

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek je predmet dodatnog praćenja. Ovo će omogućiti da se nove bezbjedonosne informacije o lijeku pribave u što kraćem vremenu. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo predmetnog lijeka. Pogledajte dio 4.8 u kome je naznačen način prijavljivanja neželjenih dejstava.

1. NAZIV LIJEKA

TRULICITY 0,75 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
TRULICITY 1,5 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
TRULICITY 3 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
TRULICITY 4,5 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Trulicity 0,75 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Jedna napunjena brizgalica sadrži 0,75 mg dulaglutida* u 0,5 ml otopine.

Trulicity 1,5 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Jedna napunjena brizgalica sadrži 1,5 mg dulaglutida* u 0,5 ml otopine.

Trulicity 3 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Jedna napunjena brizgalica sadrži 3 mg dulaglutida* u 0,5 ml otopine.

Trulicity 4,5 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Jedna napunjena brizgalica sadrži 4,5 mg dulaglutida* u 0,5 ml otopine.

*proizvodi se tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Šećerna bolest tipa 2

Trulicity je indiciran za liječenje bolesnika u dobi od 10 godina i starijih s nedovoljno dobro kontroliranom šećernom bolešću tipa 2, kao dodatak dijeti i tjelovježbi:

- kao monoterapija kada se primjena metformina ne smatra prikladnom zbog nepodnošljivosti ili kontraindikacija
- kao dodatak drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti.

Za rezultate ispitivanja koji se odnose na primjenu u kombinaciji s drugim lijekovima, učinke na regulaciju glikemije i kardiovaskularne događaje te ispitivane populacije vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Monoterapija

Preporučena doza je 0,75 mg jedanput na tjedan.

Dodatna terapija

Preporučena doza je 1,5 mg jedanput na tjedan.

Ukoliko je potrebno:

- doza od 1,5 mg može se nakon najmanje 4 tjedna povećati na 3 mg jedanput na tjedan.
- doza od 3 mg može se nakon najmanje 4 tjedna povećati na 4,5 mg jedanput na tjedan.

Maksimalna doza iznosi 4,5 mg jedanput na tjedan.

Pedijatrijski bolesnici

Početna doza kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 godina i starijih je 0,75 mg jedanput na tjedan.

Ukoliko je potrebno, doza se može povećati na 1,5 mg jedanput na tjedan nakon najmanje 4 tjedna. Maksimalna doza iznosi 1,5 mg jedanput na tjedan.

Kombinirana terapija

Kada se Trulicity dodaje postojećoj terapiji metforminom i/ili pioglitazonom, može se nastaviti s primjenom dotadašnje doze metformina i/ili pioglitazona. Kada se Trulicity dodaje postojećoj terapiji metforminom i/ili inhibitorom suprijenosnika natrija i glukoze 2 (engl. *Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor*, SGLT2i), može se nastaviti s primjenom dotadašnje doze metformina i/ili inhibitora SGLT2. Kada se dodaje postojećoj terapiji sulfonilurejom ili inzulinom, može se razmotriti smanjenje doze sulfonilureje ili inzulina radi smanjenja rizika od hipoglikemije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Primjena lijeka Trulicity ne zahtijeva samokontrolu razine glukoze u krvi. Samokontrola razine glukoze u krvi nužna je radi prilagođavanja doze sulfonilureje ili inzulina, posebice ako je započeta terapija lijekom Trulicity i inzulin je smanjen. Preporučuje se smanjenje doze inzulina korak po korak.

Propuštene doze

Ako bolesnik propusti dozu, mora je primijeniti što je prije moguće ako je do sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu preostalo najmanje 3 dana (72 sata). Ako je do sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu preostalo manje od 3 dana (72 sata), propuštena se doza mora preskočiti, a sljedeća doza primijeniti prema uobičajenom rasporedu. U oba slučaja bolesnici nakon toga mogu nastaviti s uobičajenom primjenom lijeka jedanput na tjedan.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na dob (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR < 90 i ≥ 15 ml/min/1,73 m²).

Iskustvo u bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (< 15 ml/min/1,73 m²) vrlo je ograničeno pa se primjena lijeka Trulicity u toj populaciji ne može preporučiti (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost dulaglutida u djece mlađe od 10 godina nisu ustanovljene te nema dostupnih podataka (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Način primjene

Trulicity se primjenjuje supkutanom injekcijom u abdomen, bedro ili nadlakticu. Ne smije se primjenjivati intravenski niti intramuskularno.

Doza se može primijeniti u bilo koje doba dana, neovisno o obrocima.

Ako je potrebno, dan tjedne primjene može se promijeniti, pod uvjetom da je posljednja doza primijenjena prije 3 ili više dana (72 sata).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu bolesnika.

Šećerna bolest tipa 1 ili dijabetička ketoacidoza

Dulaglutid se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 niti za liječenje dijabetičke ketoacidoze. Dulaglutid nije zamjena za inzulin.

Dijabetička ketoacidoza prijavljena je u bolesnika ovisnih o inzulinu nakon brzog prekida ili smanjenja doze inzulina (vidjeti dio 4.2).

Teška gastrointestinalna bolest

Dulaglutid se nije ispitivao u bolesnika s teškom gastrointestinalnom bolešću, uključujući tešku gastroparezu, pa se njegova primjena u tih bolesnika ne preporučuje.

Dehidracija

U bolesnika liječenih dulaglutidom prijavljena je dehidracija, posebice u početku liječenja, koja je ponekad dovela do akutnog zatajenja bubrega ili pogoršanja oštećenja bubrežne funkcije. Mnogi od prijavljenih bubrežnih štetnih događaja nastupili su u bolesnika koji su imali mučninu, povraćanje, proljev ili dehidraciju. Bolesnike koji se liječe dulaglutidom treba upozoriti na mogući rizik od dehidracije, osobito u slučaju gastrointestinalnih neželjenih efekata, te im savjetovati da poduzmu odgovarajuće mjere opreza kako ne bi došlo do deplecije tekućine.

Akutni pankreatitis

Primjena agonista GLP-1 receptora povezuje se s rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. U kliničkim je ispitivanjima prijavljen akutni pankreatitis povezan s primjenom dulaglutida (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike se mora upozoriti na karakteristične simptome akutnog pankreatitisa. Posumnja li se na pankreatitis, mora se prekinuti liječenje dulaglutidom. Ako se pankreatitis potvrdi, liječenje dulaglutidom ne smije se ponovno započeti. Ako nisu prisutni drugi znakovi i simptomi akutnog pankreatitisa, povišene vrijednosti gušteračnih enzima nisu same po sebi pretkazatelj akutnog pankreatitisa (vidjeti dio 4.8).

Hipoglikemija

U bolesnika koji primaju dulaglutid u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom može postojati povećan rizik od hipoglikemije. Rizik od hipoglikemije može se umanjiti smanjenjem doze sulfonilureje ili inzulina (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 1,5 mg, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Dulaglutid usporava pražnjenje želuca, što može utjecati na brzinu apsorpcije istodobno primijenjenih peroralnih lijekova. U kliničkim farmakološkim ispitivanjima opisanima u nastavku dulaglutid u dozama do 1,5 mg nije u klinički značajnoj mjeri utjecao na apsorpciju ispitivanih peroralno primijenjenih lijekova. Kod primjene doze od 4,5 mg, prema simulacijama dobivenim fiziološki utemeljenim farmakokinetičkim modeliranjem predviđa se izostanak velikih klinički relevantnih interakcija.

U bolesnika koji uzimaju dulaglutid u kombinaciji s peroralnim lijekovima s brзом gastrointestinalnom apsorpcijom ili produljenim oslobađanjem, postojimogućnost promijenjene izloženosti lijeku, osobito u razdoblju uvođenja liječenja dulaglutidom.

Sitagliptin

Istodobna primjena s jednom dozom dulaglutida od 1,5 mg nije utjecala na izloženost sitagliptinu. Nakon istodobne primjene s 2 uzastopne doze dulaglutida od 1,5 mg AUC(0-τ) sitagliptina smanjio se za približno 7,4%, a C_{max} za približno 23,1%. Nakon istodobne primjene s dulaglutidom, t_{max} sitagliptina produljio se za približno 0,5 sati u odnosu na vrijednost nakon primjene samog sitagliptina.

Sitagliptinom se može postići do 80% inhibicije DPP-4 tijekom 24-satnog razdoblja. Istodobna primjena dulaglutida (u dozi od 1,5 mg) i sitagliptina povećala je izloženost dulaglutidu za približno 38%, a njegov C_{max} za približno 27%, dok se medijan t_{max} produljio za približno 24 sata. Stoga, dulaglutid doista ima visok stupanj zaštite od inaktivacije enzimom DPP-4 (vidjeti „Mehanizam djelovanja“ u dijelu 5.1). Povećana izloženost može pojačati učinke dulaglutida na razine glukoze u krvi.

Paracetamol

Nakon prve doze dulaglutida od 1 mg odnosno 3 mg, C_{max} paracetamola smanjio se za 36% odnosno 50%, dok je medijan t_{max} nastupio kasnije (3 odnosno 4 sata). Nakon istodobne primjene s najviše 3 mg dulaglutida u stanju dinamičke ravnoteže, nisu primijećene statistički značajne razlike u AUC₍₀₋₁₂₎, C_{max} ni t_{max} paracetamola. Nije potrebno prilagođavati dozu paracetamola kada se primjenjuje istodobno s dulaglutidom.

Atorvastatin

Istodobna primjena dulaglutida u dozi od 1,5 mg s atorvastatinom smanjila je C_{max} atorvastatina i njegovog glavnog metabolita *o*-hidroksiatorvastatina za do 70%, a njihov AUC_(0-∞) za do 21%. Nakon primjene dulaglutida, srednja vrijednost t_{1/2} atorvastatina povećala se za 17%, a srednja vrijednost t_{1/2} *o*-hidroksiatorvastatina za 41%. Opažene promjene nisu klinički značajne. Nije potrebno prilagođavati dozu atorvastatina pri njegovoj istodobnoj primjeni s dulaglutidom.

Digoksin

Nakon istodobne primjene digoksina u stanju dinamičke ravnoteže i 2 uzastopne doze dulaglutida od 1,5 mg, ukupna izloženost (AUC_τ) i t_{max} digoksina ostali su nepromijenjeni, dok se C_{max} smanjio za do 22%. Ne očekuje se da će ta promjena imati kliničkih posljedica. Nije potrebno prilagođavati dozu digoksina kada se primjenjuje istodobno s dulaglutidom.

Antihipertenzivi

Istodobna primjena višestrukih doza dulaglutida od 1,5 mg s lizinoprilom u stanju dinamičke ravnoteže nije uzrokovala klinički značajne promjene AUC-a ni C_{max} -a lizinoprila. Statistički značajna produljenja vremena do nastupa t_{max} lizinoprila od približno 1 sata primijećena su 3. i 24. dana ispitivanja. Kada su istodobno primijenjene jedna doza dulaglutida od 1,5 mg i metoprolola, AUC metoprolola povećao se za 19%, a C_{max} za 32%. Iako je nastup t_{max} metoprolola bio odgođen za 1 sat, ta promjena nije bila statistički značajna. Navedene promjene nisu bile klinički značajne i stoga nije potrebno prilagođavati dozu lizinoprila niti metoprolola kada se primjenjuju istodobno s dulaglutidom.

Varfarin

Nakon istodobne primjene s dulaglutidom (u dozi od 1,5 mg), izloženost S- i R-varfarinu te C_{max} R-varfarina ostali su nepromijenjeni, dok se C_{max} S-varfarina smanjio za 22%. AUC_{INR} povećao se za 2%, što vjerojatno nije klinički značajno, te nije bilo učinka na odgovor maksimalnog internacionalnog normaliziranog omjera (INR_{max}). Vrijeme do postizanja odgovora internacionalnog normaliziranog omjera ($t_{INR_{max}}$) bilo je produljeno za 6 sati, što je bilo u skladu s produljenjem t_{max} S-varfarina za približno 4 sata i R-varfarina za približno 6 sati. Navedene promjene nisu klinički značajne. Nije potrebno prilagođavati dozu varfarina kada se primjenjuje istodobno s dulaglutidom.

Oralni kontraceptivi

Istodobna primjena dulaglutida s oralnim kontraceptivom (norgestimat 0,18 mg/etinilestradiol 0,025 mg) nije utjecala na ukupnu izloženost norelgestrominu i etinilestradiolu. Primijećeno je statistički značajno smanjenje C_{max} od 26% i produljenje t_{max} od 2 sata za norelgestromin te statistički značajno smanjenje C_{max} od 13% i produljenje t_{max} od 0,30 sati za etinilestradiol. Primijećene promjene nisu klinički značajne. Nije potrebno prilagođavati dozu oralnih kontraceptiva kada se primjenjuju istodobno s dulaglutidom.

Metformin

Nakon istodobne primjene višestrukih doza dulaglutida od 1,5 mg s metforminom u stanju dinamičke ravnoteže (formulacija s trenutnim oslobađanjem), AUC_t metformina povećao se za do 15%, C_{max} se smanjio za do 12%, a t_{max} se nije promijenio. Te promjene su u skladu s usporenim pražnjenjem želuca koje uzrokuje dulaglutid i nalaze se unutar raspona farmakokinetičke varijabilnosti metformina pa stoga nisu klinički značajne. Ne preporučuje se prilagođavati dozu metformina u formulaciji s trenutnim oslobađanjem kada se primjenjuje istodobno s dulaglutidom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni dulaglutida u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Stoga, ne preporučuje se koristiti dulaglutid tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se dulaglutid u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Dulaglutid se ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nije poznat učinak dulaglutida na plodnost u ljudi. U štakora nije zabilježen izravan učinak na parenje ni plodnost nakon liječenja dulaglutidom (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Trulicity ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Kada se primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom, bolesnicima se mora savjetovati da

poduzmu mjere opreza kako bi izbjegli hipoglikemiju za vrijeme vožnje ili rada sa strojevima (vidjeti dio 4.4).

4.8 Neželjeni efekti

Sažetak sigurnosnog profila

U završenim ispitivanjima faze 2 i faze 3 koja su poduprla inicijalnu registraciju dulaglutida u dozi od 0,75 mg i 1,5 mg , 4006 bolesnika bilo je izloženo dulaglutidu u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje razine glukoze. Najčešće prijavljeni neželjeni efekti u kliničkim ispitivanjima bili su gastrointestinalni neželjeni efekti, uključujući mučninu, povraćanje i proljev. Ti su neželjeni efekti u načelu bili blage ili umjerene težine te prolazne naravi. Tim su nalazima odgovarali i rezultati dugoročnog ispitivanja kardiovaskularnih ishoda, u kojem je 4949 bolesnika bilo randomizirano za primanje dulaglutida i praćeno tijekom medijana od 5,4 godine.

Tablični prikaz neželjenih efekata

Sljedeći su neželjeni efekti identificirani na temelju ocjene cjelokupnog trajanja kliničkih ispitivanja faze 2 i faze 3, dugoročnog ispitivanja kardiovaskularnih ishoda te prijava nakon stavljanja lijeka u promet. Neželjeni efekti su navedeni u Tablici 1 kao MedDRA preporučeni pojmovi prema klasifikaciji organskih sustava i u padajućem nizu prema ozbiljnosti (vrlo često: $\geq 1/10$; često: $\geq 1/100$ i $< 1/10$; manje često: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$; rijetko: $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$, vrlo rijetko: $< 1/10\ 000$; nepoznato: ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti neželjeni efekti su prikazani u padajućem nizu prema učestalosti. Učestalosti neželjenih efekata izračunati su na temelju njihove incidencije u registracijskim ispitivanjima faze 2 i faze 3.

Tablica 1. Učestalost neželjenih efekata dulaglutida

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost	anafilaktička reakcija [#]	
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipoglikemija* (kada se primjenjuje u kombinaciji s inzulinom, glimepiridom, metforminom † ili metforminom uz glimepirid)	hipoglikemija* (kada se primjenjuje u monoterapiji ili u kombinaciji s metforminom uz pioglitazon)	dehidracija		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, proljev, povraćanje †, bol u abdomenu †	smanjen apetit, dispepsija, konstipacija, flatulencija, distenzija abdomena, gastroezofagealna refluksna bolest, eruktacija		akutni pankreatitis, usporenopražnjenje želuca	Ne-mehanička intestinalna opstrukcija
Poremećaji jetre i žuči			kolelitijaza, kolecistitis		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				angioedem [#]	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor	reakcije na mjestu injekcije [§]		
Pretrage		sinusna tahikardija, atrioventrikularni blok prvog stupnja (AVB)			

[#] Prijavljeno nakon stavljanja lijeka u promet.

^{*} Dokumentirana, simptomatska hipoglikemija uz razinu glukoze u krvi od $\leq 3,9$ mmol/l.

[†] Samo za dozu dulaglutida od 1,5 mg. Kod dulaglutida u dozi od 0,75 mg, učestalost neželjenog efekta odgovarala je sljedećoj nižoj kategoriji incidencije.

[§] U pedijatrijskom ispitivanju zabilježena učestalost bila je često: 3,9% (2 bolesnika) u skupini koja je primala 0,75 mg dulaglutida, 3,8% (2 bolesnika) u skupini koja je primala 1,5 mg dulaglutida, te 2% u skupini (1 bolesnik) u skupini koja je primala placebo. Svi događaji bili su blagi do umjereni po težini.

Opis odabranih neželjenih efekata

Hipoglikemija

Kada se dulaglutid u dozama od 0,75 mg i 1,5 mg primjenjivao u monoterapiji ili u kombinaciji sa samim metforminom ili metforminom uz pioglitazon, incidencije dokumentirane simptomatske hipoglikemije iznosile su 5,9% do 10,9%, dok su stope iznosile 0,14 do 0,62 događaja po bolesnik-godini, ali nije prijavljena nijedna epizoda teške hipoglikemije.

Incidencija dokumentirane simptomatske hipoglikemije kod primjene dulaglutida u kombinaciji sa sulfonilurejom i metforminom iznosila je 39,0% za dozu od 0,75 mg, odnosno 40,3% za dozu od 1,5 mg, dok su stope iznosile 1,67 odnosno 1,67 događaja po bolesnik-godini. Incidencije događaja teške hipoglikemije za navedene dvije doze iznosile su 0% odnosno 0,7%, dok su stope iznosile 0,00 odnosno 0,01 događaja po bolesnik-godini. Incidencija dokumentirane simptomatske hipoglikemije kada se dulaglutid u dozi od 1,5 mg primjenjivao samo sa sulfonilurejom iznosila je 11,3%, dok je stopa iznosila 0,90 događaja po bolesnik-godini, a nije bilo epizoda teške hipoglikemije.

Incidencija dokumentirane simptomatske hipoglikemije kada se dulaglutid u dozi od 1,5 mg primjenjivao u kombinaciji s inzulinom glarginom iznosila je 35,3%, dok je stopa iznosila 3,38 događaja po bolesnik-godini. Incidencija događaja teške hipoglikemije iznosila je 0,7%, dok je stopa iznosila 0,01 događaja po bolesnik-godini.

Incidencija hipoglikemije kod primjene dulaglutida u kombinaciji s prandijalnim inzulinom bila je 85,3% za dozu od 0,75 mg, odnosno 80,0% za dozu od 1,5 mg, dok su stope iznosile 35,66 odnosno 31,06 događaja po bolesnik-godini. Incidencije događaja teške hipoglikemije iznosile su 2,4% odnosno 3,4%, dok su stope iznosile 0,05 odnosno 0,06 događaja po bolesnik-godini.

U ispitivanju faze 3, incidencija dokumentirane simptomatske hipoglikemije do 52. tjedna kod primjene dulaglutida u dozama od 1,5 mg, 3 mg i 4,5 mg u kombinaciji s metforminom iznosila je 3,1%, 2,4% odnosno 3,1%, dok su stope iznosile 0,07, 0,05 odnosno 0,07 epizoda/bolesnik/godina. Prijavljena je po jedna epizoda teške hipoglikemije uz dulaglutid u dozi od 1,5 mg, odnosno 4,5 mg.

Gastrointestinalni neželjeni efekti

Kumulativno prijavljeni gastrointestinalni događaji do 104. tjedna uz primjenu dulaglutida u dozi od 0,75 mg odnosno 1,5 mg uključivali su mučninu (12,9% odnosno 21,2%), proljev (10,7% odnosno 13,7%) i povraćanje (6,9% odnosno 11,5%). Navedeni su događaji obično bili blage do umjerene težine, a vrhunac prijava zabilježen je tijekom prva 2 tjedna liječenja, a zatim su tijekom naredna 4 tjedna naglo opadale, nakon čega je njihova stopa bila razmjerno konstantna.

U ispitivanju faze 3, kumulativno prijavljeni gastrointestinalni događaji do 52. tjedna kod primjene dulaglutida u dozama od 1,5 mg, 3 mg i 4,5 mg uključivali su mučninu (14,2%, 16,1% odnosno 17,3%), proljev (7,7%, 12,0% odnosno 11,6%) i povraćanje (6,4%, 9,1% odnosno 10,1%).

U kliničkim farmakološkim ispitivanjima provedenima u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u trajanju do 6 tjedana, većina gastrointestinalnih događaja bila je prijavljena tijekom prva 2-3 dana nakon početne doze, a s daljnjim se dozama njihova učestalost smanjivala.

Akutni pankreatitis

Incidencija akutnog pankreatitisa u registracijskim ispitivanjima faze 2 i faze 3 iznosila je 0,07% za dulaglutid u usporedbi s 0,14% za placebo i 0,19% za usporedne lijekove, sa ili bez dodatne osnovne antidijabetičke terapije. Akutni pankreatitis i pankreatitis također su zabilježeni nakon stavljanja lijeka u promet.

Enzimi gušterače

Dulaglutid se povezuje sa srednjom vrijednosti povećanja razine gušteračnih enzima (lipaza i/ili gušteračna amilaza) od 11% do 21% u odnosu na početnu vrijednost (vidjeti dio 4.4). Ako nisu prisutni drugi znakovi i simptomi akutnog pankreatitisa, povišene vrijednosti gušteračnih enzima nisu same po sebi pretkazatelj akutnog pankreatitisa.

Ubrzanje srčane frekvencije

Kod primjene dulaglutida u dozi od 0,75 mg odnosno 1,5 mg primijećene su male srednje vrijednosti ubrzanja srčane frekvencije za 2 do 4 otkucaja u minuti te incidencija sinusne tahikardije od 1,3% odnosno 1,4% praćena ubrzanjem za ≥ 15 otkucaja u minuti u odnosu na početnu vrijednost.

U ispitivanju faze 3, kod primjene dulaglutida u dozama od 1,5 mg, 3 mg i 4,5 mg incidencija sinusne tahikardije praćene ubrzanjem za ≥ 15 otkucaja u minuti u odnosu na početnu vrijednost iznosila je 2,6%, 1,9% odnosno 2,6%. Opažena je srednja vrijednost ubrzanja srčane frekvencije za 1 do 4 otkucaja u minuti.

AV blok prvog stupnja/produljenje PR intervala

Kod primjene dulaglutida u dozi od 0,75 mg odnosno 1,5 mg primijećene su male srednje vrijednosti produljenja PR intervala za 2 do 3 milisekunde u odnosu na početnu vrijednost te incidencija AV bloka prvog stupnja od 1,5% odnosno 2,4%.

U ispitivanju faze 3, kod primjene dulaglutida u dozama od 1,5 mg, 3 mg i 4,5 mg incidencija AV bloka prvog stupnja iznosila je 1,2%, 3,8% odnosno 1,7%. Opažena je srednja vrijednost produljenja PR intervala za 3 do 5 milisekundi u odnosu na početnu vrijednost.

Imunogenost

U registracijskim je ispitivanjima liječenje dulaglutidom bilo povezano s 1,6%-tnom incidencijom protutijela na dulaglutid nastalih tijekom liječenja, što upućuje na to da strukturne modifikacije GLP-1 i modificirani dijelovi IgG4 molekule dulaglutida, u kombinaciji s visokom homolognošću s nativnim GLP-1 i nativnim IgG4, minimiziraju rizik od imunog odgovora protiv dulaglutida. Bolesnici s protutijelima na dulaglutid načelno su imali niske titre. Iako je broj bolesnika u kojih su se razvila protutijela na dulaglutid bio malen, pregled podataka iz ispitivanja faze 3 nije ukazao na jasan utjecaj protutijela na dulaglutid na promjene vrijednosti HbA_{1c}. Niti u jednog bolesnika sa sistemskom preosjetljivošću nisu se razvila protutijela na dulaglutid.

Preosjetljivost

U registracijskim ispitivanjima faze 2 i faze 3, događaji sistemske preosjetljivosti (npr. urtikarija, edem) bili su prijavljeni u 0,5% bolesnika koji su primali dulaglutid. Kod primjene dulaglutida nakon stavljanja lijeka u promet rijetko su prijavljeni slučajevi anafilaktičke reakcije.

Reakcije na mjestu injekcije

Štetni događaji na mjestu injekcije bile su prijavljene u 1,9% bolesnika koji su primali dulaglutid. Potencijalno imunogeno posredovani štetni događaji na mjestu injekcije (npr. osip, eritem) bili su prijavljeni u 0,7% bolesnika, a obično su bili blage.

Prekid liječenja zbog štetnih događaja

U 26-tjednim ispitivanjima, incidencija prekida liječenja zbog štetnih događaja iznosila je 2,6% (0,75 mg) i 6,1% (1,5 mg) za dulaglutid naspram 3,7% za placebo. Tijekom cjelokupnog trajanja ispitivanja (do 104 tjedna), incidencija prekida liječenja zbog štetnih događaja na dulaglutid iznosila je 5,1% (0,75 mg) i 8,4% (1,5 mg). Najčešći neželjeni efekti koji su doveli do prekida liječenja dulaglutidom u dozi od 0,75 mg odnosno 1,5 mg bili su mučnina (1,0% odnosno 1,9%), proljev (0,5% odnosno 0,6%) i povraćanje (0,4% odnosno 0,6%), a u pravilu su se prijavljivali unutar prvih 4-6 tjedana.

U ispitivanju faze 3, kod primjene dulaglutida u dozama od 1,5 mg, 3 mg i 4,5 mg incidencija prekida liječenja zbog štetnih događaja do 52. tjedna iznosila je 6,0% (1,5 mg), 7,0% (3 mg) te 8,5% (4,5 mg). Najčešći neželjeni efekti koji su doveli do prekida liječenja dulaglutidom u dozi od 1,5 mg, 3 mg odnosno 4,5 mg bile su mučnina (1,3%, 1,3% odnosno 1,5%), proljev (0,2%, 1,0% odnosno 1,0%) i povraćanje (0,0%, 0,8% odnosno 1,3%).

Doze dulaglutida od 3 mg i 4,5 mg

Sigurnosni profil u bolesnika liječenih dulaglutidom u dozama od 3 mg i 4,5 mg jedanput na tjedan odgovara prethodno opisanom profilu dulaglutida u dozama od 0,75 mg i 1,5 mg jedanput na tjedan.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 godina i starijih liječenih dulaglutidom od 0,75 mg i 1,5 mg jedanput na tjedan usporediv je sa sigurnosnim profilom u odraslih bolesnika opisanim ranije u tekstu.

Imunogeni profil u pedijatrijskih bolesnika liječenih dulaglutidom u skladu je s imunogenim profilom u odraslih bolesnika opisanim ranije u tekstu. U pedijatrijskom ispitivanju, 2,1% bolesnika koji su bili dobivali placebo i 4,0% bolesnika koji su dobivali dulaglutid razvili su protutijela na dulaglutid nastalih tijekom liječenja.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Učinci predoziranja dulaglutidom u kliničkim ispitivanjima uključivali su gastrointestinalne poremećaje i hipoglikemiju. U slučaju predoziranja, potrebno je uvesti odgovarajuće potpuno liječenje u skladu s bolesnikovim kliničkim znakovima i simptomima.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje šećerne bolesti, lijekovi za snižavanje glukoze u krvi, isključujući inzuline, ATK oznaka: A10BJ05

Trulicity je biološki lijek.

Mehanizam djelovanja

Dulaglutid je dugodjelujući agonist receptora glukagonu sličnog peptida 1 (engl. *glucagon-like peptide 1*, GLP-1). Molekula se sastoji od dvaju identičnih lanaca povezanih disulfidnom vezom, a svaki od njih sadrži modificiran slijed analoga humanog GLP-1 koji je malenom peptidnom poveznicom kovalentno vezan s fragmentom teškog lanca (Fc) modificiranog humanog imunoglobulina G4 (IgG4). Dio dulaglutida koji čini analog GLP-1 je približno 90% homologan nativnom humanom GLP-1 (7-37). Nativni GLP-1 ima poluvijek od 1,5-2 minute zbog razgradnje enzimom DPP-4 i bubrežnog klirensa. Za razliku od nativnog GLP-1, dulaglutid je otporan na razgradnju enzimom DPP-4, a veća mu veličina usporava apsorpciju i smanjuje bubrežni klirens. Te preinačene značajke rezultiraju topljivom formulacijom i produljenim poluvijekom od 4,7 dana, koji čine lijek pogodnim za supkutanu primjenu jedanput na tjedan. Osim toga, molekula dulaglutida oblikovana je tako da spriječi imuni odgovor ovisan o Fc γ receptoru i smanjuje njegov imunogeni potencijal.

Dulaglutid iskazuje nekoliko antihyperglikemijskih učinaka karakterističnih za GLP-1. Kod povišenih koncentracija glukoze, dulaglutid povećava količinu unutarstaničnog cikličnog AMP-a (cAMP) u beta stanicama gušterače, što dovodi do otpuštanja inzulina. Dulaglutid potiskuje lučenje glukagona, čije su razine neprimjereno povišene u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Niže koncentracije glukagona dovode do smanjena lučenja glukoze u jetri. Dulaglutid također usporava pražnjenje želuca.

Farmakodinamički učinci

U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 dulaglutid poboljšava regulaciju glikemije dugotrajnim učincima na sniženje koncentracije glukoze natašte, prije obroka i nakon obroka, koji počinju nakon prve primjene dulaglutida, a održani su tijekom cijelog intervala doziranja jedanput na tjedan.

Farmakodinamičko ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 pokazalo je da uz dulaglutid dolazi do ponovne uspostave prve faze lučenja inzulina na razinu koja je nadmašivala razine primijećene u zdravih ispitanika koji su primali placebo, ali i do poboljšanja druge faze lučenja inzulina u odgovoru na intravensku bolusnu injekciju glukoze. U istom je ispitivanju jedna doza dulaglutida od

1,5 mg naizgled povećala maksimalno lučenje inzulina iz β -stanica i poboljšala funkciju β -stanica u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u odnosu na placebo.

Sukladno farmakokinetičkom profilu, i farmakodinamički profil dulaglutida prikladan je za primjenu jedanput na tjedan (vidjeti dio 5.2).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Kontrola glikemije

Sigurnost i djelotvornost dulaglutida ocijenjene su u desetrandomiziranih, kontroliranih ispitivanja faze 3 u kojima je sudjelovalo 8035 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Među tim je ispitanicima njih 1644 bilo u dobi od ≥ 65 godina, a 174 od njih u dobi od ≥ 75 godina. U navedena je ispitivanja bilo uključeno 5650 bolesnika liječenih dulaglutidom: 1558 bolesnika primalo je Trulicity u dozi od 0,75 mg jedanput na tjedan, 2862 bolesnika primala su Trulicity u dozi od 1,5 mg jedanput na tjedan, njih 616 primalo je Trulicity u dozi od 3 mg jedanput na tjedan, dok je njih 614 primalo Trulicity u dozi od 4,5 mg jedanput na tjedan. U svim je ispitivanjima dulaglutid doveo do klinički značajnih poboljšanja regulacije glikemije, koja su se mjerila razinom glikoziliranog hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}).

Monoterapija

Dulaglutid je ispitivan u aktivno kontroliranom ispitivanju u kojem je monoterapija uspoređivana s metforminom u trajanju od 52 tjedna. Trulicity od 1,5 mg i 0,75 mg bio je superioran metforminu (1500-2000 mg/dan) s obzirom na smanjenje razine HbA_{1c}, te je nakon 26 tjedana ciljne vrijednosti HbA_{1c} od $< 7,0\%$ odnosno $\leq 6,5\%$ postigao značajno veći udio bolesnika koji su primali Trulicity 1,5 mg odnosno Trulicity 0,75 mg nego onih koji su primali metformin.

Tablica 2. Rezultati aktivno kontroliranog ispitivanja u kojem se monoterapija dulaglutidom u dvije doze uspoređivala s metforminom u trajanju od 52 tjedna

	Početni HbA _{1c} (%)	Srednja promjena HbA _{1c} (%)	Bolesnici koji su postigli ciljnu HbA _{1c}		Promjena glukoze u krvi natašte (mmol/l)	Promjena tjelesne težine (kg)
			$<7,0\%$ (%) ^a	$\leq 6,5\%$ (%) ^b		
26 tjedana						
Dulaglutid 1,5 mg jedanput na tjedan (n=269)	7,63	-0,78 ^{††}	61,5 [#]	46,0 ^{##}	-1,61	-2,29
Dulaglutid 0,75 mg jedanput na tjedan (n=270)	7,58	-0,71 ^{††}	62,6 [#]	40,0 [#]	-1,46	-1,36 [#]
Metformin 1500-2000 mg/dan (n=268)	7,60	-0,56	53,6	29,8	-1,34	-2,22
52 tjedna						
Dulaglutid 1,5 mg jedanput na tjedan (n=269)	7,63	-0,70 ^{††}	60,0 [#]	42,3 ^{##}	-1,56 [#]	-1,93
Dulaglutid 0,75 mg jedanput na tjedan (n=270)	7,58	-0,55 [†]	53,2	34,7	-1,00	-1,09 [#]
Metformin 1500-2000 mg/dan (n=268)	7,60	-0,51	48,3	28,3	-1,15	-2,20

† jednostrana p-vrijednost prilagođena za multiplicitet $< 0,025$, za neinferiornost;

†† jednostrana p-vrijednost prilagođena za multiplicitet $< 0,025$, za superiornost dulaglutida u odnosu na metformin, ocijenjena samo za HbA_{1c}

$p < 0,05$, ## $p < 0,001$ za skupinu liječenu dulaglutidom u usporedbi s metforminom

^a HbA_{1c} vrijednost od 7,0 % (DCCT) odgovara 53,0 mmol/mol (IFCC) (prosječna razina glukoze u krvi: 8,6 mmol/L)

^b HbA_{1c} vrijednost od 6,5 % (DCCT) odgovara 47,5 mmol/mol (IFCC) (prosječna razina glukoze u krvi: 7,8 mmol/L)

Stopa dokumentirane simptomatske hipoglikemije uz dulaglutid u dozi od 1,5 mg, dulaglutid u dozi od 0,75 mg odnosno metformin iznosila je 0,62, 0,15 odnosno 0,09 epizoda po bolesnik-godini. Nije zabilježen niti jedan slučaj teške hipoglikemije.

Kombinirana terapija s metforminom

Sigurnost i djelotvornost dulaglutida ocijenjene su u placebom i aktivno (sitagliptin 100 mg na dan) kontroliranom ispitivanju u trajanju od 104 tjedna; svi su se primjenjivali u kombinaciji s metforminom. Liječenje lijekom Trulicity od 1,5 mg i 0,75 mg dovelo je do superiornog smanjenja HbA_{1c} u 52. tjednu u usporedbi sa sitagliptinom, sa značajno većim udjelom bolesnika koji su postigli ciljne vrijednosti HbA_{1c} od < 7,0% i ≤ 6,5%. Navedeni su se učinci održali do kraja ispitivanja (104 tjedna).

Tablica 3. Rezultati placebom i aktivno kontroliranog ispitivanja u kojem su se dvije doze dulaglutida uspoređivale sa sitagliptinom u trajanju od 104 tjedna

	Početni HbA _{1c}	Srednja promjena HbA _{1c}	Bolesnici koji su postigli ciljni HbA _{1c}		Promjena glukoze u krvi natašte	Promjena tjelesne težine
	(%)	(%)	<7,0% (%) ^a	≤6,5% (%) ^b	(mmol/l)	(kg)
26 tjedana						
Dulaglutid 1,5 mg jedanput na tjedan (n=304)	8,12	-1,22 ^{††,##}	60,9 ^{**,##}	46,7 ^{**,##}	-2,38 ^{**,##}	-3,18 ^{**,##}
Dulaglutid 0,75 mg jedanput na tjedan (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 jedanput na dan (n=315)	8,09	-0,61	37,8	21,8	-0,97	-1,46
52 tjedna						
Dulaglutid 1,5 mg jedanput na tjedan (n=304)	8,12	-1,10 ^{††}	57,6 ^{##}	41,7 ^{##}	-2,38 ^{##}	-3,03 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg jedanput na tjedan (n=302)	8,19	-0,87 ^{††}	48,8 ^{##}	29,0 ^{##}	-1,63 ^{##}	-2,60 ^{##}
Sitagliptin 100 mg jedanput na dan (n=315)	8,09	-0,39	33,0	19,2	-0,90	-1,53
104 tjedna						
Dulaglutid 1,5 mg jedanput na tjedan (n=304)	8,12	-0,99 ^{††}	54,3 ^{##}	39,1 ^{##}	-1,99 ^{##}	-2,88 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg jedanput na tjedan (n=302)	8,19	-0,71 ^{††}	44,8 ^{##}	24,2 ^{##}	-1,39 ^{##}	-2,39
Sitagliptin 100 mg jedanput na dan (n=315)	8,09	-0,32	31,1	14,1	-0,47	-1,75

†† jednostrana p-vrijednost prilagođena za multiplicitet < 0,025, za superiornost dulaglutida u usporedbi sa sitagliptinom, ocijenjena samo za HbA_{1c} u 52. i 104. tjednu

jednostrana p-vrijednost prilagođena za multiplicitet < 0,001, za superiornost dulaglutida u usporedbi s placebom, ocijenjena samo za HbA_{1c}

** p < 0,001 za skupinu liječenu dulaglutidom u usporedbi s placebom

p < 0,001 za skupinu liječenu dulaglutidom u usporedbi sa sitagliptinom

^a HbA_{1c} vrijednost od 7,0 % (DCCT) odgovara 53,0 mmol/mol (IFCC) (prosječna razina glukoze u krvi: 8,6 mmol/L)

^b HbA_{1c} vrijednost od 6,5 % (DCCT) odgovara 47,5 mmol/mol (IFCC) (prosječna razina glukoze u krvi: 7,8 mmol/L)

Stopa dokumentirane simptomatske hipoglikemije uz dulaglutid u dozi od 1,5 mg, dulaglutid u dozi od 0,75 mg odnosno sitagliptin iznosila je 0,19, 0,18 odnosno 0,17 epizoda po bolesnik-godini. Nije zabilježen niti jedan slučaj teške hipoglikemije uz dulaglutid.

Sigurnost i djelotvornost dulaglutida ocijenjene su i u aktivno kontroliranom ispitivanju (liraglutid 1,8 mg na dan) u trajanju od 26 tjedana; oba su se lijeka primjenjivala u kombinaciji s metforminom. Liječenje lijekom Trulicity od 1,5 mg dovelo je do sličnog smanjenja vrijednosti HbA_{1c} i udjela bolesnika koji su postigli ciljnu vrijednost HbA_{1c} od < 7,0% i ≤ 6,5% u usporedbi s liraglutidom.

Tablica 4. Rezultati 26-tjednog aktivno kontroliranog ispitivanja u kojem se jedna doza dulaglutida uspoređivala s liraglutidom

	Početni HbA _{1c}	Srednja promjena HbA _{1c}	Bolesnici koji su postigli ciljni HbA _{1c}		Promjena glukoze u krvi natašte	Promjena tjelesne težine
	(%)	(%)	<7,0% (%) ^a	≤6,5% (%) ^b	(mmol/l)	(kg)
26 tjedana						
Dulaglutid 1,5 mg jedanput na tjedan (n=299)	8,06	-1,42 [‡]	68,3	54,6	-1,93	-2,90 [#]
Liraglutid ⁺ 1,8 mg na dan (n=300)	8,05	-1,36	67,9	50,9	-1,90	-3,61

[‡] jednostrana p-vrijednost p < 0,001, za neinferiornost dulaglutida u usporedbi s liraglutidom, ocijenjena samo za HbA_{1c}.

[#] p < 0,05 za skupinu liječenu dulaglutidom u usporedbi s liraglutidom

⁺ Bolesnici randomizirani za primanje liraglutida liječenje su započeli dozom od 0,6 mg/dan. Nakon 1. tjedna bolesnicima je doza titrirana do 1,2 mg/dan, a zatim u 2. tjednu do 1,8 mg/dan.

^a HbA_{1c} vrijednost od 7,0 % (DCCT) odgovara 53,0 mmol/mol (IFCC) (prosječna razina glukoze u krvi: 8,6 mmol/L)

^b HbA_{1c} vrijednost od 6,5 % (DCCT) odgovara 47,5 mmol/mol (IFCC) (prosječna razina glukoze u krvi: 7,8 mmol/L)

Stopa dokumentirane simptomatske hipoglikemije uz dulaglutid u dozi od 1,5 mg iznosila je 0,12 epizoda po bolesnik-godini, a uz liraglutid 0,29 epizoda po bolesnik-godini. Nije zabilježen niti jedan slučaj teške hipoglikemije.

Kombinirana terapija s metforminom i sulfonilurejom

U aktivno kontroliranom ispitivanju u trajanju od 78 tjedana, dulaglutid se uspoređivao s inzulinom glarginom; oba su se lijeka primjenjivala uz osnovno liječenje metforminom i sulfonilurejom. U 52. tjednu, Trulicity u dozi od 1,5 mg pokazao se superiornim u odnosu na inzulin glargin u smanjenju razine HbA_{1c}, koje se održalo do 78. tjedna; nasuprot tome, smanjenje razine HbA_{1c} uz Trulicity u dozi od 0,75 mg bilo je neinferiorno u odnosu na inzulin glargin. Značajno veći postotak bolesnika postigao je ciljnu vrijednost HbA_{1c} od < 7,0% ili ≤ 6,5% u 52. i 78. tjednu uz Trulicity 1,5 mg u usporedbi s inzulinom glarginom.

Tablica 5. Rezultati aktivno kontroliranog ispitivanja u kojem su se dvije doze dulaglutida uspoređivale s inzulinom glarginom u trajanju od 78 tjedana

	Početni HbA _{1c}	Srednja promjena HbA _{1c}	Bolesnici koji su postigli ciljnu HbA _{1c}		Promjena glukoze u krvi natašte (mmol/l)	Promjena tjelesne težine (kg)
	(%)	(%)	<7,0% (%) ^a	≤6,5% (%) ^b		
52 tjedna						
Dulaglutid 1,5 mg jedanput na tjedan (n=273)	8,18	-1,08 ^{††}	53,2 ^{##}	27,0 ^{##}	-1,50	-1,87 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg jedanput na tjedan (n=272)	8,13	-0,76 [†]	37,1	22,5 [#]	-0,87 ^{##}	-1,33 ^{##}
Inzulin glargin ⁺ jedanput na dan (n=262)	8,10	-0,63	30,9	13,5	-1,76	1,44
78 tjedana						
Dulaglutid 1,5 mg jedanput na tjedan (n=273)	8,18	-0,90 ^{††}	49,0 ^{##}	28,1 ^{##}	-1,10 [#]	-1,96 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg jedanput na tjedan (n=272)	8,13	-0,62 [†]	34,1	22,1	-0,58 ^{##}	-1,54 ^{##}
Inzulin glargin ⁺ jedanput na dan (n=262)	8,10	-0,59	30,5	16,6	-1,58	1,28

† jednostrana p-vrijednost prilagođena za multiplicitet < 0,025, za neinferiornost;

†† jednostrana p-vrijednost prilagođena za multiplicitet < 0,025, za superiornost dulaglutida u odnosu na inzulin glargin, ocijenjena samo za HbA_{1c}

p < 0,05, ## p < 0,001 za skupinu liječenu dulaglutidom u usporedbi s inzulinom glarginom

+ Doze inzulina glargina prilagođavale su se na temelju algoritma s ciljnom vrijednošću glukoze u plazmi natašte od < 5,6 mmol/l

^a HbA_{1c} vrijednost od 7,0 % (DCCT) odgovara 53,0 mmol/mol (IFCC) (prosječna razina glukoze u krvi: 8,6 mmol/L)

^b HbA_{1c} vrijednost od 6,5 % (DCCT) odgovara 47,5 mmol/mol (IFCC) (prosječna razina glukoze u krvi: 7,8 mmol/L)

Stopa dokumentirane simptomatske hipoglikemije uz dulaglutid u dozi od 1,5 mg, dulaglutid u dozi od 0,75 mg odnosno inzulin glargin iznosila je 1,67, 1,67 odnosno 3,02 epizode po bolesnik-godini. Zabilježena su dva slučaja teške hipoglikemije uz dulaglutid u dozi od 1,5 mg i dva slučaja teške hipoglikemije uz inzulin glargin.

Kombinirana terapija sa sulfonilurejom

Sigurnost i djelotvornost dulaglutida kao dodatka sulfonilureji ocjenjivale su se u placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna. Liječenje lijekom Trulicity 1,5 mg u kombinaciji s glimepiridom dovelo je do statistički značajnog smanjenja razine HbA_{1c} u 24. tjednu u usporedbi s placebom u kombinaciji s glimepiridom. Ciljnu vrijednost HbA_{1c} od < 7,0% i ≤ 6,5% u 24. tjednu postigao je značajno veći postotak bolesnika liječenih lijekom Trulicity 1,5 mg nego onih koji su primali placebo.

Tablica 6. Rezultati 24-tjednog placebom kontroliranog ispitivanja dulaglutida kao dodatka glimepiridu

	Početni HbA _{1c}	Srednja promjena HbA _{1c}	Bolesnici koji su postigli ciljni HbA _{1c}		Promjena glukoze u krvi natašte (mmol/l)	Promjena tjelesne težine (kg)
	(%)	(%)	<7,0% (%) ^a	≤6,5% (%) ^b		
24 tjedna						
Dulaglutid 1,5 mg jedanput na tjedan (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 za superiornost dulaglutida u usporedbi s placebom, uz kontroliranu ukupnu pojavnost pogreške tipa I

^{**} p < 0,001 za skupinu liječenu dulaglutidom u usporedbi s onom koja je primala placebo

^a HbA_{1c} vrijednost od 7,0 % (DCCT) odgovara 53,0 mmol/mol (IFCC) (prosječna razina glukoze u krvi: 8,6 mmol/L)

^b HbA_{1c} vrijednost od 6,5 % (DCCT) odgovara 47,5 mmol/mol (IFCC) (prosječna razina glukoze u krvi: 7,8 mmol/L)

Stopa dokumentirane simptomatske hipoglikemije iznosila je 0,90 epizoda po bolesnik-godini uz dulaglutid u dozi od 1,5 mg te 0,04 epizode po bolesnik-godini uz placebo. Nisu primijećeni slučajevi teške hipoglikemije ni uz dulaglutid ni uz placebo.

Kombinirana terapija inhibitorom SGLT2, uz metformin ili bez njega

Sigurnost i djelotvornost dulaglutida kao dodatka terapiji inhibitorom suprijenosnika natrija i glukoze 2 (SGLT2i) (96% uz metformin, 4% bez metformina) ispitivale su se u placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna. Liječenje lijekom Trulicity 0,75 mg ili Trulicity 1,5 mg u kombinaciji s terapijom inhibitorom SGLT2 dovelo je do statistički značajnog smanjenja razine HbA_{1c} u 24. tjednu u usporedbi s placebom u kombinaciji s terapijom inhibitorom SGLT2. Ciljnu vrijednost HbA_{1c} od < 7,0% te ≤ 6,5% u 24. tjednu postigao je značajno veći postotak bolesnika liječenih lijekom Trulicity i u dozi od 0,75 mg i u dozi od 1,5 mg nego onih koji su primali placebo.

Tablica 7. Rezultati 24-tjednog placebom kontroliranog ispitivanja dulaglutida kao dodatka terapiji inhibitorom SGLT2

	Početni HbA _{1c}	Srednja promjena HbA _{1c}	Bolesnici koji su postigli ciljni HbA _{1c}		Promjena glukoze u krvi natašte (mmol/l)	Promjena tjelesne težine (kg)
	(%)	(%)	<7,0% [^] (%) ^a	≤6,5% (%) ^b		
24 tjedna						
Dulaglutid 0,75 mg jedanput na tjedan (n=141)	8,05	-1,19 ^{##}	58,8 ^{##}	38,9 ^{**}	-1,44	-2,6
Dulaglutid 1,5 mg jedanput na tjedan (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 za superiornost dulaglutida u usporedbi s placebom, uz kontroliranu ukupnu pojavnost pogreške tipa I

^{**} p < 0,001 za skupinu liječenu dulaglutidom u usporedbi s onom koja je primala placebo

[^] Za bolesnike koji su isključeni iz randomiziranog liječenja prije 24. tjedna smatra se da nisu postigli cilj

^a HbA_{1c} vrijednost od 7,0 % (DCCT) odgovara 53,0 mmol/mol (IFCC) (prosječna razina glukoze u krvi: 8,6 mmol/L)

^b HbA_{1c} vrijednost od 6,5 % (DCCT) odgovara 47,5 mmol/mol (IFCC) (prosječna razina glukoze u krvi: 7,8 mmol/L)

Stopa dokumentirane simptomatske hipoglikemije uz dulaglutid u dozi od 0,75 mg, dulaglutid u dozi od 1,5 mg i placebo iznosila je 0,15, 0,16 odnosno 0,12 epizoda po bolesnik-godini. Tešku hipoglikemiju prijavio je jedan bolesnik liječen lijekom dulaglutid u dozi od 0,75 mg u kombinaciji s terapijom inhibitorom SGLT2, dok ni uz dulaglutid u dozi od 1,5 mg ni uz placebo nije prijavljen nijedan takav slučaj.

Kombinirana terapija s metforminom i pioglitazonom

U placebo i aktivnim lijekom (eksenatid dvaput na dan) kontroliranom ispitivanju, u oba slučaja u kombinaciji s metforminom i pioglitazonom, Trulicity od 1,5 mg i 0,75 mg doveo je do superiornog smanjenja HbA_{1c} u usporedbi s placebo i eksenatidom, sa značajno većim postotkom bolesnika koji su postigli ciljne vrijednosti HbA_{1c} od < 7,0% ili ≤ 6,5%.

Tablica 8. Rezultati aktivno kontroliranog ispitivanja u kojem su se dvije doze dulaglutida uspoređivale s eksenatidom u trajanju od 52 tjedna

	Početni HbA _{1c}	Srednja promjena HbA _{1c}	Bolesnici koji su postigli ciljni HbA _{1c}		Promjena glukoze u krvi natašte	Promjena tjelesne težine
	(%)	(%)	<7,0% (%) ^a	≤6,5% (%) ^b	(mmol/l)	(kg)
26 tjedana						
Dulaglutid 1,5 mg jedanput na tjedan (n=279)	8,10	-1,51 ^{††,††}	78,2 ^{**,#}	62,7 ^{**,#}	-2,36 ^{**,#}	-1,30 ^{**}
Dulaglutid 0,75 mg jedanput na tjedan (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
Eksenatid ⁺ 10 µg dvaput na dan (n=276)	8,07	-0,99	52,3	38,0	-1,35	-1,07
52 tjedna						
Dulaglutid 1,5 mg jedanput na tjedan (n=279)	8,10	-1,36 ^{††}	70,8 ^{##}	57,2 ^{##}	-2,04 ^{##}	-1,10
Dulaglutid 0,75 mg jedanput na tjedan (n=280)	8,05	-1,07 ^{††}	59,1 [#]	48,3 ^{##}	-1,58 [#]	0,44 [#]
Eksenatid ⁺ 10 µg dvaput na dan (n=276)	8,07	-0,80	49,2	34,6	-1,03	-0,80

†† jednostrana p-vrijednost prilagođena za multiplicitet < 0,025, za superiornost dulaglutida u odnosu na eksenatid, ocijenjena samo za HbA_{1c}

††† jednostrana p-vrijednost prilagođena za multiplicitet < 0,001, za superiornost dulaglutida u usporedbi s placebo, ocijenjena samo za HbA_{1c}

* p < 0,05, **p < 0,001 za skupinu liječenu dulaglutidom u usporedbi s placebo

p < 0,05, ##p < 0,001 za skupinu liječenu dulaglutidom u usporedbi s eksenatidom

+ Doza eksenatida iznosila je 5 µg dvaput na dan tijekom prvih 4 tjedna, a nakon toga 10 µg dvaput na dan

^a HbA_{1c} vrijednost od 7,0 % (DCCT) odgovara 53,0 mmol/mol (IFCC) (prosječna razina glukoze u krvi: 8,6 mmol/L)

^b HbA_{1c} vrijednost od 6,5 % (DCCT) odgovara 47,5 mmol/mol (IFCC) (prosječna razina glukoze u krvi: 7,8 mmol/L)

Stopa dokumentirane simptomatske hipoglikemije uz dulaglutid u dozi od 1,5 mg, dulaglutid u dozi od 0,75 mg odnosno eksenatid dvaput na dan iznosila je 0,19, 0,14 odnosno 0,75 epizoda po bolesnik-godini. Uz dulaglutid nije zabilježen nijedan slučaj teške hipoglikemije, dok su uz eksenatid dvaput na dan primijećena dva slučaja teške hipoglikemije.

Kombinirana terapija s titriranim bazalnim inzulinom, uz metformin ili bez njega

U 28-tjednom placebom kontroliranom ispitivanju uspoređivali su se Trulicity 1,5 mg i placebo kao dodatak titriranom bazalnom inzulinu glarginu (88% uz metformin, 12% bez metformina) radi ocjene učinka na regulaciju glikemije i sigurnost. Radi optimiziranja doze inzulina glargina, u obje se skupine provodila titracija do ciljne vrijednosti glukoze u serumu natašte od < 5,6 mmol/l. Srednja vrijednost početne doze inzulina glargina bila je 37 jedinica/dan za bolesnike koji su primali placebo te 41 jedinica/dan za bolesnike koji su primali Trulicity 1,5 mg. Početne doze inzulina glargina u bolesnika kojima je HbA_{1c} iznosio < 8,0% smanjene su za 20%. Na kraju 28-tjednog razdoblja liječenja, doza je bila 65 jedinica/dan za bolesnike koji su primali placebo te 51 jedinica/dan za bolesnike liječene lijekom Trulicity 1,5 mg. U 28. tjednu, liječenje lijekom Trulicity 1,5 mg jedanput na tjedan dovelo je do statistički značajnog smanjenja razine HbA_{1c} u usporedbi s placebom te značajno većeg postotka bolesnika koji su postigli ciljnu vrijednost HbA_{1c} od < 7,0% i ≤ 6,5% (Tablica 9).

Tablica 9. Rezultati 28-tjednog ispitivanja dulaglutida kao dodatka titriranom inzulinu glarginu u odnosu na placebo

	Početni HbA _{1c} (%)	Srednja promjena HbA _{1c} (%)	Bolesnici koji su postigli ciljnu HbA _{1c}		Promjena glukoze u krvi natašte (mmol/l)	Promjena tjelesne težine (kg)
			<7,0% (%) ^a	≤6,5% (%) ^b		
28 tjedana						
Dulaglutid 1,5 mg jedanput na tjedan i inzulin glargin (n=150)	8,41	-1,44 ^{##}	66,7 ^{##}	50,0 ^{**}	-2,48 ^{##}	-1,91 ^{##}
Placebo jedanput na tjedan i inzulin glargin (n=150)	8,32	-0,67	33,3	16,7	-1,55	0,50

^{##} p < 0,001 za superiornost dulaglutida u usporedbi s placebom, uz kontroliranu ukupnu pojavnost pogreške tipa I

^{**} p < 0,001 za skupinu liječenu dulaglutidom u usporedbi s onom koja je primala placebo

^a HbA_{1c} vrijednost od 7,0 % (DCCT) odgovara 53,0 mmol/mol (IFCC) (prosječna razina glukoze u krvi: 8,6 mmol/L)

^b HbA_{1c} vrijednost od 6,5 % (DCCT) odgovara 47,5 mmol/mol (IFCC) (prosječna razina glukoze u krvi: 7,8 mmol/L)

Stopa dokumentirane simptomatske hipoglikemije iznosila je 3,38 epizoda po bolesnik-godini uz dulaglutid u dozi od 1,5 mg i inzulin glargin u odnosu na 4,38 epizoda po bolesnik-godini uz placebo i inzulin glargin. Jedan bolesnik liječen lijekom dulaglutid u dozi od 1,5 mg u kombinaciji s inzulinom glarginom prijavio je tešku hipoglikemiju, dok uz placebo nije prijavljen nijedan takav slučaj.

Kombinirana terapija s prandijalnim inzulinom, uz metformin ili bez njega

U ovom su ispitivanju bolesnici koji su prije uključivanja u ispitivanje primjenjivali 1 ili 2 injekcije inzulina na dan prekinuli dotadašnji režim liječenja inzulinom te su randomizirani na primanje dulaglutid jedanput na tjedan ili inzulin glargin jedanput na dan, oba u kombinaciji s prandijalnim inzulinom lispro triput na dan, uz metformin ili bez njega. U 26. tjednu su i Trulicity 1,5 mg i Trulicity 0,75 mg bili superiorni u odnosu na inzulin glargin s obzirom na smanjenje razine HbA_{1c}, a taj se učinak održao do 52. tjedna. Veći je postotak bolesnika postigao ciljnu vrijednost HbA_{1c} od < 7,0% ili ≤ 6,5% u 26. tjednu i < 7,0% u 52. tjednu uz Trulicity nego uz inzulin glargin.

Tablica 10. Rezultati aktivno kontroliranog ispitivanja u kojem su se dvije doze dulaglutida uspoređivale s inzulinom glarginom u trajanju od 52 tjedna

	Početni HbA _{1c}	Srednja promjena HbA _{1c}	Bolesnici koji su postigli ciljni HbA _{1c}		Promjena glukoze u krvi natašte (mmol/l)	Promjena tjelesne težine (kg)
	(%)	(%)	<7,0% (%) ^a	≤6,5% (%) ^b		
26 tjedana						
Dulaglutid 1,5 mg jedanput na tjedan (n=295)	8,46	-1,64 ^{††}	67,6 [#]	48,0 [#]	-0,27 ^{##}	-0,87 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg jedanput na tjedan (n=293)	8,40	-1,59 ^{††}	69,0 [#]	43,0	0,22 ^{##}	0,18 ^{##}
Inzulin glargin ⁺ jedanput na dan (n=296)	8,53	-1,41	56,8	37,5	-1,58	2,33
52 tjedna						
Dulaglutid 1,5 mg jedanput na tjedan (n=295)	8,46	-1,48 ^{††}	58,5 [#]	36,7	0,08 ^{##}	-0,35 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg jedanput na tjedan (n=293)	8,40	-1,42 ^{††}	56,3	34,7	0,41 ^{##}	0,86 ^{##}
Inzulin glargin ⁺ jedanput na dan (n=296)	8,53	-1,23	49,3	30,4	-1,01	2,89

†† jednostrana p-vrijednost prilagođena za multiplicitet < 0,025, za superiornost dulaglutida u odnosu na inzulin glargin, ocijenjena samo za HbA_{1c}

p < 0,05, ## p < 0,001 za skupinu liječenu dulaglutidom u usporedbi s inzulinom glarginom

+ Doze inzulina glargina prilagođavale su se na temelju algoritma s ciljnom vrijednošću glukoze u plazmi natašte od < 5,6 mmol/l.

^a HbA_{1c} vrijednost od 7,0 % (DCCT) odgovara 53,0 mmol/mol (IFCC) (prosječna razina glukoze u krvi: 8,6 mmol/L)

^b HbA_{1c} vrijednost od 6,5 % (DCCT) odgovara 47,5 mmol/mol (IFCC) (prosječna razina glukoze u krvi: 7,8 mmol/L)

Stopa dokumentirane simptomatske hipoglikemije uz dulaglutid u dozi od 1,5 mg, dulaglutid u dozi od 0,75 mg odnosno inzulin glargin iznosila je 31,06, 35,66 odnosno 40,95 epizode po bolesnik-godini. Deset bolesnika prijavilo je tešku hipoglikemiju uz dulaglutid u dozi od 1,5 mg, sedam uz dulaglutid u dozi od 0,75 mg i petnaest uz inzulin glargin.

Glukoza u krvi natašte

Liječenje dulaglutidom dovelo je do značajnih smanjenja glukoze u krvi natašte u odnosu na početne vrijednosti. Glavnina učinka na koncentracije glukoze u krvi natašte postignuta je do 2. tjedna. Poboljšanja razine glukoze natašte održala su se tijekom najduljeg ispitivanja u trajanju od 104 tjedna.

Postprandijalna glukoza

Liječenje dulaglutidom dovelo je do značajnih smanjenja srednje vrijednosti postprandijalne glukoze u odnosu na početne vrijednosti (promjena od početne vrijednosti do primarne vremenske točke: -1,95 mmol/l do -4,23 mmol/l).

Funkcija beta-stanica

Klinička ispitivanja dulaglutida ukazala su na poboljšanu funkciju beta-stanica, koja se mjeri procjenom modela homeostaze (HOMA2-%B). Dugotrajni učinci na funkciju beta-stanica održali su se tijekom najduljeg ispitivanja u trajanju od 104 tjedna.

Tjelesna težina

Trulicity od 1,5 mg povezivao se sa smanjenjem tjelesne težine koje se održalo tijekom trajanja ispitivanja (od početka ispitivanja do završne vremenske točke: -0,35 kg do -2,90 kg). Promjene

tjelesne težine uz Trulicity od 0,75 mg kretale su se u rasponu od 0,86 kg do -2,63 kg. Smanjenje tjelesne težine primijećeno je u bolesnika liječenih dulaglutidom neovisno o mučnini, ali je ono bilo brojčano veće u skupini koja je patila od mučnine.

Ishodi koje su prijavljivali bolesnici

Dulaglutid je značajno povećao cjelokupno zadovoljstvo liječenjem u usporedbi s eksenatidom dvaput na dan. Osim toga, primijećena učestalost hiperglikemije i hipoglikemije bila je značajno manja nego uz eksenatid dvaput na dan.

Krvni tlak

Učinak dulaglutida na krvni tlak ocijenjen kontinuiranim mjerenjem krvnog tlaka procijenjen je u ispitivanju sa 755 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Liječenje dulaglutidom dovelo je do smanjenja sistoličkog krvnog tlaka (SKT) (razlika od -2,8 mmHg u usporedbi s placebom) u 16. tjednu. Nije primijećena razlika u dijastoličkom krvnom tlaku (DKT). Slični rezultati za SKT i DKT primijećeni su i u završnoj vremenskoj točki u 26. tjednu ispitivanja.

Kardiovaskularna procjena

Metaanaliza ispitivanja faze 2 i faze 3

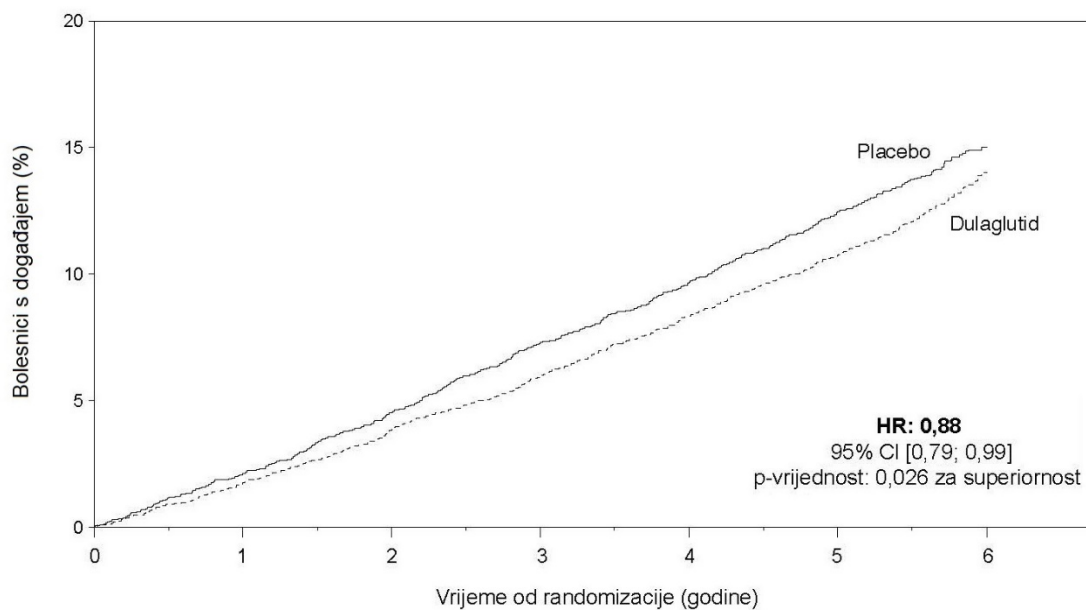
U metaanalizi registracijskih ispitivanja faze 2 i 3, ukupno je 51 bolesnik (dulaglutid: 26 [N = 3885]; svi usporedni lijekovi: 25 [N = 2125]) doživio najmanje jedan kardiovaskularni događaj (smrt zbog kardiovaskularnih uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, moždani udar bez smrtnog ishoda ili hospitalizacija zbog nestabilne angine). Rezultati su pokazali da se kardiovaskularni rizik nije povećao uz primjenu dulaglutida u usporedbi s kontrolnim terapijama (HR: 0,57; CI: [0,30; 1,10]).

Ispitivanje kardiovaskularnih ishoda

Dugoročno ispitivanje kardiovaskularnih ishoda kod primjene lijeka Trulicity bilo je placebom kontrolirano, dvostruko slijepo kliničko ispitivanje. Bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 bili su nasumično raspoređeni za primanje lijeka Trulicity u dozi od 1,5 mg (4949) ili placebo (4952), oba kao dodatak standardnom liječenju za šećernu bolest tipa 2 (doza od 0,75 mg nije se primjenjivala u ovom ispitivanju). Medijan praćenja u sklopu ispitivanja iznosio je 5,4 godine.

Srednja vrijednost dobi iznosila je 66,2 godine, srednja vrijednost indeksa tjelesne mase (ITM) bila je 32,3 kg/m², a 46,3% bolesnika bilo je ženskog spola. U ispitivanju je sudjelovalo 3114 (31,5%) bolesnika s utvrđenom kardiovaskularnom bolešću. Medijan HbA1c na početku ispitivanja iznosio je 7,2%. Skupina liječena lijekom Trulicity uključivala je bolesnike u dobi od ≥ 65 godina (n = 2619) i one u dobi od ≥ 75 godina (n = 484) te bolesnike s blagim (n = 2435), umjerenim (n = 1031) ili teškim (n = 50) oštećenjem bubrežne funkcije.

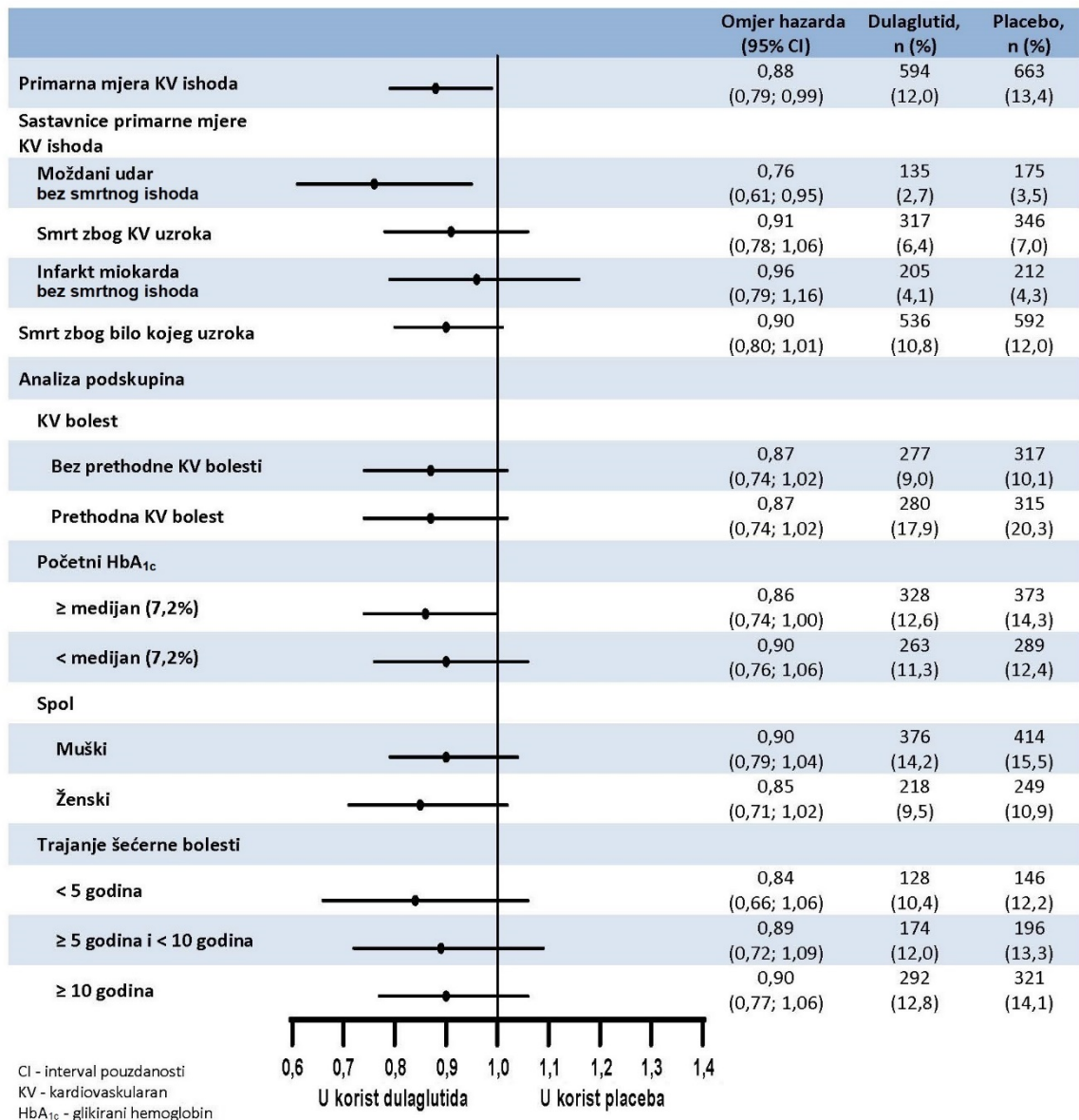
Primarna mjera ishoda bilo je vrijeme od randomizacije do prvog nastupa bilo kojeg velikog kardiovaskularnog štetnog događaja (engl. major adverse cardiovascular events, MACE): smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda. Trulicity je bio superioran placebo u prevenciji MACE događaja (Slika 1). Smanjenju stope MACE događaja pridonijela je svaka pojedinačna sastavnica te objedinjene mjere ishoda, kao što je prikazano na Slici 2.



Broj bolesnika pod rizikom

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

Slika 1. Kaplan-Meierova krivulja vremena do prvog nastupa objedinjenog ishoda: smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda u dugoročnom ispitivanju kardiovaskularnih ishoda kod primjene dulaglutida



Slika 2. Grafikon raspona pouzdanosti za analize pojedinačnih vrsta kardiovaskularnih događaja, smrti zbog bilo kojeg uzroka te dosljednosti učinka u svim podskupinama za ocjenu primarne mjere ishoda

Kod primjene lijeka Trulicity kao dodatka standardnom liječenju opaženo je značajno i održano smanjenje vrijednosti HbA_{1c} od početka ispitivanja do 60. mjeseca u odnosu na placebo (-0,29% naspram 0,22%; procijenjena razlika između liječenja: -0,51% [-0,57; -0,45]; p < 0,001). Broj bolesnika koji su primili dodatnu intervenciju radi regulacije glikemijskih vrijednosti bio je značajno manji u skupini liječenoj lijekom Trulicity nego u onoj koja je primala placebo (Trulicity: 2086 [42,2%]; placebo: 2825 [57,0%]; p < 0,001).

Kombinirana terapija dulaglutidom u dozi od 4,5 mg, 3 mg i 1,5 mg s metforminom

Sigurnost i djelotvornost dulaglutida u dozama od 3 mg i 4,5 mg jedanput na tjedan u usporedbi s dulaglutidom u dozi od 1,5 mg jedanput na tjedan kao dodatka metforminu ispitivale su se u ispitivanju u trajanju od 52 tjedna. U 36. tjednu su i Trulicity 3 mg i Trulicity 4,5 mg bili superiorni lijeku Trulicity 1,5 mg u snižavanju vrijednosti HbA_{1c} i smanjenju tjelesne težine. Veći udio bolesnika postigao je ciljne vrijednosti HbA_{1c} od < 7,0% ili ≤ 6,5% u 36. tjednu uz Trulicity 3 mg i Trulicity 4,5 mg. Udio bolesnika koji su ostvarili smanjenje početne tjelesne težine za ≥ 5% iznosio je 31%, 40% i 49% uz Trulicity 1,5 mg, Trulicity 3 mg odnosno Trulicity 4,5 mg. Ti su se učinci održali do 52. tjedna.

Tablica 11. Rezultati aktivno kontroliranog ispitivanja u kojem su se uspoređivale tri doze dulaglutida

	Početni HbA _{1c} (%)	Srednja promjena HbA _{1c} (%)	Bolesnici koji su postigli ciljni HbA _{1c}		Promjena glukoze u krvi natašte (mmol/l)	Promjena tjelesne težine (%)
			<7,0% (%) ^a	≤6,5% (%) ^b		
36 tjedana						
Dulaglutid 1,5 mg jedanput na tjedan (n = 612)	8,64	-1,53	57,0	38,1	-2,45	-3,1
Dulaglutid 3 mg jedanput na tjedan (n = 616)	8,63	-1,71 [#]	64,7 [#]	48,4 ^{‡‡}	-2,66	-4,0 [#]
Dulaglutid 4,5 mg jedanput na tjedan (n = 614)	8,64	-1,87 ^{##}	71,5 [#]	51,7 ^{‡‡}	-2,90 [#]	-4,7 ^{##}
52 tjedna						
Dulaglutid 1,5 mg jedanput na tjedan (n = 612)	8,64	-1,52	58,6	40,4	-2,39	-3,5
Dulaglutid 3 mg jedanput na tjedan (n = 616)	8,63	-1,71 [‡]	65,4 [‡]	49,2 [‡]	-2,70 [‡]	-4,3 [‡]
Dulaglutid 4,5 mg jedanput na tjedan (n = 614)	8,64	-1,83 ^{‡‡}	71,7 ^{‡‡}	51,3 ^{‡‡}	-2,92 ^{‡‡}	-5,0 ^{‡‡}

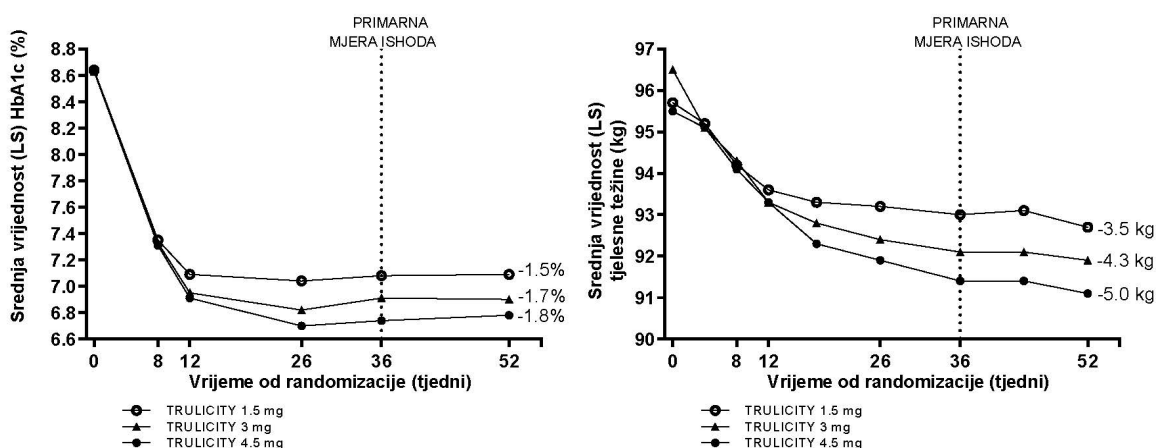
p < 0,05, ## p < 0,001 za superiornost u usporedbi s dulaglutidom u dozi od 1,5 mg, prilagođene p-vrijednosti uz kontroliranu ukupnu pojavnost pogreške tipa I

‡ p < 0,05, ‡‡ p < 0,001 u usporedbi s dulaglutidom u dozi od 1,5 mg

^a HbA_{1c} vrijednost od 7,0 % (DCCT) odgovara 53,0 mmol/mol (IFCC) (prosječna razina glukoze u krvi: 8,6 mmol/L)

^b HbA_{1c} vrijednost od 6,5 % (DCCT) odgovara 47,5 mmol/mol (IFCC) (prosječna razina glukoze u krvi: 7,8 mmol/L)

Rezultati su usmjereni na učinak tijekom liječenja (analiza se temelji na modelima miješanih učinaka za ponovljena mjerenja ili longitudinalnoj logističkoj regresiji).



LS (engl. *least squares*), metoda najmanjih kvadrata

Slika 3. Srednja vrijednost promjene razine HbA_{1c} (%) i tjelesne težine (kg) od početka ispitivanja do 52. tjedna

Stope dokumentirane simptomatske hipoglikemije uz dulaglutid u dozi od 1,5 mg, 3 mg i 4,5 mg iznosile su 0,07, 0,05 odnosno 0,07 epizoda/bolesnik/godina. Tešku hipoglikemiju prijavio je jedan bolesnik liječen dulaglutidom u dozi od 1,5 mg, nijedan koji je primao dulaglutid u dozi od 3 mg i jedan koji je primao dulaglutid u dozi od 4,5 mg.

Posebne populacije

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

U 52-tjednom su se ispitivanju Trulicity 1,5 mg i Trulicity 0,75 mg uspoređivali s titriranim inzulinom glarginom kao dodatkom prandijalnom inzulinu lispro radi ocjene učinka na regulaciju glikemije i sigurnosti u bolesnika s umjerenom do teškom kroničnom bubrežnom bolešću (eGFR [prema CKD-EPI] < 60 i ≥ 15 ml/min/1,73 m²). Bolesnici su pri randomizaciji prestali primjenjivati dotadašnji inzulinski režim. Sveukupna srednja vrijednost eGFR-a na početku ispitivanja iznosila je 38 ml/min/1,73 m², a 30% bolesnika imalo je eGFR < 30 ml/min/1,73 m².

U 26. tjednu su i Trulicity 1,5 mg i Trulicity 0,75 mg bili neinferiorni inzulinu glarginu s obzirom na smanjenje razine HbA_{1c}, a taj je učinak bio održan i u 52. tjednu. Ciljnu vrijednost HbA_{1c} od < 8,0% u 26. tjednu i 52. tjednu ostvario je sličan postotak bolesnika liječenih objema dozama dulaglutida kao i onih koji su primali inzulin glargin.

Tablica 12. Rezultati 52-tjednog ispitivanja kontroliranog lijekom; dvije doze dulaglutida u usporedbi s inzulinom glarginom (u bolesnika s umjerenom do teškom kroničnom bubrežnom bolešću)

	Početni HbA _{1c} (%)	Srednja vrijednost promjene HbA _{1c} (%)	Bolesnici koji su postigli ciljnu HbA _{1c} < 8,0% (%) ^a	Promjena glukoze u krvi natašte (mmol/l)	Promjena tjelesne težine (kg)
26 tjedana					
Dulaglutid 1,5 mg jedanput na tjedan (n=192)	8,60	-1,19 [†]	78,3	1,28 ^{##}	-2,81 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg jedanput na tjedan (n=190)	8,58	-1,12 [†]	72,6	0,98 ^{##}	-2,02 ^{##}
Inzulin glargin ⁺ jedanput na dan (n=194)	8,56	-1,13	75,3	-1,06	1,11
52 tjedna					
Dulaglutid 1,5 mg jedanput na tjedan (n=192)	8,60	-1,10 [†]	69,1	1,57 ^{##}	-2,66 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg jedanput na tjedan (n=190)	8,58	-1,10 [†]	69,5	1,15 ^{##}	-1,71 ^{##}
Inzulin glargin ⁺ jedanput na dan (n=194)	8,56	-1,00	70,3	-0,35	1,57

[†] Jednostrana p-vrijednost < 0,025, za neinferiornost dulaglutida u odnosu na inzulin glargin

^{##} p < 0,001 za skupinu liječenu dulaglutidom u usporedbi s inzulinom glarginom

⁺ Doze inzulina glargina prilagođavale su se na temelju algoritma s ciljnom vrijednošću glukoze u plazmi natašte od ≤ 8,3 mmol/l

^a HbA_{1c} vrijednost od 8,0 % (DCCT) odgovara 63,9 mmol/mol (IFCC) (prosječna razina glukoze u krvi: 10,1 mmol/L)

Stopa dokumentirane simptomatske hipoglikemije uz dulaglutid u dozi od 1,5 mg i dulaglutid u dozi od 0,75 mg te inzulin glargin iznosila je 4,44, 4,34 odnosno 9,62 epizode po bolesnik-godini. Nije prijavljen nijedan slučaj teške hipoglikemije uz dulaglutid u dozi od 1,5 mg, ali ih je prijavljeno šest uz dulaglutid u dozi od 0,75 mg i sedamnaest uz inzulin glargin. Sigurnosni profil lijeka dulaglutidu

bolesnika s oštećenjem bubrezne funkcije bio je sličan onome opaženome u drugim ispitivanjima lijeka dulaglutid.

Primjena u pedijatrijskoj populaciji

Sigurnost i djelotvornost dulaglutida u dozama od 0,75 mg i 1,5 mg primijenjenim jedanput na tjedan kod djece i adolescenata u dobi od 10 godina i starijih uspoređivana je s placebom kada su se primjenjivali kao dodatak samo dijeti i tjelovježbi, sa ili bez primjene metformina i/ili bazalnog inzulina. Dvostruko slijepo placebo kontrolirano razdoblje trajalo je 26 tjedana, nakon čega su bolesnici koji su dobivali placebo započeli 26 tjedno otvoreno liječenje dulaglutidom u dozi od 0,75 mg jedanput na tjedan, a bolesnici koji su dobivali dulaglutid nastavili su otvoreno liječenje u njima propisanoj dozi. U 26. tjednu dulaglutid je bio superioran placebo u smanjenju razine HbA_{1c}.

Tablica 13. Rezultati glikemije kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 godina i starijih s dijabetesom tip 2, koji su imali neadekvatnu kontrolu glikemije unatoč dijeti i tjelovježbi (sa ili bez metformina i/ili bazalnog inzulina)

	Početni HbA _{1c} (%)	Srednja vrijednost promjene HbA _{1c} (%)	Bolesnici koji su postigli ciljni HbA _{1c}		Srednja vrijednost promjene glukoze u krvi natašte (mmol/L)	Srednja vrijednost promjene indeksa tjelesne mase (kg/m ²)
			< 7,0 % (%) ^a	≤ 6,5 % (%) ^b		
26 tjedana						
dulaglutid ukupno ^c (n = 103)	8,0	-0,8 ^{##}	51,5 ^{##}	41,8 ^{‡‡}	-1,1 ^{##}	-0,1
dulaglutid 0,75 mg jedanput na tjedan (n = 51)	7,9	-0,6 ^{##}	54,9 ^{##}	43,1 ^{‡‡}	-0,7 [#]	-0,2
dulaglutid 1,5 mg jedanput na tjedan (n = 52)	8,2	-0,9 ^{##}	48,1 ^{##}	40,4 ^{‡‡}	-1,4 ^{##}	-0,1
Placebo jedanput na tjedan (n = 51)	8,1	0,6	13,7	9,8	1,0	0,0
52 tjedna^d						
dulaglutid ukupno ^c (n = 103)	8,0	-0,4	59,5	45,2	-0,63	0,1
dulaglutid 0,75 mg jedanput na tjedan (n = 51)	7,9	-0,2	65,0	55,0	-0,21	0,0
dulaglutid 1,5 mg jedanput na tjedan (n = 52)	8,2	-0,6	54,6	36,4	-0,95	0,1
Placebo/dulaglutid 0,75 mg jedanput na tjedan ^e (n = 51)	8,1	-0,1	50,0	29,4	0,24	-0,2

p < 0,05, ## p < 0,001 za superiornost u usporedbi s placebom, prilagođene p-vrijednosti uz kontroliranu ukupnu pojavnost pogreške tipa I.

‡ p < 0,05, ‡‡ p < 0,001 za superiornost u usporedbi s placebom.

^a HbA_{1c} vrijednost od 7,0 % (DCCT) odgovara 53,0 mmol/mol (IFCC) (prosječna razina glukoze u krvi: 8,6 mmol/L)

^b HbA_{1c} vrijednost od 6,5 % (DCCT) odgovara 47,5 mmol/mol (IFCC) (prosječna razina glukoze u krvi: 7,8 mmol/L)

^c Ukupni rezultati za Trulicity 0,75 mg i 1,5 mg. Usporedba dvije doze zajedno i pojedinačno s placebo bila je unaprijed određena uz kontroliranu ukupnu pojavnost pogreške tipa I.

^d Procjene učinkovitosti primarne mjere ishoda (26 tjedana) bazirane su na procjeni režima liječenja dok se procjene na kraju otvorenog produžetka liječenja (52 tjedna) temelje na procjeni učinkovitosti.

- ^e Bolesnici u skupini koja je primala placebo prvih 26 tjedana dvostruko slijepog ispitivanja započeli su liječenje dulaglutidom u dozi od 0,75 mg jedanput na tjedan tijekom sljedećih 26 tjedana otvorenog produžetka liječenja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, dulaglutid postiže vršne koncentracije u plazmi za 48 sati. Nakon višestrukih supkutanih doza dulaglutida od 1,5 mg u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, srednja vršna izloženost (C_{max}) iznosila je približno 114 ng/ml, a srednja ukupna izloženost (AUC) približno 14 000 mgh/ml. Stanje dinamičke ravnoteže plazmatskih koncentracija postignuto je između 2. i 4. tjedna primjene dulaglutida (1,5 mg) jedanput na tjedan. Razine izloženosti nakon supkutane primjene jedne doze dulaglutida (1,5 mg) u abdomen, bedro ili nadlakticu bile su usporedive. Srednja vrijednost apsolutne biorasploživosti dulaglutida nakon jednokratne supkutane primjene jedne doze od 1,5 mg odnosno 0,75 mg iznosila je 47% odnosno 65%.

Procijenjeno je da je apsolutna biorasploživost doza od 3 mg i 4,5 mg slična onoj doze od 1,5 mg premda se to nije posebno ispitivalo. Porast koncentracija dulaglutida približno je proporcionalan u rasponu doza od 0,75 mg do 4,5 mg.

Distribucija

Populacijska srednja vrijednost prividnog volumena distribucije u središnjem odjeljku iznosila je 3,09 l, a srednja vrijednost prividnog volumena distribucije u perifernom odjeljku 5,98 l.

Biotransformacija

Pretpostavlja se da se dulaglutid razgrađuje na sastavne aminokiseline općenitim putovima katabolizma proteina.

Eliminacija

Populacijska srednja vrijednost prividnog klirensa dulaglutida iznosila je 0,142 l/h, a poluvijek eliminacije približno 5 dana.

Posebne populacije

Starije osobe

Dob nije imala klinički značajnog učinka na farmakokinetička ni farmakodinamička svojstva dulaglutida.

Spol i rasa

Spol i rasa nisu imali klinički značajnog učinka na farmakokinetiku dulaglutida.

Tjelesna težina ili indeks tjelesne mase

Farmakokinetičke analize ukazale su na statistički značajan inverzan odnos između tjelesne težine ili indeksa tjelesne mase (ITM) i izloženosti dulaglutidu, iako ni tjelesna težina ni ITM nisu klinički značajno utjecali na kontrolu glikemije.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika dulaglutida ocijenjena je u kliničkom farmakološkom ispitivanju, a načelno je bila slična u zdravih ispitanika i bolesnika s blagim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije ($CrCl < 30$ ml/min), uključujući bolesnike u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (kojima je potrebna dijaliza). Osim toga, u 52-tjednom kliničkom ispitivanju provedenom u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i umjerenim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije ($eGFR$ [prema CKD-EPI] < 60 i ≥ 15 ml/min/1,73 m²) farmakokinetički profil lijeka Trulicity 0,75 mg i 1,5 mg jedanput na tjedan bio je sličan onome viđenome u prethodnim kliničkim ispitivanjima. U tom kliničkom ispitivanju nisu sudjelovali bolesnici u terminalnoj fazi bubrežne bolesti.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika dulaglutida ocijenjena je u kliničkom farmakološkom ispitivanju u kojem su u ispitanika s oštećenjem jetrene funkcije zabilježena statistički značajna smanjenja izloženosti dulaglutidu, od čak 30% za srednji C_{max} i do 33% za srednji AUC, u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike. S povećanjem oštećenja jetrene funkcije u načelu se povećavao i t_{max} dulaglutida. Međutim, nije primijećen nikakav trend u izloženosti dulaglutidu koji bi bio povezan sa stupnjem oštećenja jetrene funkcije. Navedeni se učinci nisu smatrali klinički značajnima.

Pedijatrijska populacija

Provedena je populacijska farmakokinetička analiza za dulaglutid od 0,75 mg i 1,5 mg korištenjem podataka od 128 pedijatrijskih bolesnika (od 10 do < 18 godina) sa šećernom bolešću tipa 2. AUC u pedijatrijskih bolesnika bio je približno 37% niži nego u odraslih bolesnika. Međutim, nije utvrđeno da je ova razlika klinički značajna.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza.

U 6-mjesečnom istraživanju kancerogenosti na transgeničnim miševima nije primijećen tumorski odgovor. U 2-godišnjem istraživanju kancerogenosti u štakora, uz izloženost ≥ 3 puta veću od kliničke izloženosti u ljudi nakon primjene doze od 4,5 mg dulaglutida na tjedan, dulaglutid je uzrokovao statistički značajna i s dozom povezana povećanja incidencije tumora C-stanica štitnjače (adenoma i karcinoma zajedno). Klinički značaj tih nalaza trenutno je nepoznat.

Tijekom istraživanja plodnosti primijećeno je smanjenje broja žutih tijela i produljenje estrusnog ciklusa pri dozama koje su se povezivale sa smanjenim unosom hrane i smanjenim prirastom tjelesne težine ženki s mladunčadi; međutim, nisu primijećeni učinci na indeks plodnosti i začeca niti na razvoj embrija. U istraživanjima reproduktivne toksičnosti primijećeni su učinci na kostur i smanjen rast fetusa u štakora i kunića pri razinama izloženosti dulaglutidu 5 do 18 puta većima od predložene kliničke izloženosti, ali nisu primijećene malformacije ploda. Liječenje ženki štakora tijekom skotnosti i laktacije dovelo je do poteškoća s pamćenjem kod ženske mladunčadi pri razinama izloženosti koje su bile 7 puta veće od predložene kliničke izloženosti. Primjena dulaglutida u juvenilnih mužjaka i ženki štakora nije uzrokovala poteškoće s pamćenjem pri razini izloženosti 38 puta većoj od najveće izloženosti koja se postiže u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev citrat
citratna kiselina
manitol
polisorbata 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

U uporabi

Trulicity se može čuvati izvan hladnjaka najviše 14 dana na temperaturi koja ne smije biti viša od 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena štrcaljka (staklo tipa I) uložena u brizgalicu za jednokratnu uporabu.
Jedna napunjena brizgalica sadrži 0,5 ml otopine.
Pakiranje s 4 napunjene brizgalice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Upute za uporabu

Napunjena brizgalica namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.
Upute za uporabu brizgalice, koje su priložene uz Uputu o lijeku, moraju se pažljivo slijediti.
Trulicity se ne smije upotrijebiti ako sadrži čestice ili ako je otopina zamućena i/ili je promijenila boju.
Trulicity koji je bio zamrznut ne smije se primijeniti.

6.7 Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje na recept.

7. PROIZVOĐAČ

Eli Lilly Export S.A.
Chemin des Coquelicots 16,
Vernier-Geneva, Švicarska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

Eli Lilly Italia S.p.A.
Via Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino,
Firenca (FI), Italija

NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Eli Lilly B-H d.o.o.
Azize Šaćirbegović 1,
71000 Sarajevo

8. DATUM I BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Trulicity 0,75 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici: 04-07.3-2-1961/20 od 23.10.2020. godine
Trulicity 1,5 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici: 04-07.3-2-1962/20 od 23.10.2020. godine
Trulicity 3 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici: 04-07.3-1-2014/22 od 22.05.2023. godine
Trulicity 4,5 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici: 04-07.3-1-2015/22 od 22.05.2023. godine

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA: 18.07.2024.