) w komórkach beta trzustki, co prowadzi do uwolnienia insuliny.

Dulaglutyd hamuje wydzielanie glukagonu, którego stężenie jest nadmiernie wysokie u pacjentów z cukrzycą typu 2. Niższe stężenie glukagonu przyczynia się do zmniejszenia produkcji glukozy w wątrobie. Dulaglutyd hamuje także tempo opróżniania żołądka.

Działanie farmakodynamiczne

Dulaglutyd poprawia kontrolę glikemii dzięki długotrwałemu obniżeniu stężenia glukozy na czczo, przed posiłkiem i po posiłku u pacjentów z cukrzycą typu 2, począwszy od podania pierwszej dawki przez cały, trwający tydzień odstęp między kolejnymi dawkami.

W badaniu farmakodynamiki dulaglutylu u pacjentów z cukrzycą typu 2 wykazano przywrócenie pierwszej fazy wydzielania insuliny w stopniu przekraczającym poziom obserwowany u zdrowych osób przyjmujących placebo, a także poprawę drugiej fazy wydzielania insuliny w odpowiedzi na dożylny bolus glukozy. W tym samym badaniu dulaglutyd podawany w pojedynczej dawce wynoszącej 1,5 mg wydawał się zwiększać maksymalne wydzielanie insuliny przez komórki β trzustki, a także poprawiać funkcję komórek β u osób z cukrzycą typu 2 w porównaniu z placebo.

Profil farmakodynamiczny dulaglutylu odpowiadający jego profilowi farmakokinetycznemu umożliwia podawanie leku raz w tygodniu (patrz punkt 5.2).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Kontrola glikemii

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dulaglutylu oceniano w ośmiu kontrolowanych, randomizowanych badaniach fazy III, w których uczestniczyło 5770 pacjentów z cukrzycą typu 2. 1139 spośród nich było w wieku co najmniej 65 lat, w tym 115 było w wieku co najmniej 75 lat. W tych badaniach wzięło udział 3525 pacjentów leczonych dulaglutylidem, z których 2108 stosowało produkt Trulicity w dawce wynoszącej 1,5 mg tygodniowo, a 1417 stosowało produkt Trulicity w dawce wynoszącej 0,75 mg tygodniowo. We wszystkich badaniach stosowanie dulaglutylu wiązało się z istotną klinicznie poprawą kontroli glikemii ocenianą na podstawie poziomu hemoglobiny glikowanej A1c (HbA1c).

Monoterapia

Działanie dulaglutylu porównywano z działaniem metforminy w trwającym 52 tygodnie badaniu z grupą kontrolną leczoną aktywnie, dotyczącym stosowania leków w monoterapii. Produkt Trulicity w dawce 1,5 mg i 0,75 mg skuteczniej niż metformina (1500-2000 mg na dobę) obniżał poziom HbA1c i u istotnie większego odsetka pacjentów stosujących Trulicity w dawce 1,5 mg i 0,75 mg w porównaniu z pacjentami leczonymi metforminą uzyskano docelową wartość HbA1c $< 7,0\%$ oraz $\leq 6,5\%$ po upływie 26 tygodni.

Tabela 2: Wyniki trwającego 52 tygodnie badania z grupą kontrolną leczoną aktywnie dotyczącego stosowania leków w monoterapii, w którym dulaglutyd w dwóch dawkach porównywano z metforminą

	Wyjściowa wartość HbA1c (%)	Średnia zmiana wartości HbA1c (%)	Pacjenci, u których uzyskano docelową wartość HbA1c		Zmiana stężenia glukozy we krwi na czczo (mmol/l)	Zmiany masy ciała (kg)
			<7,0% (%)	≤6,5% (%)		
26 tygodni						
Dulaglutyd 1,5 mg raz w tygodniu (n=269)	7,63	-0,78 ^{††}	61,5 [#]	46,0 ^{##}	-1,61	-2,29
Dulaglutyd 0,75 mg raz w tygodniu (n=270)	7,58	-0,71 ^{††}	62,6 [#]	40,0 [#]	-1,46	-1,36 [#]
Metformina 1500-2000 mg na dobę (n=268)	7,60	-0,56	53,6	29,8	-1,34	-2,22
52 tygodnie						
Dulaglutyd 1,5 mg raz w tygodniu (n=269)	7,63	-0,70 ^{††}	60,0 [#]	42,3 ^{##}	-1,56 [#]	-1,93
Dulaglutyd 0,75 mg raz w tygodniu (n=270)	7,58	-0,55 [†]	53,2	34,7	-1,00	-1,09 [#]
Metformina 1500-2000 mg na dobę (n=268)	7,60	-0,51	48,3	28,3	-1,15	-2,20

[†] jednostronna wartość p skorygowana względem wielokrotności < 0,025, dla braku przewagi;

^{††} jednostronna wartość p skorygowana względem wielokrotności < 0,025, dla przewagi dulaglutylu nad metforminą, oceniana tylko dla HbA1c

[#] p < 0,05, ^{##} p < 0,001 w grupie leczonej dulaglutylidem w porównaniu z grupą leczoną metforminą

Wskaźnik występowania przypadków udokumentowanej objawowej hipoglikemii podczas stosowania produktu leczniczego Trulicity w dawce 1,5 mg i 0,75 mg oraz metforminy wynosił odpowiednio 0,62, 0,15 i 0,09 przypadków na pacjenta na rok. Nie obserwowano żadnych przypadków ciężkiej hipoglikemii.

Terapia skojarzona z metforminą

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dulaglutylu oceniano w trwającym 104 tygodnie badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo i grupą kontrolną leczoną aktywnie (sitagliptyną w dawce 100 mg na dobę). We wszystkich grupach stosowano terapię skojarzoną z metforminą. Po upływie 52 tygodni leczenie produktem Trulicity w dawce 1,5 mg i 0,75 mg skuteczniej niż sitagliptyna obniżyło poziom HbA1c. Dodatkowo, u istotnie większego odsetka pacjentów z tej grupy uzyskano docelową wartość HbA1c < 7,0% oraz ≤ 6,5 %. Efekt leczenia utrzymywał się aż do końca badania (przez 104 tygodnie).

Tabela 3: Wyniki trwającego 104 tygodnie badania z grupą kontrolną otrzymującą placebo i grupą kontrolną leczoną aktywnie, w którym dulaglutyd w dwóch dawkach porównywano z sitagliptyną

	Wyjściowa wartość HbA1c (%)	Średnia zmiana wartości HbA1c (%)	Pacjenci, u których uzyskano docelową wartość HbA1c <7,0%(%) ≤6,5%(%)		Zmiana stężenia glukozy we krwi na czczo (mmol/l)	Zmiany masy ciała (kg)
26 tygodni						
Dulaglutyd 1,5 mg raz w tygodniu (n=304)	8,12	-1,22 ^{††,##}	60,9 ^{*,##}	46,7 ^{*,##}	-2,38 ^{*,##}	-3,18 ^{*,##}
Dulaglutyd 0,75 mg raz w tygodniu (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
Sitagliptyna 100 mg raz na dobę (n=315)	8,09	-0,61	37,8	21,8	-0,97	-1,46
52 tygodnie						
Dulaglutyd 1,5 mg raz w tygodniu (n=304)	8,12	-1,10 ^{††}	57,6 ^{##}	41,7 ^{##}	-2,38 ^{##}	-3,03 ^{##}
Dulaglutyd 0,75 mg raz w tygodniu (n=302)	8,19	-0,87 ^{††}	48,8 ^{##}	29,0 ^{##}	-1,63 ^{##}	-2,60 ^{##}
Sitagliptyna 100 mg raz na dobę (n=315)	8,09	-0,39	33,0	19,2	-0,90	-1,53
104 tygodnie						
Dulaglutyd 1,5 mg raz w tygodniu (n=304)	8,12	-0,99 ^{††}	54,3 ^{##}	39,1 ^{##}	-1,99 ^{##}	-2,88 ^{##}
Dulaglutyd 0,75 mg raz w tygodniu (n=302)	8,19	-0,71 ^{††}	44,8 ^{##}	24,2 ^{##}	-1,39 ^{##}	-2,39
Sitagliptyna 100 mg raz na dobę (n=315)	8,09	-0,32	31,1	14,1	-0,47	-1,75

^{††} jednostronna wartość p skorygowana względem wielokrotności < 0,025, dla przewagi dulaglutylu w porównaniu z sitagliptyną, oceniana tylko dla HbA1c po 52 i 104 tygodniach

^{##} jednostronna wartość p skorygowana względem wielokrotności < 0,001 dla przewagi dulaglutylu w porównaniu z placebo, oceniana tylko dla HbA1c

^{**} p < 0,001 w grupie leczonej dulaglutylu w porównaniu z grupą placebo

^{##} p < 0,001 w grupie leczonej dulaglutylu w porównaniu z grupą leczoną sitagliptyną

Wskaźniki występowania przypadków udokumentowanej objawowej hipoglikemii podczas stosowania produktu leczniczego Trulicity w dawce 1,5 mg i 0,75 mg oraz sitagliptyny wynosiły odpowiednio 0,19, 0,18 i 0,17 przypadków na pacjenta na rok. Nie obserwowano żadnych przypadków ciężkiej hipoglikemii podczas stosowania dulaglutylu.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dulaglutylu w skojarzeniu z metforminą oceniano również w trwającym 26 tygodni badaniu z grupą kontrolną leczoną aktywnie (liraglutylu w dawce 1,8 mg na dobę), również w skojarzeniu z metforminą. W porównaniu z liraglutylu leczenie produktem Trulicity w dawce 1,5 mg spowodowało podobne zmniejszenie stężenia HbA1c. Zbliżony był również odsetek pacjentów, u których uzyskano docelową wartość HbA1c < 7,0% oraz ≤ 6,5 %.

Tabela 4: Wyniki trwającego 26 tygodni badania z grupą kontrolną leczoną aktywnie, w którym dulaglutyd w pojedynczej dawce porównywano z liraglutylem

	Wyjściowa wartość HbA1c (%)	Średnia zmiana wartości HbA1c (%)	Pacjenci, u których uzyskano docelową wartość HbA1c <7,0 % (%%) ≤6,5 % (%%)		Zmiana stężenia glukozy we krwi na czczo (mmol/l)	Zmiany masy ciała (kg)
26 tygodni						
Dulaglutyd 1,5 mg raz w tygodniu (n=299)	8,06	-1,42 [‡]	68,3	54,6	-1,93	-2,90 [#]
Liraglutyd ⁺ 1,8 mg na dobę (n=300)	8,05	-1,36	67,9	50,9	-1,90	-3,61

[‡] jednostronna wartość $p < 0,001$, dla równoważności dulaglutylu w porównaniu z liraglutylem, oceniana tylko dla HbA1c.

[#] $p < 0,05$ w grupie leczonej dulaglutylem w porównaniu z grupą leczoną liraglutylem.

⁺ U pacjentów randomizowanych do grupy leczonej liraglutylem dawka początkowa wynosiła 0,6 mg na dobę. Po pierwszym tygodniu dawkę zwiększono do 1,2 mg na dobę, a po drugim tygodniu leczenia do 1,8 mg na dobę.

Wskaźnik występowania przypadków udokumentowanej objawowej hipoglikemii u osób stosujących produkt leczniczy Trulicity w dawce 1,5 mg wyniósł 0,12 przypadków na pacjenta na rok, a u osób leczonych liraglutylem 0,29 przypadków na pacjenta na rok. Nie obserwowano żadnych przypadków ciężkiej hipoglikemii.

Terapia skojarzona z metforminą i pochodną sulfonilomocznika

W trwającym 78 tygodni badaniu z grupą kontrolną leczoną aktywnie porównywano działanie dulaglutylu z insuliną glargine. W obydwu przypadkach jednocześnie stosowano leczenie podstawowe metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Po 52 tygodniach wykazano większą skuteczność zmniejszania stężenia HbA1c przez produkt Trulicity w dawce 1,5 mg w porównaniu z insuliną glargine. Po 78 tygodniach działanie to utrzymywało się. Nie wykazano natomiast przewagi produktu Trulicity w dawce 0,75 mg nad insuliną glargine w odniesieniu do skuteczności zmniejszania stężenia HbA1c. U istotnie wyższego odsetka pacjentów leczonych produktem Trulicity w dawce 1,5 mg, w porównaniu z pacjentami stosującymi insulinę glargine, po 52 i 78 tygodniach uzyskano docelową wartość HbA1c wynoszącą $< 7,0\%$ lub $\leq 6,5\%$.

Tabela 5: Wyniki trwającego 78 tygodni badania z grupą kontrolną leczoną aktywnie, w którym dulaglutyd w dwóch dawkach porównywano z insuliną glargine

	Wyjściowa wartość HbA1c (%)	Średnia zmiana wartości HbA1c (%)	Pacjenci, u których uzyskano docelową wartość HbA1c <7,0% (%) ≤6,5% (%)		Zmiana stężenia glukozy we krwi na czczo (mmol/l)	Zmiany masy ciała (kg)
52 tygodnie						
Dulaglutyd 1,5 mg raz w tygodniu (n=273)	8,18	-1,08 ^{††}	53,2 ^{##}	27,0 ^{##}	-1,50	-1,87 ^{##}
Dulaglutyd 0,75 mg raz w tygodniu (n=272)	8,13	-0,76 [†]	37,1	22,5 [#]	-0,87 ^{##}	-1,33 ^{##}
Insulina glargine ⁺ raz na dobę (n=262)	8,10	-0,63	30,9	13,5	-1,76	1,44
78 tygodni						
Dulaglutyd 1,5 mg raz w tygodniu (n=273)	8,18	-0,90 ^{††}	49,0 ^{##}	28,1 ^{##}	-1,10 [#]	-1,96 ^{##}
Dulaglutyd 0,75 mg raz w tygodniu (n=272)	8,13	-0,62 [†]	34,1	22,1	-0,58 ^{##}	-1,54 ^{##}
Insulina glargine ⁺ raz na dobę (n=262)	8,10	-0,59	30,5	16,6	-1,58	1,28

[†] jednostronna wartość p skorygowana względem wielokrotności < 0,025, dla braku przewagi;

^{††} jednostronna wartość p skorygowana względem wielokrotności < 0,025, dla przewagi dulaglutylu nad insuliną glargine, oceniana tylko dla HbA1c

[#] p < 0,05, ^{##} p < 0,001 w grupie leczonej dulaglutylidem w porównaniu z grupą leczoną insuliną glargine

⁺ Dawki insuliny glargine modyfikowano zgodnie z algorytmem, zakładając że docelowe stężenie glukozy na czczo w osoczu wyniesie < 5,6 mmol/l

Wskaźniki występowania przypadków udokumentowanej objawowej hipoglikemii podczas stosowania produktu leczniczego Trulicity w dawce 1,5 mg i 0,75 mg oraz insuliny glargine wynosiły odpowiednio 1,67, 1,67 i 3,02 przypadków na pacjenta na rok. W grupie leczonej produktem Trulicity w dawce 1,5 mg i w grupie leczonej insuliną glargine odnotowano po dwa przypadki ciężkiej hipoglikemii.

Terapia skojarzona z sulfonilomocznikiem

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność dulaglutylu jako terapii dodanej do sulfonilomocznika sprawdzano w trwającym 24 tygodnie badaniu prowadzonym pod kontrolą placebo. W wyniku leczenia produktem Trulicity 1,5 mg w skojarzeniu z glimepirydem uzyskano statystycznie istotne obniżenie HbA1c w porównaniu z placebo podawanym z glimepirydem przez 24 tygodnie. U istotnie wyższego odsetka pacjentów leczonych produktem Trulicity w dawce 1,5 mg w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo po 24 tygodniach uzyskano docelową wartość HbA1c wynoszącą < 7,0% i ≤ 6,5%.

Tabela 6: Wyniki trwającego 24 tygodnie badania dulaglutytu jako terapii dodanej do glimepirydu prowadzonego pod kontrolą placebo

	Wyjściowa wartość HbA1c (%)	Średnia zmiana wartości HbA1c (%)	Pacjenci, u których uzyskano docelową wartość HbA1c <7.0% (%) ≤6.5% (%)		Zmiana stężenia glukozy we krwi na czczo (mmol/L)	Zmiany masy ciała (kg)
24 tygodnie						
Dulaglutyd 1,5 mg raz w tygodniu (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 dla wyższości dulaglutytu w porównaniu z placebo, z ogólną kontrolą błędu typu I

^{**} p < 0,001 w grupie leczonej dulaglutylem w porównaniu z grupą placebo

Wskaźniki występowania przypadków udokumentowanej objawowej hipoglikemii podczas stosowania produktu leczniczego Trulicity w dawce 1,5 mg oraz placebo wynosiły odpowiednio 0,90 i 0,04 epizodów przypadających na pacjenta na rok. Ani w przypadku produktu Trulicity ani w przypadku placebo nie obserwowano żadnych przypadków ciężkiej hipoglikemii.

Terapia skojarzona z metforminą i pioglitazonem

W badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą placebo i grupą kontrolną leczoną aktywnie eksenatydem podawanym dwa razy na dobę (w obydwu grupach w skojarzeniu z metforminą i pioglitazonem) wykazano przewagę produktu leczniczego Trulicity w dawce 1,5 mg i 0,75 mg w porównaniu z placebo i eksenatydem w odniesieniu do zmniejszenia stężenia HbA1c. Jednocześnie w grupie leczonej produktem Trulicity odsetek pacjentów, u których uzyskano docelową wartość HbA1c wynoszącą < 7,0% lub ≤ 6,5%, był istotnie większy.

Tabela 7: Wyniki trwającego 52 tygodnie badania z grupą kontrolną leczoną aktywnie, w którym dulaglutyd w dwóch dawkach porównywano z eksenatydem

	Wyjściowa wartość HbA1c (%)	Średnia zmiana wartości HbA1c (%)	Pacjenci, u których uzyskano docelową wartość HbA1c		Zmiana stężenia glukozy we krwi na czczo (mmol/l)	Zmiany masy ciała (kg)
			<7,0% (%)	≤6,5% (%)		
26 tygodni						
Dulaglutyd 1,5 mg raz w tygodniu (n=279)	8,10	-1,51 ^{††} , ^{††}	78,2 ^{**} , ^{##}	62,7 ^{**} , ^{##}	-2,36 ^{**} , ^{##}	-1,30 ^{**}
Dulaglutyd 0,75 mg raz w tygodniu (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
Eksenatyd ⁺ 10 mikrogramów dw a razy na dobę (n=276)	8,07	-0,99	52,3	38,0	-1,35	-1,07
52 tygodnie						
Dulaglutyd 1,5 mg raz w tygodniu (n=279)	8,10	-1,36 ^{††}	70,8 ^{##}	57,2 ^{##}	-2,04 ^{##}	-1,10
Dulaglutyd 0,75 mg raz w tygodniu (n=280)	8,05	-1,07 ^{††}	59,1 [#]	48,3 ^{##}	-1,58 [#]	0,44 [#]
Eksenatyd ⁺ 10 mikrogramów dw a razy na dobę (n=276)	8,07	-0,80	49,2	34,6	-1,03	-0,80

^{††} jednostronna wartość p skorygowana względem wielokrotności < 0,025, dla przewagi dulaglutylu nad eksenatydem, oceniana tylko dla HbA1c

^{‡‡} jednostronna wartość p skorygowana względem wielokrotności < 0,001 dla przewagi dulaglutylu w porównaniu z placebo, oceniana tylko dla HbA1c

* p < 0,05, ** p < 0,001 w grupie leczonej dulaglutylu w porównaniu z grupą placebo

p < 0,05, ## p < 0,001 w grupie leczonej dulaglutylu w porównaniu z grupą leczoną eksenatydem

+ Przez pierwsze 4 tygodnie eksenatyd podawano w dawce wynoszącej 5 mikrogramów dwa razy na dobę, a następnie w dawce 10 mikrogramów dwa razy na dobę

Wskaźniki występowania przypadków udokumentowanej objawowej hipoglikemii podczas stosowania produktu leczniczego Trulicity w dawce 1,5 mg i 0,75 mg oraz eksenatydu wynosiły odpowiednio 0,19, 0,14 i 0,75 przypadków na pacjenta na rok. W grupie leczonej dulaglutylu nie stwierdzono żadnego przypadku ciężkiej hipoglikemii, a w grupie leczonej eksenatydem podawanym dwa razy na dobę odnotowano dwa przypadki ciężkiej hipoglikemii.

Terapia skojarzona z insuliną bazową w dostosowywanej dawce i metforminą lub bez metforminy

W trwającym 28 tygodni badaniu kontrolowanym placebo produkt Trulicity 1,5 mg porównywano z placebo jako terapię dodaną do bazowej insuliny glargine o dostosowywanej dawce (88% z metforminą i 12% bez metforminy) w celu oceny wpływu na kontrolowanie glikemii i bezpieczeństwa. W celu optymalizacji dawki insuliny glargine, w obu grupach podnoszono dawkę leku do osiągnięcia stężenia glukozy w surowicy na czczo < 5.6 mmol/l. Średnia wartość wyjściowa insuliny glargine wynosiła 37 jednostek/dobę u pacjentów otrzymujących placebo i 41 jednostek/dobę u pacjentów otrzymujących produkt Trulicity 1,5 mg. Początkowe dawki insuliny glargine u pacjentów z HbA1c < 8,0% zmniejszono o 20%. Pod koniec trwającego 28 tygodni okresu leczenia dawka wynosiła 65 jednostek/dobę u pacjentów otrzymujących placebo i 51 jednostek/dobę u pacjentów otrzymujących Trulicity 1,5 mg. Po upływie 28 tygodni leczenie Trulicity w dawce 1,5 mg podawanej raz na dobę spowodowało statystycznie istotne obniżenie HbA1c w porównaniu z placebo.

Dodatkowo u istotnie większego odsetka pacjentów uzyskano docelowe wartości HbA1c < 7,0% oraz ≤ 6,5 % (Tabela 7).

Tabela 8: Wyniki trwającego 28 tygodnie badania dulaglutylu w porównaniu z placebo jako terapii dodanej do insuliny glargine, której dawkę dostosowywano

	Wyjściowa wartość HbA1c (%)	Średnia zmiana wartości HbA1c (%)	Pacjenci, u których uzyskano docelową wartość HbA1c		Zmiana stężenia glukozy we krwi na czczo (mmol/L)	Zmiany masy ciała (kg)
			<7.0% (%)	≤6.5% (%)		
28 tygodni						
Dulaglutyl 1,5 mg raz w tygodniu i insulina glargine (n=150)	8.41	-1.44 ^{††}	66.7 ^{††}	50.0 ^{**}	-2.48 ^{††}	-1.91 ^{††}
Placebo raz w tygodniu i insulina glargine (n=150)	8.32	-0.67	33,3	16.7	-1.55	0.50

^{††} p < 0,001 dla wyższości dulaglutylu w porównaniu z placebo, z ogólną kontrolą błędów typu I

^{**} p < 0,001 w grupie leczonej dulaglutylem w porównaniu z grupą placebo

Wskaźniki występowania przypadków udokumentowanej objawowej hipoglikemii podczas stosowania produktu leczniczego Trulicity w dawce 1,5 mg oraz insuliny glargine wynosiły odpowiednio 3,38 epizodów przypadających na pacjenta na rok w porównaniu z placebo i insuliną glargine, gdzie wskaźnik ten wynosił 4,38 epizodów przypadających na pacjenta na rok. U jednego pacjenta wystąpiła ciężka hipoglikemia podczas leczenia produktem Trulicity w dawce 1,5 mg w skojarzeniu z insuliną glargine i u żadnego w grupie otrzymującej placebo.

Terapia skojarzona z insuliną posiłkową i metforminą lub bez metforminy

W tym badaniu pacjenci, którzy przed przystąpieniem do niego otrzymywali 1 lub 2 dawki insuliny dziennie, zrezygnowali z tego schematu insulinoterapii i zostali randomizowani do grupy leczonej dulaglutylem przyjmowanym raz w tygodniu lub do grupy leczonej insuliną glargine przyjmowaną raz na dobę (w obydwu przypadkach w skojarzeniu z insuliną lispro podawaną trzy razy na dobę z metforminą lub bez metforminy). Po 26 tygodniach wykazano, że produkt Trulicity w dawce 1,5 mg i 0,75 mg skuteczniej niż insulina glargine zmniejsza stężenie HbA1c, a efekt ten utrzymywał się po 52 tygodniach badania. U większego odsetka pacjentów leczonych produktem Trulicity w porównaniu z pacjentami leczonymi insuliną glargine po 26 tygodniach uzyskano docelową wartość HbA1c wynoszącą < 7,0% lub ≤ 6,5%, a po 52 tygodniach docelową wartość wynoszącą < 7,0%.

Tabela 9: Wyniki trwającego 52 tygodni badania z grupą kontrolną leczoną aktywnie, w którym dulaglutyd w dwóch dawkach porównywano z insuliną glargine

	Wyjściowa wartość HbA1c (%)	Średnia zmiana wartości HbA1c (%)	Pacjenci, u których uzyskano docelową wartość HbA1c		Zmiana stężenia glukozy we krwi na czczo (mmol/l)	Zmiany masy ciała (kg)
			<7,0% (%)	≤6,5% (%)		
26 tygodni						
Dulaglutyd 1,5 mg raz w tygodniu (n=295)	8,46	-1,64 ^{††}	67,6 [#]	48,0 [#]	-0,27 ^{###}	-0,87 ^{###}
Dulaglutyd 0,75 mg raz w tygodniu (n=293)	8,40	-1,59 ^{††}	69,0 [#]	43,0	0,22 ^{###}	0,18 ^{###}
Insulina glargine ⁺ raz na dobę (n=296)	8,53	-1,41	56,8	37,5	-1,58	2,33
52 tygodnie						
Dulaglutyd 1,5 mg raz w tygodniu (n=295)	8,46	-1,48 ^{††}	58,5 [#]	36,7	0,08 ^{###}	-0,35 ^{###}
Dulaglutyd 0,75 mg raz w tygodniu (n=293)	8,40	-1,42 ^{††}	56,3	34,7	0,41 ^{###}	0,86 ^{###}
Insulina glargine ⁺ raz na dobę (n=296)	8,53	-1,23	49,3	30,4	-1,01	2,89

^{††} jednostronna wartość p skorygowana względem wielokrotności < 0,025, dla przewagi dulaglutylu nad insuliną glargine, oceniana tylko dla HbA1c

[#] p < 0,05, ^{###} p < 0,001 w grupie leczonej dulaglutylem w porównaniu z grupą leczoną insuliną glargine

⁺ Dawki insuliny glargine modyfikowano zgodnie z algorytmem, zakładając że docelowe stężenie glukozy na czczo w osoczu wyniesie < 5,6 mmol/l

Wskaźniki występowania przypadków udokumentowanej objawowej hipoglikemii podczas stosowania produktu leczniczego Trulicity w dawce 1,5 mg i 0,75 mg oraz insuliny glargine wynosiły odpowiednio 31,06, 35,66 i 40,95 przypadków na pacjenta na rok. Występowanie ciężkiej hipoglikemii zgłosiło dziesięciu pacjentów leczonych produktem Trulicity w dawce 1,5 mg, siedmiu pacjentów leczonych produktem Trulicity w dawce 0,75 mg i piętnastu pacjentów stosujących insulinę glargine.

Stężenie glukozy we krwi na czczo

Dzięki leczeniu dulaglutylem uzyskano istotne obniżenie stężenia glukozy we krwi na czczo w porównaniu z wartością wyjściową. W większości przypadków wpływ leczenia na stężenie glukozy we krwi na czczo widoczny był przed upływem 2 tygodni. Poprawa glikemii na czczo utrzymywała się przez cały czas trwania najdłuższego badania, czyli 104 tygodnie.

Stężenie glukozy po posiłku

Dzięki leczeniu dulaglutylem uzyskano istotne obniżenie średniego stężenia glukozy po posiłku w porównaniu z wartością wyjściową (zmiana obserwowana od punktu wyjścia do pierwszego punktu czasowego: od -1,95 mmol/l do -4,23 mmol/l).

Funkcja komórek beta trzustki

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dulaglutylu wykazano poprawę funkcji komórek beta trzustki na podstawie Modelu Oceny Homeostazy (HOMA2-%B). Trwały wpływ na funkcję komórek beta trzustki utrzymywał się przez cały czas trwania najdłuższego badania, czyli 104 tygodnie.

Masa ciała

Leczenie produktem Trulicity w dawce 1,5 mg wiązało się z trwałym zmniejszeniem masy ciała w czasie trwania badań (od punktu wyjścia do ostatniego punktu czasowego: -0,35 kg do -2,90 kg).

Zmiany masy ciała związane ze stosowaniem produktu leczniczego Trulicity w dawce 0,75 mg wynosiły od 0,86 kg do -2,63 kg. Zmniejszenie masy ciała obserwowano u pacjentów leczonych dulaglutydem niezależnie od występowania nudności, chociaż w grupie, w której zgłaszano nudności, liczba utraconych kilogramów była większa.

Wyniki leczenia oceniane przez pacjenta

W porównaniu ze stosowaniem eksenatydu dwa razy na dobę, leczenie dulaglutydem wiązało się z większym zadowoleniem z leczenia w ujęciu całościowym. Poza tym, subiektywnie postrzegana częstość występowania hiperglikemii i hipoglikemii była istotnie niższa w porównaniu z leczeniem eksenatydem przyjmowanym dwa razy na dobę.

Ciśnienie krwi

W badaniu prowadzonym z udziałem 755 pacjentów z cukrzycą typu 2 oceniano wpływ stosowania dulaglutylu na ciśnienie krwi na podstawie wyników całodobowego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia krwi. Dzięki leczeniu dulaglutydem po 16 tygodniach uzyskano obniżenie skurczowego ciśnienia krwi (różnica wynosząca -2,8 mmHg w porównaniu z placebo). Nie obserwowano różnicy rozkurczowego ciśnienia krwi. Podobne wyniki dotyczące skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi wykazano w ostatnim punkcie czasowym wyznaczonym w 26. tygodniu badania.

Ocena układu sercowo-naczyniowego

W metaanalizie badań fazy II i III wykazano, że ogółem u 51 pacjentów (dulaglutyl: 26 [N = 3885]; wszystkie komparatory: 25 [N = 2125]) wystąpił co najmniej jeden incydent sercowo-naczyniowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego, udar mózgu bez skutku śmiertelnego lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej). Wykazano brak wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego związanego ze stosowaniem dulaglutylu w porównaniu z leczeniem stosowanym w grupach kontrolnych (HR: 0,57; CI: [0,30, 1,10]).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu Trulicity w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu cukrzycy typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym u pacjentów z cukrzycą typu 2 dulaglutyl osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 48 godzin. Po podaniu dulaglutylu podskórnym w dawkach wielokrotnych wynoszących 1,5 mg u pacjentów z cukrzycą typu 2 poziom ekspozycji maksymalnej (C_{max}) i całkowitej (AUC) wyniósł średnio odpowiednio około 114 ng/ml i 14 000 ng·h/ml. W przypadku podawania dulaglutylu raz w tygodniu (w dawce 1,5 mg) stężenie osoczowe stanu stacjonarnego występuje po 2 do 4 tygodni. Po podaniu dulaglutylu podskórnym w pojedynczej dawce (1,5 mg) w powłoki brzuszne, w górną część ramienia lub udo, poziom ekspozycji był porównywalny. Średnia bezwzględna biodostępność dulaglutylu po podaniu podskórnym w pojedynczej dawce wynoszącej 1,5 mg i 0,75 mg wyniosła odpowiednio 47% i 65%.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym po podaniu dulaglutylu podskórnym w dawce wynoszącej 0,75 mg i 1,5 mg u osób z cukrzycą typu 2 wyniosła odpowiednio około 19,2 l i 17,4 l.

Metabolizm

Przyjmuje się, że dulaglutyl jest rozkładany na aminokwasy składowe w ogólnym szlaku katabolicznym białek.

Eliminacja

Średnia wartość pozornego klirensu dulaglutylu w dawce 0,75 mg i 1,5 mg w stanie stacjonarnym wyniosła odpowiednio 0,111 l/h i 0,107 l/h, przy czym okres półtrwania w fazie eliminacji wyniósł odpowiednio 4,5 i 4,7 dnia.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Wiek nie miał znaczącego klinicznie wpływu na właściwości farmakokinetyczne ani farmakodynamiczne dulaglutynu.

Płeć i rasa

Płeć ani rasa nie miały znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę dulaglutynu.

Masa ciała i wskaźnik masy ciała

Wyniki analizy farmakokinetyki wykazały statystycznie istotny odwrotnie proporcjonalny związek między masą ciała lub wskaźnikiem masy ciała (BMI) a poziomem ekspozycji na dulaglutynę, chociaż nie odnotowano znaczącego klinicznie wpływu masy ciała ani BMI na kontrolę glikemii.

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetykę dulaglutynu oceniano w klinicznym badaniu farmakologicznym i wykazano, że na ogół zbliżona jest u osób zdrowych i u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CrCl < 30$ ml/min.), ze schyłkową niewydolnością nerek (wymagającą dializoterapii) włącznie. W badaniach klinicznych profil bezpieczeństwa dulaglutynu u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek był podobny, jak w całej grupie pacjentów z cukrzycą typu 2. W badaniach tych nie brali udziału pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i ze schyłkową niewydolnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetykę dulaglutynu oceniano w klinicznym badaniu farmakologicznym, w którym u uczestników z zaburzeniami czynności wątroby wykazano, w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej, statystycznie istotne zmniejszenie poziomu ekspozycji na dulaglutynę, maksymalnie do 30%–33% w odniesieniu do średniej wartości odpowiednio C_{max} i AUC. W miarę nasilania się zaburzeń czynności wątroby obserwowano ogólny spadek wartości t_{max} dulaglutynu. Nie stwierdzono jednak żadnej tendencji związanej z ekspozycją na dulaglutynę zależnej od stopnia ciężkości zaburzeń czynności wątroby. Wyniki te uznano za nieistotne klinicznie.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań dotyczących określenia farmakokinetyki dulaglutynu u dzieci i młodzieży.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa oraz badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W trwającym 6 miesięcy badaniu rakotwórczości u myszy transgenicznym nie obserwowano działania onkogenego. W trwającym 2 lata badaniu rakotwórczości u szczurów dulaglutynę powodował statystycznie istotny, zależny od dawki wzrost częstości występowania nowotworów tarczycy wywodzących się z komórek C (mieszane gruczolaki i raki), gdy narażenie było co najmniej siedmiokrotnie większe niż narażenie występujące w warunkach klinicznych u ludzi po podaniu dulaglutynu w dawce 1,5 mg na tydzień. Kliniczne znaczenie tych obserwacji jest obecnie nieznane.

Podczas badań płodności obserwowano zmniejszenie liczby ciałek żółtych i wydłużenie cyklu rujowego w przypadku podawania zwierzętom dawek związanych ze zmniejszeniem spożycia pokarmu i przyrostem masy ciała u samic; nie wykazano jednak żadnego wpływu na wskaźniki płodności, liczbę poczęć ani rozwój zarodka. W badaniach toksycznego wpływu na rozród obserwowano wpływ na rozwój układu kostnego i zahamowanie wzrostu płodów u szczurów i królików, gdy ekspozycja na dulaglutynę była 11- do 44-krotnie większa niż ekspozycja przewidywana w warunkach klinicznych. Nie odnotowano jednak żadnych wad rozwojowych płodu. W przypadku podawania produktu samicom szczurów w okresie ciąży i laktacji obserwowano

deficyty pamięci u potomstwa płci żeńskiej, gdy ekspozycja była 16-krotnie większa niż ekspozycja przewidywana w warunkach klinicznych. Podawanie dulaglutylu młodym samcom i samicom szczurów nie powodowało wystąpienia deficytów pamięci przy 91-krotnie większej ekspozycji niż u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian
Kwas cytrynowy bezwodny
Mannitol
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3. Okres trwałości

2 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem.

Przechowywanie podczas stosowania:

Produkt leczniczy Trulicity może być przechowywany poza lodówką nie dłużej niż przez 14 dni w temperaturze nieprzekraczającej 30°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Szklana strzykawka (szkło typu I), zamknięta w jednorazowym wstrzykiwaczu.
Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 0,5 ml roztworu.
Opakowania zawierające po 2 i 4 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione oraz opakowanie zbiorcze zawierające 12 (3 opakowania po 4 sztuki) wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja użycia

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony jest przeznaczony do jednorazowego użycia.
Należy starannie przestrzegać instrukcji użycia wstrzykiwacza podanej w ulotce dołączonej do opakowania.
Nie należy używać produktu leczniczego Trulicity, jeśli w roztworze widoczne są zanieczyszczenia stałe lub jeśli roztwór jest mętny i (lub) zmienił barwę.
Nie wolno używać produktu leczniczego Trulicity po zamrożeniu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 listopada 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

13-paź-2016

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>