#  1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trulicity 0,75 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Trulicity 1,5 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē Trulicity 3 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Trulicity 4,5 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

#  2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Trulicity 0,75 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Katrā pildspalvveida pilnšļircē ir 0,75 mg dulaglutīda\* *(Dulaglutide) /*  0,5 ml šķīduma.

Trulicity 1,5 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Katrā pildspalvveida pilnšļircē ir 1,5 mg dulaglutīda\* *(Dulaglutide) /*  0,5 ml šķīduma.

Trulicity 3 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Katrā pildspalvveida pilnšļircē ir 3 mg dulaglutīda\* *(Dulaglutide) /*  0,5 ml šķīduma.

## Trulicity 4,5 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Katrā pildspalvveida pilnšļircē ir 4,5 mg dulaglutīda\* *(Dulaglutide) /*  0,5 ml šķīduma.

\*iegūts CHO šūnās, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

#  3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

#  4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

 **4.1. Terapeitiskās indikācijas**

## 2. tipa cukura diabēts

Trulicity kā palīglīdzeklis diētai un fiziskai slodzei indicēts pieaugušajiem ar nepietiekami kontrolētu 2. tipa cukura diabētu

* monoterapijā, ja metformīna lietošana nav piemērota nepanesības vai kontrindikāciju dēļ,
* kombinācijā ar citām zālēm cukura diabēta ārstēšanai.

Pētījumu rezultātus par dažādām kombinācijām, ietekmi uz glikēmijas kontroli un kardiovaskulāriem notikumiem, kā arī informāciju par pētītajām pacientu grupām skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktā.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

## Devas

*Monoterapija*

Ieteicamā deva ir 0,75 mg vienu reizi nedēļā.

*Papildterapija*

Ieteicamā deva ir 1,5 mg vienu reizi nedēļā.

Potenciāli mazaizsargātai populācijai kā sākumdevu var apsvērt 0,75 mg vienu reizi nedēļā.

Papildu glikēmiskajai kontrolei:

• 1,5 mg devu ne agrāk kā pēc 4 nedēļām var palielināt līdz 3 mg vienu reizi nedēļā. • 3 mg devu ne agrāk kā pēc 4 nedēļām var palielināt līdz 4,5 mg vienu reizi nedēļā. Maksimālā deva ir 4,5 mg vienu reizi nedēļā.

Ja Trulicity pievieno esošai terapijai ar metformīnu un/vai pioglitazonu, metformīnu un/vai pioglitazonu var turpināt lietot pašreizējā devā. Ja Trulicity pievieno esošai terapijai ar metformīnu un/vai nātrija-glikozes kotransportvielas 2 inhibitoru (*sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor*, SGLT2i), metformīnu un/vai SGLT2i var turpināt lietot pašreizējā devā. Ja to pievieno esošai terapijai ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu, hipoglikēmijas riska mazināšanai var apsvērt sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīna devas samazināšanu (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Lietojot Trulicity, nav nepieciešama glikozes koncentrācijas paškontrole asinīs. Glikozes koncentrācijas asinīs paškontrole nepieciešama, lai pielāgotu sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīna devu, īpaši tad, ja tiek sākta Trulicity lietošana un samazināta insulīna deva. Insulīna devu ieteicams samazināt pakāpeniski.

*Aizmirstas zāļu devas*

Ja tiek aizmirsta viena deva, tā jāievada, tiklīdz iespējams, ja līdz nākamās devas lietošanas laikam ir atlikušas vismaz 3 dienas (72 stundas). Ja nākamā deva ir jālieto pēc mazāk nekā 3 dienām (72 stundām), aizmirstā deva jāizlaiž un paredzētajā dienā jālieto nākamā deva. Pēc tam pacienti var atsākt lietošanu atbilstoši ierastajai shēmai vienu reizi nedēļā.

## Īpašas pacientu grupas

*Gados vecāki pacienti*

Devas pielāgošana atkarībā no vecuma nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ < 90 līdz ≥ 15 ml/min/1,73 m2) devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pieredze ar pacientiem, kam ir nieru slimība beigu stadijā (aGFĀ < 15 ml/min/1,73 m2), ir ļoti ierobežota, tāpēc Trulicity lietošana šādiem pacientiem nav ieteicama (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

*Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

*Pediatriskā populācija*

Dulaglutīda drošums un efektivitāte bērniem vecumā līdz 18 gadiem līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

## Lietošanas veids

Trulicity jāinjicē subkutāni vēderā, augšstilbā vai augšdelmā. To nedrīkst ievadīt intravenozi vai intramuskulāri.

Zāles var lietot jebkurā brīdī dienas laikā, kopā ar maltīti vai tukšā dūšā.

Iknedēļas zāļu lietošanas dienu pēc vajadzības var mainīt, tomēr jāievēro nosacījums, ka iepriekšējai devai jābūt lietotai pirms vismaz 3 dienām (72 stundām).

 **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

 **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

## Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

## 1. tipa cukura diabēts vai diabētiskā ketoacidoze

Dulaglutīdu nedrīkst lietot pacienti ar 1. tipa cukura diabētu vai diabētiskas ketoacidozes ārstēšanai. Ar dulaglutīdu nevar aizstāt insulīnu.

No insulīna atkarīgiem pacientiem pēc straujas insulīna lietošanas pārtraukšanas vai devas samazināšanas ziņots par diabētisku ketoacidozi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## Smaga kuņģa-zarnu trakta slimība

Dulaglutīda lietošana pacientiem ar smagām kuņģa-zarnu trakta slimībām, tai skaitā smagu gastroparēzi, nav pētīta, tādēļ to nav ieteicams lietot šādiem pacientiem.

## Dehidratācija

Ziņots, ka ar dulaglutīdu ārstētajiem pacientiem, īpaši uzsākot ārstēšanu, ir novērota dehidratācija, kas dažos gadījumos ir izraisījusi akūtu nieru mazspēju vai nieru darbības traucējumu pastiprināšanos. Daudzas no ziņotām ar nierēm saistītām nevēlamām blakusparādībām ir radušās pacientiem, kam bijusi slikta dūša, vemšana, caureja vai dehidratācija. Ar dulaglutīdu ārstējamie pacienti jābrīdina par iespējamu dehidratācijas risku, īpaši saistībā ar kuņģa-zarnu trakta blakusparādībām, un viņiem jāiesaka ievērot piesardzību, lai nepieļautu šķidruma deficītu.

## Akūts pankreatīts

GLP-1 receptora agonistu lietošana ir bijusi saistīta ar akūta pankreatīta risku. Klīniskajos pētījumos saistībā ar dulaglutīda lietošanu ir ziņots par akūtu pankreatītu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti jāinformē par akūtam pankreatītam raksturīgajiem simptomiem. Ja rodas aizdomas par pankreatītu, dulaglutīda lietošana jāpārtrauc. Ja pankreatīta diagnoze tiek apstiprināta, dulaglutīda lietošanu nedrīkst atsākt. Ja nav citu akūta pankreatīta izpausmju un simptomu, tikai paaugstināts aizkuņģa dziedzera enzīmu līmenis vien neliecina par akūtu pankreatītu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

## Hipoglikēmija

Pacientiem, kuri lieto dulaglutīdu kombinācijā ar sulfonilurīnvielas grupas zālēm vai insulīnu, var būt palielināts hipoglikēmijas risks. Hipoglikēmijas risku var mazināt, samazinot sulfonilurīnvielas grupas zāļu vai insulīna devu (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

## Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

###  4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Dulaglutīds aizkavē kuņģa iztukšošanos un var ietekmēt vienlaikus lietoto zāļu uzsūkšanās ātrumu. Zemāk aprakstītajos klīniskās farmakoloģijas pētījumos līdz 1,5 mg dulaglutīda devu ietekme uz pārbaudīto iekšķīgi lietoto zāļu uzsūkšanos nebija klīniski nozīmīga. 4,5 mg devai klīniski nozīmīga mijiedarbība nav prognozējama, pamatojoties uz fizioloģiski pamatotu farmakokinētisko (*physiologically-based pharmacokinetic*, PBPK) modeļu simulācijām.

Pacientiem, kuri saņem dulaglutīdu kombinācijā ar iekšķīgi lietojamām zālēm, kurām raksturīga strauja uzsūkšanās no kuņģa un zarnu trakta vai ilgstoša darbība, ir iespējama ietekme uz šo zāļu kopējo iedarbību, īpaši laikā, kad tiek uzsākta dulaglutīda lietošana.

## Sitagliptīns

Lietojot vienlaikus ar vienreizēju 1,5 mg dulaglutīda devu, sitagliptīna kopējā iedarbība nemainījās. Pēc lietošanas vienlaikus ar 2 secīgām 1,5 mg dulaglutīda devām sitagliptīna AUC(0-τ) un Cmax samazinājās par attiecīgi 7,4 % un 23,1 %. Pēc lietošanas kombinācijā ar dulaglutīdu sitagliptīna tmax palielinājās par aptuveni 0,5 stundām, salīdzinot ar tikai sitagliptīna lietošanu.

Sitagliptīns 24 stundu laikā var inhibēt DPP-4 pat 80 % apmērā. Dulaglutīda (1,5 mg) un sitagliptīna vienlaicīgas lietošanas gadījumā dulaglutīda kopējā iedarbība un Cmax palielinājās par attiecīgi aptuveni 38 % un 27 %, bet vidējais tmax palielinājās par aptuveni 24 stundām. Tādēļ dulaglutīdam piemīt izteikta spēja aizkavēt DPP-4 inaktivāciju (skatīt 5.1. apakšpunktu “Darbības mehānisms”).

Palielinātās kopējās iedarbības dēļ var pastiprināties dulaglutīda ietekme uz glikozes koncentrāciju asinīs.

## Paracetamols

Pēc pirmās 1 un 3 mg dulaglutīda devas paracetamola Cmax samazinājās par attiecīgi 36 % un 50 %, un vidējais tmax tika sasniegts vēlāk (pēc attiecīgi 3 un 4 stundām). Pēc lietošanas vienlaikus ar 3 mg dulaglutīda farmakokinētiskā līdzsvara koncentrācija statistiski nozīmīgas paracetamola AUC(0-12),

Cmax vai tmax atšķirības nenovēroja. Lietojot vienlaikus ar dulaglutīdu, paracetamola deva nav jāpielāgo.

## Atorvastatīns

Dulaglutīda 1,5 mg devas un atorvastatīna vienlaicīgas lietošanas gadījumā atorvastatīna un tā galvenā metabolīta *o*-hidroksiatorvastatīna Cmax un AUC(0-∞) samazinājās par attiecīgi 70 % un 21 %.

Atorvastatīna un *o*-hidroksiatorvastatīna vidējais t1/2 pēc dulaglutīda lietošanas palielinājās par attiecīgi 17 % un 41 %. Šie novērojumi nav klīniski nozīmīgi. Lietojot vienlaikus ar dulaglutīdu, atorvastatīna deva nav jāpielāgo.

## Digoksīns

Lietojot digoksīnu farmakokinētiskā līdzsvara koncentrācijā vienlaikus ar 2 secīgām 1,5 mg dulaglutīda devām, digoksīna kopējā iedarbība (AUCτ) un tmax nemainījās, bet Cmax samazinājās pat par 22 %. Šādām izmaiņām nav paredzamas klīniskas sekas. Lietojot vienlaikus ar dulaglutīdu, digoksīna deva nav jāpielāgo.

## Antihipertensīvie līdzekļi

Vairāku 1,5 mg dulaglutīda devu lietošana vienlaikus ar lisinoprilu farmakokinētiskā līdzsvara koncentrācijā neizraisīja klīniski nozīmīgas lisinoprila AUC vai Cmax izmaiņas. Pētījuma 3. un

24. dienā novēroja statistiski nozīmīgu lisinoprila tmax aizkavēšanos par aptuveni 1 stundu. Vienreizēju 1,5 mg dulaglutīda devu lietojot vienlaiku ar metoprololu, metoprolola AUC un Cmax palielinājās par attiecīgi 19 % un 32 %. Lai gan metoprolola tmax aizkavējās par 1 stundu, šīs izmaiņas nebija statistiski nozīmīgas. Šīs izmaiņas nebija klīniski nozīmīgas, tāpēc, lietojot vienlaikus ar dulaglutīdu, lisinoprila vai metoprolola deva nav jāpielāgo.

## Varfarīns

Pēc lietošanas vienlaikus ar dulaglutīdu (1,5 mg) S- un R-varfarīna kopējā iedarbība un R-varfarīna Cmax nemainījās, bet S-varfarīna Cmax samazinājās par 22 %. AUCINR palielinājās par 2 %, kas, domājams, nav klīniski nozīmīgi, un ietekme uz maksimālo starptautisko normalizēto attiecību (INRmax) netika konstatēta. Starptautiskās normalizētās attiecības atbildreakcijas laiks (tINRmax) aizkavējās par 6 stundām, kas atbilst S- un R-varfarīna tmax aizkavēšanai aptuveni par attiecīgi 4 un 6 stundām. Šīs izmaiņas nav klīniski nozīmīgas. Lietojot vienlaikus ar dulaglutīdu, varfarīna deva nav jāpielāgo.

## Perorālie kontraceptīvie līdzekļi

Dulaglutīda (1,5 mg) lietošana vienlaikus ar perorālo kontraceptīvo līdzekli (0,18 mg norgestimāta/0,025 mg etinilestradiola) neietekmēja norelgestromīna un etinilestradiola kopējo iedarbību. Norelgestromīna un etinilestradiola Cmax statistiski nozīmīgi samazinājās par attiecīgi 26 % un 13 % un tmax aizkavējās par attiecīgi 2 un 0,3 stundām. Šie novērojumi nav klīniski nozīmīgi. Lietojot vienlaikus ar dulaglutīdu, perorālo kontraceptīvo līdzekļu deva nav jāpielāgo.

## Metformīns

Pēc vairāku 1,5 mg dulaglutīda devu lietošanas metformīna (tūlītējas darbības zāļu forma [IR]) terapijas līdzsvara koncentrācijas laikā metformīna AUCτ palielinājās par 15 % un Cmax samazinājās pat par 12 %, bet tmax nemainījās. Šīs izmaiņas atbilst dulaglutīda izraisītam kuņģa iztukšošanās laika palielinājumam un atrodas metformīna farmakokinētiskās mainības robežās, tāpēc nav klīniski nozīmīgas. Lietojot vienlaikus ar dulaglutīdu, IR metformīna deva nav jāpielāgo.

 **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

## Grūtniecība

Klīniskie dati par dulaglutīda lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami vai ir ierobežoti. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tādēļ dulaglutīda lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama.

## Barošana ar krūti

Nav zināms, vai dulaglutīds izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Dulaglutīdu nedrīkst lietot krūts barošanas laikā.

## Fertilitāte

Dulaglutīda ietekme uz cilvēka fertilitāti nav zināma. Žurku pārošanos vai fertilitāti dulaglutīda lietošana tieši neietekmēja (skatīt 5.3. apakšpunktu).

###  4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Trulicity neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.Lietojot to kombinācijā ar sulfonilurīnvielas grupas zālēm vai insulīnu, pacientiem jāiesaka ievērot piesardzību, lai izvairītos no hipoglikēmijas transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

 **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

## Drošuma profila kopsavilkums

Pabeigtajos 2. un 3. fāzes pētījumos, kas pamatoja dulaglutīda 0,75 mg un 1,5 mg sākotnējo reģistrāciju, tikai dulaglutīdu vai dulaglutīdu kombinācijā ar citām hipoglikemizējošām zālēm lietoja 4006 pacienti. Klīniskajos pētījumos visbiežāk ziņotās blakusparādības bija blakusparādības kuņģa un zarnu traktā, tai skaitā slikta dūša, vemšana un caureja. Kopumā šīs reakcijas bija vieglas vai vidēji smagas un pārejošas. Šiem novērojumiem atbilda arī rezultāti, kas iegūti ilgtermiņa kardiovaskulāro iznākumu pētījumā, kurā 4949 pacienti tika nejaušināti iedalīti dulaglutīda lietošanai un novērošanas mediāna bija 5,4 gadi.

## Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk norādītas blakusparādības, kas atklātas visā 2. un 3. fāzes pētījumu un ilgtermiņa kardiovaskulāro iznākumu pētījuma laikā, kā arī minētas pēcreģistrācijas ziņojumos. Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas 1. tabulā atbilstoši MedDRA ieteiktajam terminam orgānu sistēmu klasifikācijā un sastopamības samazinājuma secībā (ļoti bieži: ≥ 1/10; bieži: ≥ 1/100 līdz < 1/10; retāk: ≥ 1/1 000 līdz < 1/100; reti: ≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000; ļoti reti: < 1/10 000, un nav zināmi: nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības grupā nevēlamās blakusparādības norādītas to sastopamības biežuma samazinājuma secībā. Notikumu sastopamības biežums aprēķināts, pamatojoties uz to sastopamību 2. un 3. fāzes reģistrācijas pētījumos.

1. tabula. Dulaglutīda blakusparādību biežums

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Orgānu** **sistēmu klase**  | **Ļoti bieži**  | **Bieži**  | **Retāk**  | **Reti**  | **Nav zināms**  |
| **Imūnās sistēmas traucējumi**  |   |   | Paaugstināta jutība  | Anafilaktiska reakcija#  |   |
| **Vielmaiņas un uztures traucējumi**  | Hipoglikēmija\* (lietojot kombinācijā ar insulīnu, glimepirīdu, metformīnu† vai metformīnu un glimepirīdu)  | Hipoglikēmija\* (lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar metformīnu un pioglitazonu)  | Dehidratācija  |   |   |
| **Kuņģa-zarnu trakta traucējumi**  | Slikta dūša, caureja, vemšana†, vēdersāpes†  | Samazināta ēstgriba, dispepsija, aizcietējums, flatulence, vēdera uzpūšanās, gastroezofageā lā atviļņa slimība, atraugas  |   | Akūts pankreatīts, aizkavēta kuņģa iztukšošanās  | Nemehānisks zarnu nosprostojums  |
| **Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi**  |   |   | Holelitiāze, holecistīts  |   |   |
| **Ādas un zemādas audu bojājumi**  |   |   |   | Angioedēma#  |   |
| **Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā**  |   | Nespēks  | Reakcijas injekcijas vietā  |   |   |
| **Izmeklējumi**  |   | Sinusa tahikardija, pirmās pakāpes atrioventrikulārā blokāde (AVB)  |   |   |   |

# No pēcreģistrācijas ziņojumiem.

\* Dokumentēta simptomātiska hipoglikēmija ar glikozes līmeni asinīs ≤ 3,9 mmol/l.

† Tikai 1,5 mg dulaglutīda deva. 0,75 mg dulaglutīda devas blakusparādību biežums atbilst nākamajai mazākas sastopamības kategorijai.

## Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

*Hipoglikēmija*

Lietojot 0,75 mg un 1,5 mg dulaglutīda monoterapijā vai kombinācijā tikai ar metformīnu vai metformīnu un pioglitazonu, dokumentētas simptomātiskas hipoglikēmijas sastopamība bija no 5,9 % līdz 10,9 %, un tās biežums bija no 0,14 līdz 0,62 gadījumiem uz pacientu gadā, bet ziņojumu par smagu hipoglikēmiju nebija.

Ja dulaglutīdu 0,75 mg vai 1,5 mg devā lietoja kombinācijā ar sulfonilurīnvielas grupas zālēm un metformīnu, dokumentētas simptomātiskas hipoglikēmijas sastopamība bija attiecīgi 39,0 % un 40,3 %, un tās rašanās biežums bija 1,67 un 1,67 gadījumi uz pacientu gadā. Smagas hipoglikēmijas sastopamība bija 0 % un 0,7 %, un rašanās biežums bija 0,00 un 0,01 gadījumi uz pacientu gadā attiecīgi katrai devai. Kad dulaglutīds 1,5 mg devā tika lietots kombinācijā tikai ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, dokumentētas simptomātiskas hipoglikēmijas sastopamība bija 11,3 %, un tās biežums bija 0,90 gadījumi uz pacientu gadā, bet smagas hipoglikēmijas gadījumi netika novēroti.

Kad dulaglutīds 1,5 mg devā tika lietots kombinācijā ar glargīna insulīnu, dokumentētas simptomātiskas hipoglikēmijas sastopamība bija 35,3 %, un tās biežums bija 3,38 gadījumi uz pacientu gadā. Smagas hipoglikēmijas sastopamība bija 0,7 %, un tās biežums bija 0,01 gadījums uz pacientu gadā.

Ja dulaglutīds 0,75 mg vai 1,5 mg devā tika lietots kombinācijā ar prandiālo insulīnu, sastopamība bija attiecīgi 85,3 % un 80,0 %, un biežums bija 35,66 un 31,06 gadījumi uz pacientu gadā. Smagas hipoglikēmijas sastopamība bija 2,4 % un 3,4 %, un rašanās biežums bija 0,05 un 0,06 gadījumi uz pacientu gadā.

3. fāzes pētījumā laikā līdz 52. nedēļai, kad 1,5 mg, 3 mg vai 4,5 mg dulaglutīda lietoja kombinācijā ar metformīnu, dokumentētas simptomātiskas hipoglikēmijas sastopamība bija attiecīgi 3,1 %, 2,4 % un 3,1 %, un biežums bija 0,07, 0,05 un 0,07 notikumi uz pacientu gadā; saistībā ar 1,5 mg un 4,5 mg dulaglutīda lietošanu ziņots attiecīgi pa vienai smagas hipoglikēmijas epizodei.

*Kuņģa un zarnu trakta blakusparādības*

Kumulatīvajos ziņojumos par kuņģa un zarnu trakta blakusparādībām līdz 104 nedēļas ilgas 0,75 mg vai 1,5 mg dulaglutīda lietošanas laikā bija ietverti dati par sliktu dūšu (attiecīgi 12,9 % un 21,2 %*)*, caureju (attiecīgi 10,7 % un 13,7 %) un vemšanu (attiecīgi 6,9 % un 11,5 %). Parasti blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas un lielākoties radās zāļu lietošanas pirmo divu nedēļu laikā, nākamo četru nedēļu laikā to rašanās biežums strauji samazinājās, bet pēc tam saglabājās salīdzinoši nemainīgs.

3. fāzes pētījumā ar 1,5 mg, 3 mg un 4,5 mg dulaglutīda devām kumulatīvajos ziņojumos par kuņģazarnu trakta nevēlamiem notikumiem laikā līdz 52. nedēļai bija ietverta slikta dūša (attiecīgi 14,2 %, 16,1 % un 17,3 %), caureja (attiecīgi 7,7 %, 12,0 % un 11,6 %) un vemšana (attiecīgi 6,4 %, 9,1 % un 10,1 %).

Klīniskās farmakoloģijas pētījumos, kuros piedalījās 2. tipa cukura diabēta slimnieki un kuru ilgums bija līdz 6 nedēļām, lielāko daļu kuņģa un zarnu trakta blakusparādību novēroja pirmo 2 – 3 dienu laikā pēc pirmās devas lietošanas un, lietojot nākamās devas, to biežums samazinājās.

*Akūts pankreatīts*

Akūta pankreatīta sastopamība 2. un 3. fāzes reģistrācijas pētījumos bija 0,07 % dulaglutīda grupā, 0,14 % placebo grupā un 0,19 % salīdzinošās terapijas grupās ar pamata pretdiabēta terapiju vai bez tās. Par akūtu pankreatītu un pankreatītu ziņots arī pēcreģistrācijas periodā.

*Aizkuņģa dziedzera enzīmi*

Dulaglutīds ir saistīts ar aizkuņģa dziedzera enzīmu (lipāzes un/vai akuņģa dziedzera amilāzes) līmeņa vidējo paaugstināšanos par 11 % līdz 21 %, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem (skatīt

4.4. apakšpunktu). Ja nav citu akūta pankreatīta pazīmju un simptomu, tikai paaugstināts aizkuņģa dziedzera enzīmu līmenis neliecina par akūtu pankreatītu.

*Sirdsdarbības ātruma palielināšanās*

Lietojot dulaglutīdu 0,75 mg un 1,5 mg devā, novērota neliela sirdsdarbības ātruma palielināšanās vidēji par 2 līdz 4 sitieniem minūtē un sinusa tahikardijas sastopamība bija attiecīgi 1,3 % un 1,4 % ar vienlaicīgu sirdsdarbības ātruma palielināšanos par ≥15 sitieniem minūtē, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem.

3. fāzes pētījumā ar 1,5 mg, 3 mg un 4,5 mg dulaglutīda devām sinusa tahikardijas ar vienlaicīgu sirdsdarbības ātruma palielināšanos par ≥ 15 sitieniem minūtē salīdzinājumā ar sākumstāvokli sastopamība bija attiecīgi 2,6 %, 1,9 % un 2,6 %. Vidējā novērotā sirdsdarbības ātruma palielināšanās bija 1– 4 sitieni minūtē.

*Pirmās pakāpes AV blokāde/PR intervāla pagarināšanās*

Lietojot dulaglutīdu 0,75 mg un 1,5 mg devā, novērota neliela PR intervāla pagarināšanās par 2 līdz 3 ms, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, un pirmās pakāpes AV blokādes sastopamība bija attiecīgi 1,5 % un 2,4 %.

3. fāzes pētījumā ar 1,5 mg, 3 mg un 4,5 mg dulaglutīda devām pirmās pakāpes AV blokādes sastopamība bija attiecīgi 1,2 %, 3,8 % un 1,7 %. Vidējais PR intervāla pieaugums salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija 3–5 ms.

*Imunogenitāte*

Reģistrācijas pētījumos ar dulaglutīda lietošanu saistītā terapijas izraisīto dulaglutīda antivielu sastopamība bija 1,6 %, kas liecina, ka GLP-1 uzbūves modifikācijas un dulaglutīda molekulas izmainītās IgG4 daļas kopā ar augstu homoloģiju pret dabisko GLP-1 un dabisko IgG4 samazina imūnās atbildreakcijas risku pret dulaglutīdu.Pacientiem ar antivielām pret dulaglutīdu parasti bija zems to titrs, un, lai gan tādu pacientu skaits, kam radās antivielas pret dulaglutīdu, bija neliels, 3. fāzes pētījumu datu pārskatā netika atklāta skaidra dulaglutīda antivielu ietekme uz HbA1c līmeņa izmaiņām. Nevienam no pacientiem ar sistēmisku paaugstinātu jutību neizveidojās antivielas pret dulaglutīdu.

*Paaugstināta jutība*

Sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas (piemēram, nātrene, tūska) 2. un 3. fāzes reģistrācijas pētījumos tika novērotas 0,5 % pacientu, kuri lietoja dulaglutīdu. Par anafilaktiskām reakcijām dulaglutīda reģistrētas lietošanas gadījumos ir ziņots reti.

*Reakcijas injekcijas vietā*

Blakusparādības injekcijas vietā novēroja 1,9 % pacientu, kuri lietoja dulaglutīdu.Iespējamas imūnsistēmas pastarpinātas reakcijas injekcijas vietā (piemēram, izsitumus, eritēmu) novēroja 0,7 % pacientu, un parasti tās bija vieglas.

*Ārstēšanas pārtraukšana blakusparādību dēļ*

Divdesmit sešas nedēļas ilgos pētījumos ārstēšanu blakusparādību dēļ pārtrauca 2,6 % (0,75 mg) un 6,1 % (1,5 mg) pētījumu dalībnieku dulaglutīda grupās un 3,7 % pētījumu dalībnieku placebo grupā.

Visā pētījumu laikā (līdz 104 nedēļām) blakusparādību dēļ terapiju dulaglutīda grupās pārtrauca 5,1 % (0,75 mg) un 8,4 % (1,5 mg) pētījumu dalībnieku. Biežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika pārtraukta dulaglutīda lietošana 0,75 mg vai 1,5 mg devā, bija slikta dūša (attiecīgi 1,0 % un 1,9 %), caureja (attiecīgi 0,5 % un 0,6 %) un vemšana (attiecīgi 0,4 % un 0,6 %), un parasti tās novēroja pirmo 4–6 nedēļu laikā.

3. fāzes pētījumā ar 1,5 mg, 3 mg un 4,5 mg dulaglutīda devām tādu gadījumu sastopamība, kad nevēlamo blakusparādību dēļ tika pārtraukta zāļu lietošana, laikā līdz 52. nedēļai bija 6,0 % (1,5 mg), 7,0 % (3 mg) un 8,5 % (4,5 mg). Biežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika pārtraukta dulaglutīda 1,5 mg, 3 mg vai 4,5 mg lietošana bija slikta dūša (attiecīgi 1,3 %, 1,3 %, 1,5 %), caureja (attiecīgi 0,2 %, 1,0 %, 1,0 %) un vemšana (attiecīgi 0,0 %, 0,8 %, 1,3 %).

*Dulaglutīda 3 mg un 4,5 mg devas*

Drošuma profils pacientiem, kuri lietoja 3 mg vai 4,5 mg dulaglutīda vienu reizi nedēļā, atbilst iepriekš aprakstītajam drošuma profilam, lietojot 0,75 mg un 1,5 mg dulaglutīda vienu reizi nedēļā.

## Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

###  4.9. Pārdozēšana

Dulaglutīda pārdozēšana klīniskajos pētījumos izraisīja kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumus un hipoglikēmiju. Pārdozēšanas gadījumā jāsāk piemērota uzturošā terapija atbilstoši pacienta klīniskajām pazīmēm un simptomiem.

#  5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

##  5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai, asins glikozes līmeni pazeminošās zāles, izņemot insulīnus, ATĶ kods: A10BJ05.

## Darbības mehānisms

Dulaglutīds ir ilgstošas darbības glikagonam līdzīgā peptīda 1 (GLP-1) receptora agonists. Molekulu veido 2 identiskas ar disulfīdgrupu savienotas ķēdes, un katrā no tām cilvēka GLP-1 analoģiska modificēta sekvence ar nelielu peptīda saistītājgrupu ir kovalenti savienota ar modificētu cilvēka imūnglobulīna G4 (IgG4) smagās ķēdes fragmentu (Fc). Dulaglutīda daļa, kas analoģiska GLP-1, ir homoloģiska ar dabisko cilvēka GLP-1 aptuveni 90 % apmērā (7-37). Dabiskā GLP-1 eliminācijas pusperiods ir 1,5–2 minūtes, jo to noārda DPP-4 un tas tiek izvadīts ar renālo klīrensu. Atšķirībā no dabiskā GLP-1 dulaglutīds ir rezistents pret noārdīšanu ar DPP-4, un tas ir liela izmēra, kas palēnina uzsūkšanos un samazina renālo klīrensu. Šādas gēnu inženierijas ieviestās izmaiņas ļauj iegūt šķīstošu zāļu formu un ilgāku eliminācijas pusperiodu, proti, 4,7 dienas, tādēļ šīs zāles var lietot subkutāni vienu reizi nedēļā. Bez tam dulaglutīda molekula ir izstrādāta tā, lai novērstu no Fcγ receptora atkarīgo imūnreakciju un samazinātu tās iespējamo imunogenitāti.

Dulaglutīdam piemīt vairākas GLP-1 raksturīgās antihiperglikēmiskās īpašības. Ja glikozes koncentrācija ir paaugstināta, dulaglutīds palielina intracelulārā cikliskā AMF (cAMF) daudzumu aizkuņģa dziedzera bēta šūnās, ierosinot insulīna izdalīšanos. Dulaglutīds nomāc glikagona sekrēciju, kas pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu ir neatbilstoši pastiprināta. Mazāka glikagona koncentrācija samazina glikozes veidošanos aknās. Dulaglutīds arī aizkavē kuņģa iztukšošanos.

## Farmakodinamiskā iedarbība

Dulaglutīds uzlabo glikēmijas kontroli, jo pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu tas jau no pirmās ievadīšanas reizes noturīgi samazina glikozes koncentrāciju tukšā dūšā, pirms maltītes un pēc maltītes, un šī ietekme saglabājas visā dozēšanas intervālā ik pēc nedēļas.

Dulaglutīda farmakodinamikas pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, tika pierādīta pirmās insulīna sekrēcijas fāzes atjaunošanās līdz pakāpei, kas pārsniedza tā sekrēciju veseliem brīvprātīgajiem placebo grupā, un uzlabojās insulīna otrās fāzes sekrēcija reakcijā pret intravenozu glikozes *bolus* devu. Tajā pašā pētījumā vienreizēja 1,5 mg dulaglutīda deva palielināja maksimālo insulīna sekrēciju no β šūnām un uzlaboja β šūnu darbību pētījuma dalībniekiem ar 2. tipa cukura diabētu, salīdzinot ar placebo.

Ņemot vērā dulaglutīda farmakokinētiskās īpašības, tā farmakodinamiskās īpašības ir piemērotas lietošanai vienu reizi nedēļā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

## Klīniskā efektivitāte un drošums

*Glikēmijas kontrole*

Dulaglutīda drošums un efektivitāte vērtēta desmit nejaušinātos, kontrolētos 3. fāzes pētījumos, kuros piedalījās 8035 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu. 1644 pētījumu dalībnieki bija vecumā ≥ 65 gadiem, un 174 dalībnieki bija vecumā ≥ 75 gadiem. Šajos pētījumos piedalījās 5650 dulaglutīda lietotāji, no tiem 1558 pacienti lietoja Trulicity pa 0,75 mg nedēļā, 2862 pacienti lietoja Trulicity pa 1,5 mg nedēļā, 616 pacienti lietoja Trulicity pa 3 mg nedēļā un 614 pacienti lietoja Trulicity pa 4,5 mg nedēļā. Visos pētījumos dulaglutīds panāca klīniski nozīmīgu glikēmijas kontroles uzlabošanos, vērtējot pēc glikozētā hemoglobīna A1c (HbA1c) līmeņa.

*Monoterapija*

Dulaglutīds tika pētīts 52 nedēļas ilgā monoterapijas pētījumā ar aktīvo kontroli — metformīnu. Trulicity 1,5 mg un 0,75 bija pārāki par metformīnu (pa 1500–2000 mg dienā), pazeminot HbA1c līmeni, un vēlamo HbA1c līmeni, proti, < 7,0 % un ≤ 6,5 %, pēc 26 nedēļām Trulicity 1,5 mg un Trulicity 0,75 mg grupā bija sasniegusi nozīmīgi lielāka daļa pacientu nekā metformīna grupā.

2. tabula. 52 nedēļas ilga, aktīvi kontrolēta monoterapijas pētījuma rezultāti, kurā divas dulaglutīda devas tika salīdzinātas ar metformīnu

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Sākotnējais HbA1c līmenis**  | **Vidējās HbA1c līmeņa izmaiņas**  | **Pacienti, kuriem sasniegts vēlamais** **HbA1c līmenis**  | **Glikozes koncentrācijas** **izmaiņas asinīs tukšā dūšā**  | **Ķermeņa masas izmaiņas**  |
|  | **(%)**  | **(%)**  | **< 7,0 % ≤ 6,5 %** **(****)****%****(****)****%**  | **(mmol/l)**  | **(kg)**  |
| **Pēc 26 nedēļām**  |  |  |  |  |
| 1,5 mg dulaglutīda vienu reizi nedēļā (n = 269)  | 7,63  | -0,78††  | 61,5#  | 46,0##  | -1,61  | -2,29  |
| 0,75 mg dulaglutīda vienu reizi nedēļā (n = 270)  | 7,58  | -0,71††  | 62,6#  | 40,0#  | -1,46  | -1,36#  |
| Metformīns, pa 1500–2000 mg dienā (n = 268)  | 7,60  | -0,56  | 53,6  | 29,8  | -1,34  | -2,22  |
| **Pēc 52 nedēļām**  |  |  |  |  |  |
| 1,5 mg dulaglutīda vienu reizi nedēļā (n = 269)  | 7,63  | -0,70††  | 60,0#  | 42,3##  | -1,56#  | -1,93  |
| 0,75 mg dulaglutīda vienu reizi nedēļā (n = 270)  | 7,58  | -0,55†  | 53,2  | 34,7  | -1,00  | -1,09#  |
| Metformīns, pa 1500–2000 mg dienā (n = 268)  | 7,60  | -0,51  | 48,3  | 28,3  | -1,15  | -2,20  |

† Pēc grupu skaita koriģēta vienpusējā p vērtība < 0,025 nepārākumam; †† pēc grupu skaita koriģēta vienpusējā p vērtība < 0,025 dulaglutīda pārākumam par metformīnu, aprēķināta tikai HbA1c līmeņu salīdzinājumam. # ##

 p < 0,05, p < 0,001 dulaglutīda grupas salīdzinājumam ar metformīna grupu.

Dokumentētas simptomātiskas hipoglikēmijas rašanās biežums dulaglutīda 1,5 mg un 0,75 mg grupās un metformīna grupā bija attiecīgi 0,62, 0,15 un 0,09 epizodes uz pacientu gadā. Smagas hipoglikēmijas gadījumi netika novēroti.

*Kombinētā terapija ar metformīnu*

Dulaglutīda drošums un efektivitāte tika vērtēta ar placebo un ar aktīvo kontroli (100 mg sitagliptīna dienā) kontrolētā pētījumā, kura ilgums bija 104 nedēļas; visas zāles tika lietotas kombinācijā ar metformīnu.Trulicity 1,5 mg un 0,75 mg lietošana pēc 52 nedēļām bija panākusi pārāku HbA1c līmeņa pazeminājumu nekā sitagliptīna lietošana, un vienlaikus nozīmīgi lielāka daļa pacientu bija sasniegusi vēlamo HbA1c vērtību, proti, < 7,0 % un ≤ 6,5 %.Šāda ietekme saglabājās līdz pētījuma beigām (104 nedēļas).

3. tabula. 104 nedēļas ilga, ar placebo un aktīva kontrolēta pētījuma rezultāti, kurā divas dulaglutīda devas tika salīdzinātas ar sitagliptīnu

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Sākotnējais HbA1c līmenis**  | **Vidējās HbA1c līmeņa izmaiņas**  | **Pacienti, kuriem sasniegts vēlamais** **HbA1c līmenis**  | **Glikozes koncentrācijas** **izmaiņas asinīs tukšā dūšā**  | **Ķermeņa masas izmaiņas**  |
|  | **(%)**  | **(%)**  | **< 7,0 % ≤ 6,5 %** **(****%****)** **(****%****)**  | **(mmol/l)**  | **(kg)**  |
| **Pēc 26 nedēļām**  |  |  |  |  |
| 1,5 mg dulaglutīda vienu reizi nedēļā (n = 304)  | 8,12  | -1,22‡‡,##  | 60,9\*\*,##  | 46,7\*\*,##  | -2,38\*\*,##  | -3,18\*\*,##  |
| 0,75 mg dulaglutīda vienu reizi nedēļā (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  |
| Sitagliptīns, pa 100 mg vienu reizi dienā (n = 315)  | 8,09  | -0,61  | 37,8  | 21,8  | -0,97  | -1,46  |
| **Pēc 52 nedēļām**  |  |  |  |  |  |
| 1,5 mg dulaglutīda vienu reizi nedēļā (n = 304)  | 8,12  | -1,10††  | 57,6##  | 41,7##  | -2,38##  | -3,03##  |
| 0,75 mg dulaglutīda vienu reizi nedēļā (n = 302)  | 8,19  | -0,87††  | 48,8##  | 29,0##  | -1,63##  | -2,60##  |
| Sitagliptīns, pa 100 mg vienu reizi dienā (n = 315)  | 8,09  | -0,39  | 33,0  | 19,2  | -0,90  | -1,53  |
| **Pēc 104 nedēļām**  |  |  |  |  |  |
| 1,5 mg dulaglutīda vienu reizi nedēļā (n = 304)  | 8,12  | -0,99††  | 54,3##  | 39,1##  | -1,99##  | -2,88##  |
| 0,75 mg dulaglutīda vienu reizi nedēļā (n = 302)  | 8,19  | -0,71††  | 44,8##  | 24,2##  | -1,39##  | -2,39  |
| Sitagliptīns, pa 100 mg vienu reizi dienā (n = 315)  | 8,09  | -0,32  | 31,1  | 14,1  | -0,47  | -1,75  |

†† Pēc grupu skaita koriģēta vienpusējā p vērtība < 0,025 dulaglutīda pārākumam par sitagliptīnu, aprēķināta tikai HbA1c līmeņu salīdzinājumam pēc 52 un 104 nedēļām.

**‡‡**

Pēc grupu skaita koriģēta vienpusējā p vērtība < 0,001 dulaglutīda pārākumam par placebo, aprēķināta tikai HbA1c līmeņa salīdzinājumam.

\*\* p < 0,001 dulaglutīda grupas salīdzinājumam ar placebo. ##

p < 0,001 dulaglutīda grupas salīdzinājumam ar sitagliptīna grupu.

Dokumentētas simptomātiskas hipoglikēmijas rašanās biežums dulaglutīda 1,5 mg un 0,75 mg lietotājiem un sitagliptīna lietotājiem bija attiecīgi 0,19, 0,18 un 0,17 epizodes uz pacientu gadā. Smagas hipoglikēmijas gadījumi dulaglutīda lietotājiem netika novēroti.

Dulaglutīda drošums un efektivitāte tika vērtēta arī 26 nedēļas ilgā ar placebo un ar aktīvo kontroli (1,8 mg liraglutīda dienā) kontrolētā pētījumā, kurā abas zāles lietoja kombinācijā ar metformīnu. Salīdzinot ar liraglutīdu, Trulicity 1,5 mg lietošana panāca līdzīgu HbA1c līmeņa pazeminājumu un līdzīgu to pacientu daudzumu, kas sasniedza vēlamo HbA1clīmeni, proti, < 7,0 % un ≤ 6,5 %.

4. tabula. 26 nedēļas ilga, aktīva kontrolēta pētījuma rezultāti, kurā viena Trulicity deva tika salīdzināta ar liraglutīdu

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Sākotnējais HbA1c līmenis**  | **Vidējās HbA1c līmeņa izmaiņas**  | **Pacienti, kuriem sasniegts vēlamais** **HbA1c līmenis**  | **Glikozes koncentrācijas** **izmaiņas asinīs tukšā dūšā**  | **Ķermeņa masas izmaiņas**  |
|  | **(%)**  | **(%)**  | **< 7,0 %( ≤ 6,5 %(** **%)** **%)**  | **(mmol/l)**  | **(kg)**  |
| **Pēc 26 nedēļām**  |  |  |  |  |  |
| 1,5 mg dulaglutīda vienu reizi nedēļā (n = 299)  | 8,06  | -1,42‡  | 68,3  | 54,6  | -1,93  | -2,90#  |
| 1,8 mg liraglutīda+ dienā (n = 300)  | 8,05  | -1,36  | 67,9  | 50,9  | -1,90  | -3,61  |

‡ Vienpusējā p vērtība < 0,001 dulaglutīda nepārākumam par liraglutīdu, aprēķināta tikai HbA1c līmeņu salīdzinājumam.

# p < 0,05 dulaglutīda grupas salīdzinājumam ar liraglutīda grupu. +

Pacienti, kuriem pēc nejaušinātās iedalīšanas grupās bija jālieto liraglutīds, sāka ar 0,6 mg devu dienā. Pēc 1. nedēļas deva tika pakāpeniski palielināta līdz 1,2 mg dienā, bet pēc tam 2. nedēļā — līdz 1,8 mg dienā.

Dokumentētas simptomātiskas hipoglikēmijas rašanās biežums, lietojot dulaglutīdu 1,5 mg, bija 0,12 epizodes uz pacientu gadā, bet liraglutīda lietotājiem tas bija 0,29 epizodes uz pacientu gadā. Smagas hipoglikēmijas gadījumi netika novēroti.

*Kombinētā terapija ar metformīnu un sulfonilurīnvielas grupas līdzekli*

Aktīvi kontrolētā pētījumā, kura ilgums bija 78 nedēļas, dulaglutīds tika salīdzināts ar glargīna insulīnu; abas zāles tika lietotas papildus terapijai ar metformīnu un sulfonilurīnvielas grupas līdzekli.Pēc 52 nedēļām 1,5 mg Trulicity bija pārāks par glargīna insulīnu, pazeminot HbA1c līmeni, un šī ietekme saglabājās arī pēc 78 nedēļām; savukārt HbA1c līmeņa pazeminājums 0,75 mg Trulicity grupā bija nepārāks par glargīna insulīnu.Pēc 52 un 78 nedēļām vēlamais HbA1c līmenis, proti, < 7,0 % vai ≤ 6,5 %, Trulicity 1,5 mg grupā bija panākts nozīmīgi lielākam pacientu daudzumam procentos nekā glargīna insulīna grupā.

5. tabula. 78 nedēļas ilga, aktīva kontrolēta pētījuma rezultāti, kurā divas dulaglutīda devas tika salīdzinātas ar glargīna insulīnu

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Sākotnējais HbA1c līmenis**  | **Vidējās HbA1c līmeņa izmaiņas**  | **Pacienti, kuriem sasniegts vēlamais** **HbA1c līmenis**  | **Glikozes koncentrācijas** **izmaiņas asinīs tukšā dūšā**  | **Ķermeņa masas izmaiņas**  |
|  | **(%)**  | **(%)**  | **< 7,0 % ≤ 6,5 %** **(****)****%****(****)****%**  | **(mmol/l)**  | **(kg)**  |
| **Pēc 52 nedēļām**  |  |  |  |  |
| 1,5 mg dulaglutīda vienu reizi nedēļā (n = 273)  | 8,18  | -1,08††  | 53,2##  | 27,0##  | -1,50  | -1,87##  |
| 0,75 mg dulaglutīda vienu reizi nedēļā (n = 272)  | 8,13  | -0,76†  | 37,1  | 22,5#  | -0,87##  | -1,33##  |
| Glargīna insulīns+ vienu reizi dienā (n = 262)  | 8,10  | -0,63  | 30,9  | 13,5  | -1,76  | 1,44  |
| **Pēc 78 nedēļām**  |  |  |  |  |  |
| 1,5 mg dulaglutīda vienu reizi nedēļā (n = 273)  | 8,18  | -0,90††  | 49,0##  | 28,1##  | -1,10#  | -1,96##  |
| 0,75 mg dulaglutīda vienu reizi nedēļā (n = 272)  | 8,13  | -0,62†  | 34,1  | 22,1  | -0,58##  | -1,54##  |
| Glargīna insulīns+ vienu reizi dienā (n = 262)  | 8,10  | -0,59  | 30,5  | 16,6  | -1,58  | 1,28  |

† Pēc grupu skaita koriģēta vienpusējā p vērtība < 0,025 nepārākumam; †† pēc grupu skaita koriģēta vienpusējā p vērtība < 0,025 dulaglutīda pārākumam par glargīna insulīnu, aprēķināta tikai HbA1c līmeņu salīdzinājumam. # ##

p < 0,05, p < 0,001 dulaglutīda grupas salīdzinājumam ar glargīna insulīna grupu. +

 Glargīna insulīna deva tika pielāgota atbilstoši algoritmam, kurā vēlamais glikozes līmenis tukšā dūšā bija < 5,6 mmol/l.

Dokumentētas simptomātiskas hipoglikēmijas rašanās biežums dulaglutīda 1,5 mg un 0,75 mg un glargīna insulīna lietotājiem bija attiecīgi 1,67, 1,67 un 3,02 epizodes uz pacientu gadā. Dulaglutīda 1,5 mg grupā bija divi smagas hipoglikēmijas gadījumi, glargīna insulīna grupā – divi smagas hipoglikēmijas gadījumi.

*Kombinēta terapija ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu*

Dulaglutīda lietošanas drošums un efektivitāte, to lietojot papildus sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, ir vērtēta 24 nedēļas ilgā, ar placebo kontrolētā pētījumā. Salīdzinot ar placebo un glimepirīda lietošanu, ārstēšana ar 1,5 mg Trulicity kombinācijā ar glimepirīdu izraisījusi statistiski nozīmīgu HbA1c līmeņa pazemināšanos pēc 24 nedēļām. Salīdzinot ar placebo, lietojot 1,5 mg Trulicity, ievērojami lielāka daļa pacientu sasniedza mērķa HbA1c līmeni < 7,0 % un ≤ 6,5 % pēc 24 nedēļām.

6. tabula. 24 nedēļas ilga, ar placebo kontrolēta pētījuma rezultāti par dulaglutīda lietošanu papildus glimepirīdam

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|   **Sākotnējais** **HbA1c līmenis**  | **HbA1c līmeņa** **vidējās izmaiņas**  | **Pacienti, kuriem sasniegts vēlamais** **HbA1c līmenis**  | **Glikozes koncentrāci****jas** **izmaiņas** **asinīs tukšā dūšā**  | **Ķermeņa masas izmaiņas**  |
|   **(%)**  | **(%)**  |  **< 7,0 % ≤ 6,5 %** **(****)****%****(****)****%** | **(mmol/l)**  | **(kg)**  |
| **24 nedēļas**  |  |  |  |
| Dulaglutīds 1,5 mg vienu reizi nedēļā (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 saistībā ar dulaglutīda pārākumu salīdzinājumā ar placebo, kontrolējot kopējo 1. tipa kļūdu.

\*\* p < 0,001, dulaglutīda grupu salīdzinot ar placebo.

Dokumentētas simptomātiskas hipoglikēmijas biežums 1,5 mg dulaglutīda devu vai placebo lietošanas laikā bija attiecīgi 0,90 un 0,04 epizodes uz pacientu gadā. Dulaglutīda vai placebo lietošanas laikā netika novērots neviens smagas hipoglikēmijas gadījums.

*Kombinēta terapija ar SGLT2 inhibitoru, ar metformīnu vai bez tā*

Dulaglutīda lietošanas drošums un efektivitāte, to lietojot papildus nātrija-glikozes kotransportvielas 2 inhibitora (SGLT2i) terapijai (96% ar metformīnu un 4% bez metformīna) vērtēta 24 nedēļas ilgā, ar placebo kontrolētā pētījumā. Salīdzinot ar placebo un SGLT2i lietošanu, ārstēšana ar Trulicity 0,75 mg un Trulicity 1,5 mg kombinācijā ar SGLT2i terapiju izraisījusi statistiski nozīmīgu HbA1c līmeņa pazemināšanos pēc 24 nedēļām. Lietojot gan Trulicity 0,75 mg, gan 1,5 mg, ievērojami lielāka daļa pacientu sasniedza mērķa HbA1c līmeni: < 7,0% un ≤ 6,5% pēc 24 nedēļām.

7. tabula. 24 nedēļas ilga, ar placebo kontrolēta pētījuma rezultāti par dulaglutīda lietošanu papildus SGLT2i terapijai

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|   **Sākotnējais** **HbA1c līmenis**  | **HbA1c līmeņa** **vidējās izmaiņas**  | **Pacienti, kuriem sasniegts vēlamais** **HbA1c līmenis**  | **Glikozes koncentrāc****ijas** **izmaiņas asinīs tukšā dūšā**  | **Ķermeņa masas izmaiņas**  |
|   **(%)**  | **(%)**  | **< 7,0 %**^ **≤ 6,5 %** **(****)****%****(****)****%** | **(mmol/l)**  | **(kg)**  |
| **24 nedēļas**  |  |  |  |
| Dulaglutīds 0,75 mg vienu reizi nedēļā (n=141)  | 8,05  | -1,19‡‡  | 58,8‡‡  | 38,9\*\*  | -1,44  | -2,6  |
| Dulaglutīds 1,5 mg vienu reizi nedēļā (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 saistībā ar dulaglutīda pārākumu salīdzinājumā ar placebo, kontrolējot kopējo 1. tipa kļūdu.

\*\* p < 0,001, dulaglutīda grupu salīdzinot ar placebo.

^ Uzskatīja, ka pacientiem, kuri randomizēto terapiju pārtrauca līdz 24.nedēļai, mērķis nebija sasniegts.

Dokumentētas simptomātiskas hipoglikēmijas biežums 0,75 mg dulaglutīda, 1,5 mg dulaglutīda un placebo lietošanas laikā bija attiecīgi 0,15, 0,16 un 0,12 gadījumi uz pacientu gadā. Ir informācija par vienu smagas hipoglikēmijas gadījumu, lietojot 0,75 mg dulaglutīda kombinācijā ar SGLT2i terapiju, bet nevienu 1,5 mg dulaglutīda vai placebo lietošanas laikā.

*Kombinēta terapija ar metformīnu un pioglitazonu*

Ar placebo un ar aktīvo kontroli (eksenatīds divas reizes dienā) kontrolētā pētījumā, abas zāles lietojot kombinācijā ar metformīnu un pioglitazonu, Trulicity 1,5 mg un 0,75 mg grupā HbA1c līmeņa pazeminājums bija pārāks nekā placebo un eksenatīda grupā, turklāt vēlamais HbA1c līmenis, proti, < 7,0 % vai ≤ 6,5 %, tika panākts nozīmīgi lielākam pacientu daudzumam procentos.

8. tabula. 52 nedēļas ilga, aktīva kontrolēta pētījuma rezultāti, kurā divas dulaglutīda devas tika salīdzinātas ar eksenatīdu

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Sākotnējais HbA1c līmenis**  | **Vidējās HbA1c līmeņa izmaiņas**  | **Pacienti, kuriem sasniegts vēlamais** **HbA1c līmenis**  | **Glikozes koncentrācijas** **izmaiņas asinīs tukšā dūšā**  | **Ķermeņa masas izmaiņas**  |
|  | **(%)**  | **(%)**  | **< 7,0 % ≤ 6,5 %** **(****)****%****(****)****%**  | **(mmol/l)**  | **(kg)**  |
| **Pēc 26 nedēļām**  |  |  |  |  |
| 1,5 mg dulaglutīda vienu reizi nedēļā (n = 279)  | 8,10  | -1,51‡‡,††  | 78,2\*\*,##  | 62,7\*\*,##  | -2,36\*\*,##  | -1,30\*\*  |
| 0,75 mg dulaglutīda vienu reizi nedēļā (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  |
| Eksenatīds,+ pa 10 μg divas reizes dienā (n = 276)  | 8,07  | -0,99  | 52,3  | 38,0  | -1,35  | -1,07  |
| **Pēc 52 nedēļām**  |  |  |  |  |  |
| 1,5 mg dulaglutīda vienu reizi nedēļā (n = 279)  | 8,10  | -1,36††  | 70,8##  | 57,2##  | -2,04##  | -1,10  |
| 0,75 mg dulaglutīda vienu reizi nedēļā (n = 280)  | 8,05  | -1,07††  | 59,1#  | 48,3##  | -1,58#  | 0,44#  |
| Eksenatīds,+ par 10 μg divas reizes dienā (n = 276)  | 8,07  | -0,80  | 49,2  | 34,6  | -1,03  | -0,80  |

1. Pēc grupu skaita koriģēta vienpusējā p vērtība < 0,025 dulaglutīda pārākumam par eksenatīdu, aprēķināta tikai HbA1c līmeņu salīdzinājumam.
2. Pēc grupu skaitam koriģēta vienpusējā p vērtība < 0,001 dulaglutīda pārākumam par placebo, aprēķināta tikai HbA1c līmeņu salīdzinājumam.

\* p < 0,05; \*\* p < 0,001 dulaglutīda grupas salīdzinājumam ar placebo. # ##

p < 0,05; p < 0,001 dulaglutīda grupas salīdzinājumam ar eksenatīda grupu. +

Eksenatīda deva pirmajās 4 nedēļās bija pa 5 μg divas reizes dienā, bet atlikušajā pētījuma daļā – pa 10 μg divas reizes dienā.

Dokumentētas simptomātiskas hipoglikēmijas rašanās biežums dulaglutīda 1,5 mg un 0,75 mg lietotājiem un eksenatīda lietotājiem divreiz dienā bija attiecīgi 0,19, 0,14 un 0,75 epizodes uz pacientu gadā. Dulaglutīda lietotājiem smagas hipoglikēmijas gadījumi netika novēroti, bet, lietojot eksenatīdu divas reizes dienā, novēroti divi smagas hipoglikēmijas gadījumi.

*Kombinēta terapija ar titrētām bazālā insulīna devām, tās lietojot kopā ar metformīnu vai bez tā* 28 nedēļas ilgā ar placebo kontrolētā pētījumā tika salīdzināta 1,5 mg Trulicity vai placebo lietošana papildus titrētām bazālā glargīna insulīna devām (88 % gadījumu kopā ar metformīnu un 12 % gadījumu bez metformīna), lai novērtētu ietekmi uz glikēmijas kontroli un drošumu. Lai optimizētu glargīna insulīna devu, abās grupās tā tika titrēta, lai sasniegtu vēlamo glikozes līmeni serumā tukšā dūšā, proti, < 5,6 mmol/l. Glargīna insulīna vidējā dienas sākumdeva pacientiem, kuri saņēma placebo, bija 37 vienības, un pacientiem, kuri saņēma 1,5 mg Trulicity devas, vidējā dienas sākumdeva bija

41 vienība. Pacientiem, kuriem HbA1c līmenis bija < 8,0 %, glargīna insulīna sākumdeva tika samazināta par 20 %. 28 nedēļas ilgā ārstēšanas perioda beigās placebo un 1,5 mg Trulicity devas saņēmušajiem pacientiem dienas deva bija attiecīgi 65 un 51 vienība. Pēc 28 nedēļām ārstēšana ar vienu reizi nedēļā lietotām 1,5 mg Trulicity devām salīdzinājumā ar placebo lietošanu bija izraisījusi statistiski nozīmīgu HbA1c līmeņa pazemināšanos un nozīmīgi palielinājusi to pacientu daļu, kuri bija sasnieguši vēlamo HbA1c līmeni – no < 7,0 līdz ≤ 6,5 % (skatīt 9. tabulu).

9. tabula. 28 nedēļas ilgā pētījumā iegūtie rezultāti, salīdzinot dulaglutīda un placebo lietošanu papildus titrētām glargīna insulīna devām

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|   **Sākotnējais** **HbA1c līmenis**  | **HbA1c līmeņa** **vidējās izmaiņas**  | **Pacienti, kuriem sasniegts vēlamais** **HbA1c līmenis**  | **Glikozes koncentrāc****ijas** **izmaiņas asinīs tukšā dūšā**  | **Ķermeņa masas izmaiņas**  |
|   **(%)**  | **(%)**  |  **< 7,0 % ≤ 6,5 %** **(****)****%****(****)****%** | **(mmol/l)**  | **(kg)**  |
| **28 nedēļas**  |  |  |  |
| Dulaglutīds 1,5 mg vienu reizi nedēļā un glargīna insulīns (n = 150)  | 8,41  | –1,44‡‡  | 66,7‡‡  | 50,0‡‡  | –2,48‡‡  | –1,91‡‡  |
| Placebo vienu reizi nedēļā un glargīna insulīns (n = 150)  | 8,32  | –0,67  | 33,3  | 16,7  | –1,55  | 0,50  |

‡‡ p < 0,001 saistībā ar dulaglutīda pārākumu salīdzinājumā ar placebo, kontrolējot kopējo 1. tipa kļūdu.

\*\* p < 0,001, dulaglutīda grupu salīdzinot ar placebo.

Dokumentētas simptomātiskas hipoglikēmijas sastopamība pēc 1,5 mg dulaglutīda devu un glargīna insulīna lietošanas bija 3,38 gadījumi uz pacientu gadā pret 4,38 gadījumiem uz pacientu gadā pēc placebo un glargīna insulīna lietošanas. Ziņots par vienu pacientu ar smagu hipoglikēmiju pēc 1,5 mg dulaglutīda devas un glargīna insulīna kombinētas lietošanas, bet pēc placebo lietošanas nebija neviena tāda ziņojuma.

*Kombinētā terapija ar prandiālo insulīnu kopā ar metformīnu vai bez tā*

Šajā pētījumā pacienti, kuri pirms iestāšanās pētījumā lietoja 1 vai 2 insulīna injekcijas dienā, pārtrauca lietot pirms pētījuma izmantoto insulīnterapijas shēmu un tika nejaušināti iedalīti grupās dulaglutīda lietošanai vienu reizi nedēļā vai glargīna insulīna lietošanai vienu reizi dienā, abas zāles lietojot kombinācijā ar trīs reizes dienā lietojamo prandiālo lispro insulīnu kopā ar metformīnu vai bez tā. Pēc 26 nedēļām Trulicity 1,5 mg un 0,75 mg grupā HbA1c līmeņa pazeminājums bija pārāks nekā glargīna insulīna grupā, un šāda ietekme saglabājās arī pēc 52 nedēļām. Vēlamo HbA1c līmeni, proti, < 7,0 % vai ≤ 6,5 % pēc 26 nedēļām un < 7,0 % pēc 52 nedēļām, sasniedza lielāks pacientu daudzums procentos nekā glargīna insulīna grupā.

10. tabula. 52 nedēļas ilga, aktīva kontrolēta pētījuma rezultāti, kurā divas dulaglutīda devas tika salīdzinātas ar glargīna insulīnu

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Sākotnējais HbA1c līmenis**  | **Vidējās HbA1c līmeņa izmaiņas**  | **Pacienti, kuriem sasniegts vēlamais** **HbA1c līmenis**  | **Glikozes koncentrācijas** **izmaiņas asinīs tukšā dūšā**  | **Ķermeņa masas izmaiņas**  |
|  | **(%)**  | **(%)**  | **< 7,0 % ≤ 6,5**  **(%) % (%)**  | **(mmol/l)**  | **(kg)**  |
| **Pēc 26 nedēļām**  |  |  |  |  |  |
| 1,5 mg dulaglutīda vienu reizi nedēļā (n = 295)  | 8,46  | -1,64††  | 67,6#  | 48,0#  | -0,27##  | -0,87##  |
| 0,75 mg dulaglutīda vienu reizi nedēļā (n = 293)  | 8,40  | -1,59††  | 69,0#  | 43,0  | 0,22##  | 0,18##  |
| Glargīna insulīns+ vienu reizi dienā (n = 296)  | 8,53  | -1,41  | 56,8  | 37,5  | -1,58  | 2,33  |
| **Pēc 52 nedēļām**  |  |  |  |  |  |
| 1,5 mg dulaglutīda vienu reizi nedēļā (n = 295)  | 8,46  | -1,48††  | 58,5#  | 36,7  | 0,08##  | -0,35##  |
| 0,75 mg dulaglutīda vienu reizi nedēļā (n = 293)  | 8,40  | -1,42††  | 56,3  | 34,7  | 0,41##  | 0,86##  |
| Glargīna insulīns+ vienu reizi dienā (n = 296)  | 8,53  | -1,23  | 49,3  | 30,4  | -1,01  | 2,89  |

†† Pēc grupu skaita koriģēta vienpusējā p vērtība < 0,025 dulaglutīda pārākumam par glargīna insulīnu, aprēķināta tikai HbA1c līmeņu salīdzinājuma. # ##

p < 0,05, p < 0,001 dulaglutīda grupas salīdzinājumam ar glargīna insulīna grupu. +

Glargīna insulīna deva tika pielāgota atbilstoši algoritmam, kurā vēlamā glikozes koncentrācija asinīs tukšā dūšā bija < 5,6 mmol/l.

Dokumentētas simptomātiskas hipoglikēmijas rašanās biežums dulaglutīda 1,5 mg un 0,75 mg lietotājiem un glargīna insulīna lietotājiem bija attiecīgi 31,06, 35,66 un 40,95 epizodes uz pacientu gadā. Dulaglutīda 1,5 mg grupā par smagu hipoglikēmiju ziņoja desmit pacienti, dulaglutīda 0,75 mg grupā — septiņi pacienti, bet glargīna insulīna grupā — piecpadsmit pacienti.

*Glikozes koncentrācija asinīs tukšā dūšā*

Dulaglutīda lietošana panāca nozīmīgu glikozes koncentrācijas samazināšanos asinīs tukšā dūšā, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem.Lielākā daļa ietekmes uz glikozes koncentrāciju asinīs tukšā dūšā tika panākta pēc 2 nedēļām. Šis glikozes koncentrācijas uzlabojums tukšā dūšā ilgākajā pētījumā saglabājās arī pēc 104 nedēļām.

*Glikozes koncentrācija asinīs pēc maltītes*

Dulaglutīda lietošana panāca nozīmīgu pēcmaltītes glikozes līmeņa vidējo pazeminājumu, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem (izmaiņas no pētījumu sākuma līdz primārajam laika atskaites punktam:

no -1,95 mmol/l līdz -4,23 mmol/l).

*Bēta šūnu funkcijas*

Dulaglutīda klīniskie pētījumi liecināja par bēta šūnu funkciju uzlabošanos, ko noteica homeostāzes modeļa analīzē (HOMA2-%B). Visilgākajā pētījumā ietekme uz bēta šūnu funkcionēšanu bija saglabājusies arī pēc 104 nedēļām.

*Ķermeņa masa*

Trulicity 1,5 mg bija saistīts ar noturīgu ķermeņa masas samazināšanos visā pētījumu laikā (laikā no pētījumu sākuma līdz galīgajai atskaitei: no -0,35 kg līdz -2,90 kg). Trulicity 0,75 mg lietotājiem ķermeņa masas izmaiņas bija no 0,86 kg līdz -2,63 kg.Ķermeņa masas samazināšanās dulaglutīda lietotājiem tika novērota neatkarīgi no sliktas dūšas, lai gan pacientiem ar sliktu dūšu samazinājums bija skaitliski lielāks.

*Pacientu ziņotie galarezultāti*

Dulaglutīds nozīmīgi uzlaboja kopējo apmierinātību ar terapiju, salīdzinot ar divas reizes dienā lietotu eksenatīdu. Turklāt subjektīvi novērotās hiperglikēmijas vai hipoglikēmijas biežums bija nozīmīgi mazāks nekā divas reizes dienā lietota eksenatīda grupā.

*Asinsspiediens*

Dulaglutīda ietekme uz asinsspiedienu, kas tika vērtēta ar asinsspiediena ambulatoriskā monitoringa palīdzību, tika noteikta pētījumā, kurā piedalījās 755 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu. Pēc 16 nedēļām dulaglutīda lietošana panāca sistoliskā asinsspiediena (SAS) pazemināšanos (starpība, salīdzinot ar placebo, bija -2,8 mm Hg). Diastoliskais asinsspiediens (DAS) nemainījās. Līdzīgi rezultāti attiecībā uz SAS un DAS tika pierādīti pētījuma pēdējā laika atskaitē pēc 26 nedēļām.

## Ietekme uz sirds un asinsvadu sistēmu

*2. un 3. fāzes pētījumu metaanalīze*

Metaanalīzē par 2. un 3. fāzes reģistrācijas pētījumiem vismaz viens kardiovaskulārs (KV) notikums (nāve KV iemesla dēļ, neletāls MI, neletāls insults vai hospitalizācija nestabilas stenokardijas dēļ) radās 51 pacientam (dulaglutīda grupā: 26 [N = 3885]; visu salīdzinājuma zāļu grupā: 25 [N = 2125]). Rezultāti liecināja, ka dulaglutīda lietotājiem nebija lielāks KV risks nekā kontroles terapijas lietotājiem (RA: 0,57; TI: [0,30; 1,10**]**).

*Kardiovaskulāro iznākumu pētījums*

Trulicity ilgtermiņa kardiovaskulāro iznākumu pētījums bija ar placebo kontrolēts, dubultmaskēts klīniskais pētījums. 2. tipa cukura diabēta slimnieki nejaušināti tika iedalīti grupās vai nu Trulicity 1,5 mg (4949), vai placebo (4952) lietošanai; abās grupās pētāmā terapija tika pievienota 2. tipa cukura diabēta standartterapijai (šajā pētījumā netika lietota 0,75 mg deva). Novērošanas laika mediāna pētījumā bija 5,4 gadi.

Pētījuma dalībnieku vidējais vecums bija 66,2 gadi, vidējais ĶMI bija 32,3 kg/m2, un 46,3 % pacientu bija sievietes. Pētījumā stabila KV slimība bija 3114 (31,5 %) pacientiem. HbA1c mediāna pētījuma sākumā bija 7,2 %. Trulicity terapijas grupā bija pacienti vecumā no 65 gadiem (n = 2619) un vecumā no 75 gadiem (n = 484), kā arī pacienti ar viegliem (n = 2435), vidēji smagiem (n = 1031) un smagiem (n = 50) nieru darbības traucējumiem.

Primārais mērķa kritērijs bija laiks no nejaušinātās grupu iedalīšanas brīža līdz pirmajam jebkāda veida būtiskajam nevēlamajam kardiovaskulārajam notikumam (MACE – *major adverse cardiovascular event*): KV cēloņu izraisītai nāvei, neletālam miokarda infarktam vai neletālam insultam. MACE profilaksē Trulicity bija pārāks par placebo (1. attēls). MACE sastopamības samazināšanos ietekmēja katrs MACE komponents, kā redzams 2. attēlā.



1. attēls. *Kaplan-Meier* līkne, kas attēlo laiku līdz tam no saliktā galarezultāta notikumiem – KV cēloņu izraisītai nāvei, neletālam miokarda infarktam vai neletālam insultam – kurš dulaglutīda ilgtermiņa kardiovaskulāro iznākumu pētījumā radās pirmais.



1. attēls. Vērtībamplitūdu diagramma par visiem atsevišķo kardiovaskulāro notikumu veidiem, visu cēloņu izraisītu nāvi un ietekmes konsekvenci visās apakšgrupās attiecībā uz primāro mērķa kritēriju.

Lietojot Trulicity papildus standartaprūpei, salīdzinājumā ar placebo tika novērota nozīmīga un stabila HbA1c līmeņa pazemināšanās laikā no pētījuma sākuma līdz 60. mēnesim (attiecīgi -0,29 % salīdzinot ar 0,22 %; aplēstā atšķirība starp terapijas grupām -0,51 % [-0,57; -0,45]; p < 0,001). Salīdzinājumā ar placebo grupu Trulicity grupā bija nozīmīgi mazāk pacientu, kuri saņēma papildu terapiju glikēmijas kontrolei (Trulicity grupā 2086 [42,2 %]; placebo grupā 2825 [57,0 %]; p < 0,001).

*Dulaglutīda 4,5 mg, 3 mg un 1,5 mg terapija kombinācijā ar metformīnu*

3 mg un 4,5 mg dulaglutīda lietošanas vienu reizi nedēļā drošumu un efektivitāti salīdzinājumā ar 1,5 mg dulaglutīda lietošanu vienu reizi nedēļā kopā ar metformīnu pētīja 52 nedēļas ilgā pētījumā. Pēc 36 nedēļām Trulicity 3 mg un 4,5 mg deva bija pārāka par Trulicity 1,5 mg, vērtējot pēc HbA1c vērtības un ķermeņa masas samazinājuma. Lietojot Trulicity 3 mg vai Trulicity 4,5 mg, lielākam procentuālam pacientu skaitam 36. nedēļā bija sasniegta HbA1c mērķa vērtība < 7,0 % vai ≤ 6,5 %. Tādu pacientu īpatsvars, kuriem tika panākta ķermeņa masas samazinašanās par ≥ 5 % salīdzinājumā ar sākumstāvokli, Trulicity 1,5 mg, 3 mg and 4,5 mg grupā bija attiecīgi 31 %, 40 % un 49 %. Šī iedarbība saglabājās līdz pat 52. nedēļai.

11. tabula. Rezultāti pētījumā ar aktīvo kontroli, kurā salīdzināja trīs dulaglutīda devas

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Sākotnē jā** **HbA1c** **vērtība**   | **HbA1c** **vērtības vidējās izmaiņas**  | **Pacienti, kuriem sasniegta** **HbA1c mērķa vērtība**  | **Glikozes koncentrācija s tukšā dūšā izmaiņas**  | **Ķermeņa masas izmaiņas**  |
|  | **(%)**  | **(%)**  | **< 7,0 % (%)**  | **≤ 6,5** **% (%)**  | **(mmol/l)**  | **(kg)**  |
| **36 nedēļas**  |  |  |  |  |  |
| Dulaglutīds 1,5 mg vienu reizi nedēļā (n = 612)  | 8,64  | -1,53  | 57,0  | 38,1  | -2,45  | -3,1 |
| Dulaglutīds 3 mg vienu reizi nedēļā (n = 616)  | 8,63  | -1,71#  | 64,7#  | 48,4‡‡  | -2,66  | -4,0#  |
| Dulaglutīds 4,5 mg vienu reizi nedēļā (n = 614)  | 8,64  | -1,87##  | 71,5#  | 51,7‡‡  | -2,90##  | -4,7##  |
| **52 nedēļas**  |  |  |  |  |  |
| Dulaglutīds 1,5 mg vienu reizi nedēļā (n = 612)  | 8,64  | -1,52  | 58,6  | 40,4  | -2,39  | -3,5  |
| Dulaglutīds 3 mg vienu reizi nedēļā (n = 616)  | 8,63  | -1,71‡  | 65,4‡  | 49,2‡  | -2,70‡  | -4,3‡  |
| Dulaglutīds 4,5 mg vienu reizi nedēļā (n = 614) | 8,64  | -1,83‡‡  | 71,7‡‡  | 51,3‡‡  | -2,92‡‡  | -5,0‡‡  |

 # ##

 p < 0,05, p < 0,001, vērtējot pārākumu salīdzinājumā ar 1,5 mg dulaglutīda, koriģētās p vērtības ar

kontrolētu I tipa kļūdu ‡ ‡‡

 p < 0,05, p < 0,001 salīdzinājumā ar 1,5 mg dulaglutīda

Rezultāti ir vērsti uz efektu zāļu lietošanas laikā (analīze ir balstīta uz atkārtotu mērījumu jauktajiem modeļiem vai longitudinālo loģistisko regresiju).



3. attēls. HbA1c (%) un ķermeņa masas (kg) vidējās izmaiņas laikā līdz 52. nedēļai salīdzinājumā ar sākumstāvokli

Dokumentētas simptomātiskas hipoglikēmijas biežums, lietojot 1,5 mg, 3 mg un 4,5 mg dulaglutīda, bija attiecīgi 0,07, 0,05 un 0,07 epizodes uz pacientu gada laikā. Smaga hipoglikēmija radās vienam pacientam no tiem, kuri lietoja 1,5 mg dulaglutīda, nevienam pacientam no tiem, kuri lietoja 3 mg dulaglutīda, un vienam pacientam no tiem, kuri lietoja 4,5 mg dulaglutīda.

## Īpašas pacientu grupas

*Lietošana pacientiem, kuriem ir nieru darbības traucējumi*

52 nedēļas ilga pētījuma laikā Trulicity 1,5 mg un 0,75 mg devu lietošana tika salīdzināta ar titrētu glargīna insulīna devu lietošanu papildus ēdienreižu laikā lietojamam lispro insulīnam, lai vērtētu šo zāļu ietekmi uz glikēmijas kontroli un drošumu pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku nieru slimību (aGFĀ < 60 līdz ≥ 15 ml/min/1,73 m2 saskaņā arCKD-EPI formulu). Randomizācijas laikā pacienti pārtrauca izmantot pirms pētījuma lietoto insulīna shēmu. Pētījuma sākumā kopējais vidējais aGFĀ bija 38 ml/min/1,73 m2, bet 30 % pacientu aGFĀ bija < 30 ml/min/1,73 m2.

Līdz 26. nedēļai, vērtējot pēc spējas pazemināt HbA1c līmeni, gan 1,5 mg, gan 0,75 mg Trulicity devu lietošana bija vismaz līdzvērtīga glargīna insulīna lietošanai, un šāda efektivitāte bija saglabājusies arī līdz 52. nedēļai. To pacientu procentuālā daļa, kuri pēc vienas vai otras dulaglutīda devas vai glargīna insulīna lietošanas 26. un 52. nedēļā bija sasnieguši vēlamo HbA1c līmeni, bija līdzīga.

12. tabula. 52 nedēļas ilga, ar aktīvo vielu kontrolēta pētījuma rezultāti par divu dulaglutīda devu lietošanu salīdzinājumā ar glargīna insulīna lietošanu (pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku nieru slimību)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Sākotnējais HbA1c līmenis**  | **HbA1c līmeņa** **vidējās pārmaiņas**  | **Pacienti, kuriem** **sasniegts vēlamais HbA1c līmenis**  | **Tukšas dūšas** **glikēmijas** **pārmaiņas**  | **Ķermeņa masas** **pārmaiņas**  |
|  | **(%)**  | **(%)**  | **< 8,0 % (%)**  | **(mmol/l)**  | **(kg)**  |
| **26. nedēļa**  |  |  |  |  |  |
| Dulaglutīds 1,5 mg vienreiz nedēļā (n = 192)  | 8,60  | –1,19†  | 78,3  | 1,28##  | –2,81##  |
| Dulaglutīds 0,75 mg vienreiz nedēļā (n = 190)  | 8,58  | –1,12†  | 72,6  | 0,98##  | –2,02##  |
| Glargīna insulīns+ vienreiz dienā (n = 194)  | 8,56  | –1,13  | 75,3  | –1,06  | 1,11  |
| **52. nedēļa**  |  |  |  |  |  |
| Dulaglutīds 1,5 mg vienreiz nedēļā (n = 192)  | 8,60  | –1,10†  | 69,1  | 1,57##  | –2,66##  |
| Dulaglutīds 0,75 mg vienreiz nedēļā (n = 190)  | 8,58  | –1,10†  | 69,5  | 1,15##  | –1,71##  |
| Glargīna insulīns+ vienreiz dienā (n = 194)  | 8,56  | –1,00  | 70,3  | –0,35  | 1,57  |

† vienpusējā p vērtība saistībā ar dulaglutīda vismaz līdzvērtību glargīna insulīnam ir < 0,025. ## p < 0,001, dulaglutīda terapijas grupu salīdzinot ar glargīna insulīna grupu. + Glargīna insulīna devas tika pielāgotas, izmantojot algoritmu, saskaņā ar kuru vēlamais glikozes līmenis plazmā tukšā dūšā ir **≤** 8,3 mmol/l.

Dokumentētas simptomātiskas hipoglikēmijas rādītāji 1,5 mg vai 0,75 mg dulaglutīda devu vai glargīna insulīna lietošanas laikā bija attiecīgi 4,44, 4,34 un 9,62 gadījumi pacientgadā. 1,5 mg dulaglutīda devu lietošanas laikā par smagas hipoglikēmijas gadījumiem neziņoja neviens pacients, bet 0,75 mg dulaglutīda devu vai glargīna insulīna lietošanas laikā ziņoja attiecīgi seši un 17 pacientu. Dulaglutīda drošuma īpašības pacientiem ar nieru darbības traucējumiem bija līdzīgas tām, kādas novērotas citos dulaglutīda pētījumos.

*Pediatriskā populācija*

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par Trulicity 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

 **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

## Uzsūkšanās

Pēc subkutānas ievadīšanas pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu dulaglutīda maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 48 stundu laikā. Vidējā maksimālā koncentrācija (Cmax)un kopējā iedarbība (AUC) pēc vairākkārtējas 1,5 mg dulaglutīda devas ievadīšanas pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu bija attiecīgi aptuveni 114 ng/ml un 14 000 ng.h/ml. Dulaglutīdu (1,5 mg) lietojot vienu reizi nedēļā, līdzsvara koncentrācija plazmā tika sasniegta laikā no 2. līdz 4. nedēļai. Pēc vienreizēju dulaglutīda (1,5 mg) devu subkutānas ievadīšanas vēderā, augšstilbā un augšdelmā kopējā iedarbība bija līdzīga. Pēc vienreizēju 1,5 mg un 0,75 mg devu subkutānas ievadīšanas dulaglutīda vidējā absolūtā biopieejamība bija attiecīgi 47 % un 65 %. Lai gan specifiski pētījumi nav veikti, tika noteikts, ka 3 mg un 4,5 mg devu absolūtā biopieejamība bija līdzīga kā 1,5 mg. Devu diapazonā no 0,75 mg līdz 4,5 mg dulaglutīda koncentrācijas pieaugums ir aptuveni proporcionāls.

## Izkliede

Šķietamais vidējais centrālās izkliedes tilpums populācijā bija 3,09 l, un šķietamais perifēriskās izkliedes tilpums populācijā bija 5,98 l*.*

## Biotransformācija

Dulaglutīds, domājams, tiek noārdīts līdz to veidojošām aminoskābēm atbilstoši vispārējām proteīnu katabolisma reakcijām.

## Eliminācija

Šķietamais vidējais dulaglutīda klīrenss populācijā bija 0,142 l/h, un eliminācijas pusperiods bija aptuveni 5 dienas.

## Īpašas pacientu grupas

*Gados vecāki pacienti*

Vecumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz dulaglutīda farmakokinētiku un farmakodinamiku.

*Dzimums un rase*

Dzimumam un rasei nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz dulaglutīda farmakokinētiku.

*Ķermeņa masa vai ķermeņa masas indekss*

Farmakokinētikas analīzēs pierādīta statistiski nozīmīga apgriezti proporcionāla ķermeņa masas vai ķermeņa masas indeksa (ĶMI) saistība ar dulaglutīda kopējo iedarbību, lai gan ķermeņa masai vai ĶMI nebija klīniski būtiskas ietekmes uz glikēmijas kontroli.

*Nieru darbības traucējumi*

Dulaglutīda farmakokinētika tika vērtēta klīniskās farmakoloģijas pētījumā, un klīniski veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem

(CrCl < 30 ml/min), tai skaitā pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (kad nepieciešama dialīze), tā bija līdzīga, turklāt 52 nedēļas ilgā klīniskā pētījumā ar 2. tipa diabēta slimniekiem, kuriem bija vidēji smagi vai smagi nieru darbības traucējumi (aGFĀ < 6 līdz ≥ 15 ml/min/1,73 m2 saskaņā ar CKDEPI formulu), vienreiz nedēļā lietotu Trulicity 0,75 mg un 1,5 mg devu farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas jau notikušajos klīniskajos pētījumos novērotajām farmakokinētiskajām īpašībām. Šajā klīniskajā pētījumā netika iekļauti pacienti ar nieru slimību beigu stadijā.

*Aknu darbības traucējumi*

Dulaglutīda farmakokinētika tika vērtēta klīniskās farmakoloģijas pētījumā, kurā pētījuma dalībniekiem ar aknu darbības traucējumiem bija statistiski nozīmīgi mazāka dulaglutīda kopējā iedarbība: salīdzinot ar klīniski veseliem brīvprātīgajiem kontroles grupā, vidējā Cmax un AUC bija par attiecīgi 30 % līdz 33 % mazāka. Pastiprinoties aknu darbības traucējumiem, palielinājās dulaglutīda tmax. Taču netika atklāta dulaglutīda kopējās iedarbības izmaiņu tendence atkarībā no aknu darbības traucējumu pakāpes. Šādu ietekmi neuzskatīja par klīniski nozīmīgu.

*Pediatriskā populācija*

Pētījumi par dulaglutīda farmakokinētiku pediatriskajiem pacientiem nav veikti.

###  5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Sešus mēnešus ilgā kancerogenitātes pētījumā ar transgēnām pelēm netika novērota tumorogēna atbildreakcija. Divus gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā ar žurkām, zāļu kopējai iedarbībai ≥ 3 reizes pārsniedzot klīnisko kopējo iedarbību cilvēkiem pēc dulaglutīda lietošanas pa 4,5 mg reizi nedēļā, dulaglutīds izraisīja statistiski nozīmīgu devas-atkarīgu vairogdziedzera C šūnu audzēju (adenomu un karcinomu) sastopamības palielināšanos. Šo atklājumu klīniskā nozīme pašreiz nav zināma.

Fertilitātes pētījumos devu līmeņos, kas bija saistīti ar samazinātu barības patēriņu un samazinātu ķermeņa masas palielināšanos mātītēm, tika novērota dzelteno ķermeņu (*corpora lutea*) skaita samazināšanās un ilgāks seksuālās aktivitātes cikls, taču ietekme uz fertilitāti un apaugļošanos vai embrionālo attīstību netika novērota. Reproduktīvās toksikoloģijas pētījumos ar žurkām un trušiem, dulaglutīda kopējai iedarbībai 5 līdz 18 reizes pārsniedzot terapeitisku kopējo iedarbību, tika novērota ietekme uz skeletu un augļa augšanas samazināšanās, taču malformāciju veidošanos auglim nenovēroja. Zāļu lietošana žurkām grūsnības laikā un laktācijas periodā sievišķā dzimuma pēcnācējām izraisīja atmiņas deficītu, ja zāļu kopējā iedarbība bija 7 reizes lielāka par terapeitisku kopējo iedarbību. Dulaglutīda deva, kas 38 reizes pārsniedza cilvēkam paredzēto maksimālo devu, jaunajām žurku mātītēm un tēviņiem neradīja atmiņas deficītu.

#  6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

##  6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija citrāts

Citronskābe

Mannīts

Polisorbāts 80

Ūdens injekcijām

 **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

 **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

##  6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 ºC – 8 ºC).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

## Uzglabāšana lietošanas laikā

Ārpus ledusskapja, temperatūrā līdz 30 oC Trulicity var uzglabāt līdz 14 dienas ilgi.

###  6.5. Iepakojuma veids un saturs

Stikla šļirce (I klase) ir ievietota vienreiz lietojamā pildspalvveida injektorā.

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 0,5 ml šķīduma.

Iepakojumā ir 2 un 4 pildspalvveida pilnšļirces, bet daudzdevu iepakojumā ir 12 (3 iepakojumi pa 4) pildspalvveida pilnšļirces. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

 **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## Norādījumi par lietošanu

Pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Rūpīgi jāievēro lietošanas instrukcijā ietvertā pildspalvveida pilnšļirces lietošanas pamācība.

Trulicity nedrīkst lietot, ja tajā ir redzamas daļiņas vai šķīdums ir duļķains un/vai mainījis krāsu. Ja Trulicity ir bijis sasalis, to nedrīkst lietot.

 **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

#  8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2014. gada 21. novembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 23. augusts

#  10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu Aģentūras tīmekļa vietnē [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/)