

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRULICITY® 1.5 mg / 0.5 mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her kullanıma hazır kalem 0,5 mL çözelti içinde 1,5 mg dulaglutid* içerir.

*Rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak CHO (Çin hamster ovaryumu) hücrelerinde üretilmiştir.

Yardımcı maddeler:

Her 0,5 ml'lik kalem 1,37 mg trisodyum sitrat dihidrat içerir.

Yardımcı maddelerin tamamı için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Berrak, renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Tip 2 diabetes mellitus

TRULICITY yeterince kontrol edilemeyen tip 2 diabetes mellitus'lu 10 yaş ve üzeri hastaların tedavisinde diyet ve egzersize ek olarak endikedir:

- intolerans ya da kontrendikasyonlar nedeniyle metformin kullanmaya uygun olmayan hastalarda monoterapi olarak
- diyabet tedavisi için diğer tıbbi ürünlere ek olarak.

Kombinasyonlar, glisemik kontrol ve kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkiler ve çalışılan popülasyonlar ile ilgili çalışma sonuçları için Bölüm 4.4, Bölüm 4.5 ve Bölüm 5.1'e bakınız.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Yetişkinler

Monoterapi:

Önerilen doz haftada bir kez 0,75 mg'dır.

İlave tedavi:

Önerilen doz haftada bir kez 1,5 mg'dır.

Pediyatrik

On yaş ve üzerindeki pediyatrik hastalar için başlangıç dozu haftada bir 0,75 mg'dır.

Gerekli olduğu takdirde, doz en az 4 hafta sonra haftada bir kez 1,5 mg'a yükseltilebilir.

Maksimum doz haftada bir kez 1,5 mg'dır.

Kombinasyon Tedavisi

TRULICITY mevcut metformin ve/veya pioglitazon tedavisine eklendiğinde, metformin ve/veya pioglitazonun güncel dozu aynen sürdürülebilir. TRULICITY mevcut metformin ve/veya sodyum-glukoz kotransporter-2 inhibitörleri (SGLT2i) tedavisine eklendiğinde, metformin ve/veya SGLT2i güncel dozu aynen sürdürülebilir. Mevcut sülfonilüre ya da insülin tedavisine eklendiğinde, hipoglisemi riskini azaltmak için sülfonilüre ya da insülin dozunun azaltılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

TRULICITY kullanımı sırasında hastanın kan şekerini izlemesine gerek yoktur. Özellikle TRULICITY tedavisi başlatıldığında ve insülin azaltıldığında, sülfonilüre ya da insülin dozunu ayarlamak için kan şekeri izlemesi yapmak gerekir. İnsülin dozu azaltımı için aşamalı bir yaklaşım önerilmektedir.

Atlanmış dozlar

Bir doz atlandığında, bir sonraki planlı doza kadar olan süre 3 gün (72 saat) ya da daha fazla ise, dozun mümkün olduğunca kısa sürede alınması gerekir. Bir sonraki doza kadar 3 günden (72 saat) az süre kaldığında, kaçırılmış doz atlanmalı ve bir sonraki doz düzenli plana uygun şekilde uygulanmalıdır. Her iki durumda da, hastalar daha sonra haftada bir doz uygulama gerektiren düzenli doz çizelgesine geri dönebilirler.

Uygulama şekli:

TRULICITY karın, uyluk ya da üst koldan subkütan enjeksiyon ile uygulanır. İntravenöz ya da intramüsküler yolla uygulanmamalıdır.

Doz günün herhangi bir saatinde, aç ya da tok karnına uygulanabilir.

Haftalık uygulama sırasında gerektiğinde uygulama günü değiştirilebilir; ancak bunun için son dozun en az 3 gün (72 saat) önce uygulanmış olması gerekir.

Özel popülasyonlara ilişkin bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Hafif-orta şiddette veya ciddi böbrek yetmezliğine (Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı (eGFR) < 90 ila ≥ 15 mL/dak/1,73 m²) sahip hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Son evre böbrek hastalığı (<15 mL/dak/1,73 m²) bulunan hastalarda deneyim çok sınırlı olduğundan, bu popülasyonda TRULICITY önerilmemelidir (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Pediyatrik popülasyon:

On yaş altındaki çocuklarda dulaglutidin etkililik ve güvenliliği belirlenmemiştir ve veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

Geriatrik popülasyon:

Yaşa bağlı doz ayarlaması gerekmez (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

Dulaglutid veya Bölüm 6.1’de belirtilen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Kendisinde veya aile öyküsünde medüller tiroid karsinomu olan hastalarda veya çoklu endokrin neoplazma sendromu tip 2 olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tip 1 diabetes mellitus ya da diyabetik ketoasidoz

Dulaglutid tip 1 diabetes mellitus hastalarında ya da diyabetik ketoasidoz tedavisinde kullanılmamalıdır.

Dulaglutid, insülinin yerine geçmez. İnsüline bağımlı hastalarda hızlı bir şekilde kesildikten veya insülin dozunun düşmesinden sonra diyabetik ketoasidoz bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Şiddetli gastrointestinal hastalık

Dulaglutid, şiddetli gastropareziyi de içeren şiddetli gastrointestinal hastalığı olan hastalarda çalışılmamıştır ve bu nedenle bu hastalarda önerilmemektedir.

Şiddetli gastroparezi de dahil olmak üzere mide boşalmasında bozulma ile ilgili olaylar bildirilmiştir. Tedavi sırasında ciddi gastrointestinal semptomlar gelişen hastaları izleyiniz ve doz modifikasyonunu veya kesilmesini değerlendiriniz.

Genel anestezi veya derin sedasyon ile birlikte aspirasyon

Genel anestezi veya derin sedasyon uygulanan GLP-1 reseptör agonistleri alan hastalarda pulmoner aspirasyon vakaları görülmüştür. Bu nedenle, gecikmiş mide boşalmasına bağlı olarak artan rezidüel mide içeriği riski (bkz. Bölüm 4.8), genel anestezi veya derin sedasyon ile yapılan işlemlerden önce göz önünde bulundurulmalıdır.

Tiroid C-hücre tümörü riski:

Erkek ve dişi sıçanlarda, yaşam boyu maruz kalma sonrasında, tiroid C-hücre tümörü (adenom ve karsinom) insidansında dozla ilgili ve tedavi boyunca dulaglutide bağımlı artış görülür. GLP-1 reseptör agonisti, klinik olarak ilgili maruziyet durumunda fare ve sıçanlarda tiroid C-hücre adenom ve karsinomlarını indüklemektedir. Dulaglutidin neden olduğu rodent tiroid C-hücre tümörlerinin insanlarla ilişkisi belirlenmediğinden, TRULICITY’nin insanlarda medüller tiroid kanseri (MTC) dahil tiroid C-hücre tümörlerine neden olup olmadığı bilinmemektedir,

TRULICITY ile tedavi edilen bir hastada bir MTC vakası rapor edilmiştir. Bu hastanın tedavi öncesi kalsitonin seviyesi normal üst limitin (ULN) yaklaşık 8 katı kadardır. Liraglutid (diğer GLP-1 reseptör agonisti) ile tedavi edilen hastalardaki MTC vakaları pazarlama sonrası dönemde rapor edilmiştir; bu raporlardaki veriler insanlarda MTC ve GLP-1 reseptör agonisti kullanımı arasındaki nedensel ilişkiyi saptamak ya da göz ardı etmek için yeterli değildir.

TRULICITY kişinin kendisinde ya da aile öyküsünde medüller tiroid kanseri (MTC) olan hastalarda ya da multipl endokrin neoplazi tip 2 (MEN 2) olan hastalarda kontrendikedir. TRULICITY kullanımı ile birlikte MTC potansiyel riski ile ilgili hastalara tavsiyede bulunulmalı ve hastalar tiroid tümörleri semptomları (örneğin boyunda kitle, disfaji, dispne, kalıcı ses kısıklığı) ile ilgili bilgilendirilmelidir.

Serum kalsitoninin rutin izlemi ya da tiroid ultrasonu kullanımı, TRULICITY ile tedavi edilen hastalarda MTC’nin erken tespit edilmesi için anlamlılığı belirsizdir. Serum kalsitonin testinin spesifitesinin düşük olması ve yüksek tiroid hastalığı insidansı nedeniyle kalsitonin düzeyi

takibi ya da ultrason ile izlem gereksiz prosedür riskini artırabilir. Önemli ölçüde yükselmiş serum kalsitonin değerleri MTC'yi gösterebilir ve MTC'li hastaların kalsitonin değerleri genellikle >50 ng/l olur. Eğer kalsitonin ölçüldüyse ve yüksek bulunduysa hasta ayrıca değerlendirilmelidir. Fizik muayenede ya da boyun görüntülemeye tiroid nodülü saptanan hastalar da daha detaylı değerlendirilmelidir.

Dehidrasyon

Bazı zamanlarda akut böbrek yetmezliğine ya da böbrek yetmezliğinin kötüleşmesine yol açan dehidrasyon, dulaglutid ile tedavi edilen hastalarda, özellikle tedavi başlangıcında bildirilmiştir. Bildirilen advers böbrek reaksiyonlarının çoğu, bulantı, kusma, ishal veya dehidrasyon geçiren hastalarda meydana gelmiştir. Dulaglutid ile tedavi edilen hastalar, özellikle gastrointestinal advers reaksiyonlarla ilgili olarak olası dehidrasyon riski konusunda bilgilendirilmelidir ve sıvı tükenmesinin önüne geçmek için önlem alınmalıdır.

Akut pankreatit

GLP-1 reseptör agonistlerinin kullanımı ile akut pankreatit gelişim riski arasında ilişki kurulmuştur. Klinik çalışmalarda, dulaglutid ile ilişkili akut pankreatit bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Hastalar akut pankreatitin tipik semptomları konusunda bilgilendirilmelidir. Pankreatit kuşkusu olan vakalarda dulaglutid kesilmelidir. Pankreatit olduğu teyit edildiğinde, dulaglutid tedavisine yeniden başlanmamalıdır. Diğer akut pankreatit bulgu ve belirtilerinin yokluğunda, tek başına pankreatik enzimlerdeki artış akut pankreatit göstergesi değildir (bkz. Bölüm 4.8).

Hipoglisemi

Sülfonilüre ya da insülin ile birlikte dulaglutid kullanan hastalarda hipoglisemi riski artabilir. Sülfonilüre ya da insülin dozunun azaltılması hipoglisemi riskini de azaltabilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Hepato-bilier: kolesistit, kolesistektomi gerektiren kolelitiyazis, kolestaz, karaciğer enzimlerinde yükselme, hepatit.

Sodyum

Bu tıbbi ürün her mL'sinde 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Dulaglutid gastrik boşalmayı geciktirir ve oral yolla eş zamanlı olarak kullanılan ilaçların emilim hızını etkileme potansiyeline sahiptir. Aşağıda açıklanan klinik farmakoloji çalışmalarında, 1,5 mg'a kadar dulaglutid, oral yoldan verilerek test edilen ilaçların emilimini klinik olarak önemli bir derecede etkilememiştir.

Hızlı gastrointestinal emilimli veya uzatılmış salımlı oral tıbbi ürünlerle kombinasyon halinde dulaglutid alan hastalarda, özellikle dulaglutid tedavisi sırasında tıbbi ürün maruziyetinin değişme potansiyeli vardır.

Sitagliptin

1,5 mg'lık tek doz dulaglutid ile birlikte uygulandığında sitagliptinin maruziyetinde değişiklik olmamıştır. İki ardışık 1,5 mg'lık doz dulaglutid ile birlikte uygulandığında sitagliptinin EAA_(0-τ) ve C_{maks} değerlerinde yaklaşık olarak sırasıyla % 7,4 ve % 23,1 azalma olmuştur. Tek

başına sitagliptin ile karşılaştırıldığında, dulaglutid ile birlikte kullanımdan sonra sitagliptinin t_{maks} değeri yaklaşık 0,5 saat artmıştır.

Sitagliptin 24-saat üzerinde bir dönemde DPP-4 üzerinde % 80'e yakın inhibisyona yol açabilmektedir. Sitagliptin ile birlikte dulaglutid (1,5 mg) kullanımı sonrasında dulaglutidin maruziyeti ve C_{maks} değeri sırasıyla olmak üzere yaklaşık % 38 ve % 27 artış göstermiştir; medyan t_{maks} değerinde ise yaklaşık 24 saat artış gözlenmiştir. Bu nedenle, dulaglutid DPP-4 inaktivasyonuna karşı yüksek derecede koruma sağlamaktadır (bkz. Bölüm 5.1, Etki mekanizması). Artmış maruziyet, dulaglutidin kan glukoz düzeyleri üzerindeki etkisini güçlendirebilir.

Parasetamol

1 ve 3 mg'lık ilk dulaglutid dozunun ardından, parasetamolün C_{maks} değerinde sırasıyla % 36 ve % 50 azalma olmuştur ve medyan t_{maks} 'a daha geç ulaşılmıştır (sırasıyla 3 ve 4 saat). Kararlı durumda 3 mg'a kadar eşzamanlı dulaglutid kullanımı sonrasında parasetamolün $EAA_{(0-12)}$, C_{maks} ya da t_{maks} değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Dulaglutid ile birlikte kullanıldığında parasetamol için doz ayarlaması gerekmez.

Atorvastatin

1,5 mg dulaglutidin atorvastatin ile birlikte kullanımı, atorvastatin ve majör metaboliti olan o-hidroksiatorvastatinin C_{maks} ve $EAA_{(0-\infty)}$ değerlerinde sırasıyla % 70 ve % 21'e kadar azalmaya yol açmıştır. Dulaglutid alımı sonrasında atorvastatin ve o-hidroksiatorvastatinin ortalama $t_{1/2}$ değerlerinde sırasıyla % 17 ve % 41 artış olmuştur. Bu gözlemler klinik olarak geçerli değildir. Dulaglutid ile birlikte kullanım sırasında atorvastatin dozunda ayarlama gerekmez.

Digoksin

Kararlı durumda digoksin ve iki ardışık 1,5 mg'lık doz dulaglutidin birlikte kullanımı sonrasında digoksinin genel maruziyet düzeyinde (EAA_T) ve t_{maks} değerlerinde değişiklik olmamıştır ve C_{maks} değeri % 22 azalmıştır. Bu değişikliğin klinik bir etkisi beklenmemektedir. Dulaglutid ile birlikte kullanım sırasında digoksin dozunda ayarlama gerekmez.

Antihipertansifler

Çoklu 1,5 mg'lık dulaglutid dozları ile birlikte kararlı durumda lisinopril kullanımı, lisinoprilin EAA ya da C_{maks} değerinde klinik olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır. Çalışmanın 3. ve 24. günlerinde lisinoprilin t_{maks} değerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yaklaşık 1 saatlik gecikme gözlenmiştir. 1,5 mg'lık tek doz dulaglutid ve metoprolol birlikte kullanıldıklarında, metoprololün EAA ve C_{maks} değerinde sırasıyla % 19 ve % 32 artış kaydedilmiştir. Metoprololün t_{maks} değerinde 1 saatlik gecikme olsa da, bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu değişiklikler klinik açıdan önemli olmadığından, dulaglutid ile birlikte kullanıldıklarında lisinopril ya da metoprolol için doz ayarlaması gerekmez.

Varfarin

Dulaglutid (1,5 mg) ile birlikte kullanımı sonrasında S- ve R-varfarinin maruziyet düzeylerinde ve R-varfarinin C_{maks} değerinde değişiklik olmamıştır; S-varfarinin C_{maks} değeri % 22 azalmıştır. EAA_{INR} 'de % 2'lik artış gözlenmiştir ve bunun klinik açıdan önem taşıma olasılığı düşüktür. Ayrıca, maksimum uluslararası normleştirilmiş oran yanıtında (INR_{maks}) değişiklik olmamıştır. Uluslararası normleştirilmiş oran yanıtı süresinde ($tINR_{maks}$) 6 saat gecikme olmuştur. Bu bulgu S- ve R-varfarinin t_{maks} değerlerindeki sırasıyla yaklaşık 4 ve 6 saatlik gecikmeyle uyumludur. Bu değişiklikler klinik olarak önemli değildir. Dulaglutid ile birlikte kullanım sırasında varfarin dozunu ayarlamak gerekmez.

Oral kontraseptifler

Dulaglutid (1,5 mg) ve bir oral kontraseptifin (norgestimat 0,18 mg/etinil östradiol 0,025 mg) birlikte kullanımı, norelgestromin ve etinil östradiolün genel maruziyet düzeylerini etkilememiştir. Norelgestromin ve etinil östradiolün C_{maks} değerlerinde sırasıyla % 26 ve % 13'lük istatistiksel olarak anlamlı azalma ve t_{maks} değerlerinde sırasıyla 2 ve 0,30 saat'lik istatistiksel olarak anlamlı gecikme olmuştur. Ancak bu gözlemler klinik önem taşımamaktadır. Dulaglutid ile birlikte kullanıldıklarında oral kontraseptifler için doz ayarlaması gerekmez.

Metformin

Kararlı durumda metformin (çabuk salımlı formülasyon [IR]) ile çoklu 1,5 mg'lık dozlarda dulaglutid uygulanmasının ardından, sırasıyla metforminin EAA_r değerinde % 15'e ulaşan artış ve C_{maks} değerinde % 12'ye ulaşan azalma gözlenmiş ve t_{maks} değeri değişmemiştir. Bu değişiklikler, dulaglutidin gastrik boşalmayı geciktirmesiyle ilişkilidir ve metforminin farmakokinetik değişkenlik sınırları içerisindeydir. Bu nedenle klinik önemleri yoktur. Dulaglutid ile birlikte kullanım sırasında metformin IR için doz ayarlaması önerilmez.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar dulaglutid tedavisi sırasında doğum kontrolü (kontrasepsiyon) yöntemlerini kullanmalıdırlar.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda dulaglutid kullanımı konusunda veri yoktur ya da çok sınırlıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Bu nedenle gebelik sırasında dulaglutid kullanımı önerilmez.

Laktasyon dönemi

Dulaglutidin insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Dulaglutidin süt ile atılmasına yönelik fizikokimyasal ve eldeki farmakodinamik/toksikolojik veriler nedeniyle emzirilen çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. TRULICITY emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği (fertilite)

Dulaglutidin insan fertilitesi üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Sıçanlarda, dulaglutid tedavisi sonrasında çiftleşme ya da fertilite üzerinde doğrudan etkisi görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TRULICITY'nin araç ya da makine kullanma becerisi üzerinde hiçbir etkisi yoktur veya ihmal edilebilirdir. Sülfonilüre ya da insülin ile birlikte kullanıldığında, hastalara araç ya da makine kullanımı sırasında hipoglisemiden kaçınmalarını sağlayacak önlemleri almaları tavsiye edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

0,75 mg ve 1,5 mg dulaglutidin ruhsatlandırılmasını desteklemek amacıyla tamamlanan başlangıç, faz 2 ve 3 çalışmalarında 4.006 hasta tek başına ya da diğer glukoz düşürücü tıbbi ürünlerle birlikte dulaglutid kullanmıştır. Klinik çalışmalarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar bulantı, kusma ve diyare dahil olmak üzere gastrointestinal etkilerdir. Genellikle

bu reaksiyonların hafif-orta şiddette ve geçici bir yapıda oldukları gözlenmiştir. Dulaglutid ile randomize edilen ve medyanda 5,4 yıl boyunca takip edilen 4.949 hastanın uzun dönem kardiyovasküler sonuç çalışmasının sonuçları bu bulgular ile tutarlıdır.

Aşağıdaki advers reaksiyonlar faz 2 ve faz 3 klinik çalışmalarının tamamında gerçekleştirilen değerlendirmelerde, uzun dönem kardiyovasküler sonuç çalışması ve pazarlama sonrası raporlarda belirlenmiştir. Advers reaksiyonlar azalan sıklıkta olmak üzere organ sistemine göre tercih edilen MedDRA terimleriyle ifade edilmiştir (çok yaygın: $\geq 1/10$; yaygın: $\geq 1/100$ ile $< 1/10$; yaygın olmayan: $\geq 1/1.000$ ile $< 1/100$; seyrek: $\geq 1/10.000$ ile $< 1/1.000$; çok seyrek: $< 1/10.000$; ve bilinmiyor: mevcut verilere göre tahmin edilemiyor). İnsidans gruplarının her birinde, advers reaksiyonlar azalan sıklıkta sunulmuştur. Olaylar için sıklıklar, faz 2 ve faz 3 ruhsatlandırma çalışmalarındaki görülme sıklığına göre hesaplanmıştır.

Tablo 1: Dulaglutid advers reaksiyonlarının sıklığı

Sistem organ sınıfları	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Aşırı duyarlılık	Anafilaktik reaksiyon [#]	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hipoglisemi* (insülin, glimepirid, metformin [†] ya da metformin + glimepirid ile birlikte kullanıldığında)	Hipoglisemi* (monoterapi olarak ya da metformin + pioglitazon ile birlikte kullanıldığında)	Dehidrasyon		
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı, diyare, kusma [†] , karın ağrısı [†]	İştah azalması, dispepsi, konstipasyon, gaz, karında şişkinlik, gastroözofageal reflü hastalığı, geğirme		Akut pankreatit, gecikmiş mide boşalması	Mekanik olmayan bağırsak tıkanıklığı
Hepato-bilier hastalıkları			Kolelitiazis, kolesistit		
Deri ve deri altı doku hastalıkları				Anjiyoödem [#]	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları		Yorgunluk	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ^{\$}		
Araştırmalar		Sinüs taşikardisi, birinci derece atrioventriküler blok (AVB)			

[#] Pazarlama-sonrası raporlardan

* Belirlenmiş, semptomatik hipoglisemi ile kan glukozu $\leq 3,9$ mmol/L (yaklaşık 70 mg/dL)

[†] 0,75 mg'lık dozu için advers reaksiyon sıklığı bir sonraki düşük insidans grubu sıklığına denk gelmektedir.

\$ Bir pediyatrik çalışmada görülen sıklık yaygındır; dulaglutide 0,75 mg grubunda %3,9'dur (2 hasta), dulaglutide 1,5 mg grubunda %3,8'dir (2 hasta) ve plasebo grubunda %2'dir (1 hasta). Tüm olayların şiddeti hafif ila orta derecededir.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Hipoglisemi

0,75 mg ve 1,5 mg dulaglutid monoterapi olarak veya yalnızca metformin ile birlikte ya da metformin ve pioglitazon ile birlikte kullanıldığında gözlenen semptomatik hipoglisemi insidansı % 5,9 ile % 10,9 arasında ve semptomatik hipoglisemi oranı ise 0,14 ile 0,62 olay/hasta/yıl arasında bulunmuş ve ciddi hipoglisemi olayı rapor edilmemiştir.

0,75 mg ve 1,5 mg dulaglutid bir sülfonilüre ve metformin ile birlikte kullanıldığında saptanan semptomatik hipoglisemi insidansları sırasıyla % 39 ve % 40,3 ve semptomatik hipoglisemi oranları 1,67 ve 1,67 olay/hasta/yıl olarak belirlenmiştir. Ciddi hipoglisemi olay insidansları ise % 0 ve % 0,7 ve ciddi hipoglisemi olay oranları ise her doz için sırasıyla 0,00 ve 0,01 olay/hasta/yıl'dır. Dulaglutid 1,5 mg yalnızca sülfonilüre ile birlikte kullanıldığında saptanan semptomatik hipoglisemi insidansı % 11,3 ve semptomatik hipoglisemi oranı ise 0,90 olay/hasta/yıl'dır, ve ciddi hipoglisemi olayı yoktur.

Dulaglutid 1,5 mg ile birlikte insülin glarjin kullanımı sırasında saptanan semptomatik hipoglisemi insidansı % 35,3 ve semptomatik hipoglisemi oranı ise 3,38 olay/hasta/yıl'dır, ve ciddi hipoglisemi olay insidansı % 0,7 ve oranı ise 0,01 olay/hasta/yıl'dır.

Dulaglutid 0,75 mg ve dulaglutid 1,5 mg ile birlikte prandiyal insülin kullanımı sırasında insidans yüzdesi sırasıyla % 85,3 ve % 80,0 iken oranlar ise 35,66 ve 31,06 olay/hasta/yıl olarak gerçekleşmiştir. Ciddi hipoglisemi olaylarının insidansı % 2,4 ve % 3,4 iken oranlar ise 0,05 ve 0,06 olay/hasta/yıl düzeyindedir.

Gastrointestinal advers reaksiyonlar

Dulaglutid 0,75 mg ve dulaglutid 1,5 mg tedavileri sırasında 104 haftaya kadar saptanan kümülatif gastrointestinal olaylar arasında bulantı (sırasıyla % 12,9 ve % 21,2), diyare (sırasıyla % 10,7 ve % 13,7) ve kusma (sırasıyla % 6,9 ve % 11,5) bulunmaktadır. Bu olaylar genellikle hafif-orta şiddettedir, en çok tedavinin ilk 2 haftasında ortaya çıkmaktadır ve sonraki 4 hafta içerisinde hızla azalarak, daha sonra oran göreceli olarak sabit kalmaktadır.

Tip 2 diabetes mellitus hastalarında 6 haftaya kadar gerçekleştirilen klinik farmakoloji çalışmalarında, gastrointestinal olayların büyük bölümü ilk dozu izleyen 2-3 gün içerisinde bildirilmiş ve sonraki dozlarda azalmıştır.

Akut pankreatit

Faz 2 ve 3 ruhsatlandırma çalışmalarda bildirilen akut pankreatit insidansı dulaglutid için % 0,07, plasebo için % 0,14 ve karşılaştırılan ilaçlar için (arka planda ek antidiyabetik tedavi varlığında ya da yokluğunda) % 0,19'dur. Pazarlama sonrası dönemde akut pankreatit ve pankreatit de rapor edilmiştir.

Pankreatik enzimler

Dulaglutid tedavisi sırasında pankreatik enzim düzeylerinde (lipaz ve/veya pankreatik amilaz) başlangıca göre ortalama % 11 ile % 21 arasında artış görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4). Akut pankreatit düşündüren diğer bulgu ve belirtilerin yokluğunda, tek başına pankreatik enzimlerde artış olması akut pankreatit göstergesi değildir.

Kalp atım hızı artışı

Dulaglutid 0,75 mg ve dulaglutid 1,5 mg tedavileri sırasında kalp atım hızında dakikada, sırasıyla olmak üzere ortalama 2 ve 4 atımlık küçük bir artış kaydedilmiş ve sinüs taşikardi insidansı (kalp atım hızında ≥ 15 atım/dk artış ile birlikte) sırasıyla olmak üzere % 1,3 ve % 1,4 olarak belirlenmiştir.

Birinci derece AV blok/PR aralığında uzama

Dulaglutid 0,75 mg ve dulaglutid 1,5 mg tedavileri sırasında PR aralığında başlangıca göre 2-3 ms artış kaydedilmiş ve birinci derece AV blok insidansı sırasıyla % 1,5 ve % 2,4 olarak gözlenmiştir.

İmmünojenisite

Ruhsatlandırma çalışmalarında dulaglutid tedavisi sırasında ortaya çıkan tedavi ilişkili dulaglutid anti-ilâç antikor insidansı % 1,6 olarak belirlenmiştir; bu bulgulara göre GLP-1'deki yapısal modifikasyonlar ve dulaglutid molekülünün modifiye IgG4 bölgeleri, yüksek homoloji ile doğal GLP-1 ve doğal IgG4 ile birlikte, dulaglutide karşı bağışıklık yanıtı riskini en aza indirmektedir. Dulaglutid anti-ilâç antikoru olan hastalardaki titrler genellikle düşük bulunmuş ve dulaglutide karşı anti-ilâç antikoru gelişen hasta sayısı düşük olmasına rağmen, faz III verilerin incelenmesi sırasında dulaglutid anti-ilâç antikorlarının HbA1c değişimleri üzerinde belirgin etkisi saptanmamıştır. Sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişen hastaların hiçbirinde dulaglutid anti-ilâç antikoru saptanmamıştır.

Aşırı duyarlılık

Faz 2 ve 3 ruhsatlandırma çalışmalarda dulaglutid kullanan hastaların % 0,5'inde sistemik aşırı duyarlılık olayları (örn. ürtiker, ödem) belirlenmiştir. Anafilaktik reaksiyon vakaları dulaglutid pazara sunulduktan sonra seyrek olarak raporlanmıştır.

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

Dulaglutid kullanan hastaların % 1,9'unda enjeksiyon bölgesiyle ilişkili advers olaylar bildirilmiştir. Hastaların % 0,7'sinde enjeksiyon bölgesinde immün-aracılı olabilecek ve genellikle hafif advers olaylar (örn. döküntü, eritem) bildirilmiştir.

Advers olay nedeniyle tedaviyi bırakma

26 hafta süreli çalışmalarda advers olay nedeniyle tedaviyi bırakma insidansı, plasebo grubunda % 3,7'ye karşı dulaglutid grubunda; 0,75 mg için % 2,6 ve 1,5 mg için % 6,1 olarak bulunmuştur. Çalışmanın tüm süresi boyunca (104 haftaya kadar) advers olaylar nedeniyle tedaviyi bırakma insidansları 0,75 mg dulaglutid için % 5,1 ve 1,5 mg dulaglutid için % 8,4'tür. Dulaglutid 0,75 mg ve 1,5 mg gruplarında tedavinin bırakılmasına en sık yol açan advers reaksiyonlar bulantı (sırasıyla % 1, % 1,9), diyare (sırasıyla % 0,5, % 0,6) ve kusmadır (sırasıyla % 0,4 ve % 0,6) ve bu etkiler genellikle ilk 4-6 haftada bildirilmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Haftada bir kez 0,75 mg ve 1,5 mg dulaglutid ile tedavi edilen 10 yaş ve üzeri pediyatrik hastalardaki güvenlik profili, yukarıda yetişkin hastalar için açıklananlar ile karşılaştırılabilir bulunmuştur.

Dulaglutid ile tedavi edilen pediyatrik hastalardaki immünojenisite profili, yukarıda yetişkin hastalar için açıklananlar ile tutarlıdır. Pediyatrik çalışmada, sırasıyla plasebo ve dulaglutid ile tedavi edilen hastaların %2,1'inde ve %4'ünde tedavi sırasında dulaglutid anti-ilâç antikorları ortaya çıkmıştır.

Pazarlama sonrası deneyim

TRULICITY'nin onay sonrası kullanımı sırasında aşağıdaki ek yan etkiler bildirilmiştir. Bu olaylar, büyüklüğü belirsiz bir popülasyondan gönüllü olarak rapor edildiğinden, sıklıklarını

güvenilir bir şekilde tahmin etmek veya ilaca maruz kalmayla nedensel bir ilişki kurmak genellikle mümkün değildir.

Hepato-bilier: kolesistit, kolesistektomi gerektiren kolelitiyazis, kolestaz, karaciğer enzimlerinde yükselme, hepatit.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda dulaglutid doz aşımına bağlı etkiler arasında gastrointestinal bozukluklar ve hipoglisemi bulunmaktadır. Doz aşımı gerçekleştiğinde hastanın klinik bulgu ve belirtilerine göre uygun destekleyici tedavi başlatılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar, kan şekerini düşüren ilaçlar (insülinler hariç), glukagon-benzeri peptid 1 (GLP-1) analogları.

ATC kodu: A10BJ05

Etki mekanizması

Dulaglutid bir uzun etkili glukagon-benzeri peptid 1 (GLP-1) reseptör agonistidir. Molekül disülfid-bağlı 2 özdeş zincirden oluşur ve bunların her birinde modifiye insan immünoglobulin G4 (IgG4) ağır zincir fragmanına (Fc) küçük bir peptid bağlayıcı ile kovalent bağ yapan bir modifiye insan GLP-1 analog sekansı bulunur. Dulaglutid'in GLP-1 analog kısmı, doğal insan GLP-1'ine yaklaşık % 90 oranında benzerlik gösterir (7-37). Doğal GLP-1'in yarı ömrü DPP-4 yıkımı ile ve renal klerens nedeniyle 1,5-2 dakikadır. Doğal GLP-1'in aksine, dulaglutid DPP-4 yıkımına dirençlidir ve büyük boyutlu olduğu için emilimi yavaşlar ve renal klerensi azalır. İlaç mühendislik sayesinde bu ilacın çözünebilir formülasyonun yarılanma ömrü uzatarak 4,7 güne ulaşır; böylelikle ilacın haftada bir subkutan uygulanması mümkün olur. Ayrıca, dulaglutid molekülü Fcγ reseptörüne bağımlı immün yanıtı önleyecek ve immünojenik potansiyelini azaltacak şekilde tasarlanmıştır.

Dulaglutid GLP-1'in değişik antihiperglisemik etkilerini gösterir. Glukoz konsantrasyonları yükseldiğinde dulaglutid pankreatik beta hücrelerindeki intraselüler siklik AMP (cAMP) düzeyini artırarak insülin salıverilmesini sağlar. Tip 2 diyabet hastalarında glukagon düzeylerinin uygunsuz ölçüde arttığı bilinmektedir ve dulaglutid glukagon salgısını baskılar. Glukagon konsantrasyonunun azalması, karaciğerden glukoz çıkışını (output) da azaltır. Dulaglutid aynı zamanda gastrik boşalma zamanını da yavaşlatır.

Farmakodinamik etkiler:

Dulaglutid ilk dozdan itibaren tip 2 diyabet hastalarında açlık, öğün-öncesi ve postprandiyal glukoz konsantrasyonları üzerinde uzun süreli etkide bulunarak glisemik kontrolü iyileştirir ve bu etkiler bir haftalık doz aralığı boyunca korunur.

Dulaglutid ile gerçekleştirilen farmakodinamik bir çalışmada, bolus olarak uygulanan intravenöz glukoz sonrasında dulaglutidin tip 2 diyabet hastalarındaki birinci faz insülin salgısını plasebo kullanan sağlıklı bireylerdekinden bile daha normal hale getirdiği ve insülin salgısının ikinci fazını iyileştirdiği bulunmuştur. Aynı çalışmada tip 2 diyabet hastalarında

plasebo ile karşılaştırıldığında 1,5 mg'lık tek doz dulaglutidin β -hücrelerindeki maksimum insülin salgısını arttırdığı ve β -hücre fonksiyonunu güçlendirdiği belirlenmiştir.

Farmakokinetik profiliyle uyumlu olarak, dulaglutidin farmakodinamik profili haftada bir uygulamaya müsaittir (bkz. Bölüm 5.2).

Klinik etkililik ve güvenlilik

Glisemik kontrol

Toplam 6.193 tip 2 diyabet hastasının katıldığı 9 randomize, kontrollü, faz 3 çalışmada dulaglutidin etkililik ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Bu katılımcıların 1.206'sı ≥ 65 ve 119'u ≥ 75 yaşında olan hastalardır. Çalışmalarda 3.808 hasta dulaglutid ile tedavi edilmiştir; bunların 2.250'sine haftada bir TRULICITY 1,5 mg ve 1.558'ine haftada bir TRULICITY 0,75 mg verilmiştir. Tüm çalışmalarda glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c) ölçümlerinin gösterdiği gibi dulaglutid glisemik kontrolde klinik olarak anlamlı iyileşme sağlamıştır.

Monoterapi

Dulaglutid 52 hafta süreli, aktif kontrollü monoterapi çalışmasında metformin ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. HbA1c düzeylerinin düşürülmesi açısından TRULICITY 1,5 mg ve 0,75 mg metforminden (1500-2000 mg/gün) üstün bulunmuş ve 26. haftada metformin ile karşılaştırıldığında hedeflenen HbA1c değerlerine ($< 7,0\%$ ve $\leq 6,5\%$) ulaşan hasta oranı anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 2: Metformin ile iki farklı dulaglutid dozunun karşılaştırıldığı 52-hafta süreli aktif kontrollü monoterapi çalışmasının sonuçları

	Başlangıç HbA1c'si (%)	HbA1c ort. değişim (%)	Hedef HbA1c'ye ulaşan hastalar < % 7 (%) ^a ≤ % 6,5 (%) ^b		AKŞ değişimi mmol/L	Kilo değişimi (kg)
26 hafta						
Dulaglutid 1,5 mg haftada bir (n=269)	7,63	-0,78 ^{††}	61,5 [#]	46 ^{##}	-1,61	-2,29
Dulaglutid 0,75 mg haftada bir (n=270)	7,58	-0,71 ^{††}	62,6 [#]	40 [#]	-1,46	-1,36 [#]
Metformin 1500-2000 mg/gün (n=268)	7,60	-0,56	53,6	29,8	-1,34	-2,22
52 hafta						
Dulaglutid 1,5 mg haftada bir (n=269)	7,63	-0,70 ^{††}	60 [#]	42,3 ^{##}	-1,56 [#]	-1,93
Dulaglutid 0,75 mg haftada bir (n=270)	7,58	-0,55 [†]	53,2	34,7	-1	-1,09 [#]
Metformin 1500-2000 mg/gün (n=268)	7,60	-0,51	48,3	28,3	-1,15	-2,20

[†] çoğunluğa göre ayarlanmış 1- taraflı p değeri $< 0,025$, daha az etkili olmama durumu (non-inferiority) için;

^{††} çoğunluğa göre ayarlanmış 1- taraflı p değeri $< 0,025$, dulaglutidin metformine göre üstünlüğü için (yalnızca HbA1c için değerlendirilmiştir).

[#] $p < 0,05$, ^{##} $p < 0,001$ metformin ile karşılaştırıldığında dulaglutid tedavi grubu için.

^a %7'lik HbA1c değeri (DCCT), 53 mmol/mol'e (IFCC) karşılık gelir (ortalama kan şekeri: 8,6 mmol/L).

^b %6,5'lik HbA1c değeri (DCCT), 47,5 mmol/mol'e (IFCC) karşılık gelir (ortalama kan şekeri: 7,8 mmol/L).

AKŞ: Açlık Kan Şekeri; DCCT = Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması; IFCC = Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbi Federasyonu

Dulaglutid 1,5 mg ve 0,75 mg ve metformin gruplarında belgelenmiş semptomatik hipoglisemi oranları sırasıyla 0,62, 0,15 ve 0,09 olay/hasta/yıl düzeyindedir. Ciddi hipoglisemi vakası saptanmamıştır.

Metformin ile kombinasyon tedavisi

Plasebo ve aktif kontrollü (sitagliptin 100 mg/gün) 104 hafta süreli bir çalışmada dulaglutidin etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmiştir; tüm ilaçlar metformin ile kombine edilerek kullanılmıştır. TRULICITY 1,5 mg ve 0,75 mg ile gerçekleştirilen tedavi 52. haftada sitagliptin ile karşılaştırıldığında HbA1c'yi azaltmak açısından üstünlük göstermiş ve aynı zamanda $< \% 7$ ve $\leq \% 6,5$ hedef HbA1c değerine ulaşan hastaların oranı anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Bu etkilerin çalışma sonuna kadar (104. hafta) korunduğu gözlenmiştir.

Tablo 3: İki farklı dulaglutid dozu ile sitagliptinin karşılaştırıldığı 104 hafta süreli, plasebo ve aktif kontrollü çalışmanın sonuçları.

	Başlangıç HbA1c'si (%)	HbA1c ort. değişim (%)	Hedef HbA1c'ye ulaşan hastalar $< \% 7$ (%) ^a	$\leq \% 6,5$ (%) ^b	AKŞ değişimi mmol/L	Kilo değişimi (kg)
26 hafta						
Dulaglutid 1,5 mg haftada bir (n=304)	8,12	-1,22 ^{††,##}	60,9 ^{**,##}	46,7 ^{**,##}	-2,38 ^{**,##}	-3,18 ^{**,##}
Dulaglutid 0,75 mg haftada bir (n=302)	8,19	-1,01 ^{††,##}	55,2 ^{**,##}	31 ^{**,##}	-1,97 ^{**,##}	-2,63 ^{**,##}
Plasebo (n= 177)	8,10	0,03	21	12,5	-0,49	-1,47
Sitagliptin 100 mg günde bir (n=315)	8,09	-0,61	37,8	21,8	-0,97	-1,46
52 hafta						
Dulaglutid 1,5 mg haftada bir (n=304)	8,12	-1,10 ^{††}	57,6 ^{##}	41,7 ^{##}	-2,38 ^{##}	-3,03 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg haftada bir (n=302)	8,19	-0,87 ^{††}	48,8 ^{##}	29 ^{##}	-1,63 ^{##}	-2,60 ^{##}
Sitagliptin 100 mg günde bir (n=315)	8,09	-0,39	33	19,2	-0,90	-1,53
104 hafta						
Dulaglutid 1,5 mg haftada bir (n=304)	8,12	-0,99 ^{††}	54,3 ^{##}	39,1 ^{##}	-1,99 ^{##}	-2,88 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg haftada bir (n=302)	8,19	-0,71 ^{††}	44,8 ^{##}	24,2 ^{##}	-1,39 ^{##}	-2,39
Sitagliptin 100 mg günde bir (n=315)	8,09	-0,32	31,1	14,1	-0,47	-1,75

^{††} çoğunluğa göre ayarlanmış 1-taraflı p-değeri $< 0,025$, dulaglutidin sitagliptin karşısındaki üstünlüğü için; yalnızca HbA1c için 52 ve 104. haftalarda değerlendirilmiştir.

^{††} çoğunluğa göre ayarlanmış 1-taraflı p-değeri $< 0,001$, dulaglutidin plasebo karşısındaki üstünlüğü için yalnızca HbA1c ile değerlendirilmiştir.

^{**} $p < 0,001$, dulaglutid tedavi grubu ile plasebo karşılaştırıldığında

^{##} $p < 0,001$ dulaglutid tedavi grubu ile sitagliptin karşılaştırıldığında

^a %7'lik HbA1c değeri (DCCT), 53 mmol/mol'e (IFCC) karşılık gelir (ortalama kan şekeri: 8,6 mmol/L).

^b %6,5'lik HbA1c değeri (DCCT), 47,5 mmol/mol'e (IFCC) karşılık gelir (ortalama kan şekeri: 7,8 mmol/L).

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

Belgelenmiş semptomatik hipoglisemi oranları dulaglutid 1,5 mg, 0,75 mg ve sitagliptin için sırasıyla 0,19, 0,18 ve 0,17 olay/hasta/yıl olarak belirlenmiştir. Dulaglutid tedavisi sırasında ciddi hipoglisemi vakası kaydedilmemiştir.

Aktif kontrollü 26 hafta süreli bir çalışmada da (liraglutid, 1,8 mg/gün) dulaglutidin etkililik ve güvenliliği araştırılmıştır; bu çalışmada her iki tedavi de metformin ile kombine edilmiştir. TRULICITY 1,5 mg tedavisi, liraglutid ile karşılaştırıldığında HbA1c değerinde benzer azalma sağlamış ve $< \% 7$ ve $\leq \% 6,5$ 'luk HbA1c hedeflerine ulaşan hasta oranı benzer bulunmuştur.

Tablo 4: Tek doz dulaglutid ile liraglutidin karşılaştırıldığı 26 hafta süreli aktif kontrollü çalışmanın sonuçları

	Başlangıç HbA1c'si (%)	HbA1c ort. değişim (%)	Hedef HbA1c'ye ulaşan hastalar		AKŞ değişimi mmol/L	Kilo değişimi (kg)
			< % 7 (%) ^a	≤ % 6,5 (%) ^b		
26 hafta						
Dulaglutid 1,5 mg haftada bir (n=299)	8,06	-1,42 [‡]	68,3	54,6	-1,93	-2,90 [#]
Liraglutid ⁺ 1,8 mg günde bir (n=300)	8,05	-1,36	67,9	50,9	-1,90	-3,61

[‡] 1-taraflı p değeri p < 0,001, dulaglutidin liraglutid ile karşılaştırıldığında daha az etkili olmaması durumu (non-inferiority), yalnızca HbA1c ile değerlendirilmiştir

[#] p < 0,05, dulaglutid tedavi grubu liraglutid ile karşılaştırıldığında.

⁺ Liraglutid grubuna randomize edilen hastalarda başlangıç dozu 0,6 mg/gün'dür ve 1 hafta sonra bu doz 1,2 mg/gün düzeyine ve 2. haftada 1,8 mg/gün düzeyine çıkarılmıştır.

^a %7'lik HbA1c değeri (DCCT), 53 mmol/mol'e (IFCC) karşılık gelir (ortalama kan şekeri: 8,6 mmol/L).

^b %6,5'lik HbA1c değeri (DCCT), 47,5 mmol/mol'e (IFCC) karşılık gelir (ortalama kan şekeri: 7,8 mmol/L).

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

Dulaglutid 1,5 mg ve liraglutid gruplarında belgelenmiş semptomatik hipoglisemi oranı sırasıyla 0,12 olay/hasta/yıl ve 0,29 olay/hasta/yıl düzeyindedir. Ciddi hipoglisemi vakası gözlenmemiştir.

Metformin ve sülfonilüre ile kombinasyon tedavisi

Aktif kontrollü 78 hafta süreli bir çalışmada, metformin ve sülfonilüre kullanan hastalarda tedavilerine dulaglutid veya insülin glarjin ilave edilerek karşılaştırılmıştır. Çalışmanın 52. haftasında TRULICITY 1,5 mg HbA1c'yi düşürmek açısından insülin glarjinden üstün bulunmuş ve bu üstünlük 78. haftada korunmuştur; öte yandan TRULICITY 0,75 mg'ın HbA1c'yi düşürmek açısından insülin glarjinden daha az etkin (non-inferior) olmadığı belirlenmiştir. TRULICITY 1,5 mg grubunda insülin glarjin grubu ile karşılaştırıldığında 52 ve 78. haftalarda hedef HbA1c (<% 7 ve ≤% 6,5) değerlerine ulaşan hastaların oranı anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 5: İki farklı dulaglutid dozu ile insülin glarjinin karşılaştırıldığı 78 hafta süreli aktif kontrollü çalışmanın sonuçları

	Başlangıç HbA1c'si (%)	HbA1c ort. değişim (%)	Hedef HbA1c'ye ulaşan hastalar		AKŞ değişimi mmol/L	Kilo değişimi (kg)
			< %7 (%) ^a	≤ %6,5 (%) ^b		
52. hafta						
Dulaglutid 1,5 mg haftada bir (n=273)	8,18	-1,08 ^{††}	53,2 ^{##}	27 ^{##}	-1,50	-1,87 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg haftada bir (n=272)	8,13	-0,76 [†]	37,1	22,5 [#]	-0,87 ^{##}	-1,33 ^{##}
Insülin glarjin ⁺ günde bir (n=262)	8,10	-0,63	30,9	13,5	-1,76	1,44
78. hafta						
Dulaglutid 1,5 mg haftada bir (n=273)	8,18	-0,90 ^{††}	49 ^{##}	28,1 ^{##}	-1,10 [#]	-1,96 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg haftada bir (n=272)	8,13	-0,62 [†]	34,1	22,1	-0,58 ^{##}	-1,54 ^{##}
Insülin glarjin ⁺ günde bir (n=262)	8,10	-0,59	30,5	16,6	-1,58	1,28

[†] çoğunluğa göre ayarlanmış 1-taraflı p değeri < 0,025, daha az etkin olmama durumu için;

- †† çoğunluğa göre ayarlanmış 1-tarafli p değeri < 0,025, dulaglutidin insülin glarjin karşısında üstünlüğü için; yalnızca HbA1c ile değerlendirilmiştir.
- # p < 0,05, ## p < 0,001 dulaglutid tedavi grubu ile insülin glarjin karşılaştırılmıştır
- + İnsülin glarjin dozları açlık plazma glukozu için < 5,6 mmol/L'lik hedefin kullanıldığı bir algoritma ile ayarlanmıştır.

^a %7'lik HbA1c değeri (DCCT), 53 mmol/mol'e (IFCC) karşılık gelir (ortalama kan şekeri: 8,6 mmol/L).

^b %6,5'lik HbA1c değeri (DCCT), 47,5 mmol/mol'e (IFCC) karşılık gelir (ortalama kan şekeri: 7,8 mmol/L).

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

Belgelenmiş semptomatik hipoglisemi oranları dulaglutid 1,5 mg ve 0,75 mg ve insülin glarjin için sırasıyla 1,67, 1,67 ve 3,02 olay/hasta/yıl olarak bulunmuştur. Dulaglutid 1,5 mg grubunda iki olguda ve insülin glarjin grubundaki iki olguda ciddi hipoglisemi vakası gelişmiştir.

Sülfonilüre ile kombinasyon tedavisi

Plasebo kontrollü 24 hafta süreli bir çalışmada sülfonilüreye eklenmiş dulaglutidin etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmiştir. TRULICITY 1,5 mg + glimepirid kombinasyon tedavisi, plasebo + glimepirid kombinasyonu ile kıyaslandığında 24. haftada HbA1c değerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma ile sonuçlanmıştır. Plaseboya göre TRULICITY 1,5 mg ile 24. haftada hedef HbA1c (<% 7 ve ≤% 6,5) değerlerine ulaşan hastaların oranı anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 6: Glimepiride eklenmiş dulaglutidin 24 hafta süreli plasebo kontrollü çalışmasının sonuçları

	Başlangıç HbA1c'si (%)	HbA1c ort. değişim (%)	Hedef HbA1c'ye ulaşan hastalar < % 7 (%) ^a	≤ % 6,5 (%) ^b	AKŞ değişimi mmol/L	Kilo değişimi (kg)
24 hafta						
Dulaglutid 1,5 mg haftada bir (n=239)	8,39	-1,38 ^{††}	55,3 ^{††}	40 ^{**}	-1,70 ^{††}	-0,91
Plasebo (n=60)	8,39	-0,11	18,9	9,4	0,16	-0,24

^{††} p < 0,001, dulaglutidin plasebo karşısında üstünlüğü için, tip-1 hata kontrollü

^{**} p < 0,001, dulaglutid tedavi grubu ile plasebo karşılaştırıldığında

^a %7'lik HbA1c değeri (DCCT), 53 mmol/mol'e (IFCC) karşılık gelir (ortalama kan şekeri: 8,6 mmol/L).

^b %6,5'lik HbA1c değeri (DCCT), 47,5 mmol/mol'e (IFCC) karşılık gelir (ortalama kan şekeri: 7,8 mmol/L).

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

Belgelenmiş semptomatik hipoglisemi oranları dulaglutid 1,5 mg ve plasebo için sırasıyla 0,90 ve 0,04 olay/hasta/yıl olarak bulunmuştur. Dulaglutid veya plasebo için ciddi hipoglisemi vakası gözlenmemiştir.

Metformin ile birlikte veya metformin olmadan SGLT2 inhibitörü ile kombinasyon tedavisi

Sodyum-glukoz kotransporter-2 inhibitörleri (SGLT2i) terapisine (% 96 metformin ile birlikte ve % 4 metformin olmadan) ilave olarak dulaglutid'in güvenliliği ve etkililiği, 24 haftalık bir plasebo kontrollü çalışmada incelenmiştir. SGLT2i terapisi ile kombine 0,75 mg veya 1,5 mg TRULICITY tedavisi, 24 haftada SGLT2i terapisi ile plaseboya kıyasla HbA1c'de istatistiksel olarak anlamlı bir düşüşle sonuçlanmıştır. Hem 0,75 mg hem de 1,5 mg TRULICITY ile önemli ölçüde daha yüksek bir hasta yüzdesi, plaseboya kıyasla 24 haftada HbA1c < % 7 ve ≤ % 6,5 hedefine ulaşmıştır.

Tablo 7: SGLT2i tedavisine ek olarak 24 haftalık plasebo kontrollü bir dulaglutid çalışmasının sonuçları

	Başlangıç HbA1c'si (%)	HbA1c ort. değişim (%)	Hedef HbA1c'ye ulaşan hastalar		AKŞ değişimi mmol/L	Kilo değişimi (kg)
			< % 7 [^] (%) ^a	≤ % 6,5 (%) ^b		
24 hafta						
Dulaglutid 0,75 mg haftada bir (n=141)	8,05	-1,19 ^{††}	58,8 ^{††}	38,9 ^{**}	-1,44	-2,6
Dulaglutid 1,5 mg haftada bir (n=142)	8,04	-1,33 ^{††}	67,4 ^{††}	50,8 ^{**}	-1,77	-3,1
Plasebo (n=140)	8,05	-0,51	31,2	14,6	-0,29	-2,3

†† dulaglutid'in plaseboya kıyasla üstünlüğü için p <0,001, genel tip I hata kontrollü

** dulaglutid tedavi grubu için plaseboya kıyasla p <0,001

[^] 24 haftadan önce randomize tedaviden çekilen hastaların hedefe ulaşamadığı kabul edilmiştir

^a %7'lik HbA1c değeri (DCCT), 53 mmol/mol'e (IFCC) karşılık gelir (ortalama kan şekeri: 8,6 mmol/L).

^b %6,5'lik HbA1c değeri (DCCT), 47,5 mmol/mol'e (IFCC) karşılık gelir (ortalama kan şekeri: 7,8 mmol/L).

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

Dulaglutid 0,75 mg, dulaglutid 1,5 mg ve plasebo ile belgelenmiş semptomatik hipoglisemi oranları sırasıyla 0,15, 0,16 ve 0,12 olay/hasta/yıl olarak belirlenmiştir. SGLT2i tedavisi ile kombine dulaglutid 0,75 mg kullanan bir hastada ciddi hipoglisemi gözlenmiştir, dulaglutid 1,5 mg veya plasebo kullananlarda hiç gözlenmemiştir.

Metformin ve pioglitazon ile kombinasyon tedavisi

Plasebo ve aktif kontrollü (günde iki kez ekstenatid) bir çalışmada, her iki tedavi de metformin ve pioglitazon ile kombine edilmiştir. Bu çalışmada TRULICITY 1,5 mg ve 0,75 mg HbA1c düzeylerini düşürmek açısından plasebo ve ekstenatid karşısında üstünlük göstermiş ve aynı zamanda TRULICITY gruplarında hedeflenen HbA1c (< % 7 ve ≤ % 6,5) değerine ulaşan hasta oranı anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 8: İki farklı dulaglutid dozu ile ekstenatidin karşılaştırıldığı 52-hafta süreli aktif kontrollü bir çalışmanın sonuçları.

	Başlangıç HbA1c'si (%)	HbA1c ort. değişim (%)	Hedef HbA1c'ye ulaşan hastalar		AKŞ değişimi mmol/L	Kilo değişimi (kg)
			< % 7 (%) ^a	≤ % 6,5 (%) ^b		
26. hafta						
Dulaglutid 1,5 mg haftada bir (n=279)	8,10	-1,51 ^{††,††}	78,2 ^{**,#}	62,7 ^{**,#}	-2,36 ^{**,#}	-1,30 ^{**}
Dulaglutid 0,75 mg haftada bir (n=280)	8,05	-1,30 ^{††,††}	65,8 ^{**,#}	53,2 ^{**,#}	-1,90 ^{**,#}	0,20 ^{*,#}
Plasebo (n=141)	8,06	-0,46	42,9	24,4	-0,26	1,24
Ekstenatid ⁺ 10 mcg günde iki kez (n=276)	8,07	-0,99	52,3	38,0	-1,35	-1,07

52. hafta						
Dulaglutid 1,5 mg haftada bir (n=279)	8,10	-1,36 ^{††}	70,8 ^{##}	57,2 ^{##}	-2,04 ^{##}	-1,10
Dulaglutid 0,75 mg haftada bir (n=280)	8,05	-1,07 ^{††}	59,1 [#]	48,3 ^{##}	-1,58 [#]	0,44 [#]
Eksenatid ⁺ 10 mcg günde iki kez (n=276)	8,07	-0,80	49,2	34,6	-1,03	-0,80

^{††} çoğunluğa göre ayarlanmış 1-taraflı p-değeri < 0,025, dulaglutidin eksenatid karşısında üstünlüğü için; yalnızca HbA1c ile değerlendirilmiştir

^{##} çoğunluğa göre ayarlanmış 1-taraflı p değeri < 0,001, dulaglutidin plasebo karşısında üstünlüğü için; yalnızca HbA1c ile değerlendirilmiştir

* p < 0,05, ** p < 0,001 dulaglutid tedavi grubu ile plasebo karşılaştırması

p < 0,05, ## p < 0,001 dulaglutid tedavi grubu ile eksenatid karşılaştırması

+ Eksenatid dozu ilk 4 haftada 5 mcg, 2x1, ve ardından 10 mcg 2x1'dir.

^a %7'lik HbA1c değeri (DCCT), 53 mmol/mol'e (IFCC) karşılık gelir (ortalama kan şekeri: 8,6 mmol/L).

^b %6,5'lik HbA1c değeri (DCCT), 47,5 mmol/mol'e (IFCC) karşılık gelir (ortalama kan şekeri: 7,8 mmol/L).

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

Dulaglutid 1,5 mg ve 0,75 mg ve günde iki kez eksenatid için belgelenmiş semptomatik hipoglisemi oranları sırasıyla 0,19, 0,14 ve 0,75 olay/hasta/yıl olarak belirlenmiştir. Dulaglutid grubunda ciddi hipoglisemi vakası saptanmamış, günde iki kez eksenatid kullanan hastalarda ise iki ciddi hipoglisemi vakası belirlenmiştir.

Metformin eşliğinde ya da metformin olmaksızın titre edilmiş bazal insülin ile kombinasyon tedavisi

Plasebo kontrollü 28 haftalık bir çalışmada, TRULICITY 1,5 mg'ın titre edilmiş bazal insülin glarjine (% 88 metformin eşliğinde ve % 12 metformin olmaksızın) eklenmiş plasebo ile karşılaştırılarak glisemik kontrol etkisi ve güvenliliği değerlendirilmiştir. İnsülin glarjin dozunu optimize etmek için her iki grup da hedef açlık serum glukozu <5,6 mmol/L olacak şekilde titre edilmiştir. İnsülin glarjinin ortalama başlangıç dozu plasebo alan hastalar için 37 ünite/gün ve TRULICITY 1,5 mg alan hastalar için 41 ünite/gün'dür. HbA1c < % 8 olan hastalarda ilk baştaki insülin glarjin dozu % 20 azaltılmıştır. 28 haftalık tedavi periyodunun sonunda plasebo alan ve TRULICITY 1,5 mg alan hastalarda doz sırasıyla 65 ünite/gün ve 51 ünite/gün'dür. Çalışmanın 28. haftasında plasebo ile karşılaştırıldığında TRULICITY 1,5 mg'ın haftada bir tedavisi HbA1c değerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma ile sonuçlanmıştır ve HbA1c hedef (<% 7 ve ≤% 6,5) değerlerine ulaşan hastaların oranı anlamlı ölçüde daha büyük bulunmuştur. (Tablo 9)

Tablo 9: Dulaglutidin titre edilmiş insülin glarjine eklenmiş plasebo ile karşılaştırıldığı 28 haftalık çalışmanın sonuçları

	Başlangıç HbA1c'si	HbA1c ort. değişim	Hedef HbA1c'ye ulaşan hastalar		AKŞ değişimi	Kilo değişimi
	(%)	(%)	< % 7 (%) ^a	≤ % 6,5 (%) ^b	mmol/L	(kg)
28 hafta						
Dulaglutid 1,5 mg haftada bir ve insülin glarjin (n=150)	8,41	-1,44 ^{††}	66,7 ^{††}	50 ^{**}	-2,48 ^{††}	-1,91 ^{††}
Plasebo haftada bir ve insülin glarjin (n=150)	8,32	-0,67	33,3	16,7	-1,55	0,50

^{††} p < 0,001, dulaglutidin plasebo karşısında üstünlüğü için, tip-1 hata kontrollü

^{**} p < 0,001, dulaglutid tedavi grubu ile plasebo karşılaştırıldığında

^a %7'lik HbA1c değeri (DCCT), 53 mmol/mol'e (IFCC) karşılık gelir (ortalama kan şekeri: 8,6 mmol/L).

^b %6,5'lik HbA1c değeri (DCCT), 47,5 mmol/mol'e (IFCC) karşılık gelir (ortalama kan şekeri: 7,8 mmol/L).

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

Dulaglutid 1,5 mg ve insülin glarjinin belgelenmiş semptomatik hipoglisemi oranları plasebo ve insülin glarjin ile karşılaştırıldığında sırasıyla 3,38 olay/hasta/yıl ve 4,38 olay/hasta/yıl olarak bulunmuştur. Dulaglutid 1,5 mg ve insülin glarjin kombinasyonu kullanan bir hastada ciddi hipoglisemi gözlenmiştir, plasebo kullananlarda hiç gözlenmemiştir.

Metformin eşliğinde ya da metformin olmaksızın prandiyal insülin ile kombinasyon tedavisi

Bu çalışmada, çalışmaya katılmadan önce günde 1 ya da 2 insülin enjeksiyonu uygulamakta olan hastalar insülin tedavilerini bırakarak haftada bir kez dulaglutid ya da günde bir kez insülin glarjin kullanacak şekilde randomize edilmişlerdir, her iki tedavi de metforminli ya da metforminsiz olacak şekilde günde üç kez prandiyal insülin lispro ile kombine edilmiştir. Çalışmanın 26. haftasında hem TRULICITY 1,5 mg hem de 0,75 mg, HbA1c değerini düşürmek açısından insülin glarjin'den üstün bulunmuş ve bu etkinin 52. haftada korunduğu belirlenmiştir. Çalışmanın 26 ve 52. haftalarında hedef HbA1c değerlerine (< % 7 ya da ≤ % 6,5) ulaşan hastaların oranı da insülin glarjin'e göre daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 10. İki farklı dulaglutid dozu ile insülin glarjinin karşılaştırıldığı 52-hafta süreli aktif kontrollü çalışmanın sonuçları.

	Başlangıç HbA1c'si (%)	HbA1c ort. değişim (%)	Hedef HbA1c'ye ulaşan hastalar < % 7 (%) ^a	≤ % 6,5 (%) ^b	AKŞ değişimi mmol/L	Kilo değişimi (kg)
26. hafta						
Dulaglutid 1,5 mg haftada bir (n=295)	8,46	-1,64 ^{††}	67,6 [#]	48 [#]	-0,27 ^{##}	-0,87 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg haftada bir (n=293)	8,40	-1,59 ^{††}	69 [#]	43	0,22 ^{##}	0,18 ^{##}
Insülin glarjin ⁺ günde bir (n=296)	8,53	-1,41	56,8	37,5	-1,58	2,33
52. hafta						
Dulaglutid 1,5 mg haftada bir (n=295)	8,46	-1,48 ^{††}	58,5 [#]	36,7	0,08 ^{##}	-0,35 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg haftada bir (n=293)	8,40	-1,42 ^{††}	56,3	34,7	0,41 ^{##}	0,86 ^{##}
Insülin glarjin ⁺ günde bir (n=296)	8,53	-1,23	49,3	30,4	-1,01	2,89

^{††} çoğunluğa göre ayarlanmış 1-taraflı p değeri < 0,025, dulaglutidin insülin glarjin karşısında üstünlüğü için; yalnızca HbA1c ile değerlendirilmiştir.

[#] p < 0,05, ^{##} p < 0,001 dulaglutid tedavi grubu ile insülin glarjin karşılaştırılmıştır

⁺ İnsülin glarjin dozları açlık plazma glukozu için < 5,6 mmol/L'lik hedefin kullanıldığı bir algoritma ile ayarlanmıştır.

^a %7'lik HbA1c değeri (DCCT), 53 mmol/mol'e (IFCC) karşılık gelir (ortalama kan şekeri: 8,6 mmol/L).

^b %6,5'lik HbA1c değeri (DCCT), 47,5 mmol/mol'e (IFCC) karşılık gelir (ortalama kan şekeri: 7,8 mmol/L).

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

Dulaglutid 1,5 mg, 0,75 mg ve insülin glarjin gruplarındaki belgelenmiş semptomatik hipoglisemi oranları sırasıyla 31,06, 35,66 ve 40,95 olay/hasta/yıl olarak belirlenmiştir.

Dulaglutid 1,5 mg grubundaki 10 hastada, dulaglutid 0,75 mg grubundaki 7 hastada ve insülin glarjin grubundaki 15 hastada ciddi hipoglisemi bildirilmiştir.

Açlık kan glukozu

Dulaglutid tedavisi açlık kan glukoz düzeylerinde başlangıca göre anlamlı azalma sağlamıştır. Açlık kan glukoz konsantrasyonları üzerindeki etkinin büyük bölümü ilk 2 haftada ortaya çıkmıştır. En uzun çalışma olan 104 haftalık çalışmada da açlık glukozundaki gelişme korunmuştur.

Postprandiyal glukoz

Dulaglutid tedavisi ile ortalama postprandiyal glukoz düzeylerinde başlangıca göre anlamlı azalma sağlanmıştır (başlangıçtan primer zaman noktasına kadar değişim -1,95 mmol/L ile -4,23 mmol/L arasındadır).

Beta-hücre fonksiyonu

Dulaglutid ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, homeostaz model değerlendirmesi (HOMA2-%B) sonuçlarına göre beta-hücresi fonksiyonlarının iyileştiği belirlenmiştir. Beta-hücre fonksiyonu üzerindeki bu etkinin devamlılığı en uzun çalışma olan 104 haftalık çalışmada da korunmuştur.

Vücut ağırlığı

TRULICITY 1,5 mg ile gerçekleştirilen tedavi çalışmaları süresince kalıcı kilo kaybı sağlamıştır (başlangıçtan son zaman noktasına kadar -0,35 kg ile -2,90 kg arasında). TRULICITY 0,75 mg grubundaki kilo değişimi 0,86 kg ile -2,63 kg arasındadır. Dulaglutid tedavisi uygulanan hastalarda kilo kaybı bulantı etkisinden bağımsızdır (ancak bulantı yaşayan hastalarda kilo kaybı sayısal olarak daha fazladır).

Hastalar tarafından bildirilen sonuçlar

Günde iki kez eksanatid ile karşılaştırıldığında dulaglutid tedavisinde total tedavi memnuniyet düzeyi anlamlı ölçüde daha yüksektir. Ayrıca günde iki kez eksanatid ile karşılaştırıldığında, algılanan hiperglisemi ve hipogliseminin sıklığının da anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur.

Kan basıncı

Dulaglutidin kan basıncı üzerindeki etkileri, toplam 755 tip 2 diyabet hastasının katıldığı bir çalışmada ambulator kan basıncı monitörizasyonu ile değerlendirilmiştir. Dulaglutid tedavisi 16. haftada sistolik kan basıncında (SKB) azalma sağlamıştır (plasebo ile karşılaştırıldığında -2,8 mmHg farklılık). Diyastolik kan basıncında (DKB) farklılık belirlenmemiştir. Çalışmanın 26. final haftasında SKB ve DKB için benzer sonuçlar gösterilmiştir.

Kardiyovasküler Değerlendirme

Faz 2 ve 3 çalışmalarının meta analizi

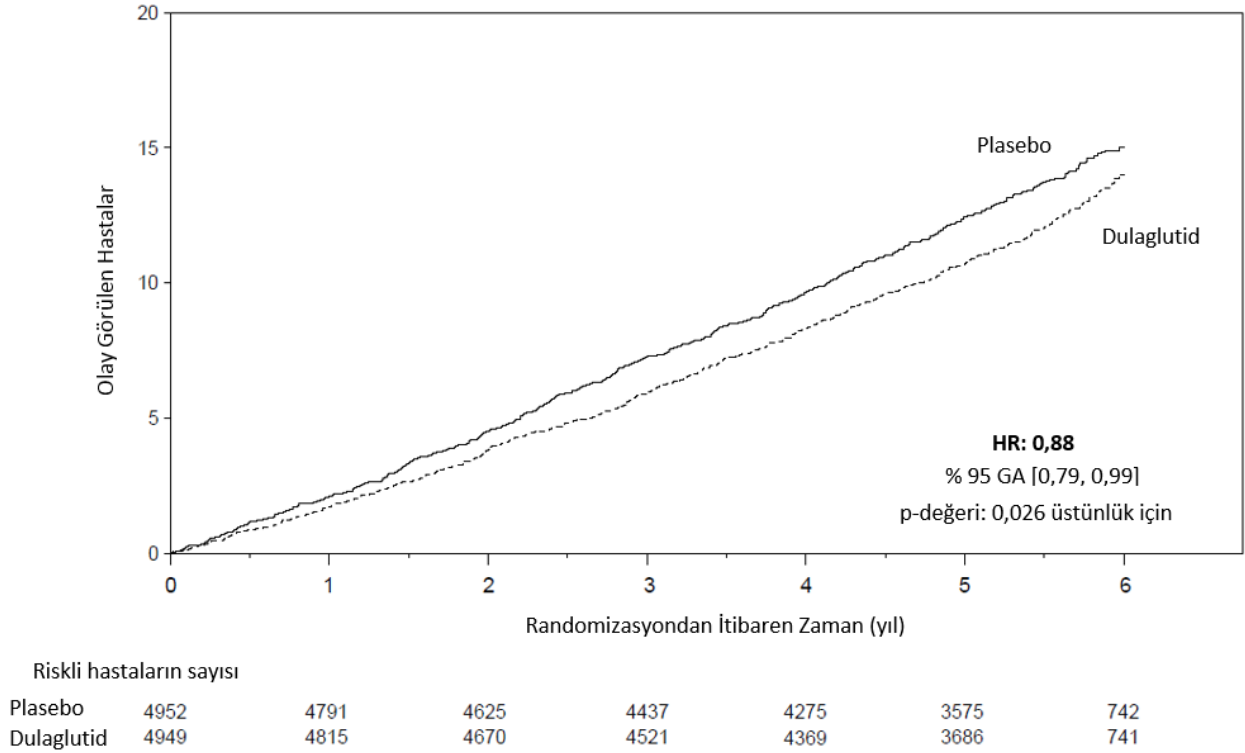
Faz 2 ve 3 ruhsatlandırma çalışmalarını kapsayan bir meta analizde, toplam 51 hastada (dulaglutid: 26 [N = 3.885]; tüm karşılaştırılan ilaçlar: 25 [N = 2.125]) en az bir kardiyovasküler olay (KV sebeplere bağlı ölüm, ölümcül olmayan MI, ölümcül olmayan inme, ya da stabil olmayan anjina nedeniyle hastane yatışı) belirlenmiştir. Sonuçlar, dulaglutid tedavisinin kontrol tedavileriyle karşılaştırıldığında KV riskte artışa yol açmadığını göstermektedir (Tehlike Oranı (HR): 0,57; Güven Aralığı (GA): [0,30, 1,10]).

Kardiyovasküler sonuç çalışması

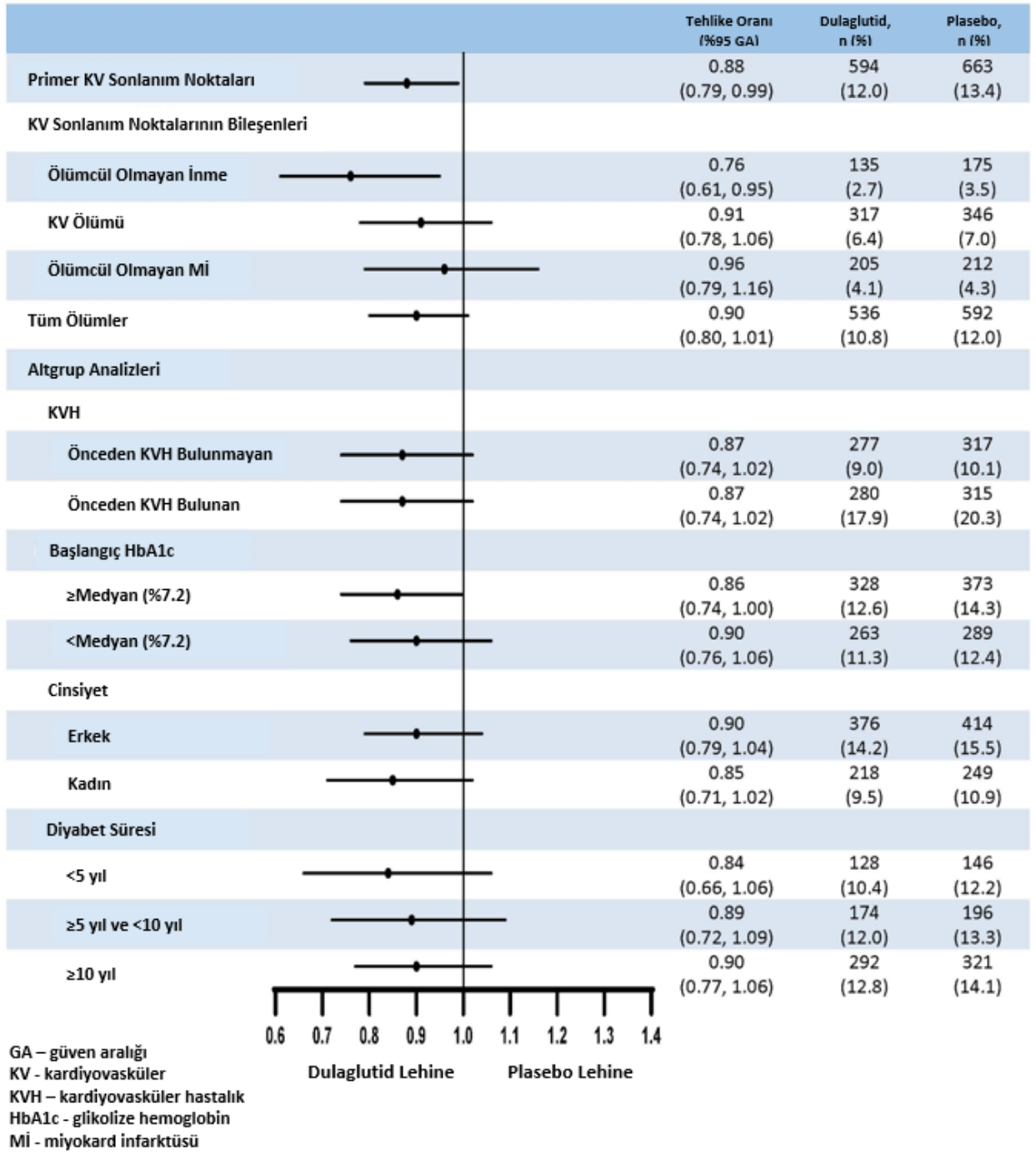
TRULICITY uzun dönem kardiyovasküler sonuç çalışması, plasebo kontrollü, çift kör bir klinik çalışmadır. Tip 2 diyabet hastaları; standart tedavilerine ek olarak, TRULICITY 1,5 mg (4.949) veya plasebo grubuna (4.952) randomize olarak ayrılmıştır (bu çalışmada 0,75 mg dozu uygulanmamıştır). Medyan çalışma süresi 5,4 yıldır.

Ortalama yaş 66,2 olup ortalama vücut kitle endeksi (VKİ) 32,3 kg/m² ve hastaların % 46,3'ü kadındır. KV hastalığı var olan 3.114 (% 31,5) hasta vardır. Başlangıçtaki HbA1c medyanı % 7,2'dir. TRULICITY tedavi kolu; ≥ 65 yaş (n = 2.619) ve ≥ 75 yaş (n = 484) ve hafif (n = 2.435), orta (n = 1.031) veya şiddetli (n = 50) böbrek yetmezliği olan hastaları kapsamaktadır.

Primer sonlanım noktası, randomizasyondan itibaren herhangi bir majör advers kardiyovasküler olayın (MACE); KV nedenli ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü ya da ölümcül olmayan inmenin ilk ortaya çıkışına kadar geçen zamandır. TRULICITY, MACE'nin önlenmesinde plaseboya göre daha etkilidir (Şekil 1). Her MACE bileşeni, Şekil 2'de gösterildiği gibi MACE'nin azalmasına katkıda bulunmuştur.



Şekil 1. Bileşik sonucun ilk ortaya çıkışına kadar geçen zamanın Kaplan-Meier grafiği: Dulaglutidin uzun dönem kardiyovasküler sonuç çalışmasında KV ölümü, ölümcül olmayan miyokard enfarktüs veya ölümcül olmayan inme



Şekil 2: Bireysel kardiyovasküler olay tiplerinin duyarlılık analizleri, tüm nedenlere bağlı ölüm ve primer sonlanım noktasının alt gruplar arasındaki etkilerin tutarlılığı

Standart tedaviye ek olarak TRULICITY ile plasebo karşısında HbA1c seviyeleri başlangıçtan 60. aya kadar önemli ve sürekli bir azalma gözlenmiştir (% -0,29 vs % 0,22; tahmini tedavi farkı % -0,51 [-0,57; -0,45]; $p < 0,001$). TRULICITY grubunda, plasebo grubuna kıyasla ek bir glisemik müdahale alan hastalar önemli ölçüde daha azdır (TRULICITY: 2.086 [% 42,2]; plasebo: 2.825 [% 57]; $p < 0,001$).

Özel popülasyonlar

Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımı

52 haftalık bir çalışmada, orta-ciddi şiddette kronik böbrek hastalığına sahip (eGFR [CKD-EPI den] <60 ve ≥ 15 mL/dak./ $1,73$ m²) hastalarda TRULICITY 1,5 mg ve 0,75 mg, prandiyal insülin lisproya titre edilerek eklenmiş insülin glarjin ile karşılaştırılarak glisemik kontrole etkisi ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Hastalar randomizasyonda çalışma öncesindeki insülin rejimlerini bırakmıştır. Başlangıçta genel eGFR ortalaması 38 mL/dak / $1,73$ m², hastaların % 30'unun eGFR si ise <30 mL/dak./ $1,73$ m²'dir.

26. haftada TRULICITY 1,5 mg ve 0,75 mg'ın her ikisinin de HbA1c değerini düşürmek açısından insülin glarjinden daha az etkin (non-inferior) olmadığı belirlenmiştir ve bu etki 52 hafta devam etmiştir. 26. ve 52. haftalarda her iki dulaglutid dozunda da insülin glarjin ile benzer oranda hasta hedef HbA1c değerleri olan $< \% 8,0$ 'e ulaşılmıştır.

Tablo 11. İki farklı dulaglutid dozu ile insülin glarjinin karşılaştırıldığı 52-hafta süreli aktif kontrollü çalışmanın sonuçları. (orta-ciddi şiddette kronik böbrek hastalığına sahip hastalarda)

	Başlangıç HbA1c'si (%)	HbA1c ort. değişim (%)	Hedef HbA1c'ye ulaşan hastalar $< \% 8,0$ (%) ^a	AKŞ değişimi mmol/l	Kilo değişimi (kg)
26. hafta					
Dulaglutid 1,5 mg haftada bir (n=192)	8,60	-1,19 [†]	78,3	-1,28 ^{##}	-2,81 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg haftada bir (n=190)	8,58	-1,12 [†]	72,6	0,98 ^{##}	-2,02 ^{##}
İnsülin glarjin ⁺ günde bir (n=194)	8,56	-1,13	75,3	-1,06	1,11
52. hafta					
Dulaglutid 1,5 mg haftada bir (n=192)	8,60	-1,10 [†]	69,1	1,57 ^{##}	-2,66 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg haftada bir (n=190)	8,58	-1,10 [†]	69,5	1,15 ^{##}	-1,71 ^{##}
İnsülin glarjin ⁺ günde bir (n=194)	8,56	-1,00	70,3	-0,35	1,57

[†] 1-taraflı p değeri $< 0,025$, dulaglutidin insülin glarjin karşısında daha az etkin olmama durumu için

^{##} p $< 0,001$ dulaglutid tedavi grubu ile insülin glarjin karşılaştırılmıştır

⁺ İnsülin glarjin dozları açlık plazma glukozu için $\leq 8,3$ mmol/L'lik hedefin kullanıldığı bir algoritma ile ayarlanmıştır.

^a %8'lik HbA1c değeri (DCCT), 63,9 mmol/mol'e (IFCC) karşılık gelir (ortalama kan şekeri: 10,1 mmol/L).

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

Dulaglutid 1,5 mg, dulaglutid 0,75 mg ve insülin glarjin gruplarındaki belgelenmiş semptomatik hipoglisemi oranları sırasıyla 4,44, 4,34 ve 9,62 olay/hasta/yıl olarak belirlenmiştir. Dulaglutid 1,5 mg ile hiç bir hastada ciddi hipoglisemi vakası gözlenmemiştir, dulaglutid 0,75 mg ile altı, insülin glarjin ile on yedi hastada ciddi hipoglisemi bildirilmiştir. Dulaglutid'in böbrek yetmezliği hastalarındaki güvenlik profili, dulaglutid ile yapılmış diğer çalışmalardakiler ile benzerdir.

Pediyatrik popülasyonda kullanım

On yaş ve üzerindeki çocuk ve ergenlerde haftada bir kez 0,75 mg ve 1,5 mg dulaglutidin güvenliliği ve etkililiği, metformin ve/veya bazal insülin ile birlikte veya tek başına diyet ve egzersize eklenen plasebo ile karşılaştırılmıştır. Çift-kör plasebo kontrollü dönem 26 hafta sürmüştür, ardından plasebo verilen hastalar haftada bir kez 0,75 mg dulaglutid ile 26 haftalık açık etiketli tedaviye başlamıştır ve dulaglutid atanan hastalar kendilerine atanan dozda açık

etiketli dulaglutide devam etmiştir. Yirmi altıncı haftada dulaglutidin, HbA1c'yi düşürmede plasebo tedavisinden üstün olduğu görülmüştür.

Tablo 12. Diyet ve egzersize (metformin ve/veya bazal insülin ile veya tek başına) rağmen glisemik kontrolü yetersiz olan tip 2 diyabetli 10 yaş ve üstü pediatrik hastalarda görülen glisemik sonuçlar

	Başlangıç HbA1c'si (%)	HbA1c ort. değişim (%)	Hedef HbA1c'ye ulaşan hastalar		AKŞ ort. değişim (mmol/L)	Vücut kitle indeksi ort. değişim (kg/m ²)
			< % 7 (%) ^a	≤ % 6,5 (%) ^b		
26. hafta						
Dulaglutid havuzlanmış ^c (n = 103)	8	-0,8 ^{##}	51,5 ^{##}	41,8 ^{††}	-1,1 ^{##}	-0,1
Dulaglutid 0,75 mg haftada bir (n = 51)	7,9	-0,6 ^{##}	54,9 ^{##}	43,1 ^{††}	-0,7 [#]	-0,2
Dulaglutid 1,5 mg haftada bir (n = 52)	8,2	-0,9 ^{##}	48,1 ^{##}	40,4 ^{††}	-1,4 ^{##}	-0,1
Plasebo haftada bir (n = 51)	8,1	0,6	13,7	9,8	1	0
52. hafta^d						
Dulaglutid havuzlanmış ^c (n = 103)	8	-0,4	59,5	45,2	-0,63	0,1
Dulaglutid 0,75 mg haftada bir (n = 51)	7,9	-0,2	65	55	-0,21	0
Dulaglutid 1,5 mg haftada bir (n = 52)	8,2	-0,6	54,6	36,4	-0,95	0,1
Plasebo/dulaglutid 0,75 mg haftada bir ^e (n = 51)	8,1	-0,1	50	29,4	0,24	-0,2

[#] p < 0,05, ^{##} p < 0,001 plaseboya kıyasla üstünlük için, genel tip I hata kontrollü düzeltilmiş p değerleri

[†] p < 0,05, ^{††} p < 0,001 Plaseboya kıyasla üstünlük için

^a %7'lik HbA1c değeri (DCCT), 53 mmol/mol'e (IFCC)(ortalama kan şekeri: 8,6 mmol/L) karşılık gelir

^b %6,5'lik HbA1c değeri (DCCT), 47,5 mmol/mol'e (IFCC) karşılık gelir (ortalama kan şekeri: 7,8 mmol/L)

^c Trulicity 0,75 mg ve 1,5 mg için birleştirilmiş sonuçlar. İki dozun birlikte ve bireysel olarak plasebo ile karşılaştırılması genel tip I hata kontrollü olarak önceden belirlenmiştir.

^d Birincil son noktadaki (26. hafta) etkililik tahminleri, tedavi rejimi tahminine dayanırken, açık etiketli uzatmanın (52. hafta) sonundaki tahminler, etkililik tahminine dayanmaktadır.

^e İlk 26 haftalık çift kör dönem için plasebo verilen hastalar, takip eden 26 haftalık açık etiketli dönem için haftada bir kez 0,75 mg dulaglutide ile tedaviye başladılar.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Tip 2 diyabet hastalarında subkütan uygulama sonrasında dulaglutid doruk plazma konsantrasyonuna 48 saat içerisinde ulaşır. Ortalama doruk (C_{maks}) ve total (EAA) maruziyet düzeyleri, tip 2 diyabet hastalarında 1,5 mg'lık çoklu subkütan dozların ardından sırasıyla yaklaşık 114 ng/mL ve 14.000 ng·h/mL olarak belirlenmiştir. Haftada bir kez dulaglutid (1,5 mg) ile gerçekleştirilen 2-4 haftalık tedavinin ardından kararlı durum plazma konsantrasyonlarına ulaşılmıştır. Karın, uyluk ya da üst koldan tek doz dulaglutid ile (1,5 mg) gerçekleştirilen subkütan uygulamalardan sonra maruziyet düzeyleri benzer bulunmuştur. 1,5 mg ya da 0,75 mg'lık tek doz subkütan uygulamadan sonra dulaglutidin ortalama mutlak biyoyararlanımı sırasıyla % 47 ve % 65'tir.

Dağılım:

Tip 2 diabetes mellitus hastalarında kararlı durumda subkütan yolla 0,75 mg ya da 1,5 mg dulaglutid uygulandıktan sonra ortalama dağılım hacmi yaklaşık 19,2 L ve 17,4 L'dir.

Biyotransformasyon:

Dulaglutidin genel protein katabolizma yolları sonucunda kendisini oluşturan amino asitlere parçalandığı düşünülmektedir.

Eliminasyon:

Kararlı durumda 0,75 ve 1,5 mg'lık dulaglutidin sırasıyla eliminasyon yarı ömürleri 4,5 ve 4,7 gün iken ortalama görünür klerensi sırasıyla 0,111 L/sa ve 0,107 L/sa'tır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriatrik popülasyon:

Yaş dulaglutidin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri üzerinde klinik olarak önemli etkiye yol açmamıştır.

Cinsiyet ve etnik köken:

Cinsiyet ve etnik köken dulaglutidin farmakokinetik özellikleri üzerinde klinik olarak anlamlı etkiye yol açmamıştır.

Vücut ağırlığı ve vücut kütle indeksi:

Farmakokinetik analizlerde, vücut ağırlığı ya da VKİ ile dulaglutid maruziyet düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ters bir bağıntı olduğu gösterilmiş olsa da, vücut ağırlığı ya da VKİ'nin glisemik kontrol üzerinde klinik olarak anlamlı etkisi saptanmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

Bir klinik farmakoloji çalışmasında dulaglutidin farmakokinetik özellikleri değerlendirilmiş ve bu açıdan sağlıklı kişiler ile hafif-ciddi şiddette ($CrCl < 30$ mL/dak) (diyaliz gerektiren son evre böbrek hastalığı dahil) böbrek yetmezliği bulunan kişiler arasında genel olarak benzerlik tespit edilmiştir. İlave olarak, tip 2 diyabet ve orta-ciddi şiddette böbrek yetmezliğine sahip ($eGFR$ [CKD-EPI den] < 60 ve ≥ 15 mL/dak./ $1,73 m^2$) hastalardaki 52-haftalık bir klinik çalışmada haftada bir TRULICITY 0,75 mg ve TRULICITY 1,5 mg'ın farmakokinetik profilleri önceki klinik çalışmalardakiler ile benzerdir. Bu klinik çalışma son evre böbrek hastalığına sahip hastaları kapsamamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Bir klinik farmakoloji çalışmasında dulaglutidin farmakokinetiği değerlendirilmiş ve hepatik bozukluğu olan hastalardaki dulaglutid maruziyet düzeylerinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı azalma kaydedilmiştir (ortalama C_{maks} ve EAA için sırasıyla % 30'dan % 33'e kadar azalma). Hepatik yetmezlik arttıkça dulaglutidin t_{maks} değerinde genel artış kaydedilmiştir. Ancak hepatik yetmezliğin derecesi ile dulaglutid maruziyeti arasında bir ilişki görülmemiştir. Bu etkilerin klinik açıdan önemli olduğu düşünülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Tip 2 diyabetli 128 pediyatrik hastadan (10 ila < 18 yaş) alınan veriler kullanılarak 0,75 mg ve 1,5 mg dulaglutid için bir popülasyon farmakokinetik analizi yapılmıştır. Pediyatrik hastalardaki EAA, yetişkin hastalardakinden yaklaşık %37 daha düşüktür. Ancak bu farkın klinik olarak anlamlı olduğu saptanmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klasik farmakolojik güvenlik ve tekrarlanan-doz toksisite çalışmalarının klinik olmayan sonuçlarına göre, insanlar için özel bir tehlike söz konusu değildir.

Transjenik farelerle gerçekleştirilen 6-ay süreli bir karsinojenite çalışmasında, tümörjenik yanıt saptanmamıştır. Sıçanlarda gerçekleştirilen 2 yıl süreli bir karsinojenite çalışmasında, haftada bir kez 1,5 mg dulaglutid ile insanlardaki klinik maruziyetin ≥ 7 katına ulaşılmasını takiben, dulaglutid tiroid C-hücresi tümörlerinin (adenoma ve karsinomalar birlikte) insidansında istatistiksel olarak anlamlı dozla ilişkili artışa sebep olmuştur. Bu bulgunun klinik ilgililiği şimdilik bilinmemektedir.

Fertilite çalışmaları sırasında maternal hayvanlarda yiyecek alımında ve kilo alımında azalma ile ilişkili doz düzeylerinde corpus luteum sayısında azalma ve östrojen siklusunda uzama kaydedilmiştir; ancak fertilite indeksleri, ve konsepsiyon indeksleri ya da embriyolojik gelişim üzerinde etki saptanmamıştır. Reprodüktif toksisite çalışmalarında, sıçan ve tavşanlarda normal klinik maruziyetin 11 ila 44 katı arasında değişen maruziyet düzeylerinde iskelet sistemi üzerinde etkiler ve fetal büyümede azalma saptanmış, ancak fetal malformasyon ile karşılaşılmamıştır. Gebelik ve emzirme süresince tedavi edilen sıçanlarda, klinik olarak önerilen dozun 16-katı düzeyindeki maruziyet dişi yavrularda bellek bozukluklarına yol açmıştır. Dişi ve erkek juvenil (genç) sıçanlara dulaglutid, insana uygulanan dozun 91-katı verildiğinde bellek bozukluklarına yol açmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Trisodyum sitrat dihidrat
Anhidr sitrik asit
Mannitol (E421)
Polisorbat 80
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün için herhangi bir geçimsizlik çalışması gerçekleştirilmemiş olduğundan, diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Kullanımdan önce:
Buzdolabında (2°C - 8°C'de) saklayınız. Dondurmayınız.
TRULICITY 30°C'yi aşmayan sıcaklıklarda buzdolabı dışında 14 güne kadar saklanabilir.
Işıktan korumak için orijinal kutusunda saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Tek kullanımlık kalem içinde cam şırınga (tip I).
2 ve 4 adet kullanıma hazır kalem içeren ambalaj.
Her bir kullanıma hazır kalem 0,5 mL çözelti içerir.
Tüm ambalaj boyutları pazarlanmayabilir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"lerine uygun olarak imha edilmez.

Kullanım talimatları

Kullanıma hazır kalem yalnızca tek kullanımlıktır.

Kullanma talimatındaki kalem kullanımıyla ilgili kılavuza uyulmalıdır.

İçinde parçacık içeren, çözeltisi bulanık ve/veya rengi değişmiş TRULICITY ürünleri kullanılmamalıdır.

Dondurulmuş TRULICITY kullanılmamalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Lilly İlaç Ticaret Ltd Şti
Acıbadem Mah. Çeçen Sokak
Akasya Acıbadem Kent Etabı
A Blok Kat: 3
34660 Üsküdar / İstanbul
Tel: 0 216 554 00 00
Faks: 0 216 474 71 99

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2018/19

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.01.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ