

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trulicity 0,75 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen.

Trulicity 1,5 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Trulicity 0,75 mg oplossing voor injectie

Elke voorgevulde pen bevat 0,75 mg dulaglutide* in 0,5 ml oplossing.

Trulicity 1,5 mg oplossing voor injectie

Elke voorgevulde pen bevat 1,5 mg dulaglutide* in 0,5 ml oplossing.

*Geproduceerd in CHO-cellen met DNA- recombinatietechniek.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Type 2-diabetes mellitus

Trulicity is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met onvoldoende gereguleerde diabetes mellitus type 2 als toevoeging aan dieet en lichaamsbeweging

- als monotherapie wanneer metformine ongeschikt wordt geacht als gevolg van intolerantie of contra-indicaties.
- in aanvulling op andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes.

Voor onderzoeksresultaten met betrekking tot combinaties, effecten op glykemische controle en cardiovasculaire events, en de onderzochte populaties, zie rubriek 4.4, 4.5 en 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Monotherapie

De aanbevolen dosering is 0,75 mg eenmaal per week.

Adjuvante therapie

De aanbevolen dosering is 1,5 mg eenmaal per week.

Voor mogelijk kwetsbare populaties kan 0,75 mg eenmaal per week als aanvangsdosering worden overwogen.

Als Trulicity wordt toegevoegd aan een eerder ingestelde behandeling met metformine en/of pioglitazon, kan de huidige dosis metformine en/of pioglitazon worden voortgezet. Als Trulicity wordt toegevoegd aan een eerder ingestelde behandeling met metformine en/of een natriumglucose-cotransporter 2-remmer (SGLT2-remmer), kan de huidige dosis metformine en/of SGLT2-remmer worden voortgezet. Als het wordt toegevoegd aan een eerder ingestelde behandeling met een sulfonyleureumderivaat of insuline, kan verlaging van de dosis van het sulfonyleureumderivaat of de insuline worden overwogen om de kans op hypoglykemie te verminderen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Bij gebruik van Trulicity hoeven patiënten hun bloedglucose niet zelf te controleren. Zelfcontrole van de bloedglucose is nodig om de dosis van het sulfonyleureumderivaat of de insuline aan te passen, met name wanneer de behandeling met Trulicity is gestart en de dosis insuline is verlaagd. Een stapsgewijze benadering van de verlaging van de insulinedosis wordt aanbevolen.

Ouderen

De dosis hoeft niet op basis van leeftijd te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis (eGFR <90 tot ≥ 15 ml/min/1,73 m²) hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Er is zeer beperkte ervaring bij patiënten met nierziekte in het eindstadium (<15 ml/min/1,73 m²), daarom kan Trulicity bij deze populatie niet worden aanbevolen (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met leverfunctiestoornis hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van dulaglutide bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Trulicity dient subcutaan in de buik, dij of bovenarm te worden toegediend. Het mag niet intraveneus of intramusculair worden toegediend.

De dosis kan op elk moment op de dag worden toegediend, met of zonder voedsel.

Als een dosis wordt vergeten, moet deze zo snel mogelijk worden toegediend als de tijd tot de volgende geplande dosis minstens 3 dagen (72 uur) is. Als de tijd tot de volgende geplande dosis minder dan 3 dagen (72 uur) is, moet de vergeten dosis worden overgeslagen en moet de volgende dosis op de geplande dag worden toegediend. In beide gevallen kunnen patiënten hun normale toedieningsschema van eenmaal per week hervatten.

Zo nodig kan de dag van de wekelijkse toediening worden veranderd, zolang de vorige dosis 3 of meer dagen (72 uur) eerder is toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dulaglutide mag niet worden gebruikt bij patiënten met diabetes mellitus type 1 of voor de behandeling van diabetische ketoacidose. Dulaglutide is geen vervanger voor insuline. Diabetische ketoacidose is gemeld bij insuline-afhankelijke patiënten na snelle stopzetting of dosisverlaging van insuline (zie rubriek 4.2).

Uitdroging

Uitdroging, soms leidend tot acuut nierfalen of een verslechtering van de nierfunctie, is gemeld bij patiënten die met dulaglutide behandeld worden, met name aan het begin van de behandeling. Veel van de gemelde renale bijwerkingen kwamen voor bij patiënten die misselijkheid, braken, diarree of uitdroging ervoeren. Patiënten die met dulaglutide worden behandeld moeten gewezen worden op het potentiële risico van uitdroging met name in relatie tot gastro-intestinale bijwerkingen, en op het nemen van voorzorgsmaatregelen om vloeistofdepletie te voorkomen.

Dulaglutide is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige gastro-intestinale aandoening, waaronder ernstige gastroparese, en wordt daarom bij deze patiënten niet aanbevolen.

Acute pancreatitis

Gebruik van GLP-1-receptoragonisten is geassocieerd met een risico op acute pancreatitis. In klinische studies is acute pancreatitis gemeld in samenhang met dulaglutide (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten worden geïnformeerd over de kenmerkende symptomen van acute pancreatitis. Als pancreatitis wordt vermoed, moet dulaglutide worden stopgezet. Als pancreatitis wordt bevestigd, mag dulaglutide niet worden herstart. Als er geen andere klachten en symptomen van acute pancreatitis zijn, zijn verhoging van de pancreasenzymen alleen niet voorspellend voor acute pancreatitis (zie rubriek 4.8).

Hypoglykemie

Patiënten die dulaglutide in combinatie met een sulfonyleureumderivaat of insuline krijgen, kunnen een hogere kans op hypoglykemie hebben. De kans op hypoglykemie kan worden beperkt door de dosis van het sulfonyleureumderivaat of de insuline te verlagen (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 1,5 mg en is dus in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Dulaglutide vertraagt de maaglediging en kan invloed hebben op de snelheid van absorptie van gelijktijdig toegediende orale geneesmiddelen. In de hieronder beschreven klinische farmacologiestudies had dulaglutide geen klinisch relevante invloed op de absorptie van de geteste, oraal toegediende medicatie. Echter, bij patiënten die orale geneesmiddelen krijgen waarbij snelle gastro-intestinale absorptie vereist is, of formuleringen met verlengde afgifte, dient er rekening mee te worden gehouden dat de blootstelling aan geneesmiddelen kan veranderen.

Sitagliptine

Bij gelijktijdige toediening met een eenmalige dosis dulaglutide was de blootstelling aan sitagliptine onveranderd. Na gelijktijdige toediening met 2 opeenvolgende doses dulaglutide waren de $AUC_{(0-\tau)}$ en C_{max} van sitagliptine met respectievelijk ongeveer 7,4% en 23,1% verlaagd. Na gelijktijdige toediening met dulaglutide nam de t_{max} van sitagliptine met ongeveer 0,5 uur toe in vergelijking met sitagliptine alleen.

Sitagliptine kan gedurende een periode van 24 uur het DPP-4 tot 80% remmen. Gelijktijdige toediening van dulaglutide met sitagliptine verhoogde de blootstelling aan en de C_{max} van dulaglutide met respectievelijk ongeveer 38% en 27%; de mediane t_{max} nam met ongeveer 24 uur toe. Daarom heeft dulaglutide een hoge mate van bescherming tegen inactivatie door DPP-4 (zie rubriek 5.1. Werkingsmechanisme). De verhoogde blootstelling kan de effecten van dulaglutide op de bloedglucoseconcentraties versterken.

Paracetamol

Na een eerste dosis van 1 en 3 mg dulaglutide was de C_{max} van paracetamol verlaagd met respectievelijk 36% en 50%; de mediane t_{max} trad later op (respectievelijk 3 en 4 uur). Na gelijktijdige toediening van maximaal 3 mg dulaglutide in de steady state, waren er geen statistisch significante verschillen op de $AUC_{(0-12)}$, C_{max} of t_{max} van paracetamol. Bij toediening met dulaglutide hoeft de dosis paracetamol niet te worden aangepast.

Atorvastatine

Bij gelijktijdige toediening van dulaglutide met atorvastatine waren de C_{max} en $AUC_{(0-\infty)}$ van atorvastatine en de belangrijkste metaboliet *o*-hydroxyatorvastatine met respectievelijk 70% en 21% verlaagd. De gemiddelde $t_{1/2}$ van atorvastatine en *o*-hydroxyatorvastatine waren na toediening van dulaglutide respectievelijk 17% en 41% verhoogd. Deze waarnemingen zijn niet klinisch relevant. Bij toediening met dulaglutide hoeft de dosis atorvastatine niet te worden aangepast.

Digoxine

Na toediening van steady state digoxine met 2 opeenvolgende doses dulaglutide waren de algehele blootstelling (AUC_{τ}) en t_{max} van digoxine niet veranderd; de C_{max} nam met niet meer dan 22% af. Naar verwachting heeft deze verandering geen klinische gevolgen. Bij toediening met dulaglutide hoeft de dosis digoxine niet te worden aangepast.

Antihypertensiva

Gelijktijdige toediening van meerdere doses dulaglutide met steady state lisinopril veroorzaakte geen klinisch relevante veranderingen in de AUC of C_{max} van lisinopril. Op de dagen 3 en 24 van het onderzoek werden statistisch significante vertragingen in de t_{max} van lisinopril van ongeveer 1 uur waargenomen. Als eenmalige doses van dulaglutide en metoprolol gelijktijdig werden toegediend, namen de AUC en C_{max} van metoprolol met respectievelijk 19% en 32% toe. Hoewel de t_{max} van metoprolol met 1 uur vertraagd was, was deze verandering niet statistisch significant. Deze veranderingen waren niet klinisch relevant; daarom hoeft bij toediening met dulaglutide de dosis lisinopril of metoprolol niet te worden aangepast.

Warfarine

Na gelijktijdige toediening met dulaglutide waren de blootstelling aan S- en R-warfarine en de C_{max} van R-warfarine niet veranderd; de C_{max} van S-warfarine nam met 22% af. De AUC_{INR} nam met 2% toe, wat waarschijnlijk niet klinisch significant is, en er was geen effect op de maximale internationale normalized ratio respons (INR_{max}). De tijd van de internationale normalized ratio respons ($tINR_{max}$) werd met 6 uur vertraagd, passend bij vertragingen in de t_{max} van ongeveer 4 en 6 uur voor

respectievelijk S- en R-warfarine. Deze veranderingen zijn niet klinisch relevant. Bij toediening met dulaglutide hoeft de dosis warfarine niet te worden aangepast.

Orale anticonceptiva

Gelijktijdige toediening van dulaglutide met een oraal anticonceptivum (norgestimaat 0,18 mg/ethinylestradiol 0,025 mg) had geen invloed op de algehele blootstelling aan norelgestromine en ethinylestradiol. Voor norelgestromine en ethinylestradiol werden statistisch significante verminderingen van de C_{max} van respectievelijk 26% en 13% en vertragingen van de t_{max} van respectievelijk 2 en 0,30 uur waargenomen. Deze waarnemingen zijn niet klinisch relevant. Bij toediening met dulaglutide hoeft de dosis van orale anticonceptiva niet te worden aangepast.

Metformine

Na gelijktijdige toediening van meerdere doses dulaglutide met steady state metformine (immediate release [IR]), nam de AUC_r van metformine met maximaal 15% toe en nam de C_{max} met maximaal 12% af, zonder veranderingen in de t_{max} . Deze veranderingen passen bij de vertraagde maaglediging bij dulaglutide en vallen binnen de farmacokinetische variabiliteit van metformine en zijn daarom niet klinisch relevant. Bij toediening met dulaglutide wordt geen dosisaanpassing voor metformine IR aanbevolen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van dulaglutide bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Daarom wordt gebruik van dulaglutide tijdens de zwangerschap niet aanbevolen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dulaglutide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Dulaglutide mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Het effect van dulaglutide op de vruchtbaarheid bij mensen is onbekend. Bij ratten was er geen direct effect op de paring of fertiliteit na behandeling met dulaglutide (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Trulicity heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als het wordt gebruikt in combinatie met een sulfonylureumderivaat of insuline, zou patiënten geadviseerd moeten worden voorzorgsmaatregelende treffen om een hypoglykemie tijdens het autorijden en het bedienen van machines te voorkomen (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In de afgeronde initiële fase II- en fase III-registratiestudies zijn 4.006 patiënten blootgesteld aan dulaglutide alleen of in combinatie met andere glucoseverlagende geneesmiddelen. De meest frequent gemelde bijwerkingen in klinische studies waren gastro-intestinaal, waaronder misselijkheid, braken en diarree. Over het algemeen waren deze reacties licht of matig en van voorbijgaande aard. Resultaten uit de studie naar cardiovasculaire uitkomsten op lange termijn met 4949 naar dulaglutide

gerandomiseerde patiënten die werden gevolgd gedurende een periode met een mediaan van 5,4 jaar, waren consistent met deze bevindingen.

Tabel met overzicht van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld op basis van beoordeling van de volledige duur van de klinische fase II- en fase III-studies, de studie naar cardiovasculaire uitkomsten op lange termijn en van post-marketing meldingen. De bijwerkingen staan in tabel 1 als MedDRA-geprefereerde term per systeem/orgaanklasse en in volgorde van afnemende incidentie (zeer vaak: $\geq 1/10$; vaak: $\geq 1/100$, $< 1/10$; soms: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; zelden: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; zeer zelden: $< 1/10.000$ en niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke incidentiegroep staan de bijwerkingen in volgorde van afnemende frequentie. Frequenties van voorvallen zijn berekend op basis van hun incidentie in de fase II- en fase III-registratiestudies.

Tabel 1: Frequentie van bijwerkingen van dulaglutide

| Systeem/ orgaanklasse | Zeer vaak | Vaak | Soms | Zelden | Niet bekend |
|--|---|---|-------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| Immuunsysteem-aandoeningen | | | Overgevoeligheid | Anafylactische reactie [#] | |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Hypoglykemie* (bij gebruik in combinatie met insuline, glimepiride, metformine [†] of metformine plus glimepiride) | Hypoglykemie* (bij gebruik als monotherapie of in combinatie met metformine plus pioglitazon) | Dehydratie | | |
| Maagdarmstelsel-aandoeningen | Misselijkheid, diarree, braken [†] , buikpijn [†] | Verminderde eetlust, dyspepsie, obstipatie, flatulentie, opgezette buik, gastro-oesofageale-refluxziekte, eructatie | | Acute pancreatitis | Niet-mechanische darm-obstructie |
| Lever- en galaandoeningen | | | cholelithiasis, cholecystitis | | |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | | | Angio-oedeem [#] | |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | | Vermoeidheid | Reacties op de injectieplaats | | |
| Onderzoeken | | Sinustachycardie, eerstegraads atrio-ventriculair blok (AVB) | | | |

[#] Uit post-marketing meldingen

* Gedocumenteerde, symptomatische hypoglykemie met bloedglucose $\leq 3,9$ mmol/l

† Alleen dosis dulaglutide 1,5 mg. Met dulaglutide 0,75 mg traden de bijwerkingen op in de frequentie van de eerstvolgende lagere incidentiegroep.

Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypoglykemie

Als dulaglutide 0,75 mg en 1,5 mg werden gebruikt als monotherapie of in combinatie met metformine alleen of metformine en pioglitazon, waren de incidenties van gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie 5,9% tot 10,9% en de frequenties waren 0,14 tot 0,62 voorvallen/patiënt/jaar; er zijn geen episodes van ernstige hypoglykemie gemeld.

De incidenties van gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie als respectievelijk 0,75 mg en 1,5 mg dulaglutide werden gebruikt in combinatie met een sulfonylureumderivaat en metformine waren 39,0% en 40,3% en de frequenties waren 1,67 en 1,67 voorvallen/patiënt/jaar. De incidenties van ernstige hypoglykemie waren 0% en 0,7%, en de frequenties waren 0,00 en 0,01 voorvallen/patiënt/jaar respectievelijk voor elke dosis. De incidentie van gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie wanneer 1,5 mg dulaglutide werd gebruikt met alleen een sulfonylureumderivaat was 11,3% en de frequentie was 0,90 voorvallen/patiënt/jaar, en er waren geen gevallen van ernstige hypoglykemie.

De incidentie van gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie wanneer dulaglutide 1,5 mg werd gebruikt in combinatie met insuline glargine was 35,3% en de frequentie was 3,38 voorvallen/patiënt/jaar. De incidentie van ernstige hypoglykemie was 0,7% en de frequentie was 0,01 voorval/patiënt/jaar.

De incidenties wanneer respectievelijk 0,75 mg en 1,5 mg dulaglutide werden gebruikt in combinatie met prandiale insuline waren 85,3% en 80,0% en de frequenties waren 35,66 en 31,06 voorvallen/patiënt/jaar. De incidenties van ernstige hypoglykemie waren 2,4% en 3,4%, en de frequenties waren 0,05 en 0,06 voorvallen/patiënt/jaar.

Bijwerkingen aan het maag-darmstelsel

Cumulatieve melding van bijwerkingen aan het maag-darmstelsel tot 104 weken met respectievelijk 0,75 mg en 1,5 mg dulaglutide waren misselijkheid (12,9% en 21,2%), diarree (10,7% en 13,7%) en braken (6,9% en 11,5%). Deze waren over het algemeen licht of matig ernstig met een gemelde piek tijdens de eerste 2 weken van behandeling gevolgd door een snelle afname gedurende de daaropvolgende 4 weken, waarna de frequentie relatief constant bleef.

In klinisch-farmacologische, tot 6 weken durende studies bij patiënten met diabetes mellitus type 2 werden de meeste bijwerkingen aan het maag-darmstelsel gemeld tijdens de eerste 2-3 dagen na de aanvangsdosis en namen deze bij volgende doses af.

Acute pancreatitis

De incidentie van acute pancreatitis in klinische fase II- en III-studies was 0,07% voor dulaglutide tegen 0,14% voor placebo en 0,19% voor comparators met of zonder additionele antidiabetische achtergrondtherapie.

Pancreasenzymen

Dulaglutide gaat gepaard met gemiddelde toenames ten opzichte van de uitgangswaarde van de pancreasenzymen (lipase en/of pancreatisch amylase) van 11% tot 21% (zie rubriek 4.4). In

afwezigheid van andere klachten en symptomen van acute pancreatitis zijn verhogingen van de pancreasenzymen alleen niet voorspellend voor acute pancreatitis.

Verhoogde hartslag

Met respectievelijk 0,75 mg en 1,5 mg dulaglutide zijn geringe gemiddelde verhogingen van de hartslag van 2 tot 4 slagen per minuut (bpm) en een incidentie van 1,3% en 1,4% van sinustachycardie met een gelijktijdige verhoging t.o.v. de uitgangswaarde ≥ 15 bpm waargenomen.

Eerstegraads AV-blok/verlengd PR-interval

Met respectievelijk 0,75 mg en 1,5 mg dulaglutide zijn geringe gemiddelde verhogingen t.o.v. de uitgangswaarde van het PR-interval van 2 tot 3 msec en een incidentie van 1,5% en 2,4% van eerstegraads AV-blok waargenomen.

Immunogeniciteit

In klinische studies ging behandeling met dulaglutide gepaard met een incidentie van 1,6% van tijdens de behandeling gevormde antistoffen tegen dulaglutide, wat erop wijst dat de structurele aanpassingen in de GLP-1- en gemodificeerde IgG4-delen van de dulaglutidemolecuul, samen met een hoge homologie met natief GLP-1 en natief IgG4, de kans op een immuunrespons tegen dulaglutide tot een minimum beperken. Patiënten met antistoffen tegen dulaglutide hadden over het algemeen een lage titer en hoewel het aantal patiënten met antistoffen tegen dulaglutide laag was, werd uit bestudering van de fase III-gegevens geen duidelijke invloed zichtbaar van antistoffen tegen dulaglutide op veranderingen in HbA1c. Geen van de patiënten met systemische overgevoeligheid ontwikkelde antilichamen tegen dulaglutide.

Overgevoeligheid

In de klinische fase II- en fase III-studies is systemische overgevoeligheid (bijvoorbeeld urticaria, oedeem) gemeld bij 0,5% van de patiënten die dulaglutide kregen. Gevallen van anafylactische reactie zijn zelden gemeld bij gebruik van in de handel gebrachte dulaglutide.

Reacties op de injectieplaats

Bijwerkingen op de injectieplaats zijn gemeld bij 1,9% van de patiënten die dulaglutide kregen. Mogelijk immuungemedieerde bijwerkingen op de injectieplaats (zoals uitslag, erytheem) zijn gemeld bij 0,7% van de patiënten en waren over het algemeen licht.

Stopzetting wegens een bijwerking

In studies die 26 weken duurden, was de incidentie van stopzetting wegens bijwerkingen 2,6% (0,75 mg) en 6,1% (1,5 mg) voor dulaglutide versus 3,7% voor placebo. Gedurende het gehele onderzoek (tot 104 weken) was de incidentie van stopzetting wegens bijwerkingen 5,1% (0,75 mg) en 8,4% (1,5 mg) voor dulaglutide. De meest voorkomende bijwerkingen die tot stopzetting leidden van respectievelijk 0,75 mg en 1,5 mg dulaglutide waren misselijkheid (1,0%, 1,9%), diarree (0,5%, 0,6%) en braken (0,4%, 0,6%), en werden over het algemeen binnen de eerste 4-6 weken gemeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Maagdarmstelselstoornissen en hypoglykemie zijn effecten van overdosering die in klinische studies met dulaglutide zijn gezien. Bij een overdosis moet een passende ondersteunende behandeling worden ingesteld op geleide van de klinische klachten en symptomen van de patiënten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Diabetesmiddelen, bloedsuikerverlagende middelen, excl. insulines, ATC-code: A10BJ05.

Werkingsmechanisme

Dulaglutide is een langwerkende glucagonachtige peptide 1 (GLP-1)-receptoragonist. De molecuul bestaat uit 2 identieke disulfidegebonden ketens, die elk een gemodificeerde humane GLP-1-analogueen bevatten die door een kleine peptidelinker covalent gebonden zijn aan een gemodificeerd zwareketenfragment (Fc) van humaan immunoglobuline G4 (IgG4). Het GLP-1-analogueendeel van dulaglutide is voor ongeveer 90% homolog aan natief humaan GLP-1 (7-37). Natief GLP-1 heeft een halfwaardetijd van 1,5-2 minuten als gevolg van afbraak door DPP-4 en renale klaring. In tegenstelling tot natief GLP-1 is dulaglutide bestand tegen afbraak door DPP-4, en heeft een grote omvang die de absorptie vertraagt en de renale klaring vermindert. Deze geconstrueerde kenmerken maken een oplosbare toedieningsvorm mogelijk met een lange halfwaardetijd van 4,7 dagen, waardoor deze geschikt is voor subcutane toediening eenmaal per week. Daarnaast is het dulaglutidemolecuul ontworpen om de Fc γ -receptorafhankelijke immuunrespons te voorkomen en het immunogeen potentieel te verminderen.

Dulaglutide vertoont verschillende antihyperglykemische effecten van GLP-1. In de aanwezigheid van verhoogde glucoseconcentraties verhoogt dulaglutide het intracellulair cyclisch AMP (cAMP) in bètacellen in de pancreas, wat tot de afgifte van insuline leidt. Dulaglutide onderdrukt de glucagonsecretie, waarvan bekend is dat deze te hoog is bij patiënten met diabetes type 2. Een lagere glucagonconcentratie leidt tot een lagere glucoseafgifte door de lever. Ook vertraagt dulaglutide de maaglediging.

Farmacodynamische effecten

Dulaglutide verbetert de glucoseregulatie door aanhoudend de glucoseconcentraties (nuchter, voor de maaltijd en postprandiaal) te verlagen bij patiënten met diabetes type 2, te beginnen na de eerste toediening van dulaglutide en gedurende het gehele doseringsinterval van een week.

Een farmacodynamische studie met dulaglutide bij patiënten met diabetes type 2 liet een herstel van de eerste fase-insulinesecretie zien tot een niveau dat hoger was dan bij gezonde proefpersonen op placebo, en een verbeterde tweede fase-insulinesecretie als reactie op een intraveneuze bolus glucose. In hetzelfde onderzoek leek een eenmalige dosis dulaglutide 1,5 mg de maximale insulinesecretie uit de β -cellen te verhogen, en de β -celfunctie bij proefpersonen met diabetes mellitus type 2 in vergelijking met placebo te verbeteren.

Passend bij het farmacokinetisch profiel heeft dulaglutide een farmacodynamisch profiel dat geschikt is voor toediening eenmaal per week (zie rubriek 5.2).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Glucoseregulatie

De veiligheid en werkzaamheid van dulaglutide werden beoordeeld in negen gerandomiseerde, gecontroleerde fase III-studies bij 6.193 patiënten met diabetes type 2. Daarvan waren er 1.206 \geq 65 jaar oud van wie er 119 \geq 75 jaar oud waren. Aan deze onderzoeken namen 3.808 met dulaglutide behandelde patiënten deel, waarvan er 2.250 werden behandeld met wekelijks Trulicity 1,5 mg en 1.558 werden behandeld met wekelijks Trulicity 0,75 mg. In alle studies gaf dulaglutide klinisch significante verbeteringen van de glucoseregulatie, gemeten aan de hand van de geglycosyleerde hemoglobine A1c (HbA1c).

Monotherapie

Dulaglutide is onderzocht in een 52 weken durende, met actieve stof gecontroleerde monotherapiestudie in vergelijking met metformine. Trulicity 1,5 mg en 0,75 mg waren superieur aan metformine (1500-2000 mg/dag) voor wat betreft verlaging van het HbA1c en een significant groter deel van de patiënten bereikte een HbA1c-doel van $< 7,0\%$ en $\leq 6,5\%$ met Trulicity 1,5 mg en Trulicity 0,75 mg in vergelijking met metformine na 26 weken.

Tabel 2: Resultaten van een 52 weken durende, met werkzame stof gecontroleerde monotherapiestudie met 2 doses dulaglutide in vergelijking met metformine

| | Uitgangs- waarde HbA1c | Gemiddelde verandering HbA1c | Patiënten op streef- waarde HbA1c | | Verande- ring in NBG | Verande- ring in lichaams- gewicht (kg) |
|--|---------------------------------------|---|--|--------------------|---------------------------------|--|
| | (%) | (%) | $<7,0\%$ (%) | $\leq 6,5\%$ (%) | (mmol/l) | (kg) |
| 26 weken | | | | | | |
| Dulaglutide 1,5 mg eenmaal per week (n=269) | 7,63 | -0,78 ^{††} | 61,5 [#] | 46,0 ^{##} | -1,61 | -2,29 |
| Dulaglutide 0,75 mg eenmaal per week (n=270) | 7,58 | -0,71 ^{††} | 62,6 [#] | 40,0 [#] | -1,46 | -1,36 [#] |
| Metformine 1500-2000 mg/dag (n=268) | 7,60 | -0,56 | 53,6 | 29,8 | -1,34 | -2,22 |
| 52 weken | | | | | | |
| Dulaglutide 1,5 mg eenmaal per week (n=269) | 7,63 | -0,70 ^{††} | 60,0 [#] | 42,3 ^{##} | -1,56 [#] | -1,93 |
| Dulaglutide 0,75 mg eenmaal per week (n=270) | 7,58 | -0,55 [†] | 53,2 | 34,7 | -1,00 | -1,09 [#] |
| Metformine 1500-2000 mg/dag (n=268) | 7,60 | -0,51 | 48,3 | 28,3 | -1,15 | -2,20 |

† voor multipliciteit gecorrigeerde 1-zijdige p-waarde $< 0,025$ voor non-inferiority; †† voor multipliciteit gecorrigeerde 1-zijdige p-waarde $< 0,025$, voor superioriteit van dulaglutide boven metformine, alleen beoordeeld voor HbA1c.

$p < 0,05$, ## $p < 0,001$ dulaglutide-behandelingsgroep vergeleken met metformine

De frequentie van gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie met Trulicity 1,5 mg en 0,75 mg en metformine was respectievelijk 0,62, 0,15 en 0,09 voorvallen/patiënt/jaar. Er werden geen gevallen van ernstige hypoglykemie waargenomen.

Combinatietherapie met metformine

De veiligheid en werkzaamheid van dulaglutide zijn onderzocht in een met placebo en actieve stof (sitagliptine 100 mg/dag) gecontroleerde studie van 104 weken, alle in combinatie met metformine. Behandeling met Trulicity 1,5 mg en 0,75 mg gaf een superieure vermindering van het HbA1c in vergelijking met sitagliptine na 52 weken, waarbij een significant groter deel van de patiënten de HbA1c-streefwaarden van < 7,0% en ≤ 6,5% behaalden. Deze effecten hielden tot het einde van de studie (104 weken) aan.

Tabel 3: Resultaten van een 104 weken durende, met placebo en werkzame stof gecontroleerde studie met 2 doses dulaglutide in vergelijking met sitagliptine

| | Uitgangs- waarde HbA1c | Gemiddelde verandering HbA1c | Patiënten op streef- waarde HbA1c | | Verande- ring in NBG | Verande- ring in lichaams- gewicht (kg) |
|--|------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|-------------------------|---|
| | (%) | (%) | <7,0% (%) | ≤6.,%(%) | (mmol/l) | |
| 26 weken | | | | | | |
| Dulaglutide 1,5 mg eenmaal per week (n=304) | 8,12 | -1,22 ^{††##} | 60,9 ^{***##} | 46,7 ^{***##} | -2,38 ^{***##} | -3,18 ^{***##} |
| Dulaglutide 0,75 mg eenmaal per week (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 |
| Sitagliptine 100 mg eenmaal daags (n=315) | 8,09 | -0,61 | 37,8 | 21,8 | -0,97 | -1,46 |
| 52 weken | | | | | | |
| Dulaglutide 1,5 mg eenmaal per week (n=304) | 8,12 | -1,10 ^{††} | 57,6 ^{##} | 41,7 ^{##} | -2,38 ^{##} | -3,03 ^{##} |
| Dulaglutide 0,75 mg eenmaal per week (n=302) | 8,19 | -0,87 ^{††} | 48,8 ^{##} | 29,0 ^{##} | -1,63 ^{##} | -2,60 ^{##} |
| Sitagliptine 100 mg eenmaal daags (n=315) | 8,09 | -0,39 | 33,0 | 19,2 | -0,90 | -1,53 |
| 104 weken | | | | | | |
| Dulaglutide 1,5 mg eenmaal per week (n=304) | 8,12 | -0,99 ^{††} | 54,3 ^{##} | 39,1 ^{##} | -1,99 ^{##} | -2,88 ^{##} |
| Dulaglutide 0,75 mg eenmaal per week (n=302) | 8,19 | -0,71 ^{††} | 44,8 ^{##} | 24,2 ^{##} | -1,39 ^{##} | -2,39 |
| Sitagliptine 100 mg eenmaal daags (n=315) | 8,09 | -0,32 | 31,1 | 14,1 | -0,47 | -1,75 |

†† voor multipliciteit gecorrigeerde 1-zijdige p-waarde < 0,025, voor superioriteit van dulaglutide boven sitagliptine, alleen beoordeeld voor HbA1c na 52 en 104 weken

‡‡ voor multipliciteit gecorrigeerde 1-zijdige p-waarde < 0,001, voor superioriteit van dulaglutide in vergelijking met placebo, alleen beoordeeld voor HbA1c

** p < 0,001 dulaglutide-behandelingsgroep vergeleken met placebo

** p < 0,001 dulaglutide-behandelingsgroep vergeleken met sitagliptine

De frequentie van gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie met Trulicity 1,5 mg en 0,75 mg en sitagliptine was respectievelijk 0,19, 0,18 en 0,17 voorvallen/patiënt/jaar. Er werden met dulaglutide geen gevallen van ernstige hypoglykemie waargenomen.

De veiligheid en werkzaamheid van dulaglutide zijn ook onderzocht in een met werkzame stof gecontroleerde studie (liraglutide 1,8 mg per dag) die 26 weken duurde, beide in combinatie met metformine. Behandeling met Trulicity 1,5 mg leidde tot een vergelijkbare verlaging van HbA1c en een vergelijkbaar aantal patiënten dat een HbA1c-doel van < 7,0% en ≤ 6,5% bereikte in vergelijking met liraglutide.

Tabel 4: Resultaten van een 26 weken durende, met werkzame stof gecontroleerde studie met een dosis dulaglutide in vergelijking met liraglutide

| | Uitgangswaarde HbA1c | Gemiddelde verandering in HbA1c | Patiënten op streefwaarde HbA1c | | Verandering in NBG | Verandering in lichaamsgewicht |
|---|----------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------|--------------------|--------------------------------|
| | (%) | (%) | <7,0 % (%) | ≤6,5% (%) | (mmol/l) | (kg) |
| 26 weken | | | | | | |
| Dulaglutide 1,5 mg eenmaal per week (n=299) | 8,06 | -1,42 [‡] | 68,3 | 54,6 | -1,93 | -2,90 [#] |
| Liraglutide ⁺ 1,8 mg per dag (n=300) | 8,05 | -1,36 | 67,9 | 50,9 | -1,90 | -3,61 |

[‡] 1-zijdige p-waarde p < 0,001, voor non-inferioriteit van dulaglutide in vergelijking met liraglutide, alleen beoordeeld voor HbA1c.

[#] p < 0,05 dulaglutide-behandelingsgroep vergeleken met liraglutide.

⁺ Bij de naar liraglutide gerandomiseerde patiënten werd gestart met een dosis van 0,6 mg/dag. Na week 1 werden patiënten opgetitreerd naar 1,2 mg/dag en dan in week 2 naar 1,8 mg/dag.

De frequentie van gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie met Trulicity 1,5 mg was 0,12 voorvallen/patiënt/jaar en met liraglutide 0,29 voorvallen/patiënt/jaar. Er werden geen gevallen van ernstige hypoglykemie waargenomen.

Combinatietherapie met metformine en sulfonyleureumderivaat

In een met werkzame stof gecontroleerde studie die 78 weken duurde werd dulaglutide vergeleken met insulineglargine, beide tegen een achtergrond van metformine en een sulfonyleureumderivaat. Na 52 weken gaf Trulicity 1,5 mg in vergelijking met insulineglargine een superieure verlaging van het HbA1c te zien die na 78 weken gehandhaafd werd; daarentegen was de verlaging van het HbA1c met Trulicity 0,75 mg niet-inferieur aan insulineglargine. Met Trulicity 1,5 mg bereikte een significant hoger percentage patiënten een streefwaarde voor HbA1c van < 7,0% of ≤ 6,5% bij 52 en 78 weken in vergelijking met insulineglargine.

Tabel 5: Resultaten van een 78 weken durende, met werkzame stof gecontroleerde studie met 2 doses dulaglutide in vergelijking met insulineglargine

| | Uitgangswaarde HbA1c (%) | Gemiddelde verandering HbA1c (%) | Patiënten op streefwaarde HbA1c | | Verandering in NBG (mmol/l) | Verandering in lichaamsgewicht (kg) |
|---|--------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| | | | <7,0% (%) | ≤6,5% (%) | | |
| 52 weken | | | | | | |
| Dulaglutide 1,5 mg eenmaal per week (n=273) | 8,18 | -1,08 ^{††} | 53,2 ^{##} | 27,0 ^{##} | -1,50 | -1,87 ^{##} |
| Dulaglutide 0,75 mg eenmaal per week (n=272) | 8,13 | -0,76 [†] | 37,1 | 22,5 [#] | -0,87 ^{##} | -1,33 ^{##} |
| Insulineglargine ⁺ eenmaal daags (n=262) | 8,10 | -0,63 | 30,9 | 13,5 | -1,76 | 1,44 |
| 78 weken | | | | | | |
| Dulaglutide 1,5 mg eenmaal per week (n=273) | 8,18 | -0,90 ^{††} | 49,0 ^{##} | 28,1 ^{##} | -1,10 [#] | -1,96 ^{##} |
| Dulaglutide 0,75 mg eenmaal per week (n=272) | 8,13 | -0,62 [†] | 34,1 | 22,1 | -0,58 ^{##} | -1,54 ^{##} |
| Insulineglargine ⁺ eenmaal daags (n=262) | 8,10 | -0,59 | 30,5 | 16,6 | -1,58 | 1,28 |

† multipliciteit gecorrigeerde 1-zijdige p-waarde <0,025, voor niet-inferioriteit; †† voor multipliciteit gecorrigeerde 1-zijdige p-waarde < 0,025, voor superioriteit van dulaglutide boven insulineglargine, alleen beoordeeld voor HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 dulaglutide-behandelingsgroep vergeleken met insulineglargine

+ Doses insulineglargine aangepast aan de hand van een algoritme met een streefwaarde voor nuchtere plasmaglucose van < 5,6 mmol/l

De frequentie van gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie met Trulicity 1,5 mg en 0,75 mg en insulineglargine was respectievelijk 1,67, 1,67 en 3,02 voorvallen/patiënt/jaar. Er werden met Trulicity 1,5 mg 2 gevallen van ernstige hypoglykemie waargenomen en met insulineglargine werden 2 gevallen van ernstige hypoglykemie waargenomen.

Combinatietherapie met sulfonylureumderivaten

De veiligheid en werkzaamheid van dulaglutide toegevoegd aan een sulfonylureumderivaat is onderzocht in een placebogecontroleerde studie van 24 weken. Behandeling met Trulicity 1,5 mg in combinatie met glimepiride resulteerde in een statistisch significante reductie van het HbA1c vergeleken met placebo met glimepiride gedurende 24 weken. Met Trulicity 1,5 mg bereikte een significant hoger percentage patiënten een streefwaarde HbA1c van <7% en ≤6,5% in 24 weken vergeleken met placebo.

Tabel 6: Resulten van een 24 weken durende placebogecontroleerde studie van dulaglutide toegevoegd aan glimepiride

| | Uitgangs- waarde HbA1c | Gemiddelde verandering in HbA1c | Patiënten op streefwaarde HbA1c | | Verande- ring in NBG | Verande- ring in lichaams- gewicht |
|---|---------------------------------------|--|--|--------------------|---------------------------------|---|
| | (%) | (%) | <7,0% (%) | ≤6,5% (%) | (mmol/L) | (kg) |
| 24 weken | | | | | | |
| Dulaglutide 1,5 mg eenmaal per week (n=239) | 8,39 | -1,38 ^{††} | 55,3 ^{††} | 40,0 ^{**} | -1,70 ^{††} | -0,91 |
| Placebo (n=60) | 8,39 | -0,11 | 18,9 | 9,4 | 0,16 | -0,24 |

^{††} p < 0,001 voor superioriteit van dulaglutide vergeleken met placebo, met controle op algehele type I error

^{**} p < 0,001 voor de dulaglutide behandelgroep vergeleken met placebo

De frequenties van gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie met Trulicity 1,5 mg en placebo waren respectievelijk 0,90 en 0,04 voorvallen/patiënt/jaar. Er zijn voor Trulicity of placebo geen gevallen van ernstige hypoglykemie waargenomen.

Combinatietherapie met een SGLT2-remmer met of zonder metformine

De veiligheid en werkzaamheid van dulaglutide toegevoegd aan behandeling met een natriumglucose-cotransporter 2-remmer (SGLT2-remmer) (96% met en 4% zonder metformine) werd onderzocht in een placebogecontroleerde studie van 24 weken. Behandeling met Trulicity 0,75 mg of Trulicity 1,5 mg in combinatie met behandeling met een SGLT2-remmer resulteerde na 24 weken in een statistisch significante verlaging van het HbA1c vergeleken met placebo en behandeling met een SGLT2-remmer. Met zowel Trulicity 0,75 mg als 1,5 mg bereikte een significant hoger percentage patiënten een HbA1c-streefwaarde van < 7,0% en ≤ 6,5% na 24 weken vergeleken met placebo.

Tabel 7: Resultaten van een 24 weken durende placebogecontroleerde studie van dulaglutide toegevoegd aan behandeling met een SGLT2-remmer

| | Uitgangs- waarde HbA1c (%) | Gemiddelde verandering in HbA1c (%) | Patiënten op streefwaarde Hb1Ac | | Verande- ring in NBG (mmol/L) | Verandering in lichaams- gewicht (kg) |
|--|-------------------------------------|--|------------------------------------|--------------------|--|--|
| | | | <7,0%^ [^] (%) | ≤6,5% (%) | | |
| 24 weken | | | | | | |
| Dulaglutide 0,75 mg eenmaal per week (n=141) | 8,05 | -1,19 ^{‡‡} | 58,8 ^{‡‡} | 38,9 ^{**} | -1,44 | -2,6 |
| Dulaglutide 1,5 mg eenmaal per week (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 voor superioriteit van dulaglutide vergeleken met placebo, met controle op algehele type I error

^{**} p < 0,001 voor de dulaglutide-behandelgroep vergeleken met placebo

[^] Patiënten die uit de gerandomiseerde behandeling werden teruggetrokken vóór 24 weken werden beschouwd als het doel niet te hebben gehaald.

De percentages gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie met Trulicity 0,75 mg, Trulicity 1,5 mg en placebo waren resp. 0,15, 0,16 en 0,12 voorvallen/patiënt/jaar. Eén patiënt meldde ernstige hypoglykemie met Trulicity 0,75 mg in combinatie met behandeling met een SGLT2-remmer. Er werden geen gevallen van ernstige hypoglykemie gemeld met Trulicity 1,5 mg of placebo.

Combinatietherapie met metformine en pioglitazon

In een met placebo en werkzame stof (exenatide tweemaal daags) gecontroleerde studie, beide in combinatie met metformine en pioglitazon, gaf Trulicity 1,5 mg en 0,75 mg ook superioriteit voor HbA1c-reductie te zien in vergelijking met placebo en exenatide, gepaard met een significant hoger percentage patiënten die HbA1c-streefwaarden van < 7,0% of ≤ 6,5% bereikten.

Tabel 8: Resultaten van een 52 weken durende, met werkzame stof gecontroleerde studie met 2 doses dulaglutide in vergelijking met exenatide

| | Uitgangswaarde HbA1c | Gemiddelde verandering HbA1c | Patiënten op streefwaarde HbA1c | | Verandering in NBG | Verandering in lichaamsgewicht |
|--|----------------------|------------------------------|---------------------------------|----------------------|-----------------------|--------------------------------|
| | (%) | (%) | <7,0% (%) | ≤6,5% (%) | (mmol/l) | (kg) |
| 26 weken | | | | | | |
| Dulaglutide 1,5 mg eenmaal per week (n=279) | 8,10 | -1,51 ^{‡‡} | 78,2 ^{**##} | 62,7 ^{**##} | -2,36 ^{**##} | -1,30 ^{**} |
| Dulaglutide 0,75 mg eenmaal per week (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 |
| Exenatide ⁺ 10 mcg tweemaal daags (n = 276) | 8,07 | -0,99 | 52,3 | 38,0 | -1,35 | -1,07 |
| 52 weken | | | | | | |
| Dulaglutide 1,5 mg eenmaal per week (n=279) | 8,10 | -1,36 ^{‡‡} | 70,8 ^{##} | 57,2 ^{##} | -2,04 ^{##} | -1,10 |
| Dulaglutide 0,75 mg eenmaal per week (n=280) | 8,05 | -1,07 ^{‡‡} | 59,1 [#] | 48,3 ^{##} | -1,58 [#] | 0,44 [#] |
| Exenatide ⁺ 10 mcg tweemaal daags (n=276) | 8,07 | -0,80 | 49,2 | 34,6 | -1,03 | -0,80 |

†† voor multipliciteit gecorrigeerde 1-zijdige p-waarde < 0,025, voor superioriteit van dulaglutide boven exenatide, alleen beoordeeld voor HbA1c

‡‡ voor multipliciteit gecorrigeerde 1-zijdige p-waarde < 0,001, voor superioriteit van dulaglutide in vergelijking met placebo, alleen beoordeeld voor HbA1c

* p < 0,05, ** p < 0,001 dulaglutide-behandelingsgroep vergeleken met placebo

p < 0,05 ## p < 0,001 dulaglutide-behandelingsgroep vergeleken met exenatide

+ Dosis exenatide was 5 mcg tweemaal daags gedurende de eerste 4 weken en daarna 10 mcg tweemaal daags

De frequentie van gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie met Trulicity 1,5 mg en 0,75 mg en exenatide tweemaal daags was 0,19, 0,14 respectievelijk 0,75 voorvallen/patiënt/jaar. Er werden geen gevallen van ernstige hypoglykemie waargenomen voor Trulicity en er werden 2 gevallen van ernstige hypoglykemie waargenomen met exenatide tweemaal daags.

Combinatietherapie met getitreerde basale insuline, met of zonder metformine

In een 28 weken durende placebogecontroleerde studie werd Trulicity 1,5 mg vergeleken met placebo toegevoegd aan getitreerde basale insuline glargine (88% met en 12% zonder metformine) om het effect te evalueren op de bloedglucoseregulatie en veiligheid. Om de insuline glargine dosis te optimaliseren werden beide groepen getitreerd tot een streefwaarde nuchtere serumglucose van < 5,6 mmol/l. De gemiddelde uitgangswaarde dosis insuline glargine was 37 eenheden/dag voor patiënten die placebo kregen en 41 eenheden/dag voor patiënten die Trulicity 1,5 mg kregen. De startdosis insuline glargine bij patiënten met een HbA1c < 8% werd gereduceerd met 20%. Aan het eind van de

behandelperiode van 28 weken was de dosis 65 eenheden/dag en 51 eenheden/dag voor patiënten die respectievelijk placebo en Trulicity 1,5 mg kregen. Na 28 weken resulteerde de behandeling met Trulicity 1 maal per week in een statistisch significante reductie van het HbA1c vergeleken met placebo en een significant hoger percentage patiënten dat HbA1c streefwaarden van < 7% en ≤ 6,5% (tabel 9) bereikte.

Tabel 9: Resulten van een 28 weken durende studie van dulaglutide vergeleken met placebo toegevoegd aan getitreerde insuline glargine

| | Uitgangs- waarde HbA1c | Gemiddelde verandering in HbA1c | Patiënten op streef- waarde HbA1c | | Verande- ring in NBG | Verande- ring in lichaams- gewicht |
|--|------------------------------|---------------------------------------|---|--------------------|-------------------------|---|
| | (%) | (%) | <7,0% (%) | ≤6,5% (%) | (mmol/L) | (kg) |
| 28 weken | | | | | | |
| Dulaglutide 1,5 mg eenmaal per week en insulin glargine (n=150) | 8,41 | -1,44 ^{††} | 66,7 ^{††} | 50,0 ^{**} | -2,48 ^{††} | -1,91 ^{††} |
| Placebo eenmaal per week en insulin glargine (n=150) | 8,32 | -0,67 | 33,3 | 16,7 | -1,55 | 0,50 |

^{††} p < 0,001 voor superioriteit van dulaglutide vergeleken met placebo, met controle op algehele type I error

^{**} p < 0,001 voor de dulaglutide behandelgroep vergeleken met placebo

De frequenties van gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie met Trulicity 1,5 mg en insuline glargine waren 3,38 voorvallen/patiënt/jaar vergeleken met placebo en insuline glargine 4,38 voorvallen/patiënt/jaar. Eén patiënt rapporteerde een ernstige hypoglykemie met Trulicity 1,5 mg in combinatie met insuline glargine en geen enkele met placebo.

Combinatietherapie met prandiale insuline met of zonder metformine

In deze studie stopten patiënten op 1 of 2 insuline-injecties per dag voor inclusie in de studie hun voorafgaand aan de studie gebruikte insulineschema en werden gerandomiseerd naar dulaglutide eenmaal per week of insulineglargine eenmaal per dag, beide in combinatie met prandiale insuline lispro driemaal daags, met of zonder metformine. Na 26 weken was zowel Trulicity 1,5 mg als 0,75 mg superieur aan insulineglargine voor wat betreft verlaging van HbA1c en dit effect hield na 52 weken aan. Een hoger percentage patiënten dan met insulineglargine bereikte een HbA1c-streefwaarde van < 7,0% of ≤ 6,5% na 26 weken en < 7,0% na 52 weken.

Tabel 10: Resultaten van een 52 weken durende, met werkzame stof gecontroleerde studie met 2 doses dulaglutide in vergelijking met insulineglargine

| | Uitgangs- waarde HbA1c | Gemiddelde verandering HbA1c | Patiënten op streef- waarde HbA1c | | Verande- ring in NBG | Verande- ring in lichaams- gewicht |
|---|------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|-------------------|-------------------------|---|
| | (%) | (%) | <7,0% (%) | ≤6,5% (%) | (mmol/L) | (kg) |
| 26 weken | | | | | | |
| Dulaglutide 1,5 mg eenmaal per week (n=295) | 8,46 | -1,64 ^{††} | 67,6 [#] | 48,0 [#] | -0,27 ^{###} | -0,87 ^{##} |

| | | | | | | |
|---|------|---------------------|-------------------|------|--------------------|---------------------|
| Dulaglutide 0,75 mg eenmaal per week (n=293) | 8,40 | -1,59 ^{††} | 69,0 [#] | 43,0 | 0,22 ^{##} | 0,18 ^{##} |
| Insulineglargine ⁺ eenmaal daags (n=296) | 8,53 | -1,41 | 56,8 | 37,5 | -1,58 | 2,33 |
| 52 weken | | | | | | |
| Dulaglutide 1,5 mg eenmaal per week (n=295) | 8,46 | -1,48 ^{††} | 58,5 [#] | 36,7 | 0,08 ^{##} | -0,35 ^{##} |
| Dulaglutide 0,75 mg eenmaal per week (n=293) | 8,40 | -1,42 ^{††} | 56,3 | 34,7 | 0,41 ^{##} | 0,86 ^{##} |
| Insulineglargine ⁺ eenmaal daags (n=296) | 8,53 | -1,23 | 49,3 | 30,4 | -1,01 | 2,89 |

†† voor multipliciteit gecorrigeerde 1-zijdige p-waarde < 0,025, voor superioriteit van dulaglutide boven insulineglargine, alleen beoordeeld voor HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 dulaglutide-behandelingsgroep vergeleken met insulineglargine

+ Doses insulineglargine aangepast aan de hand van een algoritme met een streefwaarde voor nuchtere bloedglucose van < 5,6 mmol/l

De frequentie van gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie met Trulicity 1,5 mg en 0,75 mg en insulineglargine was respectievelijk 31,06, 35,66 en 40,95 voorvallen/patiënt/jaar. Tien patiënten meldten ernstige hypoglykemie met Trulicity 1,5 mg, zeven met Trulicity 0,75 mg, en vijftien met insuline glargine.

Nuchtere bloedglucose

Behandeling met dulaglutide leidde tot significante verlagingen t.o.v. de uitgangswaarde in nuchtere bloedglucosewaarde. Het grootste deel van het effect op de nuchtere bloedglucoseconcentraties trad na 2 weken op. De verbetering in nuchtere glucose hield aan gedurende de langste studieduur van 104 weken.

Postprandiale glucose

Behandeling met dulaglutide leidde tot significante verlagingen van de gemiddelde postprandiale glucose t.o.v. de uitgangswaarde (veranderingen t.o.v. baseline tot primair tijdpunt -1,95 mmol/l tot -4,23 mmol/l).

Bètacelfunctie

Uit klinische studies met dulaglutide is een verhoogde bètacelfunctie naar voren gekomen, gemeten door homeostasis model assessment (HOMA2-%B). Het effect op de bètacelfunctie hield aan gedurende de langste onderzoeksduur van 104 weken.

Lichaamsgewicht

Trulicity 1,5 mg ging gepaard met een aanhoudende gewichtsvermindering gedurende de duur van de studies (t.o.v. uitgangswaarde tot finaal tijdpunt -0,35 kg tot -2,90 kg). Veranderingen in lichaamsgewicht met Trulicity 0,75 mg varieerden van 0,86 kg tot -2,63 kg. Verlaging van lichaamsgewicht werd waargenomen bij met Trulicity behandelde patiënten ongeacht misselijkheid, hoewel de verlaging in de groep met misselijkheid numeriek hoger was.

Door patiënten gemelde resultaten

Dulaglutide gaf een significante verbetering van de algehele tevredenheid met behandeling in vergelijking met exenatide tweemaal daags. Daarnaast was er een significant lager ervaren frequentie van hyperglykemie en hypoglykemie in vergelijking met exenatide tweemaal daags.

Bloeddruk

Het effect van dulaglutide op de bloeddruk zoals beoordeeld met ambulante bloeddrukcontrole is beoordeeld in een studie bij 755 patiënten met diabetes type 2. Behandeling met dulaglutide gaf een verlaging in systolische bloeddruk (SBD) (-2,8 mmHg verschil versus placebo) na 16 weken. Er was geen verschil in diastolische bloeddruk (DBD). Bij het finale tijdpunt na 26 weken in de studie werden soortgelijke resultaten voor SBD en DBD gezien.

Cardiovasculaire evaluatie

Meta-analyse van fase II- en fase III-studies

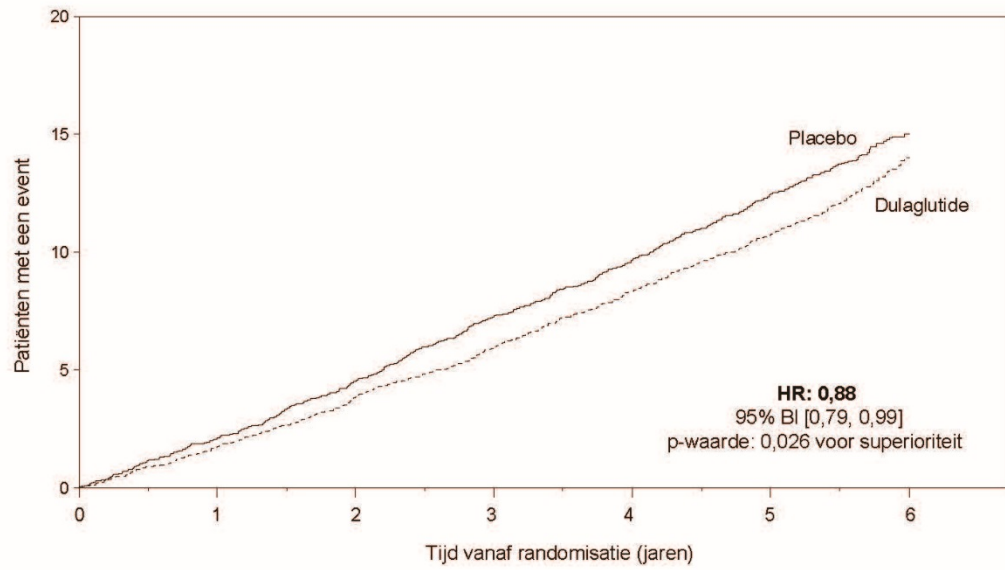
In een meta-analyse van fase II- en III-registratiestudies kregen in totaal 51 patiënten (dulaglutide: 26 [N = 3.885]; alle comparators: 25 [N = 2.125]) minstens één cardiovasculair (CV) voorval (overlijden door CV oorzaken, niet-fataal MI, niet-fatale beroerte, of hospitalisatie wegens instabiele angina). Uit de resultaten bleek dat er geen verhoging was in CV risico met dulaglutide in vergelijking met de controletherapie (HR: 0,57; BI: [0,30, 1,10]).

Studie naar cardiovasculaire uitkomsten

De studie naar cardiovasculaire uitkomsten op lange termijn met Trulicity was een placebogecontroleerd, dubbelblind klinisch onderzoek. Patiënten met type 2-diabetes werden willekeurig ingedeeld op of Trulicity 1,5 mg (4.949) of placebo (4.952), beide als toevoeging aan de standaardbehandeling voor diabetes type 2 (de 0,75 mg dosis is in deze studie niet toegediend). De mediane follow-up periode was 5,4 jaar.

De gemiddelde leeftijd was 66,2 jaar, de gemiddelde BMI was 32,3 kg/m² en 46,3% van de patiënten was vrouw. Er waren 3.114 (31,5%) patiënten met vastgestelde CV ziekte. De mediane uitgangswaarde voor HbA1c was 7,2%. De behandelarm met Trulicity omvatte patiënten \geq 65 jaar (n = 2.619) en \geq 75 jaar (n = 484) en patiënten met een lichte (n = 2.435), matige (n = 1.031) of ernstige (n = 50) nierfunctiestoornis.

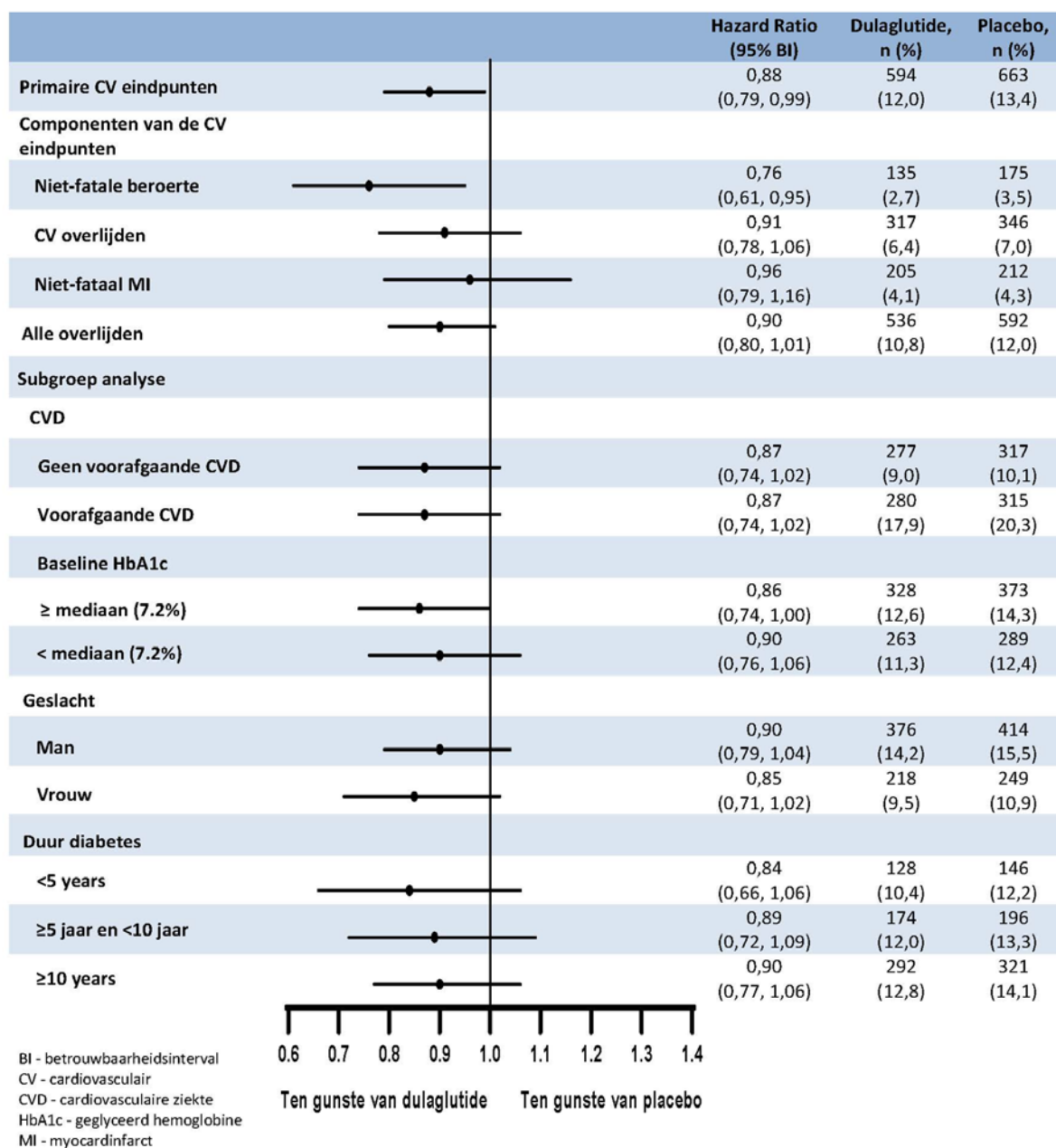
Het primaire eindpunt was de tijd vanaf randomisatie tot eerste het optreden van een ernstig cardiovasculair event (MACE): CV overlijden, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte. Vergeleken met placebo was Trulicity superieur in het voorkomen van MACE (figuur 1). Elke MACE-component droeg bij aan de reductie van MACE, zoals getoond in figuur 2.



Aantal patiënten met een risico

| | | | | | | | |
|-------------|------|------|------|------|------|------|-----|
| Placebo | 4952 | 4791 | 4625 | 4437 | 4275 | 3575 | 742 |
| Dulaglutide | 4949 | 4815 | 4670 | 4521 | 4369 | 3686 | 741 |

Figuur 1. Kaplan-Meier plot van tijd tot eerste optreden van de samengestelde uitkomst: CV overlijden, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte in de studie naar cardiovasculaire uitkomsten op lange termijn met dulaglutide.



Figuur 2: Forest plot van de analyses van individuele cardiovasculaire eventtypes, alle veroorzaken overlijden, en consistentie van het effect over de subgroepen voor het primaire eindpunt.

Een significante en aanhoudende reductie in HbA1c-waardes ten opzichte van de uitgangswaarde tot maand -60 werd waargenomen met Trulicity vs. placebo, in aanvulling op de standaardbehandeling (-0,29% vs. 0,22%; geschat behandelingsverschil -0,51% [-0,57; -0,45]; $p < 0,001$). In de groep met Trulicity waren er significant minder patiënten die een additionele glykemische interventie kregen in vergelijking met placebo (Trulicity: 2.086 [42,2%]; placebo 2.825 [57,0%]; $p < 0,001$).

Speciale populaties

Gebruik bij patiënten met nierfunctiestoornis

In een 52 weken durende studie werden Trulicity 1,5 mg en 0,75 mg vergeleken met getitreerde insuline glargine toegevoegd aan prandiale insuline lispro om het effect op de glucoseregulatie en veiligheid te evalueren bij patiënten met matige tot ernstige chronische nierziekte (eGFR [volgens CKD-EPI] <60 en ≥ 15 ml/min/1,73 m²). Patiënten stopten op het moment van randomisatie met hun aan de studie voorafgaande insulineschema. De uitgangswaarde van de algehele, gemiddelde eGFR was 38 ml/min/1,73 m², 30% van de patiënten hadden een eGFR <30 ml/min/1,73 m².

Na 26 weken waren zowel Trulicity 1,5 mg als 0,75 mg niet-inferieur aan insuline glargine in het verlagen van HbA1c en dit effect hield aan tot 52 weken. Een vergelijkbaar percentage patiënten bereikte HbA1c-streefwaarden van < 8,0% na 26 en 52 weken met zowel beide dulaglutide-doses als insuline glargine.

Tabel 11: Resultaten van een 52 weken, met werkzame stof gecontroleerde studie met twee doses dulaglutide in vergelijking met insuline glargine (bij patiënten met matige tot ernstige chronische nierziekte)

| | Uitgangs- waarde HbA1c (%) | Gemiddelde verandering in HbA1c (%) | Patiënten op streefwaarde HbA1c <8,0% (%) | Verandering in NBG (mmol/L) | Verandering in lichaams- gewicht (kg) |
|---|-------------------------------------|--|--|-----------------------------------|--|
| 26 weken | | | | | |
| Dulaglutide 1,5 mg eenmaal per week (n=192) | 8,60 | -1,19 [†] | 78,3 | 1,28 ^{##} | -2,81 ^{##} |
| Dulaglutide 0,75 mg eenmaal per week (n=190) | 8,58 | -1,12 [†] | 72,6 | 0,98 ^{##} | -2,02 ^{##} |
| Insuline glargine ⁺ eenmaal per dag (n=194) | 8,56 | -1,13 | 75,3 | -1,06 | 1,11 |
| 52 weeks | | | | | |
| Dulaglutide 1,5 mg eenmaal per week (n=192) | 8,60 | -1,10 [†] | 69,1 | 1,57 ^{##} | -2,66 ^{##} |
| Dulaglutide 0,75 mg eenmaal per week (n=190) | 8,58 | -1,10 [†] | 69,5 | 1,15 ^{##} | -1,71 ^{##} |
| Insuline glargine ⁺ eenmaal per dag (n=194) | 8,56 | -1,00 | 70,3 | -0,35 | 1,57 |

[†] 1-zijdige p-waarde < 0,025, voor non-inferioriteit van dulaglutide vs. insuline glargine

^{##} p < 0,001 met dulaglutide behandelde groep vergeleken met insuline glargine

⁺ Insuline glargine-doses waren aangepast met behulp van een algoritme met een nuchtere plasmaglucosestreefwaarde van $\leq 8,3$ mmol/L

De frequenties van gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie met Trulicity 1,5 mg en Trulicity 0,75 mg, en insuline glargine waren respectievelijk 4,44; 4,34; en 9,62 voorvallen/patiënt/jaar. Er zijn door patiënten geen gevallen van ernstige hypoglykemie gemeld met Trulicity 1,5 mg, zes gevallen met Trulicity 0,75 mg en zeventien met insuline glargine. Het veiligheidsprofiel van Trulicity bij patiënten met nierfunctiestoornis was vergelijkbaar met dat waargenomen in andere studies met Trulicity.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Trulicity in een of meerdere subgroepen van

pediatrische patiënten voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik). **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Absorptie

Na subcutane toediening bij patiënten met diabetes type 2 bereikt dulaglutide de piekplasmaconcentratie na 48 uur. De gemiddelde piek (C_{max}) en totale (AUC) blootstelling was respectievelijk ongeveer 114 ng/ml en 14.000 ngh/ml, na meerdere subcutane doses dulaglutide 1,5 mg bij patiënten met diabetes type 2. Steady-state plasmaconcentraties werden na 2 tot 4 weken toediening van dulaglutide (1,5 mg) eenmaal per week bereikt. Blootstellingen na subcutane toediening van eenmalige doses dulaglutide (1,5 mg) in de buik, dij of bovenarm waren vergelijkbaar. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van dulaglutide na eenmalige subcutane toediening van eenmalige doses 1,5 mg en 0,75 mg was respectievelijk 47% en 65%.

Distributie

Het gemiddelde distributievolume na subcutane toediening van dulaglutide 0,75 mg en 1,5 mg bij steady state bij patiënten met diabetes mellitus type 2 was ongeveer 19,2 l en 17,4 l.

Biotransformatie

Men veronderstelt dat dulaglutide wordt afgebroken tot de aminozuurbestanddelen via algemene eiwitkataboliseroutes.

Eliminatie

De gemiddelde schijnbare klaring van dulaglutide 0,75 mg en 1,5 mg in de steady state was 0,111 l/u en 0,107 l/u met een eliminatiehalfwaardetijd van respectievelijk 4,5 en 4,7 dagen.

Speciale populaties

Ouderen

Leeftijd had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van dulaglutide.

Geslacht en ras

Geslacht en ras hadden geen klinisch effect van betekenis op de farmacokinetiek van dulaglutide.

Lichaamsgewicht of body mass index

Farmacokinetische analyses hebben een statistisch significante omgekeerde relatie te zien gegeven tussen lichaamsgewicht of body mass index (BMI) en blootstelling aan dulaglutide, hoewel er geen klinisch relevante invloed van gewicht of BMI was op de glucoseregulatie.

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van dulaglutide is beoordeeld in een klinisch-farmacologische studie en was over het algemeen vergelijkbaar tussen gezonde proefpersonen en patiënten met een lichte tot ernstige nierfunctiestoornis ($CrCl < 30$ ml/min), waaronder nierziekte in het eindstadium (waarvoor dialyse nodig was). Bovendien was het farmacokinetisch profiel van Trulicity 0,75 mg en 1,5 mg eenmaal per week in een 52 weken durende klinische studie bij patiënten met diabetes type 2 en matige tot ernstige nierfunctiestoornis ($eGFR$ [volgens CKD-EPI] < 60 en ≥ 15 ml/min/1,73 m²) vergelijkbaar met hetgeen werd waargenomen in eerdere klinische studies. Aan deze klinische studie namen geen patiënten met nierziekte in het eindstadium deel.

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van dulaglutide is beoordeeld in een klinische farmacologische studie, waarbij proefpersonen met een leverfunctiestoornis een statistisch significante vermindering in blootstelling aan dulaglutide tot 30% en 33% voor respectievelijk de gemiddelde C_{\max} en AUC hadden in vergelijking met gezonde proefpersonen. Er was een algemene verhoging van de t_{\max} van dulaglutide bij toename van de leverfunctiestoornis. Maar er was geen tendens in blootstelling aan dulaglutide waarneembaar in verhouding tot de mate van leverfunctiestoornis. Deze effecten werden niet geacht klinisch relevant te zijn.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen studies verricht om de farmacokinetiek van dulaglutide bij pediatriese patiënten te karakteriseren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie of toxiciteit bij herhaalde dosering.

In een carcinogeniteitsonderzoek van 6 maanden bij transgene muizen was er geen tumorigene respons. In een 2-jarig carcinogeniteitsonderzoek bij ratten veroorzaakte dulaglutide bij ≥ 7 maal de klinische blootstelling bij mensen na dulaglutide 1,5 mg per week, statistisch significante, dosisgerelateerde verhogingen in de incidentie van C-celtumoren (adenomen en carcinomen gecombineerd) in de schildklier. De klinische relevantie van deze bevindingen is momenteel onbekend.

In het fertiliteitsonderzoek werden een verlaging van het aantal corpora lutea en een verlengde oestrus cyclus waargenomen bij doses die gepaard gingen met een verminderde voedselinname en gewichtstoename bij de moederdieren; maar er werden geen effecten op de indices van fertiliteit en bevruchting of embryonale ontwikkeling waargenomen. In studies naar reproductietoxicologie werden skeletale effecten en een vermindering van de groei van de foetus waargenomen bij ratten en konijnen bij blootstelling van dulaglutide die 11 tot 44 maal hoger was dan de voorgestelde klinische blootstelling, maar er werden geen misvormingen aan de foetus waargenomen. Behandeling van ratten gedurende de gehele dracht en lactatie gaf geheugenstoornissen bij vrouwelijke nakomelingen bij blootstellingen die 16 maal hoger waren dan de klinisch voorgestelde blootstellingen. Dosering van dulaglutide bij mannelijke en vrouwelijke jonge ratten veroorzaakte geen geheugendeficit bij 91 maal de humane blootstelling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcitraat
Citroenzuur watervrij
Mannitol
Polysorbaat 80
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Tijdens gebruik: Trulicity mag ongekoeld tot 14 dagen bij een temperatuur van maximaal 30°C worden bewaard.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectiespuit (type I) behuïsd in een wegwerpen.

Elke voorgevulde pen bevat 0,5 ml oplossing.

Verpakkingen van 2 en 4 voorgevulde pennen en multiverpakking met 12 (3 verpakkingen van 4) voorgevulde pennen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Gebruiksaanwijzingen

De voorgevulde pen is alleen voor eenmalig gebruik.

De instructies voor gebruik van de pen in de bijsluiters moeten zorgvuldig worden opgevolgd.

Trulicity mag niet worden gebruikt als er deeltjes zichtbaar zijn of als de oplossing troebel en/of verkleurd is.

Trulicity mag niet worden gebruikt als het bevroren is geweest.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/956/001

EU/1/14/956/002

EU/1/14/956/003

EU/1/14/956/006

EU/1/14/956/007

EU/1/14/956/008

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 november 2014

Datum van laatste verlenging: 23 augustus 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

21 oktober 2019

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).