

## 1. NÁZOV LIEKU

Trulicity® 0,75 mg injekčný roztok naplnený v pere.  
Trulicity® 1,5 mg injekčný roztok naplnený v pere.  
Trulicity® 3 mg injekčný roztok naplnený v pere.  
Trulicity® 4,5 mg injekčný roztok naplnený v pere.

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Trulicity 0,75 mg injekčný roztok naplnený v pere

Každé naplnené pero obsahuje v 0,5 ml roztoku 0,75 mg dulaglutidu\*.

### Trulicity 1,5 mg injekčný roztok naplnený v pere

Každé naplnené pero obsahuje v 0,5 ml roztoku 1,5 mg dulaglutidu\*.

### Trulicity 3 mg injekčný roztok naplnený v pere

Každé naplnené pero obsahuje v 0,5 ml roztoku 3 mg dulaglutidu\*.

### Trulicity 4,5 mg injekčný roztok naplnený v pere

Každé naplnené pero obsahuje v 0,5 ml roztoku 4,5 mg dulaglutidu\*.

\*vyrobené v CHO bunkách technológiou rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Číry, bezfarebný roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Diabetes mellitus 2. typu

Trulicity je indikovaná na liečbu pacientov vo veku od 10 rokov a starších s nedostatočne kontrolovaným diabetom mellitus 2. typu ako dodatok diéty a cvičenia

- ako monoterapia v prípade, keď je metformín považovaný za nevhodný z dôvodu neznášanlivosti alebo kontraindikácií
- ako prídavok k iným liekom určeným na liečbu diabetu.

Výsledky štúdií týkajúce sa kombinácií, účinkov na glykemickú kontrolu a kardiovaskulárne príhody, ako i skupín, ktoré boli predmetom skúmania, pozri v časti 4.4, 4.5 a 5.1.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

#### Dospelí

##### *Monoterapia*

Odporúčaná dávka je 0,75 mg raz týždenne.

##### *Prídavná terapia*

Odporúčaná dávka je 1,5 mg raz týždenne.

Ak je potrebná,

- 1,5 mg dávka sa môže po minimálne 4 týždňoch liečby zvýšiť na 3 mg raz týždenne
- 3 mg dávka sa môže po minimálne 4 týždňoch liečby zvýšiť na 4,5 mg raz týždenne

Maximálna dávka je 4,5 mg raz týždenne.

#### *Pediatrická populácia*

Začiatková dávka pre pediatrických pacientov vo veku od 10 rokov a starších je 0,75 mg raz týždenne.

Ak je to potrebné, dávka sa môže zvýšiť na 1,5 mg raz týždenne po minimálne 4 týždňoch liečby.

Maximálna dávka je 1,5 mg raz týždenne.

#### *Kombinovaná liečba*

Ak sa Trulicity pridá k existujúcej liečbe metformínom a/alebo pioglitazónom, môže sa pokračovať v podávaní aktuálnej dávky metformínu a/alebo pioglitazónu. Ak sa Trulicity pridá k existujúcej liečbe metformínom a/alebo inhibítorom sodík-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i), môže sa pokračovať v podávaní aktuálnej dávky metformínu a/alebo SGLT2i. Ak sa pridá k existujúcej liečbe sulfonylureou alebo inzulínom, môže sa zvážiť zníženie dávky sulfonylurey alebo inzulínu, aby sa znížilo riziko hypoglykémie (pozri časti 4.4 a 4.8).

Použitie Trulicity nevyžaduje sledovanie si hladiny glukózy v krvi. Samokontrola hladiny glukózy v krvi je potrebná kvôli úprave dávky sulfonylurey alebo inzulínu, najmä ak sa začína liečba s Trulicity a dávka inzulínu sa znižuje. Odporúča sa postupné znižovanie dávky inzulínu.

#### Vynechaná dávka

Ak sa dávka vynechá, má sa podať hneď ako je to možné, ak ostali aspoň 3 dni (72 hodín) do ďalšej plánovanej dávky. Ak do ďalšej plánovanej dávky ostáva menej ako 3 dni (72 hodín), vynechanú dávku treba preskočiť a nasledujúca dávka sa má podať ako obvykle, v určený deň. V každom prípade môžu potom pacienti pokračovať vo svojom pravidelnom režime dávkovania raz týždenne.

#### Osobitné skupiny

##### *Starší*

V súvislosti s vekom nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou, stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 90 až  $\geq 15$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Skúsenosti u pacientov v konečnej fáze ochorenia obličiek ( $< 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) sú veľmi obmedzené, preto Trulicity nemožno odporučiť tejto skupine pacientov (pozri časti 5.1 a 5.2).

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť dulaglutidu u detí vo veku do 10 rokov neboli stanovené a k dispozícii nie sú žiadne údaje (pozri časti 5.1 a 5.2).

#### Spôsob podávania

Trulicity sa má podávať subkutánnou injekciou do brucha, stehna alebo ramena. Nemá sa podávať vnútrožilovo ani vnútro svalovo.

Dávka lieku sa môže podávať kedykoľvek v priebehu dňa, s jedlom alebo bez jedla.

Deň podávania v týždni sa môže v prípade potreby zmeniť, ak bola posledná dávka podaná 3 alebo viac dní (72 hodín) predtým.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila dosledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Diabetes mellitus 1. typu alebo diabetická ketoacidóza

Dulaglutid sa nemá používať u pacientov s ochorením diabetes mellitus 1. typu a ani na liečbu diabetickej ketoacidózy. Dulaglutid nie je náhrada za inzulín.

U pacientov závislých od inzulínu bola po náhlom prerušení podávania alebo znížení dávky inzulínu hlásená diabetická ketoacidóza (pozri časť 4.2).

#### Závažné gastrointestinálne ochorenie

Dulaglutid sa neskúmal u pacientov so závažným gastrointestinálnym ochorením, vrátane ťažkej gastroparézy, a preto sa u týchto pacientov používať neodporúča.

#### Dehydratácia

U pacientov liečených dulaglutidom, zvlášť na začiatku liečby, bola hlásená dehydratácia, niekedy vedúca k akútnemu renálnemu zlyhaniu alebo k zhoršeniu renálnej nedostatočnosti. Mnohé z týchto hlásených renálnych nežiaducich udalostí sa vyskytlo u pacientov, ktorí pociťovali nevoľnosť, vracali, mali hnačku alebo boli dehydratovaní. Pacienti liečení dulaglutidom majú byť poučení o potenciálnom riziku dehydratácie, najmä v súvislosti s gastrointestinálnymi nežiaducimi účinkami a o opatreniach, ako sa vyvarovať nedostatku tekutín.

## Akútna pankreatitída

Pankreatitída bola hlásená pri používaní agonistov receptora GLP-1 vrátane dulaglutidu. V klinických štúdiách bola pankreatitída hlásená v súvislosti s dulaglutidom (pozri časť 4.8).

Pacienti majú byť informovaní o charakteristických príznakoch akútnej pankreatitídy. Ak existuje podozrenie na pankreatitídu, podávanie dulaglutidu sa má prerušiť. Ak sa diagnóza pankreatitídy potvrdí, podávanie dulaglutidu sa má natrvalo ukončiť. Pri absencii iných prejavov a príznakov akútnej pankreatitídy nie je zvýšenie hladiny pankreatických enzýmov prediktívnym faktorom akútnej pankreatitídy (pozri časť 4.8).

## Hypoglykémia

U pacientov používajúcich dulaglutid v kombinácii so sulfonylureou alebo inzulínom sa môže objaviť zvýšené riziko hypoglykémie. Riziko hypoglykémie môže poklesnúť po znížení dávky sulfonylurey alebo inzulínu (pozri časti 4.2 a 4.8).

## Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Dulaglutid spôsobuje oneskorené vyprázdňovanie žalúdka, a preto má potenciál ovplyvňovať vstrebávanie súčasne podávaných perorálnych liekov. V nižšie opísaných klinických farmakologických štúdiách dávky dulaglutidu do 1,5 mg neovplyvnili v klinicky významnej miere vstrebávanie testovaných perorálne podávaných liekov. V prípade dávky 4,5 mg bola predpovedaná absencia klinicky významných interakcií na základe modelových simulácií farmakokinetiky založených na fyziológii (physiologically-based pharmacokinetic, PBPK).

U pacientov užívajúcich dulaglutid spolu s inými perorálnymi liekmi, s rýchlou gastrointestinálnou absorpciou alebo s predĺženým uvoľňovaním však existuje možnosť zmenenej expozície lieku, najmä na začiatku liečby dulaglutidom.

## Sitagliptín

Pri súčasnom podaní sitagliptínu s jednou dávkou 1,5 mg dulaglutidu nebola expozícia sitagliptínu ovplyvnená. Ďalšie súčasné podanie 2 po sebe nasledujúcich 1,5 mg dávok dulaglutidu znížilo  $AUC_{(0-\tau)}$  sitagliptínu približne o 7,4 % hodnotu  $C_{max}$  približne o 23,1 %. V porovnaní s podávaním sitagliptínu ako jedinej liečby sa po súčasnom podávaní sitagliptínu s dulaglutidom zvýšila hodnota  $t_{max}$  sitagliptínu približne o 0,5 hodiny.

Sitagliptín môže počas 24 hodín spôsobiť až 80 % inhibíciu DPP-4. Súčasné podávanie dulaglutidu (1,5 mg) a sitagliptínu zvyšuje expozíciu dulaglutidu o približne 38 % a hodnotu  $C_{max}$  o približne 27 % a stredná hodnota  $t_{max}$  sa zvýši približne na 24 hodín. Preto má dulaglutid skutočne vysoký stupeň ochrany proti inaktivácii DPP-4 (pozri časť 5.1 Mechanizmus účinku). Zvýšená expozícia môže zosilniť účinky dulaglutidu na hladinu glukózy v krvi.

## Paracetamol

Po podaní prvej dávky dulaglutidu 1 mg sa hodnota  $C_{max}$  paracetamolu znížila o 36 %, po podaní prvej dávky dulaglutidu 3 mg sa znížila o 50 % a stredná hodnota  $t_{max}$  sa objavila neskôr (o 3 a 4 hodiny, v uvedenom poradí). Po súčasnom podávaní s najviac 3 mg dulaglutidu v ustálenom stave neboli na

$AUC_{(0-12)}$ ,  $C_{max}$  ani  $t_{max}$  paracetamolu zaznamenané žiadne štatisticky významné rozdiely. Ak sa paracetamol podáva spolu s dulaglutidom, úprava dávky paracetamolu nie je potrebná.

### Atorvastatín

Súčasné podávanie 1,5 mg dulaglutidu s atorvastatínom a jeho hlavným metabolitom *o*-hydroxyatorvastatínom znížilo  $C_{max}$  až na 70 % a  $AUC_{(0-\infty)}$  na 21 %. Stredná hodnota  $t_{1/2}$  atorvastatínu sa po podaní dulaglutidu zvýšila o 17 % a stredná hodnota  $t_{1/2}$  *o*-hydroxyatorvastatínu o 41 %. Tieto pozorovania nie sú klinicky významné. Pri podávaní atorvastatínu s dulaglutidom nie je potrebná žiadna úprava dávky atorvastatínu.

### Digoxín

Po súčasnom podaní digoxínu v ustálenom stave s 2 po sebe idúcimi dávkami 1,5 mg dulaglutidu ostali hodnoty celkovej expozície ( $AUC_t$ ) a  $t_{max}$  digoxínu nezmenené; a hodnota  $C_{max}$  sa znížila až na 22 %. Neočakáva sa, že táto zmena bude mať klinické následky. Pri podávaní digoxínu s dulaglutidom nie je potrebná žiadna úprava dávky digoxínu.

### Antihypertenzíva

Súčasné podávanie niekoľkých dávok 1,5 mg dulaglutidu s lizinoprilom v ustálenom stave nespôsobilo žiadne klinicky významné zmeny v hodnotách  $AUC$  ani  $C_{max}$  lizinoprilu. V 3. a 24. dni klinickej štúdie bolo pozorované štatisticky významné oneskorenie v  $t_{max}$  lizinoprilu o približne 1 hodinu. Pri súčasnom podávaní jednej dávky 1,5 mg dulaglutidu a metoprololu, hodnota  $AUC$  metoprololu sa zvýšila o 19 % a hodnota  $C_{max}$  o 32 %. Hoci sa hodnota  $t_{max}$  metoprololu oneskorila o 1 hodinu, táto zmena nebola klinicky významná. Tieto zmeny neboli klinicky významné, a preto pri podávaní lizinoprilu alebo metoprololu s dulaglutidom nie je potrebná žiadna úprava dávky lizinoprilu ani metoprololu.

### Warfarín

Po súčasnom podaní s dulaglutidom (1,5 mg) ostala expozícia S- a R-warfarínu a hodnota  $C_{max}$  R-warfarínu nezmenená a hodnota  $C_{max}$  S-warfarínu klesla o 22 %. Hodnota  $AUC_{INR}$  sa zvýšila o 2 %, čo pravdepodobne nie je klinicky významné a nebol zaznamenaný žiaden vplyv na maximálny medzinárodný normalizovaný pomer odpovede ( $INR_{max}$ ). Čas medzinárodného normalizovaného pomeru odpovede ( $tINR_{max}$ ) sa oneskoril o 6 hodín, v súlade s oneskorením  $t_{max}$  o približne 4 hodiny u S-warfarínu a 6 hodín u R-warfarínu. Tieto zmeny nie sú klinicky významné. Pri podávaní warfarínu spolu s dulaglutidom nie je potrebná žiadna úprava dávky warfarínu.

### Perorálne kontraceptíva

Súčasné podávanie dulaglutidu (1,5 mg) s perorálnymi kontraceptívami (norgestimát 0,18 mg/ etinylestradiol 0,025 mg) nemalo vplyv na celkovú expozíciu norelgestromínu a etinylestradiolu. U norelgestromínu bolo pozorované štatisticky významné zníženie hodnoty  $C_{max}$  na 26 % a oneskorenia  $t_{max}$  o 2 hodiny a u etinylestradiolu zníženie hodnoty  $C_{max}$  na 13 % a oneskorenia  $t_{max}$  o 0,30 hodiny. Tieto pozorovania nie sú klinicky významné. Pri podávaní perorálnych kontraceptív spolu s dulaglutidom nie je potrebná žiadna úprava dávky perorálnych kontraceptív.

### Metformín

Po súčasnom podaní niekoľkých 1,5 mg dávok dulaglutidu s metformínom v ustálenom stave (vzorec pre okamžité uvoľňovanie[IR]) sa hodnota  $AUC_t$  metformínu zvýšila na 15 % a jeho hodnota  $C_{max}$  klesla až na 12 %, pričom hodnota  $t_{max}$  sa nezmenila. Tieto zmeny sú v súlade s oneskoreným vyprázdňovaním

žalúdka pri dulaglutide a s farmakokinetickou variabilitou metformínu, a preto nie sú klinicky významné. Ak sa metformín IR podáva s dulaglutidom, nie je potrebná žiadna úprava dávky metformínu IR.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú známe žiadne alebo len obmedzené množstvo údajov o použití dulaglutidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách ukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Preto sa podávanie dulaglutidu v tehotenstve neodporúča.

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa dulaglutid vylučuje do ľudského materského mlieka. Nemožno vylúčiť riziko u novorodencov/dojčiat. Dulaglutid sa nemá používať počas dojčenia.

##### Fertilita

Účinok dulaglutidu na fertilitu ľudí nie je známy. U potkanov sa po liečbe dulaglutidom neprejavil žiaden priamy vplyv na párenie alebo fertilitu (pozri časť 5.3).

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Trulicity má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa používa v kombinácii so sulfonylureou alebo inzulínom, treba pacientom odporučiť, aby prijali preventívne opatrenia na predchádzanie hypoglykémii počas vedenia vozidiel a obsluhy strojov (pozri časť 4.4).

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Zhrnutie bezpečnostného profilu

V ukončených klinických štúdiách fázy 2 a 3 na podporu prvej registrácie bolo expozícii dulaglutidu (0,75 mg a 1,5 mg) v monoterapii alebo dulaglutidu v kombinácii s inými hladinu glukózy znižujúcimi liekmi vystavených 4 006 pacientov. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami v klinických štúdiách boli gastrointestinálne nežiaduce udalosti, vrátane nevoľnosti, vracania a hnačky. Tieto reakcie boli obvykle slabé až mierne a mali prechodný charakter. Výsledky štúdie skúmajúcej dlhodobé kardiovaskulárne výsledky so 4 949 pacientmi randomizovanými na liečbu dulaglutidom a sledovanými po dobu priemerne 5,4 roka boli v súlade s týmito zisteniami.

##### Zoznam nežiaducich účinkov v tabuľke

Tieto nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou boli identifikované na základe vyhodnotenia po celú dobu trvania klinických štúdií fázy 2, fázy 3, dlhodobej kardiovaskulárnej štúdie a postmarketingových hlásení. Nežiaduce reakcie sú uvedené v tabuľke č. 1 v terminológii MedDRA podľa tried orgánových systémov v poradí podľa klesajúcej frekvencie výskytu (veľmi časté:  $\geq 1/10$ ; časté:  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ; menej časté:  $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ; zriedkavé:  $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ; veľmi zriedkavé:  $< 1/10\ 000$  a neznáme: nedajú sa určiť z dostupných údajov). V každej skupine výskytu sa nežiaduce reakcie uvádzajú v poradí podľa klesajúcej frekvencie. Frekvencie príhod boli počítané na základe ich incidencie v registračných štúdiách fázy 2 a 3.

Tabuľka č. 1: Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov dulaglutidu

<b>Triedy orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Neznáme</b>
<b>Poruchy imunitného systému</b>			hypersenzitivita	anafylaktická reakcia <sup>#</sup>	
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	hypoglykémia* (ak sa používa v kombinácii s inzulínom, glimepiridom, metformínom <sup>†</sup> alebo metformínom s glimepiridom)	hypoglykémia* (ak sa používa ako monoterapia alebo v kombinácii s metformínom a pioglitazónom)	dehydratácia		
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	nevoľnosť, hnačka, vracanie <sup>†</sup> , bolesť brucha	znížená chuť do jedla, dyspepsia, zápcha, nadúvanie, abdominálna distenzia, refluxná choroba pažeráka, grganie		akútna pankreatitída, spomalené vyprázdňovanie žalúdka	nemechanická intestinálna obštrukcia
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>			cholelitiáza, cholecystitída		
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>				angioedém <sup>#</sup>	
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		únavu	reakcie v mieste podania <sup>§</sup>		
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>		sínusová tachykardia, atrioventrikulárna blokáda 1. stupňa (AVB)			

<sup>#</sup> Z postmarketingových hlásení

\* Zdokumentovaná, symptomatická hypoglykémia s hladinou glukózy v krvi  $\leq 3,9$  mmol/l

<sup>†</sup> Len pre 1,5 mg dávku. Pre dulaglutid 0,75 mg, frekvencia nežiaducich reakcií patrila do nižšej skupiny incidencie.

<sup>§</sup> Frekvencia pozorovaná v pediatrickej štúdii bola častá; 3,9 % (2 pacienti) v skupine s dulaglutidom 0,75 mg, 3,8 % (2 pacienti) v skupine s dulaglutidom 1,5 mg a 2 % (1 pacient) v skupine s placebom. Všetky udalosti boli mierne až stredne závažné.

## Opis vybraných nežiaducich reakcií

### *Hypoglykémia*

Ak sa 0,75 mg a 1,5 mg dulaglutidu použilo ako monoterapia alebo v kombinácii s liečbou metformínom samotným alebo s metformínom a pioglitazónom, miera výskytu zdokumentovanej symptomatickej hypoglykémie bola 5,9 % až 10,9 % a frekvencia 0,14 – 0,62 epizód/pacienta/rok a neboli hlásené žiadne epizódy závažnej hypoglykémie.

Miera výskytu zdokumentovanej symptomatickej hypoglykémie, keď sa pridalo 0,75 mg a 1,5 mg dulaglutidu k režimu pozostávajúcemu zo sulfonylurey a metformínu bola 39 % a 40,3 % a frekvencia 1,67 a 1,67 epizód/pacienta/rok. Miera výskytu závažnej hypoglykémie bola 0 % a 0,7 % a frekvencia 0,00 a 0,01 epizód/pacienta/rok pre každú dávku v uvedenom poradí. Miera výskytu zdokumentovanej symptomatickej hypoglykémie pri použití 1,5 mg dulaglutidu so samotnou sulfonylureou bola 11,3 % a frekvencia 0,90 epizód/pacienta/rok a neboli zistené žiadne závažné epizódy hypoglykémie.

Miera výskytu zdokumentovanej symptomatickej hypoglykémie pri použití 1,5 mg dulaglutidu v kombinácii s inzulínom-glargínom bola 35,3 % a frekvencia 3,38 epizód/pacienta/rok. Miera výskytu závažnej hypoglykémie bola 0,7 % a frekvencia 0,01 epizód/pacienta/rok.

Miera výskytu hypoglykémie, keď sa pridalo 0,75 mg a 1,5 mg dulaglutidu k prandiálnemu inzulínu bola 85,3 % a 80,0 % a frekvencia 35,66 a 31,06 epizód/pacienta/rok. Miera výskytu závažnej hypoglykémie bola 2,4 % a 3,4 % a frekvencia 0,05 a 0,06 epizód/pacienta/rok.

V štúdií fázy 3 až do 52. týždňa, kedy sa dulaglutid 1,5 mg, 3 mg a 4,5 mg použil v kombinácii s metformínom, bola miera výskytu zdokumentovanej symptomatickej hypoglykémie 3,1 %, 2,4 % a 3,1 % čo je v priemere 0,07, 0,05 a 0,07 epizód/pacienta/rok; bola hlásená aj 1 epizóda závažnej hypoglykémie s 1,5 mg dulaglutidu a 4,5 mg dulaglutidu.

### *Gastrointestinálne nežiaduce udalosti*

Kumulatívne hlásenie gastrointestinálnych udalostí počas až 104 týždňov s dulaglutidom 0,75 mg a 1,5 mg zahŕňalo nevoľnosť (12,9 % a 21,2 %), hnačku (10,7 % a 13,7 %) a vracanie (6,9 % a 11,5 %). Tieto udalosti boli obvykle mierne alebo stredne závažné, bolo hlásené, že dosiahli vrchol počas prvých 2 týždňov liečby, v priebehu nasledujúcich 4 týždňov ich počet rýchlo klesal a ich miera výskytu potom ostala relatívne nemenná.

V štúdií fázy 3 s dávkami 1,5 mg, 3 mg a 4,5 mg dulaglutidu, kumulatívne hlásenie gastrointestinálnych udalostí do 52. týždňa zahŕňalo nauzeu (14,2 %, 16,1 % a 17,3 %), hnačku (7,7 %, 12,0 % a 11,6 %) a zvracanie (6,4 %, 9,1 % a 10,1 %).

Vo farmakologických klinických štúdiách v trvaní najviac 6 týždňov, uskutočnených na pacientoch s diabetom 2. typu, bola väčšina gastrointestinálnych udalostí hlásená počas prvých 2-3 dní od podania počiatočnej dávky a s nasledujúcimi dávkami klesala.

### *Akútna pankreatitída*

Incidencia akútnej pankreatitídy vo fáze 2 a 3 registračných štúdií bola 0,07 % pre dulaglutid v porovnaní s 0,14 % pre placebo a 0,19 % pre komparátorov s/bez prídavnej podpornej antidiabetickej liečby. Akútna pankreatitída a pankreatitída boli hlásené aj po uvedení lieku na trh.

### *Enzýmy pankreasu*

Dulaglutid sa spája so zvýšenou hladinou pankreatických enzýmov (lipáza a/alebo pankreatická amyláza) v priemere o 11 % až 21 % oproti vstupným hodnotám (pozri časť 4.4). V prípade, že nie sú prítomné iné symptómy akútnej pankreatitídy, zvýšená hladina samotných pankreatických enzýmov nie je predikciou akútnej pankreatitídy.



### *Zvýšená srdcová frekvencia*

Dulaglutid sa spája s nízkym priemerným zvýšením srdcovej frekvencie v hodnotách 2-4 údery za minútu (bpm) a s 1,4 % výskytom sínusovej tachykardie so súčasným nárastom o  $\geq 15$  bpm oproti východiskovej hodnote.

V štúdií fázy 3 s dávkami 1,5 mg, 3 mg a 4,5 mg dulaglutidu, bol výskyt sínusovej tachykardie so súčasným zvýšením oproti východiskovej hodnote  $\geq 15$  tepov za minútu 2,6 %, 1,9 % a 2,6 %. Boli pozorované priemerné zvýšenia srdcovej frekvencie o 1 - 4 tepy za minútu (bpm).

### *AV blokáda 1. stupňa/predĺženie PR intervalu*

Dulaglutid sa spája s nízkym priemerným zvýšením PR intervalu o 2-3 msec oproti východiskovej hodnote a s 1,5 % (pri 0,75 mg) a 2,4 % (pri 1,5 mg) výskytom AV blokády 1. stupňa.

V štúdií fázy 3 s dávkami 1,5 mg, 3 mg a 4,5 mg dulaglutidu bol výskyt AV bloku 1. stupňa 1,2 %, 3,8 % a 1,7 %. Boli pozorované priemerné zvýšenia PR intervalu od základnej hodnoty o 3 - 5 ms.

### *Imunogenicita*

V registračných štúdiách bola liečba dulaglutidom spojená s 1,6 % incidenciou náhleho zvýšenia dulaglutidových protilátok, čo znamená, že štrukturálne zmeny v GLP 1 a modifikované časti IgG4 dulaglutidovej molekuly, spolu s vysokou homológiou s natívnym GLP 1 a natívnym IgG4, minimalizovali riziko imunitnej reakcie na dulaglutid. Pacienti s dulaglutidovými protilátkami mali vo všeobecnosti nízke titre, a hoci počet pacientov, u ktorých sa vytvorili dulaglutidové protilátky bol nízky, vyhodnotenie študijných dát fázy 3 neodhalilo žiadny zrejмый vplyv dulaglutidových protilátok na zmeny v HbA1c. U žiadneho z týchto pacientov so systémovou hypersenzitivitou sa nevyvinuli dulaglutidové protilátky.

### *Hypersenzitivita*

U 0,5 % pacientov užívajúcich dulaglutid boli vo fázach 2 a 3 registračných štúdií hlásené prípady systémovej hypersenzitivity (napr. urtikária, edém). Počas prítomnosti dulaglutidu na trhu boli hlásené prípady anafylaktických reakcií.

### *Reakcie v mieste podania*

Nežiaduce udalosti v mieste podania boli hlásené u 1,9 % pacientov používajúcich dulaglutid. Možné nežiaduce udalosti v mieste podania spôsobené imunitnou reakciou organizmu (napr. vyrážka, erytém) boli hlásené u 0,7 % pacientov a boli väčšinou mierne.

### *Prerušenie liečby ako následok nežiaducich účinkov*

V klinických štúdiách s dĺžkou 26 týždňov bol výskyt prerušenia liečby ako následku nežiaducich udalostí s 0,75 mg dulaglutidom 2,6 % a s 1,5 mg 6,1 % oproti prerušeniu liečby u placebo 3,7 %. V priebehu trvania celej klinickej štúdie (až 104 týždňov) bol výskyt prerušenia liečby ako následku nežiaducich účinkov s 0,75 mg dulaglutidom 5,1 % a s 1,5 mg 8,4 %. Najčastejšími nežiaducimi účinkami vedúcimi k prerušeniu liečby boli nevoľnosť (1,0 % a 1,9 %), hnačka (0,5 % a 0,6 %) a vracanie (0,4 % a 0,6 %), ktoré boli obvykle hlásené počas prvých 4-6 týždňov.

V štúdií fázy 3 s dávkami 1,5 mg, 3 mg a 4,5 mg dulaglutidu bola incidencia prerušenia liečby z dôvodu nežiaducich udalostí počas 52 týždňov 6,0 % (1,5 mg), 7,0 % (3 mg) a 8,5 % (4,5 mg). Najčastejšími nežiaducimi reakciami vedúcimi k ukončeniu liečby dulaglutidom 1,5 mg, 3 mg a 4,5 boli nauzea (1,3 %, 1,3 %, 1,5 %), hnačka (0,2 %, 1,0 %, 1,0 %) a vracanie (0,0 %, 0,8 %, 1,3 %).

### *Dulaglutid v dávkach 3 mg a 4,5 mg*

Bezpečnostný profil u pacientov liečených dulaglutidom 3 mg a 4,5 mg raz týždenne je v súlade s bezpečnostným profilom opísaným vyššie pre dávky dulaglutidu 0,75 mg a 1,5 mg raz týždenne.

### Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov vo veku od 10 rokov a starších, liečených dulaglutidom 0,75 mg a 1,5 mg raz týždenne, je porovnateľný s profilom uvedeným vyššie pre dospelých pacientov.

Profil imunogenicity u pediatrických pacientov liečených dulaglutidom je konzistentný s profilom opísaným vyššie pre dospelých pacientov. V pediatrickej štúdii sa u 2,1 % pacientov liečených placebom a 4,0 % pacientov liečených dulaglutidom vytvorili protilátky proti lieku.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: [neziaduuce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduuce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

## **4.9 Predávkovanie**

Účinky predávkovania dulaglutidom v klinických štúdiách zahŕňajú gastrointestinálne poruchy a hypoglykémii. V prípade predávkovania sa má začať s vhodnou podpornou liečbou podľa toho, aké sú klinické prejavy a príznaky pacienta.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antidiabetiká, antidiabetiká s výnimkou inzulínov; ATC kód: A10BJ05

#### Mechanizmus účinku

Dulaglutid je agonista receptora glukagónu podobného peptidu 1 (GLP-1) s dlhodobým účinkom. Jedna molekula obsahuje 2 identické disulfidovým mostíkom spojené reťazce, z ktorých každý obsahuje modifikovanú ľudskú sekvenciu GLP-1 analógu kovalentne naviazanú na fragment ťažkého reťazca (Fc) modifikovaného ľudského imunoglobulínu G4 (IgG4) prostredníctvom malého peptidového linkera. GLP-1 analógová časť dulaglutidu je približne na 90 % homologická s prirodzeným ľudským GLP-1 (7-37). Prirodzený GLP-1 má polčas rozpadu 1,5-2 minúty ako následok degradácie prostredníctvom DPP-4 a renálneho klirensu. Na rozdiel od prirodzeného GLP-1 je dulaglutid rezistentný voči degradácii prostredníctvom DPP-4 a jeho objemnosť spomaľuje absorpciu a znižuje renálny klirens. V dôsledku týchto technických vlastností vzniká rozpustná zmes s predĺženým polčasom 4,7 dňa, čo umožňuje jej subkutánne podávanie raz týždenne. Okrem toho bola molekula dulaglutidu navrhnutá tak, aby zabránila imunitnej odpovedi závislej od Fc $\gamma$  receptora a aby znižovala jeho imunogénny potenciál.

Dulaglutid vykazuje viaceré antihyperglykemické aktivity GLP-1. Pri zvýšenej koncentrácii glukózy dulaglutid zvyšuje intracelulárnu koncentráciu cyklického AMP (cAMP) v pankreatických beta bunkách, čo vedie k uvoľňovaniu inzulínu. Dulaglutid potláča sekréciu glukagónu, o ktorej je známe, že je u pacientov s diabetom 2. typu neprimerane zvýšená. Nižšie koncentrácie glukagónu vedú k zníženiu vylučovania glukózy pečeňou. Dulaglutid tiež spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka.

## Farmakodynamické účinky

Dulaglutid zlepšuje glykemickú kontrolu prostredníctvom dlhodobého účinku zníženia koncentrácie glukózy nalačno, pred jedlom a po jedle u pacientov s diabetom 2. typu, so začiatkom po prvom podaní dulaglutidu a pretrváva počas celého dávkovacieho intervalu raz týždenne.

Farmakodynamická klinická štúdia s dulaglutidom ukázala u pacientov s diabetom 2. typu obnovenie prvej fázy sekrécie inzulínu na úroveň, ktorá prekročila hladinu pozorovanú u zdravých subjektov na liečbe placebom a zlepšenie druhej fázy sekrécie inzulínu ako odpovede na intravenózný bolus glukózy. V tej istej klinickej štúdii sa ukázalo, že jediná 1,5 mg dávka dulaglutidu zvýšila maximálnu sekréciu inzulínu z  $\beta$ -buniek a v porovnaní s placebom zlepšila funkciu  $\beta$ -buniek u subjektov s diabetom 2. typu.

V súlade s farmakokinetickým profilom, dulaglutid má farmakodynamický profil vhodný na podávanie raz týždenne (pozri časť 5.2).

## Klinická účinnosť a bezpečnosť

### *Glykemická kontrola*

Bezpečnosť a účinnosť dulaglutidu boli hodnotené v desiatich randomizovaných, kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3, ktorých sa zúčastnilo 8 035 pacientov s diabetom 2. typu. Z nich 1 644 bolo vo veku  $\geq 65$  rokov, z ktorých 174 malo  $\geq 75$  rokov. Tieto klinické štúdie zahŕňali 5 650 pacientov liečených dulaglutidom, z ktorých 1 558 pacientom bola podávaná Trulicity v dávke 0,75 mg týždenne, 2 862 pacientom Trulicity 1,5 mg týždenne, 616 boli liečení Trulicity 3 mg týždenne a 614 boli liečení Trulicity 4,5 mg týždenne. Vo všetkých klinických štúdiách dulaglutid vyvolával klinicky významné zlepšenie glykemickej kontroly meranej pomocou glykovaného hemoglobínu A1c (HbA1c).

### *Monoterapia*

Dulaglutid bol hodnotený v 52-týždňovej klinickej štúdii kontrolovanej metformínom v monoterapii. Trulicity 1,5 mg a 0,75 mg bola lepšia ako metformín (1500-2000 mg/deň) v znižovaní hodnoty HbA1c oproti východiskovým hodnotám a signifikantne vyššie percento pacientov dosiahlo za 26 týždňov cieľovú hodnotu HbA1c  $< 7,0\%$  a  $\leq 6,5\%$  pri používaní Trulicity v porovnaní s metformínom.

Tabuľka 2: Výsledky 52-týždňovej štúdie s aktívne kontrolovanou monoterapiou s dvomi dávkami dulaglutidu v porovnaní s metformínom.

	Vých. hodnota HbA1c (%)	Priemerná zmena HbA1c (%)	Pacienti s cieľ. hodnotou HbA1c		Zmena FBG (mmol/l)	Zmeny tel. hmotnosti (kg)
			$<7,0\%$ (%) <sup>a</sup>	$\leq 6,5\%$ (%) <sup>b</sup>		
<b>26 týždňov</b>						
Dulaglutid 1,5 mg raz týždenne (n=269)	7,63	-0,78 <sup>††</sup>	61,5 <sup>#</sup>	46,0 <sup>##</sup>	-1,61	-2,29
Dulaglutid 0,75 mg raz týždenne (n=270)	7,58	-0,71 <sup>††</sup>	62,6 <sup>#</sup>	40,0 <sup>#</sup>	-1,46	-1,36 <sup>#</sup>
Metformín 1500-2000 mg/deň (n=268)	7,60	-0,56	53,6	29,8	-1,34	-2,22

	Vých. hodnota HbA1c (%)	Priemerná zmena HbA1c (%)	Pacienti s cieľ. hodnotou HbA1c		Zmena FBG (mmol/l)	Zmeny tel. hmotnosti (kg)
			<7,0% (%) <sup>a</sup>	≤6,5% (%) <sup>b</sup>		
<b>52 týždňov</b>						
Dulaglutid 1,5 mg raz týždenne (n=269)	7,63	-0,70 <sup>††</sup>	60,0 <sup>#</sup>	42,3 <sup>##</sup>	-1,56 <sup>#</sup>	-1,93
Dulaglutid 0,75 mg raz týždenne (n=270)	7,58	-0,55 <sup>†</sup>	53,2	34,7	-1,00	-1,09 <sup>#</sup>
Metformín 1500-2000 mg/deň (n=268)	7,60	-0,51	48,3	28,3	-1,15	-2,20

† multiplicitne upravená 1-stranná p-hodnota < 0,025 pre nonferioritu †† multiplicitne upravená 1-stranná p-hodnota < 0,025 pre superioritu dulaglutidu nad metformínom, vyhodnotené iba pre HbA1c

# p < 0,05; ## p < 0,001 liečebná skupina s dulaglutidom v porovnaní s metformínom

<sup>a</sup> hodnota HbA1c 7,0 % (DCCT) zodpovedá 53,0 mmol/mol (IFCC) (priemerná hladina glukózy v krvi: 8,6 mmol/l)

<sup>b</sup> hodnota HbA1c 6,5 % (DCCT) zodpovedá 47,5 mmol/mol (IFCC) (priemerná hladina glukózy v krvi: 7,8 mmol/l)

FBG = glukóza v krvi nalačno (fasting blood glucose)

Miera výskytu zdokumentovanej symptomatickej hypoglykémie pri liečbe s 1,5 mg a 0,75 mg dulaglutidu bola 0,62 a 0,15 a 0,09 epizód/pacienta/rok. Neboli zaznamenané žiadne prípady závažnej hypoglykémie.

#### Kombinovaná terapia s metformínom

Bezpečnosť a účinnosť dulaglutidu boli hodnotené v klinickej štúdií kontrolovanej placebom a aktívnou látkou (sitagliptinom 100 mg denne) v trvaní 104 týždňov, všetko v kombinácii s metformínom. Liečba s 1,5 mg a 0,75 mg Trulicity mala za následok výraznejšie zníženie hodnoty HbA1c v porovnaní so sitagliptinom po 52 týždňoch, čo bolo sprevádzané podstatne vyšším percentom pacientov dosahujúcich cieľové hodnoty HbA1c < 7,0 % a ≤ 6,5 %. Tieto účinky pretrvávali až do konca klinickej štúdie (104 týždňov).

Tabuľka 3: Výsledky 104-týždňovej štúdie s placebom a aktívne kontrolovanou monoterapiou s dvomi dávkami dulaglutidu v porovnaní so sitagliptinom.

	Vých. hodnota HbA1c (%)	Priemerná zmena HbA1c (%)	Pacienti s cieľ. hodnotou HbA1c		Zmena FBG (mmol/l)	Zmeny tel. hmotnosti (kg)
			<7,0 % (%) <sup>a</sup>	≤6,5 % (%) <sup>b</sup>		
<b>26 týždňov</b>						
Dulaglutid 1,5 mg raz týždenne (n=304)	8,12	-1,22 <sup>††.##</sup>	60,9 <sup>**.##</sup>	46,7 <sup>**.##</sup>	-2,38 <sup>**.##</sup>	-3,18 <sup>**.##</sup>
Dulaglutid 0,75 mg raz týždenne (n=302)	8,19	-1,01 <sup>††.##</sup>	55,2 <sup>**.##</sup>	31,0 <sup>**.##</sup>	-1,97 <sup>**.##</sup>	-2,63 <sup>**.##</sup>
Placebo (n= 177)	8,10	0,03	21,0	12,5	-0,49	-1,47

	Vých. hodnota HbA1c (%)	Priemerná zmena HbA1c (%)	Pacienti s cieľ. hodnotou HbA1c		Zmena FBG (mmol/l)	Zmeny tel. hmotnosti (kg)
			<7,0 % (%) <sup>a</sup>	≤6,5 % (%) <sup>b</sup>		
Sitagliptín 100 mg raz denne (n=315)	8,09	-0,61	37,8	21,8	-0,97	-1,46
<b>52 týždňov</b>						
Dulaglutid 1,5 mg raz týždenne (n=304)	8,12	-1,10 <sup>††</sup>	57,6 <sup>##</sup>	41,7 <sup>##</sup>	-2,38 <sup>##</sup>	-3,03 <sup>##</sup>
Dulaglutid 0,75 mg raz týždenne (n=302)	8,19	-0,87 <sup>††</sup>	48,8 <sup>##</sup>	29,0 <sup>##</sup>	-1,63 <sup>##</sup>	-2,60 <sup>##</sup>
Sitagliptín 100 mg raz denne (n=315)	8,09	-0,39	33,0	19,2	-0,90	-1,53
<b>104 týždňov</b>						
Dulaglutid 1,5 mg raz týždenne (n=304)	8,12	-0,99 <sup>††</sup>	54,3 <sup>##</sup>	39,1 <sup>##</sup>	-1,99 <sup>##</sup>	-2,88 <sup>##</sup>
Dulaglutid 0,75 mg raz týždenne (n=302)	8,19	-0,71 <sup>††</sup>	44,8 <sup>##</sup>	24,2 <sup>##</sup>	-1,39 <sup>##</sup>	-2,39
Sitagliptín 100 mg raz denne (n=315)	8,09	-0,32	31,1	14,1	-0,47	-1,75

<sup>††</sup> multiplicitne upravená 1-stranná p-hodnota < 0,025 pre superioritu dulaglutidu v porovnaní so sitagliptínom, vyhodnotené iba pre HbA1c po 52 a 104 týždňoch

<sup>##</sup> multiplicitne upravená 1-stranná p-hodnota < 0,001 pre superioritu dulaglutidu v porovnaní s placebom, vyhodnotené iba pre HbA1c

<sup>\*\*</sup> p < 0,001 liečebná skupina s dulaglutidom v porovnaní s placebom

<sup>##</sup> p < 0,001 liečebná skupina s dulaglutidom v porovnaní so sitagliptínom

<sup>a</sup> hodnota HbA1c 7,0 % (DCCT) zodpovedá 53,0 mmol/mol (IFCC) (priemerná hladina glukózy v krvi: 8,6 mmol/l)

<sup>b</sup> hodnota HbA1c 6,5 % (DCCT) zodpovedá 47,5 mmol/mol (IFCC) (priemerná hladina glukózy v krvi: 7,8 mmol/l)

Miera výskytu zdokumentovanej symptomatickej hypoglykémie pri liečbe s dulaglutidom 1,5 mg a 0,75 mg a sitagliptínom bola 0,19 a 0,18 a 0,17 epizód/pacienta/rok. Počas liečby s dulaglutidom neboli pozorované žiadne prípady závažnej hypoglykémie.

Bezpečnosť a účinnosť dulaglutidu boli tiež hodnotené v klinickej štúdii kontrolovanej aktívnou látkou (1,8 mg liraglutidu denne) v trvaní 26 týždňov, oba lieky v kombinácii s metformínom. Liečba s Trulicity 1,5 mg mala v porovnaní s liraglutidom za následok podobné zníženie hodnoty HbA1c a pacienti dosiahli cieľové hodnoty HbA1c < 7,0 % a ≤ 6,5 % v porovnaní s liraglutidom.

Tabuľka 4: Výsledky 26-týždňovej aktívne kontrolovanej štúdie s jednou dávkou dulaglutidu v porovnaní s liraglutidom

	Vých. hodnota HbA1c (%)	Priemerná zmena HbA1c (%)	Pacienti s cieľ. hodnotou HbA1c		Zmena FBG (mmol/l)	Zmeny tel. hmotnosti (kg)
			<7,0 % (%) <sup>a</sup>	≤6,5 % (%) <sup>b</sup>		
<b>26 týždňov</b>						
Dulaglutid 1,5 mg raz týždenne (n=299)	8,06	-1,42 <sup>‡</sup>	68,3	54,6	-1,93	-2,90 <sup>#</sup>
Liraglutid <sup>+</sup> 1,8 mg denne (n=300)	8,05	-1,36	67,9	50,9	-1,90	-3,61

<sup>‡</sup> 1-stranná p-hodnota p < 0,001 pre noninferioritu dulaglutidu v porovnaní s liraglutidom, vyhodnotené iba pre HbA1c.

<sup>#</sup> p < 0,05 liečebná skupina s dulaglutidom v porovnaní s liraglutidom.

<sup>+</sup> Pacienti randomizovaní na liraglutid začali s dávkou 0,6 mg denne. Po 1. týždni boli pacienti pretitrovaní na 1,2 mg denne, a potom po 2. týždni na 1,8 mg denne.

<sup>a</sup> hodnota HbA1c 7,0 % (DCCT) zodpovedá 53,0 mmol/mol (IFCC) (priemerná hladina glukózy v krvi: 8,6 mmol/l)

<sup>b</sup> hodnota HbA1c 6,5 % (DCCT) zodpovedá 47,5 mmol/mol (IFCC) (priemerná hladina glukózy v krvi: 7,8 mmol/l)

Miera výskytu zdokumentovanej symptomatickej hypoglykémie s dulaglutidom 1,5 mg bola 0,12 epizód/pacienta/rok a pri liraglutide to bolo 0,29 epizód/pacienta/rok. Neboli pozorované žiadne prípady závažnej hypoglykémie.

#### Kombinovaná terapia s metformínom a sulfonylureou

V klinickej štúdií kontrolovanej aktívnou látkou v trvaní 78 týždňov bol dulaglutid porovnávaný s inzulínom-glargínom, oba spolu s metformínom a sulfonylureou. Po 52 týždňoch 1,5 mg Trulicity vykazovala výraznejšie zníženie hodnoty HbA1c oproti inzulínu-glargínu, ktorý pretvával počas 78 týždňov; zatiaľ čo s 0,75 mg Trulicity zníženie HbA1c nebolo horšie oproti inzulínu-glargínu. S 1,5 mg Trulicity dosiahlo podstatne vyššie percento pacientov cieľové hodnoty HbA1c < 7,0 % alebo ≤ 6,5 % v 52. a 78. týždni v porovnaní s inzulínom-glargínom.

Tabuľka 5: Výsledky 78-týždňovej aktívne kontrolovanej štúdie s dvomi dávkami dulaglutidu v porovnaní s inzulínom-glargínom

	Vých. hodnota HbA1c (%)	Priemerná zmena HbA1c (%)	Pacienti s cieľ. hodnotou HbA1c		Zmena FBG (mmol/l)	Zmeny tel. hmotnosti (kg)
			<7,0 % (%) <sup>a</sup>	≤6,5 % (%) <sup>b</sup>		
<b>52 týždňov</b>						
Dulaglutid 1,5 mg raz týždenne (n=273)	8,18	-1,08 <sup>††</sup>	53,2 <sup>##</sup>	27,0 <sup>##</sup>	-1,50	-1,87 <sup>##</sup>
Dulaglutid 0,75 mg raz týždenne (n=272)	8,13	-0,76 <sup>†</sup>	37,1	22,5 <sup>#</sup>	-0,87 <sup>##</sup>	-1,33 <sup>##</sup>
Inzulín-glargín <sup>+</sup> raz denne (n=262)	8,10	-0,63	30,9	13,5	-1,76	1,44

	Vých. hodnota HbA1c (%)	Priemerná zmena HbA1c (%)	Pacienti s cieľ. hodnotou HbA1c		Zmena FBG (mmol/l)	Zmeny tel. hmotnosti (kg)
			<7,0 % (%) <sup>a</sup>	≤6,5 % (%) <sup>b</sup>		
<b>78 týždňov</b>						
Dulaglutid 1,5 mg raz týždenne (n=273)	8,18	-0,90 <sup>††</sup>	49,0 <sup>##</sup>	28,1 <sup>##</sup>	-1,10 <sup>#</sup>	-1,96 <sup>##</sup>
Dulaglutid 0,75 mg raz týždenne (n=272)	8,13	-0,62 <sup>†</sup>	34,1	22,1	-0,58 <sup>##</sup>	-1,54 <sup>##</sup>
Inzulín-glargín <sup>+</sup> raz denne (n=262)	8,10	-0,59	30,5	16,6	-1,58	1,28

† multiplicitne upravená 1-stranná p-hodnota < 0,025 pre nonferioritu; †† multiplicitne upravená 1-stranná p-hodnota < 0,025 pre superioritu dulaglutidu nad inzulínom-glargínom, vyhodnotené iba pre HbA1c

# p < 0,05, ## p < 0,001 liečebná skupina s dulaglutidom v porovnaní s inzulínom-glargínom

+ Dávky inzulínu-glargínu boli upravené s použitím algoritmu s cieľovou hodnotou plazmovej glukózy nalačno < 5,6 mmol/l

<sup>a</sup> hodnota HbA1c 7,0 % (DCCT) zodpovedá 53,0 mmol/mol (IFCC) (priemerná hladina glukózy v krvi: 8,6 mmol/l)

<sup>b</sup> hodnota HbA1c 6,5 % (DCCT) zodpovedá 47,5 mmol/mol (IFCC) (priemerná hladina glukózy v krvi: 7,8 mmol/l)

Miera výskytu zdokumentovanej symptomatickej hypoglykémie počas používania dulaglutidu 1,5 mg a 0,75 mg a inzulínu-glargínu bola 1,67; 1,67 a 3,02 epizód/pacienta/rok, v uvedenom poradí. Boli zaznamenané dva prípady závažnej hypoglykémie pri dulaglutide 1,5 mg a dva prípady závažnej hypoglykémie pri inzulíne-glargíne.

#### Kombinovaná terapia so sulfonylureou

Bezpečnosť a účinnosť dulaglutidu po pridaní k sulfonyluree boli hodnotené v placebom kontrolovanej 24-týždňovej klinickej štúdií. Liečba s Trulicity 1,5 mg v kombinácii s glimepiridom viedla k štatisticky významnej redukcii HbA1c v porovnaní s placebom a glimepiridom počas 24 týždňov. Po 24 týždňoch dosiahlo cieľové hodnoty < 7,0 % a ≤ 6,5 % HbA1c signifikantne vyššie percento pacientov liečených s Trulicity 1,5 mg v porovnaní s placebom.

Tabuľka 6: Výsledky 24-týždňovej placebom kontrolovanej štúdie s dulaglutidom ako prídavnej liečby ku glimepiridu.

	Vých. hodnota HbA1c (%)	Priemerná zmena HbA1c (%)	Pacienti s cieľ. hodnotou HbA1c		Zmena FBG (mmol/l)	Zmeny tel. hmotnosti (kg)
			<7,0% (%) <sup>a</sup>	≤6,5% (%) <sup>b</sup>		
<b>24 týždňov</b>						
Dulaglutid 1,5 mg raz týždenne (n=239)	8,39	-1,38 <sup>††</sup>	55,3 <sup>††</sup>	40,0 <sup>**</sup>	-1,70 <sup>††</sup>	-0,91
Placebo (n=60)	8,39	-0,11	18,9	9,4	0,16	-0,24

†† p < 0,001 pre superioritu dulaglutidu v porovnaní s placebom, s celkovou kontrolovanou chybou typu I

\*\* p < 0,001 pre dulaglutidové liečebné rameno v porovnaní s placebom

- <sup>a</sup> hodnota HbA1c 7,0 % (DCCT) zodpovedá 53,0 mmol/mol (IFCC) (priemerná hladina glukózy v krvi: 8,6 mmol/l)
- <sup>b</sup> hodnota HbA1c 6,5 % (DCCT) zodpovedá 47,5 mmol/mol (IFCC) (priemerná hladina glukózy v krvi: 7,8 mmol/l)

Miera výskytu zdokumentovanej symptomatickej hypoglykémie počas používania dulaglutidu 1,5 mg a placebo bola 0,90 a 0,04 prípadov/pacienta/rok v danom poradí. Neboli pozorované žiadne prípady závažnej hypoglykémie pre dulaglutid ani placebo.

#### *Kombinovaná liečba inhibítorom SGLT2 s metformínom alebo bez metformínu*

Bezpečnosť a účinnosť dulaglutidu po pridaní k liečbe inhibítorom sodík-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i) (96 % s metformínom a 4 % bez metformínu) sa hodnotili v placebom kontrolovanej štúdií v trvaní 24 týždňov. Liečba s Trulicity 0,75 mg alebo Trulicity 1,5 mg v kombinácii s liečbou SGLT2i po 24 týždňoch preukázala štatisticky významné zníženie hodnôt HbA1c v porovnaní s placebom a SGLT2i. Pri užívaní Trulicity 0,75 mg aj 1,5 mg dosiahlo v 24. týždni podstatne vyššie percento pacientov cieľovú hodnotu HbA1c < 7,0 % a ≤ 6,5 % v porovnaní s placebom.

Tabuľka č. 7: Výsledky 24-týždňovej placebom kontrolovanej štúdie s dulaglutidom ako doplnkom k liečbe s SGLT2i

	<b>Vstupná hodnota HbA1c (%)</b>	<b>Priemerná zmena HbA1c (%)</b>	<b>Pacienti s cieľovým HbA1c</b>		<b>Zmena FBG (mmol/l)</b>	<b>Zmena telesnej hmotnosti (kg)</b>
			<b>&lt;7,0%<sup>^</sup> (%)<sup>a</sup></b>	<b>≤6,5% (%)<sup>b</sup></b>		
<b>24 týždňov</b>						
Dulaglutid 0,75 mg raz týždenne (n=141)	8,05	-1,19 <sup>‡‡</sup>	58,8	38,9 <sup>**</sup>	-1,44	-2,6
Dulaglutid 1,5 mg raz týždenne (n=142)	8,04	-1,33 <sup>‡‡</sup>	67,4 <sup>‡‡</sup>	50,8 <sup>**</sup>	-1,77	-3,1
Placebo (n=140)	8,05	-0,51	31,2	14,6	-0,29	-2,3

<sup>‡‡</sup> p < 0,001 pre superioritu dulaglutidu oproti placebo, s celkovou kontrolovanou chybou typu I

<sup>\*\*</sup> p < 0,001 pre skupinu liečenú dulaglutidom v porovnaní s placebom

<sup>^</sup> pacienti, ktorí odstúpili z randomizovanej liečby pred 24. týždňom sa považovali za nespĺňajúcich cieľ

<sup>a</sup> hodnota HbA1c 7,0 % (DCCT) zodpovedá 53,0 mmol/mol (IFCC) (priemerná hladina glukózy v krvi: 8,6 mmol/l)

<sup>b</sup> hodnota HbA1c 6,5 % (DCCT) zodpovedá 47,5 mmol/mol (IFCC) (priemerná hladina glukózy v krvi: 7,8 mmol/l)

Miera výskytu zdokumentovanej symptomatickej hypoglykémie pri užívaní dulaglutidu 0,75 mg, dulaglutidu 1,5 mg a placebo bola 0,15; 0,16 a 0,12 epizód/pacienta/rok v uvedenom poradí. Jeden pacient nahlásil závažnú hypoglykémiu pri užívaní dulaglutidu 0,75 mg v kombinácii s liečbou SGLT2i a žiadny pri užívaní dulaglutidu 1,5 mg alebo placebo.

#### *Kombinovaná terapia s metformínom a pioglitazónom*

V klinickej štúdií kontrolovanej placebom a aktívnou látkou (exenatidom dvakrát denne), oba v kombinácii s metformínom a pioglitazónom, 1,5 mg a 0,75 mg Trulicity vykazovala významné zníženie hodnoty HbA1c v porovnaní s placebom a exenatidom. Bolo to sprevádzané podstatne vyšším percentom pacientov, ktorí dosiahli cieľovú hodnotu HbA1c < 7,0 % alebo ≤ 6,5 %.



Tabuľka 8: Výsledky 52-týždňovej aktívne kontrolovanej štúdie s dvomi dávkami dulaglutidu v porovnaní s exenatidom

	Vých. hodnota HbA1c (%)	Priemerná zmena HbA1c (%)	Pacienti s cieľ. hodnotou HbA1c		Zmena FBG (mmol/l)	Zmeny tel. hmotnosti (kg)
			<7,0 % (%) <sup>a</sup>	≤6,5 % (%) <sup>b</sup>		
<b>26 týždňov</b>						
Dulaglutid 1,5 mg raz týždenne (n=279)	8,10	-1,51 <sup>††, †††</sup>	78,2 <sup>** , ##</sup>	62,7 <sup>** , ##</sup>	-2,36 <sup>** , ##</sup>	-1,30 <sup>**</sup>
Dulaglutid 0,75 mg raz týždenne (n=280)	8,05	-1,30 <sup>††, †††</sup>	65,8 <sup>** , ##</sup>	53,2 <sup>** , ##</sup>	-1,90 <sup>** , ##</sup>	0,20 <sup>*/##</sup>
Placebo (n=141)	8,06	-0,46	42,9	24,4	-0,26	1,24
Exenatid <sup>+</sup> 10 mcg 2x denne (n=276)	8,07	-0,99	52,3	38,0	-1,35	-1,07
<b>52 týždňov</b>						
Dulaglutid 1,5 mg raz týždenne (n=279)	8,10	-1,36 <sup>††</sup>	70,8 <sup>##</sup>	57,2 <sup>##</sup>	-2,04 <sup>##</sup>	-1,10
Dulaglutid 0,75 mg raz týždenne (n=280)	8,05	-1,07 <sup>††</sup>	59,1 <sup>#</sup>	48,3 <sup>##</sup>	-1,58 <sup>#</sup>	0,44 <sup>#</sup>
Exenatid <sup>+</sup> 10 mcg 2x denne (n=276)	8,07	-0,80	49,2	34,6	-1,03	-0,80

†† multiplicitne upravená 1-stranná p-hodnota < 0,025 pre superioritu dulaglutidu nad exenatidom, vyhodnotené iba pre HbA1c

††† multiplicitne upravená 1-stranná p-hodnota < 0,001 pre superioritu dulaglutidu v porovnaní s placebom, vyhodnotené iba pre HbA1c

\* p < 0,05, \*\* p < 0,001 liečebná skupina s dulaglutidom v porovnaní s placebom

# p < 0,05, ## p < 0,001 liečebná skupina s dulaglutidom v porovnaní s exenatidom

+ Dávka exenatidu bola počas prvých 4 týždňov 5 mcg dvakrát denne a potom 10 mcg dvakrát denne.

<sup>a</sup> hodnota HbA1c 7,0 % (DCCT) zodpovedá 53,0 mmol/mol (IFCC) (priemerná hladina glukózy v krvi: 8,6 mmol/l)

<sup>b</sup> hodnota HbA1c 6,5 % (DCCT) zodpovedá 47,5 mmol/mol (IFCC) (priemerná hladina glukózy v krvi: 7,8 mmol/l)

Miera výskytu zdokumentovanej symptomatickej hypoglykémie počas používania 1,5 mg a 0,75 mg dulaglutidu bola 0,19 a 0,14 a 0,75 epizód/pacienta/rok. Pri dulaglutide neboli pozorované žiadne prípady závažnej hypoglykémie a pri exenatide dvakrát denne boli zaznamenané dva prípady závažnej hypoglykémie.

#### *Kombinovaná terapia s titrovaným bazálnym inzulínom, s alebo bez metformínu*

V 28-týždňovej placebo kontrolovanej štúdií sa porovnávala Trulicity 1,5 mg s placebom ako prídavnou liečbou k titrovanému bazálnemu inzulínu-glargínu (88 % s a 12 % bez metformínu), aby sa vyhodnotil účinok na glykemickú kontrolu a bezpečnosť. Na optimalizáciu dávky inzulínu-glargínu, sa obe skupiny titrovali na cieľovú hladinu sérovej glukózy nalačno <5,6 mmol/l. Stredná východisková hodnota inzulínu-glargínu bola 37 jednotiek/deň u pacientov užívajúcich placebo a 41 jednotiek/deň u pacientov užívajúcich Trulicity 1,5 mg. Počiatočné hodnoty inzulínu-glargínu u pacientov s HbA1c < 8,0 % boli

zredukované o 20 %. Na konci 28-týždňovej liečebnej periódy bola dávka 65 jednotiek/deň pre pacientov užívajúcich placebo a 51 jednotiek/deň pre pacientov s Trulicity 1,5 mg. Po 28 týždňoch viedla liečba s Trulicity 1.5 mg raz týždenne ku štatisticky významnej redukcii HbA1c v porovnaní s placebom a významne vyššie percento pacientov dosiahlo cieľové hodnoty HbA1c < 7,0 % a ≤ 6,5 % (Tabuľka 9).

Tabuľka 9: Výsledky 28-týždňovej štúdie porovnania dulaglutidu a placeba ako prídavnej liečby k titrovanému inzulínu-glargínu.

	Vých. hodnota HbA1c (%)	Priemerná zmena HbA1c (%)	Pacienti s cieľ. hodnotou HbA1c		Zmena FBG (mmol/l)	Zmeny tel. hmotnosti (%)
			<7,0 % (%) <sup>a</sup>	≤6,5 % (%) <sup>b</sup>		
<b>28 týždňov</b>						
Dulaglutid 1,5 mg raz týždenne a inzulín-glargín (n=150)	8,41	-1,44 <sup>‡‡</sup>	66,7 <sup>‡‡</sup>	50,0 <sup>**</sup>	-2,48 <sup>‡‡</sup>	-1,91 <sup>‡‡</sup>
Placebo raz týždenne a inzulín-glargín (n=150)	8,32	-0,67	33,3	16,7	-1,55	0,50

<sup>‡‡</sup> p < 0,001 pre superioritu dulaglutidu v porovnaní s placebom, s celkovou kontrolovanou chybou typu I

<sup>\*\*</sup> p < 0,001 dulaglutidové rameno v porovnaní s placebom

<sup>a</sup> hodnota HbA1c 7,0 % (DCCT) zodpovedá 53,0 mmol/mol (IFCC) (priemerná hladina glukózy v krvi: 8,6 mmol/l)

<sup>b</sup> hodnota HbA1c 6,5 % (DCCT) zodpovedá 47,5 mmol/mol (IFCC) (priemerná hladina glukózy v krvi: 7,8 mmol/l)

Miera výskytu zdokumentovanej symptomatickej hypoglykémie počas používania dulaglutidu 1,5 mg a inzulínu-glargínu bola 3,38 epizód/pacienta/rok v porovnaní s placebom a inzulínom-glargínom 4,38 epizód/pacienta/rok. Jeden pacient hlásil závažnú hypoglykémii pri liečbe s dulaglutidom 1,5 mg a žiadny pri placebe.

#### *Kombinovaná terapia s prandiálnym inzulínom a s metformínom alebo bez metformínu*

V tejto klinickej štúdií pacienti, ktorí pred zaradením do štúdie používali 1 alebo 2 injekcie inzulínu denne, ukončili svoj inzulínový režim pred klinickým skúšaním a boli randomizovaní na dulaglutid raz týždenne alebo inzulín-glargín raz denne, oba v kombinácii s prandiálnym inzulínom-lisprom trikrát denne, s metformínom alebo bez metformínu. V 26. týždni bola 1,5 mg a 0,75 mg Trulicity lepšia ako inzulín-glargín v znižovaní hladiny HbA1c a tento účinok pretrval až do 52. týždňa. Vyššie percento pacientov tiež dosiahlo cieľové hodnoty HbA1c < 7,0 % alebo ≤ 6,5 % v 26. týždni a hodnoty < 7,0 % v 52. týždni oproti tým, čo používali inzulín-glargín.

Tabuľka 10: Výsledky 52-týždňovej aktívne kontrolovanej štúdie s dvomi dávkami dulaglutidu v porovnaní s inzulínom-glargínom

	Vých. hodnota HbA1c (%)	Priemerná zmena HbA1c (%)	Pacienti s cieľ. hodnotou HbA1c		Zmena FBG (mmol/l)	Zmeny tel. hmotnosti (%)
			<7,0 % (%) <sup>a</sup>	≤6,5 % (%) <sup>b</sup>		
<b>26 týždňov</b>						
Dulaglutid 1,5 mg raz týždenne (n=295)	8,46	-1,64 <sup>††</sup>	67,6 <sup>#</sup>	48,0 <sup>#</sup>	-0,27 <sup>###</sup>	-0,87 <sup>###</sup>
Dulaglutid 0,75 mg raz týždenne (n=293)	8,40	-1,59 <sup>††</sup>	69,0 <sup>#</sup>	43,0	0,22 <sup>###</sup>	0,18 <sup>###</sup>
Inzulín-glargín <sup>+</sup> raz denne (n=296)	8,53	-1,41	56,8	37,5	-1,58	2,33
<b>52 týždňov</b>						
Dulaglutid 1,5 mg raz týždenne (n=295)	8,46	-1,48 <sup>††</sup>	58,5 <sup>#</sup>	36,7	0,08 <sup>###</sup>	-0,35 <sup>###</sup>
Dulaglutid 0,75 mg raz týždenne (n=293)	8,40	-1,42 <sup>††</sup>	56,3	34,7	0,41 <sup>###</sup>	0,86 <sup>###</sup>
Inzulín-glargín <sup>+</sup> raz denne (n=296)	8,53	-1,23	49,3	30,4	-1,01	2,89

†† multiplícitne upravená 1-stranná p-hodnota < 0,025 pre superioritu dulaglutidu v porovnaní s inzulínom-glargínom, vyhodnotené iba pre HbA1c

# p < 0,05; ### p < 0,001 liečebná skupina s dulaglutidom v porovnaní s inzulínom glargínom

+ Dávky inzulínu-glargínu boli upravené s použitím algoritmu s cieľovou hodnotou plazmovej glukózy nalačno < 5,6 mmol/l

<sup>a</sup> hodnota HbA1c 7,0 % (DCCT) zodpovedá 53,0 mmol/mol (IFCC) (priemerná hladina glukózy v krvi: 8,6 mmol/l)

<sup>b</sup> hodnota HbA1c 6,5 % (DCCT) zodpovedá 47,5 mmol/mol (IFCC) (priemerná hladina glukózy v krvi: 7,8 mmol/l)

Miera výskytu zdokumentovanej symptomatickej hypoglykémie počas používania 1,5 mg a 0,75 mg dulaglutidu a inzulínu-glargínu bola 31,06; 35,66 a 40,95 epizód/pacienta/rok, v uvedenom poradí. Závažná hypoglykémia bola hlásená u desiatich pacientov používajúcich 1,5 mg dulaglutidu, u siedmich pacientov používajúcich 0,75 mg dulaglutidu a u pätnástich pacientov používajúcich inzulín-glargín.

#### Glukóza v krvi nalačno

Liečba dulaglutidom mala za následok významné zníženie hladiny glukózy v krvi nalačno oproti východiskovej hodnote. Najvyšší účinok na hladiny glukózy v krvi nalačno sa vyskytol do 2 týždňov. Zlepšenie hladiny glukózy v krvi nalačno pretrvalo počas najdlhšej klinickej štúdie v trvaní 104 týždňov.

#### Postprandiálna glukóza

Liečba dulaglutidom mala za následok významné zníženie strednej hladiny postprandiálnej glukózy oproti východiskovým hodnotám (zmeny od východiskových hodnôt po primárny časový bod -1,95 mmol/l až -4,23 mmol/l).

### *Funkcia beta-buniek*

Klinické štúdie s dulaglutidom ukázali zlepšenie funkcie beta-buniek pri meraní prostredníctvom vyhodnotenia modelu homeostázy (HOMA2-%B). Trvanie účinku na funkciu beta-buniek pretrvalo počas najdlhšej klinickej štúdie v trvaní 104 týždňov.

### *Telesná hmotnosť*

Trulicity 1,5 mg sa spájala s udržaním poklesu hmotnosti počas trvania klinických štúdií (od východiskovej hodnoty po finálny časový bod -0,35 kg až -2,90 kg). Zmeny telesnej hmotnosti pri Trulicity 0,75 mg boli v rozmedzí od 0,86 kg do -2,63 kg. Pokles telesnej hmotnosti bol pozorovaný u pacientov, ktorým bol podávaný dulaglutid bez ohľadu na nevoľnosť, hoci pokles mal vyššie numerické hodnoty v skupine s nevoľnosťou.

### *Pacientom hlásené výsledky*

Dulaglutid významne zlepšoval celkovú spokojnosť s liečbou v porovnaní s exenatidom podávaným dvakrát denne. Okrem toho bola zaznamenaná významne nižšia pozorovaná frekvencia hyperglykémie a hypoglykémie v porovnaní s exenatidom podávaným dvakrát denne.

### *Krvný tlak*

Účinok dulaglutidu na krvný tlak vyhodnotený podľa ambulatného monitorovania krvného tlaku (ABPM) bol hodnotený v klinickej štúdii, ktorej sa zúčastnilo 755 pacientov s diabetom 2. typu. Pri liečbe dulaglutidom došlo po 16. týždňoch k zníženiu systolického krvného tlaku (SBP) (-2,8 mm Hg rozdiel v porovnaní s placebom). V hodnotách diastolického krvného tlaku (DBP) sa nevyskytli žiadne rozdiely. V poslednom časovom bode klinickej štúdie, po 26 týždňoch, sa u SBP a DBP ukázali rovnaké výsledky.

### Kardiovaskulárne hodnotenie

#### *Metaanalýza štúdií fázy 2 a 3*

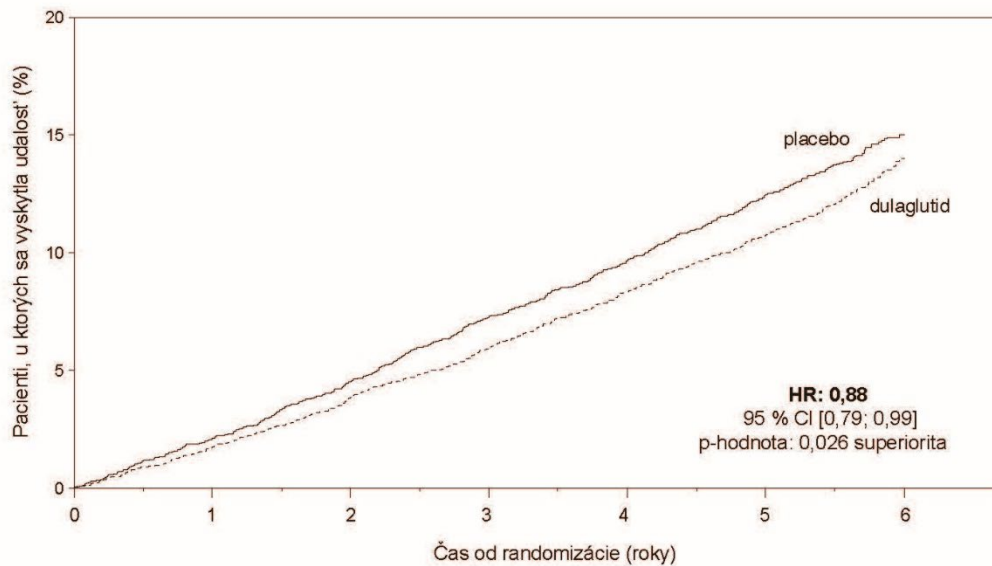
V rámci metaanalýzy registračných štúdií fázy 2 a 3 sa celkovo u 51 pacientov (dulaglutid: 26 [N = 3 885]; všetky komparátory: 25 [N = 2 125]) vyskytla aspoň jedna kardiovaskulárna (CV) udalosť (úmrtie v dôsledku CV príčin, nefatálny IM, nefatálna mozgová porážka alebo hospitalizácia kvôli nestabilnej angíne pectoris). Výsledky ukazujú, že sa pri liečbe dulaglutidom v porovnaní s kontrolnou liečbou nevyskytlo zvýšené CV riziko (HR: 0,57; CI: [0,30; 1,10]).

#### *Štúdia hodnotiaca kardiovaskulárne príhody*

Dlhodobá kardiovaskulárna štúdia s Trulicity bola placebom kontrolovaná, dvojito zaslepená. Pacienti s diabetom 2. typu boli randomizovaní buď na liečbu Trulicity v dávke 1,5 mg (4 949) alebo podávanie placebo (4 952), pričom obe skupiny dostávali aj štandardnú liečbu diabetu 2. typu (dávka vo výške 0,75 mg sa v tejto štúdii nepodávala). Medián času následného sledovania bol 5,4 roka.

Priemerný vek bol 66,2 roka, priemerný BMI bol 32,3 kg/m<sup>2</sup> a 46,3 % pacientov boli ženy. 3 114 (31,5 %) pacientov malo preukázané kardiovaskulárne ochorenie. Priemerná východisková hladina HbA1c predstavovala 7,2 %. Rameno liečené Trulicity zahŕňalo pacientov vo veku  $\geq$  65 rokov (n = 2619) a  $\geq$  75 rokov (n = 484) a pacientov s miernym (n = 2435), stredne ťažkým (n = 1031) alebo ťažkým (n = 50) poškodením funkcie obličiek.

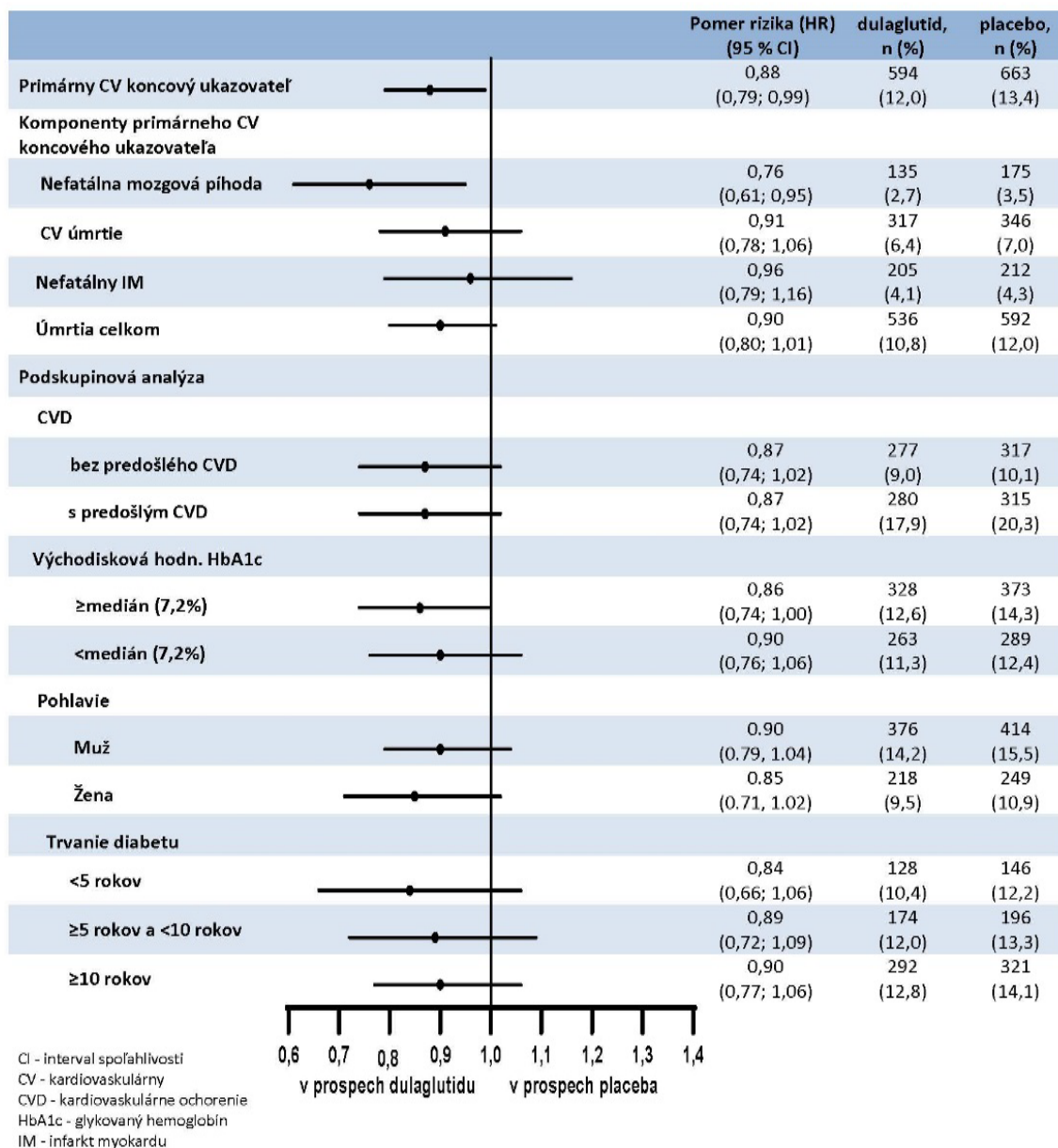
Primárnym cieľovým ukazovateľom bol čas od randomizácie do objavenia akejkoľvek závažnej nepriaznivej kardiovaskulárnej udalosti (Major Adverse Cardiovascular Event, MACE) – kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu alebo nefatálnej mozgovej príhody. V porovnaní s placebom Trulicity dosahovala lepšie výsledky v prevencii MACE (obrázok č. 1). Ako je znázornené na obrázku č. 2, každá zložka MACE prispievala k zníženiu MACE.



**Počet rizikových pacientov**

placebo	4952	4791	4625	4437	4275	3575	742
dulaglutid	4949	4815	4670	4521	4369	3686	741

Obrázok č. 1: Kaplanova-Meierova krivka znázorňujúca čas do prvého výskytu kompozitného ukazovateľa: kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu alebo nefatálnej mozgovej príhody v dlhodobej dulaglutidovej kardiovaskulárnej štúdií



Obrázok č. 2: Grafické znázornenie (Forest plot) analýz jednotlivých druhov kardiovaskulárnych udalostí, úmrtia z akejkoľvek príčiny a konzistentnosti účinku medzi podskupinami pre primárny cieľový ukazovateľ.

Bolo pozorované významné a trvalé zníženie hladín HbA1c medzi východiskovou hodnotou do 60. mesiaca pri porovnaní Trulicity a placebo používanými ako doplnok štandardnej starostlivosti (-0,29 % verzus 0,22 %; odhadovaný rozdiel liečby (ETD) -0,51 % [-0,57; -0,45];  $p < 0,001$ ). V porovnaní s placebom sa v skupine pacientov liečených Trulicity vyskytlo výrazne menej pacientov, ktorí dostali dodatočnú glykemickú liečbu (Trulicity: 2 086 [42,2 %]; placebo: 2 825 [57,0 %];  $p < 0,001$ ).

#### Kombinovaná liečba dulaglutid 4,5 mg, 3 mg a 1,5 mg s metformínom

Bezpečnosť a účinnosť dulaglutidu 3 mg a 4,5 mg raz týždenne v porovnaní s dulaglutidom 1,5 mg raz týždenne ako prídavnej liečby k metformínu sa skúmala v 52-týždňovej štúdii. Po 36 týždňoch

preukázali obe Trulicity 3 mg a 4,5 mg superioritu pri znižovaní HbA1c a telesnej hmotnosti v porovnaní s Trulicity 1,5 mg. Väčšie percento pacientov dosiahlo cieľ HbA1c < 7,0 % alebo ≤ 6,5 % v 36. týždni pri liečbe s Trulicity 3 mg a Trulicity 4,5 mg. Podiel pacientov, ktorí dosiahli zníženie telesnej hmotnosti o ≥ 5% oproti východiskovej hodnote bol 31%, 40% a 49% pre Trulicity 1,5 mg, 3 mg a 4,5 mg, v uvedenom poradí. Tieto účinky pretrvávali počas 52 týždňov.

Tabuľka 11: Výsledky aktívne kontrolovanej štúdie porovnávajúcej tri dávky dulaglutidu

	Vých. hodnota HbA1c (%)	Priemerná zmena HbA1c (%)	Pacienti s cieľ. hodnotou HbA1c		Zmena FBG (mmol/l)	Zmeny tel. hmotnosti (%)
			<7,0 % (%) <sup>a</sup>	≤6,5 % (%) <sup>b</sup>		
<b>36 týždňov</b>						
Dulaglutid 1,5 mg raz týždenne (n = 612)	8,64	-1,53	57,0	38,1	-2,45	-3,1
Dulaglutid 3 mg raz týždenne (n = 616)	8,63	-1,71 <sup>#</sup>	64,7 <sup>#</sup>	48,4 <sup>##</sup>	-2,66	-4,0 <sup>#</sup>
Dulaglutid 4,5 mg raz týždenne (n = 614)	8,64	-1,87 <sup>##</sup>	71,5 <sup>#</sup>	51,7 <sup>##</sup>	-2,90 <sup>#</sup>	-4,7 <sup>##</sup>
<b>52 týždňov</b>						
Dulaglutid 1,5 mg raz týždenne (n = 612)	8,64	-1,52	58,6	40,4	-2,39	-3,5
Dulaglutid 3 mg raz týždenne (n = 616)	8,63	-1,71 <sup>‡</sup>	65,4 <sup>‡</sup>	49,2 <sup>‡</sup>	-2,70 <sup>‡</sup>	-4,3 <sup>‡</sup>
Dulaglutid 4,5 mg raz týždenne (n = 614)	8,64	-1,83 <sup>##</sup>	71,7 <sup>##</sup>	51,3 <sup>##</sup>	-2,92 <sup>##</sup>	-5,0 <sup>##</sup>

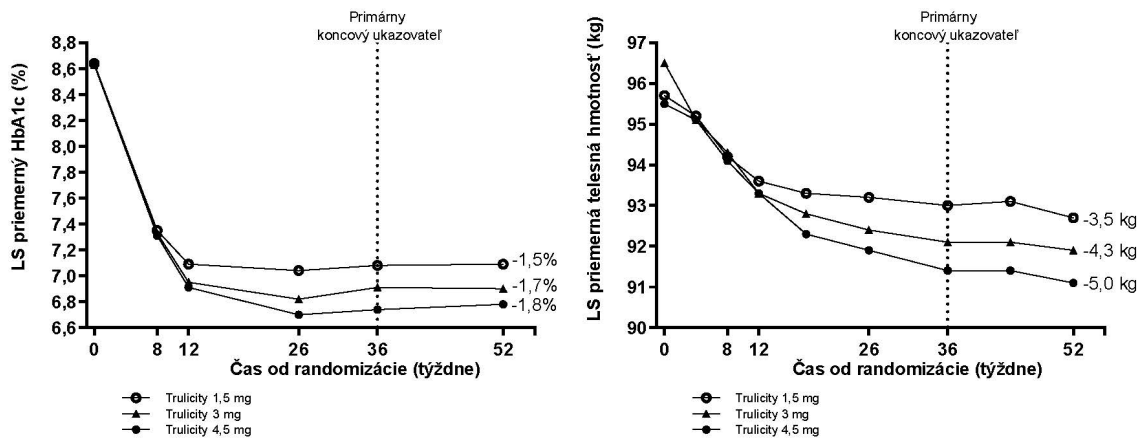
<sup>#</sup> p < 0,05, <sup>##</sup> p < 0,001 porovnávané s dulaglutidom 1,5 mg pre superioritu, upravené p-hodnoty s celkovou kontrolovanou chybou typu I

<sup>‡</sup> p < 0,05, <sup>##</sup> p < 0,001 v porovnaní s dulaglutidom 1,5 mg

<sup>a</sup> hodnota HbA1c 7,0 % (DCCT) zodpovedá 53,0 mmol/mol (IFCC) (priemerná hladina glukózy v krvi: 8,6 mmol/l)

<sup>b</sup> hodnota HbA1c 6,5 % (DCCT) zodpovedá 47,5 mmol/mol (IFCC) (priemerná hladina glukózy v krvi: 7,8 mmol/l)

Výsledky sa zameriavajú na účinok liečby (analýza je založená na zmiešaných modeloch pre opakované merania alebo pozdĺžnu logistickú regresiu).



Obrázok č. 3: Priemerná zmena HbA1c (%) a telesnej hmotnosti (kg) od východiskovej hodnoty do 52. týždňa

Výskyt dokumentovanej symptomatickej hypoglykémie pri liečbe dulaglutidom 1,5 mg, 3 mg a 4,5 mg bol 0,07; 0,05 a 0,07 epizódy/pacienta/rok. Jeden pacient hlásil závažnú hypoglykémiu s dulaglutidom 1,5 mg, žiadny pacient s dulaglutidom 3 mg a jeden pacient s dulaglutidom 4,5 mg.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Použitie u pacientov s poruchou funkcie obličiek*

V 52-týždňovej štúdii sa Trulicity 1,5 mg a 0,75 mg porovnávala s titrovaným inzulínom-glargínom, ako prídavnou liečbou k prandiálnemu inzulínulispru, na vyhodnotenie účinku na glykemickú kontrolu a bezpečnosť pacientov so stredne závažným až závažným chronickým ochorením obličiek (eGFR [podľa CKD-EPI] < 60 a  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). V čase randomizácie pacienti ukončili predštúdijný inzulínový režim. Na začiatku liečby bola celková priemerná eGFR 38 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 30 % pacientov malo eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

V 26. týždni nebola 1,5 mg a 0,75 mg Trulicity inferiorna voči inzulínu-glargínu v znižovaní HbA1c a tento účinok pretrvával 52 týždňov. Podobné percento pacientov dosiahlo cieľovú hodnotu HbA1c < 8,0 % v 26. a 52. týždni pri oboch dávkach dulaglutidu aj inzulínu-glargínu.



Tabuľka 12: Výsledky 52-týždňovej aktívne kontrolovanej štúdie s dvomi dávkami dulaglutidu v porovnaní s inzulínom-glargínom (u pacientov so stredne závažným až závažným chronickým ochorením obličiek)

	HbA1c na začiatku liečby (%)	Priemerná zmena HbA1c (%)	Pacienti s cieľovým HbA1c < 8,0% (%) <sup>a</sup>	Zmena FBG (mmol/l)	Zmena telesnej hmotnosti (kg)
<b>26. týždeň</b>					
Dulaglutid 1,5 mg raz týždenne (n=192)	8,60	-1,19 <sup>†</sup>	78,3	1,28 <sup>##</sup>	-2,81 <sup>##</sup>
Dulaglutid 0,75 mg raz týždenne (n=190)	8,58	-1,12 <sup>†</sup>	72,6	0,98 <sup>##</sup>	-2,02 <sup>##</sup>
Inzulín-glargín <sup>+</sup> raz denne (n=194)	8,56	-1,13	75,3	-1,06	1,11
<b>52. týždeň</b>					
Dulaglutid 1,5 mg raz týždenne (n=192)	8,60	-1,10 <sup>†</sup>	69,1	1,57 <sup>##</sup>	-2,66 <sup>##</sup>
Dulaglutid 0,75 mg raz týždenne (n=190)	8,58	-1,10 <sup>†</sup>	69,5	1,15 <sup>##</sup>	-1,71 <sup>##</sup>
Inzulín-glargín <sup>+</sup> raz denne (n=194)	8,56	-1,00	70,3	-0,35	1,57

<sup>†</sup> 1-stranná hodnota  $p < 0,025$ ; non-inferiorita dulaglutidu voči inzulínu-glargínu

<sup>##</sup>  $p < 0,001$  skupina liečby s dulaglutidom v porovnaní s inzulínom-glargínom

<sup>+</sup> Dávky inzulínu-glargínu boli upravené s použitím algoritmu s cieľovou hodnotou plazmatickej glukózy nalačno  $\leq 8,3$  mmol/l

<sup>a</sup> hodnota HbA1c 8,0 % (DCCT) zodpovedá 63,9 mmol/mol (IFCC) (priemerná hladina glukózy v krvi: 10,1 mmol/l)

Miera výskytu zdokumentovanej symptomatickej hypoglykémie pri užívaní dulaglutidu 1,5 mg a dulaglutidu 0,75 mg a pri užívaní inzulínu-glargínu boli 4,44; 4,34 a 9,62 epizód/pacienta/rok, v uvedenom poradí. Žiadni pacienti nehlásili závažné prípady hypoglykémie s dulaglutidom 1,5 mg, šiesti s dulaglutidom 0,75 mg a sedemnásti s inzulínom-glargínom. Bezpečnostný profil Trulicity u pacientov s poruchou funkcie obličiek bol podobný profilu, ktorý bol pozorovaný v iných štúdiách s dulaglutidom.

#### *Použitie v pediatrickej populácii*

Bezpečnosť a účinnosť dulaglutidu 0,75 mg a 1,5 mg raz týždenne u detí a dospelých vo veku od 10 rokov a starších sa porovnávala s placebom pridaným k diéte a cvičeniu samostatne, s alebo bez metformínu a/alebo bazálneho inzulínu. Dvojito zaslepené placebo kontrolované obdobie trvalo 26 týždňov, po ktorých pacienti zaradení do skupiny s placebom začali 26 týždňov otvorenej liečby dulaglutidom 0,75 mg raz týždenne a pacienti priradení k dulaglutidu pokračovali v otvorenej liečbe dulaglutidom v pridelenej dávke. V 26. týždni vykazoval dulaglutid oproti placebo superioritu pri znižovaní HbA1c.

Tabuľka č. 13: Výsledky glykémie u pediatrických pacientov vo veku od 10 rokov a starších s diabetom 2. typu s nedostatočnou kontrolou glykémie napriek diéte a cvičeniu (s alebo bez metformínu a/alebo bazálneho inzulínu)

	Vých. hodnota HbA1c (%)	Priemerná zmena HbA1c (%)	Pacienti s cieľ. hodnotou HbA1c		Zmena FBG (mmol/l)	Zmeny tel. hmotnosti (%)
			<7,0 % (%) <sup>a</sup>	≤6,5 % (%) <sup>b</sup>		
<b>26 týždňov</b>						
Dulaglutid poolovane <sup>c</sup> (n = 103)	8,0	-0,8 <sup>##</sup>	51,5 <sup>##</sup>	41,8 <sup>‡‡</sup>	-1,1 <sup>##</sup>	-0,1
Dulaglutid 0,75 mg raz týždenne (n = 51)	7,9	-0,6 <sup>##</sup>	54,9 <sup>##</sup>	43,1 <sup>‡‡</sup>	-0,7 <sup>#</sup>	-0,2
Dulaglutid 1,5 mg raz týždenne (n = 52)	8,2	-0,9 <sup>##</sup>	48,1 <sup>##</sup>	40,4 <sup>‡‡</sup>	-1,4 <sup>##</sup>	-0,1
Placebo raz týždenne (n = 51)	8,1	0,6	13,7	9,8	1,0	0,0
<b>52 týždňov</b>						
Dulaglutid poolovane <sup>c</sup> (n = 103)	8,0	-0,4	59,5	45,2	-0,63	0,1
Dulaglutid 0,75 mg raz týždenne (n = 51)	7,9	-0,2	65,0	55,0	-0,21	0,0
Dulaglutid 1,5 mg raz týždenne (n = 52)	8,2	-0,6	54,6	36,4	-0,95	0,1
Placebo/dulaglutid 0,75 mg raz týždenne <sup>c</sup> (n = 51)	8,1	-0,1	50,0	29,4	0,24	-0,2

<sup>#</sup> p < 0,05, <sup>##</sup> p < 0,001 pre superioritu v porovnaní s placebom, upravené p-hodnoty s celkovou kontrolovanou chybou typu I.

<sup>‡</sup> p < 0,05, <sup>‡‡</sup> p < 0,001 pre superioritu v porovnaní s placebom.

<sup>a</sup> hodnota HbA1c 7,0 % (DCCT) zodpovedá 53,0 mmol/mol (IFCC) (priemerná hladina glukózy v krvi: 8,6 mmol/l)

<sup>b</sup> hodnota HbA1c 6,5 % (DCCT) zodpovedá 47,5 mmol/mol (IFCC) (priemerná hladina glukózy v krvi: 7,8 mmol/l)

<sup>c</sup> Kombinované výsledky pre Trulicity 0,75 mg a 1,5 mg. Porovnanie dvoch dávok spolu a jednotlivo s placebom bolo vopred špecifikované s celkovou kontrolovanou chybou typu I.

<sup>d</sup> Hodnotenie účinnosti v primárnom koncovom ukazovateli (26 týždňov) je založené na hodnotení liečebného režimu, zatiaľ čo na konci otvoreného predĺženia (52 týždňov) na základe účinnosti.

<sup>e</sup> Pacienti zaradení do 26-týždňového dvojito zaslepeného placebového ramena, pokračovali v odslepenej liečbe s dulaglutidom 0,75 mg raz týždenne počas ďalších 26 týždňov.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Po subkutánnom podaní pacientom s diabetom 2. typu dosahuje dulaglutid maximálne plazmatické koncentrácie v priebehu 48 hodín. Po niekoľkonásobnom subkutánnom podaní 1,5 mg dávky dulaglutidu pacientom s diabetom 2. typu bola stredná maximálna ( $C_{max}$ ) expozícia približne 114 ng/ml a celková (AUC) expozícia 14 000 ngh/ml. Plazmatické koncentrácie v ustálenom stave boli dosiahnuté medzi 2 - 4 týždňami podávania dulaglutidu raz týždenne (1,5 mg). Expozície po subkutánnom podaní jednorazovej (1,5 mg) dávky dulaglutidu do brucha, stehna alebo ramena boli porovnateľné. Stredná absolútna

biologická dostupnosť dulaglutidu po jednorazovej 1,5 mg a 0,75 mg subkutánne podanej dávke bola 47 % a 65 %, v uvedenom poradí. Hoci nebola samostatne stanovená absolútna biologická dostupnosť 3 mg a 4,5 mg dávok, bola odhadnutá podľa 1,5 mg dávky. V rozpätí všetkých dávok od 0,75 mg po 4,5 mg sa zvyšovala koncentrácia dulaglutidu takmer proporčne.

### Distribúcia

V populácii bol zdanlivý priemerný centrálny distribučný objem 3,09 l a priemerný periférny distribučný objem bol 5,98 l.

### Biotransformácia

Predpokladá sa, že dulaglutid sa rozloží na svoje aminokyselinové zložky obvyklým spôsobom bielkovinového katabolizmu.

### Eliminácia

V populácii bol zdanlivý priemerný klírens dulaglutidu bol 0,142 l/h a polčas eliminácie bol približne 5 dní.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Starší*

Vek nemal klinicky významný účinok na farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti dulaglutidu.

#### *Pohlavie a rasa*

Vek a rasa nemali klinicky významný účinok na farmakokinetiku dulaglutidu.

#### *Telesná hmotnosť alebo index telesnej hmotnosti*

Farmakokinetické analýzy ukázali štatisticky významný inverzný vzťah medzi telesnou hmotnosťou alebo indexom telesnej hmotnosti (BMI) a expozíciou dulaglutidu, hoci hmotnosť ani BMI nemali klinicky významný účinok na glykemickú kontrolu.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Farmakokinetika dulaglutidu sa hodnotila v klinickej farmakologickej štúdiu, pričom u zdravých subjektov a pacientov s miernym až závažným poškodením obličiek ( $CrCl < 30$  ml/min), vrátane konečného štádia ochorenia obličiek (vyžadujúceho dialýzu), bola vo všeobecnosti rovnaká. Okrem toho, v 52-týždňovej klinickej štúdiu u pacientov s diabetom 2. typu a stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR [podľa CKD-EPI]  $< 60$  a  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), bol farmakokinetický profil Trulicity 0,75 mg a 1,5 mg raz týždenne podobný ako v predchádzajúcich klinických štúdiách. Táto klinická štúdia nezahŕňala pacientov s konečným štádiom poškodenia obličiek.

#### *Porucha funkcie pečene*

Farmakokinetika dulaglutidu sa hodnotila v klinickej farmakologickej štúdiu. U subjektov s poškodením pečene sa v porovnaní so zdravými kontrolnými skupinami vyskytol štatisticky významný pokles expozície na dulaglutid, až 30 % u stredného  $C_{max}$  a až 33 % u AUC. U subjektov s väčším poškodením pečene sa obvykle objavil nárast  $t_{max}$  dulaglutidu. Nebola však pozorovaná žiadna tendencia expozície na dulaglutid súvisiaca so stupňom poškodenia pečene. Tieto účinky neboli považované za klinicky významné.

#### *Pediatrická populácia*

Populačná farmakokinetická analýza bola vykonaná pre dulaglutid 0,75 mg a 1,5 mg s použitím údajov od 128 pediatrických pacientov (vo veku 10 až < 18 rokov) s diabetom 2. typu. AUC u pediatrických

pacientov bola približne o 37 % nižšia ako u dospelých pacientov. Tento rozdiel sa však nepovažoval za klinicky významný.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje, získané na základe obvyklých farmakologických štúdií o bezpečnosti a toxicite po opakovanom podávaní, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V 6-mesačnej štúdií zameranej na karcinogenitu u transgenických myší sa nevyskytla žiadna tumorogénna odpoveď. V 2-ročnej štúdií na potkanoch zameranej na karcinogenitu, pri  $\geq 3$ -násobne vyššej expozícii ako je klinická u ľudí, po podaní 4,5 mg dulaglutidu týždenne, dulaglutid spôsobil štatisticky významné, s dávkou súvisiace zvýšenie výskytu nádorov C-buniek štítnej žľazy (kombináciu adenómov a karcinómov). Klinická relevancia týchto zistení je zatiaľ neznáma.

Počas trvania štúdií zameraných na fertilitu, bolo pri hladinách dávok súvisiacich s poklesom príjmu potravy a telesnej hmotnosti u samíc, pozorované zníženie počtu žltých teliesok a predĺženie estrogénového cyklu; neboli však pozorované žiadne účinky na ukazovatele fertility a počatia alebo embryonálny vývoj. V reprodukčných toxikologických štúdiách na potkanoch a králikoch boli pri 5- až 18-násobne vyšších expozíciách dulaglutidu pozorované účinky na kosru a spomalenie rastu plodu, ale neboli pozorované žiadne malformácie plodu. Liečba potkanov počas gravidity a laktácie pri 7-násobne vyšších expozíciách oproti klinickým spôsobovala pamäťový deficit u samičích potomkov. Dávkovanie dulaglutidu u samčích a samičích mláďat potkanov nevyvolalo pamäťový deficit ani pri 38-násobku najvyššej ľudskej expozície.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

citrát sodný  
kyselina citrónová  
manitol  
polysorbát 80  
voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).  
Neuchovávajúte v mrazničke.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

#### Počas používania:

Trulicity sa môže uchovávať mimo chladničky najviac 14 dní, pri teplote do 30 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Sklenená striekačka (typu I) uzavretá v pere.

Balenia obsahujúce 2 a 4 naplnené perá a multibalenie obsahujúce 12 (3 balenia po 4 kusoch) naplnených pier. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

### Pokyny na použitie

Naplnené pero je na jednorazové použitie.

Pokyny na použitie pera, ktoré sú súčasťou písomnej informácie pre používateľa sa musia dôsledne dodržiavať.

Trulicity sa nemá používať v prípade, ak sa v roztoku objavia častice, ak je roztok zakalený a/alebo zafarbený.

Ak Trulicity zamrzla, nesmie sa používať.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/14/956/001

EU/1/14/956/002

EU/1/14/956/003

EU/1/14/956/006

EU/1/14/956/007

EU/1/14/956/008

EU/1/14/956/011

EU/1/14/956/012

EU/1/14/956/013

EU/1/14/956/014

EU/1/14/956/015

EU/1/14/956/016

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 21. novembra 2014

Dátum posledného predĺženia: 23. augusta 2019

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06. marca 2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú k dispozícii na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.