

Trulicity

MR (F)

Lilly

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 0,75 mg
(Klar, färglös lösning.)

Diabetesmedel, övriga blodglukossänkande medel, exkl. insuliner.

Aktiv substans:

Dulaglutid

ATC-kod:

A10BJ05

Läkemedel från Lilly omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av
Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

Trulicity injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 0,75 mg
, 1,5 mg, 3 mg och 4,5 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Villkor för begränsad subvention finns, välj fliken "Förpackningar"
för att se villkor per förpackning*

Texten är baserad på produktresumé: 06 mars 2023.

Indikationer

Typ 2-diabetes mellitus

Trulicity är avsett för behandling av patienter som är 10 år eller äldre med otillräckligt kontrollerad typ 2-diabetes mellitus som ett komplement till kost och motion

- som monoterapi när metformin inte anses lämplig på grund av intolerans eller kontraindikationer.
- som tillägg till andra läkemedel för behandling av diabetes.

För studieresultat vad gäller kombinationer med andra läkemedel, effekter på glykemisk kontroll och kardiovaskulära händelser, samt vilka populationer som har studerats, se avsnitt Varningar och försiktighet, Interaktioner och Farmakodynamik.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Dosering

Vuxna

Monoterapi

Den rekommenderade dosen är 0,75 mg en gång per vecka.

Tilläggsbehandling

Den rekommenderade dosen är 1,5 mg en gång per vecka.

Vid behov

- kan 1,5 mg-dosen ökas efter minst 4 veckor till 3 mg en gång per vecka
- kan 3 mg-dosen ökas efter minst 4 veckor till 4,5 mg en gång per vecka.

Maximal dos är 4,5 mg en gång per vecka.

Pediatriisk population

Startdos för pediatriiska patienter som är 10 år eller äldre är 0,75 mg en gång per vecka.

Vid behov kan dosen ökas till 1,5 mg en gång per vecka efter minst 4 veckor. Maximal dos är 1,5 mg en gång per vecka.

Kombinationsterapi

När Trulicity ges som tillägg till pågående metformin- och/eller pioglitazonbehandling kan den aktuella dosen metformin och/eller pioglitazon bibehållas. När Trulicity ges som tillägg till pågående metforminbehandling och/eller behandling med en hämmare av natrium-glukos-kotransportör 2 (SGLT2-hämmare), kan den aktuella dosen metformin och/eller SGLT2-hämmare behållas. När det ges som tillägg till pågående behandling med sulfonureid eller insulin kan en minskning av dosen sulfonureid eller insulin övervägas för att reducera risken för hypoglykemi (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

Användning av Trulicity kräver inte att patienten själv kontrollerar sitt blodglukos. Egna blodglukoskontroller behövs för att justera

dosen av sulfonureid eller insulin, särskilt när behandling med Trulicity inleds och insulinet sänks. Det rekommenderas att insulindosen sänks stegvis.

Missade doser

Om patienten missar att ta en dos ska den tas så snart som möjligt om det är minst 3 dygn (72 timmar) kvar innan nästa dos. Om det är mindre än 3 dygn (72 timmar) kvar innan nästa dos ska den missade dosen hoppas över och nästa dos tas som vanligt på den planerade dagen. Patienten kan i båda fallen sedan återgå till sitt vanliga schema med dosering en gång per vecka.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig baserat på ålder (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mild, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (eGFR <90 till ≥ 15 ml/min/1,73m²).

Klinisk erfarenhet från patienter med njursjukdom i slutstadiet (<15 ml/min/1,73m²) är mycket begränsad, därför kan Trulicity inte rekommenderas för denna population (se avsnitt Farmakodynamik och Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för dulaglutid för barn under 10 år har inte fastställts och inga data finns tillgängliga (se avsnitt Farmakodynamik och Farmakokinetik).

Administreringssätt

Trulicity ska injiceras subkutant i buken, låret eller överarmen. Det ska inte administreras intravenöst eller intramuskulärt.

Dosen kan administreras när som helst under dygnet, med eller utan måltid.

Det går bra att ändra veckodag för administreringen om så behövs, så länge det har gått minst 3 dygn (72 timmar) sedan den senaste dosen togs.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Typ 1 diabetes mellitus eller diabetesketoacidosis

Dulaglutid ska inte användas av patienter med typ 1-diabetes mellitus eller för behandling av diabetesketoacidosis. Dulaglutid är inte en ersättning för insulin. Diabetesketoacidosis har rapporterats hos insulinberoende patienter efter snabb utsättning eller dossänkning av insulin (se avsnitt Dosering).

Allvarlig gastrointestinal sjukdom

Dulaglutid har inte studerats hos patienter med allvarlig gastrointestinal sjukdom, däribland allvarlig gastropares, och rekommenderas därför inte till dessa patienter.

Dehydrering

Dehydrering, som ibland leder till akut njursvikt eller försämrad nedsatt njurfunktion, har rapporterats hos patienter som behandlats med dulaglutid, särskilt vid behandlingsstart. Många av de rapporterade njurbiverkningarna inträffade hos patienter som upplevt illamående, kräkningar, diarré eller dehydrering. Patienter som behandlas med dulaglutid bör informeras om den potentiella risken för dehydrering, särskilt i samband med gastrointestinala biverkningar och vidta försiktighetsåtgärder för att undvika vätskeförlust.

Akut pankreatit

Användning av GLP-1-receptoragonister har satts i samband med en risk att utveckla akut pankreatit. I kliniska prövningar har akut pankreatit rapporterats i samband med dulaglutid (se avsnitt Biverkningar).

Patienterna ska informeras om de karakteristiska symtomen på akut pankreatit. Om pankreatit misstänks ska behandlingen med dulaglutid avbrytas. Om pankreatit bekräftas ska dulaglutid inte återinsättas. Utan andra tecken och symtom på akut pankreatit är förhöjda pankreasenzymer inte prediktivt för akut pankreatit (se avsnitt Biverkningar).

Hypoglykemi

Patienter som får dulaglutid i kombination med en sulfonureid eller insulin kan löpa ökad risk för hypoglykemi. Risken för hypoglykemi kan minskas genom att dosen av sulfonureid eller insulin sänks (se avsnitt Dosering och Biverkningar).

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 1,5 mg-dos, dvs. är nästintill "natriumfritt".

Interaktioner

Dulaglutid fördröjer magsäckstömning och har potential att påverka absorptions hastigheten av samtidigt administrerade orala läkemedel. I de kliniska farmakologistudier beskrivna nedan, påverkade dulaglutid i doser upp till 1,5 mg inte absorptionen av oralt administrerade läkemedel i någon klinisk relevant utsträckning. För 4,5 mg-dosen förväntades inte heller några kliniskt relevanta interaktioner, enligt fysiologiskt baserade farmakokinetiska (PBPK) simuleringsmodeller.

För patienter som får dulaglutid i kombination med orala läkemedel med snabb gastrointestinal absorption eller fördröjd frisättning finns det dock en risk för förändrad läkemedelsexponering, i synnerhet vid den tidpunkt när dulaglutidbehandlingen inleds.

Sitagliptin

Exponeringen för sitagliptin påverkades inte vid samtidig administrering av en 1,5 mg engångsdos dulaglutid. Efter samtidig

administrering av två 1,5 mg doser dulaglutid i följd minskade $AUC_{(0-\tau)}$ och C_{max} med cirka 7,4 % respektive 23,1 %. T_{max} för sitagliptin ökade med cirka 0,5 timmar efter samtidig administrering av dulaglutid, jämfört med vid administrering av enbart sitagliptin.

Sitagliptin kan hämma DPP-4 med upp till 80 % under en 24-timmarsperiod. Samtidig administrering av (1,5 mg) dulaglutid och sitagliptin ökade dulaglutid-exponeringen med cirka 38 % och C_{max} för dulaglutid med cirka 27 %, medan median t_{max} ökade med cirka 24 timmar. Dulaglutid har därför ett höggradigt skydd mot inaktivering av DPP-4 (se avsnitt Farmakodynamik). Den ökade exponeringen kan förstärka dulaglutids effekt på blodglukosnivån.

Paracetamol

Efter en första dos om 1 mg respektive 3 mg dulaglutid sjönk C_{max} för paracetamol med 36 % respektive 50 %, och median t_{max} inträffade senare (3 respektive 4 timmar). Efter samtidig administrering av upp till 3 mg dulaglutid vid steady state sågs ingen statistiskt signifikant skillnad i $AUC_{(0-12)}$, C_{max} eller t_{max} för paracetamol. Ingen justering av paracetamoldosen behövs vid samtidig administrering av dulaglutid.

Atorvastatin

Samtidig administrering av 1,5 mg dulaglutid och atorvastatin minskade C_{max} och $AUC_{(0-\infty)}$ med upp till 70 % respektive 21 % för atorvastatin och dess viktigaste metabolit o hydroxiatorvastatin.

Genomsnittlig $t_{1/2}$ för atorvastatin och o-hydroxiatorvastatin ökade med 17 % respektive 41 % efter administrering av dulaglutid. Observationerna är inte kliniskt relevanta. Ingen justering av atorvastatindosen behövs vid samtidig administrering av dulaglutid.

Digoxin

Efter samtidig administrering av digoxin i steady state och två 1,5 mg dulaglutiddoser i följd var total exponering (AUC_{τ}) och t_{max} för digoxin oförändrad och C_{max} minskad med upp till 22 %.

Förändringen förväntas inte medföra några kliniska konsekvenser. Ingen justering av digoxindosen behövs vid samtidig administrering av dulaglutid.

Blodtryckssänkande medel

Samtidig administrering av flera 1,5 mg doser dulaglutid och lisinopril i steady state orsakade inga kliniskt relevanta förändringar av AUC eller C_{max} för lisinopril. Statistiskt signifikant fördröjning av t_{max} för lisinopril på cirka 1 timme observerades dag 3 och dag 24 i studien. När en engångsdos dulaglutid och metoprolol gavs samtidigt ökade AUC och C_{max} för metoprolol med 19 % respektive 32 %. T_{max} för metoprolol fördröjdes med 1 timme men denna förändring var inte statistiskt signifikant. Förändringarna var inte kliniskt relevanta och därför behövs ingen justering av lisinopril- eller metoprololdosen vid samtidig administrering av dulaglutid.

Warfarin

Efter samtidig administrering av dulaglutid (1,5 mg) var exponeringen för S och R warfarin samt $C_{\max}$ för R-warfarin oförändrade, medan $C_{\max}$ för S-warfarin minskade med 22 %. AUC_{INR} ökade med 2 %, vilket sannolikt inte är kliniskt signifikant. Ingen effekt sågs på maximal internationell normaliserad kvot ($\text{INR}_{\max}$). Tiden till respons för internationell normaliserad kvot ($t_{\text{INR}_{\max}}$) var fördröjd med 6 timmar, vilket överensstämmer med fördröjd $t_{\max}$ för S- och R-warfarin med cirka 4 respektive 6 timmar. Förändringarna är inte kliniskt relevanta. Ingen justering av warfarindosen behövs vid samtidig administrering av dulaglutid.

Orala preventivmedel

Samtidig administrering av dulaglutid (1,5 mg) och ett oralt preventivmedel (norgestimat 0,18 mg/ etinylestradiol 0,025 mg) ändrade inte total exponering för varken norelgestromin eller etinylestradiol. Statistiskt signifikanta sänkningar av $C_{\max}$ på 26 % och 13 % samt fördröjt $t_{\max}$ på 2 och 0,30 timmar observerades för norelgestromin respektive etinylestradiol. Observationerna är inte kliniskt relevanta. Ingen dosjustering behövs för orala preventivmedel vid samtidig administrering av dulaglutid.

Metformin

Efter samtidig administrering av multipla 1,5 mg doser av dulaglutid och metformin i steady state (beredning med omedelbar frisättning, IR), ökade AUC_{τ} för metformin med upp till 15 % och C

$t_{\max}$ minskade med upp till 12 %. Ingen förändring av $t_{\max}$ observerades. Förändringarna är förenliga med den fördröjda magtömningen orsakad av dulaglutid och ligger inom den farmakokinetiska variabiliteten för metformin, varför de inte är kliniskt relevanta. Ingen justering av dosen metformin IR rekommenderas vid samtidig administrering av dulaglutid.

Graviditet

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av dulaglutid hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Användning av dulaglutid rekommenderas därför inte under graviditet.

Amning

Det är okänt om dulaglutid utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Dulaglutid ska inte användas under amning.

Fertilitet

Det är inte känt om dulaglutid påverkar fertiliteten hos människa. Hos råtta sågs ingen direkt effekt på parning eller fertilitet efter behandling med dulaglutid (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Trulicity har ingen eller försumbar inverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. När det används i kombination med en sulfonureid eller insulin ska patienterna rådas att vidta försiktighetsåtgärder för att undvika hypoglykemi vid

bilkörning och användning av maskiner (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I de initiala fas 2- och fas 3-registreringsstudier av dulaglutid 0,75 mg och 1,5 mg som avslutats exponerades 4 006 patienter för antingen dulaglutid enbart eller dulaglutid i kombination med andra glukossänkande läkemedel. De oftast rapporterade biverkningarna i kliniska prövningar var gastrointestinala, såsom illamående, kräkningar och diarré. Dessa biverkningar var i allmänhet lätta till måttliga och av övergående karaktär. Resultaten från den långsiktiga studien för kardiovaskulära utfall där 4949 patienter randomiserats till dulaglutid och därefter följdes under en median på 5,4 år överensstämde med dessa resultat.

Lista med biverkningar i tabellform

Följande biverkningar har identifierats efter utvärdering av fullständiga kliniska fas 2- och fas 3-studier, långsiktig studie av kardiovaskulära utfall, samt rapporter efter introduktion på marknaden. Biverkningar redovisas i tabell 1 klassificerade efter organsystem och i fallande frekvensordning (mycket vanliga: $\geq 1/10$; vanliga: $\geq 1/100$, $< 1/10$; mindre vanliga: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; sällsynta: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; mycket sällsynta: $< 1/10\ 000$ och ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje grupp presenteras biverkningarna efter fallande frekvens. Frekvensen för respektive biverkan har beräknats utifrån incidens i fas 2- och fas 3-registreringsstudier.

Tabell 1: Biverkningsfrekvens med dulaglutid

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Överkänslighet	Anafylaktisk reaktion [#]	
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi* (vid användning i kombination med insulin, glimepirid, metformin [†] eller metformin plus glimepirid)	Hypoglykemi* (vid användning som monoterapi eller i kombination med metformin plus pioglitazon)	Dehydrering		
Lever och gallvägar			Gallsten, inflammation i gallblåsan		
Magtarmkanalen	Illamående, diarré, kräkningar	Minskad aptit, dyspepsi, förstoppning, flatulens		Akut pankreatit, Fördröjd magsäckstömning	Ikke-mekanisk tarmobstruktion

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
	tt, magsmärt ort	ns, utspänd buk, gastr oesofageal reflux, rapning			
Lever och gallvägar			Gallsten, inflammation i gallblåsan		
Hud och subkutan vävnad				Angioödem [#]	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället		Trötthet	Reaktioner vid injektionssättet ^{\$}		
Undersökningar		Sinustakykardi, första gradens atrioventrikulärt block (AVB)			

Från rapporter efter introduktion på marknaden

* Dokumenterad, symtomatisk hypoglykemi med blodglukos $\leq 3,9$ mmol/l

† Endast dulaglutid i dosen 1,5 mg. För dulaglutid 0,75 mg var frekvensen av biverkningarna i nivå med följande lägre frekvensgrupp.

\$ Frekvensen i en pediatrik studie var 'vanlig', 3,9 % (2 patienter) i 0,75 mg dulaglutidgruppen, 3,8 % (2 patienter) i 1,5 mg dulaglutidgruppen och 2 % (1 patient) i placebogrupper. Samtliga händelser var av mild till måttlig i svårighetsgrad.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hypoglykemi

När dulaglutid 0,75 mg och 1,5 mg används som monoterapi eller i kombination med enbart metformin eller metformin plus pioglitazon, var incidensen dokumenterad symtomatisk hypoglykemi 5,9 % till 10,9 % och frekvensen var 0,14 till 0,62 händelser/patient/år. Inga episoder av svår hypoglykemi rapporterades.

Incidensen av dokumenterad symtomatisk hypoglykemi när dulaglutid 0,75 mg och 1,5 mg användes i kombination med sulfonureid och metformin var 39,0 % respektive 40,3 % och frekvensen var 1,67 respektive 1,67 händelser/patient/år. Incidensen av allvarlig hypoglykemi var 0 % respektive 0,7 % och frekvensen var 0,00 respektive 0,01 händelser/patient/år för de två doserna. Incidensen av dokumenterad symtomatisk hypoglykemi

var 11,3 % när dulaglutid 1,5 mg användes med enbart sulfonureid och frekvensen var 0,90 händelser/patient/år, och det förekom inga episoder av allvarlig hypoglykemi.

Incidensen av dokumenterad symtomatisk hypoglykemi när dulaglutid 1,5 mg användes i kombination med insulin glargin var 35,3 % och frekvensen var 3,38 händelser/patient/år. Incidensen av allvarlig hypoglykemi var 0,7 % och frekvensen var 0,01 händelser/patient/år.

Incidensen av dokumenterad symtomatisk hypoglykemi när dulaglutid 0,75 mg och 1,5 mg användes i kombination med måltidsinsulin var 85,3 % respektive 80,0 % och frekvensen var 35,66 respektive 31,06 händelser/patient/år. Incidensen av allvarlig hypoglykemi var 2,4 % respektive 3,4 % och frekvensen var 0,05 respektive 0,06 händelser/patient/år.

I en fas 3-studie under 52 veckor, där dulaglutid 1,5 mg, 3 mg och 4,5 mg användes i kombination med metformin, var incidensen för dokumenterad symtomatisk hypoglykemi 3,1 %, 2,4 % respektive 3,1 % och frekvensen var 0,07, 0,05 respektive 0,07 händelser/patient/år. En episod av allvarlig hypoglykemi rapporterades med dulaglutid 1,5 mg och en med 4,5 mg.

Gastrointestinala biverkningar

I sammanslagna rapporter om gastrointestinala biverkningar i upp till 104 veckor rapporterades för dulaglutid 0,75 mg och 1,5 mg illamående (12,9 % respektive 21,2 %), diarré (10,7 % respektive 13,7 %) och kräkningar (6,9 % respektive 11,5 %). Biverkningarna

var oftast lätta eller måttliga och vanligast under de första 2 behandlingsveckorna, varefter de snabbt avtog under de följande 4 veckorna och därefter förekom med relativt konstant frekvens.

I en fas 3-studie med dulaglutiddoser om 1,5 mg, 3 mg och 4,5 mg var de sammanslagna rapporterna om gastrointestinala biverkningar under 52 veckor illamående (14,2 %, 16,1 % respektive 17,3 %), diarré 7,7 %, 12,0 % respektive 11,6 %) och kräkningar (6,4 %, 9,1 % respektive 10,1 %).

I kliniska farmakologistudier i upp till 6 veckor på patienter med typ 2-diabetes mellitus rapporterades de flesta biverkningarna från magtarmkanalen under de första 2–3 dagarna efter den initiala dosen och frekvensen avtog med efterföljande doser.

Akut pankreatit

Incidensen av akut pankreatit i fas 2- och 3-registreringsstudier var 0,07 % för dulaglutid jämfört med 0,14 % för placebo och 0,19 % för jämförande substanser med eller utan tillägg av antidiabetesbehandling. Akut pankreatit och pankreatit har också rapporterats efter introduktion på marknaden.

Pankreasenzym

Dulaglutid är förenat med genomsnittliga ökningar av pankreasenzym från utgångsvärdet (lipas och/eller pankreasamylas) på 11-21 % (se avsnitt Varningar och försiktighet). Utan andra tecken och symtom på akut pankreatit är förhöjda pankreasenzymer inte prediktivt för akut pankreatit.

Ökad hjärtfrekvens

Små genomsnittliga ökningar av hjärtfrekvensen på 2 till 4 slag/minut och sinustakykardi med incidensen 1,3 % respektive 1,4 % med en samtidig ökning på ≥ 15 slag per minut jämfört med utgångsvärdet observerades med dulaglutid 0,75 mg respektive 1,5 mg.

I en fas 3-studie med dulaglutiddoser om 1,5 mg, 3 mg och 4,5 mg var incidensen av sinustakykardi, med en samtidig ökning från utgångsvärdet på ≥ 15 slag per minut, 2,6 %, 1,9 % respektive 2,6 %. En genomsnittlig ökning av hjärtfrekvensen på 1-4 slag per minut observerades.

AV-block av första graden/förlängt PR-intervall

Små genomsnittliga ökningar av PR-intervall på 2 till 3 msek jämfört med utgångsvärdet och 1,5 % respektive 2,4 % incidens av första gradens AV-block observerades med dulaglutid 0,75 mg respektive 1,5 mg.

I en fas 3-studie med dulaglutiddoser om 1,5 mg, 3 mg och 4,5 mg var incidensen av första gradens AV-block 1,2 %, 3,8 % respektive 1,7 %. Genomsnittliga ökningar av PR-intervall på 3-5 msek jämfört med utgångsvärdet observerades.

Immunogenicitet

I registreringsstudier var behandling med dulaglutid associerat med en incidens på 1,6 % av behandlingsrelaterade anti-dulaglutid antikroppar, vilket indikerar att den strukturella modifieringen av GLP-1 och modifierade IgG4-delen av dulaglutidmolekylen, tillsammans med den stora likheten med kroppseget GLP-1 och kroppseget IgG4 minimerar risken för immunreaktioner mot dulaglutid. Patienter med anti-dulaglutid antikroppar hade i

allmänhet låga titrar och även om antalet patienter som utvecklade anti-dulaglutid antikroppar var få visade genomgång av fas 3 data ingen tydlig effekt av anti-dulaglutid antikroppar på förändringar av HbA1c. Ingen av patienterna med systemiska överkänslighetsreaktioner utvecklade anti-dulaglutid antikroppar.

Överkänslighet

I fas 2- och 3-registreringsstudier har systemiska överkänslighetsreaktioner (t.ex. urtikaria, ödem) rapporterats av 0,5 % av patienterna som får dulaglutid. Sällsynta fall av anafylaktisk reaktion har rapporterats efter introduktion på marknaden.

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället har rapporterats hos 1,9 % av patienterna som får dulaglutid. Eventuellt immunmedierade reaktioner vid injektionsstället (t.ex. utslag och erytem) har rapporterats hos 0,7 % av patienterna och var oftast lindriga.

Behandlingsutsättning på grund av biverkning

I 26-veckorsstudier var incidensen av behandlingsutsättning på grund av biverkningar 2,6 % (0,75 mg) och 6,1 % (1,5 mg) för dulaglutid och 3,7 % för placebo. Under hela studietiden (upp till 104 veckor) var incidensen av behandlingsutsättning på grund av biverkningar 5,1 % (0,75 mg) och 8,4 % (1,5 mg) för dulaglutid. De vanligaste biverkningarna som ledde till utsättning av 0,75 mg respektive 1,5 mg var illamående (1,0 %, 1,9 %), diarré (0,5 %, 0,6 %) och kräkningar (0,4 %, 0,6 %), vilka oftast rapporterades inom de första 4–6 veckorna.

I en fas 3-studie med dulaglutiddoser om 1,5 mg, 3 mg och 4,5 mg var incidensen av behandlingsutsättning under 52 veckor på grund av biverkningar 6,0 % (1,5 mg), 7,0 % (3 mg) och 8,5 % (4,5 mg). De vanligaste biverkningarna som ledde till utsättning av dulaglutid 1,5 mg, 3 mg respektive 4,5 mg var illamående (1,3 %, 1,3 % och 1,5 %), diarré (0,2 %, 1,0 % och 1,0 %) samt kräkningar (0,0 %, 0,8 % och 1,3 %).

Dulaglutiddoser om 3 mg och 4,5 mg

Säkerhetsprofilen för patienter som behandlades med dulaglutid 3 mg och 4,5 mg en gång per vecka är densamma som den som beskrivs ovan för dulaglutiddoserna 0,75 mg och 1,5 mg en gång per vecka.

Pediatrik population

Säkerhetsprofilen för pediatrika patienter som är 10 år eller äldre och behandlas med 0,75 mg eller 1,5 mg dulaglutid en gång per vecka är jämförbart med vad som beskrivs ovan för vuxna patienter.

Immunogenicitetsprofilen för pediatrika patienter behandlade med dulaglutid överensstämmer med ovan beskrivet för vuxna patienter. I den pediatrika studien utvecklade 2,1 % och 4,0 % av patienterna som behandlades med placebo respektive dulaglutid behandlingsrelaterade anti-dulaglutid antikroppar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Effekterna av överdosering av dulaglutid i kliniska studier har varit gastrointestinala besvär och hypoglykemi. Vid överdosering bör lämplig understödjande behandling sättas in baserad på patientens kliniska tecken och symtom.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Dulaglutid är en långverkande glukagonlik peptid-1 (GLP-1)-receptoragonist. Molekylen består av två identiska kedjor sammanlänkade av disulfidbryggor, var och en innehållande en modifierad human GLP-1-analog sekvens kovalent bunden till ett modifierat humant immunglobulin G4 (IgG4) tungkedjefragment (Fc) med en liten peptidlänk. Den GLP-1-analoga delen av dulaglutid är till cirka 90 % homolog med kroppseget humant GLP-1 (7-37). Kroppseget GLP-1 har en halveringstid på 1,5–2 minuter på grund av nedbrytning av DPP-4 och renal clearance. Till skillnad från kroppseget GLP-1 är dulaglutid resistent mot nedbrytning av DPP-4 och är en större molekyl vilket gör absorptionen långsammare och minskar renal clearance. Dessa modifieringar har resulterat i en löslig formulering med en förlängd halveringstid på 4,7 dagar, vilket gör den lämplig för subkutan administrering en gång per vecka. Dulaglutidmolekylen har

dessutom modifierats med syfte att förhindra Fc-gammareceptorberoende immunrespons och minska dess immunogena potential.

Dulaglutid uppvisar flera antihyperglykemiska GLP-1-effekter. Vid förhöjd glukoskoncentration ökar dulaglutid cykliskt AMP (cAMP) intracellulärt i pankreas betaceller, vilket leder till frisättning av insulin. Dulaglutid hämmar glukagonsekretionen. Vid typ 2-diabetes föreligger en icke önskvärd ökad glukagonsekretion. Lägre glukagonkoncentrationer leder till minskad produktion av glukos från levern. Dulaglutid fördröjer också magtömningen.

Farmakodynamisk effekt

Dulaglutid förbättrar glykemisk kontroll genom att ge en kvarstående minskning av glukosvärdet vid fasta samt glukosvärdet både före och efter måltid hos patienter med typ 2-diabetes. Effekten sätter in efter den första administreringen av dulaglutid och kvarstår under hela doseringsintervallet vilket är en vecka.

En farmakodynamisk studie med dulaglutid visade, hos patienter med typ 2-diabetes, en återhämtning av första fasens insulinsekretion till en nivå som översteg den hos friska försökspersoner som fick placebo, och förbättrad insulinsekretion i andra fasen efter en intravenös bolusdos av glukos. I samma studie visades att en engångsdos dulaglutid om 1,5 mg ökar maximal insulinsekretion från betaceller och stärker betacellfunktionen hos personer med typ 2-diabetes mellitus, jämfört med placebo.

I enligt med den farmakokinetiska profilen har dulaglutid en farmakodynamisk profil som lämpar sig för administrering en gång per vecka (se avsnitt Farmakokinetik).

Klinisk effekt och säkerhet

Glykemisk kontroll

Säkerhet och effekt hos dulaglutid har undersökts i tio randomiserade, kontrollerade fas 3-prövningar som omfattade 8 035 patienter med typ 2-diabetes. Av dessa var 1 644 patienter ≥ 65 år, varav 174 var ≥ 75 år. I studierna deltog 5 650 patienter som behandlades med dulaglutid, varav 1 558 fick Trulicity 0,75 mg en gång per vecka, 2 862 fick Trulicity 1,5 mg en gång per vecka, 616 fick Trulicity 3 mg en gång per vecka och 614 fick Trulicity 4,5 mg en gång per vecka. I samtliga studier gav dulaglutid kliniskt signifikanta förbättringar av glykemisk kontroll uppmätt som glykosylerat hemoglobin A1c (HbA1c).

Monoterapi

Dulaglutid har studerats i en 52 veckor lång monoterapistudie med metformin som aktiv kontroll. Trulicity 1,5 mg och 0,75 mg var överlägset metformin (1 500–2 000 mg/dag) när det gällde att reducera HbA1c och en signifikant större andel patienter hade uppnått HbA1c-målet på $<7,0$ % respektive $\leq 6,5$ % vid vecka 26 med Trulicity 1,5 mg respektive Trulicity 0,75 mg jämfört med metformin.

Tabell 2: Resultat från en 52 veckors monoterapistudie med två doser av dulaglutid jämfört med metformin som aktiv kontroll.

		Genom-snittlig			Förändring av
--	--	----------------	--	--	---------------

	Utgångs- värde Hb A1c	förändrin g av HbA 1c	Patienter som uppnådde HbA1c- målet		Förändri ng av FBG	kroppsvi kt
	(%)	(%)	<7,0 % (%) ^a	≤6,5 % (%) ^b	(mmol/l)	(kg)
26 veckor						
Dulagluti d 1,5 mg en gång/vec ka (n=269)	7,63	-0,78 ^{††}	61,5 [#]	46,0 ^{##}	-1,61	-2,29
Dulagluti d 0,75 mg en gång/vec ka (n=270)	7,58	-0,71 ^{††}	62,6 [#]	40,0 [#]	-1,46	-1,36 [#]
Metformi n 1 500-2 000 mg/dag (n=268)	7,60	-0,56	53,6	29,8	-1,34	-2,22
52 veckor						
Dulagluti d 1,5 mg en	7,63	-0,70 ^{††}	60,0 [#]	42,3 ^{##}	-1,56 [#]	-1,93

gång/vecka (n=269)						
Dulaglutid 0,75 mg en gång/vecka (n=270)	7,58	-0,55 [†]	53,2	34,7	-1,00	-1,09 [#]
Metformin 1 500-2 000 mg/dag (n=268)	7,60	-0,51	48,3	28,3	-1,15	-2,20

[†] multiplicitetsjusterat ensidigt p-värde <0,025 för jämförbart resultat; ^{††} multiplicitetsjusterat ensidigt p-värde <0,025 för bättre resultat med dulaglutid än med metformin, bedömt enbart avseende HbA1c

[#] p < 0,05, ^{##} p < 0,001 dulaglutidgruppen jämfört med metformingruppen

^a HbA1c värde 7,0 % (DCCT) motsvarar 53,0 mmol/mol (IFCC) (genomsnittlig blodglukos: 8,6 mmol/L)

^b HbA1c värde 6,5 % (DCCT) motsvarar 47,5 mmol/mol (IFCC) (genomsnittlig blodglukos: 7.8 mmol/L)

FBG = fastebloodglukos

Frekvensen dokumenterad symtomatisk hypoglykemi med dulaglutid 1,5 mg respektive 0,75 mg och metformin var 0,62, 0,15

respektive 0,09 episoder/patient/år. Inga fall av svår hypoglykemi observerades.

Kombinationsbehandling med metformin

Säkerhet och effekt av dulaglutid har undersökts i en placebokontrollerad och aktivt kontrollerad (sitagliptin 100 mg dagligen) studie som varade i 104 veckor, båda substanserna användes i kombination med metformin. Behandling med Trulicity 1,5 mg och 0,75 mg gav en överlägsen minskning av HbA1c jämfört med sitagliptin vid vecka 52, vilket åtföljdes av en signifikant större andel patienter som uppnådde HbA1c-målen på <7,0 % och ≤ 6,5 %. Effekterna kvarstod vid studiens slut (104 veckor).

Tabell 3: Resultat från en 104 veckors placebo- och aktivt kontrollerad studie med två doser dulaglutid jämfört med sitagliptin

	Utgångs- värde Hb A1c	Genom-s nittlig förändrin g av HbA 1c	Patienter som uppnådde HbA1c- målet		Förändri ng av FBG	Förändri ng av kroppsvi kt
	(%)	(%)	<7,0 % (%) ^a	≤6,5 % (%) ^b	(mmol/l)	(kg)
26 veckor						
Dulagluti d 1,5 mg en gång/vec ka (n=304)	8,12	-1,22 ^{††,#} #	60,9 ^{**,#}	46,7 ^{**,#}	-2,38 ^{*,#} #	-3,18 ^{**,#} #

Dulagluti d 0,75 mg en gång/vec ka (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
Sitaglipti n 100 mg en gång dagligen (n=315)	8,09	-0,61	37,8	21,8	-0,97	-1,46
52 veckor						
Dulagluti d 1,5 mg en gång/vec ka (n=304)	8,12	-1,10 ^{††}	57,6 ^{##}	41,7 ^{##}	-2,38 ^{##}	-3,03 ^{##}
Dulagluti d 0,75 mg en gång/vec ka (n=302)	8,19	-0,87 ^{††}	48,8 ^{##}	29,0 ^{##}	-1,63 ^{##}	-2,60 ^{##}
Sitaglipti n 100 mg en gång	8,09	-0,39	33,0	19,2	-0,90	-1,53

dagligen (n=315)						
104 veckor						
Dulaglutid 1,5 mg en gång/vecka (n=304)	8,12	-0,99 ^{††}	54,3 ^{##}	39,1 ^{##}	-1,99 ^{##}	-2,88 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg en gång/vecka (n=302)	8,19	-0,71 ^{††}	44,8 ^{##}	24,2 ^{##}	-1,39 ^{##}	-2,39
Sitagliptin 100 mg en gång dagligen (n=315)	8,09	-0,32	31,1	14,1	-0,47	-1,75

^{††} multiplicitetsjusterat ensidigt p-värde <0,025 för bättre resultat med dulaglutid än med sitagliptin, bedömt enbart avseende HbA1c vid vecka 52 och vecka 104

^{††} multiplicitetsjusterat ensidigt p-värde <0,001 för bättre resultat med dulaglutid än med placebo, bedömt enbart avseende HbA1c

^{**} p < 0,001 dulaglutidgruppen jämfört med placebogruppern

^{##} p < 0,001 dulaglutidgruppen jämfört med sitagliptingruppen

^a HbA1c värde 7,0 % (DCCT) motsvarar 53,0 mmol/mol (IFCC) (genomsnittlig blodglukos: 8,6 mmol/L)

^b HbA1c värde 6,5 % (DCCT) motsvarar 47,5 mmol/mol (IFCC) (genomsnittlig blodglukos: 7.8 mmol/L)

Frekvensen av dokumenterad symtomatisk hypoglykemi med dulaglutid 1,5 mg, 0,75 mg respektive sitagliptin var 0,19, 0,18 respektive 0,17 episoder/patient/år. Inga fall av allvarliga hypoglykemier observerades med dulaglutid.

Säkerheten och effekten av dulaglutid har även undersökts i en aktivt kontrollerad studie (liraglutid 1,8 mg per dag) som varade i 26 veckor, båda substanserna användes i kombination med metformin. Behandling med Trulicity 1,5 mg resulterade i jämförbar sänkning av HbA1c och andel patienter som uppnådde HbA1c-målen på < 7,0 % och ≤ 6,5 % jämfört med liraglutid.

Tabell 4: Resultat från en 26 veckors aktivt kontrollerad studie med en dos dulaglutid i jämförelse med liraglutid

	Utgångs- värde Hb A1c	Genom-s nittlig förändrin g av HbA 1c	Patienter som uppnådde HbA1c- målet		Förändri ng av FBG	Förändri ng av kroppsvi kt
	(%)	(%)	<7,0 % (%) ^a	≤6,5 % (%) ^b	(mmol/l)	(kg)
26 veckor						
Dulagluti d 1,5 mg en gång/vec	8,06	-1,42 [‡]	68,3	54,6	-1,93	-2,90 [#]

ka (n=299)						
Liraglutid + 1,8 mg dagligen (n=300)	8,05	-1,36	67,9	50,9	-1,90	-3,61

‡ Ensidigt p-värde $p < 0,001$, för likvärdigt resultat med dulaglutid jämfört med liraglutid, bedömt enbart avseende HbA1c

$p < 0,05$ för dulaglutidgruppen jämfört med liraglutid

+ Patienter som randomiserades till liraglutid startade med en dos på 0,6 mg/dag. Efter vecka 1 titrerades patienterna upp till 1,2 mg/dag och sedan vid vecka 2 till 1,8 mg/dag

^a HbA1c värde 7,0 % (DCCT) motsvarar 53,0 mmol/mol (IFCC) (genomsnittlig blodglukos: 8,6 mmol/L)

^b HbA1c värde 6,5 % (DCCT) motsvarar 47,5 mmol/mol (IFCC) (genomsnittlig blodglukos: 7.8 mmol/L)

Frekvensen av dokumenterad symtomatisk hypoglykemi med dulaglutid 1,5 mg var 0,12 episoder/ patient/år och med liraglutid 0,29 episoder/patient/år. Inga fall av allvarliga hypoglykemier observerades.

Kombinationsbehandling med metformin och sulfonureid

I en aktivt kontrollerad studie som pågick i 78 veckor jämfördes dulaglutid med insulin glargin, båda med en bakgrundsbehandling med metformin och en sulfonureid. Vid vecka 52 uppvisade Trulicity 1,5 mg större sänkning av HbA1c än insulin glargin, effekten kvarstod vecka 78. Sänkningen av HbA1c med Trulicity 0,75 mg var jämförbar med insulin glargin. Med Trulicity 1,5 mg

nådde en signifikant högre andel patienter HbA1c-målet <7,0 % eller $\leq 6,5$ % vid 52 och 78 veckor jämfört med insulin glargin.

Tabell 5: Resultat från en 78 veckors aktivt kontrollerad studie med två doser dulaglutid i jämförelse med insulin glargin

	Utgångs- värde Hb A1c	Genom-s nittlig förändrin g av HbA 1c	Patienter som uppnådde HbA1c- målet		Förändri ng av FBG	Förändri ng av kroppsvi k
	(%)	(%)	<7,0% (%) ^a	$\leq 6,5$ % (%) ^b	(mmol/l)	(kg)
52 veckor						
Dulagluti d 1,5 mg en gång/vec ka (n=273)	8,18	-1,08 ^{††}	53,2 ^{##}	27,0 ^{##}	-1,50	-1,87 ^{##}
Dulagluti d 0,75 mg en gång/vec ka (n=272)	8,13	-0,76 [†]	37,1	22,5 [#]	-0,87 ^{##}	-1,33 ^{##}
Insulin gl argin+ en gång dagligen (n=262)	8,10	-0,63	30,9	13,5	-1,76	1,44

78 veckor						
Dulagluti d 1,5 mg en gång/vec ka (n=273)	8,18	-0,90 ^{††}	49,0 ^{##}	28,1 ^{##}	-1,10 [#]	-1,96 ^{##}
Dulagluti d 0,75 mg en gång/vec ka (n=272)	8,13	-0,62 [†]	34,1	22,1	-0,58 ^{##}	-1,54 ^{##}
Insulin gl argin+ en gång dagligen (n=262)	8,10	-0,59	30,5	16,6	-1,58	1,28

[†] multiplicitetsjusterat ensidigt p-värde < 0,025 för jämförbart resultat; ^{††} multiplicitetsjusterat ensidigt p-värde < 0,025 för bättre resultat med dulaglutid än med insulin glargin, bedömt enbart avseende HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 dulaglutidgruppen jämfört med insulin glargingroupen

[†] Insulin glargindosen justerades enligt en algoritm där målvärdet för fasteplasmaglukos var < 5,6 mmol/l

^a HbA1c värde 7,0 % (DCCT) motsvarar 53,0 mmol/mol (IFCC) (genomsnittlig blodglukos: 8,6 mmol/L)

^b HbA1c värde 6,5 % (DCCT) motsvarar 47,5 mmol/mol (IFCC)
(genomsnittlig blodglukos: 7.8 mmol/L)

Frekvensen av dokumenterad symtomatisk hypoglykemi med dulaglutid 1,5 mg, 0,75 mg respektive insulin glargin var 1,67, 1,67 respektive 3,02 episoder/patient/år. Två fall av allvarliga hypoglykemier observerades med dulaglutid 1,5 mg och två fall av allvarliga hypoglykemier observerades med insulin glargin.

Kombinationsbehandling med sulfonureid

Säkerhet och effekt av dulaglutid som tilläggsbehandling till en sulfonureid undersöktes i en placebo-kontrollerad studie som pågick i 24 veckor. Behandling med Trulicity 1,5 mg i kombination med glimepirid resulterade i en signifikant sänkning av HbA1c jämfört med placebo tillsammans med glimepirid vid 24 veckor. Med Trulicity 1,5 mg nådde en signifikant högre andel patienter HbA1c-målet < 7,0 % och $\leq 6,5$ % vid 24 veckor jämfört med placebo.

Tabell 6: Resultat av en 24 veckors placebokontrollerad studie som tilläggsbehandling till glimepirid.

	Utgångsvärde HbA1c	Genomsnittlig förändring av HbA1c	Patienter som uppnådde Hb A1c-målet		Föränd ring av FBG	Föränd ring av kroppsvikt
	(%)	(%)	<7,0% (%) ^a	$\leq 6,5$ % (%) ^b	(mmol/ l)	(kg)
24 veckor						
Dulaglutid 1,5 mg en	8,39	-1,38 ⁻⁻	55,3 ⁻⁻	40,0 ^{**}	-1,70 ⁻⁻	-0,91

gång/vecka (n=239)						
Placebo (n=60)	8,39	-0,11	18,9	9,4	0,16	-0,24

-- p < 0,001 för bättre resultat för dulaglutid jämfört med placebo, med kontrollerade typ I-fel

** p < 0,001 för dulaglutidgruppen jämfört med placebogrupperna

^a HbA1c värde 7,0 % (DCCT) motsvarar 53,0 mmol/mol (IFCC) (genomsnittlig blodglukos: 8,6 mmol/L)

^b HbA1c värde 6,5 % (DCCT) motsvarar 47,5 mmol/mol (IFCC) (genomsnittlig blodglukos: 7,8 mmol/L)

Frekvensen av dokumenterad symtomatisk hypoglykemi med dulaglutid 1,5 mg, och placebo var 0,90 respektive 0,04 episoder/patient/år. Inga fall av allvarliga hypoglykemier observerades för dulaglutid eller placebo.

Kombinationsbehandling med SGLT2-hämmare med eller utan metformin

Säkerhet och effekt av dulaglutid som tilläggsbehandling till en hämmare av natrium-glukos-kotransportör 2 (SGLT2-hämmare) (96 % med och 4 % utan metformin) undersöktes i en placebo-kontrollerad studie som pågick i 24 veckor. Behandling med Trulicity 0,75 mg eller Trulicity 1,5 mg i kombination med SGLT2-hämmare resulterade i en statistiskt signifikant sänkning av HbA1c jämfört med placebo tillsammans med SGLT2-hämmare i 24 veckor. Både med Trulicity 0,75 mg och 1,5 mg, nådde en signifikant högre andel patienter HbA1c-målet < 7,0 % och ≤ 6,5 % vid 24 veckor jämfört med placebo.

Tabell 7: Resultat av en 24 veckors placebokontrollerad studie om tilläggsbehandling till SGLT2-hämmare

	Utgångs-värde HbA1c	Genom-snittlig förändring av HbA1c	Patienter som uppnådde HbA1c-målet		Föränd ring av FBG	Föränd ring av kroppsvikt
	(%)	(%)	<7,0% ^ (%) ^a	≤6,5% (%) ^b	(mmol/ l)	(kg)
24 veckor						
Dulaglutid 0,75 mg en gång/vecka (n=141)	8,05	-1,19 ⁻⁻	58,8 ⁻⁻	38,9 ^{**}	-1,44	-2,6
Dulaglutid 1,5 mg en gång/vecka (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 för bättre resultat för dulaglutid jämfört med placebo, med kontrollerade typ I-fel

^{**} p < 0,001 för dulaglutidgruppen jämfört med placebogruppen

[^] Patienter som avslutade den randomiserade behandlingen före 24 veckor ansågs inte uppfylla målet

^a HbA1c värde 7,0 % (DCCT) motsvarar 53,0 mmol/mol (IFCC) (genomsnittlig blodglukos: 8,6 mmol/L)

^b HbA1c värde 6,5 % (DCCT) motsvarar 47,5 mmol/mol (IFCC) (genomsnittlig blodglukos: 7.8 mmol/L)

Frekvensen av dokumenterad symtomatisk hypoglykemi med dulaglutid 0,75 mg, dulaglutid 1,5 mg, och placebo var 0,15, 0,16 och 0,12 episoder/patient/år. En patient rapporterade allvarlig hypoglykemi med dulaglutid 0,75 mg i kombination med SGLT2-hämmare och inga fall observerades med dulaglutid 1,5 mg eller placebo.

Kombinationsbehandling med metformin och pioglitazon

I en placebokontrollerad och aktivt kontrollerad (exenatid två gånger dagligen) studie, båda substanserna i kombination med metformin och pioglitazon, uppvisade dulaglutid 1,5 mg och 0,75 mg större HbA1c-sänkning än placebo och exenatid, åtföljt av en signifikant större andel patienter som uppnådde HbA1c-målen på < 7,0 % eller $\leq 6,5$ %.

Tabell 8: Resultat av en 52 veckors aktivt kontrollerad studie med två doser dulaglutid i jämförelse med exenatid

	Utgångs- värde Hb A1c	Genom-s nittlig förändrin g av HbA 1c	Patienter som uppnådde HbA1c- målet		Förändri ng av FBG	Förändri ng av kroppsvi kt
	(%)	(%)	<7,0% (%) ^a	$\leq 6,5$ % (%) ^b	(mmol/l)	(kg)
26 veckor						
Dulagluti d 1,5 mg en	8,10	-1,51 ^{††,†} †	78,2 ^{**,#}	62,7 ^{**,#}	-2,36 ^{**,#} #	-1,30 ^{**}

gång/vec ka (n=279)						
Dulagluti d 0,75 mg en gång/vec ka (n=280)	8,05	1,30 ^{††} / _#	65,8 ^{**} / _#	53,2 ^{**} / _#	-1,90 ^{**} / _#	0,20 [*] / _{##}
Placebo (n=141)	8,06	-0,46	42,9	24,4	-0,26	1,24
Exenatid + 10 mikrogra m 2 gång dagligen (n=276)	8,07	-0,99	52,3	38,0	-1,35	-1,07
52 veckor						
Dulagluti d 1,5 mg en gång/vec ka (n=279)	8,10	-1,36 ^{††}	70,8 ^{##}	57,2 ^{##}	-2,04 ^{##}	-1,10
Dulagluti d 0,75 mg en	8,05	-1,07 ^{††}	59,1 [#]	48,3 ^{##}	-1,58 [#]	0,44 [#]

gång/vecka (n=280)						
Exenatid + 10 mikrogram 2 gång dagligen (n=276)	8,07	-0,80	49,2	34,6	-1,03	-0,80

^{††} multiplicitetsjusterat ensidigt p-värde < 0,025 för bättre resultat med dulaglutid än med exenatid, bedömt enbart avseende HbA1c

^{††} multiplicitetsjusterat ensidigt p-värde < 0,001 för bättre resultat med dulaglutid än med placebo, bedömt enbart avseende HbA1c

* p < 0,05 ** p < 0,001 dulaglutidgruppen jämfört med placebogrupper

p < 0,05 ## p < 0,001 dulaglutidgruppen jämfört med exenatidgruppen

[†] Exenatiddosen var 5 mikrogram två gånger dagligen under de första 4 veckorna och därefter 10 mikrogram två gånger dagligen

^a HbA1c värde 7,0 % (DCCT) motsvarar 53,0 mmol/mol (IFCC) (genomsnittlig blodglukos: 8,6 mmol/L)

^b HbA1c värde 6,5 % (DCCT) motsvarar 47,5 mmol/mol (IFCC) (genomsnittlig blodglukos: 7.8 mmol/L)

Frekvensen dokumenterad symtomatisk hypoglykemi med dulaglutid 1,5 mg, 0,75 mg respektive exenatid två gånger dagligen var 0,19, 0,14 respektive 0,75 episoder/patient/år. Inga fall av svår hyperglykemi observerades med dulaglutid och två fall

av svår hypoglykemi observerades med exenatid två gånger dagligen.

Kombinationsbehandling med titrerat basinsulin, med eller utan metformin

I en 28-veckors placebokontrollerad studie jämfördes Trulicity 1,5 mg med placebo som tillägg till titrerat basinsulin glargin (88% med och 12% utan metformin) för att utvärdera effekten på glykemisk kontroll och säkerhet. För att optimera dosen insulin glargin, titrerades båda grupperna till ett mål på fasteserumglukos på <5,6 mmol/l. Den genomsnittliga utgångsdosen av insulin glargin var 37 enheter/dag för patienter som fick placebo och 41 enheter/dag för patienter som fick Trulicity 1,5 mg. De initiala doserna av insulin glargin minskade med 20% hos patienter med HbA1c <8,0 %. Vid slutet av den 28 veckor långa behandlingsperioden var dosen 65 enheter/dag respektive 51 enheter/dag, för patienter som fick placebo respektive Trulicity 1,5 mg. Vid 28 veckor resulterade behandling med Trulicity 1,5 mg en gång i veckan i en statistiskt signifikant minskning av HbA1c jämfört med placebo och en signifikant större andel patienter som uppnådde HbA1c målet för <7,0 % och $\leq 6,5$ % (tabell 8).

Tabell 9: Resultat från en 28 veckors studie av dulaglutid jämfört med placebo som tillägg till titrerat insulin glargin

	Utgångsvärde HbA1c	Genomsnittlig förändring av HbA1c	Patienter som uppnådde Hb A1c-målet		Föränd ring av FBG	Föränd ring av kropps vikt
	(%)	(%)	<7,0% (%) ^a	$\leq 6,5\%$ (%) ^b	(mmol/ l)	(kg)

28 veckor						
Dulaglutid 1,5 mg en gång/vecka och insulin glargin (n=150)	8,41	-1,44 ⁻⁻	66,7 ⁻⁻	50,0 ^{**}	-2,48 ⁻⁻	-1,91 ⁻⁻
Placebo en gång/vecka och insulin glargin (n=150)	8,32	-0,67	33,3	16,7	-1,55	0,50

⁻⁻ p < 0,001 för bättre resultat med dulaglutid än med placebo, med kontrollerade typ I-fel

^{**} p < 0,001 dulaglutidgruppen jämfört med placebogrupperna

^a HbA1c värde 7,0 % (DCCT) motsvarar 53,0 mmol/mol (IFCC) (genomsnittlig blodglukos: 8,6 mmol/L)

^b HbA1c värde 6,5 % (DCCT) motsvarar 47,5 mmol/mol (IFCC) (genomsnittlig blodglukos: 7,8 mmol/L)

Frekvensen dokumenterad symtomatisk hypoglykemi var 3,38 episoder/patient/år för dulaglutid 1,5 mg och insulin glargin jämfört med 4,38 episoder/patient/år för placebo och insulin glargin. Det finns en patientrapport om allvarlig hypoglykemi med dulaglutid 1,5 mg i kombination med insulin glargin och ingen för placebo.

Kombinationsbehandling med måltidsinsulin med eller utan metformin

I denna studie avbröt patienter som före studien tog 1 eller 2 insulininjektioner per dag sin insulinbehandling och randomiserades till dulaglutid en gång per vecka eller insulin glargin en gång dagligen, båda i kombination med prandiellt insulin

lispro tre gånger dagligen, med eller utan metformin. Vid vecka 26 uppvisade Trulicity 1,5 mg och 0,75 mg större sänkning av HbA1c än insulin glargin. Effekten kvarstod vid vecka 52. En större andel av patienterna uppnådde HbA1c-målen på $< 7,0\%$ eller $\leq 6,5\%$ vid vecka 26 och $< 7,0\%$ vid vecka 52 än vid behandling med insulin glargin.

Tabell 10: Resultat från en 52 veckors aktivt kontrollerad studie med två doser dulaglutid i jämförelse med insulin glargin

	Utgångsvärde HbA1c	Genomsnittlig förändring av HbA1c	Patienter som uppnådde HbA1c-målet		Förändring av FBG	Förändring av kroppsvikt
	(%)	(%)	$<7,0\%$ (%) ^a	$\leq 6,5\%$ (%) ^b	(mmol/l)	(kg)
26 veckor						
Dulaglutid 1,5 mg en gång/vecka (n=295)	8,46	-1,64 ^{††}	67,6 [#]	48,0 [#]	-0,27 ^{##}	-0,87 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg en gång/vecka (n=293)	8,40	-1,59 ^{††}	69,0 [#]	43,0 [#]	0,22 ^{##}	0,18 ^{##}
	8,53	-1,41	56,8	37,5	-1,58	2,33

Insulin glargin ⁺ en gång dagligen (n=296)						
52 veckor						
Dulaglutid 1,5 mg en gång/vecka (n=295)	8,46	-1,48 ^{††}	58,5 [#]	36,7	0,08 ^{##}	-0,35 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg en gång/vecka (n=293)	8,40	-1,42 ^{††}	56,3	34,7	0,41 ^{##}	0,86 ^{##}
Insulin glargin ⁺ en gång dagligen (n=296)	8,53	-1,23	49,3	30,4	-1,01	2,89

^{††} multiplicitetsjusterat ensidigt p-värde < 0,025 för bättre resultat med dulaglutid än med insulin glargin, bedömt enbart avseende HbA1c

[#] p < 0,05, ^{##} p < 0,001 dulaglutidgruppen jämfört med insulin glargingruppen

[†] Insulin glargindosen justerades enligt en algoritm där målvärdet för fasteplasmaglukos var < 5,6 mmol/l

^a HbA1c värde 7,0 % (DCCT) motsvarar 53,0 mmol/mol (IFCC) (genomsnittlig blodglukos: 8,6 mmol/L)

^b HbA1c värde 6,5 % (DCCT) motsvarar 47,5 mmol/mol (IFCC) (genomsnittlig blodglukos: 7.8 mmol/L)

Frekvensen dokumenterad symtomatisk hypoglykemi med dulaglutid 1,5 mg, 0,75 mg respektive insulin glargin var 31,06, 35,66 respektive 40,95 episoder/patient/år. 10 patienter rapporterade svår hypoglykemi med dulaglutid 1,5 mg, 7 med dulaglutid 0,75 mg och 15 med insulin glargin.

Fasteblodglukos

Behandling med dulaglutid gav signifikant minskning av fasteblodglukos från utgångsvärdet. Den största effekten på fasteblodglukos inträffade inom 2 veckor. Det förbättrade fasteglukosvärdet kvarstod under den längsta studietiden på 104 veckor.

Postprandiellt glukos

Behandling med dulaglutid gav signifikant minskning av genomsnittligt egenkontrollerat postprandiellt glukos från utgångsvärdet (förändring från utgångsvärdet till tidpunkten för primär endpoint var 1,95 mmol/l till 4,23 mmol/l).

Betacellsfunktion

Kliniska studier med dulaglutid tyder på förbättrad betacellsfunktion, mätt med homeostasmodeller (HOMA2-%B). Effekten på betacellsfunktionen kvarstod under den längsta studietiden som var 104 veckor.

Kroppsvikt

Trulicity 1,5 mg gav en kvarstående viktninskning under studiernas varaktighet (förändring från utgångsvärdet till den slutliga tidpunkten var -0,35 kg till 2,90 kg). Viktförändringar med Trulicity 0,75 mg var från 0,86 kg till -2,63 kg. Viktninskning observerades hos patienter som fick dulaglutid oavsett om de upplevde illamående, även om viktninskningen var större i gruppen med illamående.

Patientrapporterat resultat

Dulaglutid förbättrade signifikant den totala patienttillfredsställelsen jämfört med exenatid två gånger dagligen. Dessutom sågs en signifikant lägre upplevd frekvens hyperglykemi och hypoglykemi jämfört med exenatid två gånger dagligen.

Blodtryck

Dulaglutids effekt på blodtrycket, bedömt med ambulatorisk blodtrycksmätning, undersöktes i en studie där 755 patienter med typ 2-diabetes deltog. Behandling med dulaglutid sänkte det systoliska blodtrycket (SBP) (-2,8 mmHg skillnad jämfört med placebo) vid vecka 16. Det var ingen skillnad i diastoliskt blodtryck (DBP). Liknande resultat för SBP och DBP sågs vid studiens slut efter 26 veckor.

Kardiovaskulär utvärdering

Metaanalys av fas 2 och 3 studier

I en metaanalys av fas 2 och 3 registreringsstudier drabbades totalt 51 patienter (dulaglutid: 26 [n=3 885]; samtliga

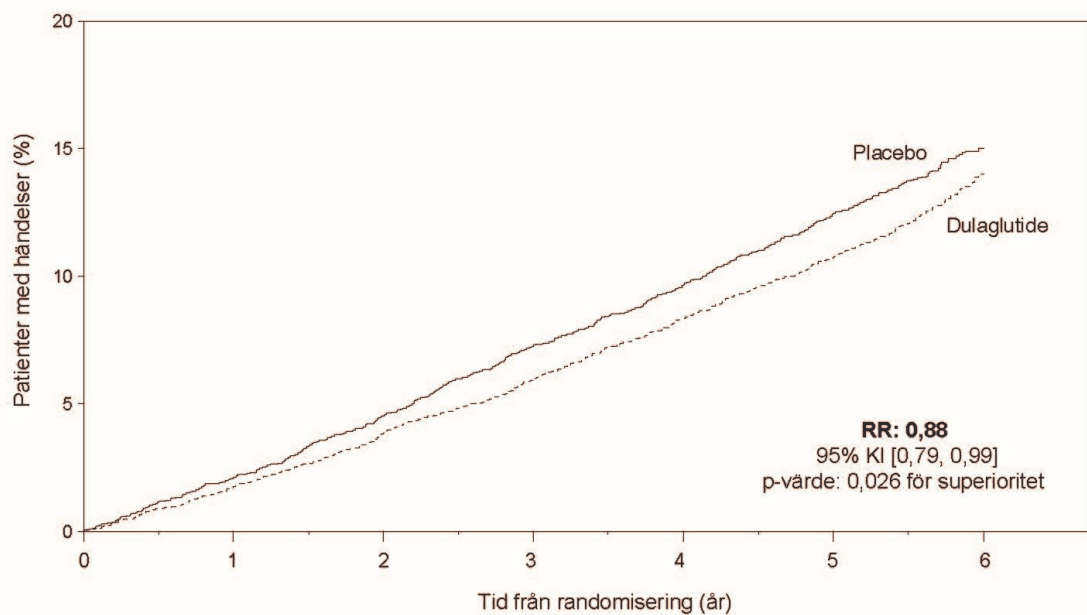
jämförelsepreparat: 25 [n=2 125] av minst en kardiovaskulär händelse (kardiovaskulär död, icke-dödlig hjärtinfarkt, icke-dödlig stroke eller sjukhusinläggning p.g.a. instabil angina). Resultaten visade att den kardiovaskulära risken inte ökade med dulaglutid i jämförelse med kontrollbehandlingarna (HR: 0,57; KI: [0,30; 1,10]).

Studie av kardiovaskulära utfall

Den långsiktiga Trulicity studien av kardiovaskulära utfall var en placebokontrollerad, dubbelblind klinisk studie. Patienter med typ 2-diabetes tilldelades slumpmässigt antingen Trulicity 1,5 mg (4 949) eller placebo (4 952), båda som tillägg till standardbehandling för vård av typ 2-diabetes (0,75 mg-dosen administrerades inte i denna studie). Median uppföljningstid var 5,4 år.

Medelåldern var 66,2 år, medel BMI var 32,3 kg/m² och 46,3% av patienterna var kvinnor. Det var 3 114 (31,5%) patienter med etablerad kardiovaskulär sjukdom. Median för HbA1c vid studiestart var 7,2%. Behandlingsarmen med Trulicity inkluderade patienter ≥ 65 år (n = 2 619) och ≥ 75 år (n = 484), och patienter med mild (n = 2 435), måttlig (n = 1 031) eller allvarlig (n = 50) nedsatt njurfunktion.

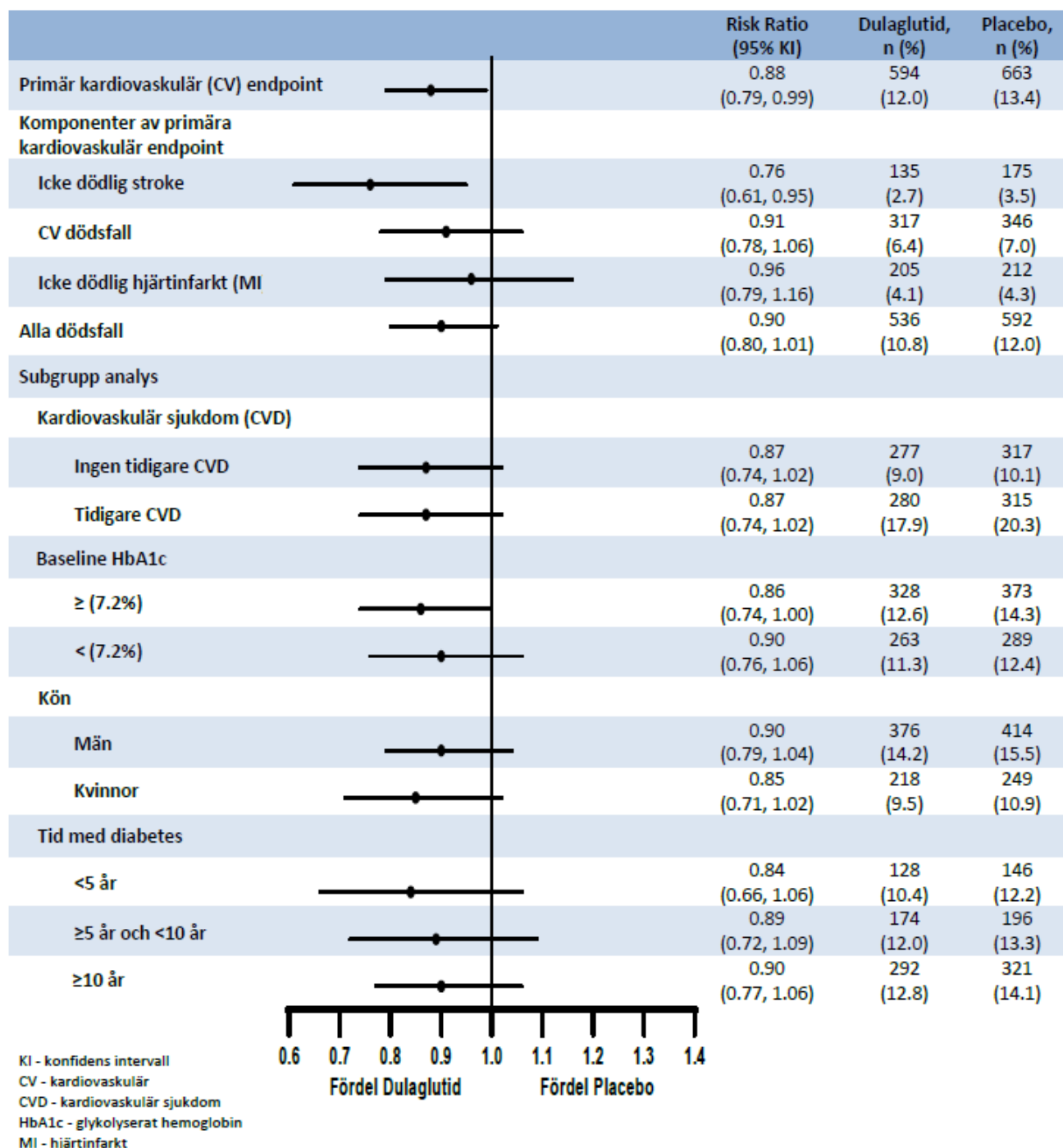
Primär endpoint var tiden från randomisering till första händelse av allvarlig kardiovaskulär händelse (MACE): kardiovaskulär död, icke-dödlig hjärtinfarkt eller icke-dödlig stroke. Trulicity var överlägsen i att förhindra MACE jämfört med placebo (figur 1). Varje MACE-komponent bidrog till reduktionen av MACE, såsom visas i figur 2.



Antal patienter i riskzon

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

Figur 1. Kaplan-Meier diagram för tid till första förekomst av ett sammansatt utfall: kardiovaskulär död, icke-dödlig hjärtinfarkt eller icke-dödlig stroke, i den långsiktiga dulaglutidstudien för kardiovaskulära utfall.



Figur 2. Diagram för analyser av individuella kardiovaskulära händelser, samtliga dödsfall och subgruppsanalyser för test av homogenitet för primära endpoint.

En signifikant och långvarig reduktion av HbA1c-nivåer från baseline till månad 60 observerades med Trulicity jämfört med placebo, som tillägg till standardbehandling (-0,29% mot 0,22%; uppskattad behandlingsskillnad -0,51% [-0,57; -0,45]; $p < 0,001$). Det var signifikant färre patienter i Trulicity-gruppen som fick en

ytterligare glykemisk intervention jämfört med placebo (Trulicity: 2 086 [42,2%]; placebo: 2 825 [57,0%]; $p < 0,001$).

Kombination av dulaglutid 4,5 mg, 3 mg och 1,5 mg med metformin

Säkerheten och effekten av dulaglutid 3 mg och 4,5 mg en gång per vecka i jämförelse med dulaglutid 1,5 mg en gång per vecka som tillägg till metformin har undersökts i en 52 veckor lång studie. Vid vecka 36 var både Trulicity 3 mg och 4,5 mg bättre än Trulicity 1,5 mg avseende minskning av HbA1c och kroppsvikt. En större andel av patienterna uppnådde målen för HbA1c, som var $< 7,0 \%$ eller $\leq 6,5 \%$ vid vecka 36 med Trulicity 3 mg och Trulicity 4,5 mg. Andelen patienter som minskade i vikt med $\geq 5 \%$ från utgångsläget var 31 %, 40 % och 49 % för Trulicity 1,5 mg, 3 mg respektive 4,5 mg. Dessa effekter kvarstod under 52 veckor.

Tabell 11. Resultat från en aktivt kontrollerad studie med jämförelse av tre doser dulaglutid

	Utgångs- värde HbA1c	Genomsnittlig förändring av HbA1c	Patienter som nådde HbA1c-målet		Förändring av FBG	Förändring av kroppsvikt	
	(%)	(%)	$< 7,0 \%$ (%) ^a	$\leq 6,5 \%$ (%) ^b	(mmol/l)	(kg)	
36 veckor							
Dulaglutid	8,64	-1,53	57,0	38,1	-2,45	-3,1	

d 1,5 mg en gång /veck a (n=6 12)							
Dula gluti d 3 mg en gång /veck a (n=6 16)	8,63	-1,71 [#]	64,7 [#]	48,4 ⁻⁻	-2,66	-4,0 [#]	
Dula gluti d 4,5 mg en gång /veck a (n=6 14)	8,64	-1,87 ^{##}	71,5 [#]	51,7 ⁻⁻	-2,90 [#]	-4,7 [#]	
52 veckor							
Dula gluti	8,64	-1,52	58,6	40,4	-2,39	-3,5	

d 1,5 mg en gång /veck a (n=6 12)						
Dula gluti d 3 mg en gång /veck a (n=6 16)	8,63	-1,71 ⁻	65,4 ⁻	49,2 ⁻	-2,70 ⁻	-4,3 ⁻
Dula gluti d 4,5 mg en gång /veck a (n=6 14)	8,64	-1,83 ⁻⁻	71,7 ⁻⁻	51,3 ⁻⁻	-2,92 ⁻⁻	-5,0 ⁻⁻

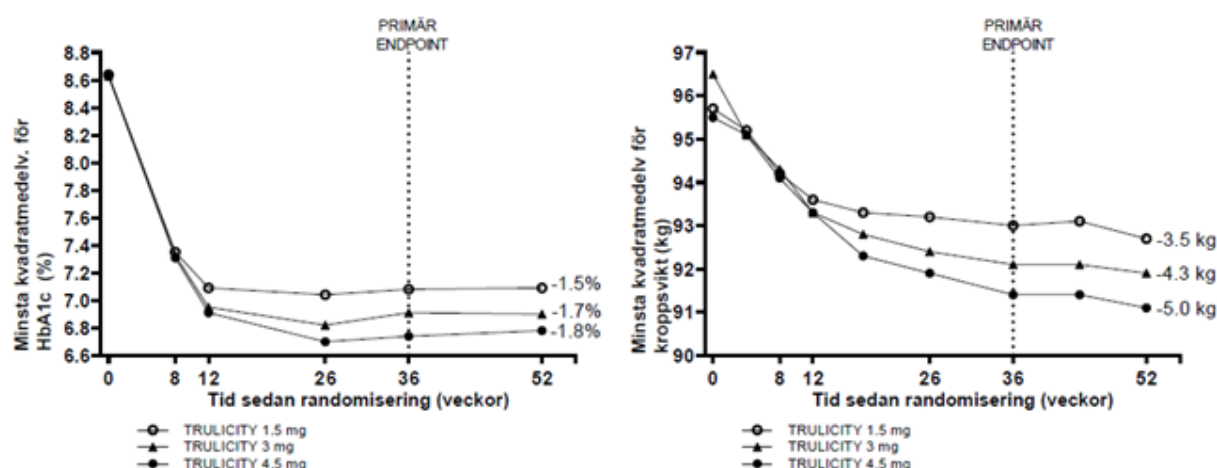
p < 0,05, ## p < 0,001 för bättre resultat än med dulaglutid 1,5 mg, justerade p-värden med kontrollerat totalt typ I-fel

$p < 0,05$, $^{**} p < 0,001$ jämfört med dulaglutid 1,5 mg

^a HbA1c värde 7,0 % (DCCT) motsvarar 53,0 mmol/mol (IFCC)
(genomsnittlig blodglukos: 8,6 mmol/L)

^b HbA1c värde 6,5 % (DCCT) motsvarar 47,5 mmol/mol (IFCC)
(genomsnittlig blodglukos: 7,8 mmol/L)

Resultaten avser att visa effekten hos patienter som står på behandling (analysen baseras på blandade modeller för upprepade mätningar eller longitudinell logistisk regression)



Figur 3. Genomsnittlig förändring av HbA1c (%) och kroppsvikt (kg) från utgångsläget till vecka 52

Frekvensen dokumenterad symtomatisk hypoglykemi med dulaglutid 1,5 mg, 3 mg och 4,5 mg var 0,07, 0,05 respektive 0,07 episoder/patient/år. En patient rapporterade allvarlig hypoglykemi på dulaglutid 1,5 mg, ingen patient på dulaglutid 3 mg och en patient på dulaglutid 4,5 mg.

Särskilda patientgrupper

Användning till patienter med nedsatt njurfunktion

I en 52 veckors studie jämfördes Trulicity 1,5 mg och 0,75 mg med titrerat insulin glargin som tillägg till prandiellt insulin lispro för att utvärdera effekten på glykemisk kontroll och säkerhet hos patienter med måttlig till grav kronisk njursjukdom (eGFR [by CKD-EPI] < 60 and ≥ 15 ml/min/1,73 m²). Patienterna avslutade sin tidigare insulinbehandling vid randomisering. Vid studiens början var total genomsnittlig eGFR 38 ml/min/1,73 m², 30% av patienterna hade eGFR < 30 ml/min/1,73 m².

Vid 26 veckor uppvisade Trulicity 1,5 mg och 0,75 mg jämförbar sänkning av HbA1c med insulin glargin och denna effekt höll i sig vid 52 veckor. En lika stor andel patienter uppnådde HbA1c-målet på $< 8.0\%$ vid 26 och 52 veckor med både dulaglutid och insulin glargin.

Tabell 12: Resultat av en 52 veckors aktivt kontrollerad studie med två doser av dulaglutid i jämförelse med insulin glargin (till patienter med måttlig till grav kronisk njursjukdom)

	Utgångsvärde HbA1c	Genomsnittlig förändring av HbA1c	Patienter som nådde HbA1c-målet	Förändring av FBG	Förändring i kroppsvikt
	(%)	(%)	$< 8.0\%$ (%) a	(mmol/l)	(kg)
26 veckor					
Dulaglutid 1,5 mg en	8,60	-1,19	78,3	1,28 ^{##}	-2,81 ^{##}

gång/ veck a (n=1 92)					
Dulag lutid 0,75 mg en gång/ veck a (n=1 90)	8,58	-1,12	72,6	0,98 ^{##}	-2,02 ^{##}
Insuli n glar gin ⁺ en gång dagli gen (n=1 94)	8,56	-1,13	75,3	-1,06	1,11
52 veckor					
Dulag lutid 1,5 mg en gång/	8,60	-1,10	69,1	1,57 ^{##}	-2,66 ^{##}

veck a (n=1 92)					
Dulag lutid 0,75 mg en gång/ veck a (n=1 90)	8,58	-1,10	69,5	1,15 ^{##}	-1,71 ^{##}
Insuli n glar gin ⁺ en gång dagli gen (n=1 94)	8,56	-1,00	70,3	-0,35	1,57

Ensidigt p-värde < 0,025, för jämförbart resultat med dulaglutid och insulin glargin

^{##} p < 0,001 dulaglutidgruppen jämfört med insulin glargingrouppen

⁺ Insulin glargindoserna justerades enligt en algoritm där målvärdet för fasteplasmaglukos var ≤ 8.3 mmol/l

^a HbA1c värde 8,0 % (DCCT) motsvarar 63,9 mmol/mol (IFCC)
(genomsnittlig blodglukos: 10,1 mmol/L)

Frekvensen dokumenterad symtomatisk hypoglykemi med dulaglutid 1,5 mg, 0,75 mg respektive insulin glargin var 4,44, 4,34 respektive 9,62 episoder/patient/år. Ingen patient rapporterade svår hypoglykemi med dulaglutid 1,5 mg, 6 med dulaglutid 0,75 mg och 17 med insulin glargin.

Biverkningsprofilen för dulaglutid var jämförbar med det som observerats i andra studier med dulaglutid för patienter med nedsatt njurfunktion.

Användning inom pediatrik population

Säkerhet och effekt av dulaglutid 0,75 mg och 1,5 mg en gång per vecka hos barn och ungdomar som är 10 år och äldre jämfördes med placebo adderad till kost och motion ensamt, med eller utan metformin och/eller basalinsulin. Den dubbelblinda placebokontrollerade perioden varade i 26 veckor, varefter patienter som tilldelats placebo påbörjade en 26 veckors öppen uppföljningsperiod med dulaglutid 0,75 mg en gång per vecka. Patienter som tilldelats dulaglutid fortsatte med öppen behandling med samma tidigare tilldelad dos dulaglutid. Vid 26 veckor var dulaglutid överlägsen placebobehandling när det gällde att sänka HbA1c.

Tabell 13. Glykemiska resultat hos pediatrika patienter som är 10 år och äldre med typ 2-diabetes, med otillräcklig glykemisk kontroll trots kost och motion (med eller utan metformin och/eller basalinsulin)

--	--	--	--	--	--

	Utgångs-värde Hb A1c	Genom-snittlig förändring Hb A1c	Patienters som nådde HbA1c-målet		Genom-snittlig förändring FBG	Genom-snittlig förändring av kropps vikt
	(%)	(%)	< 7.0 % (%) ^a	≤ 6.5 % (%) ^b	(mmol/l)	(kg/m ²)
26 veckor						
Dulaglutid poolad ^c (n = 103)	8,0	-0,8 ^{##}	51,5 ^{##}	41,8 ^{‡‡}	-1,1 ^{##}	-0,1
Dulaglutid 0,75 mg 1 gång per vecka (n = 51)	7,9	-0,6 ^{##}	54,9 ^{##}	43,1 ^{‡‡}	-0,7 [#]	-0,2
Dulaglutid 1,5 mg 1 gång per	8,2	-0,9 ^{##}	48,1 ^{##}	40,4 ^{‡‡}	-1,4 ^{##}	-0,1

vecka (n = 5 2)						
Placebo 1 gång per vecka (n = 5 1)	8,1	0,6	13,7	9,8	1,0	0,0
52 veckor^d						
Dulaglutid poolad ^c (n = 103)	8,0	-0,4	59,5	45,2	-0,63	0,1
Dulaglutid 0,75 mg 1 gång per vecka (n = 5 1)	7,9	-0,2	65,0	55,0	-0,21	0,0
Dulaglutid 1,5 mg 1 gång per	8,2	-0,6	54,6	36,4	-0,95	0,1

vecka (n = 5 2)						
Placebo/dulaglutid 0,75 mg 1 gång per vecka ^e (n = 5 1)	8,1	-0,1	50,0	29,4	0,24	-0,2

[#] p < 0,05, ^{##} p < 0,001 för överlägsenhet jämfört med placebo, justerade p-värden med övergripande kontrollerat typ I-fel.

[‡] p < 0,05, ^{‡‡} p < 0,001 för överlägsen jämfört med placebo.

^a HbA1c värde 7,0 % (DCCT) motsvarar 53,0 mmol/mol (IFCC) (genomsnittlig blodglukos: 8,6 mmol/L)

^b HbA1c värde 6,5 % (DCCT) motsvarar 47,5 mmol/mol (IFCC) (genomsnittlig blodglukos: 7.8 mmol/L)

^c Kombinerade resultat för Trulicity 0,75 mg och 1,5 mg. Jämförelsen av de två doserna tillsammans och individuellt med placebo var förspecifierad med övergripande kontrollerat typ I-fel.

^d Effektuppskattningar vid det primära effektmåttet (26 veckor) baseras på uppskattningen av behandlingsregimen medan uppskattningarna vid slutet av den öppna förlängningen (52 veckor) baseras på effektuppskattningen.

^e Patienter som tilldelats placebo under den initiala dubbelblinda perioden på 26 veckor påbörjade behandling med dulaglutid 0,75

mg en gång per vecka under den öppna uppföljningsperioden på 26 veckor.

Farmakokinetik

Absorption

Efter subkutan administrering till patienter med typ 2-diabetes når dulaglutid maximal plasmakoncentration inom 48 timmar.

Genomsnittlig maximal (C_{max}) och total (AUC) exponering var cirka

114 ng/ml respektive 14 000 ng·h/ml efter upprepade subkutana doser om 1,5 mg dulaglutid till patienter med typ 2-diabetes.

Steady state-koncentrationen i plasma uppnåddes efter mellan 2 och 4 veckor vid administrering av 1,5 mg dulaglutid en gång per vecka. Exponeringen efter subkutan administrering av en engångsdos dulaglutid (1,5 mg) i buken, låret eller överarmen var jämförbara. Genomsnittlig absolut biotillgänglighet för dulaglutid efter subkutana engångsdoser om 1,5 mg respektive 0,75 mg var 47 % respektive 65 %. Absolut biotillgänglighet för 3 mg- och 4,5 mg-doserna uppskattades till densamma som med 1,5 mg, även om inga specifika studier har utförts. Inom dosintervallet 0,75 mg till 4,5 mg är ökningen av dulaglutidkoncentrationen i stort sett proportionell.

Distribution

Skenbar genomsnittlig central distributionsvolym i populationen var 3,09 l och skenbar genomsnittlig perifer distributionsvolym i populationen var 5,98 l.

Metabolism

Dulaglutid förmodas brytas ner till sina ingående aminosyror genom sedvanlig proteinkatabolism.

Eliminering

Skenbar genomsnittlig clearance för dulaglutid i populationen var 0,142 l/h och elimineringshalveringstiden var cirka 5 dagar.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Ålder hade ingen kliniskt relevant effekt på dulaglutids farmakokinetiska och farmakodynamiska egenskaper.

Kön och etniskt ursprung

Kön och etniskt ursprung hade ingen kliniskt betydelsefull effekt på dulaglutids farmakokinetik.

Kroppsvikt och BMI

Farmakokinetiska analyser har visat ett statistiskt signifikant omvänt förhållande mellan kroppsvikt eller BMI (kroppsmasseindex) och dulaglutidexponeringen, även om man inte såg någon kliniskt relevant inverkan av vikt eller BMI på glykemisk kontroll.

Nedsatt njurfunktion

Dulaglutids farmakokinetik har utvärderats i en klinisk farmakologisk studie och var i allmänhet likartad hos såväl friska försökspersoner som patienter med lätt till grav njurfunktionsnedsättning (kreatinclearance < 30 ml/min), inklusive njursjukdom i slutstadiet (som krävde dialys). Dessutom visade en

52-veckors klinisk studie av patienter med typ 2 diabetes och måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (eGFR [med CKD-EPI] <60 och ≥ 15 ml/min/1,73 m²), att Trulicity 0,75 mg och 1,5 mg en gång i veckan hade en farmakokinetisk profil liknande den som visats i tidigare kliniska studier. Denna kliniska studie inkluderade inte patienter med njursjukdom i slutstadiet.

Nedsatt leverfunktion

Dulaglutids farmakokinetik har utvärderats i en klinisk farmakologisk studie där försökspersoner med nedsatt leverfunktion uppvisade statistiskt signifikanta sänkningar av dulaglutidexponeringen på upp till 30 % för genomsnittligt $C_{\max}$ och 33 % för AUC, jämfört med friska kontrollpersoner. Man såg en generell ökning av $t_{\max}$ hos dulaglutid vid allvarligare leverfunktionsnedsättning. Man kunde dock inte observera någon trend för dulaglutidexponeringen i förhållande till graden av nedsatt leverfunktion. Dessa effekter bedömdes inte vara kliniskt relevanta.

Pediatrisk population

En populationsfarmakokinetisk analys utfördes för dulaglutid 0,75 mg och 1,5 mg med hjälp av data från 128 pediatriska patienter (10 år till < 18 år) med typ 2-diabetes. AUC hos pediatriska patienter var cirka 37 % lägre än hos vuxna patienter. Denna skillnad fastställdes dock inte vara kliniskt betydelsefull.

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi och toxicitet vid upprepad dosering visade inte på några särskilda risker för människa.

I en 6-månaders carcinogenicitetsstudie på transgena möss sågs ingen cancerogen respons. I en 2-årig carcinogenicitetsstudie på råtta, vid en exponering som var ≥ 3 gånger den kliniska exponeringen hos människa efter administrering av 4,5 mg dulaglutid per vecka, orsakade dulaglutid statistiskt signifikanta dosberoende ökningar av incidensen C-cellstumörer i sköldkörteln (adenom och karcinom sammantaget). Den kliniska relevansen av dessa resultat är okänd.

Vid fertilitetsstudier sågs ett minskat antal gulkroppar och förlängd brunstcykel vid doser som hade samband med lägre födointag och viktökning hos moderdjuren. Dock sågs ingen effekt på fertilitetsindex, befruktning eller embryonal utveckling. I reproduktionstoxikologiska studier observerades effekter på skelettet samt minskad fostertillväxt hos råtta och kanin vid dulaglutidexponeringar som låg 5–18 gånger över den föreslagna kliniska dosen, men inga fostermissbildningar observerades. Behandling av råtta under hela dräktigheten och digivningen orsakade minnesstörningar hos ungar av honkön vid exponeringar som var 7 gånger högre än den som föreslagits kliniskt. Dulaglutiddoser på 38 gånger den högsta humana exponeringen orsakar inte försämrat minne hos unga han- och honråttor.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Trulicity 0,75 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Varje förfylld injektionspenna innehåller 0,75 mg dulaglutid* i 0,5 ml lösning.

Trulicity 1,5 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Varje förfylld injektionspenna innehåller 1,5 mg dulaglutid* i 0,5 ml lösning.

Trulicity 3 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Varje förfylld injektionspenna innehåller 3 mg dulaglutid* i 0,5 ml lösning.

Trulicity 4,5 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Varje förfylld injektionspenna innehåller 4,5 mg dulaglutid* i 0,5 ml lösning.

*producerad i CHO-celler genom rekombinant DNA-teknik.

Förteckning över hjälpämnen

Natriumcitrat

Citronsyra

Mannitol

Polysorbat 80

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Miljöpåverkan

Dulaglutid

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment. Even though biomolecules, such as vaccines and hormones, are exempted they should still be regarded as biologically active.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

I användning

Trulicity kan förvaras utanför kylskåp i upp till 14 dagar vid en temperatur på högst 30° C.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Bruksanvisning

Förfylld penna för engångsbruk.

Anvisningar för användning av pennan medföljer bipacksedeln och måste följas noggrant.

Trulicity ska inte användas om det finns synliga partiklar i lösningen eller om lösningen är grumlig och/eller missfärgad.

Trulicity får inte användas om det har varit fruset.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 0,75 mg Klar, färglös lösning.

4 styck förfylld injektionspenna, 1049:02, (F)

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 1,5 mg Klar, färglös lösning.

4 styck förfylld injektionspenna, 1049:02, (F)

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 3 mg Klar, färglös lösning.

4 styck förfylld injektionspenna, 1049:02, (F)

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 4,5 mg Klar, färglös lösning.

4 styck förfylld injektionspenna, 1049:02, (F)

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 0,75 mg

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 1,5 mg

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 3 mg

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 4,5 mg