



trulicity®
dulaglutide somministrazione
settimanale

Riassunto
delle caratteristiche
di prodotto

Lilly



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trulicity 0,75 mg soluzione iniettabile in penna preriempita.
Trulicity 1,5 mg soluzione iniettabile in penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Trulicity 0,75 mg soluzione iniettabile

Ogni penna preriempita contiene 0,75 mg di dulaglutide* in 0,5 mL di soluzione.

Trulicity 1,5 mg soluzione iniettabile

Ogni penna preriempita contiene 1,5 mg di dulaglutide* in 0,5 mL di soluzione.

*Prodotta in cellule CHO con la tecnica del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.
Soluzione limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Diabete mellito tipo 2

Trulicity è indicato per il trattamento di adulti affetti da diabete mellito tipo 2 non adeguatamente controllato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico

- come monoterapia quando l'uso di metformina è considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni
- in aggiunta ad altri medicinali per il trattamento del diabete.

Per i risultati degli studi clinici rispetto alle combinazioni, agli effetti sul controllo glicemico e agli eventi cardiovascolari e alle popolazioni studiate, vedere i paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Monoterapia

La dose raccomandata è di 0,75 mg una volta a settimana.

Terapia di associazione

La dose raccomandata è di 1,5 mg una volta a settimana.

Per popolazioni potenzialmente vulnerabili può essere presa in considerazione una dose iniziale di 0,75 mg una volta a settimana.

Quando Trulicity viene aggiunto ad una terapia preesistente con metformina e/o pioglitazone, la dose di metformina e/o pioglitazone può essere mantenuta senza variazioni. Quando Trulicity viene aggiunto ad una terapia preesistente con metformina e/o un inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2i), la dose in corso di metformina e/o SGLT2i può essere mantenuta senza variazioni. Quando Trulicity viene aggiunto alla terapia in corso con una sulfonilurea o con un'insulina, è opportuno valutare una riduzione della dose di sulfonilurea o di insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Non è necessario automonitorare la glicemia per l'impiego clinico di Trulicity. L'automonitoraggio della glicemia è necessario per correggere la dose di sulfonilurea o di insulina, in particolare quando si inizia il trattamento con Trulicity e l'insulina viene ridotta. Si raccomanda un approccio graduale per la riduzione della dose di insulina.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in relazione all'età (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in pazienti affetti da compromissione renale lieve, moderata o severa (eGFR da <90 a ≥ 15 mL/min/1,73m²).

L'esperienza in pazienti con malattia renale allo stadio terminale (<15 mL/min/1,73m²) è molto limitata, perciò l'uso di Trulicity non può essere raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di dulaglutide in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Trulicity deve essere iniettato per via sottocutanea nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio. Esso non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare. La dose può essere somministrata in qualsiasi momento della giornata, indipendentemente dai pasti. Se il paziente dimentica di assumere una dose, questa deve essere somministrata il prima possibile se mancano almeno 3 giorni (72 ore) alla dose successiva programmata. Se mancano meno di 3 giorni (72 ore) alla dose successiva programmata, la dose che il paziente ha dimenticato di assumere deve essere saltata e la dose successiva deve essere somministrata il giorno regolarmente programmato. In ogni caso, i pazienti possono poi riprendere la loro regolare programmazione una volta alla settimana.

Il giorno della somministrazione settimanale può essere cambiato, se necessario, a patto che l'ultima dose sia stata somministrata 3 o più giorni (72 ore) prima.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Dulaglutide non deve essere usato nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica.

Dulaglutide non è un sostituto dell'insulina.

È stata segnalata l'insorgenza di chetoacidosi diabetica in pazienti insulino-dipendenti a seguito di rapida interruzione o di riduzione della dose di insulina (vedere paragrafo 4.2).

Disidratazione

Nei pazienti trattati con dulaglutide è stata riportata disidratazione che a volte ha causato insufficienza renale acuta o peggioramento della compromissione renale, specialmente all'inizio del trattamento. Molti degli eventi avversi renali segnalati si sono verificati in pazienti che hanno avuto nausea, vomito, diarrea o disidratazione. I pazienti trattati con dulaglutide devono essere informati del potenziale rischio di disidratazione, in particolare in relazione agli effetti indesiderati gastrointestinali e devono prendere precauzioni per evitare perdita di liquidi. Dulaglutide non è stato studiato in pazienti affetti da patologia gastrointestinale severa, compresa gastroparesi severa, e il suo uso non è pertanto raccomandato in questi pazienti.

Pancreatite acuta

L'uso di agonisti recettoriali del GLP-1 è stato associato al rischio di sviluppare pancreatite acuta. Nel corso di studi clinici, la pancreatite acuta è stata riportata in associazione a dulaglutide (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere informati dei sintomi caratteristici della pancreatite acuta. In caso di sospetto di pancreatite, la somministrazione di dulaglutide deve essere interrotta. Se la pancreatite è confermata, il trattamento con dulaglutide non deve essere ripreso. In assenza di altri segni e sintomi di pancreatite acuta, incrementi dei soli enzimi pancreatici non sono predittivi di pancreatite acuta (vedere paragrafo 4.8).

Ipoglicemia

I pazienti trattati con dulaglutide in combinazione con una sulfonilurea o con un'insulina possono essere soggetti ad un rischio maggiore di ipoglicemia. Il rischio di ipoglicemia può essere ridotto diminuendo la dose di sulfonilurea o di insulina (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per una dose da 1,5 mg, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Dulaglutide ritarda lo svuotamento gastrico ed è potenzialmente in grado di influenzare il tasso di assorbimento di medicinali orali assunti in concomitanza. Negli studi clinico-farmacologici descritti di seguito, dulaglutide non influisce in maniera clinicamente rilevante sull'assorbimento dei medicinali orali testati. Tuttavia deve essere considerata la possibile alterazione dell'esposizione al medicinale nei pazienti trattati con medicinali orali che necessitano di un rapido assorbimento gastrointestinale o con formulazioni a rilascio prolungato.

Sitagliptin

L'esposizione a sitagliptin non è stata influenzata quando co-somministrato con una singola dose di dulaglutide. A seguito di co-somministrazione con 2 dosi consecutive di dulaglutide, l'AUC_(0-∞) e la C_{max} di sitagliptin sono diminuite di circa il 7,4% e il 23,1% rispettivamente. Il t_{max} di sitagliptin è aumentato di circa 0,5 ore dopo la co-somministrazione con dulaglutide rispetto al solo sitagliptin.

Sitagliptin può produrre fino all'80% di inibizione della DPP-4 per un periodo di 24 ore. La co-somministrazione di dulaglutide con sitagliptin ha aumentato l'esposizione e la C_{max} di dulaglutide di circa il 38% e il 27%, rispettivamente, e il t_{max} mediano è aumentato di circa 24 ore. Pertanto, dulaglutide ha un elevato grado di protezione contro l'inattivazione della DPP-4 (vedere paragrafo 5.1, Meccanismo d'azione). La maggiore esposizione può aumentare gli effetti di dulaglutide sui livelli di glucosio nel sangue.

Paracetamolo

A seguito di una prima dose di 1 e 3 mg di dulaglutide, la C_{max} del paracetamolo è diminuita del 36% e 50%, rispettivamente, e il t_{max} mediano è stato ritardato (3 e 4 ore, rispettivamente). Dopo la co-somministrazione con un massimo di 3 mg di dulaglutide allo stato stazionario, non vi erano differenze statisticamente significative sulla AUC₍₀₋₁₂₎, C_{max} o t_{max} del paracetamolo. Non è necessaria una correzione della dose di paracetamolo quando somministrato con dulaglutide.

Atorvastatina

La co-somministrazione di dulaglutide con atorvastatina ha diminuito la C_{max} e l'AUC_(0-∞) fino al 70% e 21%, rispettivamente, per atorvastatina e il suo principale metabolita o-idrossiatorvastatina. La t_{1/2} media di atorvastatina e o-idrossiatorvastatina erano aumentate del 17% e 41%, rispettivamente, dopo somministrazione di dulaglutide. Queste osservazioni non sono clinicamente rilevanti. Non è necessario nessun aggiustamento della dose di atorvastatina quando somministrata con dulaglutide.

Digossina

Dopo la co-somministrazione di digossina allo stato stazionario con 2 dosi consecutive di dulaglutide, l'esposizione complessiva (AUC_t) e il t_{max} della digossina sono rimasti invariati; la C_{max} è diminuita fino al 22%. Non è atteso che questo cambiamento possa comportare conseguenze cliniche. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di digossina quando somministrata con dulaglutide.

Anti-ipertensivi

La co-somministrazione di dosi multiple di dulaglutide con lisinopril allo stato stazionario non ha causato variazioni clinicamente rilevanti nella AUC o C_{max} di lisinopril. Sono stati osservati prolungamenti statisticamente significativi del t_{max} di lisinopril di circa 1 ora nei giorni 3 e 24 dello studio. Quando una singola dose di dulaglutide e

metoprololo è stata co-somministrata, l'AUC e la C_{max} del metoprololo sono aumentati del 19% e 32%, rispettivamente. Sebbene il t_{max} di metoprololo sia stato ritardato di 1 ora, questo cambiamento non era statisticamente significativo. Questi cambiamenti non erano clinicamente rilevanti; quindi, non è necessario nessun aggiustamento della dose di lisinopril o metoprololo quando somministrati con dulaglutide.

Warfarin

A seguito di co-somministrazione di dulaglutide, l'esposizione di S- e R-warfarin e la C_{max} di R-warfarin sono rimasti invariati, mentre la C_{max} di S-warfarin è diminuita del 22%. L'AUC_{INR} è aumentato del 2%, che è improbabile che sia clinicamente significativo, e non è stato osservato alcun effetto sulla risposta del massimo rapporto internazionale normalizzato (INR_{max}). Il tempo di risposta del rapporto internazionale normalizzato (tINR_{max}) era ritardato di 6 ore, in linea con il prolungamento del t_{max} di circa 4 e 6 ore per l'S- e l'R-warfarin, rispettivamente. Queste variazioni non sono clinicamente rilevanti. Non è necessario nessun aggiustamento della dose di warfarin quando somministrato insieme a dulaglutide.

Contraccettivi orali

La co-somministrazione di dulaglutide con un contraccettivo orale (norgestimato 0,18 mg/ etinilestradiolo 0,025 mg) non ha influenzato l'esposizione complessiva di norelgestromina ed etinilestradiolo. Sono state osservate riduzioni statisticamente significative nella C_{max} del 26% e del 13% e prolungamenti del t_{max} di 2 e 0,30 ore per norelgestromina ed etinilestradiolo, rispettivamente. Queste osservazioni non sono clinicamente rilevanti. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di contraccettivi orali quando somministrati insieme a dulaglutide.

Metformina

A seguito di co-somministrazione di una dose multipla di dulaglutide con metformina allo stato stazionario (formula a rilascio immediato [IR]), l'AUC_t di metformina è aumentata fino al 15% e la C_{max} è diminuita fino al 12%, rispettivamente, senza cambiamenti del t_{max}. Questi cambiamenti sono in linea con il ritardo dello svuotamento gastrico indotto da dulaglutide e all'interno della variabilità della farmacocinetica di metformina e quindi non sono clinicamente rilevanti. Non è raccomandato nessun aggiustamento della dose di metformina IR quando somministrato con dulaglutide.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di dulaglutide in donne in gravidanza non ci sono o sono in quantità limitata. Gli studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, l'uso di dulaglutide non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento al seno

Non è noto se dulaglutide venga escreto nel latte umano. Non può essere escluso un rischio per i neonati/lattanti. Dulaglutide non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

L'effetto di dulaglutide sulla fertilità nell'uomo non è noto. Nel ratto, non vi è stato alcun effetto diretto sull'accoppiamento o sulla fertilità in seguito al trattamento con dulaglutide (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Trulicity non ha alcuna influenza o ha una influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Quando Trulicity viene usato in combinazione con una sulfonilurea o un'insulina, i pazienti devono essere informati al fine di prendere precauzioni per evitare ipoglicemia durante la guida e l'utilizzo di macchinari (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi registrativi iniziali completati di fase II e di fase III, 4.006 pazienti sono stati esposti a dulaglutide da solo o in combinazione con altri medicinali ipoglicemizzanti. Le reazioni avverse riportate più frequentemente negli studi clinici sono state quelle gastrointestinali, tra cui nausea, vomito e diarrea. In generale, queste reazioni erano di grado lieve o moderato e di natura transitoria. I risultati dello studio a lungo termine sugli esiti cardiovascolari con 4.949 pazienti che sono stati randomizzati a dulaglutide e seguiti per una durata mediana di 5,4 anni sono stati coerenti con questi risultati.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state individuate sulla base della valutazione dell'intera durata degli studi clinici di fase II e di fase III, dello studio a lungo termine sugli esiti cardiovascolari e delle

segnalazioni post-marketing. Le reazioni avverse sono elencate nella Tabella 1 secondo la terminologia MedDRA sulla base della classificazione per sistemi ed organi e in ordine di frequenza decrescente (molto comune: $\geq 1/10$; comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$, non comune: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$, raro: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$, molto

raro: $< 1/10.000$ e non nota: non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di frequenza. Le frequenze degli eventi sono state calcolate sulla base delle loro incidenze negli studi registrativi di fase II e di fase III.

Tabella 1: Frequenza delle reazioni avverse di dulaglutide

Classificazione per Sistemi e Organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	Reazione anafilattica [#]	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia* (quando usato in combinazione con insulina, glimepiride, metformina [†] o metformina più glimepiride)	Ipoglicemia* (quando usato in monoterapia o in combinazione con metformina e pioglitazone)	Disidratazione		
Patologie gastrointestinali	Nausea, diarrea, vomito [†] , dolore addominale [†]	Diminuzione dell'appetito, dispepsia, stipsi, flatulenza, distensione addominale, malattia da reflusso gastroesofageo, eruttazione		Pancreatite acuta	Ostruzione intestinale non meccanica
Patologie epatobiliari			Colelitiasi, colecistite		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Angioedema [#]	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento	Reazioni al sito di iniezione		
Esami diagnostici		Tachicardia sinusale, blocco atrioventricolare di primo grado (AVB)			

[#] Dalle segnalazioni post-marketing

* Ipoglicemia sintomatica documentata con glicemia $\leq 3,9$ mmol/L

[†] Soltanto per la dose di dulaglutide 1,5 mg. Per dulaglutide 0,75 mg, la reazione avversa ha presentato una frequenza pari al gruppo successivo a frequenza più bassa

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipoglicemia

Quando dulaglutide alle dosi di 0,75 mg e 1,5 mg è stata utilizzata in monoterapia o in combinazione con la sola metformina o con metformina e pioglitazone, le incidenze di ipoglicemia sintomatica documentata sono state dal 5,9% al 10,9%, i tassi sono stati di 0,14-0,62 eventi/paziente/anno, e non è stato segnalato nessun episodio di ipoglicemia severa.

Le incidenze di ipoglicemia sintomatica documentata alle dosi di 0,75 mg e 1,5 mg di dulaglutide somministrata in combinazione con una sulfonilurea e metformina sono state pari, rispettivamente, a 39,0% e 40,3% e i tassi sono risultati di 1,67 e 1,67 eventi/paziente/anno. Le incidenze di eventi di ipoglicemia severa sono state di 0% e 0,7%, e i tassi sono stati di 0,00 e 0,01 eventi/paziente/anno, rispettivamente, per ciascun dosaggio. L'incidenza di ipoglicemia sintomatica documentata alla dose di 1,5 mg di dulaglutide somministrata solo con sulfonilurea è stata pari a 11,3% e il tasso è stato di 0,90 eventi/paziente/anno e non si sono verificati episodi di ipoglicemia severa. L'incidenza di ipoglicemia sintomatica documentata alla dose di 1,5 mg di dulaglutide somministrata in associazione ad insulina glargine è stata pari a 35,3% e il tasso è stato di 3,38 eventi/paziente/anno. L'incidenza di eventi di ipoglicemia severa è stata pari a 0,7% e il tasso è stato di 0,01 eventi/paziente/anno.

Quando dulaglutide alle dosi di 0,75 mg e 1,5 mg è stata somministrata in combinazione con insulina prandiale, le incidenze sono state, rispettivamente, di 85,3% e 80,0% e i tassi sono stati di 35,66 e 31,06 eventi/paziente/anno. Le incidenze di eventi di ipoglicemia severa sono stati di 2,4% e 3,4%, e i tassi sono stati di 0,05 e 0,06 eventi/paziente/anno.

Reazioni avverse gastrointestinali

La segnalazione cumulativa di eventi gastrointestinali a seguito di terapia fino a 104 settimane con dulaglutide alle dosi di 0,75 mg e 1,5 mg, rispettivamente, ha incluso nausea (12,9% e 21,2%), diarrea (10,7% e 13,7%) e vomito (6,9% e 11,5%). Questi eventi erano generalmente di intensità lieve o moderata, mostravano un picco durante le prime 2 settimane di trattamento, e diminuivano rapidamente nelle seguenti 4 settimane, dopo di che la loro frequenza rimaneva relativamente costante.

Negli studi di farmacologia clinica condotti in pazienti con diabete mellito di tipo 2 fino a 6 settimane, la maggior parte degli eventi gastrointestinali sono stati segnalati durante i primi 2-3 giorni dopo la dose iniziale e sono diminuiti con le dosi successive.

Pancreatite acuta

L'incidenza di pancreatite acuta in studi clinici di fase II e III è stata 0,07% per dulaglutide rispetto a 0,14% per il placebo e 0,19% per comparatori con o senza ulteriore terapia antidiabetica di base.

Enzimi pancreatici

Dulaglutide è associata con aumenti medi degli enzimi pancreatici (lipasi e / o amilasi pancreatica) dall'11% al 21% (vedere paragrafo 4.4) rispetto al valore basale. In assenza di altri segni e sintomi di pancreatite acuta, aumenti isolati degli enzimi pancreatici non sono predittivi di pancreatite acuta.

Aumento della frequenza cardiaca

Sono stati osservati piccoli incrementi medi della frequenza cardiaca di 2-4 battiti al minuto (bpm) e una incidenza dell'1,3% e 1,4% di tachicardia sinusale, con un concomitante aumento dal basale ≥ 15 bpm, con dulaglutide 0,75 mg e 1,5 mg, rispettivamente.

Blocco AV di primo grado/prolungamento dell'intervallo PR

Sono stati osservati piccoli aumenti medi rispetto al valore basale dell'intervallo PR da 2 a 3 msec ed una incidenza dell'1,5% e del 2,4% del blocco AV di primo grado con dulaglutide 0,75 mg e 1,5 mg, rispettivamente.

Immunogenicità

Negli studi clinici, il trattamento con dulaglutide era associato con una incidenza dell'1,6% di comparsa, in corso di trattamento, di anticorpi anti-farmaco, indicando che le modifiche strutturali nel GLP-1 e nelle parti modificate della IgG4 nella molecola di dulaglutide, insieme con l'elevata omologia con GLP-1 e IgG4 nativi, minimizza il rischio di risposta immunitaria contro dulaglutide. I pazienti con anticorpi anti-farmaco avevano generalmente titoli bassi, e anche se il numero di pazienti che sviluppano anticorpi anti-farmaco era basso, l'esame dei dati di fase III non ha rivelato un evidente impatto di anticorpi anti-farmaco sui cambiamenti dell'HbA1c. Nessuno dei pazienti con ipersensibilità sistemica ha sviluppato anticorpi anti-dulaglutide.

Ipersensibilità

Negli studi clinici di fase II e di fase III, sono stati riportati eventi di ipersensibilità sistemica (ad esempio, orticaria, edema) nello 0,5% dei pazienti trattati con dulaglutide. Dopo la commercializzazione di dulaglutide, sono stati riportati raramente casi di reazione anafilattica.

Reazioni al sito di iniezione

Sono stati riportati eventi avversi nel sito di iniezione nell'1,9% dei pazienti trattati con dulaglutide. Sono stati riportati eventi avversi nel sito di iniezione potenzialmente immuno-mediati (ad esempio, eruzione cutanea, eritema) nello 0,7% dei pazienti e sono risultati generalmente lievi.

Interruzione del trattamento a causa di un evento avverso

Negli studi della durata di 26 settimane, l'incidenza di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi è stata del 2,6% (0,75 mg)

e 6,1% (1,5 mg) per dulaglutide contro il 3,7% per il placebo. Per l'intera durata dello studio (fino a 104 settimane), l'incidenza di interruzione del trattamento con dulaglutide a causa di eventi avversi è stata del 5,1% (0,75 mg) e dell'8,4% (1,5 mg). Le reazioni avverse che più frequentemente hanno portato all'interruzione di dulaglutide 0,75 mg e 1,5 mg rispettivamente, sono state nausea (1,0%, 1,9%), diarrea (0,5%, 0,6%) e vomito (0,4%, 0,6%), e sono state generalmente riportate entro le prime 4-6 settimane.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Gli effetti del sovradosaggio con dulaglutide osservati negli studi clinici hanno incluso disturbi gastrointestinali e ipoglicemia. In caso di sovradosaggio, un appropriato trattamento di supporto deve essere iniziato a seconda dei segni e sintomi clinici presentati dal paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica:

Medicinali usati nel diabete, ipoglicemizzanti, escluse le insuline, Codice ATC: A10BJ05.

Meccanismo d'azione

Dulaglutide è un agonista recettoriale a lunga durata d'azione del GLP-1 (glucagon like peptide 1). La molecola consiste di 2 catene identiche legate da ponti disolfuro, ciascuna delle quali contiene una sequenza modificata di analogo del GLP-1 umano legata covalentemente da un piccolo peptide linker ad un frammento (Fc) modificato della catena pesante delle immunoglobuline umane G4 (IgG4). La porzione di analogo del GLP-1 di dulaglutide ha un'omologia di circa il 90 % con il GLP-1 umano nativo (7-37). Il GLP-1 nativo ha un'emivita di 1,5-2 minuti a causa della degradazione da parte della DPP 4 e della clearance renale. Al contrario del GLP-1 nativo, dulaglutide è resistente alla degradazione da parte della DPP 4, ed ha grandi dimensioni che ne rallentano l'assorbimento e ne riducono la clearance renale. Questi aspetti ingegneristici portano ad una formulazione solubile ed un'emivita prolungata di 4,7 giorni, che rendono la molecola adatta ad una somministrazione sottocutanea una volta a settimana. Inoltre, la molecola di dulaglutide è stata ingegnerizzata per prevenire la risposta immunitaria dipendente dal recettore Fcγ e per ridurre il potenziale immunogenico.

Dulaglutide esercita diverse azioni anti-iperglicemiche del GLP-1. In presenza di concentrazioni glicemiche elevate, dulaglutide aumenta l'AMP ciclico intracellulare (cAMP) nelle cellule beta pancreatiche determinando rilascio di insulina. Dulaglutide sopprime la secrezione di glucagone, che è noto essere inappropriatamente elevato nei pazienti con diabete di tipo 2. Concentrazioni più basse di glucagone determinano una riduzione dell'output epatico di glucosio. Dulaglutide rallenta, inoltre, lo svuotamento gastrico.

Effetti farmacodinamici

Dulaglutide migliora il controllo glicemico attraverso un effetto sostenuto di riduzione delle concentrazioni glicemiche a digiuno, pre-pasto e postprandiali in pazienti con diabete di tipo 2 a cominciare dalla prima somministrazione e con un effetto mantenuto durante tutto l'intervallo di somministrazione una volta a settimana.

Uno studio farmacodinamico con dulaglutide ha dimostrato, in pazienti con diabete di tipo 2, un ripristino della prima fase di secrezione insulinica ad un livello superiore a quello osservato in soggetti sani trattati con placebo, ed un miglioramento della seconda fase di secrezione insulinica in risposta ad un bolo endovenoso di glucosio. Nello stesso studio, una singola dose di 1,5 mg di dulaglutide ha mostrato di aumentare la secrezione insulinica massimale dalle cellule β, e di stimolare la funzione delle cellule β in soggetti con diabete mellito di tipo 2 rispetto al placebo.

In linea con il profilo farmacocinetico, dulaglutide ha un profilo farmacodinamico adatto ad una somministrazione una volta a settimana (vedi sezione 5.2).

Efficacia e sicurezza clinica

Controllo glicemico

La sicurezza e l'efficacia di dulaglutide sono state valutate in nove studi clinici di fase III, randomizzati, controllati, che hanno coinvolto 6.193 pazienti con diabete di tipo 2. Di questi, 1.206 avevano un'età ≥ 65 anni, e tra questi ultimi 119 avevano un'età ≥ 75 anni. Questi studi hanno incluso 3.808 pazienti trattati con dulaglutide, tra i quali 2.250 sono stati trattati con Trulicity 1,5 mg una volta a settimana e 1.558 sono stati trattati con Trulicity 0,75 mg una volta a settimana. In tutti gli studi, dulaglutide ha determinato un miglioramento clinicamente significativo del controllo glicemico, come misurato dall'emoglobina glicosilata A1c (HbA1c).

Monoterapia

Dulaglutide è stata studiata in uno studio in monoterapia della durata di 52 settimane, controllato con comparatore attivo, in questo caso metformina. Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg sono risultate superiori alla metformina (1500-2000 mg/die) nella riduzione dell'HbA1c ed una proporzione significativamente maggiore di pazienti ha raggiunto un target di HbA1c < 7,0 % e ≤ 6,5 % con Trulicity 1,5 mg e Trulicity 0,75 mg rispetto a metformina a 26 settimane.

Tabella 2: Risultati di uno studio in monoterapia della durata di 52 settimane, controllato con comparatore attivo, in cui le 2 dosi di dulaglutide sono state confrontate con metformina

	HbA1c al basale	Variatione media dell'HbA1c	Pazienti che raggiungono il target di HbA1c		Variatione del FBG	Variatione del peso corporeo
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/L)	(kg)
26 settimane						
Dulaglutide 1,5 mg una volta a settimana (n=269)	7,63	-0,78 ^{††}	61,5 [#]	46,0 ^{##}	-1,61	-2,29
Dulaglutide 0,75 mg una volta a settimana (n=270)	7,58	-0,71 ^{††}	62,6 [#]	40,0 [#]	-1,46	-1,36 [#]
Metformina 1500-2000 mg/die (n=268)	7,60	-0,56	53,6	29,8	-1,34	-2,22
52 settimane						
Dulaglutide 1,5 mg una volta a settimana (n=269)	7,63	-0,70 ^{††}	60,0 [#]	42,3 ^{##}	-1,56 [#]	-1,93
Dulaglutide 0,75 mg una volta a settimana (n=270)	7,58	-0,55 [†]	53,2	34,7	-1,00	-1,09 [#]
Metformina 1500-2000 mg/die (n=268)	7,60	-0,51	48,3	28,3	-1,15	-2,20

† valore di p ad una coda <0,025, aggiustato per molteplicità, per la non-inferiorità; †† valore di p ad una coda < 0,025, aggiustato per molteplicità, per la superiorità di dulaglutide rispetto a metformina, valutata soltanto per l'HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 gruppo di trattamento con dulaglutide confrontato con metformina

Il tasso di ipoglicemia sintomatica documentata con Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg, e con metformina è stato, rispettivamente, di 0,62, 0,15, e 0,09 episodi/paziente/anno. Nessun caso di ipoglicemia severa è stato osservato.

Terapia di associazione con metformina

La sicurezza e l'efficacia di dulaglutide sono state valutate in uno

studio della durata di 104 settimane, controllato con placebo e con comparatore attivo (sitagliptin 100 mg al giorno), tutti in associazione a metformina. Il trattamento con Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg ha determinato una riduzione dell'HbA1c superiore a sitagliptin a 52 settimane, accompagnata da una proporzione significativamente maggiore di pazienti che hanno raggiunto i target di HbA1c < 7,0 % e ≤ 6,5 %. Questi effetti si sono mantenuti fino al termine dello studio (104 settimane).

Tabella 3: Risultati di uno studio della durata di 104 settimane, controllato con placebo e con comparatore attivo, in cui le due dosi di dulaglutide sono state confrontate con sitagliptin

	HbA1c al basale	Variatione media dell'HbA1c	Pazienti che raggiungono il target di HbA1c		Variatione del FBG	Variatione del peso corporeo
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/L)	(kg)
26 settimane						
Dulaglutide 1,5 mg una volta a settimana (n=304)	8,12	-1,22 ^{††,##}	60,9 ^{**##}	46,7 ^{**##}	-2,38 ^{**##}	-3,18 ^{**##}
Dulaglutide 0,75 mg una volta a settimana (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
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno (n=315)	8,09	-0,61	37,8	21,8	-0,97	-1,46
52 settimane						
Dulaglutide 1,5 mg una volta a settimana (n=304)	8,12	-1,10 ^{††}	57,6 ^{##}	41,7 ^{##}	-2,38 ^{##}	-3,03 ^{##}
Dulaglutide 0,75 mg una volta a settimana (n=302)	8,19	-0,87 ^{††}	48,8 ^{##}	29,0 ^{##}	-1,63 ^{##}	-2,60 ^{##}
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno (n=315)	8,09	-0,39	33,0	19,2	-0,90	-1,53
104 settimane						
Dulaglutide 1,5 mg una volta a settimana (n=304)	8,12	-0,99 ^{††}	54,3 ^{##}	39,1 ^{##}	-1,99 ^{##}	-2,88 ^{##}
Dulaglutide 0,75 mg una volta a settimana (n=302)	8,19	-0,71 ^{††}	44,8 ^{##}	24,2 ^{##}	-1,39 ^{##}	-2,39
Sitagliptin 100 mg una volta al giorno (n=315)	8,09	-0,32	31,1	14,1	-0,47	-1,75

†† valore di p ad una coda <0,025, aggiustato per molteplicità, per superiorità di dulaglutide rispetto a sitagliptin, valutata soltanto per l'HbA1c a 52 e 104 settimane

††† valore di p ad una coda <0,001, aggiustato per molteplicità, per superiorità di dulaglutide rispetto a placebo, valutata soltanto per l'HbA1c

** p < 0,001 gruppo di trattamento con dulaglutide confrontato con placebo

p < 0,001 gruppo di trattamento con dulaglutide confrontato con sitagliptin

Il tasso di ipoglicemia sintomatica documentata con Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg, e con sitagliptin è stato, rispettivamente, di 0,19, 0,18, e 0,17 episodi/paziente/anno. Non sono stati osservati casi di ipoglicemia severa con dulaglutide.

La sicurezza e l'efficacia di dulaglutide sono state valutate anche in

uno studio della durata di 26 settimane, controllato con comparatore attivo (liraglutide 1,8 mg al giorno), entrambi in combinazione con metformina. Il trattamento con Trulicity 1,5 mg ha determinato una riduzione simile dell'HbA1c ed una simile proporzione di pazienti che raggiungono i target di HbA1c < 7,0 % e ≤ 6,5 % rispetto a liraglutide.

Tabella 4: Risultati di uno studio della durata di 26 settimane, controllato con comparatore attivo, in cui una dose di dulaglutide è stata confrontata con liraglutide

	HbA1c al basale	Variatione media dell'HbA1c	Pazienti che raggiungono il target di HbA1c		Variatione del FBG	Variatione del peso corporeo
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/L)	(kg)
26 settimane						
Dulaglutide 1,5 mg una volta a settimana (n=299)	8,06	-1,42 [‡]	68,3	54,6	-1,93	-2,90 [#]
Liraglutide* 1,8 mg una volta al giorno (n=300)	8,05	-1,36	67,9	50,9	-1,90	-3,61

‡ valore di p ad una coda < 0,001, per la non inferiorità di dulaglutide a confronto con liraglutide, valutata soltanto per l'HbA1c

p < 0,05, gruppo di trattamento con dulaglutide rispetto a liraglutide

+ I pazienti randomizzati a liraglutide hanno iniziato il trattamento con una dose di 0,6 mg/die. Dopo la prima settimana, i pazienti sono andati incontro ad un aumento della dose a 1,2 mg/die e, poi, alla seconda settimana, ad un aumento alla dose di 1,8 mg/die

Il tasso di ipoglicemia sintomatica documentata con dulaglutide 1,5 mg è stato di 0,12 episodi/paziente/anno e con liraglutide di 0,29 episodi/paziente/anno. Non sono stati osservati casi di ipoglicemia severa.

Terapia di associazione con metformina e sulfonilurea

In uno studio della durata di 78 settimane, controllato con comparatore attivo, dulaglutide è stata confrontata con insulina glargine, entrambi

in associazione a metformina e ad una sulfonilurea. A 52 settimane, Trulicity 1,5 mg ha dimostrato una riduzione superiore dell'HbA1c rispetto ad insulina glargine che è stata mantenuta per 78 settimane; invece la riduzione dell'HbA1c con Trulicity 0,75 mg è risultata non-inferiore ad insulina glargine. Con Trulicity 1,5 mg una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha raggiunto un target di HbA1c < 7,0 % o ≤ 6,5 % a 52 e 78 settimane rispetto ad insulina glargine.

Tabella 5: Risultati di uno studio della durata di 78 settimane, controllato con comparatore attivo, in cui le due dosi di dulaglutide sono state confrontate con insulina glargine

	HbA1c al basale	Variazione media dell'HbA1c	Pazienti che raggiungono il target di HbA1c		Variazione del FBG	Variazione del peso corporeo
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/L)	(kg)
52 settimane						
Dulaglutide 1,5 mg una volta a settimana (n=273)	8,18	-1,08 ^{††}	53,2 ^{##}	27,0 ^{##}	-1,50	-1,87 ^{##}
Dulaglutide 0,75 mg una volta a settimana (n=272)	8,13	-0,76 [†]	37,1	22,5 [#]	-0,87 ^{##}	-1,33 ^{##}
Insulina glargine ⁺ una volta al giorno (n=262)	8,10	-0,63	30,9	13,5	-1,76	1,44
78 settimane						
Dulaglutide 1,5 mg una volta a settimana (n=273)	8,18	-0,90 ^{††}	49,0 ^{##}	28,1 ^{##}	-1,10 [#]	-1,96 ^{##}
Dulaglutide 0,75 mg una volta a settimana (n=272)	8,13	-0,62 [†]	34,1	22,1	-0,58 ^{##}	-1,54 ^{##}
Insulina glargine ⁺ una volta al giorno (n=262)	8,10	-0,59	30,5	16,6	-1,58	1,28

† valore di p ad una coda <0,025, aggiustato per molteplicità, per la non inferiorità

†† valore di p ad una coda <0,025, aggiustato per molteplicità, per superiorità di dulaglutide rispetto ad insulina glargine, valutata soltanto per l'HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001, gruppo di trattamento con dulaglutide confrontato con insulina glargine

+ Le dosi di insulina glargine sono state titolate utilizzando un algoritmo con un target di glicemia a digiuno < 5,6 mmol/L

Il tasso di ipoglicemia sintomatica documentata con Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg, e con insulina glargine è stato, rispettivamente, di 1,67, 1,67, e 3,02 episodi/paziente/anno. Due casi di ipoglicemia severa sono stati osservati con Trulicity 1,5 mg e due casi con insulina glargine.

Terapia di associazione con sulfonilurea

La sicurezza e l'efficacia di dulaglutide in aggiunta ad una

sulfonilurea sono state valutate in uno studio della durata di 24 settimane, controllato con placebo. Il trattamento con Trulicity 1,5 mg in associazione a glimepiride ha determinato una riduzione statisticamente significativa dell'HbA1c rispetto alla somministrazione del placebo con glimepiride a 24 settimane. Con Trulicity 1,5 mg, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha raggiunto un target di HbA1c < 7,0 % e ≤ 6,5 % a 24 settimane rispetto al placebo.

Tabella 6: Risultati di uno studio della durata di 24 settimane, controllato con placebo, di dulaglutide in aggiunta a glimepiride

	HbA1c al basale	Variazione media dell'HbA1c	Pazienti che raggiungono il target di HbA1c		Variazione del FBG	Variazione del peso corporeo
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/L)	(kg)
24 settimane						
Dulaglutide 1,5 mg una volta a settimana (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 per superiorità di dulaglutide rispetto al placebo, con errore di tipo 1 totale controllato

** p < 0,001 per il gruppo di trattamento con dulaglutide rispetto al placebo

I tassi di ipoglicemia sintomatica documentata con Trulicity 1,5 mg e placebo sono stati, rispettivamente, pari a 0,90 e 0,04 episodi/paziente/anno. Non è stato osservato nessun caso di ipoglicemia severa per Trulicity o placebo.

Terapia di associazione con inibitori SGLT2 con o senza metformina

La sicurezza e l'efficacia di dulaglutide in terapia di associazione

con inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2i) (96% con metformina e 4% senza metformina) sono state valutate in uno studio controllato con placebo della durata di 24 settimane. Il trattamento con Trulicity 0,75 mg o Trulicity 1,5 mg in terapia di associazione con SGLT2i ha determinato una riduzione statisticamente significativa dell'HbA1c rispetto alla somministrazione del placebo in terapia di associazione con SGLT2i a 24 settimane. Sia con Trulicity 0,75 mg che

con Trulicity 1,5 mg, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha raggiunto un target di HbA1c < 7,0 % e ≤ 6,5 % a 24 settimane rispetto al placebo.

Tabella 7: Risultati di uno studio della durata di 24 settimane, controllato con placebo, di dulaglutide in terapia di associazione con SGLT2i

	HbA1c al basale	Variatione media dell'HbA1c	Pazienti che raggiungono il target di HbA1c		Variatione del FBG	Variatione del peso corporeo
	(%)	(%)	<7,0%^ [^] (%)	≤6,5% (%)	(mmol/L)	(kg)
24 settimane						
Dulaglutide 0,75 mg una volta a settimana (n=141)	8,05	-1,19 ^{##}	58,8 ^{##}	38,9 ^{**}	-1,44	-2,6
Dulaglutide 1,5 mg una volta a settimana (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 per superiorità di dulaglutide rispetto al placebo, con errore di tipo 1 totale controllato

^{**} p < 0,001 per il gruppo di trattamento con dulaglutide rispetto al placebo

[^] I pazienti che hanno sospeso il trattamento randomizzato prima delle 24 settimane sono stati considerati come soggetti che non hanno raggiunto l'obiettivo

Il tasso di ipoglicemia sintomatica documentata con Trulicity 0,75 mg, Trulicity 1,5 mg e placebo è stato, rispettivamente, di 0,15, 0,16 e 0,12 episodi/paziente/anno. Un solo paziente ha riportato ipoglicemia severa con Trulicity 0,75 mg in terapia di associazione con SGLT2i e non è stato riportato nessun caso con Trulicity 1,5 mg o placebo.

Terapia di associazione con metformina e pioglitazone

In uno studio controllato con placebo e comparatore attivo (exenatide due volte al giorno), entrambi in combinazione con metformina e pioglitazone, Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg hanno dimostrato superiorità nella riduzione dell'HbA1c rispetto a placebo ed exenatide, accompagnata da una percentuale significativamente maggiore di pazienti che raggiungono i target di HbA1c < 7,0 % o ≤ 6,5 %.

Tabella 8: Risultati di uno studio della durata di 52 settimane controllato con comparatore attivo, in cui le due dosi di dulaglutide sono state confrontate con exenatide

	HbA1c al basale	Variatione media dell'HbA1c	Pazienti che raggiungono il target di HbA1c		Variatione del FBG	Variatione del peso corporeo
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/L)	(kg)
26 settimane						
Dulaglutide 1,5 mg una volta a settimana (n=279)	8,10	-1,51 ^{##,††}	78,2 ^{##,###}	62,7 ^{##,###}	-2,36 ^{##,###}	-1,30 ^{**}
Dulaglutide 0,75 mg una volta a settimana (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 due volte al giorno (n=276)	8,07	-0,99	52,3	38,0	-1,35	-1,07
52 settimane						
Dulaglutide 1,5 mg una volta a settimana (n=279)	8,10	-1,36 ^{††}	70,8 ^{##}	57,2 ^{##}	-2,04 ^{##}	-1,10
Dulaglutide 0,75 mg una volta a settimana (n=280)	8,05	-1,07 ^{††}	59,1 [#]	48,3 ^{##}	-1,58 [#]	0,44 [#]
Exenatide ⁺ 10 mcg due volte al giorno (n=276)	8,07	-0,80	49,2	34,6	-1,03	-0,80

^{††} valore di p ad una coda <0,025, aggiustato per molteplicità, per la superiorità di dulaglutide rispetto ad exenatide, valutata soltanto per l'HbA1c

^{##} valore di p ad una coda <0,001, aggiustato per molteplicità, per la superiorità di dulaglutide rispetto al placebo, valutata soltanto per l'HbA1c

* p < 0,05, **p < 0,001, gruppo di trattamento con dulaglutide rispetto a placebo

p < 0,05, ###p < 0,001, gruppo di trattamento con dulaglutide rispetto ad exenatide

+ La dose di exenatide è stata di 5 mcg due volte al giorno per le prime 4 settimane e 10 mcg due volte al giorno successivamente

Il tasso di ipoglicemia sintomatica documentata con Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg, e con exenatide due volte al giorno è stato, rispettivamente, di 0,19, 0,14, e 0,75 episodi/paziente/anno. Non sono stati osservati casi di ipoglicemia severa con Trulicity, mentre sono stati rilevati due casi di ipoglicemia severa con exenatide due volte al giorno.

Terapia di associazione con insulina basale titolata, con o senza metformina

In uno studio controllato con placebo della durata di 28 settimane,

Trulicity 1,5 mg è stato confrontato con placebo come terapia di associazione ad insulina glargine basale titolata (88% con metformina e 12% senza metformina) per valutare l'effetto sul controllo glicemico e sulla sicurezza. Per ottimizzare il dosaggio di insulina glargine, entrambi i gruppi hanno effettuato una titolazione per raggiungere un target di glicemia a digiuno <5.6 mmol/L. Il dosaggio medio al basale di insulina glargine è stato di 37 unità/die per i pazienti che ricevevano placebo e 41 unità/die per i pazienti che ricevevano Trulicity 1,5 mg. Le dosi iniziali di insulina glargine nei pazienti con

HbA1c <8,0% sono state ridotte del 20%. Alla fine del periodo di 28 settimane di trattamento, la dose di insulina glargine per i pazienti che ricevevano placebo e per quelli che ricevevano Trulicity 1,5 mg, è stata di 65 unità/die e 51 unità/die, rispettivamente. A 28 settimane, il

trattamento con Trulicity 1,5 mg una volta a settimana ha determinato una riduzione statisticamente significativa dell'HbA1c rispetto al placebo e una percentuale significativamente maggiore di pazienti che ha raggiunto i target di HbA1c < 7,0 % e ≤ 6,5 % (Tabella 9).

Tabella 9: Risultati di uno studio della durata di 28 settimane di dulaglutide, confrontata con placebo, come terapia di associazione ad insulina glargine titolata

	HbA1c al basale	Variazione media dell'HbA1c	Pazienti che raggiungono il target di HbA1c		Variazione del FBG	Variazione del peso corporeo
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/L)	(kg)
28 settimane						
Dulaglutide 1,5 mg una volta a settimana e insulina glargine (n=150)	8,41	-1,44 ^{††}	66,7 ^{††}	50,0 ^{**}	-2,48 ^{††}	-1,91 ^{††}
Placebo una volta a settimana e insulina glargine (n=150)	8,32	-0,67	33,3	16,7	-1,55	0,50

†† p < 0,001 per superiorità di dulaglutide rispetto a placebo, con errore di tipo 1 totale controllato

** p < 0,001 per il gruppo di trattamento con dulaglutide rispetto al placebo

I tassi di ipoglicemia sintomatica documentata con Trulicity 1,5 mg e insulina glargine sono stati 3,38 episodi/paziente/anno rispetto a 4,38 episodi/paziente/anno per il trattamento con placebo e insulina glargine. Un solo paziente ha riportato ipoglicemia severa con Trulicity 1,5 mg in associazione a insulina glargine e non è stato riportato nessun caso nel gruppo trattato con placebo.

Terapia di associazione con insulina prandiale, con o senza metformina
In questo studio, pazienti in trattamento con 1 o 2 iniezioni al giorno di

insulina prima dell'ingresso nello studio, hanno sospeso il loro regime insulinico pre-studio e sono stati randomizzati a dulaglutide una volta a settimana o ad insulina glargine una volta al giorno, entrambi in associazione con insulina prandiale Lispro 3 volte al giorno, con o senza metformina. A 26 settimane, sia Trulicity 1,5 mg che 0,75 mg sono risultate superiori ad insulina glargine nel ridurre l'HbA1c e questo effetto è stato mantenuto a 52 settimane. Una percentuale maggiore di pazienti ha raggiunto i target di HbA1c < 7,0 % o ≤ 6,5 % a 26 settimane e < 7,0 % a 52 settimane rispetto ad insulina glargine.

Tabella 10: Risultati di uno studio della durata di 52 settimane, controllato con comparatore attivo, in cui le due dosi di dulaglutide sono state confrontate con insulina glargine

	HbA1c al basale	Variazione media dell'HbA1c	Pazienti che raggiungono il target di HbA1c		Variazione del FBG	Variazione del peso corporeo
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/L)	(kg)
26 settimane						
Dulaglutide 1,5 mg una volta a settimana (n=295)	8,46	-1,64 ^{††}	67,6 [#]	48,0 [#]	-0,27 ^{##}	-0,87 ^{##}
Dulaglutide 0,75 mg una volta a settimana (n=293)	8,40	-1,59 ^{††}	69,0 [#]	43,0	0,22 ^{##}	0,18 ^{##}
Insulina glargine ⁺ una volta al giorno (n=296)	8,53	-1,41	56,8	37,5	-1,58	2,33
52 settimane						
Dulaglutide 1,5 mg una volta a settimana (n=295)	8,46	-1,48 ^{††}	58,5 [#]	36,7	0,08 ^{##}	-0,35 ^{##}
Dulaglutide 0,75 mg una volta a settimana (n=293)	8,40	-1,42 ^{††}	56,3	34,7	0,41 ^{##}	0,86 ^{##}
Insulina glargine ⁺ una volta al giorno (n=296)	8,53	-1,23	49,3	30,4	-1,01	2,89

†† valore di p ad una coda <0,025, aggiustato per molteplicità, per superiorità di dulaglutide rispetto ad insulina glargine, valutata soltanto per l'HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001, gruppo di trattamento con dulaglutide rispetto ad insulina glargine

+ Le dosi di insulina glargine sono state aggiustate utilizzando un algoritmo con un target di glicemia a digiuno < 5,6 mmol/L

Il tasso di ipoglicemia sintomatica documentata con Trulicity 1,5 mg ed 0,75 mg, e con insulina glargine è stato, rispettivamente, di 31,06, 35,66 e 40,95 episodi/paziente/anno. Dieci pazienti hanno riportato ipoglicemia severa con Trulicity 1,5 mg, sette con Trulicity 0,75 mg, e quindici con insulina glargine.

Glicemia a digiuno

Il trattamento con dulaglutide ha determinato una significativa riduzione della glicemia a digiuno rispetto al basale. La maggior parte dell'effetto sulla glicemia a digiuno si verifica entro 2 settimane. Il miglioramento della glicemia a digiuno è mantenuto nel corso dello studio di maggiore durata di 104 settimane.

Glicemia postprandiale

Il trattamento con dulaglutide ha mostrato riduzioni significative della glicemia postprandiale media rispetto al basale (variazioni dal valore basale al tempo di rilevazione primario da -1,95 mmol/L a -4,23 mmol/L).

Funzione beta-cellulare

Studi clinici con dulaglutide hanno evidenziato un potenziamento della funzione delle cellule beta, come misurato in base al modello di valutazione omeostatico (homeostasis model assessment, HOMA2-%B). La persistenza dell'effetto sulla funzione beta-cellulare è stata mantenuta nel corso dello studio di maggiore durata di 104 settimane.

Peso corporeo

Trulicity 1,5 mg è risultato associato ad una riduzione sostenuta del peso corporeo nel corso di tutta la durata degli studi (dal basale al momento di osservazione finale da -0,35 kg a -2,90 kg). Il range di variazione del peso corporeo con Trulicity 0,75 mg era compreso tra 0,86 kg e -2,63 kg. La riduzione del peso corporeo è stata osservata nei pazienti trattati con dulaglutide indipendentemente dalla presenza di nausea, sebbene la riduzione sia stata numericamente più ampia nel gruppo con la nausea.

Esiti riferiti dal paziente

Dulaglutide ha significativamente migliorato la soddisfazione totale al trattamento rispetto ad exenatide due volte al giorno. Inoltre, è stata osservata una frequenza di percezione di iperglicemia e di ipoglicemia significativamente minore rispetto ad exenatide due volte al giorno.

Pressione arteriosa

L'effetto di dulaglutide sulla pressione arteriosa è stata valutata tramite il Monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa in uno studio su 755 pazienti con diabete di tipo 2. La terapia con dulaglutide ha determinato una riduzione della pressione arteriosa sistolica (SBP) (differenza di -2,8 mmHg rispetto al placebo) a 16 settimane. Non è stata osservata alcuna differenza nella pressione arteriosa diastolica (DBP). Risultati simili sulla SBP e DBP sono stati dimostrati alla valutazione finale dello studio a 26 settimane.

Valutazione cardiovascolare

Meta-analisi degli studi di fase II e di fase III

In una meta-analisi degli studi registrativi di fase II e di fase III, un totale di 51 pazienti (dulaglutide: 26 [N = 3.885]; tutti i comparatori: 25 [N = 2.125]) hanno presentato almeno un evento cardiovascolare (CV) (morte per cause CV, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, oppure ospedalizzazione per angina instabile). I risultati hanno evidenziato che non è presente un aumento del rischio CV con dulaglutide rispetto alle terapie di controllo (HR: 0,57; IC: [0,30; 1,10]).

Studio sugli esiti cardiovascolari

Lo studio a lungo termine sugli esiti cardiovascolari di Trulicity è stato uno studio clinico in doppio cieco, controllato con placebo. I pazienti con diabete di tipo 2 sono stati randomizzati al trattamento con

Trulicity 1,5 mg (4.949) o con placebo (4.952), entrambi in aggiunta allo standard di cura per il diabete di tipo 2 (la dose di 0,75 mg non è stata somministrata in questo studio). La durata mediana del follow-up dello studio è stata di 5,4 anni.

L'età media era di 66,2 anni, il BMI medio di 32,3 kg/m² e il 46,3 % dei pazienti era di sesso femminile. I pazienti con malattia cardiovascolare accertata sono stati 3.114 (31,5 %). Il valore mediano di HbA1c al basale è stato di 7,2 %. Il braccio di trattamento con Trulicity ha incluso pazienti di età ≥ 65 anni (n = 2.619) e ≥ 75 anni (n = 484) e pazienti con compromissione renale lieve (n = 2.435), moderata (n = 1.031) o grave (n = 50).

L'endpoint primario è stato il tempo intercorso tra la randomizzazione fino alla comparsa del primo degli eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE): morte CV, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale. Trulicity è stato superiore nella prevenzione dei MACE rispetto al placebo (Figura 1). Ogni componente dei MACE ha contribuito alla riduzione dei MACE, come mostrato in Figura 2.

È stata osservata una riduzione significativa e continuativa dei livelli di HbA1c dal basale a 60 mesi con Trulicity rispetto al placebo, in aggiunta allo standard di cura (-0,29% vs 0,22%; differenza di trattamento stimata 0,51% [-0,57; -0,45]; p < 0,001). Nel gruppo di trattamento con Trulicity sono stati significativamente meno i pazienti che hanno ricevuto un ulteriore intervento glicemico rispetto al placebo (Trulicity: 2.086 [42,2%]; placebo: 2.825 [57,0%]; p < 0,001).

Popolazioni speciali

Uso nei pazienti con compromissione renale

In uno studio della durata di 52 settimane, Trulicity 1,5 mg e 0,75 mg sono stati confrontati con insulina glargine titolata come terapia di associazione ad insulina lispro prandiale per valutare l'effetto sul controllo glicemico e sulla sicurezza in pazienti con malattia renale cronica da moderata a severa (eGFR [secondo CKD-EPI] < 60 e ≥ 15 mL/min/1,73 m²). I pazienti hanno interrotto il regime insulinico precedente allo studio al momento della randomizzazione. Al basale, il valore medio generale di eGFR era 38 mL/min/1,73 m², il 30% dei pazienti aveva un eGFR < 30 mL/min/1,73 m².

A 26 settimane, sia Trulicity 1,5 mg che 0,75 mg sono risultati non inferiori ad insulina glargine nel ridurre l'HbA1c e questo effetto è stato mantenuto a 52 settimane. Una percentuale simile di pazienti ha raggiunto i target di HbA1c < 8,0 % a 26 e 52 settimane sia con le due dosi di dulaglutide sia con insulina glargine.

Tabella 11: Risultati di uno studio della durata di 52 settimane, controllato con comparatore attivo, in cui le due dosi di dulaglutide sono state confrontate con insulina glargine (in pazienti con malattia renale cronica da moderata a severa)

	HbA1c al basale	Variazione media dell'HbA1c	Pazienti che raggiungono il target di HbA1c	Variazione del FBG	Variazione del peso corporeo
	(%)	(%)	<8,0% (%)	(mmol/L)	(kg)
26 settimane					
Dulaglutide 1,5 mg una volta a settimana (n=192)	8,60	-1,19 [†]	78,3	1,28 ^{##}	-2,81 ^{##}
Dulaglutide 0,75 mg una volta a settimana (n=190)	8,58	-1,12 [†]	72,6	0,98 ^{##}	-2,02 ^{##}
Insulina glargine ⁺ una volta al giorno (n=194)	8,56	-1,13	75,3	-1,06	1,11
52 settimane					
Dulaglutide 1,5 mg una volta a settimana (n=192)	8,60	-1,10 [†]	69,1	1,57 ^{##}	-2,66 ^{##}
Dulaglutide 0,75 mg una volta a settimana (n=190)	8,58	-1,10 [†]	69,5	1,15 ^{##}	-1,71 ^{##}
Insulina glargine ⁺ una volta al giorno (n=194)	8,56	-1,00	70,3	-0,35	1,57

[†] valore di p ad una coda <0,025, per non inferiorità di dulaglutide rispetto ad insulina glargine

^{##} p < 0,001 gruppo di trattamento con dulaglutide rispetto ad insulina glargine

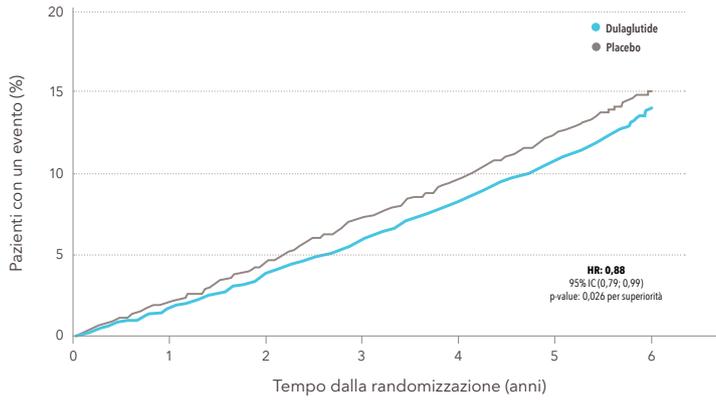
⁺ Le dosi di insulina glargine sono state aggiustate utilizzando un algoritmo con un target di glicemia a digiuno ≤ 8,3 mmol/L.

Il tasso di ipoglicemia sintomatica documentata con Trulicity 1,5 mg e Trulicity 0,75 mg, e con insulina glargine è stato, rispettivamente, di 4,44, 4,34 e 9,62 episodi/paziente/anno. Nessun paziente ha riportato casi di ipoglicemia severa con Trulicity 1,5 mg, sei casi sono stati riportati con Trulicity 0,75 mg, e diciassette casi con insulina glargine. Il profilo di sicurezza di Trulicity in pazienti con compromissione renale è stata simile a quello osservato in altri studi con Trulicity.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Trulicity in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Figura 1: Grafico di Kaplan-Meier del tempo intercorso fino alla prima comparsa dell'esito composto: morte CV, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale nello studio a lungo termine sugli esiti cardiovascolari di dulaglutide



Numero pazienti a rischio

	0	1	2	3	4	5	6
Placebo	4952	4791	4625	4437	4275	3575	742
Dulaglutide	4949	4815	4670	4521	4369	3686	741

Figura 2: Rappresentazione grafica (forest plot) delle analisi dei singoli tipi di eventi cardiovascolari, della morte per tutte le cause e della consistenza dell'effetto tra i sottogruppi per l'endpoint primario

	Hazard Ratio (95%IC)	Dulaglutide, n (%)	Placebo, n (%)
Endpoint CV primario	0,88 (0,79; 0,99)	594 (12,0)	663 (13,4)
Componenti dell'endpoint primario CV			
Ictus non fatale	0,76 (0,61; 0,95)	135 (2,7)	175 (3,5)
Morte CV	0,91 (0,78; 1,06)	317 (6,4)	346 (7,0)
MI non fatale	0,96 (0,79; 1,16)	205 (4,1)	212 (4,3)
Morte per tutte le cause	0,90 (0,80; 1,01)	536 (10,8)	592 (12,0)
Analisi per sottogruppi			
CVD			
Senza precedente CVD	0,87 (0,74; 1,02)	277 (9,0)	317 (10,1)
Con precedente CVD	0,87 (0,76; 1,00)	280 (17,9)	315 (20,3)
HbA1c al basale			
≥ Mediana (7,2%)	0,86 (0,74; 1,00)	328 (12,6)	373 (14,3)
< Mediana (7,2%)	0,90 (0,76; 1,02)	263 (11,3)	289 (12,4)
Genere			
Maschile	0,90 (0,79; 1,04)	376 (14,2)	414 (15,5)
Femminile	0,85 (0,71; 1,02)	218 (9,5)	249 (10,9)
Durata del diabete			
< 5 anni	0,84 (0,66; 1,06)	128 (10,4)	146 (12,2)
≥ 5 anni e < 10 anni	0,89 (0,72; 1,09)	174 (12,0)	196 (13,3)
≥ 10 anni	0,90 (0,77; 1,06)	292 (12,8)	321 (14,1)

0,6 0,7 0,8 0,9 1,0 1,1 1,2 1,3 1,4
A favore di Dulaglutide A favore di Placebo

IC = Intervallo di Confidenza; CV = Cardiovascolare; CVD = Malattia Cardiovascolare; HbA1c = Emoglobina Glicata; MI = Infarto Cardiaco

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A seguito della somministrazione sottocutanea in pazienti con diabete di tipo 2, dulaglutide raggiunge il picco di concentrazione plasmatica in 48 ore. Dopo somministrazioni sottocutanee multiple della dose di dulaglutide 1,5 mg in pazienti con diabete di tipo 2, i valori medi dell'esposizione di picco (C_{max}) e di quella totale (AUC) sono stati di circa 114 ng/mL e 14.000 ng·h/mL, rispettivamente. Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono state raggiunte tra 2 e 4 settimane quando dulaglutide (1,5 mg) è stata somministrata una volta a settimana. Le esposizioni a seguito di somministrazione sottocutanea di dosi singole di dulaglutide (1,5 mg) nell'addome, coscia, o parte superiore del braccio sono risultate comparabili. La biodisponibilità assoluta media di dulaglutide dopo somministrazione sottocutanea di una singola dose di 1,5 mg e 0,75 mg è stata, rispettivamente, del 47 % e 65%.

Distribuzione

Il volume di distribuzione medio allo stato stazionario dopo somministrazione sottocutanea di dulaglutide 0,75 mg e 1,5 mg in pazienti con diabete mellito di tipo 2 è stato, rispettivamente, di circa 19,2 L e 17,4 L.

Biotrasformazione

Si presume che dulaglutide venga degradata nelle sue componenti aminoacidiche attraverso il generale processo di catabolismo proteico.

Eliminazione

La clearance apparente media allo stato stazionario di dulaglutide 0,75 mg e 1,5 mg è stata di 0,111 L/h e 0,107 L/h con un'emivita di eliminazione di 4,5 e 4,7 giorni, rispettivamente.

Popolazioni speciali

Anziani

L'età non ha un effetto clinicamente rilevante sulle proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche di dulaglutide.

Sesso e razza

Il sesso e la razza non hanno un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di dulaglutide.

Peso corporeo o indice di massa corporea

Analisi farmacocinetiche hanno mostrato una relazione inversa statisticamente significativa tra il peso corporeo o l'indice di massa corporea (BMI) e l'esposizione a dulaglutide, sebbene non vi sia stato un impatto clinicamente rilevante del peso o del BMI sul controllo glicemico.

Compromissione renale

Le proprietà farmacocinetiche di dulaglutide sono state valutate in uno studio di farmacologia clinica e sono risultate generalmente simili tra i soggetti sani e i pazienti con compromissione renale da lieve a severa ($CrCl < 30$ mL/min), inclusa la malattia renale in fase terminale (richiedente dialisi). Inoltre, in uno studio clinico della durata di 52 settimane in pazienti con diabete di tipo 2 e compromissione renale da moderata a severa (eGFR [secondo CKD-EPI] < 60 e ≥ 15 mL/min/1,73 m²), il profilo farmacocinetico di Trulicity 0,75 mg e 1,5 mg una volta a settimana è stato simile a quello dimostrato nei precedenti studi clinici. Questo studio clinico non ha incluso pazienti con malattia renale in fase terminale.

Compromissione epatica

Le proprietà farmacocinetiche di dulaglutide sono state valutate in uno studio di farmacologia clinica, in cui soggetti con compromissione epatica hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa dell'esposizione a dulaglutide fino al 30 % e al 33 % della C_{max} e AUC, rispettivamente, rispetto ai soggetti di controllo sani. In generale, è stato osservato un aumento della t_{max} di dulaglutide con l'aumentare della compromissione epatica. Tuttavia, non è stato osservato nessun trend nell'esposizione a dulaglutide in relazione al grado di compromissione epatica. Questi effetti non sono stati considerati clinicamente rilevanti.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi che abbiano caratterizzato le proprietà farmacocinetiche di dulaglutide in pazienti pediatrici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology* o tossicità a dosi ripetute. In uno studio di carcinogenicità in topi transgenici della durata di 6 mesi, non è stata osservata alcuna risposta cancerogena. In uno studio di carcinogenicità in ratti della durata di 2 anni, ad un livello di esposizione ≥ 7 volte l'esposizione clinica nell'uomo dopo l'assunzione

di dulaglutide 1,5 mg una volta a settimana, dulaglutide ha provocato un aumento statisticamente significativo, dose-correlato, dell'incidenza di tumori tiroidei a cellule C (adenomi e carcinomi combinati). La rilevanza clinica di questi dati è attualmente sconosciuta.

Durante gli studi di fertilità, una riduzione del numero dei corpi lutei ed un prolungamento del ciclo estrale è stato osservato a livelli di dose associati ad una ridotta assunzione di cibo e ad incremento del peso corporeo in animali in età fertile; tuttavia, non è stato osservato nessun effetto sugli indici di fertilità e concepimento o di sviluppo embrionale. Negli studi di tossicologia riproduttiva, sono stati rilevati effetti sullo scheletro ed una riduzione della crescita fetale in ratti e conigli ad esposizioni di dulaglutide da 11 a 44 volte più alte di quelle ottenute con le dosi proposte per l'uso clinico, senza che sia stata osservata alcuna malformazione fetale. Il trattamento di ratti durante la gravidanza e l'allattamento ha provocato deficit di memoria nei nati di sesso femminile ad esposizione 16 volte superiori a quelle ottenute con le dosi proposte per l'uso clinico. La somministrazione di dulaglutide in giovani ratti maschi e femmine non ha causato deficit di memoria ad un'esposizione pari a 91 volte quella nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio citrato, Acido cidrico, anidro, Mannitolo, Polisorbato 80, Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non essendo stati eseguiti studi di compatibilità questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Durante l'uso: Trulicity può essere conservato non refrigerato fino a un massimo di 14 giorni ad una temperatura non superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa di vetro (tipo I) inclusa in una penna usa e getta.

Ogni penna preriempita contiene 0,5 mL di soluzione.

Confezioni da 2 e 4 penne preriempite e confezioni multiple da 12 (3 confezioni da 4) penne preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per l'impiego

La penna preriempita è solo monouso.

Le istruzioni per l'utilizzo della penna, incluse nel foglio illustrativo, devono essere attentamente seguite.

Trulicity non deve essere utilizzato se si osservano particelle o se la soluzione appare torbida e/o ha cambiamenti di colore.

Trulicity non deve essere utilizzato se è stato congelato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/956/001	EU/1/14/956/006
EU/1/14/956/002	EU/1/14/956/007
EU/1/14/956/003	EU/1/14/956/008

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 Novembre 2014

Data del rinnovo più recente: 23 Agosto 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

21 Ottobre 2019

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali:

<http://www.ema.europa.eu>

Trulicity® 1,5 mg e Trulicity® 0,75 mg

4 Penne - Prezzo al pubblico

€ 161,56 classe A/RRL

PP-DG-IT-0386 - Data di deposito AIFA 23/10/2019