SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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.
Trulicity 3 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen.
Trulicity 4,5 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Trulicity 0,75 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

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

Hulpstof met bekend effect:

Eén ml oplossing bevat 0,20 mg polysorbaat 80.

Trulicity 1,5 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

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

Hulpstof met bekend effect:

Eén ml oplossing bevat 0,20 mg polysorbaat 80.

Trulicity 3 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen bevat 3 mg dulaglutide* in 0,5 ml oplossing.

Hulpstof met bekend effect:

Eén ml oplossing bevat 0,25 mg polysorbaat 80.

Trulicity 4,5 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen bevat 4,5 mg dulaglutide* in 0,5 ml oplossing.

Hulpstof met bekend effect:

Eén ml oplossing bevat 0,25 mg polysorbaat 80.

*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 patiënten van 10 jaar en ouder 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

Volwassenen

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

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

Indien nodig,

- kan de dosering van 1,5 mg na ten minste 4 weken worden verhoogd tot 3 mg eenmaal per week.
- kan de dosering van 3 mg na ten minste 4 weken worden verhoogd tot 4,5 mg eenmaal per week.

De maximale dosering is 4,5 mg eenmaal per week.

Pediatrische patiënten

De startdosering voor pediatrische patiënten van 10 jaar en ouder is 0,75 mg eenmaal per week.

Indien nodig, kan de dosering na minimaal 4 weken worden verhoogd tot 1,5 mg eenmaal per week. De maximale dosering is 1,5 mg eenmaal per week.

Combinatietherapie

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 sulfonylureumderivaat of insuline, kan verlaging van de dosis van het sulfonylureumderivaat of de insuline worden overwogen om de kans op hypoglykemie te verminderen (zie rubriek 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 sulfonylureumderivaat 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.

Gemiste doses

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.

Speciale patiëntengroepen

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 m^2) hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Er is zeer beperkte ervaring bij patiënten met nierziekte in het eindstadium (<15 ml/min/1,73 m^2), daarom kan Trulicity bij deze populatie niet worden aanbevolen (zie rubriek 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 10 jaar zijn niet vastgesteld en er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1 en 5.2).

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.

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(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Diabetes mellitus type 1 of diabetische ketoacidose

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).

Ernstige gastro-intestinale aandoeningen

Dulaglutide is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige gastro-intestinale aandoening, waaronder ernstige gastroparese, en wordt daarom bij deze patiënten niet aanbevolen. Er zijn voorvallen gemeld die verband houden met een verminderde maaglediging, waaronder ernstige gastroparese. Monitor en overweeg dosisaanpassing of stopzetting bij patiënten die tijdens de behandeling ernstige gastro-intestinale symptomen ontwikkelen.

Aspiratie in verband met algemene anesthesie of diepe sedatie

Er zijn gevallen van pulmonale aspiratie gemeld bij patiënten die GLP-1-receptoragonisten toegediend kregen tijdens algehele anesthesie of diepe sedatie. Daarom moet rekening worden gehouden met het verhoogde risico op residuale maaginhoud als gevolg van vertraagde maaglediging (zie rubriek 4.8) alvorens over te gaan tot procedures met algemene anesthesie of diepe sedatie.

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.

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 sulfonylureumderivaat of insuline krijgen, kunnen een hogere kans op hypoglykemie hebben. De kans op hypoglykemie kan worden beperkt door de dosis van het sulfonylureumderivaat of de insuline te verlagen (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Polysorbaat

Trulicity 0,75 mg en 1,5 mg, oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Dit geneesmiddel bevat 0,10 mg polysorbaat 80 per dosis van 0,5 ml, overeenkomend met 0,20 mg/ml.

Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

Trulicity 3 mg en 4,5 mg, oplossing voor injectie in voorgevulde pen
Dit geneesmiddel bevat 0,125 mg polysorbaat 80 per dosis van 0,5 ml, overeenkomend met 0,25 mg/ml.

Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

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 in doseringen tot 1,5 mg geen klinisch relevante invloed op de absorptie van de geteste, oraal toegediende geneesmiddelen. Gebaseerd op simulaties met fysiologische farmacokinetische modellen (PBPK) werden geen klinisch relevante interacties voorspeld met de 4,5 mg-dosering.

Bij patiënten die dulaglutide in combinatie met orale geneesmiddelen met een snelle gastro-intestinale absorptie of een verlengde afgifte krijgen, moet er rekening mee worden gehouden dat de blootstelling aan geneesmiddelen kan veranderen, met name op het moment dat de behandeling met dulaglutide wordt gestart.

Sitagliptine

Bij gelijktijdige toediening met een eenmalige dosis dulaglutide 1,5 mg was de blootstelling aan sitagliptine onveranderd. Na gelijktijdige toediening met 2 opeenvolgende doses dulaglutide 1,5 mg 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 (1,5 mg) 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 1,5 mg 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 1,5 mg waren de algehele blootstelling (AUC_T) 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 1,5 mg 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 1,5 mg 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 (1,5 mg) 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 international normalized ratio respons (INR_{max}). De tijd van de international 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 (1,5 mg) 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 1,5 mg met steady state metformine (immediate release [IR]), nam de AUC_T 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 voorzorgsmaatregelen te 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 2- en fase 3-registratiestudies ter onderbouwing van dulaglutide 0,75 mg en 1,5 mg 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 2- en fase 3-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: ≥ 1/10; vaak: ≥ 1/100, < 1/10; soms: ≥ 1/1.000, < 1/100; zelden: ≥ 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 2- en fase 3-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		
Zenuwstelselaandoeningen			Dysgeusie		
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid, diarree, braken†, buikpijn†	Verminderde eetlust, dyspepsie, obstipatie, flatulentie, opgezette buik, gastro-oesofageale-refluxziekte, eructatie		Acute pancreatitis, vertraagde maaglediging	Niet-mechanische darmobstructie
Lever- en galaandoeningen			Cholelithiasis, cholecystitis		
Huid- en onderhuidaandoeningen				Angio-oedeem#	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid	Reacties op de injectieplaats$		
Onderzoeken		Sinustachycardie, eerstegraads atrioventriculair blok (AVB)			

Uit post-marketing meldingen
* Gedocumenteerde, symptomatische hypoglykemie met bloedglucose ≤ 3,9 mmol/l
† Met dulaglutide 0,75 mg traden de bijwerkingen op in de frequentie van de eerstvolgende lagere incidentiegroep.
$ De frequentie die werd waargenomen in een pediatrisch onderzoek was vaak; 3,9% (2 patiënten) in de groep met 0,75 mg dulaglutide, 3,8% (2 patiënten) in de groep met 1,5 mg dulaglutide en 2% (1 patiënt) in de placebogroep. Alle voorvallen waren licht tot matig van ernst.

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.

In een fase 3-studie waarin dulaglutide 1,5 mg, 3 mg en 4,5 mg in combinatie met metformine werden gebruikt, waren t/m week 52 de incidenties van gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie respectievelijk 3,1%, 2,4% en 3,1% en waren de aantallen 0,07, 0,05 en 0,07 voorvallen/patiënt/jaar; er werd 1 episode van ernstige hypoglykemie gemeld bij achtereenvolgens dulaglutide 1,5 mg en 4,5 mg.

Bijwerkingen aan het maagdarmstelsel
Cumulatieve melding van bijwerkingen aan het maagdarmstelsel 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 een fase 3-studie met doseringen dulaglutide van respectievelijk 1,5 mg, 3 mg en 4,5 mg werden tot en met week 52 misselijkheid (14,2%, 16,1% en 17,3%), diarree (7,7%, 12,0% en 11,6%) en braken (6,4%, 9,1% en 10,1%) opgenomen in de cumulatieve rapportage van gastro-intestinale voorvallen.

In klinisch-farmacologische, tot 6 weken durende studies bij patiënten met diabetes mellitus type 2 werden de meeste bijwerkingen aan het maagdarmstelsel 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 fase 2- en 3-registratiestudies was 0,07% voor dulaglutide tegen 0,14% voor placebo en 0,19% voor comparators met of zonder additionele antidiabetische achtergrondtherapie. Acute pancreatitis en pancreatitis zijn ook gemeld na het in de handel brengen.

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.

In een fase 3-studie met doseringen dulaglutide van 1,5 mg, 3 mg en 4,5 mg was de incidentie sinustachycardie, met een gelijktijdige toename van de hartslag met ≥ 15 bpm vanaf de baseline, respectievelijk 2,6%, 1,9% en 2,6%. Er werden gemiddelde toenames in hartslag waargenomen van 1-4 slagen per minuut (bpm).

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.

In een fase 3-studie met doseringen dulaglutide van 1,5 mg, 3 mg en 4,5 mg was de incidentie van eerstegraads AV-blok respectievelijk 1,2%, 3,8% en 1,7%. Er werden vanaf de baseline gemiddelde toenames in het PR-interval waargenomen van 3-5 msec.

Immunogeniciteit
In registratiestudies 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 3-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 fase 2- en fase 3-registratiestudies 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.

In een fase 3-studie met doseringen dulaglutide van 1,5 mg, 3 mg en 4,5 mg was de incidentie van stopzetting wegens bijwerkingen na 52 weken 6,0% (1,5 mg), 7,0% (3 mg) en 8,5% (4,5 mg). De meest frequente bijwerkingen die leidden tot discontinuering van respectievelijk 1,5 mg, 3 mg en 4,5 mg waren misselijkheid (1,3%, 1,3%, 1,5%), diarree (0,2%, 1,0%, 1,0%) en braken (0,0%, 0,8%, 1,3%).

Dulaglutidedoseringen van 3 mg en 4,5 mg
Het veiligheidsprofiel bij patiënten, behandeld met eenmaal per week 3 mg en 4,5 mg dulaglutide, is consistent met het hierboven beschreven veiligheidsprofiel voor doseringen dulaglutide van 0,75 mg en 1,5 mg eenmaal per week.

Pediatrische patiënten
Het veiligheidsprofiel bij pediatrische patiënten van 10 jaar en ouder die eenmaal per week werden behandeld met 0,75 mg en 1,5 mg dulaglutide is vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat hierboven is beschreven voor volwassen patiënten.

Het immunogeniciteitsprofiel bij pediatrische patiënten die met dulaglutide werden behandeld, komt overeen met het hierboven beschreven profiel voor volwassen patiënten. 2,1% en 4,0% van de patiënten die in het pediatrische onderzoek werden behandeld met respectievelijk placebo en dulaglutide ontwikkelden tijdens de behandeling gevormde antistoffen tegen dulaglutide.

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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

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-analogonsequentie bevatten die door een kleine peptidelinker covalent gebonden zijn aan een gemodificeerd zwareketenfragment (Fc) van humaan immunoglobuline G4 (IgG4). Het GLP-1-analogondeel van dulaglutide is voor ongeveer 90% homoloog 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 Fcγ-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 eerstefase-insulinesecretie zien tot een niveau dat hoger was dan bij gezonde proefpersonen op placebo, en een verbeterde tweedefase-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 tien gerandomiseerde, gecontroleerde fase 3-studies bij 8.035 patiënten met diabetes type 2. Daarvan waren er 1.644 ≥ 65 jaar oud van wie er 174 ≥ 75 jaar oud waren. Aan deze onderzoeken namen 5.650 met dulaglutide behandelde patiënten deel, waarvan er 1.558 werden behandeld met wekelijks Trulicity 0,75 mg, 2.862 werden behandeld met wekelijks Trulicity 1,5 mg, 616 werden behandeld met wekelijks Trulicity 3 mg en 614 werden behandeld met wekelijks Trulicity 4,5 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 ≤ 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 verande-ring HbA1c	Patiënten op streef-waarde HbA1c		Verande-ring in NBG	Verande-ring in lichaams-gewicht
	(%)	(%)	<7,0% (%)[a]	≤6,5% (%)[b]	(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
a HbA1c-waarde van 7,0% (DCCT) komt overeen met 53,0 mmol/mol (IFCC) (gemiddelde bloedglucose: 8,6 mmol/l)
b HbA1c-waarde van 6,5% (DCCT) komt overeen met 47,5 mmol/mol (IFCC) (gemiddelde bloedglucose: 7,8 mmol/l)
NBG = Nuchtere bloedglucose; DCCT = *Diabetes Control and Complications Trial*; IFCC = *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*

De frequenties van gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie met dulaglutide 1,5 mg en 0,75 mg en metformine waren 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
	(%)	(%)	<7,0% (%)[a]	≤6,5% (%)[b]	(mmol/l)	(kg)
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
[a] HbA1c-waarde van 7,0% (DCCT) komt overeen met 53,0 mmol/mol (IFCC) (gemiddelde bloedglucose: 8,6 mmol/l)
[b] HbA1c-waarde van 6,5% (DCCT) komt overeen met 47,5 mmol/mol (IFCC) (gemiddelde bloedglucose: 7,8 mmol/l)

De frequenties van gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie met dulaglutide 1,5 mg en 0,75 mg en sitagliptine waren 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

	Uitgangs-waarde HbA1c	Gemiddelde verandering in HbA1c	Patiënten op streef-waarde HbA1c		Verande-ring in NBG	Verande-ring in lichaams-gewicht
	(%)	(%)	<7,0% (%)[a]	≤6,5% (%)[b]	(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.
a HbA1c-waarde van 7,0% (DCCT) komt overeen met 53,0 mmol/mol (IFCC) (gemiddelde bloedglucose: 8,6 mmol/l)
b HbA1c-waarde van 6,5% (DCCT) komt overeen met 47,5 mmol/mol (IFCC) (gemiddelde bloedglucose: 7,8 mmol/l)

De frequentie van gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie met dulaglutide 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 sulfonylureumderivaat
In een met werkzame stof gecontroleerde studie die 78 weken duurde werd dulaglutide vergeleken met insulineglargine, beide tegen een achtergrond van metformine en een sulfonylureumderivaat. 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

	Uitgangs-waarde HbA1c	Gemiddelde verandering HbA1c	Patiënten op streef-waarde HbA1c		Verande-ring in NBG	Verande-ring in lichaams-gewicht
	(%)	(%)	<7,0% (%)[a]	≤6,5% (%)[b]	(mmol/l)	(kg)
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
a HbA1c-waarde van 7,0% (DCCT) komt overeen met 53,0 mmol/mol (IFCC) (gemiddelde bloedglucose: 8,6 mmol/l)
b HbA1c-waarde van 6,5% (DCCT) komt overeen met 47,5 mmol/mol (IFCC) (gemiddelde bloedglucose: 7,8 mmol/l)

De frequenties van gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie met dulaglutide 1,5 mg en 0,75 mg en insulineglargine waren respectievelijk 1,67, 1,67 en 3,02 voorvallen/patiënt/jaar. Er werden met dulaglutide 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. Resultaten 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% (%)[a]**	**≤6,5% (%)[b]**	**(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 onder controle houden van type-I-fout over het geheel
** p < 0,001 voor de dulaglutide behandelgroep vergeleken met placebo
a HbA1c-waarde van 7,0% (DCCT) komt overeen met 53,0 mmol/mol (IFCC) (gemiddelde bloedglucose: 8,6 mmol/l)
b HbA1c-waarde van 6,5% (DCCT) komt overeen met 47,5 mmol/mol (IFCC) (gemiddelde bloedglucose: 7,8 mmol/l)

De frequenties van gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie met dulaglutide 1,5 mg en placebo waren respectievelijk 0,90 en 0,04 voorvallen/patiënt/jaar. Er zijn voor dulaglutide 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		Veran-dering in NBG	Verandering in lichaams-gewicht
	(%)	(%)	<7,0%^ (%)[a]	≤6,5% (%)[b]	(mmol/l)	(kg)
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 onder controle houden van type-I-fout over het geheel
** 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.
[a] HbA1c-waarde van 7,0% (DCCT) komt overeen met 53,0 mmol/mol (IFCC) (gemiddelde bloedglucose: 8,6 mmol/l)
[b] HbA1c-waarde van 6,5% (DCCT) komt overeen met 47,5 mmol/mol (IFCC) (gemiddelde bloedglucose: 7,8 mmol/l)

De frequenties gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie met dulaglutide0,75 mg, dulaglutide 1,5 mg en placebo waren resp. 0,15, 0,16 en 0,12 voorvallen/patiënt/jaar. Eén patiënt meldde ernstige hypoglykemie met dulaglutide 0,75 mg in combinatie met behandeling met een SGLT2-remmer. Er werden geen gevallen van ernstige hypoglykemie gemeld met dulaglutide 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

	Uitgangs-waarde HbA1c	Gemiddelde verandering HbA1c	Patiënten op streef-waarde HbA1c		Verande-ring in NBG	Verande-ring in lichaams-gewicht
	(%)	(%)	<7,0% (%)[a]	≤6,5% (%)[b]	(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
a HbA1c-waarde van 7,0% (DCCT) komt overeen met 53,0 mmol/mol (IFCC) (gemiddelde bloedglucose: 8,6 mmol/l)
b HbA1c-waarde van 6,5% (DCCT) komt overeen met 47,5 mmol/mol (IFCC) (gemiddelde bloedglucose: 7,8 mmol/l)

De frequenties van gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie met dulaglutide 1,5 mg en 0,75 mg en exenatide tweemaal daags waren 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. Resultaten 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% (%)[a]	≤6,5% (%)[b]	(mmol/l)	(kg)
28 weken						
Dulaglutide 1,5 mg eenmaal per week en insuline glargine (n=150)	8,41	-1,44‡‡	66,7‡‡	50,0**	-2,48‡‡	-1,91‡‡
Placebo eenmaal per week en insuline 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 onder controle houden van type-I-fout over het geheel
** p < 0,001 voor de dulaglutide behandelgroep vergeleken met placebo
a HbA1c-waarde van 7,0% (DCCT) komt overeen met 53,0 mmol/mol (IFCC) (gemiddelde bloedglucose: 8,6 mmol/l)
b HbA1c-waarde van 6,5% (DCCT) komt overeen met 47,5 mmol/mol (IFCC) (gemiddelde bloedglucose: 7,8 mmol/l)

De frequenties van gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie met dulaglutide 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 dulaglutide 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% (%)[a]	≤6,5% (%)[b]	(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
a HbA1c-waarde van 7,0% (DCCT) komt overeen met 53,0 mmol/mol (IFCC) (gemiddelde bloedglucose: 8,6 mmol/l)
b HbA1c-waarde van 6,5% (DCCT) komt overeen met 47,5 mmol/mol (IFCC) (gemiddelde bloedglucose: 7,8 mmol/l)

De frequenties van gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie met dulaglutide 1,5 mg en 0,75 mg en insulineglargine waren respectievelijk 31,06, 35,66 en 40,95 voorvallen/patiënt/jaar. Tien patiënten meldden ernstige hypoglykemie met dulaglutide 1,5 mg, zeven met dulaglutide 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.

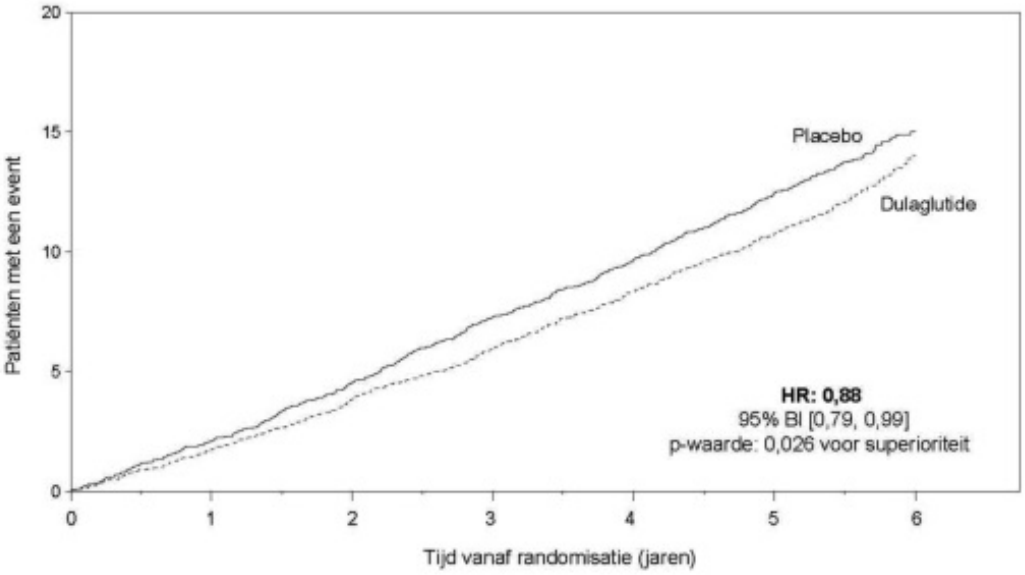
Cardiovasculaire evaluatie

Meta-analyse van fase 2- en fase 3-studies
In een meta-analyse van fase 2- en 3-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/m^2 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 ≥ 65 jaar (n = 2.619) en ≥ 75 jaar (n = 484) en patiënten met een lichte (n = 2.435), matige (n = 1.031) of ernstige (n = 50) nierfunctiestoornis.

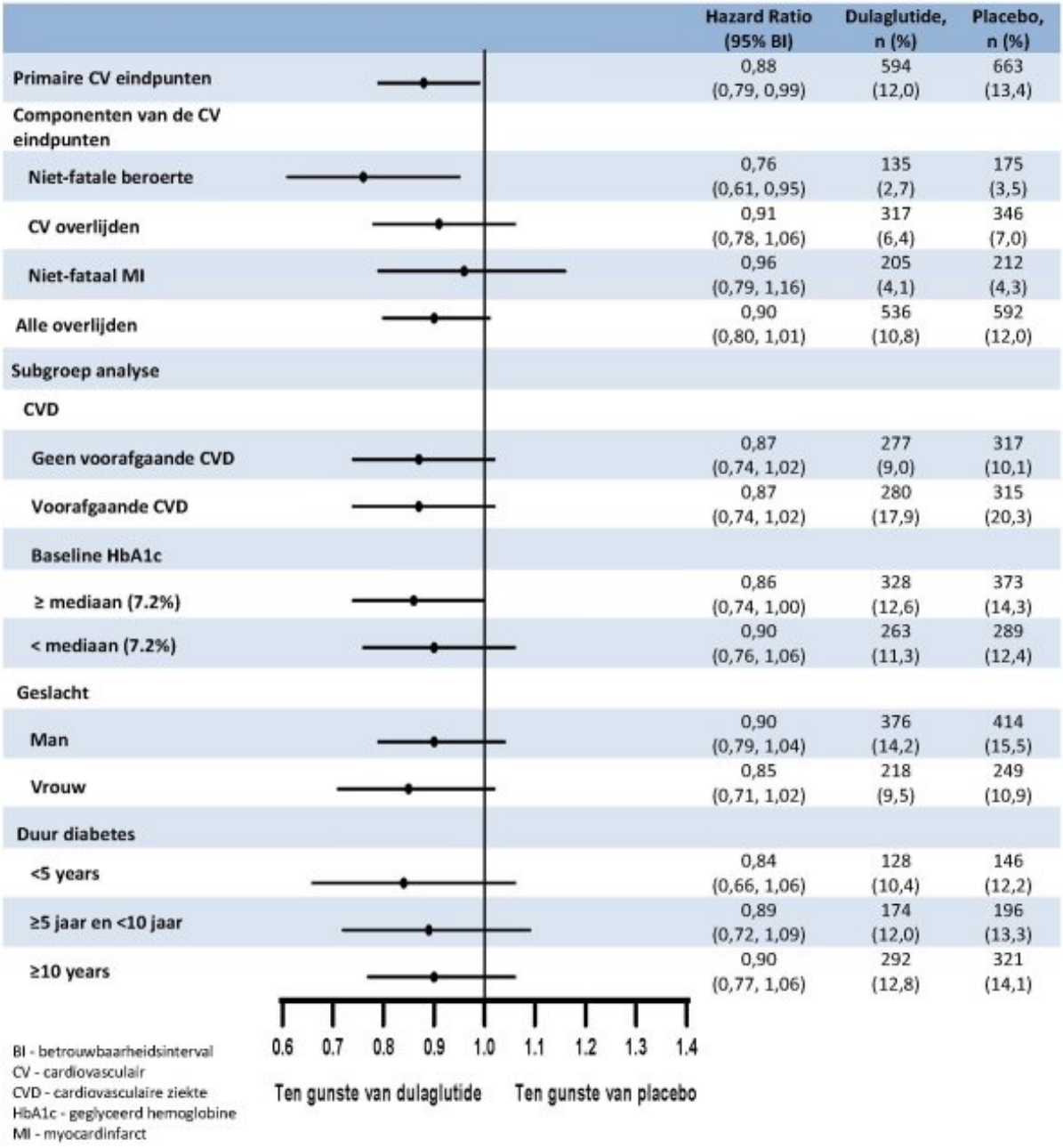
Het primaire eindpunt was de tijd vanaf randomisatie tot eerste het optreden van een ernstig cardiovasculair event (MACE): CV overlijden, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte. Vergeleken met placebo was Trulicity superieur in het voorkomen van MACE (figuur 1). Elke MACE-component droeg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

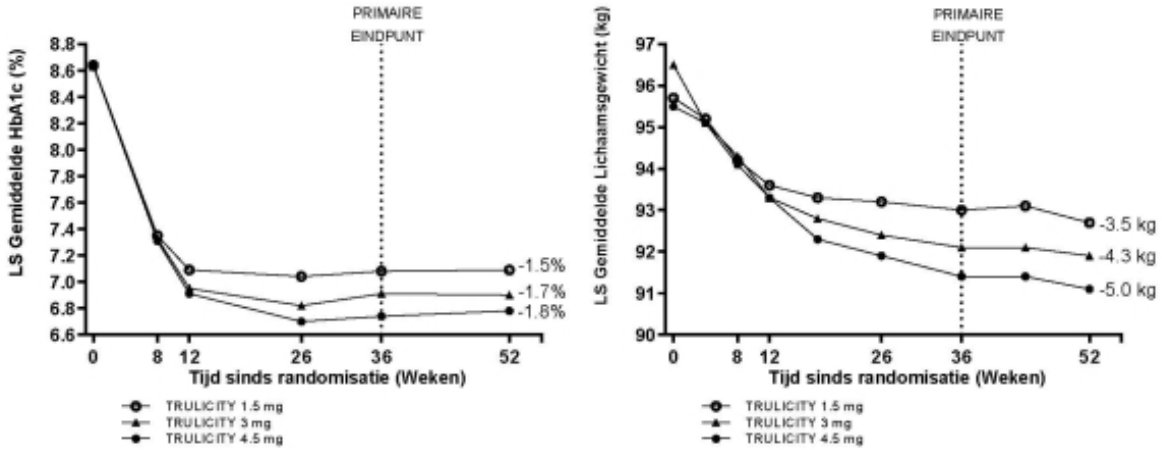
Combinatie van behandeling met dulaglutide 4,5 mg, 3 mg en 1,5 mg en metformine
De veiligheid en werkzaamheid van 3 mg en 4,5 mg dulaglutide eenmaal per week vergeleken met
1,5 mg dulaglutide eenmaal per week als toevoeging aan metformine werden onderzocht in een studie van 52 weken. Na 36 weken waren zowel Trulicity 3 mg als 4,5 mg superieur aan Trulicity 1,5 mg in het verlagen van HbA1c en lichaamsgewicht. Een groter percentage patiënten bereikte HbA1c-streefwaarden van < 7,0% of ≤ 6,5% in week 36 met Trulicity 3 mg en Trulicity 4,5 mg. De aantallen patiënten die ≥ 5% reductie van het lichaamsgewicht bereikten vanaf de baseline, waren 31%, 40% en 49% voor respectievelijk Trulicity 1,5 mg, 3 mg en 4,5 mg. Deze effecten hielden aan tot en met week 52.

Tabel 11. Resultaten van een met werkzame stof gecontroleerde studie waarin 3 doseringen dulaglutide met elkaar worden vergeleken

	Baseline HbA1c (%)	Gemiddelde verandering van HbA1c (%)	Patiënten met streefwaarde HbA1c < 7,0% (%)[a]	Patiënten met streefwaarde HbA1c ≤ 6,5% (%)[b]	Verandering in NBG (mmol/l)	Verandering in lichaamsgewicht (kg)
36 weken						
Dulaglutide 1,5 mg eenmaal per week (n = 612)	8,64	-1,53	57,0	38,1	-2,45	-3,1
Dulaglutide 3 mg eenmaal per week (n = 616)	8,63	-1,71#	64,7#	48,4‡‡	-2,66	-4,0#
Dulaglutide 4,5 mg eenmaal per week (n = 614)	8,64	-1,87##	71,5#	51,7‡‡	-2,90#	-4,7##
52 weken						
Dulaglutide 1,5 mg eenmaal per week (n = 612)	8,64	-1,52	58,6	40,4	-2,39	-3,5
Dulaglutide 3 mg eenmaal per week (n = 616)	8,63	-1,71‡	65,4‡	49,2‡	-2,70‡	-4,3‡
Dulaglutide 4,5 mg eenmaal per week (n = 614)	8,64	-1,83‡‡	71,7‡‡	51,3‡‡	-2,92‡‡	-5,0‡‡

# p < 0,05, ## p < 0,001 voor superioriteit vergeleken met dulaglutide 1,5 mg, aangepaste p-waarden met onder controle houden van type-I-fout over het geheel
‡ p < 0,05, ‡‡ p < 0,001 vergeleken met dulaglutide 1,5 mg
a HbA1c-waarde van 7,0% (DCCT) komt overeen met 53,0 mmol/mol (IFCC) (gemiddelde bloedglucose: 8,6 mmol/l)
b HbA1c-waarde van 6,5% (DCCT) komt overeen met 47,5 mmol/mol (IFCC) (gemiddelde bloedglucose: 7,8 mmol/l)

Resultaten zijn gericht op het 'on treatment'-effect (de analyse is gebaseerd op het gemengde model met herhaalde metingen of longitudinale logistische regressie).



Figuur 3. Gemiddelde verandering van HbA1c (%) en lichaamsgewicht (kg) vanaf baseline tot week 52

De aantallen gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie met dulaglutide 1,5 mg, 3 mg en 4,5 mg waren respectievelijk 0,07, 0,05 en 0,07 voorvallen/patiënt/jaar. 1 patiënt meldde ernstige hypoglykemie met dulaglutide 1,5 mg, 0 patiënten met dulaglutide 3 mg en 1 patiënt met dulaglutide 4,5 mg.

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 m^2). 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 m^2, 30% van de patiënten hadden een eGFR <30 ml/min/1,73 m^2.

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 12. 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 streef-waarde HbA1c** <8,0% (%)[a]	**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 weken					
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 **≤** 8,3 mmol/l
a HbA1c-waarde van 8,0% (DCCT) komt overeen met 63,9 mmol/mol (IFCC) (gemiddelde bloedglucose: 10,1 mmol/l)

De frequenties van gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie met dulaglutide 1,5 mg en dulaglutide 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 dulaglutide 1,5 mg, zes gevallen met dulaglutide 0,75 mg en zeventien met insuline glargine. Het veiligheidsprofiel van dulaglutide bij patiënten met nierfunctiestoornis was vergelijkbaar met dat waargenomen in andere studies met dulaglutide.

Gebruik bij pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van 0,75 mg en 1,5 mg dulaglutide eenmaal per week bij kinderen en jongeren van 10 jaar en ouder werden vergeleken met placebo toegevoegd aan alleen dieet en lichaamsbeweging, met of zonder metformine en/of basale insuline. De dubbelblinde, placebogecontroleerde periode duurde 26 weken. Patiënten die placebo kregen, begonnen daarna met een open-label behandeling met 0,75 mg dulaglutide eenmaal per week gedurende 26 weken. Patiënten die dulaglutide kregen, gingen door met open-label dulaglutide in hun toegewezen dosering. Dulaglutide was na 26 weken superieur aan de behandeling met placebo, wat betreft het verlagen van HbA1c.

Tabel 13. Glykemische resultaten bij pediatrische patiënten van 10 jaar en ouder met diabetes type 2, met onvoldoende glykemische controle ondanks dieet en lichaamsbeweging (met of zonder metformine en/of basale insuline)

	Uitgangs-waarde HbA1c	Gemid-delde verande-ring van HbA1c	Patiënten met streefwaarde HbA1c		Gemid-delde verande-ring in NBG	Gemiddelde verandering in body mass index
	(%)	(%)	< 7,0% (%)[a]	≤ 6,5% (%)[b]	(mmol/l)	(kg/m^2)
26 weken						
Gepoolde dulaglutide[c] (n = 103)	8,0	-0,8##	51,5##	41,8‡‡	-1,1##	-0,1
Dulaglutide 0,75 mg eenmaal per week (n = 51)	7,9	-0,6##	54,9##	43,1‡‡	-0,7#	-0,2
Dulaglutide 1,5 mg eenmaal per week (n = 52)	8,2	-0,9##	48,1##	40,4‡‡	-1,4##	-0,1
Placebo eenmaal per week (n = 51)	8,1	0,6	13,7	9,8	1,0	0,0
52 weken[d]						
Gepoolde dulaglutide[c] (n = 103)	8,0	-0,4	59,5	45,2	-0,63	0,1
Dulaglutide 0,75 mg eenmaal per week (n = 51)	7,9	-0,2	65,0	55,0	-0,21	0,0
Dulaglutide 1,5 mg eenmaal per week (n = 52)	8,2	-0,6	54,6	36,4	-0,95	0,1
Placebo/dulaglutide 0,75 mg eenmaal per week[e] (n = 51)	8,1	-0,1	50,0	29,4	0,24	-0,2

# p < 0,05, ## p < 0,001 voor superioriteit vergeleken met placebo, aangepaste p-waarden met onder controle houden van type-I-fout over het geheel
‡ p < 0,05, ‡‡ p < 0,001 voor superioriteit vergeleken met placebo.
a HbA1c-waarde van 7,0% (DCCT) komt overeen met 53,0 mmol/mol (IFCC) (gemiddelde bloedglucose: 8,6 mmol/l)
b HbA1c-waarde van 6,5% (DCCT) komt overeen met 47,5 mmol/mol (IFCC) (gemiddelde bloedglucose: 7,8 mmol/l)
c Gecombineerde resultaten voor 0,75 mg en 1,5 mg Trulicity. De vergelijking van de twee doseringen samen en afzonderlijk met placebo was vooraf gespecificeerd met onder controle houden van type-I-fout over het geheel.
d Bepalingen van de werkzaamheid bij het primaire eindpunt (26 weken) zijn gebaseerd op de schatting van het behandelingsregime, terwijl schattingen aan het einde van de open-label extensie (52 weken) gebaseerd zijn op de schattingen van de werkzaamheid.
e Patiënten die voor de initiële dubbelblinde periode van 26 weken placebo kregen, begonnen de behandeling met 0,75 mg dulaglutide eenmaal per week voor de daaropvolgende open-labelperiode van 26 weken.

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%.
De absolute biologische beschikbaarheden van de 3 mg- en 4,5 mg-doseringen werden geschat gelijk te zijn aan die van 1,5 mg ofschoon deze niet specifiek zijn onderzocht. Over het doseringsbereik van 0,75 mg tot 4,5 mg is de toename van de dulaglutide concentratie ongeveer proportioneel.

Distributie

Het schijnbare gemiddelde centrale verdelingsvolume van de populatie was 3,09 l en het schijnbare gemiddelde perifere verdelingsvolume was 5,98 l.

Biotransformatie

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

Eliminatie

De gemiddelde schijnbare klaring van dulaglutide was 0,142 l/uur en de eliminatiehalfwaardetijd was ongeveer 5 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 m^2) 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 tmax 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 is een populatiefarmacokinetische analyse uitgevoerd van 0,75 mg en 1,5 mg dulaglutide met gebruikmaking van gegevens van 128 pediatrische patiënten (10 jaar tot < 18 jaar) met diabetes type 2. De AUC bij pediatrische patiënten was ongeveer 37% lager dan die bij volwassen patiënten. Maar dit verschil werd niet klinisch relevant geacht.

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 carcinogeniciteitsonderzoek bij ratten veroorzaakte dulaglutide bij ≥ 3 maal de klinische blootstelling bij mensen na dulaglutide 4,5 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 5 tot 18 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 7 maal hoger waren dan de klinisch voorgestelde blootstellingen. Dosering van dulaglutide bij mannelijke en vrouwelijke jonge ratten veroorzaakte geen geheugendeficit bij 38 maal de hoogste humane blootstelling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcitraat
Citroenzuur
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 (2ºC – 8ºC).
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 30ºC worden bewaard.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectiespuit (type I) behuisd in een wegwerppen.
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.

Gebruiksinstructies
De voorgevulde pen is alleen voor eenmalig gebruik.
De instructies voor gebruik van de pen in de bijsluiter 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., Orteliuslaan 1000, 3528 BD 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
EU/1/14/956/011
EU/1/14/956/012
EU/1/14/956/013
EU/1/14/956/014
EU/1/14/956/015
EU/1/14/956/016

9. 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 01/2026

AFLEVERINGSWIJZE Geneesmiddel op medisch voorschrift.

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