

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trulicity 0,75 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Fertigpen enthält 0,75 mg } Dulaglutid* in 0,5 ml Lösung.

*Hergestellt mittels rekombinanter DNA-Technologie aus CHO-Zellen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung).
Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus, um eine verbesserte Blutzuckerkontrolle zu erreichen als:

Monotherapie

Sofern bei Patienten, für die die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist, durch Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann.

Kombinationstherapie

In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn durch diese zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann (siehe Abschnitt 5.1 bzgl. Daten zu verschiedenen Kombinationen).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Monotherapie

Die empfohlene Dosis beträgt 0,75 mg einmal wöchentlich.

Kombinationstherapie

Die empfohlene Dosis beträgt 1,5 mg einmal wöchentlich.

Bei möglicherweise gefährdeten Personen, wie Patienten ab 75 Jahren, kann eine Anfangsdosis von 0,75 mg einmal wöchentlich in Betracht gezogen werden.

Wird Trulicity zu einer bestehenden Metformin- oder Pioglitazon-Therapie hinzugefügt, kann die bisherige Dosierung von Metformin und/oder Pioglitazon beibehalten werden. Wenn es zu einer bestehenden Therapie mit Sulfonylharnstoff oder prandialem Insulin hinzugefügt wird, kann eine Reduktion der Sulfonylharnstoff- oder Insulindosis in Betracht gezogen werden, um das Hypoglykämie-Risiko zu senken (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Die Anwendung von Trulicity erfordert keine Blutzuckerselbstkontrolle durch den Patienten. Allerdings kann eine Eigenkontrolle durch den Patienten notwendig werden, um die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des prandialem Insulins anzupassen.

Ältere Patienten (>65 Jahre)

Es ist keine Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Alter erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten ab 75 Jahren ist die klinische Erfahrung allerdings sehr begrenzt (siehe Abschnitt 5.1), bei diesen Patienten kann eine Anfangsdosis von 0,75 mg einmal wöchentlich in Betracht gezogen werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion erforderlich. Es gibt nur sehr begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (eGFR [über CKD-EPI] < 30 ml/min/1.73 m²) oder einer terminalen Niereninsuffizienz. Die Anwendung von Trulicity wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dulaglutid bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Trulicity wird subkutan in Abdomen, Oberschenkel oder Oberarm injiziert. Es darf nicht intravenös oder intramuskulär gegeben werden.

Die Dosis kann zu jeder beliebigen Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten gegeben werden.

Falls eine Dosis versäumt wurde, sollte die Gabe so schnell wie möglich nachgeholt werden, vorausgesetzt dass die nächste reguläre Gabe nicht weniger als 3 Tage (72 Stunden) später vorgesehen ist. Falls eine Dosis versäumt wurde und weniger als 3 Tage bis zur nächsten regulären Gabe verbleiben, sollte die versäumte Dosis ausgelassen und die nächste Dosis zum nächsten vorgesehenen Termin angewendet werden. In beiden Fällen können die Patienten anschließend mit der regelmäßigen, einmal wöchentlichen Gabe fortfahren.

Wenn nötig, kann der Tag der wöchentlichen Gabe gewechselt werden, sofern die letzte Dosis mindestens 3 Tage (72 Stunden) zurückliegt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dulaglutid darf nicht bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

Der Einsatz von GLP-1 Rezeptor-Agonisten kann mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden sein. Dies sollte bei der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion berücksichtigt werden, da diese Ereignisse, z.B. Übelkeit, Erbrechen und/oder Diarrhoe zu einer Dehydrierung führen können, die wiederum eine Verschlechterung der Nierenfunktion bedingen kann. Dulaglutid wurde bei Patienten mit schweren gastrointestinalen Erkrankungen, einschließlich schwerer Gastroparese, nicht untersucht, und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Akute Pankreatitis

Der Einsatz von GLP-1 Rezeptor-Agonisten wurde mit dem Risiko einer akuten Pankreatitis assoziiert. In klinischen Studien wurde akute Pankreatitis in Verbindung mit Dulaglutid berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis aufgeklärt werden. Besteht Verdacht auf Pankreatitis, muss Dulaglutid abgesetzt werden. Ist die Diagnose der Pankreatitis bestätigt worden, darf die Dulaglutid-Behandlung nicht wieder aufgenommen werden. Fehlen andere Anzeichen und Symptome einer akuten Pankreatitis, sind erhöhte Pankreasenzym-Werte allein bezüglich einer akuten Pankreatitis nicht prädiktiv (siehe Abschnitt 4.8).

Hypoglykämie

Patienten, die Dulaglutid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Insulin erhalten, können ein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko haben. Das Hypoglykämie-Risiko kann durch eine Dosis-Reduktion des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins verringert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Nicht untersuchte Patientengruppen

Es besteht nur begrenzte Erfahrung bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 1,5 mg Dosis, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Dulaglutid verursacht eine verzögerte Magenentleerung und hat damit potentiell Auswirkungen auf die Absorption von oral gegebener Begleitmedikation. Dulaglutid sollte bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, bei denen eine rasche gastrointestinale Absorption erwünscht ist, mit Vorsicht eingesetzt werden. Bei einigen Zubereitungen mit verzögerter Freisetzung kann die Verlängerung der Freisetzung durch die längere Verbleibdauer im Magen zu einer leichten Erhöhung der Exposition führen.

Paracetamol

Nach der ersten Gabe von 1 und 3 mg Dulaglutid wurde der C_{\max} – Wert von Paracetamol um 36% bzw. 50% reduziert und der mediane t_{\max} –Wert verzögerte sich um 3 bzw. 4 Stunden. Nach gleichzeitiger Gabe von bis zu 3 mg Dulaglutid im Steady State, gab es keine statistisch signifikanten Änderungen bzgl. $AUC_{(0-12)}$, C_{\max} or t_{\max} von Paracetamol. Eine Dosisanpassung von Paracetamol ist nicht notwendig, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

Atorvastatin

Eine gleichzeitige Gabe von Dulaglutid und Atorvastatin resultierte in einer Abnahme von bis zu 70% beim C_{\max} und 21% beim $AUC_{(0-\infty)}$ von Atorvastatin und seinem Hauptmetaboliten

o-Hydroxyatorvastatin. Der mittlere $t_{1/2}$ -Wert von Atorvastatin und *o*-Hydroxyatorvastatin war nach einer Gabe Dulaglutid um 17% bzw. 41% erhöht. Diese Beobachtung ist klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von Atorvastatin ist nicht notwendig, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

Digoxin

Nach Kombinationsgabe von Digoxin im Steady State und 2 aufeinander folgenden Dulaglutid-Injektionen waren Gesamt-Bioverfügbarkeit ($AUC\tau$) und t_{max} von Digoxin unverändert; C_{max} war um bis zu 22% reduziert. Es ist nicht zu erwarten, dass diese Änderung klinische Konsequenzen hat. Eine Dosisanpassung von Digoxin ist nicht erforderlich, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

Antihypertensiva

Die Kombination von mehreren Dulaglutid-Injektionen mit Lisinopril im Steady State verursachte keine klinisch relevanten Änderungen von AUC oder C_{max} des Lisinoprils. Statistisch signifikante Verzögerungen der Lisinopril t_{max} von etwa 1 Stunde wurden an den Tagen 3 und 24 der Studie beobachtet. Als Dulaglutid und Metoprolol zusammen als Einzeldosen gegeben wurden, erhöhten sich AUC und C_{max} von Metoprolol jeweils um 19% und 32%. t_{max} von Metoprolol wurde um 1 Stunde verzögert, diese Änderung war statistisch nicht signifikant; daher ist eine Dosisanpassung von Lisinopril oder Metoprolol nicht erforderlich, wenn diese zusammen mit Dulaglutid gegeben werden.

Warfarin

Nach Dulaglutid-Gabe bleibt die Bioverfügbarkeit von S- und R-Warfarin sowie C_{max} von R-Warfarin unverändert, C_{max} von S-Warfarin nimmt um 22% ab. AUC_{INR} reduzierte sich um 2 %, dies ist wahrscheinlich nicht klinisch signifikant. Es gab keine Auswirkungen auf die maximale Internal Normalised Ratio Response (INR_{max}). Die international normalised ratio response Zeit ($tINR_{max}$) war um 6 Stunden verzögert, dies war konsistent mit den Verzögerungen für t_{max} von etwa 4 bzw. 6 Stunden für S- bzw. R-Warfarin. Diese Änderungen waren klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von Warfarin ist nicht erforderlich, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

Orale Kontrazeptiva

Die Gabe von Dulaglutid zusammen mit oralen Kontrazeptiva (Norgestimat 0,18 mg / Ethinylestradiol 0,025 mg) beeinflusste die Gesamtbioverfügbarkeit von Norelgestromin und Ethinylestradiol nicht. Eine statistisch signifikante Verringerung von C_{max} in Höhe von 26 % bzw. 13 % und eine Verzögerung von t_{max} von 2 bzw. 0,30 Stunden wurden für Norelgestromin bzw. Ethinylestradiol beobachtet. Diese Beobachtungen sind klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von oralen Kontrazeptiva ist nicht erforderlich, wenn diese zusammen mit Dulaglutid gegeben werden.

Metformin

Nach der Kombination mehrerer Dulaglutid-Injektionen mit Metformin (Zubereitung mit sofortiger Freisetzung) im Steady State stieg die Gesamtbioverfügbarkeit ($AUC\tau$) von Metformin um bis zu 15 % und C_{max} reduzierte sich um bis zu 12 %, ohne dass sich t_{max} veränderte. Diese Änderung war konsistent mit der durch Dulaglutid bedingten Verzögerung der Magenentleerung und innerhalb der pharmakokinetischen Variabilität von Metformin und daher klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von Metformin-Zubereitungen mit sofortiger Freisetzung wird nicht empfohlen, wenn diese zusammen mit Dulaglutid gegeben werden.

Sitagliptin

Die Bioverfügbarkeit von Sitagliptin blieb unverändert, wenn es zusammen mit einer Einzelinjektion von Dulaglutid gegeben wurde. Nach gemeinsamer Gabe zusammen mit 2 aufeinander folgenden Injektionen von Dulaglutid, verringerte sich $AUC_{(0-\tau)}$ and C_{max} von Sitagliptin um 7,4 % bzw. 23,1 %. t_{max} von Sitagliptin verzögerte sich um etwa eine halbe Stunde nach gemeinsamer Gabe mit Dulaglutid im Vergleich zu alleiniger Gabe von Sitagliptin.

Sitagliptin kann über einen 24-stündigen Zeitraum eine bis zu 80 %ige Hemmung von DPP-4 verursachen. Die gleichzeitige Gabe von Dulaglutid und Sitagliptin erhöhte Bioverfügbarkeit und C_{\max} von Dulaglutid um etwa 38 % bzw. 27 %, die mediane t_{\max} verzögerte sich um etwa 24 Stunden. Daher besitzt Dulaglutid einen hohen Schutz gegen DPP-4 Inaktivierung (siehe Abschnitt 5.1). Die erhöhte Bioverfügbarkeit kann die Wirkung von Dulaglutid auf Blutzuckerspiegel erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dulaglutid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Dulaglutid während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dulaglutid in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Dulaglutid soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Die Auswirkung von Dulaglutid auf die menschliche Fertilität ist nicht bekannt. Bei Ratten hatte eine Dulaglutid-Behandlung keine direkte Wirkung auf Paarung oder Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Trulicity hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn es in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder einem prandialen Insulin gegeben wird, sollten Patienten angewiesen werden, Maßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämie bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder während des Bedienens von Maschinen zu ergreifen (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In den durchgeführten Phase 2 und 3-Studien waren 4.006 Patienten einer Monotherapie mit Dulaglutid oder einer Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln ausgesetzt. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen in klinischen Prüfungen waren gastrointestinal, einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Der Schweregrad dieser Nebenwirkungen war im Allgemeinen leicht bis mäßig und die Nebenwirkungen waren von vorübergehender Natur.

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

Die Ermittlung der folgenden Nebenwirkungen erfolgte über eine Auswertung der klinischen Phase 2 und 3 Studien in ihrer Gesamtdauer. Die Nebenwirkungen sind gemäß den bevorzugten Begriffen nach MedDRA in Tabelle 1 aufgelistet, sie sind nach abnehmender Häufigkeit geordnet (sehr häufig: $\geq 1/10$; häufig: $\geq 1/100$, $< 1/10$; gelegentlich: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; selten: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; sehr selten: $< 1/10.000$ und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Inzidenzgruppe werden die Nebenwirkungen nach absteigender Häufigkeit aufgeführt.

Tabelle 1: Die Häufigkeit von Dulaglutid-Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie* (bei Kombination mit prandialem Insulin, Metformin [†] oder Metformin plus Glimepirid)	Hypoglykämie* (bei Monotherapie oder bei Kombination mit Metformin plus Pioglitazon)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen [†] , Bauchschmerzen [†]	Verminderter Appetit, Dyspepsie, Verstopfung, Blähungen, abdominale Distension, gastroesophageale Reflux-Erkrankung, Aufstoßen		Akute Pankreatitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fatigue	Reaktionen an der Injektionsstelle	
Untersuchungen		Sinustachykardie, Atrioventrikulärer Block ersten Grads		

* dokumentiert, symptomatische Hypoglykämie, Blutzucker ≤ 3.9 mmol/l

[†] betrifft nur Dulaglutid 1,5 mg. Bei Dulaglutid 0,75 mg liegt die Rate der Nebenwirkungen in der nächst niedrigeren Inzidenzgruppe.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypoglykämie

Wenn Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin allein oder Metformin und Pioglitazon gegeben wurde, betrug die Inzidenz von dokumentierter symptomatischer Hypoglykämie 5,9 % bis 10,9 % und die Raten betragen 0,14 bis 0,62 Ereignisse/Patient und Jahr. Episoden einer schweren Hypoglykämie wurden nicht berichtet.

Wenn Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg in Kombination mit Sulfonylharnstoff (plus Metformin) gegeben wurde, betrug die Inzidenz von dokumentierter symptomatischer Hypoglykämie 39,0 % bzw. 40,3 % und die Raten betragen 1,67 bzw. 1,67 Ereignisse/Patient und Jahr. Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien betrug 0 % bzw. 0,7 %, und die Raten betragen 0,00 bzw. 0,01 Ereignisse/Patient und Jahr.

Wenn Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg in Kombination mit prandialem Insulin gegeben wurde, betragen die Inzidenzen 85,3% bzw. 80,0%, die Raten betragen 35,66 bzw. 31,06 Ereignisse/Patient und Jahr. Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien betrug 2,4% bzw. 3,4%, und die Raten betragen 0,05 bzw. 0,06 Ereignisse/Patient und Jahr.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Die über einen Zeitraum von bis zu 104 Wochen gesammelten Berichte der gastrointestinalen Nebenwirkungen von Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg beinhalteten Übelkeit (12,9% bzw. 21,2 %), Diarrhoe (10,7% bzw. 13,7 %) und Erbrechen (6,9% bzw. 11,5 %). Die Ereignisse waren typischerweise leichten oder mäßigen Schweregrades, sie wurden hauptsächlich während der beiden ersten Behandlungswochen berichtet und nahmen während der nächsten 4 Wochen rasch ab. Danach blieb die Rate relativ konstant.

In Studien zur klinischen Pharmakologie, die bei Typ 2 Diabetikern bis zu 6 Wochen lang durchgeführt wurden, wurde die Mehrzahl der gastrointestinalen Ereignisse während der ersten 2-3 Tage nach der Initialdosis berichtet, die Häufigkeit nahm mit den weiteren Injektionen ab.

Akute Pankreatitis

Die Inzidenz von akuter Pankreatitis in klinischen Studien der Phase 2 und 3 betrug 0,07% für Dulaglutid im Vergleich zu 0,14% für Placebo und 0,19% für Vergleichspräparate mit oder ohne zusätzliche antidiabetische Basistherapie.

Pankreasenzyme

Eine Dulaglutid-Behandlung steht in Verbindung mit einem mittleren Anstieg der Pankreasenzyme (Lipase und/oder Pankreasamylase) von 11 % bis 21 % (siehe Abschnitt 4.4). In Abwesenheit von anderen Anzeichen und Symptomen einer akuten Pankreatitis sind Erhöhungen der Pankreasenzym-Werte allein bezüglich einer akuten Pankreatitis nicht prädiktiv.

Pulserhöhung

Eine geringe Pulserhöhung von 2 bis 4 Schlägen pro Minute und eine 1,3 bzw. 1,4 %ige Inzidenz einer Sinustachykardie mit einem gleichzeitigen Pulsanstieg in Höhe von ≥ 15 Schlägen pro Minute bezogen auf den Ausgangswert wurden in Verbindung mit Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg beobachtet.

Atrioventrikulärer Block ersten Grades/PR Intervall-Verlängerung

Eine geringe mittlere Zunahme des PR-Intervalls von 2 bis 3 msec und eine 1,5 bzw. 2,4%ige Inzidenz eines Atrioventrikulären Blocks ersten Grades wurden in Verbindung mit Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg beobachtet.

Immunogenität

In klinischen Studien war die Dulaglutid-Behandlung mit einer 1,6%igen Inzidenz von behandlungsbedingt auftretenden Anti-Dulaglutid Antikörpern verbunden. Dies deutet darauf hin, dass die strukturellen Veränderungen des GLP-1 sowie die modifizierten IgG4-Teile des Dulaglutid-Moleküls, zusammen mit der ausgeprägten Homologie zu nativem GLP-1 und nativem IgG4 das Risiko einer Immunantwort gegen Dulaglutid minimieren. Patienten mit Anti-Dulaglutid Antikörpern zeigten im allgemeinen niedrige Titer, und obwohl die Zahl der Patienten, die Anti-Dulaglutid Antikörper gebildet hatten, niedrig war, zeigte die Überprüfung der Phase 3 Daten keine deutliche Auswirkung der Anti-Dulaglutid Antikörper auf HbA1c-Veränderungen.

Überempfindlichkeit

In den klinischen Studien der Phasen 2 und 3 wurden Ereignisse, die mit einer systemischen Überempfindlichkeit einhergehen (z.B. Urtikaria, Ödeme), bei 0,5% der mit Dulaglutid behandelten Patienten berichtet. Keiner der Patienten mit einer systemischen Überempfindlichkeit hatte Anti-Dulaglutid Antikörper entwickelt.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden von 1,9 % der mit Dulaglutid behandelten Patienten berichtet. Nebenwirkungen an der Injektionsstelle (z.B. Ausschlag oder Rötung), die möglicherweise auf eine Immunantwort zurückzuführen sind, wurden bei 0,7 % der Patienten berichtet und waren im Allgemeinen leicht.

Behandlungsabbruch aufgrund einer Nebenwirkung

In 26-wöchigen klinischen Studien betrug die Inzidenz des Absetzens der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen 2,6% (0,75 mg) bzw. 6,1% (1,5 mg) für Dulaglutid gegenüber 3,7% für Placebo. Über die gesamte Studiendauer (bis zu 104 Wochen), betrug die Inzidenz des Absetzens der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen 5,1% (0,75 mg) bzw. 8,4 % (1,5mg) für Dulaglutid. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einem Abbruch der Behandlung mit 0,75 mg bzw. 1,5 mg Dulaglutid führten, waren Übelkeit (1,0%, 1,9%), Durchfall (0,5%, 0,6%) und Erbrechen (0,4%, 0,6%), sie wurden im Allgemeinen während der ersten 4 – 6 Wochen berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Auswirkungen einer Überdosierung von Dulaglutid in klinischen Studien umfassten gastrointestinale Beschwerden und Hypoglykämie. Im Fall einer Überdosierung ist eine angemessene, unterstützende Behandlung einzuleiten, die sich an der klinischen Symptomatik des Patienten orientiert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: {noch nicht zugewiesen}, ATC-Code: {noch nicht zugewiesen}

Wirkmechanismus

Dulaglutid ist ein langwirksamer Glukagon-like Peptide-1 (GLP-1) Rezeptoragonist. Das Molekül besteht aus 2 identischen, über Disulfid-Brücken verbundenen Ketten, von denen jede eine modifizierte GLP-1 Analogon Sequenz enthält, die kovalent über eine kleine Peptid-Brücke an das schwere Kettenfragment (Fc) eines modifizierten humanen Immunglobulin G4 (IgG4) gebunden ist. Die GLP-1 Analogon Sequenz von Dulaglutid ist etwa 90% homolog zu nativem humanem GLP-1 (7-37). Natives GLP-1 hat eine Halbwertszeit von 1,5 – 2 Minuten durch den Abbau durch DPP-4 und renale Clearance. Im Gegensatz zu nativem GLP-1 ist Dulaglutid resistent gegen den Abbau durch DPP-4 und seine Größe verlangsamt die Absorption und verringert die renale Clearance. Die Eigenschaften dieser Konstruktion führen zu einer löslichen Formulierung und einer verlängerten Halbwertszeit von 4,7 Tagen, was eine einmal wöchentliche subkutane Injektion möglich macht. Zusätzlich wurde das Dulaglutid-Molekül so konstruiert, dass eine Fcγ Rezeptor-bedingte Immunantwort verhindert wird und das immunogene Potential verringert ist.

Dulaglutid zeigt verschiedene antihyperglykämische Wirkungen des GLP-1. Bei erhöhter Glucose-Konzentration, erhöht Dulaglutid in Pankreas Betazellen intrazellulär die Konzentration von zyklischer AMP (c-AMP), was zu einer Insulinsekretion führt. Dulaglutid unterdrückt die Glukagon Sekretion, die bekanntermaßen bei Typ 2 Diabetikern unangemessen erhöht ist. Geringere Glukagon-Konzentrationen führen zu einer verringerten Glucosefreisetzung in der Leber. Weiterhin verlangsamt Dulaglutid die Magenentleerung.

Pharmakodynamische Wirkungen

Dulaglutid verbessert bei Patienten mit Typ 2 Diabetes die glykämische Kontrolle mittels eines anhaltenden Effekts der Senkung der Nüchtern-, prä- und postprandialen Blutzuckerkonzentrationen. Diese Wirkung beginnt mit der ersten Dulaglutid-Gabe und hält über das einwöchige Dosisintervall an.

In einer pharmakodynamischen Studie mit Dulaglutid wurde bei Patienten mit Typ 2 Diabetes eine Wiederherstellung der ersten Phase der Insulinsekretion auf ein Niveau gezeigt, das das beobachtete Niveau bei gesunden Probanden überstieg, die Placebo erhielten. Auch eine Verbesserung der zweiten Phase der Insulinsekretion als Antwort auf einen intravenösen Glucosebolus wurde nachgewiesen. In derselben Studie schien eine 1,5 mg Dulaglutid-Einzeldosis die maximale Insulinsekretion von β -Zellen zu erhöhen, und die β -Zellfunktion bei Typ 2 Diabetikern im Vergleich zu Placebo zu verbessern.

Im Einklang mit den pharmakokinetischen Eigenschaften besitzt Dulaglutid ein pharmakodynamisches Profil, das eine einmal wöchentliche Gabe ermöglicht (siehe Abschnitt 5.2).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Glykämische Kontrolle

Wirksamkeit und Sicherheit von Dulaglutid wurden in 6 randomisierten, kontrollierten Phase 3 Studien untersucht, in die 5.172 Patienten mit Typ 2 Diabetes eingeschlossen waren. Von diesen waren 958 Patienten 65 oder älter und davon waren 93 Patienten 75 Jahre oder älter. In diesen Studien wurden 3.136 Patienten mit Dulaglutid behandelt, von diesen 1.719 mit 1,5 mg Trulicity wöchentlich und 1.417 mit Trulicity 0,75 mg wöchentlich. In allen Studien wurde durch Dulaglutid eine klinisch signifikante Verbesserung der glykämischen Kontrolle, gemessen am glykosylierten Hämoglobin A1c (HbA1c), erreicht.

Monotherapie

Dulaglutid wurde in einer aktiv kontrollierten Monotherapie-Studie über 52 Wochen mit Metformin verglichen. Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg waren Metformin (1500-2000 mg/Tag) in der Reduktion des HbA1c-Wertes überlegen. Zum Zeitpunkt 26 Wochen erreichte im Vergleich zu Metformin ein signifikant höherer Anteil von Patienten unter Trulicity 1,5 mg und Trulicity 0,75 mg HbA1c-Zielwerte von $< 7,0\%$ und $\leq 6,5\%$.

Tabelle 2: Ergebnisse einer 52-wöchigen, aktiv kontrollierten Monotherapie-Studie mit zwei Dulaglutid-Dosierungen im Vergleich zu Metformin

	HbA1c Ausgangswert	Durchschnittliche Veränderung des HbA1c	Anteil Patienten mit HbA1c-Zielwert		Veränderung des Nüchternblutzuckers	Veränderung des Körpergewichts
	(%)	(%)	<7,0%(%)	≤6,5% (%)	(mmol/l)	(kg)
26 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=269)	7,63	-0,78 ^{††}	61,5 [#]	46,0 ^{##}	-1,61	-2,29
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=270)	7,58	-0,71 ^{††}	62,6 [#]	40,0 [#]	-1,46	-1,36 [#]
Metformin 1500-2000 mg/day (n=268)	7,60	-0,56	53,6	29,8	-1,34	-2,22
52 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=269)	7,63	-0,70 ^{††}	60,0 [#]	42,3 ^{##}	-1,56 [#]	-1,93
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=270)	7,58	-0,55 [†]	53,2	34,7	-1,00	-1,09 [#]
Metformin 1500-2000 mg/Tag (n=268)	7,60	-0,51	48,3	28,3	-1,15	-2,20

† Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,025, für Nichtunterlegenheit; ††Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,025, für Überlegenheit von Dulaglutid über Metformin, nur bezogen auf HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Metformin

Die Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien mit Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg sowie Metformin betragen 0,62, 0,15 bzw. 0,09 Episoden/Patient und Jahr. Schwere Hypoglykämien wurden nicht beobachtet.

Kombinationstherapie mit Metformin

Sicherheit und Wirksamkeit von Dulaglutid wurde in einer Placebo- und aktiv-kontrollierten Studie (Sitagliptin 100 mg täglich) von 104-wöchiger Dauer immer in Kombination mit Metformin untersucht. Zum Zeitpunkt 52 Wochen führte die Behandlung mit Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg im Vergleich zu Sitagliptin zu einer überlegenen Reduktion des HbA1c. Gleichzeitig erreichte ein signifikant größerer Anteil von Patienten HbA1c Zielwerte von < 7,0% und ≤ 6,5%. Diese Wirkung hielt bis zum Ende der Studie nach 104 Wochen an.

Tabelle 3: Ergebnisse einer 104-wöchigen, Placebo- und aktiv kontrollierten Studie mit zwei Dulaglutid-Dosierungen im Vergleich zu Sitagliptin

	HbA1c Ausgangswert (%)	Durchschnittliche Veränderung des HbA1c (%)	Anteil Patienten mit HbA1c-Zielwert		Veränderung des Nüchternblutzuckers (mmol/l)	Veränderung des Körpergewichts (kg)
			<7,0 %	≤6,5 %		
26 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=304)	8,12	-1,22 ^{††,##}	60,9 ^{**,#}	46,7 ^{**,#}	-2,38 ^{**,#}	-3,18 ^{**,#}
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (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 einmal täglich (n=315)	8,09	-0,61	37,8	21,8	-0,97	-1,46
52 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=304)	8,12	-1,10 ^{††}	57,6 ^{##}	41,7 ^{##}	-2,38 ^{##}	-3,03 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=302)	8,19	-0,87 ^{††}	48,8 ^{##}	29,0 ^{##}	-1,63 ^{##}	-2,60 ^{##}
Sitagliptin 100 mg einmal täglich (n=315)	8,09	-0,39	33,0	19,2	-0,90	-1,53
104 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=304)	8,12	-0,99 ^{††}	54,3 ^{##}	39,1 ^{##}	-1,99 ^{##}	-2,88 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=302)	8,19	-0,71 ^{††}	44,8 ^{##}	24,2 ^{##}	-1,39 ^{##}	-2,39
Sitagliptin 100 mg einmal täglich (n=315)	8,09	-0,32	31,1	14,1	-0,47	-1,75

†† Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,025, für Überlegenheit von Dulaglutid über Sitagliptin, nur bezogen auf HbA1c zum Zeitpunkt 52 und 104 Wochen

‡‡ Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,001, für Überlegenheit von Dulaglutid über Placebo, nur bezogen auf HbA1c

** p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo

p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Sitagliptin

Die Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien mit Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg sowie Sitagliptin betragen 0,19, 0,18 bzw. 0,17 Episoden/Patient und Jahr. Schwere Hypoglykämien unter Dulaglutid wurden nicht beobachtet.

Sicherheit und Wirksamkeit von Dulaglutid wurde auch in einer aktiv-kontrollierten Studie (Liraglutid 1,8 mg täglich) von 26-wöchiger Dauer immer in Kombination mit Metformin untersucht. Die Behandlung mit Trulicity 1,5 mg führte zu einer ähnlichen Reduktion des HbA1c; im Vergleich zu Liraglutid erreichte ein ähnlicher Anteil von Patienten HbA1c Zielwerte von < 7,0% und ≤ 6,5%.

Tabelle 4: Ergebnisse einer 26-wöchigen, aktiv kontrollierten Studie mit einer Dulaglutid-Dosierung im Vergleich zu Liraglutid.

	HbA1c Ausgangswert	Durchschnittliche Veränderung des HbA1c	Anteil Patienten mit HbA1c-Zielwert		Veränderung des Nüchternblutzuckers	Veränderung des Körpergewichts
	(%)	(%)	<7,0 % (%)	≤6,5 % (%)	(mmol/l)	(kg)
26 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=299)	8,06	-1,42 [‡]	68,3	54,6	-1,93	-2,90 [#]
Liraglutide ⁺ 1,8 mg täglich (n=300)	8,05	-1,36	67,9	50,9	-1,90	-3,61

[‡] einseitiger p-Wert $p < 0,001$, für Nichtunterlegenheit Dulaglutid gegenüber Liraglutid, nur bezogen auf HbA1.

[#] $p < 0,05$ Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Liraglutide.

⁺ Bei Patienten, die auf Liraglutid randomisiert wurden, betrug die Initialdosis 0,6 mg/Tag. Nach Woche 1 wurden die Patienten auf 1,2 mg/Tag hochtitriert, und nach Woche 2 auf 1,8 mg/Tag.

Die Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien mit Trulicity 1,5 mg betrug 0,12 Episoden/Patient und Jahr, bei Liraglutid waren es 0,29 Episoden/Patient und Jahr. Schwere Hypoglykämien wurden nicht beobachtet.

Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff

In einer 78-wöchigen, aktiv-kontrollierten Studie wurde Dulaglutid gegen Insulin glargin geprüft. Die Basisbehandlung bestand in beiden Gruppen aus Metformin und Sulfonylharnstoff. Zum Zeitpunkt 52 Wochen zeigte Trulicity 1,5 mg eine im Vergleich zu Insulin glargin überlegene HbA1c-Senkung, die bis zum Zeitpunkt 78 Wochen anhielt. Dagegen war die HbA1c-Senkung bei Trulicity 0,75 mg nicht-unterlegen zu Insulin glargin. Mit Trulicity 1,5 mg erreichte im Vergleich zu Insulin glargin ein signifikant höherer Prozentsatz von Patienten HbA1c-Zielwerte von $< 7,0\%$ oder $\leq 6,5\%$ zu den Zeitpunkten 52 und 78 Wochen

Tabelle 5: Ergebnisse einer 78-wöchigen, aktiv kontrollierten Studie mit zwei Dulaglutid-Dosierungen im Vergleich zu Insulin glargin.

	HbA1c Ausgangswert (%)	Durchschnittliche Veränderung des HbA1c (%)	Anteil Patienten mit HbA1c-Zielwert		Veränderung des Nüchternblutzuckers (mmol/l)	Veränderung des Körpergewichts (kg)
			<7,0% (%)	≤6,5% (%)		
52 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=273)	8,18	-1,08 ^{††}	53,2 ^{##}	27,0 ^{##}	-1,50	-1,87 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=272)	8,13	-0,76 [†]	37,1	22,5 [#]	-0,87 ^{##}	-1,33 ^{##}
Insulin glargin ⁺ einmal täglich (n=262)	8,10	-0,63	30,9	13,5	-1,76	1,44
78 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=273)	8,18	-0,90 ^{††}	49,0 ^{##}	28,1 ^{##}	-1,10 [#]	-1,96 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=272)	8,13	-0,62 [†]	34,1	22,1	-0,58 ^{##}	-1,54 ^{##}
Insulin glargin ⁺ einmal täglich (n=262)	8,10	-0,59	30,5	16,6	-1,58	1,28

† Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,025, für Nichtunterlegenheit; †† Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,025, für Überlegenheit von Dulaglutid über Insulin glargin, nur bezogen auf HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Insulin glargin

+ Insulin glargin Dosierung wurde unter Nutzung eines Algorithmus mit einem Nüchternblutzucker-Zielwert von < 5.6 mmol/l eingestellt

Die Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien mit Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg sowie Insulin glargin betragen 1,67, 1,67 sowie 3,02 Episoden/Patient und Jahr. Zwei Fälle einer schweren Hypoglykämie wurden mit Trulicity 1,5 mg beobachtet, und zwei Fälle einer schweren Hypoglykämie wurden mit Insulin glargin beobachtet.

Kombinationstherapie mit Metformin und Pioglitazon

In einer Placebo und aktiv (Exenatide zweimal täglich) kontrollierten Studie, beide in Kombination mit Metformin und Pioglitazon waren Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg gegenüber Placebo und Exenatide überlegen in Bezug auf die HbA1c-Reduktion. Dies wurde begleitet von einem signifikant größeren Prozentsatz von Patienten, die HbA1c-Zielwerte von < 7,0 % oder ≤ 6,5% erreichten.

Tabelle 6: Ergebnisse einer 52-wöchigen aktiv kontrollierten Studie mit zwei Dulaglutid-Dosierungen im Vergleich zu Exenatide

	HbA1c Ausgangswert (%)	Durchschnittliche Veränderung des HbA1c (%)	Anteil Patienten mit HbA1c-Zielwert		Veränderung des Nüchternblutzuckers (mmol/l)	Veränderung des Körpergewichts (kg)
			<7,0% (%)	≤6,5%(%)		
26 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=279)	8,10	-1,51 ^{††} , ^{††}	78,2 ^{**##}	62,7 ^{**##}	-2,36 ^{**##}	-1,30 ^{**}
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (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 µg zweimal täglich (n=276)	8,07	-0,99	52,3	38,0	-1,35	-1,07
52 weeks						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=279)	8,10	-1,36 ^{††}	70,8 ^{##}	57,2 ^{##}	-2,04 ^{##}	-1,10
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=280)	8,05	-1,07 ^{††}	59,1 [#]	48,3 ^{##}	-1,58 [#]	0,44 [#]
Exenatide ⁺ 10 µg zweimal täglich (n=276)	8,07	-0,80	49,2	34,6	-1,03	-0,80

^{††} Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,025, für Überlegenheit von Dulaglutid über Exenatide, nur bezogen auf HbA1c

^{†††} Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,001 für Überlegenheit von Dulaglutid über Placebo, nur bezogen auf HbA1c

* p < 0,05, ** p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo

p < 0,05, ## p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Exenatide

+ Exenatide Dosierung betrug 5 µg zweimal täglich während der ersten 4 Wochen und danach 10 µg zweimal täglich

Die Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien mit Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg sowie Exenatide zweimal täglich betragen 0,19, 0,14 sowie 0,75 Episoden/Patient und Jahr. Schwere Hypoglykämien wurden bei Dulaglutid nicht beobachtet, und zwei Fälle einer schweren Hypoglykämie wurden mit Exenatide zweimal täglich beobachtet.

Kombinationstherapie mit prandialem Insulin mit oder ohne Metformin

Patienten, die vor Einschluss in die Studie 1 oder 2 Insulininjektionen erhielten, beendeten während der Studie dieses Insulinregime und wurden dann entweder auf Dulaglutid einmal wöchentlich oder auf Insulin glargin einmal täglich randomisiert, alle in Kombination mit prandialem Insulin lispro dreimal täglich, mit oder ohne Metformin. Zum Zeitpunkt 26 Wochen waren Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg dem Insulin glargin bei der HbA1c-Reduktion überlegen, und diese Wirkung hielt bis zum Zeitpunkt 52 Wochen an. Im Vergleich zu Insulin glargin erreichte ein größerer Prozentsatz von Patienten HbA1c-Zielwerte von < 7,0 % oder ≤ 6,5% zum Zeitpunkt 26 Wochen und von < 7,0 % zum Zeitpunkt 52 Wochen.

Tabelle 7: Ergebnisse einer 52-wöchigen aktiv kontrollierten Studie mit zwei Dulaglutid-Dosierungen im Vergleich zu Insulin glargine

	HbA1c Ausgangswert	Durchschnittliche Veränderung des HbA1c	Anteil Patienten mit HbA1c-Zielwert		Veränderung des Nüchternblutzuckers	Veränderung des Körpergewichts
	(%)	(%)	<7,0%(%)	≤6,5%(%)	(mmol/l)	(kg)
26 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=295)	8,46	-1,64 ^{††}	67,6 [#]	48,0 [#]	-0,27 ^{##}	-0,87 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=293)	8,40	-1,59 ^{††}	69,0 [#]	43,0	0,22 ^{##}	0,18 ^{##}
Insulin glargine ⁺ einmal täglich (n=296)	8,53	-1,41	56,8	37,5	-1,58	2,33
52 weeks						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=295)	8,46	-1,48 ^{††}	58,5 [#]	36,7	0,08 ^{##}	-0,35 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=293)	8,40	-1,42 ^{††}	56,3	34,7	0,41 ^{##}	0,86 ^{##}
Insulin glargin ⁺ einmal täglich (n=296)	8,53	-1,23	49,3	30,4	-1,01	2,89

†† Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,025, für Überlegenheit von Dulaglutid über Insulin glargin, nur bezogen auf HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Insulin glargine

+ Insulin glargin Dosierung wurde eingestellt unter Nutzung eines Algorithmus mit einem Nüchternblutzucker-Zielwerte von < 5.6 mmol/l

Die Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien mit Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg sowie Insulin glargin betragen 31,06, 35,66, sowie 40,95 Episoden/Patient und Jahr. 10 Patienten, die mit Trulicity 1,5 mg behandelt wurden, berichteten über schwere Hypoglykämie, 7 Patienten unter Trulicity 0,75 mg sowie 15 Patienten unter Insulin glargin.

Nüchternblutzucker

Die Dulaglutid-Behandlung führte bezogen auf den Ausgangswert zu einer signifikanten Reduktion des Nüchternblutzuckers. Die Senkung des Nüchternblutzuckers findet hauptsächlich in den ersten 2 Wochen statt. Die Verbesserung der Nüchternblutzuckerwerte hielt über die Dauer der längsten Studie (104 Wochen) an.

Postprandialer Blutzucker

Die Dulaglutid-Behandlung führte bezogen auf den Ausgangswert zu einer signifikanten Reduktion der mittleren postprandialen Glucosewerte (die Veränderungen vom Ausgangswert zum primären Messzeitpunkt lagen zwischen -1,95 mmol/l und -4,23 mmol/l).

Betazellfunktion

Klinische Studien mit Dulaglutid weisen auf eine verbesserte Funktion der Betazellen hin, wie durch das *homeostasis model assessment* (HOMA2-%B) ermittelt wurde. Die Wirkung auf die Betazellfunktion blieb über die Dauer der längsten Studie (104 Wochen) erhalten.

Körpergewicht

Eine Behandlung mit Trulicity 1,5 mg war mit einer über die Studiendauer anhaltenden Gewichtsreduktion verbunden (vom Ausgangswert bis zum finalen Messzeitpunkt -0,35 kg bis -2,90 kg). Die Veränderungen des Körpergewichts bei Behandlung mit Trulicity 0,75 mg bewegten sich zwischen 0,86 kg und -2,63 kg. Die Abnahme an Körpergewicht, die bei mit Dulaglutid behandelten Patienten beobachtet wurde, war unabhängig von Übelkeit, allerdings war die Abnahme in der Gruppe, bei der Übelkeit auftrat, numerisch größer.

Therapiebeurteilung aus Patientensicht

Dulaglutid verbessert die Gesamtbehandlungszufriedenheit signifikant im Vergleich zu Exenatide zweimal täglich. Zusätzlich gab es eine signifikant niedrigere Häufigkeit wahrgenommener Hyper- und Hypoglykämien im Vergleich zu Exenatide zweimal täglich.

Blutdruck

Die Dulaglutid-Wirkung auf den Blutdruck und den Puls wurde in einer Studie mit 755 Patienten mit Typ 2 Diabetes durch ambulante Blutdruckmessungen untersucht. Die Behandlung mit Dulaglutid führte zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks (-2,8 mm Hg im Vergleich zu Placebo) nach 16 Wochen. Es bestanden keine Unterschiede beim diastolischen Blutdruck. Die Ergebnisse für systolischen und diastolischen Blutdruck waren am Ende der 26-wöchigen Studie ähnlich.

Kardiovaskuläre Beurteilung

Gemäß einer Metaanalyse der Phase 2 und 3 Studien entwickelten insgesamt 51 Patienten (Dulaglutid: 26 [N = 3.885]; alle Vergleichssubstanzen: 25 [N = 2.125]) mindestens ein kardiovaskuläres Ereignis (Tod aus kardiovaskulären Gründen, nicht-fataler Herzinfarkt, nicht-fataler Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina). Die Ergebnisse zeigen, dass es im Vergleich mit den Kontrolltherapien nicht zu einem Anstieg des kardiovaskulären Risikos durch Dulaglutid kommt (HR: 0,57; CI: [0,30, 1,10]).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Dulaglutid eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersgruppen in der Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach subkutaner Gabe wurden die Maximalkonzentration von Dulaglutid im Plasma bei Patienten mit Typ 2 Diabetes nach 48 Stunden erzielt. Die Maximalkonzentration C_{max} und die Gesamtexposition (AUC) betragen nach mehrfacher subkutaner Gabe von 1,5 mg Dulaglutid an Typ 2 Diabetiker etwa 114 ng/ml bzw. 14.000 ng•h/ml. Steady State Plasmakonzentrationen wurden bei einmal wöchentlicher Gabe von 1,5 mg Dulaglutid nach 2 bis 4 Wochen erreicht. Bei subkutaner Gabe einer Einzeldosis Dulaglutid (1,5 mg) in Abdomen, Oberschenkel oder den Oberarm wird jeweils eine ähnliche Exposition erreicht. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Dulaglutid nach einer subkutanen Einzeldosis von 1,5 mg und 0,75 mg betrug 47 % bzw. 65 %.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen von Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg nach subkutaner Gabe an Typ 2 Diabetiker betrug etwa 19,2 l bzw. 17,4 l im Steady State.

Biotransformation

Man nimmt an, dass Dulaglutid auf den herkömmlichen Proteinabbauwegen in seine einzelnen Aminosäuren zerlegt wird.

Elimination

Die mittlere scheinbare Clearance von Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg im Steady State betrug 0,073 l/h bzw. 0,107 l/h (36,2%)l/h mit einer Eliminationshalbwertszeit von etwa 4,5 bzw. 4,7 Tagen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (>65 Jahre):

Alter hat keinen klinisch relevanten Einfluss auf die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von Dulaglutid.

Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit

Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit haben keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dulaglutid.

Körpergewicht oder Body Mass Index

Pharmakokinetische Analysen zeigen ein statistisch signifikant inverses Verhältnis zwischen Körpergewicht oder Body Mass Index (BMI) und der Dulaglutid-Bioverfügbarkeit, obwohl es keinen klinisch relevanten Einfluss des Gewichts oder des BMI auf die glykämische Kontrolle gab.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Die Pharmakokinetik von Dulaglutid wurde in einer Studie zur klinischen Pharmakologie untersucht und war bei gesunden Probanden und Patienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min), einschließlich terminaler Niereninsuffizienz mit Dialyse-Pflicht, grundsätzlich ähnlich. In klinischen Studien war das Sicherheitsprofil von Patienten mit einer mäßigen Nierenfunktionsstörung dem der Gesamtpopulation von Typ 2 Diabetikern ähnlich. In diese Studien wurden Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung oder einer terminalen Niereninsuffizienz nicht eingeschlossen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Die Pharmakokinetik von Dulaglutid wurde in einer Studie zur klinischen Pharmakologie untersucht. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine statistisch signifikante Abnahme der Dulaglutid-Exposition von bis zu 30 %-33 % für die mittlere C_{max} bzw. die AUC. Im Allgemeinen stieg die t_{max} von Dulaglutid mit Zunahme der Leberfunktionseinschränkung an. Allerdings war kein Trend bzgl. der Abhängigkeit der Dulaglutid-Exposition vom Grad der Leberfunktionseinschränkung zu erkennen. Die Wirkungen wurden nicht als klinisch relevant eingestuft.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Charakterisierung der Pharmakokinetik von Dulaglutid bei Kindern und Jugendlichen wurden nicht durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie oder Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Während einer 6-monatigen Karzinogenitätsstudie in transgenen Mäusen kam es zu keiner Tumorgenese. In einer zweijährigen Karzinogenitätsstudie in Ratten verursachte Dulaglutid einen statistisch signifikanten, dosisabhängigen Anstieg der Inzidenz von C-Zelltumoren der Schilddrüse (Adenome und / oder Karzinome), dabei lag die Exposition um ≥ 7 mal höher als beim Menschen nach 1,5 mg wöchentlicher Gabe. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist derzeit unbekannt.

Während der Fertilitätsstudien wurde eine Reduktion der Zahlen von Corpora Lutea und ein verlängerter weiblicher Zyklus bei solchen Dosierungen beobachtet, die mit einer verminderter

Nahrungsaufnahme und einer verminderten Körpergewichtszunahme bei den Muttertieren assoziiert waren. Allerdings wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität, Empfängnis und embryonale Entwicklung beobachtet.

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Kaninchen Auswirkungen auf das Skelett und eine Reduktion des fetalen Wachstums beobachtet, allerdings wurden keine Fehlbildungen beobachtet; die Dulaglutid-Exposition lag dabei 11 – 44 fach über der empfohlenen klinischen Exposition. Eine Dulaglutid-Behandlung von Ratten während der Tragzeit und Stillzeit verursachte Gedächtnisdefizite bei weiblichen Rattenjungen, die Dulaglutid-Exposition lag dabei 16 fach über der empfohlenen klinischen Exposition.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat
Citronensäure
Mannitol
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Anbruch:

Trulicity kann ungekühlt bis zu 14 Tagen bei einer Temperatur nicht über 30°C gelagert werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasspritze (Typ I), die in einen Einweg-Pen fest eingebaut ist.

Jeder Fertigpen enthält 0,5 ml Lösung.

Packungen von 2 und 4 Fertigpens und Bündelpackungen von 12 (3 Packungen zu 4) Fertigpens. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen

Bedienungsanleitung

Der Fertigpen ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Der Bedienungsanleitung für den Fertigen, die in der Packungsbeilage enthalten ist, muss sorgfältig befolgt werden.

Trulicity darf nicht verwendet werden, wenn Partikel sichtbar sind oder die Lösung trüb und/oder farbig ist.

Trulicity, das eingefroren war, darf nicht mehr verwendet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/956/001

EU/1/14/956/002

EU/1/14/956/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trulicity 1,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Fertigpen enthält 1,5 mg Dulaglutid* in 0,5 ml Lösung.

*Hergestellt mittels rekombinanter DNA-Technologie aus CHO-Zellen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung).

Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus, um eine verbesserte Blutzuckerkontrolle zu erreichen als:

Monotherapie

Sofern bei Patienten, für die die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist, durch Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann.

Kombinationstherapie

In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn durch diese zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann (siehe Abschnitt 5.1 bzgl. Daten zu verschiedenen Kombinationen).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Monotherapie

Die empfohlene Dosis beträgt 0,75 mg einmal wöchentlich.

Kombinationstherapie

Die empfohlene Dosis beträgt 1,5 mg einmal wöchentlich.

Bei möglicherweise gefährdeten Personen, wie Patienten ab 75 Jahren, kann eine Anfangsdosis von 0,75 mg einmal wöchentlich in Betracht gezogen werden.

Wird Trulicity zu einer bestehenden Metformin- oder Pioglitazon-Therapie hinzugefügt, kann die bisherige Dosierung von Metformin und/oder Pioglitazon beibehalten werden. Wenn es zu einer bestehenden Therapie mit Sulfonylharnstoff oder prandialem Insulin hinzugefügt wird, kann eine Reduktion der Sulfonylharnstoff- oder Insulindosis in Betracht gezogen werden, um das Hypoglykämie-Risiko zu senken (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Die Anwendung von Trulicity erfordert keine Blutzuckerselbstkontrolle durch den Patienten. Allerdings kann eine Eigenkontrolle durch den Patienten notwendig werden, um die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des prandialem Insulins anzupassen.

Ältere Patienten (>65 Jahre)

Es ist keine Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Alter erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten ab 75 Jahren ist die klinische Erfahrung allerdings sehr begrenzt (siehe Abschnitt 5.1), bei diesen Patienten kann eine Anfangsdosis von 0,75 mg einmal wöchentlich in Betracht gezogen werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion erforderlich. Es gibt nur sehr begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (eGFR [über CKD-EPI] < 30 ml/min/1.73 m²) oder einer terminalen Niereninsuffizienz. Die Anwendung von Trulicity wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dulaglutid bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Trulicity wird subkutan in Abdomen, Oberschenkel oder Oberarm injiziert. Es darf nicht intravenös oder intramuskulär gegeben werden.

Die Dosis kann zu jeder beliebigen Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten gegeben werden.

Falls eine Dosis versäumt wurde, sollte die Gabe so schnell wie möglich nachgeholt werden, vorausgesetzt dass die nächste reguläre Gabe nicht weniger als 3 Tage (72 Stunden) später vorgesehen ist. Falls eine Dosis versäumt wurde und weniger als 3 Tage bis zur nächsten regulären Gabe verbleiben, sollte die versäumte Dosis ausgelassen und die nächste Dosis zum nächsten vorgesehenen Termin angewendet werden. In beiden Fällen können die Patienten anschließend mit der regelmäßigen, einmal wöchentlichen Gabe fortfahren.

Wenn nötig, kann der Tag der wöchentlichen Gabe gewechselt werden, sofern die letzte Dosis mindestens 3 Tage (72 Stunden) zurückliegt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dulaglutid darf nicht bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

Der Einsatz von GLP-1 Rezeptor-Agonisten kann mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden sein. Dies sollte bei der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion berücksichtigt werden, da diese Ereignisse, z.B. Übelkeit, Erbrechen und/oder Diarrhoe zu einer Dehydrierung führen können, die wiederum eine Verschlechterung der Nierenfunktion bedingen kann. Dulaglutid wurde bei Patienten mit schweren gastrointestinalen Erkrankungen, einschließlich schwerer Gastroparese, nicht untersucht, und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Akute Pankreatitis

Der Einsatz von GLP-1 Rezeptor-Agonisten wurde mit dem Risiko einer akuten Pankreatitis assoziiert. In klinischen Studien wurde akute Pankreatitis in Verbindung mit Dulaglutid berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis aufgeklärt werden. Besteht Verdacht auf Pankreatitis, muss Dulaglutid abgesetzt werden. Ist die Diagnose der Pankreatitis bestätigt worden, darf die Dulaglutid-Behandlung nicht wieder aufgenommen werden. Fehlen andere Anzeichen und Symptome einer akuten Pankreatitis, sind erhöhte Pankreasenzym-Werte allein bezüglich einer akuten Pankreatitis nicht prädiktiv (siehe Abschnitt 4.8).

Hypoglykämie

Patienten, die Dulaglutid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Insulin erhalten, können ein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko haben. Das Hypoglykämie-Risiko kann durch eine Dosis-Reduktion des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins verringert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Nicht untersuchte Patientengruppen

Es besteht nur begrenzte Erfahrung bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 1,5 mg Dosis, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Dulaglutid verursacht eine verzögerte Magenentleerung und hat damit potentiell Auswirkungen auf die Absorption von oral gegebener Begleitmedikation. Dulaglutid sollte bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, bei denen eine rasche gastrointestinale Absorption erwünscht ist, mit Vorsicht eingesetzt werden. Bei einigen Zubereitungen mit verzögerter Freisetzung kann die Verlängerung der Freisetzung durch die längere Verbleibdauer im Magen zu einer leichten Erhöhung der Exposition führen.

Paracetamol

Nach der ersten Gabe von 1 und 3 mg Dulaglutid wurde der C_{\max} – Wert von Paracetamol um 36% bzw. 50% reduziert und der mediane t_{\max} –Wert verzögerte sich um 3 bzw. 4 Stunden. Nach gleichzeitiger Gabe von bis zu 3 mg Dulaglutid im Steady State, gab es keine statistisch signifikanten Änderungen bzgl. $AUC_{(0-12)}$, C_{\max} or t_{\max} von Paracetamol. Eine Dosisanpassung von Paracetamol ist nicht notwendig, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

Atorvastatin

Eine gleichzeitige Gabe von Dulaglutid und Atorvastatin resultierte in einer Abnahme von bis zu 70% beim C_{\max} und 21% beim $AUC_{(0-\infty)}$ von Atorvastatin und seinem Hauptmetaboliten *o*-Hydroxyatorvastatin. Der mittlere $t_{1/2}$ –Wert von Atorvastatin und *o*-Hydroxyatorvastatin war nach

einer Gabe Dulaglutid um 17% bzw. 41% erhöht. Diese Beobachtung ist klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von Atorvastatin ist nicht notwendig, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

Digoxin

Nach Kombinationsgabe von Digoxin im Steady State und 2 aufeinander folgenden Dulaglutid-Injektionen waren Gesamt-Bioverfügbarkeit ($AUC\tau$) und t_{max} von Digoxin unverändert; C_{max} war um bis zu 22% reduziert. Es ist nicht zu erwarten, dass diese Änderung klinische Konsequenzen hat. Eine Dosisanpassung von Digoxin ist nicht erforderlich, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

Antihypertensiva

Die Kombination von mehreren Dulaglutid-Injektionen mit Lisinopril im Steady State verursachte keine klinisch relevanten Änderungen von AUC oder C_{max} des Lisinoprils. Statistisch signifikante Verzögerungen der Lisinopril t_{max} von etwa 1 Stunde wurden an den Tagen 3 und 24 der Studie beobachtet. Als Dulaglutid und Metoprolol zusammen als Einzeldosen gegeben wurden, erhöhten sich AUC und C_{max} von Metoprolol jeweils um 19% und 32%. t_{max} von Metoprolol wurde um 1 Stunde verzögert, diese Änderung war statistisch nicht signifikant; daher ist eine Dosisanpassung von Lisinopril oder Metoprolol nicht erforderlich, wenn diese zusammen mit Dulaglutid gegeben werden.

Warfarin

Nach Dulaglutid-Gabe bleibt die Bioverfügbarkeit von S- und R-Warfarin sowie C_{max} von R-Warfarin unverändert, C_{max} von S-Warfarin nimmt um 22% ab. AUC_{INR} reduzierte sich um 2 %, dies ist wahrscheinlich nicht klinisch signifikant. Es gab keine Auswirkungen auf die maximale Internal Normalised Ratio Response (INR_{max}). Die international normalised ratio response Zeit ($tINR_{max}$) war um 6 Stunden verzögert, dies war konsistent mit den Verzögerungen für t_{max} von etwa 4 bzw. 6 Stunden für S- bzw. R-Warfarin. Diese Änderungen waren klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von Warfarin ist nicht erforderlich, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

Orale Kontrazeptiva

Die Gabe von Dulaglutid zusammen mit oralen Kontrazeptiva (Norgestimat 0,18 mg / Ethinylestradiol 0,025 mg) beeinflusste die Gesamtbioverfügbarkeit von Norelgestromin und Ethinylestradiol nicht. Eine statistisch signifikante Verringerung von C_{max} in Höhe von 26 % bzw. 13 % und eine Verzögerung von t_{max} von 2 bzw. 0,30 Stunden wurden für Norelgestromin bzw. Ethinylestradiol beobachtet. Diese Beobachtungen sind klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von oralen Kontrazeptiva ist nicht erforderlich, wenn diese zusammen mit Dulaglutid gegeben werden.

Metformin

Nach der Kombination mehrerer Dulaglutid-Injektionen mit Metformin (Zubereitung mit sofortiger Freisetzung) im Steady State stieg die Gesamtbioverfügbarkeit ($AUC\tau$) von Metformin um bis zu 15 % und C_{max} reduzierte sich um bis zu 12 %, ohne dass sich t_{max} veränderte. Diese Änderung war konsistent mit der durch Dulaglutid bedingten Verzögerung der Magenentleerung und innerhalb der pharmakokinetischen Variabilität von Metformin und daher klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von Metformin-Zubereitungen mit sofortiger Freisetzung wird nicht empfohlen, wenn diese zusammen mit Dulaglutid gegeben werden.

Sitagliptin

Die Bioverfügbarkeit von Sitagliptin blieb unverändert, wenn es zusammen mit einer Einzelinjektion von Dulaglutid gegeben wurde. Nach gemeinsamer Gabe zusammen mit 2 aufeinander folgenden Injektionen von Dulaglutid, verringerte sich $AUC_{(0-\tau)}$ and C_{max} von Sitagliptin um 7,4 % bzw. 23,1 %. t_{max} von Sitagliptin verzögerte sich um etwa eine halbe Stunde nach gemeinsamer Gabe mit Dulaglutid im Vergleich zu alleiniger Gabe von Sitagliptin.

Sitagliptin kann über einen 24-stündigen Zeitraum eine bis zu 80 %ige Hemmung von DPP-4 verursachen. Die gleichzeitige Gabe von Dulaglutid und Sitagliptin erhöhte Bioverfügbarkeit und

C_{\max} von Dulaglutid um etwa 38 % bzw. 27 %, die mediane t_{\max} verzögerte sich um etwa 24 Stunden. Daher besitzt Dulaglutid einen hohen Schutz gegen DPP-4 Inaktivierung (siehe Abschnitt 5.1). Die erhöhte Bioverfügbarkeit kann die Wirkung von Dulaglutid auf Blutzuckerspiegel erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dulaglutid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Dulaglutid während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dulaglutid in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Dulaglutid soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Die Auswirkung von Dulaglutid auf die menschliche Fertilität ist nicht bekannt. Bei Ratten hatte eine Dulaglutid-Behandlung keine direkte Wirkung auf Paarung oder Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Trulicity hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn es in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder einem prandialen Insulin gegeben wird, sollten Patienten angewiesen werden, Maßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämie bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder während des Bedienens von Maschinen zu ergreifen (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In den durchgeführten Phase 2 und 3-Studien waren 4.006 Patienten einer Monotherapie mit Dulaglutid oder einer Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln ausgesetzt. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen in klinischen Prüfungen waren gastrointestinal, einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Der Schweregrad dieser Nebenwirkungen war im Allgemeinen leicht bis mäßig und die Nebenwirkungen waren von vorübergehender Natur.

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

Die Ermittlung der folgenden Nebenwirkungen erfolgte über eine Auswertung der klinischen Phase 2 und 3 Studien in ihrer Gesamtdauer. Die Nebenwirkungen sind gemäß den bevorzugten Begriffen nach MedDRA in Tabelle 1 aufgelistet, sie sind nach abnehmender Häufigkeit geordnet (sehr häufig: $\geq 1/10$; häufig: $\geq 1/100$, $< 1/10$; gelegentlich: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; selten: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; sehr selten: $< 1/10.000$ und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Inzidenzgruppe werden die Nebenwirkungen nach absteigender Häufigkeit aufgeführt.

Tabelle 1: Die Häufigkeit von Dulaglutid-Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie* (bei Kombination mit prandialem Insulin, Metformin [†] oder Metformin plus Glimepirid)	Hypoglykämie* (bei Monotherapie oder bei Kombination mit Metformin plus Pioglitazon)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen [†] , Bauchschmerzen [†]	Verminderter Appetit, Dyspepsie, Verstopfung, Blähungen, abdominale Distension, gastroesophageale Reflux-Erkrankung, Aufstoßen		Akute Pankreatitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fatigue	Reaktionen an der Injektionsstelle	
Untersuchungen		Sinustachykardie, Atrioventrikulärer Block ersten Grads		

* dokumentiert, symptomatische Hypoglykämie, Blutzucker ≤ 3.9 mmol/l

[†] betrifft nur Dulaglutid 1,5 mg. Bei Dulaglutid 0,75 mg liegt die Rate der Nebenwirkungen in der nächst niedrigeren Inzidenzgruppe.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypoglykämie

Wenn Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin allein oder Metformin und Pioglitazon gegeben wurde, betrug die Inzidenz von dokumentierter symptomatischer Hypoglykämie 5,9 % bis 10,9 % und die Raten betragen 0,14 bis 0,62 Ereignisse/Patient und Jahr. Episoden einer schweren Hypoglykämie wurden nicht berichtet.

Wenn Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg in Kombination mit Sulfonylharnstoff (plus Metformin) gegeben wurde, betrug die Inzidenz von dokumentierter symptomatischer Hypoglykämie 39,0 % bzw. 40,3 % und die Raten betragen 1,67 bzw. 1,67 Ereignisse/Patient und Jahr. Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien betrug 0 % bzw. 0,7 %, und die Raten betragen 0,00 bzw. 0,01 Ereignisse/Patient und Jahr.

Wenn Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg in Kombination mit prandialem Insulin gegeben wurde, betragen die Inzidenzen 85,3% bzw. 80,0%, die Raten betragen 35,66 bzw. 31,06 Ereignisse/Patient und Jahr. Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien betrug 2,4% bzw. 3,4%, und die Raten betragen 0,05 bzw. 0,06 Ereignisse/Patient und Jahr.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Die über einen Zeitraum von bis zu 104 Wochen gesammelten Berichte der gastrointestinalen Nebenwirkungen von Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg beinhalteten Übelkeit (12,9% bzw. 21,2 %), Diarrhoe (10,7% bzw. 13,7 %) und Erbrechen (6,9% bzw. 11,5 %). Die Ereignisse waren typischerweise leichten oder mäßigen Schweregrades, sie wurden hauptsächlich während der beiden ersten Behandlungswochen berichtet und nahmen während der nächsten 4 Wochen rasch ab. Danach blieb die Rate relativ konstant.

In Studien zur klinischen Pharmakologie, die bei Typ 2 Diabetikern bis zu 6 Wochen lang durchgeführt wurden, wurde die Mehrzahl der gastrointestinalen Ereignisse während der ersten 2-3 Tage nach der Initialdosis berichtet, die Häufigkeit nahm mit den weiteren Injektionen ab.

Akute Pankreatitis

Die Inzidenz von akuter Pankreatitis in klinischen Studien der Phase 2 und 3 betrug 0,07% für Dulaglutid im Vergleich zu 0,14% für Placebo und 0,19% für Vergleichspräparate mit oder ohne zusätzliche antidiabetische Basistherapie.

Pankreasenzyme

Eine Dulaglutid-Behandlung steht in Verbindung mit einem mittleren Anstieg der Pankreasenzyme (Lipase und/oder Pankreasamylase) von 11 % bis 21 % (siehe Abschnitt 4.4). In Abwesenheit von anderen Anzeichen und Symptomen einer akuten Pankreatitis sind Erhöhungen der Pankreasenzym-Werte allein bezüglich einer akuten Pankreatitis nicht prädiktiv.

Pulserhöhung

Eine geringe Pulserhöhung von 2 bis 4 Schlägen pro Minute und eine 1,3 bzw. 1,4 %ige Inzidenz einer Sinustachykardie mit einem gleichzeitigen Pulsanstieg in Höhe von ≥ 15 Schlägen pro Minute bezogen auf den Ausgangswert wurden in Verbindung mit Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg beobachtet.

Atrioventrikulärer Block ersten Grades/PR Intervall-Verlängerung

Eine geringe mittlere Zunahme des PR-Intervalls von 2 bis 3 msec und eine 1,5 bzw. 2,4%ige Inzidenz eines Atrioventrikulären Blocks ersten Grades wurden in Verbindung mit Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg beobachtet.

Immunogenität

In klinischen Studien war die Dulaglutid-Behandlung mit einer 1,6%igen Inzidenz von behandlungsbedingt auftretenden Anti-Dulaglutid Antikörpern verbunden. Dies deutet darauf hin, dass die strukturellen Veränderungen des GLP-1 sowie die modifizierten IgG4-Teile des Dulaglutid-Moleküls, zusammen mit der ausgeprägten Homologie zu nativem GLP-1 und nativem IgG4 das Risiko einer Immunantwort gegen Dulaglutid minimieren. Patienten mit Anti-Dulaglutid Antikörpern zeigten im allgemeinen niedrige Titer, und obwohl die Zahl der Patienten, die Anti-Dulaglutid Antikörper gebildet hatten, niedrig war, zeigte die Überprüfung der Phase 3 Daten keine deutliche Auswirkung der Anti-Dulaglutid Antikörper auf HbA1c-Veränderungen.

Überempfindlichkeit

In den klinischen Studien der Phasen 2 und 3 wurden Ereignisse, die mit einer systemischen Überempfindlichkeit einhergehen (z.B. Urtikaria, Ödeme), bei 0,5% der mit Dulaglutid behandelten Patienten berichtet. Keiner der Patienten mit einer systemischen Überempfindlichkeit hatte Anti-Dulaglutid Antikörper entwickelt.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden von 1,9 % der mit Dulaglutid behandelten Patienten berichtet. Nebenwirkungen an der Injektionsstelle (z.B. Ausschlag oder Rötung), die möglicherweise auf eine Immunantwort zurückzuführen sind, wurden bei 0,7 % der Patienten berichtet und waren im Allgemeinen leicht.

Behandlungsabbruch aufgrund einer Nebenwirkung

In 26-wöchigen klinischen Studien betrug die Inzidenz des Absetzens der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen 2,6% (0,75 mg) bzw. 6,1% (1,5 mg) für Dulaglutid gegenüber 3,7% für Placebo. Über die gesamte Studiendauer (bis zu 104 Wochen), betrug die Inzidenz des Absetzens der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen 5,1% (0,75 mg) bzw. 8,4 % (1,5mg) für Dulaglutid. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einem Abbruch der Behandlung mit 0,75 mg bzw. 1,5 mg Dulaglutid führten, waren Übelkeit (1,0%, 1,9%), Durchfall (0,5%, 0,6%) und Erbrechen (0,4%, 0,6%), sie wurden im Allgemeinen während der ersten 4 – 6 Wochen berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Auswirkungen einer Überdosierung von Dulaglutid in klinischen Studien umfassten gastrointestinale Beschwerden und Hypoglykämie. Im Fall einer Überdosierung ist eine angemessene, unterstützende Behandlung einzuleiten, die sich an der klinischen Symptomatik des Patienten orientiert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: {noch nicht zugewiesen}, ATC-Code: {noch nicht zugewiesen}

Wirkmechanismus

Dulaglutid ist ein langwirksamer Glukagon-like Peptide-1 (GLP-1) Rezeptoragonist. Das Molekül besteht aus 2 identischen, über Disulfid-Brücken verbundenen Ketten, von denen jede eine modifizierte GLP-1 Analogon Sequenz enthält, die kovalent über eine kleine Peptid-Brücke an das schwere Kettenfragment (Fc) eines modifizierten humanen Immunglobulin G4 (IgG4) gebunden ist. Die GLP-1 Analogon Sequenz von Dulaglutid ist etwa 90% homolog zu nativem humanem GLP-1 (7-37). Natives GLP-1 hat eine Halbwertszeit von 1,5 – 2 Minuten durch den Abbau durch DPP-4 und renale Clearance. Im Gegensatz zu nativem GLP-1 ist Dulaglutid resistent gegen den Abbau durch DPP-4 und seine Größe verlangsamt die Absorption und verringert die renale Clearance. Die Eigenschaften dieser Konstruktion führen zu einer löslichen Formulierung und einer verlängerten Halbwertszeit von 4,7 Tagen, was eine einmal wöchentliche subkutane Injektion möglich macht. Zusätzlich wurde das Dulaglutid-Molekül so konstruiert, dass eine Fcγ Rezeptor-bedingte Immunantwort verhindert wird und das immunogene Potential verringert ist.

Dulaglutid zeigt verschiedene antihyperglykämische Wirkungen des GLP-1. Bei erhöhter Glucose-Konzentration, erhöht Dulaglutid in Pankreas Betazellen intrazellulär die Konzentration von zyklischer AMP (c-AMP), was zu einer Insulinsekretion führt. Dulaglutid unterdrückt die Glukagon Sekretion, die bekanntermaßen bei Typ 2 Diabetikern unangemessen erhöht ist. Geringere Glukagon-Konzentrationen führen zu einer verringerten Glucosefreisetzung in der Leber. Weiterhin verlangsamt Dulaglutid die Magenentleerung.

Pharmakodynamische Wirkungen

Dulaglutid verbessert bei Patienten mit Typ 2 Diabetes die glykämische Kontrolle mittels eines anhaltenden Effekts der Senkung der Nüchtern-, prä- und postprandialen Blutzuckerkonzentrationen. Diese Wirkung beginnt mit der ersten Dulaglutid-Gabe und hält über das einwöchige Dosisintervall an.

In einer pharmakodynamischen Studie mit Dulaglutid wurde bei Patienten mit Typ 2 Diabetes eine Wiederherstellung der ersten Phase der Insulinsekretion auf ein Niveau gezeigt, das das beobachtete Niveau bei gesunden Probanden überstieg, die Placebo erhielten. Auch eine Verbesserung der zweiten Phase der Insulinsekretion als Antwort auf einen intravenösen Glucosebolus wurde nachgewiesen. In derselben Studie schien eine 1,5 mg Dulaglutid-Einzeldosis die maximale Insulinsekretion von β -Zellen zu erhöhen, und die β -Zellfunktion bei Typ 2 Diabetikern im Vergleich zu Placebo zu verbessern.

Im Einklang mit den pharmakokinetischen Eigenschaften besitzt Dulaglutid ein pharmakodynamisches Profil, das eine einmal wöchentliche Gabe ermöglicht (siehe Abschnitt 5.2).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Glykämische Kontrolle

Wirksamkeit und Sicherheit von Dulaglutid wurden in 6 randomisierten, kontrollierten Phase 3 Studien untersucht, in die 5.172 Patienten mit Typ 2 Diabetes eingeschlossen waren. Von diesen waren 958 Patienten 65 oder älter und davon waren 93 Patienten 75 Jahre oder älter. In diesen Studien wurden 3.136 Patienten mit Dulaglutid behandelt, von diesen 1.719 mit 1,5 mg Trulicity wöchentlich und 1.417 mit Trulicity 0,75 mg wöchentlich. In allen Studien wurde durch Dulaglutid eine klinisch signifikante Verbesserung der glykämischen Kontrolle, gemessen am glykosylierten Hämoglobin A1c (HbA1c), erreicht.

Monotherapie

Dulaglutid wurde in einer aktiv kontrollierten Monotherapie-Studie über 52 Wochen mit Metformin verglichen. Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg waren Metformin (1500-2000 mg/Tag) in der Reduktion des HbA1c-Wertes überlegen. Zum Zeitpunkt 26 Wochen erreichte im Vergleich zu Metformin ein signifikant höherer Anteil von Patienten unter Trulicity 1,5 mg und Trulicity 0,75 mg HbA1c-Zielwerte von $< 7,0\%$ und $\leq 6,5\%$.

Tabelle 2: Ergebnisse einer 52-wöchigen, aktiv kontrollierten Monotherapie-Studie mit zwei Dulaglutid-Dosierungen im Vergleich zu Metformin

	HbA1c Ausgangs-wert	Durchschnittliche Veränderung des HbA1c	Anteil Patienten mit HbA1c-Zielwert		Veränderung des Nüchternblutzuckers	Veränderung des Körpergewichts
	(%)	(%)	<7,0%(%)	≤6,5% (%)	(mmol/l)	(kg)
26 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=269)	7,63	-0,78 ^{††}	61,5 [#]	46,0 ^{##}	-1,61	-2,29
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=270)	7,58	-0,71 ^{††}	62,6 [#]	40,0 [#]	-1,46	-1,36 [#]
Metformin 1500-2000 mg/day (n=268)	7,60	-0,56	53,6	29,8	-1,34	-2,22
52 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=269)	7,63	-0,70 ^{††}	60,0 [#]	42,3 ^{##}	-1,56 [#]	-1,93
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=270)	7,58	-0,55 [†]	53,2	34,7	-1,00	-1,09 [#]
Metformin 1500-2000 mg/Tag (n=268)	7,60	-0,51	48,3	28,3	-1,15	-2,20

† Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,025, für Nichtunterlegenheit; ††Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,025, für Überlegenheit von Dulaglutid über Metformin, nur bezogen auf HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Metformin

Die Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien mit Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg sowie Metformin betragen 0,62, 0,15 bzw. 0,09 Episoden/Patient und Jahr. Schwere Hypoglykämien wurden nicht beobachtet.

Kombinationstherapie mit Metformin

Sicherheit und Wirksamkeit von Dulaglutid wurde in einer Placebo- und aktiv-kontrollierten Studie (Sitagliptin 100 mg täglich) von 104-wöchiger Dauer immer in Kombination mit Metformin untersucht. Zum Zeitpunkt 52 Wochen führte die Behandlung mit Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg im Vergleich zu Sitagliptin zu einer überlegenen Reduktion des HbA1c. Gleichzeitig erreichte ein signifikant größerer Anteil von Patienten HbA1c Zielwerte von < 7,0% und ≤ 6,5%. Diese Wirkung hielt bis zum Ende der Studie nach 104 Wochen an.

Tabelle 3: Ergebnisse einer 104-wöchigen, Placebo- und aktiv kontrollierten Studie mit zwei Dulaglutid-Dosierungen im Vergleich zu Sitagliptin

	HbA1c Ausgangswert (%)	Durchschnittliche Veränderung des HbA1c (%)	Anteil Patienten mit HbA1c-Zielwert		Veränderung des Nüchternblutzuckers (mmol/l)	Veränderung des Körpergewichts (kg)
			<7,0 %	≤6,5 %		
26 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=304)	8,12	-1,22 ^{††,##}	60,9 ^{**,#}	46,7 ^{**,#}	-2,38 ^{**,#}	-3,18 ^{**,#}
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (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 einmal täglich (n=315)	8,09	-0,61	37,8	21,8	-0,97	-1,46
52 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=304)	8,12	-1,10 ^{††}	57,6 ^{##}	41,7 ^{##}	-2,38 ^{##}	-3,03 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=302)	8,19	-0,87 ^{††}	48,8 ^{##}	29,0 ^{##}	-1,63 ^{##}	-2,60 ^{##}
Sitagliptin 100 mg einmal täglich (n=315)	8,09	-0,39	33,0	19,2	-0,90	-1,53
104 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=304)	8,12	-0,99 ^{††}	54,3 ^{##}	39,1 ^{##}	-1,99 ^{##}	-2,88 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=302)	8,19	-0,71 ^{††}	44,8 ^{##}	24,2 ^{##}	-1,39 ^{##}	-2,39
Sitagliptin 100 mg einmal täglich (n=315)	8,09	-0,32	31,1	14,1	-0,47	-1,75

†† Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,025, für Überlegenheit von Dulaglutid über Sitagliptin, nur bezogen auf HbA1c zum Zeitpunkt 52 und 104 Wochen

‡‡ Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,001, für Überlegenheit von Dulaglutid über Placebo, nur bezogen auf HbA1c

** p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo

p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Sitagliptin

Die Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien mit Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg sowie Sitagliptin betragen 0,19, 0,18 bzw. 0,17 Episoden/Patient und Jahr. Schwere Hypoglykämien unter Dulaglutid wurden nicht beobachtet.

Sicherheit und Wirksamkeit von Dulaglutid wurde auch in einer aktiv-kontrollierten Studie (Liraglutid 1,8 mg täglich) von 26-wöchiger Dauer immer in Kombination mit Metformin untersucht. Die Behandlung mit Trulicity 1,5 mg führte zu einer ähnlichen Reduktion des HbA1c; im Vergleich zu Liraglutid erreichte ein ähnlicher Anteil von Patienten HbA1c Zielwerte von < 7,0% und ≤ 6,5%.

Tabelle 4: Ergebnisse einer 26-wöchigen, aktiv kontrollierten Studie mit einer Dulaglutid-Dosierung im Vergleich zu Liraglutid.

	HbA1c Ausgangswert	Durchschnittliche Veränderung des HbA1c	Anteil Patienten mit HbA1c-Zielwert		Veränderung des Nüchternblutzuckers	Veränderung des Körpergewichts
	(%)	(%)	<7,0 % (%)	≤6,5 % (%)	(mmol/l)	(kg)
26 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=299)	8,06	-1,42 [‡]	68,3	54,6	-1,93	-2,90 [#]
Liraglutide ⁺ 1,8 mg täglich (n=300)	8,05	-1,36	67,9	50,9	-1,90	-3,61

[‡] einseitiger p-Wert $p < 0,001$, für Nichtunterlegenheit Dulaglutid gegenüber Liraglutid, nur bezogen auf HbA1.

[#] $p < 0,05$ Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Liraglutide.

⁺ Bei Patienten, die auf Liraglutid randomisiert wurden, betrug die Initialdosis 0,6 mg/Tag. Nach Woche 1 wurden die Patienten auf 1,2 mg/Tag hochtitriert, und nach Woche 2 auf 1,8 mg/Tag.

Die Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien mit Trulicity 1,5 mg betrug 0,12 Episoden/Patient und Jahr, bei Liraglutid waren es 0,29 Episoden/Patient und Jahr. Schwere Hypoglykämien wurden nicht beobachtet.

Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff

In einer 78-wöchigen, aktiv-kontrollierten Studie wurde Dulaglutid gegen Insulin glargin geprüft. Die Basisbehandlung bestand in beiden Gruppen aus Metformin und Sulfonylharnstoff. Zum Zeitpunkt 52 Wochen zeigte Trulicity 1,5 mg eine im Vergleich zu Insulin glargin überlegene HbA1c-Senkung, die bis zum Zeitpunkt 78 Wochen anhielt. Dagegen war die HbA1c-Senkung bei Trulicity 0,75 mg nicht-unterlegen zu Insulin glargin. Mit Trulicity 1,5 mg erreichte im Vergleich zu Insulin glargin ein signifikant höherer Prozentsatz von Patienten HbA1c-Zielwerte von $< 7,0\%$ oder $\leq 6,5\%$ zu den Zeitpunkten 52 und 78 Wochen

Tabelle 5: Ergebnisse einer 78-wöchigen, aktiv kontrollierten Studie mit zwei Dulaglutid-Dosierungen im Vergleich zu Insulin glargin.

	HbA1c Ausgangswert (%)	Durchschnittliche Veränderung des HbA1c (%)	Anteil Patienten mit HbA1c-Zielwert		Veränderung des Nüchternblutzuckers (mmol/l)	Veränderung des Körpergewichts (kg)
			<7,0% (%)	≤6,5% (%)		
52 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=273)	8,18	-1,08 ^{††}	53,2 ^{##}	27,0 ^{##}	-1,50	-1,87 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=272)	8,13	-0,76 [†]	37,1	22,5 [#]	-0,87 ^{##}	-1,33 ^{##}
Insulin glargin ⁺ einmal täglich (n=262)	8,10	-0,63	30,9	13,5	-1,76	1,44
78 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=273)	8,18	-0,90 ^{††}	49,0 ^{##}	28,1 ^{##}	-1,10 [#]	-1,96 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=272)	8,13	-0,62 [†]	34,1	22,1	-0,58 ^{##}	-1,54 ^{##}
Insulin glargin ⁺ einmal täglich (n=262)	8,10	-0,59	30,5	16,6	-1,58	1,28

† Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,025, für Nichtunterlegenheit; †† Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,025, für Überlegenheit von Dulaglutid über Insulin glargin, nur bezogen auf HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Insulin glargin

+ Insulin glargin Dosierung wurde unter Nutzung eines Algorithmus mit einem Nüchternblutzucker-Zielwert von < 5.6 mmol/l eingestellt

Die Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien mit Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg sowie Insulin glargin betragen 1,67, 1,67 sowie 3,02 Episoden/Patient und Jahr. Zwei Fälle einer schweren Hypoglykämie wurden mit Trulicity 1,5 mg beobachtet, und zwei Fälle einer schweren Hypoglykämie wurden mit Insulin glargin beobachtet.

Kombinationstherapie mit Metformin und Pioglitazon

In einer Placebo und aktiv (Exenatide zweimal täglich) kontrollierten Studie, beide in Kombination mit Metformin und Pioglitazon waren Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg gegenüber Placebo und Exenatide überlegen in Bezug auf die HbA1c-Reduktion. Dies wurde begleitet von einem signifikant größeren Prozentsatz von Patienten, die HbA1c-Zielwerte von < 7,0 % oder ≤ 6,5% erreichten.

Tabelle 6: Ergebnisse einer 52-wöchigen aktiv kontrollierten Studie mit zwei Dulaglutid-Dosierungen im Vergleich zu Exenatide

	HbA1c Ausgangswert (%)	Durchschnittliche Veränderung des HbA1c (%)	Anteil Patienten mit HbA1c-Zielwert		Veränderung des Nüchternblutzuckers (mmol/l)	Veränderung des Körpergewichts (kg)
			<7,0% (%)	≤6,5%(%)		
26 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=279)	8,10	-1,51 ^{††} , ^{††}	78,2 ^{**##}	62,7 ^{**##}	-2,36 ^{**##}	-1,30 ^{**}
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (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 µg zweimal täglich (n=276)	8,07	-0,99	52,3	38,0	-1,35	-1,07
52 weeks						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=279)	8,10	-1,36 ^{††}	70,8 ^{##}	57,2 ^{##}	-2,04 ^{##}	-1,10
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=280)	8,05	-1,07 ^{††}	59,1 [#]	48,3 ^{##}	-1,58 [#]	0,44 [#]
Exenatide ⁺ 10 µg zweimal täglich (n=276)	8,07	-0,80	49,2	34,6	-1,03	-0,80

†† Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,025, für Überlegenheit von Dulaglutid über Exenatide, nur bezogen auf HbA1c

††† Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,001 für Überlegenheit von Dulaglutid über Placebo, nur bezogen auf HbA1c

* p < 0,05, ** p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo

p < 0,05, ## p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Exenatide

+ Exenatide Dosierung betrug 5 µg zweimal täglich während der ersten 4 Wochen und danach 10 µg zweimal täglich

Die Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien mit Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg sowie Exenatide zweimal täglich betragen 0,19, 0,14 sowie 0,75 Episoden/Patient und Jahr. Schwere Hypoglykämien wurden bei Dulaglutid nicht beobachtet, und zwei Fälle einer schweren Hypoglykämie wurden mit Exenatide zweimal täglich beobachtet.

Kombinationstherapie mit prandialem Insulin mit oder ohne Metformin

Patienten, die vor Einschluss in die Studie 1 oder 2 Insulininjektionen erhielten, beendeten während der Studie dieses Insulinregime und wurden dann entweder auf Dulaglutid einmal wöchentlich oder auf Insulin glargin einmal täglich randomisiert, alle in Kombination mit prandialem Insulin lispro dreimal täglich, mit oder ohne Metformin. Zum Zeitpunkt 26 Wochen waren Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg dem Insulin glargin bei der HbA1c-Reduktion überlegen, und diese Wirkung hielt bis zum Zeitpunkt 52 Wochen an. Im Vergleich zu Insulin glargin erreichte ein größerer Prozentsatz von Patienten HbA1c-Zielwerte von < 7,0 % oder ≤ 6,5% zum Zeitpunkt 26 Wochen und von < 7,0 % zum Zeitpunkt 52 Wochen.

Tabelle 7: Ergebnisse einer 52-wöchigen aktiv kontrollierten Studie mit zwei Dulaglutid-Dosierungen im Vergleich zu Insulin glargine

	HbA1c Ausgangswert	Durchschnittliche Veränderung des HbA1c	Anteil Patienten mit HbA1c-Zielwert		Veränderung des Nüchternblutzuckers	Veränderung des Körpergewichts
	(%)	(%)	<7,0%(%)	≤6,5%(%)	(mmol/l)	(kg)
26 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=295)	8,46	-1,64 ^{††}	67,6 [#]	48,0 [#]	-0,27 ^{##}	-0,87 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=293)	8,40	-1,59 ^{††}	69,0 [#]	43,0	0,22 ^{##}	0,18 ^{##}
Insulin glargine ⁺ einmal täglich (n=296)	8,53	-1,41	56,8	37,5	-1,58	2,33
52 weeks						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=295)	8,46	-1,48 ^{††}	58,5 [#]	36,7	0,08 ^{##}	-0,35 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=293)	8,40	-1,42 ^{††}	56,3	34,7	0,41 ^{##}	0,86 ^{##}
Insulin glargin ⁺ einmal täglich (n=296)	8,53	-1,23	49,3	30,4	-1,01	2,89

†† Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,025, für Überlegenheit von Dulaglutid über Insulin glargin, nur bezogen auf HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Insulin glargine

+ Insulin glargin Dosierung wurde eingestellt unter Nutzung eines Algorithmus mit einem Nüchternblutzucker-Zielwerte von < 5.6 mmol/l

Die Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien mit Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg sowie Insulin glargin betragen 31,06, 35,66, sowie 40,95 Episoden/Patient und Jahr. 10 Patienten, die mit Trulicity 1,5 mg behandelt wurden, berichteten über schwere Hypoglykämie, 7 Patienten unter Trulicity 0,75 mg sowie 15 Patienten unter Insulin glargin.

Nüchternblutzucker

Die Dulaglutid-Behandlung führte bezogen auf den Ausgangswert zu einer signifikanten Reduktion des Nüchternblutzuckers. Die Senkung des Nüchternblutzuckers findet hauptsächlich in den ersten 2 Wochen statt. Die Verbesserung der Nüchternblutzuckerwerte hielt über die Dauer der längsten Studie (104 Wochen) an.

Postprandialer Blutzucker

Die Dulaglutid-Behandlung führte bezogen auf den Ausgangswert zu einer signifikanten Reduktion der mittleren postprandialen Glucosewerte (die Veränderungen vom Ausgangswert zum primären Messzeitpunkt lagen zwischen -1,95 mmol/l und -4,23 mmol/l).

Betazellfunktion

Klinische Studien mit Dulaglutid weisen auf eine verbesserte Funktion der Betazellen hin, wie durch das *homeostasis model assessment* (HOMA2-%B) ermittelt wurde. Die Wirkung auf die Betazellfunktion blieb über die Dauer der längsten Studie (104 Wochen) erhalten.

Körpergewicht

Eine Behandlung mit Trulicity 1,5 mg war mit einer über die Studiendauer anhaltenden Gewichtsreduktion verbunden (vom Ausgangswert bis zum finalen Messzeitpunkt -0,35 kg bis -2,90 kg). Die Veränderungen des Körpergewichts bei Behandlung mit Trulicity 0,75 mg bewegten sich zwischen 0,86 kg und -2,63 kg. Die Abnahme an Körpergewicht, die bei mit Dulaglutid behandelten Patienten beobachtet wurde, war unabhängig von Übelkeit, allerdings war die Abnahme in der Gruppe, bei der Übelkeit auftrat, numerisch größer.

Therapiebeurteilung aus Patientensicht

Dulaglutid verbessert die Gesamtbehandlungszufriedenheit signifikant im Vergleich zu Exenatide zweimal täglich. Zusätzlich gab es eine signifikant niedrigere Häufigkeit wahrgenommener Hyper- und Hypoglykämien im Vergleich zu Exenatide zweimal täglich.

Blutdruck

Die Dulaglutid-Wirkung auf den Blutdruck und den Puls wurde in einer Studie mit 755 Patienten mit Typ 2 Diabetes durch ambulante Blutdruckmessungen untersucht. Die Behandlung mit Dulaglutid führte zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks (-2,8 mm Hg im Vergleich zu Placebo) nach 16 Wochen. Es bestanden keine Unterschiede beim diastolischen Blutdruck. Die Ergebnisse für systolischen und diastolischen Blutdruck waren am Ende der 26-wöchigen Studie ähnlich.

Kardiovaskuläre Beurteilung

Gemäß einer Metaanalyse der Phase 2 und 3 Studien entwickelten insgesamt 51 Patienten (Dulaglutid: 26 [N = 3.885]; alle Vergleichssubstanzen: 25 [N = 2.125]) mindestens ein kardiovaskuläres Ereignis (Tod aus kardiovaskulären Gründen, nicht-fataler Herzinfarkt, nicht-fataler Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina). Die Ergebnisse zeigen, dass es im Vergleich mit den Kontrolltherapien nicht zu einem Anstieg des kardiovaskulären Risikos durch Dulaglutid kommt (HR: 0,57; CI: [0,30, 1,10]).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Dulaglutid eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersgruppen in der Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach subkutaner Gabe wurden die Maximalkonzentration von Dulaglutid im Plasma bei Patienten mit Typ 2 Diabetes nach 48 Stunden erzielt. Die Maximalkonzentration C_{max} und die Gesamtexposition (AUC) betragen nach mehrfacher subkutaner Gabe von 1,5 mg Dulaglutid an Typ 2 Diabetiker etwa 114 ng/ml bzw. 14.000 ng•h/ml. Steady State Plasmakonzentrationen wurden bei einmal wöchentlicher Gabe von 1,5 mg Dulaglutid nach 2 bis 4 Wochen erreicht. Bei subkutaner Gabe einer Einzeldosis Dulaglutid (1,5 mg) in Abdomen, Oberschenkel oder den Oberarm wird jeweils eine ähnliche Exposition erreicht. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Dulaglutid nach einer subkutanen Einzeldosis von 1,5 mg und 0,75 mg betrug 47 % bzw. 65 %.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen von Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg nach subkutaner Gabe an Typ 2 Diabetiker betrug etwa 19,2 l bzw. 17,4 l im Steady State.

Biotransformation

Man nimmt an, dass Dulaglutid auf den herkömmlichen Proteinabbauwegen in seine einzelnen Aminosäuren zerlegt wird.

Elimination

Die mittlere scheinbare Clearance von Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg im Steady State betrug 0,073 l/h bzw. 0,107 l/h (36,2%)l/h mit einer Eliminationshalbwertszeit von etwa 4,5 bzw. 4,7 Tagen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (>65 Jahre):

Alter hat keinen klinisch relevanten Einfluss auf die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von Dulaglutid.

Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit

Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit haben keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dulaglutid.

Körpergewicht oder Body Mass Index

Pharmakokinetische Analysen zeigen ein statistisch signifikant inverses Verhältnis zwischen Körpergewicht oder Body Mass Index (BMI) und der Dulaglutid-Bioverfügbarkeit, obwohl es keinen klinisch relevanten Einfluss des Gewichts oder des BMI auf die glykämische Kontrolle gab.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Die Pharmakokinetik von Dulaglutid wurde in einer Studie zur klinischen Pharmakologie untersucht und war bei gesunden Probanden und Patienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min), einschließlich terminaler Niereninsuffizienz mit Dialyse-Pflicht, grundsätzlich ähnlich. In klinischen Studien war das Sicherheitsprofil von Patienten mit einer mäßigen Nierenfunktionsstörung dem der Gesamtpopulation von Typ 2 Diabetikern ähnlich. In diese Studien wurden Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung oder einer terminalen Niereninsuffizienz nicht eingeschlossen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Die Pharmakokinetik von Dulaglutid wurde in einer Studie zur klinischen Pharmakologie untersucht. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine statistisch signifikante Abnahme der Dulaglutid-Exposition von bis zu 30 %-33 % für die mittlere C_{max} bzw. die AUC. Im Allgemeinen stieg die t_{max} von Dulaglutid mit Zunahme der Leberfunktionseinschränkung an. Allerdings war kein Trend bzgl. der Abhängigkeit der Dulaglutid-Exposition vom Grad der Leberfunktionseinschränkung zu erkennen. Die Wirkungen wurden nicht als klinisch relevant eingestuft.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Charakterisierung der Pharmakokinetik von Dulaglutid bei Kindern und Jugendlichen wurden nicht durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie oder Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Während einer 6-monatigen Karzinogenitätsstudie in transgenen Mäusen kam es zu keiner Tumorgenese. In einer zweijährigen Karzinogenitätsstudie in Ratten verursachte Dulaglutid einen statistisch signifikanten, dosisabhängigen Anstieg der Inzidenz von C-Zelltumoren der Schilddrüse (Adenome und / oder Karzinome), dabei lag die Exposition um ≥ 7 mal höher als beim Menschen nach 1,5 mg wöchentlicher Gabe. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist derzeit unbekannt.

Während der Fertilitätsstudien wurde eine Reduktion der Zahlen von Corpora Lutea und ein verlängerter weiblicher Zyklus bei solchen Dosierungen beobachtet, die mit einer verminderter

Nahrungsaufnahme und einer verminderten Körpergewichtszunahme bei den Muttertieren assoziiert waren. Allerdings wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität, Empfängnis und embryonale Entwicklung beobachtet.

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Kaninchen Auswirkungen auf das Skelett und eine Reduktion des fetalen Wachstums beobachtet, allerdings wurden keine Fehlbildungen beobachtet; die Dulaglutid-Exposition lag dabei 11 – 44 fach über der empfohlenen klinischen Exposition. Eine Dulaglutid-Behandlung von Ratten während der Tragzeit und Stillzeit verursachte Gedächtnisdefizite bei weiblichen Rattenjungen, die Dulaglutid-Exposition lag dabei 16 fach über der empfohlenen klinischen Exposition.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat
Citronensäure
Mannitol
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Anbruch:

Trulicity kann ungekühlt bis zu 14 Tagen bei einer Temperatur nicht über 30°C gelagert werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasspritze (Typ I), die in einen Einweg-Pen fest eingebaut ist.

Jeder Fertigpen enthält 0,5 ml Lösung.

Packungen von 2 und 4 Fertigpens und Bündelpackungen von 12 (3 Packungen zu 4) Fertigpens. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen

Bedienungsanleitung

Der Fertigpen ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Der Bedienungsanleitung für den Fertipen, die in der Packungsbeilage enthalten ist, muss sorgfältig befolgt werden.

Trulicity darf nicht verwendet werden, wenn Partikel sichtbar sind oder die Lösung trüb und/oder farbig ist.

Trulicity, das eingefroren war, darf nicht mehr verwendet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/956/006

EU/1/14/956/007

EU/1/14/956/008

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trulicity 0,75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze enthält 0,75 mg Dulaglutid* in 0,5 ml Lösung.

*Hergestellt mittels rekombinanter DNA-Technologie aus CHO-Zellen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung).

Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus, um eine verbesserte Blutzuckerkontrolle zu erreichen als:

Monotherapie

Sofern bei Patienten, für die die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist, durch Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann.

Kombinationstherapie

In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn durch diese zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann (siehe Abschnitt 5.1 bzgl. Daten zu verschiedenen Kombinationen).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Monotherapie

Die empfohlene Dosis beträgt 0,75 mg einmal wöchentlich.

Kombinationstherapie

Die empfohlene Dosis beträgt 1,5 mg einmal wöchentlich.

Bei möglicherweise gefährdeten Personen, wie Patienten ab 75 Jahren, kann eine Anfangsdosis von 0,75 mg einmal wöchentlich in Betracht gezogen werden.

Wird Trulicity zu einer bestehenden Metformin- oder Pioglitazon-Therapie hinzugefügt, kann die bisherige Dosierung von Metformin und/oder Pioglitazon beibehalten werden. Wenn es zu einer bestehenden Therapie mit Sulfonylharnstoff oder prandialem Insulin hinzugefügt wird, kann eine Reduktion der Sulfonylharnstoff- oder Insulindosis in Betracht gezogen werden, um das Hypoglykämie-Risiko zu senken (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Die Anwendung von Trulicity erfordert keine Blutzuckerselbstkontrolle durch den Patienten. Allerdings kann eine Eigenkontrolle durch den Patienten notwendig werden, um die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des prandialem Insulins anzupassen.

Ältere Patienten (>65 Jahre)

Es ist keine Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Alter erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten ab 75 Jahren ist die klinische Erfahrung allerdings sehr begrenzt (siehe Abschnitt 5.1), bei diesen Patienten kann eine Anfangsdosis von 0,75 mg einmal wöchentlich in Betracht gezogen werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion erforderlich. Es gibt nur sehr begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (eGFR [über CKD-EPI] < 30 ml/min/1.73 m²) oder einer terminalen Niereninsuffizienz. Die Anwendung von Trulicity wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dulaglutid bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Trulicity wird subkutan in Abdomen, Oberschenkel oder Oberarm injiziert. Es darf nicht intravenös oder intramuskulär gegeben werden.

Die Dosis kann zu jeder beliebigen Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten gegeben werden.

Falls eine Dosis versäumt wurde, sollte die Gabe so schnell wie möglich nachgeholt werden, vorausgesetzt dass die nächste reguläre Gabe nicht weniger als 3 Tage (72 Stunden) später vorgesehen ist. Falls eine Dosis versäumt wurde und weniger als 3 Tage bis zur nächsten regulären Gabe verbleiben, sollte die versäumte Dosis ausgelassen und die nächste Dosis zum nächsten vorgesehenen Termin angewendet werden. In beiden Fällen können die Patienten anschließend mit der regelmäßigen, einmal wöchentlichen Gabe fortfahren.

Wenn nötig, kann der Tag der wöchentlichen Gabe gewechselt werden, sofern die letzte Dosis mindestens 3 Tage (72 Stunden) zurückliegt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dulaglutid darf nicht bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

Der Einsatz von GLP-1 Rezeptor-Agonisten kann mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden sein. Dies sollte bei der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion berücksichtigt werden, da diese Ereignisse, z.B. Übelkeit, Erbrechen und/oder Diarrhoe zu einer Dehydrierung führen können, die wiederum eine Verschlechterung der Nierenfunktion bedingen kann. Dulaglutid wurde bei Patienten mit schweren gastrointestinalen Erkrankungen, einschließlich schwerer Gastroparese, nicht untersucht, und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Akute Pankreatitis

Der Einsatz von GLP-1 Rezeptor-Agonisten wurde mit dem Risiko einer akuten Pankreatitis assoziiert. In klinischen Studien wurde akute Pankreatitis in Verbindung mit Dulaglutid berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis aufgeklärt werden. Besteht Verdacht auf Pankreatitis, muss Dulaglutid abgesetzt werden. Ist die Diagnose der Pankreatitis bestätigt worden, darf die Dulaglutid-Behandlung nicht wieder aufgenommen werden. Fehlen andere Anzeichen und Symptome einer akuten Pankreatitis, sind erhöhte Pankreasenzym-Werte allein bezüglich einer akuten Pankreatitis nicht prädiktiv (siehe Abschnitt 4.8).

Hypoglykämie

Patienten, die Dulaglutid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Insulin erhalten, können ein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko haben. Das Hypoglykämie-Risiko kann durch eine Dosis-Reduktion des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins verringert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Nicht untersuchte Patientengruppen

Es besteht nur begrenzte Erfahrung bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 1,5 mg Dosis, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Dulaglutid verursacht eine verzögerte Magenentleerung und hat damit potentiell Auswirkungen auf die Absorption von oral gegebener Begleitmedikation. Dulaglutid sollte bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, bei denen eine rasche gastrointestinale Absorption erwünscht ist, mit Vorsicht eingesetzt werden. Bei einigen Zubereitungen mit verzögerter Freisetzung kann die Verlängerung der Freisetzung durch die längere Verbleibdauer im Magen zu einer leichten Erhöhung der Exposition führen.

Paracetamol

Nach der ersten Gabe von 1 und 3 mg Dulaglutid wurde der C_{max} – Wert von Paracetamol um 36% bzw. 50% reduziert und der mediane t_{max} –Wert verzögerte sich um 3 bzw. 4 Stunden. Nach gleichzeitiger Gabe von bis zu 3 mg Dulaglutid im Steady State, gab es keine statistisch signifikanten Änderungen bzgl. $AUC_{(0-12)}$, C_{max} or t_{max} von Paracetamol. Eine Dosisanpassung von Paracetamol ist nicht notwendig, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

Atorvastatin

Eine gleichzeitige Gabe von Dulaglutid und Atorvastatin resultierte in einer Abnahme von bis zu 70% beim C_{max} und 21% beim $AUC_{(0-\infty)}$ von Atorvastatin und seinem Hauptmetaboliten *o*-Hydroxyatorvastatin. Der mittlere $t_{1/2}$ –Wert von Atorvastatin und *o*-Hydroxyatorvastatin war nach

einer Gabe Dulaglutid um 17% bzw. 41% erhöht. Diese Beobachtung ist klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von Atorvastatin ist nicht notwendig, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

Digoxin

Nach Kombinationsgabe von Digoxin im Steady State und 2 aufeinander folgenden Dulaglutid-Injektionen waren Gesamt-Bioverfügbarkeit ($AUC\tau$) und t_{max} von Digoxin unverändert; C_{max} war um bis zu 22% reduziert. Es ist nicht zu erwarten, dass diese Änderung klinische Konsequenzen hat. Eine Dosisanpassung von Digoxin ist nicht erforderlich, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

Antihypertensiva

Die Kombination von mehreren Dulaglutid-Injektionen mit Lisinopril im Steady State verursachte keine klinisch relevanten Änderungen von AUC oder C_{max} des Lisinoprils. Statistisch signifikante Verzögerungen der Lisinopril t_{max} von etwa 1 Stunde wurden an den Tagen 3 und 24 der Studie beobachtet. Als Dulaglutid und Metoprolol zusammen als Einzeldosen gegeben wurden, erhöhten sich AUC und C_{max} von Metoprolol jeweils um 19% und 32%. t_{max} von Metoprolol wurde um 1 Stunde verzögert, diese Änderung war statistisch nicht signifikant; daher ist eine Dosisanpassung von Lisinopril oder Metoprolol nicht erforderlich, wenn diese zusammen mit Dulaglutid gegeben werden.

Warfarin

Nach Dulaglutid-Gabe bleibt die Bioverfügbarkeit von S- und R-Warfarin sowie C_{max} von R-Warfarin unverändert, C_{max} von S-Warfarin nimmt um 22% ab. AUC_{INR} reduzierte sich um 2 %, dies ist wahrscheinlich nicht klinisch signifikant. Es gab keine Auswirkungen auf die maximale Internal Normalised Ratio Response (INR_{max}). Die international normalised ratio response Zeit ($tINR_{max}$) war um 6 Stunden verzögert, dies war konsistent mit den Verzögerungen für t_{max} von etwa 4 bzw. 6 Stunden für S- bzw. R-Warfarin. Diese Änderungen waren klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von Warfarin ist nicht erforderlich, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

Orale Kontrazeptiva

Die Gabe von Dulaglutid zusammen mit oralen Kontrazeptiva (Norgestimat 0,18 mg / Ethinylestradiol 0,025 mg) beeinflusste die Gesamtbioverfügbarkeit von Norelgestromin und Ethinylestradiol nicht. Eine statistisch signifikante Verringerung von C_{max} in Höhe von 26 % bzw. 13 % und eine Verzögerung von t_{max} von 2 bzw. 0,30 Stunden wurden für Norelgestromin bzw. Ethinylestradiol beobachtet. Diese Beobachtungen sind klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von oralen Kontrazeptiva ist nicht erforderlich, wenn diese zusammen mit Dulaglutid gegeben werden.

Metformin

Nach der Kombination mehrerer Dulaglutid-Injektionen mit Metformin (Zubereitung mit sofortiger Freisetzung) im Steady State stieg die Gesamtbioverfügbarkeit ($AUC\tau$) von Metformin um bis zu 15 % und C_{max} reduzierte sich um bis zu 12 %, ohne dass sich t_{max} veränderte. Diese Änderung war konsistent mit der durch Dulaglutid bedingten Verzögerung der Magenentleerung und innerhalb der pharmakokinetischen Variabilität von Metformin und daher klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von Metformin-Zubereitungen mit sofortiger Freisetzung wird nicht empfohlen, wenn diese zusammen mit Dulaglutid gegeben werden.

Sitagliptin

Die Bioverfügbarkeit von Sitagliptin blieb unverändert, wenn es zusammen mit einer Einzelinjektion von Dulaglutid gegeben wurde. Nach gemeinsamer Gabe zusammen mit 2 aufeinander folgenden Injektionen von Dulaglutid, verringerte sich $AUC_{(0-\tau)}$ and C_{max} von Sitagliptin um 7,4 % bzw. 23,1 %. t_{max} von Sitagliptin verzögerte sich um etwa eine halbe Stunde nach gemeinsamer Gabe mit Dulaglutid im Vergleich zu alleiniger Gabe von Sitagliptin.

Sitagliptin kann über einen 24-stündigen Zeitraum eine bis zu 80 %ige Hemmung von DPP-4 verursachen. Die gleichzeitige Gabe von Dulaglutid und Sitagliptin erhöhte Bioverfügbarkeit und

C_{\max} von Dulaglutid um etwa 38 % bzw. 27 %, die mediane t_{\max} verzögerte sich um etwa 24 Stunden. Daher besitzt Dulaglutid einen hohen Schutz gegen DPP-4 Inaktivierung (siehe Abschnitt 5.1). Die erhöhte Bioverfügbarkeit kann die Wirkung von Dulaglutid auf Blutzuckerspiegel erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dulaglutid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Dulaglutid während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dulaglutid in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Dulaglutid soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Die Auswirkung von Dulaglutid auf die menschliche Fertilität ist nicht bekannt. Bei Ratten hatte eine Dulaglutid-Behandlung keine direkte Wirkung auf Paarung oder Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Trulicity hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn es in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder einem prandialen Insulin gegeben wird, sollten Patienten angewiesen werden, Maßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämie bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder während des Bedienens von Maschinen zu ergreifen (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In den durchgeführten Phase 2 und 3-Studien waren 4.006 Patienten einer Monotherapie mit Dulaglutid oder einer Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln ausgesetzt. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen in klinischen Prüfungen waren gastrointestinal, einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Der Schweregrad dieser Nebenwirkungen war im Allgemeinen leicht bis mäßig und die Nebenwirkungen waren von vorübergehender Natur.

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

Die Ermittlung der folgenden Nebenwirkungen erfolgte über eine Auswertung der klinischen Phase 2 und 3 Studien in ihrer Gesamtdauer. Die Nebenwirkungen sind gemäß den bevorzugten Begriffen nach MedDRA in Tabelle 1 aufgelistet, sie sind nach abnehmender Häufigkeit geordnet (sehr häufig: $\geq 1/10$; häufig: $\geq 1/100$, $< 1/10$; gelegentlich: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; selten: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; sehr selten: $< 1/10.000$ und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Inzidenzgruppe werden die Nebenwirkungen nach absteigender Häufigkeit aufgeführt.

Tabelle 1: Die Häufigkeit von Dulaglutid-Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie* (bei Kombination mit prandialem Insulin, Metformin [†] oder Metformin plus Glimepirid)	Hypoglykämie* (bei Monotherapie oder bei Kombination mit Metformin plus Pioglitazon)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen [†] , Bauchschmerzen [†]	Verminderter Appetit, Dyspepsie, Verstopfung, Blähungen, abdominale Distension, gastroesophageale Reflux-Erkrankung, Aufstoßen		Akute Pankreatitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fatigue	Reaktionen an der Injektionsstelle	
Untersuchungen		Sinustachykardie, Atrioventrikulärer Block ersten Grads		

* dokumentiert, symptomatische Hypoglykämie, Blutzucker ≤ 3.9 mmol/l

[†] betrifft nur Dulaglutid 1,5 mg. Bei Dulaglutid 0,75 mg liegt die Rate der Nebenwirkungen in der nächst niedrigeren Inzidenzgruppe.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypoglykämie

Wenn Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin allein oder Metformin und Pioglitazon gegeben wurde, betrug die Inzidenz von dokumentierter symptomatischer Hypoglykämie 5,9 % bis 10,9 % und die Raten betragen 0,14 bis 0,62 Ereignisse/Patient und Jahr. Episoden einer schweren Hypoglykämie wurden nicht berichtet.

Wenn Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg in Kombination mit Sulfonylharnstoff (plus Metformin) gegeben wurde, betrug die Inzidenz von dokumentierter symptomatischer Hypoglykämie 39,0 % bzw. 40,3 % und die Raten betragen 1,67 bzw. 1,67 Ereignisse/Patient und Jahr. Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien betrug 0 % bzw. 0,7 %, und die Raten betragen 0,00 bzw. 0,01 Ereignisse/Patient und Jahr.

Wenn Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg in Kombination mit prandialem Insulin gegeben wurde, betragen die Inzidenzen 85,3% bzw. 80,0%, die Raten betragen 35,66 bzw. 31,06 Ereignisse/Patient und Jahr. Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien betrug 2,4% bzw. 3,4%, und die Raten betragen 0,05 bzw. 0,06 Ereignisse/Patient und Jahr.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Die über einen Zeitraum von bis zu 104 Wochen gesammelten Berichte der gastrointestinalen Nebenwirkungen von Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg beinhalteten Übelkeit (12,9% bzw. 21,2 %), Diarrhoe (10,7% bzw. 13,7 %) und Erbrechen (6,9% bzw. 11,5 %). Die Ereignisse waren typischerweise leichten oder mäßigen Schweregrades, sie wurden hauptsächlich während der beiden ersten Behandlungswochen berichtet und nahmen während der nächsten 4 Wochen rasch ab. Danach blieb die Rate relativ konstant.

In Studien zur klinischen Pharmakologie, die bei Typ 2 Diabetikern bis zu 6 Wochen lang durchgeführt wurden, wurde die Mehrzahl der gastrointestinalen Ereignisse während der ersten 2-3 Tage nach der Initialdosis berichtet, die Häufigkeit nahm mit den weiteren Injektionen ab.

Akute Pankreatitis

Die Inzidenz von akuter Pankreatitis in klinischen Studien der Phase 2 und 3 betrug 0,07% für Dulaglutid im Vergleich zu 0,14% für Placebo und 0,19% für Vergleichspräparate mit oder ohne zusätzliche antidiabetische Basistherapie.

Pankreasenzyme

Eine Dulaglutid-Behandlung steht in Verbindung mit einem mittleren Anstieg der Pankreasenzyme (Lipase und/oder Pankreasamylase) von 11 % bis 21 % (siehe Abschnitt 4.4). In Abwesenheit von anderen Anzeichen und Symptomen einer akuten Pankreatitis sind Erhöhungen der Pankreasenzym-Werte allein bezüglich einer akuten Pankreatitis nicht prädiktiv.

Pulserhöhung

Eine geringe Pulserhöhung von 2 bis 4 Schlägen pro Minute und eine 1,3 bzw. 1,4 %ige Inzidenz einer Sinustachykardie mit einem gleichzeitigen Pulsanstieg in Höhe von ≥ 15 Schlägen pro Minute bezogen auf den Ausgangswert wurden in Verbindung mit Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg beobachtet.

Atrioventrikulärer Block ersten Grades/PR Intervall-Verlängerung

Eine geringe mittlere Zunahme des PR-Intervalls von 2 bis 3 msec und eine 1,5 bzw. 2,4%ige Inzidenz eines Atrioventrikulären Blocks ersten Grades wurden in Verbindung mit Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg beobachtet.

Immunogenität

In klinischen Studien war die Dulaglutid-Behandlung mit einer 1,6%igen Inzidenz von behandlungsbedingt auftretenden Anti-Dulaglutid Antikörpern verbunden. Dies deutet darauf hin, dass die strukturellen Veränderungen des GLP-1 sowie die modifizierten IgG4-Teile des Dulaglutid-Moleküls, zusammen mit der ausgeprägten Homologie zu nativem GLP-1 und nativem IgG4 das Risiko einer Immunantwort gegen Dulaglutid minimieren. Patienten mit Anti-Dulaglutid Antikörpern zeigten im allgemeinen niedrige Titer, und obwohl die Zahl der Patienten, die Anti-Dulaglutid Antikörper gebildet hatten, niedrig war, zeigte die Überprüfung der Phase 3 Daten keine deutliche Auswirkung der Anti-Dulaglutid Antikörper auf HbA1c-Veränderungen.

Überempfindlichkeit

In den klinischen Studien der Phasen 2 und 3 wurden Ereignisse, die mit einer systemischen Überempfindlichkeit einhergehen (z.B. Urtikaria, Ödeme), bei 0,5% der mit Dulaglutid behandelten Patienten berichtet. Keiner der Patienten mit einer systemischen Überempfindlichkeit hatte Anti-Dulaglutid Antikörper entwickelt.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden von 1,9 % der mit Dulaglutid behandelten Patienten berichtet. Nebenwirkungen an der Injektionsstelle (z.B. Ausschlag oder Rötung), die möglicherweise auf eine Immunantwort zurückzuführen sind, wurden bei 0,7 % der Patienten berichtet und waren im Allgemeinen leicht.

Behandlungsabbruch aufgrund einer Nebenwirkung

In 26-wöchigen klinischen Studien betrug die Inzidenz des Absetzens der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen 2,6% (0,75 mg) bzw. 6,1% (1,5 mg) für Dulaglutid gegenüber 3,7% für Placebo. Über die gesamte Studiendauer (bis zu 104 Wochen), betrug die Inzidenz des Absetzens der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen 5,1% (0,75 mg) bzw. 8,4 % (1,5mg) für Dulaglutid. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einem Abbruch der Behandlung mit 0,75 mg bzw. 1,5 mg Dulaglutid führten, waren Übelkeit (1,0%, 1,9%), Durchfall (0,5%, 0,6%) und Erbrechen (0,4%, 0,6%), sie wurden im Allgemeinen während der ersten 4 – 6 Wochen berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Auswirkungen einer Überdosierung von Dulaglutid in klinischen Studien umfassten gastrointestinale Beschwerden und Hypoglykämie. Im Fall einer Überdosierung ist eine angemessene, unterstützende Behandlung einzuleiten, die sich an der klinischen Symptomatik des Patienten orientiert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: {noch nicht zugewiesen}, ATC-Code: {noch nicht zugewiesen}

Wirkmechanismus

Dulaglutid ist ein langwirksamer Glukagon-like Peptide-1 (GLP-1) Rezeptoragonist. Das Molekül besteht aus 2 identischen, über Disulfid-Brücken verbundenen Ketten, von denen jede eine modifizierte GLP-1 Analogon Sequenz enthält, die kovalent über eine kleine Peptid-Brücke an das schwere Kettenfragment (Fc) eines modifizierten humanen Immunglobulin G4 (IgG4) gebunden ist. Die GLP-1 Analogon Sequenz von Dulaglutid ist etwa 90% homolog zu nativem humanem GLP-1 (7-37). Natives GLP-1 hat eine Halbwertszeit von 1,5 – 2 Minuten durch den Abbau durch DPP-4 und renale Clearance. Im Gegensatz zu nativem GLP-1 ist Dulaglutid resistent gegen den Abbau durch DPP-4 und seine Größe verlangsamt die Absorption und verringert die renale Clearance. Die Eigenschaften dieser Konstruktion führen zu einer löslichen Formulierung und einer verlängerten Halbwertszeit von 4,7 Tagen, was eine einmal wöchentliche subkutane Injektion möglich macht. Zusätzlich wurde das Dulaglutid-Molekül so konstruiert, dass eine Fcγ Rezeptor-bedingte Immunantwort verhindert wird und das immunogene Potential verringert ist.

Dulaglutid zeigt verschiedene antihyperglykämische Wirkungen des GLP-1. Bei erhöhter Glucose-Konzentration, erhöht Dulaglutid in Pankreas Betazellen intrazellulär die Konzentration von zyklischer AMP (c-AMP), was zu einer Insulinsekretion führt. Dulaglutid unterdrückt die Glukagon Sekretion, die bekanntermaßen bei Typ 2 Diabetikern unangemessen erhöht ist. Geringere Glukagon-Konzentrationen führen zu einer verringerten Glucosefreisetzung in der Leber. Weiterhin verlangsamt Dulaglutid die Magenentleerung.

Pharmakodynamische Wirkungen

Dulaglutid verbessert bei Patienten mit Typ 2 Diabetes die glykämische Kontrolle mittels eines anhaltenden Effekts der Senkung der Nüchtern-, prä- und postprandialen Blutzuckerkonzentrationen. Diese Wirkung beginnt mit der ersten Dulaglutid-Gabe und hält über das einwöchige Dosisintervall an.

In einer pharmakodynamischen Studie mit Dulaglutid wurde bei Patienten mit Typ 2 Diabetes eine Wiederherstellung der ersten Phase der Insulinsekretion auf ein Niveau gezeigt, das das beobachtete Niveau bei gesunden Probanden überstieg, die Placebo erhielten. Auch eine Verbesserung der zweiten Phase der Insulinsekretion als Antwort auf einen intravenösen Glucosebolus wurde nachgewiesen. In derselben Studie schien eine 1,5 mg Dulaglutid-Einzeldosis die maximale Insulinsekretion von β -Zellen zu erhöhen, und die β -Zellfunktion bei Typ 2 Diabetikern im Vergleich zu Placebo zu verbessern.

Im Einklang mit den pharmakokinetischen Eigenschaften besitzt Dulaglutid ein pharmakodynamisches Profil, das eine einmal wöchentliche Gabe ermöglicht (siehe Abschnitt 5.2).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Glykämische Kontrolle

Wirksamkeit und Sicherheit von Dulaglutid wurden in 6 randomisierten, kontrollierten Phase 3 Studien untersucht, in die 5.172 Patienten mit Typ 2 Diabetes eingeschlossen waren. Von diesen waren 958 Patienten 65 oder älter und davon waren 93 Patienten 75 Jahre oder älter. In diesen Studien wurden 3.136 Patienten mit Dulaglutid behandelt, von diesen 1.719 mit 1,5 mg Trulicity wöchentlich und 1.417 mit Trulicity 0,75 mg wöchentlich. In allen Studien wurde durch Dulaglutid eine klinisch signifikante Verbesserung der glykämischen Kontrolle, gemessen am glykosylierten Hämoglobin A1c (HbA1c), erreicht.

Monotherapie

Dulaglutid wurde in einer aktiv kontrollierten Monotherapie-Studie über 52 Wochen mit Metformin verglichen. Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg waren Metformin (1500-2000 mg/Tag) in der Reduktion des HbA1c-Wertes überlegen. Zum Zeitpunkt 26 Wochen erreichte im Vergleich zu Metformin ein signifikant höherer Anteil von Patienten unter Trulicity 1,5 mg und Trulicity 0,75 mg HbA1c-Zielwerte von $< 7,0\%$ und $\leq 6,5\%$.

Tabelle 2: Ergebnisse einer 52-wöchigen, aktiv kontrollierten Monotherapie-Studie mit zwei Dulaglutid-Dosierungen im Vergleich zu Metformin

	HbA1c Ausgangs-wert	Durchschnittliche Veränderung des HbA1c	Anteil Patienten mit HbA1c-Zielwert		Veränderung des Nüchternblutzuckers	Veränderung des Körpergewichts
	(%)	(%)	<7,0%(%)	≤6,5% (%)	(mmol/l)	(kg)
26 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=269)	7,63	-0,78 ^{††}	61,5 [#]	46,0 ^{##}	-1,61	-2,29
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=270)	7,58	-0,71 ^{††}	62,6 [#]	40,0 [#]	-1,46	-1,36 [#]
Metformin 1500-2000 mg/day (n=268)	7,60	-0,56	53,6	29,8	-1,34	-2,22
52 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=269)	7,63	-0,70 ^{††}	60,0 [#]	42,3 ^{##}	-1,56 [#]	-1,93
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=270)	7,58	-0,55 [†]	53,2	34,7	-1,00	-1,09 [#]
Metformin 1500-2000 mg/Tag (n=268)	7,60	-0,51	48,3	28,3	-1,15	-2,20

† Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,025, für Nichtunterlegenheit; ††Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,025, für Überlegenheit von Dulaglutid über Metformin, nur bezogen auf HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Metformin

Die Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien mit Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg sowie Metformin betragen 0,62, 0,15 bzw. 0,09 Episoden/Patient und Jahr. Schwere Hypoglykämien wurden nicht beobachtet.

Kombinationstherapie mit Metformin

Sicherheit und Wirksamkeit von Dulaglutid wurde in einer Placebo- und aktiv-kontrollierten Studie (Sitagliptin 100 mg täglich) von 104-wöchiger Dauer immer in Kombination mit Metformin untersucht. Zum Zeitpunkt 52 Wochen führte die Behandlung mit Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg im Vergleich zu Sitagliptin zu einer überlegenen Reduktion des HbA1c. Gleichzeitig erreichte ein signifikant größerer Anteil von Patienten HbA1c Zielwerte von < 7,0% und ≤ 6,5%. Diese Wirkung hielt bis zum Ende der Studie nach 104 Wochen an.

Tabelle 3: Ergebnisse einer 104-wöchigen, Placebo- und aktiv kontrollierten Studie mit zwei Dulaglutid-Dosierungen im Vergleich zu Sitagliptin

	HbA1c Ausgangswert (%)	Durchschnittliche Veränderung des HbA1c (%)	Anteil Patienten mit HbA1c-Zielwert		Veränderung des Nüchternblutzuckers (mmol/l)	Veränderung des Körpergewichts (kg)
			<7,0 % (%)	≤6,5 % (%)		
26 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=304)	8,12	-1,22 ^{††,##}	60,9 ^{**,#}	46,7 ^{**,#}	-2,38 ^{**,#}	-3,18 ^{**,#}
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (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 einmal täglich (n=315)	8,09	-0,61	37,8	21,8	-0,97	-1,46
52 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=304)	8,12	-1,10 ^{††}	57,6 ^{##}	41,7 ^{##}	-2,38 ^{##}	-3,03 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=302)	8,19	-0,87 ^{††}	48,8 ^{##}	29,0 ^{##}	-1,63 ^{##}	-2,60 ^{##}
Sitagliptin 100 mg einmal täglich (n=315)	8,09	-0,39	33,0	19,2	-0,90	-1,53
104 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=304)	8,12	-0,99 ^{††}	54,3 ^{##}	39,1 ^{##}	-1,99 ^{##}	-2,88 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=302)	8,19	-0,71 ^{††}	44,8 ^{##}	24,2 ^{##}	-1,39 ^{##}	-2,39
Sitagliptin 100 mg einmal täglich (n=315)	8,09	-0,32	31,1	14,1	-0,47	-1,75

†† Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,025, für Überlegenheit von Dulaglutid über Sitagliptin, nur bezogen auf HbA1c zum Zeitpunkt 52 und 104 Wochen

‡‡ Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,001, für Überlegenheit von Dulaglutid über Placebo, nur bezogen auf HbA1c

** p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo

p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Sitagliptin

Die Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien mit Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg sowie Sitagliptin betragen 0,19, 0,18 bzw. 0,17 Episoden/Patient und Jahr. Schwere Hypoglykämien unter Dulaglutid wurden nicht beobachtet.

Sicherheit und Wirksamkeit von Dulaglutid wurde auch in einer aktiv-kontrollierten Studie (Liraglutid 1,8 mg täglich) von 26-wöchiger Dauer immer in Kombination mit Metformin untersucht. Die Behandlung mit Trulicity 1,5 mg führte zu einer ähnlichen Reduktion des HbA1c; im Vergleich zu Liraglutid erreichte ein ähnlicher Anteil von Patienten HbA1c Zielwerte von < 7,0% und ≤ 6,5%.

Tabelle 4: Ergebnisse einer 26-wöchigen, aktiv kontrollierten Studie mit einer Dulaglutid-Dosierung im Vergleich zu Liraglutid.

	HbA1c Ausgangswert	Durchschnittliche Veränderung des HbA1c	Anteil Patienten mit HbA1c-Zielwert		Veränderung des Nüchternblutzuckers	Veränderung des Körpergewichts
	(%)	(%)	<7,0 % (%)	≤6,5 % (%)	(mmol/l)	(kg)
26 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=299)	8,06	-1,42 [‡]	68,3	54,6	-1,93	-2,90 [#]
Liraglutide ⁺ 1,8 mg täglich (n=300)	8,05	-1,36	67,9	50,9	-1,90	-3,61

[‡] einseitiger p-Wert $p < 0,001$, für Nichtunterlegenheit Dulaglutid gegenüber Liraglutid, nur bezogen auf HbA1.

[#] $p < 0,05$ Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Liraglutide.

⁺ Bei Patienten, die auf Liraglutid randomisiert wurden, betrug die Initialdosis 0,6 mg/Tag. Nach Woche 1 wurden die Patienten auf 1,2 mg/Tag hochtitriert, und nach Woche 2 auf 1,8 mg/Tag.

Die Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien mit Trulicity 1,5 mg betrug 0,12 Episoden/Patient und Jahr, bei Liraglutid waren es 0,29 Episoden/Patient und Jahr. Schwere Hypoglykämien wurden nicht beobachtet.

Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff

In einer 78-wöchigen, aktiv-kontrollierten Studie wurde Dulaglutid gegen Insulin glargin geprüft. Die Basisbehandlung bestand in beiden Gruppen aus Metformin und Sulfonylharnstoff. Zum Zeitpunkt 52 Wochen zeigte Trulicity 1,5 mg eine im Vergleich zu Insulin glargin überlegene HbA1c-Senkung, die bis zum Zeitpunkt 78 Wochen anhielt. Dagegen war die HbA1c-Senkung bei Trulicity 0,75 mg nicht-unterlegen zu Insulin glargin. Mit Trulicity 1,5 mg erreichte im Vergleich zu Insulin glargin ein signifikant höherer Prozentsatz von Patienten HbA1c-Zielwerte von $< 7,0\%$ oder $\leq 6,5\%$ zu den Zeitpunkten 52 und 78 Wochen

Tabelle 5: Ergebnisse einer 78-wöchigen, aktiv kontrollierten Studie mit zwei Dulaglutid-Dosierungen im Vergleich zu Insulin glargin.

	HbA1c Ausgangswert (%)	Durchschnittliche Veränderung des HbA1c (%)	Anteil Patienten mit HbA1c-Zielwert		Veränderung des Nüchternblutzuckers (mmol/l)	Veränderung des Körpergewichts (kg)
			<7,0% (%)	≤6,5% (%)		
52 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=273)	8,18	-1,08 ^{††}	53,2 ^{##}	27,0 ^{##}	-1,50	-1,87 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=272)	8,13	-0,76 [†]	37,1	22,5 [#]	-0,87 ^{##}	-1,33 ^{##}
Insulin glargin ⁺ einmal täglich (n=262)	8,10	-0,63	30,9	13,5	-1,76	1,44
78 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=273)	8,18	-0,90 ^{††}	49,0 ^{##}	28,1 ^{##}	-1,10 [#]	-1,96 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=272)	8,13	-0,62 [†]	34,1	22,1	-0,58 ^{##}	-1,54 ^{##}
Insulin glargin ⁺ einmal täglich (n=262)	8,10	-0,59	30,5	16,6	-1,58	1,28

† Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,025, für Nichtunterlegenheit; †† Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,025, für Überlegenheit von Dulaglutid über Insulin glargin, nur bezogen auf HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Insulin glargin

+ Insulin glargin Dosierung wurde unter Nutzung eines Algorithmus mit einem Nüchternblutzucker-Zielwert von < 5.6 mmol/l eingestellt

Die Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien mit Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg sowie Insulin glargin betragen 1,67, 1,67 sowie 3,02 Episoden/Patient und Jahr. Zwei Fälle einer schweren Hypoglykämie wurden mit Trulicity 1,5 mg beobachtet, und zwei Fälle einer schweren Hypoglykämie wurden mit Insulin glargin beobachtet.

Kombinationstherapie mit Metformin und Pioglitazon

In einer Placebo und aktiv (Exenatide zweimal täglich) kontrollierten Studie, beide in Kombination mit Metformin und Pioglitazon waren Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg gegenüber Placebo und Exenatide überlegen in Bezug auf die HbA1c-Reduktion. Dies wurde begleitet von einem signifikant größeren Prozentsatz von Patienten, die HbA1c-Zielwerte von < 7,0 % oder ≤ 6,5% erreichten.

Tabelle 6: Ergebnisse einer 52-wöchigen aktiv kontrollierten Studie mit zwei Dulaglutid-Dosierungen im Vergleich zu Exenatide

	HbA1c Ausgangswert (%)	Durchschnittliche Veränderung des HbA1c (%)	Anteil Patienten mit HbA1c-Zielwert		Veränderung des Nüchternblutzuckers (mmol/l)	Veränderung des Körpergewichts (kg)
			<7,0% (%)	≤6,5%(%)		
26 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=279)	8,10	-1,51 ^{††} , ^{††}	78,2 ^{**##}	62,7 ^{**##}	-2,36 ^{**##}	-1,30 ^{**}
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (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 µg zweimal täglich (n=276)	8,07	-0,99	52,3	38,0	-1,35	-1,07
52 weeks						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=279)	8,10	-1,36 ^{††}	70,8 ^{##}	57,2 ^{##}	-2,04 ^{##}	-1,10
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=280)	8,05	-1,07 ^{††}	59,1 [#]	48,3 ^{##}	-1,58 [#]	0,44 [#]
Exenatide ⁺ 10 µg zweimal täglich (n=276)	8,07	-0,80	49,2	34,6	-1,03	-0,80

†† Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,025, für Überlegenheit von Dulaglutid über Exenatide, nur bezogen auf HbA1c

††† Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,001 für Überlegenheit von Dulaglutid über Placebo, nur bezogen auf HbA1c

* p < 0,05, ** p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo

p < 0,05, ## p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Exenatide

+ Exenatide Dosierung betrug 5 µg zweimal täglich während der ersten 4 Wochen und danach 10 µg zweimal täglich

Die Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien mit Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg sowie Exenatide zweimal täglich betragen 0,19, 0,14 sowie 0,75 Episoden/Patient und Jahr. Schwere Hypoglykämien wurden bei Dulaglutid nicht beobachtet, und zwei Fälle einer schweren Hypoglykämie wurden mit Exenatide zweimal täglich beobachtet.

Kombinationstherapie mit prandialem Insulin mit oder ohne Metformin

Patienten, die vor Einschluss in die Studie 1 oder 2 Insulininjektionen erhielten, beendeten während der Studie dieses Insulinregime und wurden dann entweder auf Dulaglutid einmal wöchentlich oder auf Insulin glargin einmal täglich randomisiert, alle in Kombination mit prandialem Insulin lispro dreimal täglich, mit oder ohne Metformin. Zum Zeitpunkt 26 Wochen waren Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg dem Insulin glargin bei der HbA1c-Reduktion überlegen, und diese Wirkung hielt bis zum Zeitpunkt 52 Wochen an. Im Vergleich zu Insulin glargin erreichte ein größerer Prozentsatz von Patienten HbA1c-Zielwerte von < 7,0 % oder ≤ 6,5% zum Zeitpunkt 26 Wochen und von < 7,0 % zum Zeitpunkt 52 Wochen.

Tabelle 7: Ergebnisse einer 52-wöchigen aktiv kontrollierten Studie mit zwei Dulaglutid-Dosierungen im Vergleich zu Insulin glargine

	HbA1c Ausgangswert	Durchschnittliche Veränderung des HbA1c	Anteil Patienten mit HbA1c-Zielwert		Veränderung des Nüchternblutzuckers	Veränderung des Körpergewichts
	(%)	(%)	<7,0%(%)	≤6,5%(%)	(mmol/l)	(kg)
26 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=295)	8,46	-1,64 ^{††}	67,6 [#]	48,0 [#]	-0,27 ^{##}	-0,87 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=293)	8,40	-1,59 ^{††}	69,0 [#]	43,0	0,22 ^{##}	0,18 ^{##}
Insulin glargine ⁺ einmal täglich (n=296)	8,53	-1,41	56,8	37,5	-1,58	2,33
52 weeks						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=295)	8,46	-1,48 ^{††}	58,5 [#]	36,7	0,08 ^{##}	-0,35 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=293)	8,40	-1,42 ^{††}	56,3	34,7	0,41 ^{##}	0,86 ^{##}
Insulin glargin ⁺ einmal täglich (n=296)	8,53	-1,23	49,3	30,4	-1,01	2,89

†† Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,025, für Überlegenheit von Dulaglutid über Insulin glargin, nur bezogen auf HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Insulin glargine

+ Insulin glargin Dosierung wurde eingestellt unter Nutzung eines Algorithmus mit einem Nüchternblutzucker-Zielwerte von < 5.6 mmol/l

Die Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien mit Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg sowie Insulin glargin betragen 31,06, 35,66, sowie 40,95 Episoden/Patient und Jahr. 10 Patienten, die mit Trulicity 1,5 mg behandelt wurden, berichteten über schwere Hypoglykämie, 7 Patienten unter Trulicity 0,75 mg sowie 15 Patienten unter Insulin glargin.

Nüchternblutzucker

Die Dulaglutid-Behandlung führte bezogen auf den Ausgangswert zu einer signifikanten Reduktion des Nüchternblutzuckers. Die Senkung des Nüchternblutzuckers findet hauptsächlich in den ersten 2 Wochen statt. Die Verbesserung der Nüchternblutzuckerwerte hielt über die Dauer der längsten Studie (104 Wochen) an.

Postprandialer Blutzucker

Die Dulaglutid-Behandlung führte bezogen auf den Ausgangswert zu einer signifikanten Reduktion der mittleren postprandialen Glucosewerte (die Veränderungen vom Ausgangswert zum primären Messzeitpunkt lagen zwischen -1,95 mmol/l und -4,23 mmol/l).

Betazellfunktion

Klinische Studien mit Dulaglutid weisen auf eine verbesserte Funktion der Betazellen hin, wie durch das *homeostasis model assessment* (HOMA2-%B) ermittelt wurde. Die Wirkung auf die Betazellfunktion blieb über die Dauer der längsten Studie (104 Wochen) erhalten.

Körpergewicht

Eine Behandlung mit Trulicity 1,5 mg war mit einer über die Studiendauer anhaltenden Gewichtsreduktion verbunden (vom Ausgangswert bis zum finalen Messzeitpunkt -0,35 kg bis -2,90 kg). Die Veränderungen des Körpergewichts bei Behandlung mit Trulicity 0,75 mg bewegten sich zwischen 0,86 kg und -2,63 kg. Die Abnahme an Körpergewicht, die bei mit Dulaglutid behandelten Patienten beobachtet wurde, war unabhängig von Übelkeit, allerdings war die Abnahme in der Gruppe, bei der Übelkeit auftrat, numerisch größer.

Therapiebeurteilung aus Patientensicht

Dulaglutid verbessert die Gesamtbehandlungszufriedenheit signifikant im Vergleich zu Exenatide zweimal täglich. Zusätzlich gab es eine signifikant niedrigere Häufigkeit wahrgenommener Hyper- und Hypoglykämien im Vergleich zu Exenatide zweimal täglich.

Blutdruck

Die Dulaglutid-Wirkung auf den Blutdruck und den Puls wurde in einer Studie mit 755 Patienten mit Typ 2 Diabetes durch ambulante Blutdruckmessungen untersucht. Die Behandlung mit Dulaglutid führte zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks (-2,8 mm Hg im Vergleich zu Placebo) nach 16 Wochen. Es bestanden keine Unterschiede beim diastolischen Blutdruck. Die Ergebnisse für systolischen und diastolischen Blutdruck waren am Ende der 26-wöchigen Studie ähnlich.

Kardiovaskuläre Beurteilung

Gemäß einer Metaanalyse der Phase 2 und 3 Studien entwickelten insgesamt 51 Patienten (Dulaglutid: 26 [N = 3.885]; alle Vergleichssubstanzen: 25 [N = 2.125]) mindestens ein kardiovaskuläres Ereignis (Tod aus kardiovaskulären Gründen, nicht-fataler Herzinfarkt, nicht-fataler Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina). Die Ergebnisse zeigen, dass es im Vergleich mit den Kontrolltherapien nicht zu einem Anstieg des kardiovaskulären Risikos durch Dulaglutid kommt (HR: 0,57; CI: [0,30, 1,10]).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Dulaglutid eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersgruppen in der Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach subkutaner Gabe wurden die Maximalkonzentration von Dulaglutid im Plasma bei Patienten mit Typ 2 Diabetes nach 48 Stunden erzielt. Die Maximalkonzentration C_{max} und die Gesamtexposition (AUC) betragen nach mehrfacher subkutaner Gabe von 1,5 mg Dulaglutid an Typ 2 Diabetiker etwa 114 ng/ml bzw. 14.000 ng•h/ml. Steady State Plasmakonzentrationen wurden bei einmal wöchentlicher Gabe von 1,5 mg Dulaglutid nach 2 bis 4 Wochen erreicht. Bei subkutaner Gabe einer Einzeldosis Dulaglutid (1,5 mg) in Abdomen, Oberschenkel oder den Oberarm wird jeweils eine ähnliche Exposition erreicht. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Dulaglutid nach einer subkutanen Einzeldosis von 1,5 mg und 0,75 mg betrug 47 % bzw. 65 %.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen von Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg nach subkutaner Gabe an Typ 2 Diabetiker betrug etwa 19,2 l bzw. 17,4 l im Steady State.

Biotransformation

Man nimmt an, dass Dulaglutid auf den herkömmlichen Proteinabbauwegen in seine einzelnen Aminosäuren zerlegt wird.

Elimination

Die mittlere scheinbare Clearance von Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg im Steady State betrug 0,073 l/h bzw. 0,107 l/h (36,2%)l/h mit einer Eliminationshalbwertszeit von etwa 4,5 bzw. 4,7 Tagen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (>65 Jahre):

Alter hat keinen klinisch relevanten Einfluss auf die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von Dulaglutid.

Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit

Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit haben keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dulaglutid.

Körpergewicht oder Body Mass Index

Pharmakokinetische Analysen zeigen ein statistisch signifikant inverses Verhältnis zwischen Körpergewicht oder Body Mass Index (BMI) und der Dulaglutid-Bioverfügbarkeit, obwohl es keinen klinisch relevanten Einfluss des Gewichts oder des BMI auf die glykämische Kontrolle gab.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Die Pharmakokinetik von Dulaglutid wurde in einer Studie zur klinischen Pharmakologie untersucht und war bei gesunden Probanden und Patienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min), einschließlich terminaler Niereninsuffizienz mit Dialyse-Pflicht, grundsätzlich ähnlich. In klinischen Studien war das Sicherheitsprofil von Patienten mit einer mäßigen Nierenfunktionsstörung dem der Gesamtpopulation von Typ 2 Diabetikern ähnlich. In diese Studien wurden Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung oder einer terminalen Niereninsuffizienz nicht eingeschlossen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Die Pharmakokinetik von Dulaglutid wurde in einer Studie zur klinischen Pharmakologie untersucht. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine statistisch signifikante Abnahme der Dulaglutid-Exposition von bis zu 30 %-33 % für die mittlere C_{max} bzw. die AUC. Im Allgemeinen stieg die t_{max} von Dulaglutid mit Zunahme der Leberfunktionseinschränkung an. Allerdings war kein Trend bzgl. der Abhängigkeit der Dulaglutid-Exposition vom Grad der Leberfunktionseinschränkung zu erkennen. Die Wirkungen wurden nicht als klinisch relevant eingestuft.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Charakterisierung der Pharmakokinetik von Dulaglutid bei Kindern und Jugendlichen wurden nicht durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie oder Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Während einer 6-monatigen Karzinogenitätsstudie in transgenen Mäusen kam es zu keiner Tumorgenese. In einer zweijährigen Karzinogenitätsstudie in Ratten verursachte Dulaglutid einen statistisch signifikanten, dosisabhängigen Anstieg der Inzidenz von C-Zelltumoren der Schilddrüse (Adenome und / oder Karzinome), dabei lag die Exposition um ≥ 7 mal höher als beim Menschen nach 1,5 mg wöchentlicher Gabe. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist derzeit unbekannt.

Während der Fertilitätsstudien wurde eine Reduktion der Zahlen von Corpora Lutea und ein verlängerter weiblicher Zyklus bei solchen Dosierungen beobachtet, die mit einer verminderter

Nahrungsaufnahme und einer verminderten Körpergewichtszunahme bei den Muttertieren assoziiert waren. Allerdings wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität, Empfängnis und embryonale Entwicklung beobachtet.

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Kaninchen Auswirkungen auf das Skelett und eine Reduktion des fetalen Wachstums beobachtet, allerdings wurden keine Fehlbildungen beobachtet; die Dulaglutid-Exposition lag dabei 11 – 44 fach über der empfohlenen klinischen Exposition. Eine Dulaglutid-Behandlung von Ratten während der Tragzeit und Stillzeit verursachte Gedächtnisdefizite bei weiblichen Rattenjungen, die Dulaglutid-Exposition lag dabei 16 fach über der empfohlenen klinischen Exposition.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat
Citronensäure
Mannitol
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Anbruch:

Trulicity kann ungekühlt bis zu 14 Tagen bei einer Temperatur nicht über 30°C gelagert werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasspritze (Typ I).

Jede Fertigspritze enthält 0,5 ml Lösung.

Packungen von 4 Fertigspritzen und Bündelpackungen von 12 (3 Packungen zu 4) Fertigspritzen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen

Bedienungsanleitung

Die Fertigspritze ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Der Bedienungsanleitung für die Fertigspritze, die in der Packungsbeilage enthalten ist, muss sorgfältig befolgt werden.

Trulicity darf nicht verwendet werden, wenn Partikel sichtbar sind oder die Lösung trüb und/oder farbig ist.

Trulicity, das eingefroren war, darf nicht mehr verwendet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/956/004

EU/1/14/956/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trulicity 1,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze enthält 1,5 mg Dulaglutid* in 0,5 ml Lösung.

*Hergestellt mittels rekombinanter DNA-Technologie aus CHO-Zellen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung).

Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus, um eine verbesserte Blutzuckerkontrolle zu erreichen als:

Monotherapie

Sofern bei Patienten, für die die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist, durch Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann.

Kombinationstherapie

In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn durch diese zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann (siehe Abschnitt 5.1 bzgl. Daten zu verschiedenen Kombinationen).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Monotherapie

Die empfohlene Dosis beträgt 0,75 mg einmal wöchentlich.

Kombinationstherapie

Die empfohlene Dosis beträgt 1,5 mg einmal wöchentlich.

Bei möglicherweise gefährdeten Personen, wie Patienten ab 75 Jahren, kann eine Anfangsdosis von 0,75 mg einmal wöchentlich in Betracht gezogen werden.

Wird Trulicity zu einer bestehenden Metformin- oder Pioglitazon-Therapie hinzugefügt, kann die bisherige Dosierung von Metformin und/oder Pioglitazon beibehalten werden. Wenn es zu einer bestehenden Therapie mit Sulfonylharnstoff oder prandialem Insulin hinzugefügt wird, kann eine Reduktion der Sulfonylharnstoff- oder Insulindosis in Betracht gezogen werden, um das Hypoglykämie-Risiko zu senken (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Die Anwendung von Trulicity erfordert keine Blutzuckerselbstkontrolle durch den Patienten. Allerdings kann eine Eigenkontrolle durch den Patienten notwendig werden, um die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des prandialem Insulins anzupassen.

Ältere Patienten (>65 Jahre)

Es ist keine Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Alter erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten ab 75 Jahren ist die klinische Erfahrung allerdings sehr begrenzt (siehe Abschnitt 5.1), bei diesen Patienten kann eine Anfangsdosis von 0,75 mg einmal wöchentlich in Betracht gezogen werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion erforderlich. Es gibt nur sehr begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (eGFR [über CKD-EPI] < 30 ml/min/1.73 m²) oder einer terminalen Niereninsuffizienz. Die Anwendung von Trulicity wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dulaglutid bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Trulicity wird subkutan in Abdomen, Oberschenkel oder Oberarm injiziert. Es darf nicht intravenös oder intramuskulär gegeben werden.

Die Dosis kann zu jeder beliebigen Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten gegeben werden.

Falls eine Dosis versäumt wurde, sollte die Gabe so schnell wie möglich nachgeholt werden, vorausgesetzt dass die nächste reguläre Gabe nicht weniger als 3 Tage (72 Stunden) später vorgesehen ist. Falls eine Dosis versäumt wurde und weniger als 3 Tage bis zur nächsten regulären Gabe verbleiben, sollte die versäumte Dosis ausgelassen und die nächste Dosis zum nächsten vorgesehenen Termin angewendet werden. In beiden Fällen können die Patienten anschließend mit der regelmäßigen, einmal wöchentlichen Gabe fortfahren.

Wenn nötig, kann der Tag der wöchentlichen Gabe gewechselt werden, sofern die letzte Dosis mindestens 3 Tage (72 Stunden) zurückliegt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dulaglutid darf nicht bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

Der Einsatz von GLP-1 Rezeptor-Agonisten kann mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden sein. Dies sollte bei der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion berücksichtigt werden, da diese Ereignisse, z.B. Übelkeit, Erbrechen und/oder Diarrhoe zu einer Dehydrierung führen können, die wiederum eine Verschlechterung der Nierenfunktion bedingen kann. Dulaglutid wurde bei Patienten mit schweren gastrointestinalen Erkrankungen, einschließlich schwerer Gastroparese, nicht untersucht, und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Akute Pankreatitis

Der Einsatz von GLP-1 Rezeptor-Agonisten wurde mit dem Risiko einer akuten Pankreatitis assoziiert. In klinischen Studien wurde akute Pankreatitis in Verbindung mit Dulaglutid berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis aufgeklärt werden. Besteht Verdacht auf Pankreatitis, muss Dulaglutid abgesetzt werden. Ist die Diagnose der Pankreatitis bestätigt worden, darf die Dulaglutid-Behandlung nicht wieder aufgenommen werden. Fehlen andere Anzeichen und Symptome einer akuten Pankreatitis, sind erhöhte Pankreasenzym-Werte allein bezüglich einer akuten Pankreatitis nicht prädiktiv (siehe Abschnitt 4.8).

Hypoglykämie

Patienten, die Dulaglutid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Insulin erhalten, können ein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko haben. Das Hypoglykämie-Risiko kann durch eine Dosis-Reduktion des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins verringert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Nicht untersuchte Patientengruppen

Es besteht nur begrenzte Erfahrung bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 1,5 mg Dosis, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Dulaglutid verursacht eine verzögerte Magenentleerung und hat damit potentiell Auswirkungen auf die Absorption von oral gegebener Begleitmedikation. Dulaglutid sollte bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, bei denen eine rasche gastrointestinale Absorption erwünscht ist, mit Vorsicht eingesetzt werden. Bei einigen Zubereitungen mit verzögerter Freisetzung kann die Verlängerung der Freisetzung durch die längere Verbleibdauer im Magen zu einer leichten Erhöhung der Exposition führen.

Paracetamol

Nach der ersten Gabe von 1 und 3 mg Dulaglutid wurde der C_{\max} – Wert von Paracetamol um 36% bzw. 50% reduziert und der mediane t_{\max} –Wert verzögerte sich um 3 bzw. 4 Stunden. Nach gleichzeitiger Gabe von bis zu 3 mg Dulaglutid im Steady State, gab es keine statistisch signifikanten Änderungen bzgl. $AUC_{(0-12)}$, C_{\max} or t_{\max} von Paracetamol. Eine Dosisanpassung von Paracetamol ist nicht notwendig, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

Atorvastatin

Eine gleichzeitige Gabe von Dulaglutid und Atorvastatin resultierte in einer Abnahme von bis zu 70% beim C_{\max} und 21% beim $AUC_{(0-\infty)}$ von Atorvastatin und seinem Hauptmetaboliten *o*-Hydroxyatorvastatin. Der mittlere $t_{1/2}$ –Wert von Atorvastatin und *o*-Hydroxyatorvastatin war nach

einer Gabe Dulaglutid um 17% bzw. 41% erhöht. Diese Beobachtung ist klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von Atorvastatin ist nicht notwendig, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

Digoxin

Nach Kombinationsgabe von Digoxin im Steady State und 2 aufeinander folgenden Dulaglutid-Injektionen waren Gesamt-Bioverfügbarkeit ($AUC\tau$) und t_{max} von Digoxin unverändert; C_{max} war um bis zu 22% reduziert. Es ist nicht zu erwarten, dass diese Änderung klinische Konsequenzen hat. Eine Dosisanpassung von Digoxin ist nicht erforderlich, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

Antihypertensiva

Die Kombination von mehreren Dulaglutid-Injektionen mit Lisinopril im Steady State verursachte keine klinisch relevanten Änderungen von AUC oder C_{max} des Lisinoprils. Statistisch signifikante Verzögerungen der Lisinopril t_{max} von etwa 1 Stunde wurden an den Tagen 3 und 24 der Studie beobachtet. Als Dulaglutid und Metoprolol zusammen als Einzeldosen gegeben wurden, erhöhten sich AUC und C_{max} von Metoprolol jeweils um 19% und 32%. t_{max} von Metoprolol wurde um 1 Stunde verzögert, diese Änderung war statistisch nicht signifikant; daher ist eine Dosisanpassung von Lisinopril oder Metoprolol nicht erforderlich, wenn diese zusammen mit Dulaglutid gegeben werden.

Warfarin

Nach Dulaglutid-Gabe bleibt die Bioverfügbarkeit von S- und R-Warfarin sowie C_{max} von R-Warfarin unverändert, C_{max} von S-Warfarin nimmt um 22% ab. AUC_{INR} reduzierte sich um 2 %, dies ist wahrscheinlich nicht klinisch signifikant. Es gab keine Auswirkungen auf die maximale Internal Normalised Ratio Response (INR_{max}). Die international normalised ratio response Zeit ($tINR_{max}$) war um 6 Stunden verzögert, dies war konsistent mit den Verzögerungen für t_{max} von etwa 4 bzw. 6 Stunden für S- bzw. R-Warfarin. Diese Änderungen waren klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von Warfarin ist nicht erforderlich, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

Orale Kontrazeptiva

Die Gabe von Dulaglutid zusammen mit oralen Kontrazeptiva (Norgestimat 0,18 mg / Ethinylestradiol 0,025 mg) beeinflusste die Gesamtbioverfügbarkeit von Norelgestromin und Ethinylestradiol nicht. Eine statistisch signifikante Verringerung von C_{max} in Höhe von 26 % bzw. 13 % und eine Verzögerung von t_{max} von 2 bzw. 0,30 Stunden wurden für Norelgestromin bzw. Ethinylestradiol beobachtet. Diese Beobachtungen sind klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von oralen Kontrazeptiva ist nicht erforderlich, wenn diese zusammen mit Dulaglutid gegeben werden.

Metformin

Nach der Kombination mehrerer Dulaglutid-Injektionen mit Metformin (Zubereitung mit sofortiger Freisetzung) im Steady State stieg die Gesamtbioverfügbarkeit ($AUC\tau$) von Metformin um bis zu 15 % und C_{max} reduzierte sich um bis zu 12 %, ohne dass sich t_{max} veränderte. Diese Änderung war konsistent mit der durch Dulaglutid bedingten Verzögerung der Magenentleerung und innerhalb der pharmakokinetischen Variabilität von Metformin und daher klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von Metformin-Zubereitungen mit sofortiger Freisetzung wird nicht empfohlen, wenn diese zusammen mit Dulaglutid gegeben werden.

Sitagliptin

Die Bioverfügbarkeit von Sitagliptin blieb unverändert, wenn es zusammen mit einer Einzelinjektion von Dulaglutid gegeben wurde. Nach gemeinsamer Gabe zusammen mit 2 aufeinander folgenden Injektionen von Dulaglutid, verringerte sich $AUC_{(0-\tau)}$ and C_{max} von Sitagliptin um 7,4 % bzw. 23,1 %. t_{max} von Sitagliptin verzögerte sich um etwa eine halbe Stunde nach gemeinsamer Gabe mit Dulaglutid im Vergleich zu alleiniger Gabe von Sitagliptin.

Sitagliptin kann über einen 24-stündigen Zeitraum eine bis zu 80 %ige Hemmung von DPP-4 verursachen. Die gleichzeitige Gabe von Dulaglutid und Sitagliptin erhöhte Bioverfügbarkeit und

C_{\max} von Dulaglutid um etwa 38 % bzw. 27 %, die mediane t_{\max} verzögerte sich um etwa 24 Stunden. Daher besitzt Dulaglutid einen hohen Schutz gegen DPP-4 Inaktivierung (siehe Abschnitt 5.1). Die erhöhte Bioverfügbarkeit kann die Wirkung von Dulaglutid auf Blutzuckerspiegel erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dulaglutid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Dulaglutid während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dulaglutid in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Dulaglutid soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Die Auswirkung von Dulaglutid auf die menschliche Fertilität ist nicht bekannt. Bei Ratten hatte eine Dulaglutid-Behandlung keine direkte Wirkung auf Paarung oder Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Trulicity hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn es in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder einem prandialen Insulin gegeben wird, sollten Patienten angewiesen werden, Maßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämie bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder während des Bedienens von Maschinen zu ergreifen (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In den durchgeführten Phase 2 und 3-Studien waren 4.006 Patienten einer Monotherapie mit Dulaglutid oder einer Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln ausgesetzt. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen in klinischen Prüfungen waren gastrointestinal, einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Der Schweregrad dieser Nebenwirkungen war im Allgemeinen leicht bis mäßig und die Nebenwirkungen waren von vorübergehender Natur.

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

Die Ermittlung der folgenden Nebenwirkungen erfolgte über eine Auswertung der klinischen Phase 2 und 3 Studien in ihrer Gesamtdauer. Die Nebenwirkungen sind gemäß den bevorzugten Begriffen nach MedDRA in Tabelle 1 aufgelistet, sie sind nach abnehmender Häufigkeit geordnet (sehr häufig: $\geq 1/10$; häufig: $\geq 1/100$, $< 1/10$; gelegentlich: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; selten: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; sehr selten: $< 1/10.000$ und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Inzidenzgruppe werden die Nebenwirkungen nach absteigender Häufigkeit aufgeführt.

Tabelle 1: Die Häufigkeit von Dulaglutid-Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie* (bei Kombination mit prandialem Insulin, Metformin [†] oder Metformin plus Glimepirid)	Hypoglykämie* (bei Monotherapie oder bei Kombination mit Metformin plus Pioglitazon)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen [†] , Bauchschmerzen [†]	Verminderter Appetit, Dyspepsie, Verstopfung, Blähungen, abdominale Distension, gastroesophageale Reflux-Erkrankung, Aufstoßen		Akute Pankreatitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fatigue	Reaktionen an der Injektionsstelle	
Untersuchungen		Sinustachykardie, Atrioventrikulärer Block ersten Grads		

* dokumentiert, symptomatische Hypoglykämie, Blutzucker \leq 3.9 mmol/l

[†] betrifft nur Dulaglutid 1,5 mg. Bei Dulaglutid 0,75 mg liegt die Rate der Nebenwirkungen in der nächst niedrigeren Inzidenzgruppe.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypoglykämie

Wenn Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin allein oder Metformin und Pioglitazon gegeben wurde, betrug die Inzidenz von dokumentierter symptomatischer Hypoglykämie 5,9 % bis 10,9 % und die Raten betragen 0,14 bis 0,62 Ereignisse/Patient und Jahr. Episoden einer schweren Hypoglykämie wurden nicht berichtet.

Wenn Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg in Kombination mit Sulfonylharnstoff (plus Metformin) gegeben wurde, betrug die Inzidenz von dokumentierter symptomatischer Hypoglykämie 39,0 % bzw. 40,3 % und die Raten betragen 1,67 bzw. 1,67 Ereignisse/Patient und Jahr. Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien betrug 0 % bzw. 0,7 %, und die Raten betragen 0,00 bzw. 0,01 Ereignisse/Patient und Jahr.

Wenn Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg in Kombination mit prandialem Insulin gegeben wurde, betragen die Inzidenzen 85,3% bzw. 80,0%, die Raten betragen 35,66 bzw. 31,06 Ereignisse/Patient und Jahr. Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien betrug 2,4% bzw. 3,4%, und die Raten betragen 0,05 bzw. 0,06 Ereignisse/Patient und Jahr.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Die über einen Zeitraum von bis zu 104 Wochen gesammelten Berichte der gastrointestinalen Nebenwirkungen von Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg beinhalteten Übelkeit (12,9% bzw. 21,2 %), Diarrhoe (10,7% bzw. 13,7 %) und Erbrechen (6,9% bzw. 11,5 %). Die Ereignisse waren typischerweise leichten oder mäßigen Schweregrades, sie wurden hauptsächlich während der beiden ersten Behandlungswochen berichtet und nahmen während der nächsten 4 Wochen rasch ab. Danach blieb die Rate relativ konstant.

In Studien zur klinischen Pharmakologie, die bei Typ 2 Diabetikern bis zu 6 Wochen lang durchgeführt wurden, wurde die Mehrzahl der gastrointestinalen Ereignisse während der ersten 2-3 Tage nach der Initialdosis berichtet, die Häufigkeit nahm mit den weiteren Injektionen ab.

Akute Pankreatitis

Die Inzidenz von akuter Pankreatitis in klinischen Studien der Phase 2 und 3 betrug 0,07% für Dulaglutid im Vergleich zu 0,14% für Placebo und 0,19% für Vergleichspräparate mit oder ohne zusätzliche antidiabetische Basistherapie.

Pankreasenzyme

Eine Dulaglutid-Behandlung steht in Verbindung mit einem mittleren Anstieg der Pankreasenzyme (Lipase und/oder Pankreasamylase) von 11 % bis 21 % (siehe Abschnitt 4.4). In Abwesenheit von anderen Anzeichen und Symptomen einer akuten Pankreatitis sind Erhöhungen der Pankreasenzym-Werte allein bezüglich einer akuten Pankreatitis nicht prädiktiv.

Pulserhöhung

Eine geringe Pulserhöhung von 2 bis 4 Schlägen pro Minute und eine 1,3 bzw. 1,4 %ige Inzidenz einer Sinustachykardie mit einem gleichzeitigen Pulsanstieg in Höhe von ≥ 15 Schlägen pro Minute bezogen auf den Ausgangswert wurden in Verbindung mit Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg beobachtet.

Atrioventrikulärer Block ersten Grades/PR Intervall-Verlängerung

Eine geringe mittlere Zunahme des PR-Intervalls von 2 bis 3 msec und eine 1,5 bzw. 2,4%ige Inzidenz eines Atrioventrikulären Blocks ersten Grades wurden in Verbindung mit Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg beobachtet.

Immunogenität

In klinischen Studien war die Dulaglutid-Behandlung mit einer 1,6%igen Inzidenz von behandlungsbedingt auftretenden Anti-Dulaglutid Antikörpern verbunden. Dies deutet darauf hin, dass die strukturellen Veränderungen des GLP-1 sowie die modifizierten IgG4-Teile des Dulaglutid-Moleküls, zusammen mit der ausgeprägten Homologie zu nativem GLP-1 und nativem IgG4 das Risiko einer Immunantwort gegen Dulaglutid minimieren. Patienten mit Anti-Dulaglutid Antikörpern zeigten im allgemeinen niedrige Titer, und obwohl die Zahl der Patienten, die Anti-Dulaglutid Antikörper gebildet hatten, niedrig war, zeigte die Überprüfung der Phase 3 Daten keine deutliche Auswirkung der Anti-Dulaglutid Antikörper auf HbA1c-Veränderungen.

Überempfindlichkeit

In den klinischen Studien der Phasen 2 und 3 wurden Ereignisse, die mit einer systemischen Überempfindlichkeit einhergehen (z.B. Urtikaria, Ödeme), bei 0,5% der mit Dulaglutid behandelten Patienten berichtet. Keiner der Patienten mit einer systemischen Überempfindlichkeit hatte Anti-Dulaglutid Antikörper entwickelt.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden von 1,9 % der mit Dulaglutid behandelten Patienten berichtet. Nebenwirkungen an der Injektionsstelle (z.B. Ausschlag oder Rötung), die möglicherweise auf eine Immunantwort zurückzuführen sind, wurden bei 0,7 % der Patienten berichtet und waren im Allgemeinen leicht.

Behandlungsabbruch aufgrund einer Nebenwirkung

In 26-wöchigen klinischen Studien betrug die Inzidenz des Absetzens der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen 2,6% (0,75 mg) bzw. 6,1% (1,5 mg) für Dulaglutid gegenüber 3,7% für Placebo. Über die gesamte Studiendauer (bis zu 104 Wochen), betrug die Inzidenz des Absetzens der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen 5,1% (0,75 mg) bzw. 8,4 % (1,5mg) für Dulaglutid. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einem Abbruch der Behandlung mit 0,75 mg bzw. 1,5 mg Dulaglutid führten, waren Übelkeit (1,0%, 1,9%), Durchfall (0,5%, 0,6%) und Erbrechen (0,4%, 0,6%), sie wurden im Allgemeinen während der ersten 4 – 6 Wochen berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Auswirkungen einer Überdosierung von Dulaglutid in klinischen Studien umfassten gastrointestinale Beschwerden und Hypoglykämie. Im Fall einer Überdosierung ist eine angemessene, unterstützende Behandlung einzuleiten, die sich an der klinischen Symptomatik des Patienten orientiert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: {noch nicht zugewiesen}, ATC-Code: {noch nicht zugewiesen}

Wirkmechanismus

Dulaglutid ist ein langwirksamer Glukagon-like Peptide-1 (GLP-1) Rezeptoragonist. Das Molekül besteht aus 2 identischen, über Disulfid-Brücken verbundenen Ketten, von denen jede eine modifizierte GLP-1 Analogon Sequenz enthält, die kovalent über eine kleine Peptid-Brücke an das schwere Kettenfragment (Fc) eines modifizierten humanen Immunglobulin G4 (IgG4) gebunden ist. Die GLP-1 Analogon Sequenz von Dulaglutid ist etwa 90% homolog zu nativem humanem GLP-1 (7-37). Natives GLP-1 hat eine Halbwertszeit von 1,5 – 2 Minuten durch den Abbau durch DPP-4 und renale Clearance. Im Gegensatz zu nativem GLP-1 ist Dulaglutid resistent gegen den Abbau durch DPP-4 und seine Größe verlangsamt die Absorption und verringert die renale Clearance. Die Eigenschaften dieser Konstruktion führen zu einer löslichen Formulierung und einer verlängerten Halbwertszeit von 4,7 Tagen, was eine einmal wöchentliche subkutane Injektion möglich macht. Zusätzlich wurde das Dulaglutid-Molekül so konstruiert, dass eine Fcγ Rezeptor-bedingte Immunantwort verhindert wird und das immunogene Potential verringert ist.

Dulaglutid zeigt verschiedene antihyperglykämische Wirkungen des GLP-1. Bei erhöhter Glucose-Konzentration, erhöht Dulaglutid in Pankreas Betazellen intrazellulär die Konzentration von zyklischer AMP (c-AMP), was zu einer Insulinsekretion führt. Dulaglutid unterdrückt die Glukagon Sekretion, die bekanntermaßen bei Typ 2 Diabetikern unangemessen erhöht ist. Geringere Glukagon-Konzentrationen führen zu einer verringerten Glucosefreisetzung in der Leber. Weiterhin verlangsamt Dulaglutid die Magenentleerung.

Pharmakodynamische Wirkungen

Dulaglutid verbessert bei Patienten mit Typ 2 Diabetes die glykämische Kontrolle mittels eines anhaltenden Effekts der Senkung der Nüchtern-, prä- und postprandialen Blutzuckerkonzentrationen. Diese Wirkung beginnt mit der ersten Dulaglutid-Gabe und hält über das einwöchige Dosisintervall an.

In einer pharmakodynamischen Studie mit Dulaglutid wurde bei Patienten mit Typ 2 Diabetes eine Wiederherstellung der ersten Phase der Insulinsekretion auf ein Niveau gezeigt, das das beobachtete Niveau bei gesunden Probanden überstieg, die Placebo erhielten. Auch eine Verbesserung der zweiten Phase der Insulinsekretion als Antwort auf einen intravenösen Glucosebolus wurde nachgewiesen. In derselben Studie schien eine 1,5 mg Dulaglutid-Einzeldosis die maximale Insulinsekretion von β -Zellen zu erhöhen, und die β -Zellfunktion bei Typ 2 Diabetikern im Vergleich zu Placebo zu verbessern.

Im Einklang mit den pharmakokinetischen Eigenschaften besitzt Dulaglutid ein pharmakodynamisches Profil, das eine einmal wöchentliche Gabe ermöglicht (siehe Abschnitt 5.2).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Glykämische Kontrolle

Wirksamkeit und Sicherheit von Dulaglutid wurden in 6 randomisierten, kontrollierten Phase 3 Studien untersucht, in die 5.172 Patienten mit Typ 2 Diabetes eingeschlossen waren. Von diesen waren 958 Patienten 65 oder älter und davon waren 93 Patienten 75 Jahre oder älter. In diesen Studien wurden 3.136 Patienten mit Dulaglutid behandelt, von diesen 1.719 mit 1,5 mg Trulicity wöchentlich und 1.417 mit Trulicity 0,75 mg wöchentlich. In allen Studien wurde durch Dulaglutid eine klinisch signifikante Verbesserung der glykämischen Kontrolle, gemessen am glykosylierten Hämoglobin A1c (HbA1c), erreicht.

Monotherapie

Dulaglutid wurde in einer aktiv kontrollierten Monotherapie-Studie über 52 Wochen mit Metformin verglichen. Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg waren Metformin (1500-2000 mg/Tag) in der Reduktion des HbA1c-Wertes überlegen. Zum Zeitpunkt 26 Wochen erreichte im Vergleich zu Metformin ein signifikant höherer Anteil von Patienten unter Trulicity 1,5 mg und Trulicity 0,75 mg HbA1c-Zielwerte von $< 7,0\%$ und $\leq 6,5\%$.

Tabelle 2: Ergebnisse einer 52-wöchigen, aktiv kontrollierten Monotherapie-Studie mit zwei Dulaglutid-Dosierungen im Vergleich zu Metformin

	HbA1c Ausgangs-wert	Durchschnittliche Veränderung des HbA1c	Anteil Patienten mit HbA1c-Zielwert		Veränderung des Nüchternblutzuckers	Veränderung des Körpergewichts
	(%)	(%)	<7,0%(%)	≤6,5% (%)	(mmol/l)	(kg)
26 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=269)	7,63	-0,78 ^{††}	61,5 [#]	46,0 ^{##}	-1,61	-2,29
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=270)	7,58	-0,71 ^{††}	62,6 [#]	40,0 [#]	-1,46	-1,36 [#]
Metformin 1500-2000 mg/day (n=268)	7,60	-0,56	53,6	29,8	-1,34	-2,22
52 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=269)	7,63	-0,70 ^{††}	60,0 [#]	42,3 ^{##}	-1,56 [#]	-1,93
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=270)	7,58	-0,55 [†]	53,2	34,7	-1,00	-1,09 [#]
Metformin 1500-2000 mg/Tag (n=268)	7,60	-0,51	48,3	28,3	-1,15	-2,20

† Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,025, für Nichtunterlegenheit; ††Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,025, für Überlegenheit von Dulaglutid über Metformin, nur bezogen auf HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Metformin

Die Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien mit Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg sowie Metformin betragen 0,62, 0,15 bzw. 0,09 Episoden/Patient und Jahr. Schwere Hypoglykämien wurden nicht beobachtet.

Kombinationstherapie mit Metformin

Sicherheit und Wirksamkeit von Dulaglutid wurde in einer Placebo- und aktiv-kontrollierten Studie (Sitagliptin 100 mg täglich) von 104-wöchiger Dauer immer in Kombination mit Metformin untersucht. Zum Zeitpunkt 52 Wochen führte die Behandlung mit Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg im Vergleich zu Sitagliptin zu einer überlegenen Reduktion des HbA1c. Gleichzeitig erreichte ein signifikant größerer Anteil von Patienten HbA1c Zielwerte von < 7,0% und ≤ 6,5%. Diese Wirkung hielt bis zum Ende der Studie nach 104 Wochen an.

Tabelle 3: Ergebnisse einer 104-wöchigen, Placebo- und aktiv kontrollierten Studie mit zwei Dulaglutid-Dosierungen im Vergleich zu Sitagliptin

	HbA1c Ausgangswert (%)	Durchschnittliche Veränderung des HbA1c (%)	Anteil Patienten mit HbA1c-Zielwert		Veränderung des Nüchternblutzuckers (mmol/l)	Veränderung des Körpergewichts (kg)
			<7,0 % (%)	≤6,5 % (%)		
26 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=304)	8,12	-1,22 ^{††,##}	60,9 ^{**,#}	46,7 ^{**,#}	-2,38 ^{**,#}	-3,18 ^{**,#}
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (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 einmal täglich (n=315)	8,09	-0,61	37,8	21,8	-0,97	-1,46
52 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=304)	8,12	-1,10 ^{††}	57,6 ^{##}	41,7 ^{##}	-2,38 ^{##}	-3,03 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=302)	8,19	-0,87 ^{††}	48,8 ^{##}	29,0 ^{##}	-1,63 ^{##}	-2,60 ^{##}
Sitagliptin 100 mg einmal täglich (n=315)	8,09	-0,39	33,0	19,2	-0,90	-1,53
104 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=304)	8,12	-0,99 ^{††}	54,3 ^{##}	39,1 ^{##}	-1,99 ^{##}	-2,88 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=302)	8,19	-0,71 ^{††}	44,8 ^{##}	24,2 ^{##}	-1,39 ^{##}	-2,39
Sitagliptin 100 mg einmal täglich (n=315)	8,09	-0,32	31,1	14,1	-0,47	-1,75

†† Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,025, für Überlegenheit von Dulaglutid über Sitagliptin, nur bezogen auf HbA1c zum Zeitpunkt 52 und 104 Wochen

‡‡ Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,001, für Überlegenheit von Dulaglutid über Placebo, nur bezogen auf HbA1c

** p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo

p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Sitagliptin

Die Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien mit Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg sowie Sitagliptin betragen 0,19, 0,18 bzw. 0,17 Episoden/Patient und Jahr. Schwere Hypoglykämien unter Dulaglutid wurden nicht beobachtet.

Sicherheit und Wirksamkeit von Dulaglutid wurde auch in einer aktiv-kontrollierten Studie (Liraglutid 1,8 mg täglich) von 26-wöchiger Dauer immer in Kombination mit Metformin untersucht. Die Behandlung mit Trulicity 1,5 mg führte zu einer ähnlichen Reduktion des HbA1c; im Vergleich zu Liraglutid erreichte ein ähnlicher Anteil von Patienten HbA1c Zielwerte von < 7,0% und ≤ 6,5%.

Tabelle 4: Ergebnisse einer 26-wöchigen, aktiv kontrollierten Studie mit einer Dulaglutid-Dosierung im Vergleich zu Liraglutid.

	HbA1c Ausgangswert	Durchschnittliche Veränderung des HbA1c	Anteil Patienten mit HbA1c-Zielwert		Veränderung des Nüchternblutzuckers	Veränderung des Körpergewichts
	(%)	(%)	<7,0 % (%)	≤6,5 % (%)	(mmol/l)	(kg)
26 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=299)	8,06	-1,42 [‡]	68,3	54,6	-1,93	-2,90 [#]
Liraglutide ⁺ 1,8 mg täglich (n=300)	8,05	-1,36	67,9	50,9	-1,90	-3,61

[‡] einseitiger p-Wert $p < 0,001$, für Nichtunterlegenheit Dulaglutid gegenüber Liraglutid, nur bezogen auf HbA1.

[#] $p < 0,05$ Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Liraglutide.

⁺ Bei Patienten, die auf Liraglutid randomisiert wurden, betrug die Initialdosis 0,6 mg/Tag. Nach Woche 1 wurden die Patienten auf 1,2 mg/Tag hochtitriert, und nach Woche 2 auf 1,8 mg/Tag.

Die Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien mit Trulicity 1,5 mg betrug 0,12 Episoden/Patient und Jahr, bei Liraglutid waren es 0,29 Episoden/Patient und Jahr. Schwere Hypoglykämien wurden nicht beobachtet.

Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff

In einer 78-wöchigen, aktiv-kontrollierten Studie wurde Dulaglutid gegen Insulin glargin geprüft. Die Basisbehandlung bestand in beiden Gruppen aus Metformin und Sulfonylharnstoff. Zum Zeitpunkt 52 Wochen zeigte Trulicity 1,5 mg eine im Vergleich zu Insulin glargin überlegene HbA1c-Senkung, die bis zum Zeitpunkt 78 Wochen anhielt. Dagegen war die HbA1c-Senkung bei Trulicity 0,75 mg nicht-unterlegen zu Insulin glargin. Mit Trulicity 1,5 mg erreichte im Vergleich zu Insulin glargin ein signifikant höherer Prozentsatz von Patienten HbA1c-Zielwerte von $< 7,0\%$ oder $\leq 6,5\%$ zu den Zeitpunkten 52 und 78 Wochen

Tabelle 5: Ergebnisse einer 78-wöchigen, aktiv kontrollierten Studie mit zwei Dulaglutid-Dosierungen im Vergleich zu Insulin glargin.

	HbA1c Ausgangswert (%)	Durchschnittliche Veränderung des HbA1c (%)	Anteil Patienten mit HbA1c-Zielwert		Veränderung des Nüchternblutzuckers (mmol/l)	Veränderung des Körpergewichts (kg)
			<7,0% (%)	≤6,5% (%)		
52 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=273)	8,18	-1,08 ^{††}	53,2 ^{##}	27,0 ^{##}	-1,50	-1,87 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=272)	8,13	-0,76 [†]	37,1	22,5 [#]	-0,87 ^{##}	-1,33 ^{##}
Insulin glargin ⁺ einmal täglich (n=262)	8,10	-0,63	30,9	13,5	-1,76	1,44
78 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=273)	8,18	-0,90 ^{††}	49,0 ^{##}	28,1 ^{##}	-1,10 [#]	-1,96 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=272)	8,13	-0,62 [†]	34,1	22,1	-0,58 ^{##}	-1,54 ^{##}
Insulin glargin ⁺ einmal täglich (n=262)	8,10	-0,59	30,5	16,6	-1,58	1,28

† Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,025, für Nichtunterlegenheit; †† Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,025, für Überlegenheit von Dulaglutid über Insulin glargin, nur bezogen auf HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Insulin glargin

+ Insulin glargin Dosierung wurde unter Nutzung eines Algorithmus mit einem Nüchternblutzucker-Zielwert von < 5.6 mmol/l eingestellt

Die Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien mit Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg sowie Insulin glargin betragen 1,67, 1,67 sowie 3,02 Episoden/Patient und Jahr. Zwei Fälle einer schweren Hypoglykämie wurden mit Trulicity 1,5 mg beobachtet, und zwei Fälle einer schweren Hypoglykämie wurden mit Insulin glargin beobachtet.

Kombinationstherapie mit Metformin und Pioglitazon

In einer Placebo und aktiv (Exenatide zweimal täglich) kontrollierten Studie, beide in Kombination mit Metformin und Pioglitazon waren Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg gegenüber Placebo und Exenatide überlegen in Bezug auf die HbA1c-Reduktion. Dies wurde begleitet von einem signifikant größeren Prozentsatz von Patienten, die HbA1c-Zielwerte von < 7,0 % oder ≤ 6,5% erreichten.

Tabelle 6: Ergebnisse einer 52-wöchigen aktiv kontrollierten Studie mit zwei Dulaglutid-Dosierungen im Vergleich zu Exenatide

	HbA1c Ausgangswert (%)	Durchschnittliche Veränderung des HbA1c (%)	Anteil Patienten mit HbA1c-Zielwert		Veränderung des Nüchternblutzuckers (mmol/l)	Veränderung des Körpergewichts (kg)
			<7,0% (%)	≤6,5%(%)		
26 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=279)	8,10	-1,51 ^{††} , ^{††}	78,2 ^{**##}	62,7 ^{**##}	-2,36 ^{**##}	-1,30 ^{**}
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (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 µg zweimal täglich (n=276)	8,07	-0,99	52,3	38,0	-1,35	-1,07
52 weeks						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=279)	8,10	-1,36 ^{††}	70,8 ^{##}	57,2 ^{##}	-2,04 ^{##}	-1,10
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=280)	8,05	-1,07 ^{††}	59,1 [#]	48,3 ^{##}	-1,58 [#]	0,44 [#]
Exenatide ⁺ 10 µg zweimal täglich (n=276)	8,07	-0,80	49,2	34,6	-1,03	-0,80

†† Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,025, für Überlegenheit von Dulaglutid über Exenatide, nur bezogen auf HbA1c

††† Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,001 für Überlegenheit von Dulaglutid über Placebo, nur bezogen auf HbA1c

* p < 0,05, ** p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo

p < 0,05, ## p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Exenatide

+ Exenatide Dosierung betrug 5 µg zweimal täglich während der ersten 4 Wochen und danach 10 µg zweimal täglich

Die Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien mit Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg sowie Exenatide zweimal täglich betragen 0,19, 0,14 sowie 0,75 Episoden/Patient und Jahr. Schwere Hypoglykämien wurden bei Dulaglutid nicht beobachtet, und zwei Fälle einer schweren Hypoglykämie wurden mit Exenatide zweimal täglich beobachtet.

Kombinationstherapie mit prandialem Insulin mit oder ohne Metformin

Patienten, die vor Einschluss in die Studie 1 oder 2 Insulininjektionen erhielten, beendeten während der Studie dieses Insulinregime und wurden dann entweder auf Dulaglutid einmal wöchentlich oder auf Insulin glargin einmal täglich randomisiert, alle in Kombination mit prandialem Insulin lispro dreimal täglich, mit oder ohne Metformin. Zum Zeitpunkt 26 Wochen waren Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg dem Insulin glargin bei der HbA1c-Reduktion überlegen, und diese Wirkung hielt bis zum Zeitpunkt 52 Wochen an. Im Vergleich zu Insulin glargin erreichte ein größerer Prozentsatz von Patienten HbA1c-Zielwerte von < 7,0 % oder ≤ 6,5% zum Zeitpunkt 26 Wochen und von < 7,0 % zum Zeitpunkt 52 Wochen.

Tabelle 7: Ergebnisse einer 52-wöchigen aktiv kontrollierten Studie mit zwei Dulaglutid-Dosierungen im Vergleich zu Insulin glargine

	HbA1c Ausgangswert	Durchschnittliche Veränderung des HbA1c	Anteil Patienten mit HbA1c-Zielwert		Veränderung des Nüchternblutzuckers	Veränderung des Körpergewichts
	(%)	(%)	<7,0%(%)	≤6,5%(%)	(mmol/l)	(kg)
26 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=295)	8,46	-1,64 ^{††}	67,6 [#]	48,0 [#]	-0,27 ^{##}	-0,87 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=293)	8,40	-1,59 ^{††}	69,0 [#]	43,0	0,22 ^{##}	0,18 ^{##}
Insulin glargine ⁺ einmal täglich (n=296)	8,53	-1,41	56,8	37,5	-1,58	2,33
52 weeks						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n=295)	8,46	-1,48 ^{††}	58,5 [#]	36,7	0,08 ^{##}	-0,35 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n=293)	8,40	-1,42 ^{††}	56,3	34,7	0,41 ^{##}	0,86 ^{##}
Insulin glargin ⁺ einmal täglich (n=296)	8,53	-1,23	49,3	30,4	-1,01	2,89

†† Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,025, für Überlegenheit von Dulaglutid über Insulin glargin, nur bezogen auf HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Insulin glargine

+ Insulin glargin Dosierung wurde eingestellt unter Nutzung eines Algorithmus mit einem Nüchternblutzucker-Zielwerte von < 5.6 mmol/l

Die Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien mit Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg sowie Insulin glargin betragen 31,06, 35,66, sowie 40,95 Episoden/Patient und Jahr. 10 Patienten, die mit Trulicity 1,5 mg behandelt wurden, berichteten über schwere Hypoglykämie, 7 Patienten unter Trulicity 0,75 mg sowie 15 Patienten unter Insulin glargin.

Nüchternblutzucker

Die Dulaglutid-Behandlung führte bezogen auf den Ausgangswert zu einer signifikanten Reduktion des Nüchternblutzuckers. Die Senkung des Nüchternblutzuckers findet hauptsächlich in den ersten 2 Wochen statt. Die Verbesserung der Nüchternblutzuckerwerte hielt über die Dauer der längsten Studie (104 Wochen) an.

Postprandialer Blutzucker

Die Dulaglutid-Behandlung führte bezogen auf den Ausgangswert zu einer signifikanten Reduktion der mittleren postprandialen Glucosewerte (die Veränderungen vom Ausgangswert zum primären Messzeitpunkt lagen zwischen -1,95 mmol/l und -4,23 mmol/l).

Betazellfunktion

Klinische Studien mit Dulaglutid weisen auf eine verbesserte Funktion der Betazellen hin, wie durch das *homeostasis model assessment* (HOMA2-%B) ermittelt wurde. Die Wirkung auf die Betazellfunktion blieb über die Dauer der längsten Studie (104 Wochen) erhalten.

Körpergewicht

Eine Behandlung mit Trulicity 1,5 mg war mit einer über die Studiendauer anhaltenden Gewichtsreduktion verbunden (vom Ausgangswert bis zum finalen Messzeitpunkt -0,35 kg bis -2,90 kg). Die Veränderungen des Körpergewichts bei Behandlung mit Trulicity 0,75 mg bewegten sich zwischen 0,86 kg und -2,63 kg. Die Abnahme an Körpergewicht, die bei mit Dulaglutid behandelten Patienten beobachtet wurde, war unabhängig von Übelkeit, allerdings war die Abnahme in der Gruppe, bei der Übelkeit auftrat, numerisch größer.

Therapiebeurteilung aus Patientensicht

Dulaglutid verbessert die Gesamtbehandlungszufriedenheit signifikant im Vergleich zu Exenatide zweimal täglich. Zusätzlich gab es eine signifikant niedrigere Häufigkeit wahrgenommener Hyper- und Hypoglykämien im Vergleich zu Exenatide zweimal täglich.

Blutdruck

Die Dulaglutid-Wirkung auf den Blutdruck und den Puls wurde in einer Studie mit 755 Patienten mit Typ 2 Diabetes durch ambulante Blutdruckmessungen untersucht. Die Behandlung mit Dulaglutid führte zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks (-2,8 mm Hg im Vergleich zu Placebo) nach 16 Wochen. Es bestanden keine Unterschiede beim diastolischen Blutdruck. Die Ergebnisse für systolischen und diastolischen Blutdruck waren am Ende der 26-wöchigen Studie ähnlich.

Kardiovaskuläre Beurteilung

Gemäß einer Metaanalyse der Phase 2 und 3 Studien entwickelten insgesamt 51 Patienten (Dulaglutid: 26 [N = 3.885]; alle Vergleichssubstanzen: 25 [N = 2.125]) mindestens ein kardiovaskuläres Ereignis (Tod aus kardiovaskulären Gründen, nicht-fataler Herzinfarkt, nicht-fataler Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina). Die Ergebnisse zeigen, dass es im Vergleich mit den Kontrolltherapien nicht zu einem Anstieg des kardiovaskulären Risikos durch Dulaglutid kommt (HR: 0,57; CI: [0,30, 1,10]).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Dulaglutid eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersgruppen in der Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach subkutaner Gabe wurden die Maximalkonzentration von Dulaglutid im Plasma bei Patienten mit Typ 2 Diabetes nach 48 Stunden erzielt. Die Maximalkonzentration C_{max} und die Gesamtexposition (AUC) betragen nach mehrfacher subkutaner Gabe von 1,5 mg Dulaglutid an Typ 2 Diabetiker etwa 114 ng/ml bzw. 14.000 ng•h/ml. Steady State Plasmakonzentrationen wurden bei einmal wöchentlicher Gabe von 1,5 mg Dulaglutid nach 2 bis 4 Wochen erreicht. Bei subkutaner Gabe einer Einzeldosis Dulaglutid (1,5 mg) in Abdomen, Oberschenkel oder den Oberarm wird jeweils eine ähnliche Exposition erreicht. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Dulaglutid nach einer subkutanen Einzeldosis von 1,5 mg und 0,75 mg betrug 47 % bzw. 65 %.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen von Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg nach subkutaner Gabe an Typ 2 Diabetiker betrug etwa 19,2 l bzw. 17,4 l im Steady State.

Biotransformation

Man nimmt an, dass Dulaglutid auf den herkömmlichen Proteinabbauwegen in seine einzelnen Aminosäuren zerlegt wird.

Elimination

Die mittlere scheinbare Clearance von Dulaglutid 0,75 mg und 1,5 mg im Steady State betrug 0,073 l/h bzw. 0,107 l/h (36,2%)l/h mit einer Eliminationshalbwertszeit von etwa 4,5 bzw. 4,7 Tagen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (>65 Jahre):

Alter hat keinen klinisch relevanten Einfluss auf die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von Dulaglutid.

Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit

Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit haben keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dulaglutid.

Körpergewicht oder Body Mass Index

Pharmakokinetische Analysen zeigen ein statistisch signifikant inverses Verhältnis zwischen Körpergewicht oder Body Mass Index (BMI) und der Dulaglutid-Bioverfügbarkeit, obwohl es keinen klinisch relevanten Einfluss des Gewichts oder des BMI auf die glykämische Kontrolle gab.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Die Pharmakokinetik von Dulaglutid wurde in einer Studie zur klinischen Pharmakologie untersucht und war bei gesunden Probanden und Patienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min), einschließlich terminaler Niereninsuffizienz mit Dialyse-Pflicht, grundsätzlich ähnlich. In klinischen Studien war das Sicherheitsprofil von Patienten mit einer mäßigen Nierenfunktionsstörung dem der Gesamtpopulation von Typ 2 Diabetikern ähnlich. In diese Studien wurden Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung oder einer terminalen Niereninsuffizienz nicht eingeschlossen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Die Pharmakokinetik von Dulaglutid wurde in einer Studie zur klinischen Pharmakologie untersucht. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine statistisch signifikante Abnahme der Dulaglutid-Exposition von bis zu 30 %-33 % für die mittlere C_{\max} bzw. die AUC. Im Allgemeinen stieg die t_{\max} von Dulaglutid mit Zunahme der Leberfunktionseinschränkung an. Allerdings war kein Trend bzgl. der Abhängigkeit der Dulaglutid-Exposition vom Grad der Leberfunktionseinschränkung zu erkennen. Die Wirkungen wurden nicht als klinisch relevant eingestuft.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Charakterisierung der Pharmakokinetik von Dulaglutid bei Kindern und Jugendlichen wurden nicht durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie oder Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Während einer 6-monatigen Karzinogenitätsstudie in transgenen Mäusen kam es zu keiner Tumorgenese. In einer zweijährigen Karzinogenitätsstudie in Ratten verursachte Dulaglutid einen statistisch signifikanten, dosisabhängigen Anstieg der Inzidenz von C-Zelltumoren der Schilddrüse (Adenome und / oder Karzinome), dabei lag die Exposition um ≥ 7 mal höher als beim Menschen nach 1,5 mg wöchentlicher Gabe. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist derzeit unbekannt.

Während der Fertilitätsstudien wurde eine Reduktion der Zahlen von Corpora Lutea und ein verlängerter weiblicher Zyklus bei solchen Dosierungen beobachtet, die mit einer verminderter

Nahrungsaufnahme und einer verminderten Körpergewichtszunahme bei den Muttertieren assoziiert waren. Allerdings wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität, Empfängnis und embryonale Entwicklung beobachtet.

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Kaninchen Auswirkungen auf das Skelett und eine Reduktion des fetalen Wachstums beobachtet, allerdings wurden keine Fehlbildungen beobachtet; die Dulaglutid-Exposition lag dabei 11 – 44 fach über der empfohlenen klinischen Exposition. Eine Dulaglutid-Behandlung von Ratten während der Tragzeit und Stillzeit verursachte Gedächtnisdefizite bei weiblichen Rattenjungen, die Dulaglutid-Exposition lag dabei 16 fach über der empfohlenen klinischen Exposition.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat
Citronensäure
Mannitol
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Anbruch:

Trulicity kann ungekühlt bis zu 14 Tagen bei einer Temperatur nicht über 30°C gelagert werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasspritze (Typ I).

Jede Fertigspritze enthält 0,5 ml Lösung.

Packungen von 4 Fertigspritzen und Bündelpackungen von 12 (3 Packungen zu 4) Fertigspritzen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen

Bedienungsanleitung

Die Fertigspritze ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Der Bedienungsanleitung für die Fertigspritze, die in der Packungsbeilage enthalten ist, muss sorgfältig befolgt werden.

Trulicity darf nicht verwendet werden, wenn Partikel sichtbar sind oder die Lösung trüb und/oder farbig ist.

Trulicity, das eingefroren war, darf nicht mehr verwendet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/956/009

EU/1/14/956/010

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Eli Lilly S.A.
Dunderrow
Kinsale
Co. Cork
Irland

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Eli Lilly Italia S.p.A.
Via Gramsci 731/733
50019, Sesto Fiorentino
Florenz (FI)
Italien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON - FERTIGPEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trulicity 0,75 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
Dulaglutid

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Fertigpen enthält 0,75 mg Dulaglutid in 0,5 ml Lösung

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumcitrat, Citronensäure, Mannitol, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
2 Fertigpens mit 0,5 ml Lösung
4 Fertigpens mit 0,5 ml Lösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Einmal wöchentlich.

Zu Ihrer Erinnerung markieren Sie den Wochentag, an dem Sie Ihr Arzneimittel injizieren möchten.

	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So
Woche 1							
Woche 2							

	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So
Woche 1							
Woche 2							
Woche 3							
Woche 4							

Subkutane Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/956/001 2 Fertigpens
EU/1/14/956/002 4 Fertigpens

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

TRULICITY 0,75 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER ZWISCHENVERPACKUNG (ohne Blue Box) Bestandteil einer Bündelpackung – FERTIGPEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trulicity 0,75 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
Dulaglutid

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Fertigpen enthält 0,75 mg Dulaglutid in 0,5 ml Lösung

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumcitrat, Citronensäure, Mannitol, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
Bündelpackung: 4 Fertigpens mit 0,5 ml Lösung. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf nicht gestattet.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Einmal wöchentlich.

Zu Ihrer Erinnerung markieren Sie den Wochentag, an dem Sie Ihr Arzneimittel injizieren möchten.

	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So
Woche 1							
Woche 2							

	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So
Woche 1							
Woche 2							
Woche 3							
Woche 4							

Subkutane Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/956/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

TRULICITY 0,75 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (mit Blue Box) Bündelpackung – FERTIGPEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trulicity 0,75 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
Dulaglutid

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Fertigpen enthält 0,75 mg Dulaglutid in 0,5 ml Lösung

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumcitrat, Citronensäure, Mannitol, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
Bündelpackung: 12 (3 Packungen zu je 4) Fertigpens mit 0,5 ml Lösung.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Einmal wöchentlich.
Subkutane Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Eli Lilly Nederland B.V.

Grootslag 1-5, 3991 RA Houten

Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/956/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

TRULICITY 0,75 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – FERTIGPEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trulicity 1,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
Dulaglutid

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Fertigpen enthält 1,5 mg Dulaglutid in 0,5 ml Lösung

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumcitrat, Citronensäure, Mannitol, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
2 Fertigpens mit 0,5 ml Lösung
4 Fertigpens mit 0,5 ml Lösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Einmal wöchentlich.

Zu Ihrer Erinnerung markieren Sie den Wochentag, an dem Sie Ihr Arzneimittel injizieren möchten.

	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So
Woche 1							
Woche 2							

	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So
Woche 1							
Woche 2							
Woche 3							
Woche 4							

Subkutane Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/956/006 2 Fertigpens
EU/1/14/956/007 4 Fertigpens

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

TRULICITY 1,5 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER ZWISCHENVERPACKUNG (ohne Blue Box) Bestandteil einer Bündelpackung – FERTIGPEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trulicity 1,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
Dulaglutid

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Fertigpen enthält 1,5 mg Dulaglutid in 0,5 ml Lösung

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumcitrat, Citronensäure, Mannitol, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
Bündelpackung: 4 Fertigpens mit 0,5 ml Lösung. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf nicht gestattet.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Einmal wöchentlich.

Zu Ihrer Erinnerung markieren Sie den Wochentag, an dem Sie Ihr Arzneimittel injizieren möchten.

	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So
Woche 1							
Woche 2							

	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So
Woche 1							
Woche 2							
Woche 3							
Woche 4							

Subkutane Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/956/008

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

TRULICITY 1,5 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (mit Blue Box) Bündelpackung – FERTIGPEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trulicity 1,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
Dulaglutid

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Fertigpen enthält 1,5 mg Dulaglutid in 0,5 ml Lösung

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumcitrat, Citronensäure, Mannitol, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
Bündelpackung: 12 (3 Packungen zu je 4) Fertigpens mit 0,5 ml Lösung.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Einmal wöchentlich.
Subkutane Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/956/008

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

TRULICITY 1,5 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trulicity 0,75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Dulaglutid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 0,75 mg Dulaglutid in 0,5 ml Lösung

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumcitrat, Citronensäure, Mannitol, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
4 Fertigspritzen mit 0,5 ml Lösung.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Einmal wöchentlich.

Zu Ihrer Erinnerung markieren Sie den Wochentag, an dem Sie Ihr Arzneimittel injizieren möchten.

	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So
Woche 1							
Woche 2							
Woche 3							
Woche 4							

Subkutane Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Informieren Sie Ihren Apotheker, falls vor dem ersten Gebrauch das Siegel gebrochen ist.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/956/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

TRULICITY 0,75 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER ZWISCHENVERPACKUNG (ohne Blue Box) Bestandteil einer Bündelpackung – FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trulicity 0,75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Dulaglutid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 0,75 mg Dulaglutid in 0,5 ml Lösung

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumcitrat, Citronensäure, Mannitol, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
Bündelpackung: 4 Fertigspritzen mit 0,5 ml Lösung. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf nicht gestattet.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Einmal wöchentlich.

Zu Ihrer Erinnerung markieren Sie den Wochentag, an dem Sie Ihr Arzneimittel injizieren möchten.

	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So
Woche 1							
Woche 2							
Woche 3							
Woche 4							

Subkutane Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Informieren Sie Ihren Apotheker, falls vor dem ersten Gebrauch das Siegel gebrochen ist.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/956/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

TRULICITY 0,75 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (mit Blue Box) Bündelpackung – FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trulicity 0,75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Dulaglutid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 0,75 mg Dulaglutid in 0,5 ml Lösung

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumcitrat, Citronensäure, Mannitol, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
Bündelpackung: 12 (3 Packungen zu je 4) Fertigspritzen mit 0,5 ml Lösung.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Einmal wöchentlich.
Subkutane Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Informieren Sie Ihren Apotheker, falls vor dem ersten Gebrauch das Siegel gebrochen ist.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Eli Lilly Nederland B.V.

Grootslag 1-5, 3991 RA Houten

Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/956/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

TRULICITY 0,75 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trulicity 1,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Dulaglutid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 1,5 mg Dulaglutid in 0,5 ml Lösung

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumcitrat, Citronensäure, Mannitol, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
4 Fertigspritzen mit 0,5 ml Lösung.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Einmal wöchentlich.

Zu Ihrer Erinnerung markieren Sie den Wochentag, an dem Sie Ihr Arzneimittel injizieren möchten.

	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So
Woche 1							
Woche 2							
Woche 3							
Woche 4							

Subkutane Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Informieren Sie Ihren Apotheker, falls vor dem ersten Gebrauch das Siegel gebrochen ist.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/956/009

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

TRULICITY 1,5 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER ZWISCHENVERPACKUNG (ohne Blue Box) Bestandteil einer Bündelpackung – FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trulicity 1,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Dulaglutid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 1,5 mg Dulaglutid in 0,5 ml Lösung

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumcitrat, Citronensäure, Mannitol, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
Bündelpackung: 4 Fertigspritzen mit 0,5 ml Lösung. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf nicht gestattet.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Einmal wöchentlich.

Zu Ihrer Erinnerung markieren Sie den Wochentag, an dem Sie Ihr Arzneimittel injizieren möchten.

	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So
Woche 1							
Woche 2							
Woche 3							
Woche 4							

Subkutane Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Informieren Sie Ihren Apotheker, falls vor dem ersten Gebrauch das Siegel gebrochen ist.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/956/010

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

TRULICITY 1,5 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (mit Blue Box) Bündelpackung – FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trulicity 1,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Dulaglutid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 1,5 mg Dulaglutid in 0,5 ml Lösung

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumcitrat, Citronensäure, Mannitol, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
Bündelpackung: 12 (3 Packungen zu je 4) Fertigspritzen mit 0,5 ml Lösung.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Einmal wöchentlich.
Subkutane Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Informieren Sie Ihren Apotheker, falls vor dem ersten Gebrauch das Siegel gebrochen ist.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Eli Lilly Nederland B.V.

Grootslag 1-5, 3991 RA Houten

Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/956/010

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

TRULICITY 1,5 mg

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DES FERTIGPENS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Trulicity 0,75 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
Dulaglutid
Subkutane Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Einmal wöchentlich

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DES FERTIGPENS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Trulicity 1,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
Dulaglutid
Subkutane Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Einmal wöchentlich

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Trulicity 0,75 mg Injektionszubereitung
Dulaglutid
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Einmal wöchentlich

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Trulicity 1,5 mg Injektionszubereitung
Dulaglutid
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Einmal wöchentlich

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Trulicity 0,75 mg Injektionslösung in einem Fertigpen Trulicity 1,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen Dulaglutid

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Trulicity und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Trulicity beachten?
3. Wie ist Trulicity anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Trulicity aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Trulicity und wofür wird es angewendet?

Trulicity enthält den Wirkstoff Dulaglutid und wird angewendet, um den Blutzucker (Glucose) bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zu senken.

Typ 2 Diabetes ist eine Erkrankung, bei der Ihr Körper nicht genug Insulin bildet und das Insulin, das Ihr Körper bildet, nicht so gut wirkt wie es sollte. Ihr Körper kann auch zu viel Zucker bilden. Wenn dies passiert, steigt der Blutzucker (Blutglucose).

Trulicity wird angewendet:

- als alleiniges Arzneimittel zur Diabetes-Behandlung, wenn Ihr Blutzucker nur durch Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist und Sie Metformin (ein anderes Arzneimittel zur Diabetes-Behandlung) nicht einnehmen können.
- oder zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Diabetes-Behandlung, wenn durch diese Ihr Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert ist. Diese anderen Arzneimittel können Arzneimittel sein, die sie einnehmen, und/oder ein Insulin, das zu den Mahlzeiten gespritzt wird.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Trulicity beachten?

Trulicity darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Dulaglutid oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Trulicity anwenden, wenn

- Sie einen Typ 1 Diabetes haben, da dieses Arzneimittel dann für Sie nicht das Richtige ist (Typ 1 Diabetes beginnt normalerweise, wenn man jung ist und der Körper gar kein Insulin mehr herstellt).
- Sie eine diabetische Ketoazidose haben (eine Diabetes-Komplikation, die auftritt, wenn Ihr Körper wegen eines Insulinmangels nicht in der Lage ist, Glucose abzubauen). Zu den Anzeichen zählen rascher Gewichtsverlust, Krankheitsgefühl, ein süßlich riechender Atem, ein süßer oder metallischer Geschmack in Ihrem Mund, ein ungewohnter Geruch Ihres Urins oder Schweißes.
- Sie ernsthafte Probleme mit der Verdauung von Nahrungsmitteln haben oder die Nahrung länger als normalerweise in Ihrem Magen bleibt (einschließlich Gastroparese).
- Sie jemals eine Pankreatitis (eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse) hatten, was starke Bauchschmerzen verursacht, die nicht aufhören.
- Sie Sulfonylharnstoff-Präparate oder Insulin zur Behandlung Ihres Diabetes benutzen, da dann eine Unterzuckerung (Hypoglykämie) auftreten kann. Möglicherweise wird Ihr Arzt eine Dosisänderung dieser anderen Arzneimittel anordnen, um dieses Risiko zu verringern.

Kinder und Jugendliche

Trulicity wird für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen, da es bei diesen Patienten nicht untersucht wurde.

Anwendung von Trulicity zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Sprechen Sie insbesondere mit Ihrem Arzt

- wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, die Ihren Blutzuckerspiegel senken, wie Insulin oder Arzneimittel, die Sulfonylharnstoff enthalten. Ihr Arzt wird möglicherweise die Dosierung dieser Arzneimittel ändern wollen, um eine Unterzuckerung (Hypoglykämie) zu verhindern. Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie nicht sicher sind, was Ihre anderen Arzneimittel enthalten.

Schwangerschaft und Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dulaglutid Ihr ungeborenes Kind schädigen kann. Frauen, die schwanger werden können, müssen während der Dulaglutid-Behandlung empfängnisverhütende Maßnahmen ergreifen. Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt, da Trulicity während der Schwangerschaft nicht angewendet werden sollte. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die beste Möglichkeit, Ihren Blutzucker während der Schwangerschaft zu kontrollieren.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie stillen möchten oder stillen, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden. Wenden Sie Trulicity nicht an, wenn Sie stillen. Es ist nicht bekannt, ob Dulaglutid in die menschliche Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wenn Sie Trulicity zusammen mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin anwenden, kann es zu einer Unterzuckerung (Hypoglykämie) kommen, durch die Ihre Konzentrationsfähigkeit herabgesetzt werden kann. Bitte denken Sie daran immer in Situationen, in denen Sie sich selbst oder andere einem Risiko aussetzen könnten (z.B. beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen).

3. Wie ist Trulicity anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn es als alleiniges Arzneimittel zur Diabetes-Behandlung angewendet wird, beträgt die empfohlene Dosis 0,75 mg einmal wöchentlich.

Wenn es zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Diabetes-Behandlung angewendet wird, beträgt die empfohlene Dosis 1,5 mg einmal wöchentlich. Unter bestimmten Umständen, z.B. wenn Sie 75 Jahre oder älter sind, kann Ihr Arzt Ihnen eine Anfangsdosis von 0,75 mg einmal wöchentlich empfehlen.

Jeder Fertigpen enthält eine wöchentliche Dosis Trulicity (0,75 mg oder 1,5 mg). Jeder Pen enthält nur eine Dosis.

Sie können Trulicity zu jeder Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten injizieren. Wenn möglich, sollten Sie es immer an dem selben Wochentag anwenden. Zu Ihrer Erinnerung können Sie sich den Wochentag, an dem Sie Ihre erste Dosis injizieren, auf dem Trulicity-Karton oder in einem Kalender markieren.

Trulicity wird unter die Haut (subkutane Injektion) Ihres Bauchs (Abdomen) oder Oberschenkels injiziert. Wenn jemand anderes die Injektion durchführt, kann auch in den Oberarm injiziert werden.

Wenn Sie möchten, können Sie jede Woche in die selbe Körperregion injizieren. Stellen Sie aber bitte sicher, dass Sie eine andere Injektionsstelle innerhalb dieser Körperregion auswählen.

Es ist wichtig, dass Sie Ihren Blutzucker überprüfen, wie von Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal vorgeschrieben, wenn Sie Trulicity zusammen mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Insulin, das zu den Mahlzeiten gegeben wird, anwenden.

Lesen Sie sorgfältig die „Bedienungsanleitung“ für den Fertigpen, bevor Sie Trulicity anwenden.

Wenn Sie eine größere Menge von Trulicity angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge Trulicity angewendet haben, als Sie sollten, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt. Zu viel Trulicity kann Ihren Blutzucker zu stark absenken (Hypoglykämie) und kann dazu führen, dass Sie sich schlecht fühlen oder krank werden.

Wenn Sie die Anwendung von Trulicity vergessen haben

Wenn Sie vergessen haben, eine Dosis zu injizieren, und Ihre nächste Dosis in **nicht weniger als 3 Tagen** geplant ist, injizieren Sie Ihre Dosis so bald wie möglich. Injizieren Sie dann die nächste Dosis zum nächsten geplanten Termin.

Ist Ihre nächste Dosis in **weniger als 3 Tagen** geplant, lassen Sie die vergessene Dosis ausfallen, und injizieren Sie die nächste Dosis zum nächsten geplanten Termin.

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Falls erforderlich, können Sie den Wochentag, an dem Sie Trulicity injizieren, wechseln, vorausgesetzt es sind bereits 3 Tag seit Ihrer letzten Trulicity-Injektion vergangen.

Wenn Sie die Anwendung von Trulicity abbrechen

Brechen Sie die Behandlung mit Trulicity nicht ab, ohne zuvor mit Ihrem Arzt zu sprechen. Wenn Sie die Trulicity-Behandlung abbrechen, kann Ihr Blutzucker ansteigen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufige Nebenwirkungen von Dulaglutid, die bei mehr als 1 Behandelten von 10 auftreten können, sind:

- Übelkeit
- Erbrechen
- Durchfall
- Bauchschmerzen (Abdominalbeschwerden)

Diese Nebenwirkungen sind normalerweise nicht schwerwiegend. Sie treten meist zu Beginn der Dulaglutid-Behandlung auf und lassen bei den meisten Patienten im Lauf der Zeit wieder nach.

Eine Unterzuckerung (Hypoglykämie) tritt sehr häufig auf, wenn Dulaglutid zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die Metformin, einen Sulfonylharnstoff und/oder Insulin enthalten. Wenn Sie einen Sulfonylharnstoff anwenden oder Insulin zu den Mahlzeiten spritzen, kann es bei gleichzeitiger Dulaglutid-Anwendung notwendig werden, die Dosis zu reduzieren.

Unterzuckerungen sind häufig (können bei 1 bis 10 Behandelten von 100 auftreten), wenn Dulaglutid allein oder zusammen mit einer Kombination von Metformin und Pioglitazon angewendet wird. Zu den Symptomen einer Unterzuckerung gehören Kopfschmerzen, Benommenheit, Schwäche, Schwindel, Hungergefühl, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Herzrasen und Schwitzen. Ihr Arzt wird Ihnen erklären, wie eine Unterzuckerung zu behandeln ist.

Andere häufige Nebenwirkungen sind

- weniger Hunger (verringertes Appetit)
- Verdauungsstörung
- Verstopfung
- Blähungen
- geblähter Bauch
- saures Aufstoßen – dies wird hervorgerufen durch Magensäure, die durch die Speiseröhre von Ihrem Magen in Ihren Mund gelangt.
- Rülpsen
- Müdigkeit
- erhöhter Puls
- Verlangsamung der elektrischen Herzströme

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 Behandelten von 1.000 auftreten):

- Reaktionen an der Injektionsstelle (z.B. Ausschlag oder Rötung)

Seltene Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 Behandelten von 10.000 auftreten):

- Entzündete Bauchspeicheldrüse (akute Pankreatitis)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Trulicity aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und dem Etikett des Fertigpens nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Trulicity kann außerhalb des Kühlschranks bis zu 14 Tagen bei einer Temperatur nicht über 30°C gelagert werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie folgendes bemerken: Der Fertigpen ist beschädigt, oder die Lösung ist trüb oder verfärbt oder enthält Partikel.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Trulicity enthält

- Der Wirkstoff ist Dulaglutid.
Trulicity 0,75 mg: Jeder Fertigpen enthält 0,75 mg Dulaglutid in 0,5 ml Lösung.
Trulicity 1,5 mg: Jeder Fertigpen enthält 1,5 mg Dulaglutid in 0,5 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumcitrat, Citronensäure, Mannitol, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Trulicity aussieht und Inhalt der Packung

Trulicity ist eine klare, farblose Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einem Fertigpen.

Jeder Fertigpen enthält 0,5 ml Lösung.

Der Fertigpen ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Es gibt Packungsgrößen mit 2, 4 oder Bündelpackungen mit 12 (3 Packung mit je 4) Fertigpens.

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in Ihrem Land angeboten.

Pharmazeutischer Unternehmer und

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Niederlande

Hersteller

Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731/733, 50019, Sesto Fiorentino, Florenz (FI), Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France SAS
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Trulicity 0,75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Trulicity 1,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Dulaglutid

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Trulicity und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Trulicity beachten?
3. Wie ist Trulicity anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Trulicity aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Trulicity und wofür wird es angewendet?

Trulicity enthält den Wirkstoff Dulaglutid und wird angewendet, um den Blutzucker (Glucose) bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zu senken.

Typ 2 Diabetes ist eine Erkrankung, bei der Ihr Körper nicht genug Insulin bildet und das Insulin, das Ihr Körper bildet, nicht so gut wirkt wie es sollte. Ihr Körper kann auch zu viel Zucker bilden. Wenn dies passiert, steigt der Blutzucker (Blutglucose).

Trulicity wird angewendet:

- als alleiniges Arzneimittel zur Diabetes-Behandlung, wenn Ihr Blutzucker nur durch Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist und Sie Metformin (ein anderes Arzneimittel zur Diabetes-Behandlung) nicht einnehmen können.
- oder zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Diabetes-Behandlung, wenn durch diese Ihr Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert ist. Diese anderen Arzneimittel können Arzneimittel sein, die sie einnehmen, und/oder ein Insulin, das zu den Mahlzeiten gespritzt wird.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Trulicity beachten?

Trulicity darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Dulaglutid oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Trulicity anwenden, wenn

- Sie einen Typ 1 Diabetes haben, da dieses Arzneimittel dann für Sie nicht das Richtige ist (Typ 1 Diabetes beginnt normalerweise, wenn man jung ist und der Körper gar kein Insulin mehr herstellt).
- Sie eine diabetische Ketoazidose haben (eine Diabetes-Komplikation, die auftritt, wenn Ihr Körper wegen eines Insulinmangels nicht in der Lage ist, Glucose abzubauen). Zu den Anzeichen zählen rascher Gewichtsverlust, Krankheitsgefühl, ein süßlich riechender Atem, ein süßer oder metallischer Geschmack in Ihrem Mund, ein ungewohnter Geruch Ihres Urins oder Schweißes.
- Sie ernsthafte Probleme mit der Verdauung von Nahrungsmitteln haben oder die Nahrung länger als normalerweise in Ihrem Magen bleibt (einschließlich Gastroparese).
- Sie jemals eine Pankreatitis (eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse) hatten, was starke Bauchschmerzen verursacht, die nicht aufhören.
- Sie Sulfonylharnstoff-Präparate oder Insulin zur Behandlung Ihres Diabetes benutzen, da dann eine Unterzuckerung (Hypoglykämie) auftreten kann. Möglicherweise wird Ihr Arzt eine Dosisänderung dieser anderen Arzneimittel anordnen, um dieses Risiko zu verringern.

Kinder und Jugendliche

Trulicity wird für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen, da es bei diesen Patienten nicht untersucht wurde.

Anwendung von Trulicity zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Sprechen Sie insbesondere mit Ihrem Arzt

- wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, die Ihren Blutzuckerspiegel senken, wie Insulin oder Arzneimittel, die Sulfonylharnstoff enthalten. Ihr Arzt wird möglicherweise die Dosierung dieser Arzneimittel ändern wollen, um eine Unterzuckerung (Hypoglykämie) zu verhindern. Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie nicht sicher sind, was Ihre anderen Arzneimittel enthalten.

Schwangerschaft und Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dulaglutid Ihr ungeborenes Kind schädigen kann. Frauen, die schwanger werden können, müssen während der Dulaglutid-Behandlung empfängnisverhütende Maßnahmen ergreifen. Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt, da Trulicity während der Schwangerschaft nicht angewendet werden sollte. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die beste Möglichkeit, Ihren Blutzucker während der Schwangerschaft zu kontrollieren.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie stillen möchten oder stillen, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden. Wenden Sie Trulicity nicht an, wenn Sie stillen. Es ist nicht bekannt, ob Dulaglutid in die menschliche Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wenn Sie Trulicity zusammen mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin anwenden, kann es zu einer Unterzuckerung (Hypoglykämie) kommen, durch die Ihre Konzentrationsfähigkeit herabgesetzt werden kann. Bitte denken Sie daran immer in Situationen, in denen Sie sich selbst oder andere einem Risiko aussetzen könnten (z.B. beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen).

3. Wie ist Trulicity anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn es als alleiniges Arzneimittel zur Diabetes-Behandlung angewendet wird, beträgt die empfohlene Dosis 0,75 mg einmal wöchentlich.

Wenn es zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Diabetes-Behandlung angewendet wird, beträgt die empfohlene Dosis 1,5 mg einmal wöchentlich. Unter bestimmten Umständen, z.B. wenn Sie 75 Jahre oder älter sind, kann Ihr Arzt Ihnen eine Anfangsdosis von 0,75 mg einmal wöchentlich empfehlen.

Jede Fertigspritze enthält eine wöchentliche Dosis Trulicity (0,75 mg oder 1,5 mg). Jede Spritze enthält nur eine Dosis.

Sie können Trulicity zu jeder Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten injizieren. Wenn möglich, sollten Sie es immer an dem selben Wochentag anwenden. Zu Ihrer Erinnerung können Sie sich den Wochentag, an dem Sie Ihre erste Dosis injizieren, auf dem Trulicity-Karton oder in einem Kalender markieren.

Trulicity wird unter die Haut (subkutane Injektion) Ihres Bauchs (Abdomen) oder Oberschenkels injiziert. Wenn jemand anderes die Injektion durchführt, kann auch in den Oberarm injiziert werden.

Wenn Sie möchten, können Sie jede Woche in die selbe Körperregion injizieren. Stellen Sie aber bitte sicher, dass Sie eine andere Injektionsstelle innerhalb dieser Körperregion auswählen.

Es ist wichtig, dass Sie Ihren Blutzucker überprüfen, wie von Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal vorgeschrieben, wenn Sie Trulicity zusammen mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Insulin, das zu den Mahlzeiten gegeben wird, anwenden.

Lesen Sie sorgfältig die „Bedienungsanleitung“ für die Fertigspritze, bevor Sie Trulicity anwenden.

Wenn Sie eine größere Menge von Trulicity angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge Trulicity angewendet haben, als Sie sollten, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt. Zu viel Trulicity kann Ihren Blutzucker zu stark absenken (Hypoglykämie) und kann dazu führen, dass Sie sich schlecht fühlen oder krank werden.

Wenn Sie die Anwendung von Trulicity vergessen haben

Wenn Sie vergessen haben, eine Dosis zu injizieren, und Ihre nächste Dosis in **nicht weniger als 3 Tagen** geplant ist, injizieren Sie Ihre Dosis so bald wie möglich. Injizieren Sie dann die nächste Dosis zum nächsten geplanten Termin.

Ist Ihre nächste Dosis in **weniger als 3 Tagen** geplant, lassen Sie die vergessene Dosis ausfallen, und injizieren Sie die nächste Dosis zum nächsten geplanten Termin.

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Falls erforderlich, können Sie den Wochentag, an dem Sie Trulicity injizieren, wechseln, vorausgesetzt es sind bereits 3 Tag seit Ihrer letzten Trulicity-Injektion vergangen.

Wenn Sie die Anwendung von Trulicity abbrechen

Brechen Sie die Behandlung mit Trulicity nicht ab, ohne zuvor mit Ihrem Arzt zu sprechen. Wenn Sie die Trulicity-Behandlung abbrechen, kann Ihr Blutzucker ansteigen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufige Nebenwirkungen von Dulaglutid, die bei mehr als 1 Behandelten von 10 auftreten können, sind:

- Übelkeit
- Erbrechen
- Durchfall
- Bauchschmerzen (Abdominalbeschwerden)

Diese Nebenwirkungen sind normalerweise nicht schwerwiegend. Sie treten meist zu Beginn der Dulaglutid-Behandlung auf und lassen bei den meisten Patienten im Lauf der Zeit wieder nach.

Eine Unterzuckerung (Hypoglykämie) tritt sehr häufig auf, wenn Dulaglutid zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die Metformin, einen Sulfonylharnstoff und/oder Insulin enthalten. Wenn Sie einen Sulfonylharnstoff anwenden oder Insulin zu den Mahlzeiten spritzen, kann es bei gleichzeitiger Dulaglutid-Anwendung notwendig werden, die Dosis zu reduzieren.

Unterzuckerungen sind häufig (können bei 1 bis 10 Behandelten von 100 auftreten), wenn Dulaglutid allein oder zusammen mit einer Kombination von Metformin und Pioglitazon angewendet wird. Zu den Symptomen einer Unterzuckerung gehören Kopfschmerzen, Benommenheit, Schwäche, Schwindel, Hungergefühl, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Herzrasen und Schwitzen. Ihr Arzt wird Ihnen erklären, wie eine Unterzuckerung zu behandeln ist.

Andere häufige Nebenwirkungen sind

- weniger Hunger (verringertes Appetit)
- Verdauungsstörung
- Verstopfung
- Blähungen
- geblähter Bauch
- saures Aufstoßen – dies wird hervorgerufen durch Magensäure, die durch die Speiseröhre von Ihrem Magen in Ihren Mund gelangt.
- Rülpsen
- Müdigkeit
- erhöhter Puls
- Verlangsamung der elektrischen Herzströme

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 Behandelten von 1.000 auftreten):

- Reaktionen an der Injektionsstelle (z.B. Ausschlag oder Rötung)

Seltene Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 Behandelten von 10.000 auftreten):

- Entzündete Bauchspeicheldrüse (akute Pankreatitis)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Trulicity aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und dem Etikett der Fertigspritze nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Trulicity kann außerhalb des Kühlschranks bis zu 14 Tagen bei einer Temperatur nicht über 30°C gelagert werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie folgendes bemerken: Die Fertigspritze ist beschädigt, oder die Lösung ist trüb oder verfärbt oder enthält Partikel.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Trulicity enthält

- Der Wirkstoff ist Dulaglutid.
Trulicity 0,75 mg: Jeder Fertigspritze enthält 0,75 mg Dulaglutid in 0,5 ml Lösung.
Trulicity 1,5 mg: Jeder Fertigen enthält 1,5 mg Dulaglutid in 0,5 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumcitrat, Citronensäure, Mannitol, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Trulicity aussieht und Inhalt der Packung

Trulicity ist eine klare, farblose Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einer Fertigspritze.

Jede Fertigspritze enthält 0,5 ml Lösung.

Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Es gibt Packungsgrößen mit 2, 4 oder Bündelpackungen mit 12 (3 Packung mit je 4) Fertigen. Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in Ihrem Land angeboten.

Pharmazeutischer Unternehmer und

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Niederlande

Hersteller

Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731/733, 50019, Sesto Fiorentino, Florenz (FI), Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France SAS
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

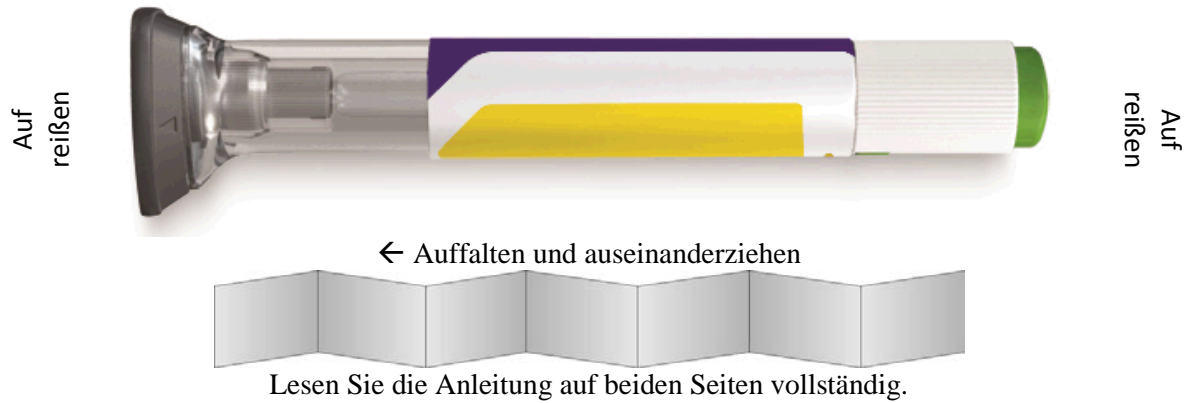
Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Bedienungsanleitung

Trulicity 0,75 mg Injektionslösung in einem Fertigpen Dulaglutid



ÜBER DEN TRULICITY FERTIGPEN

Bitte lesen Sie diese Bedienungsanleitung und die Gebrauchsinformation für Patienten sorgfältig und vollständig, bevor Sie Ihren Fertigpen verwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wie Trulicity richtig injiziert wird.

- Der Pen ist ein vorgefülltes Einweg-Injektionsgerät, das gebrauchsfertig ist. Jeder Pen enthält die wöchentliche Trulicity-Dosis (0,75 mg). Jeder Pen enthält nur eine Dosis.
- **Trulicity wird einmal wöchentlich angewendet.** Markieren Sie sich zur Erinnerung in Ihrem Kalender, wann Sie die nächste Dosis injizieren müssen.
- Wenn Sie den grünen Injektionsknopf drücken, wird der Pen automatisch die Nadel **in Ihre Haut** einführen, das Arzneimittel injizieren und die Nadel wieder herausziehen, **nachdem die Injektion abgeschlossen ist.**

BEVOR SIE ANFANGEN

Entnehmen

Sie den Pen aus dem Kühlschrank.

Kontrollieren

Sie das Etikett, um sicher zu stellen, dass Sie das richtige Arzneimittel haben und es nicht verfallen ist.

Überprüfen

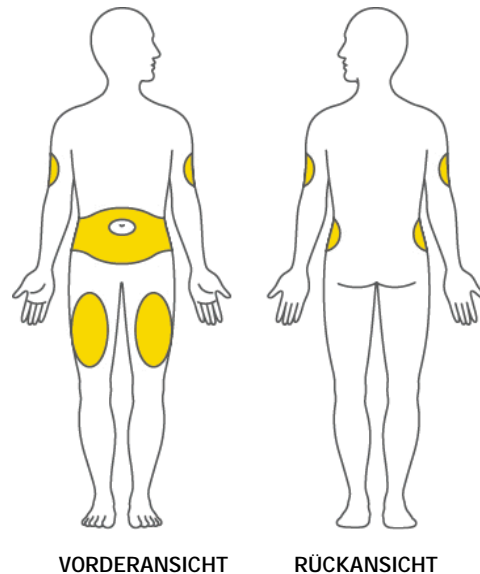
Sie den Pen. Verwenden Sie ihn nicht, wenn Sie feststellen, dass der Pen beschädigt ist oder die Lösung trüb oder verfärbt ist oder Partikel enthält.

Vorbereiten

Waschen Sie Ihre Hände.

WÄHLEN SIE IHRE INJEKTIONSSTELLE

- Ihr Arzt, Apotheker oder Ihr medizinisches Fachpersonal kann Ihnen helfen, die Injektionsstelle auszuwählen, die für Sie am besten geeignet ist.
- Sie können Ihr Arzneimittel in Ihren Bauch (Abdomen) oder Oberschenkel injizieren.
- Eine andere Person kann die Injektion in Ihren Oberarm spritzen.
- Wechseln Sie Ihre Injektionsstelle jede Woche. Sie können dieselbe Körperregion nutzen, aber stellen Sie sicher, dass Sie an dieser Körperregion eine andere Injektionsstelle auswählen.




1. **KAPPE ABZIEHEN**
2. **AUFSETZEN UND ENTRIEGELN**
3. **DRÜCKEN UND HALTEN**

OBEN ►

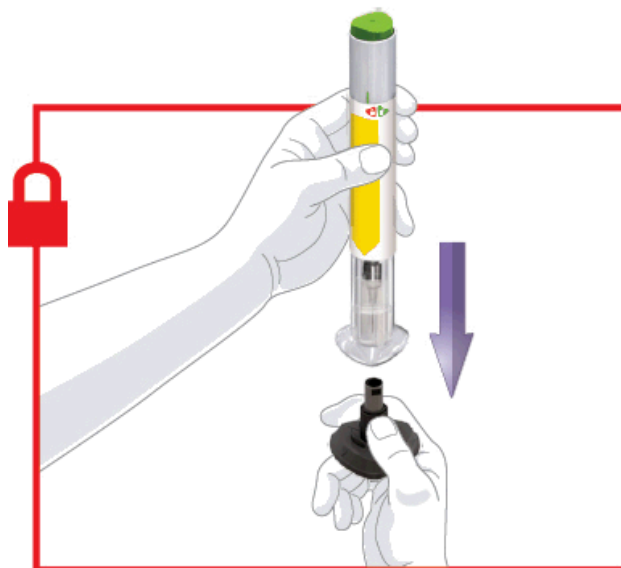


Unten/
Nadel ►

1 KAPPE ABZIEHEN


-  Überprüfen Sie, dass der Pen verriegelt ist.
- Ziehen Sie die graue Schutzkappe ab und entsorgen Sie diese.

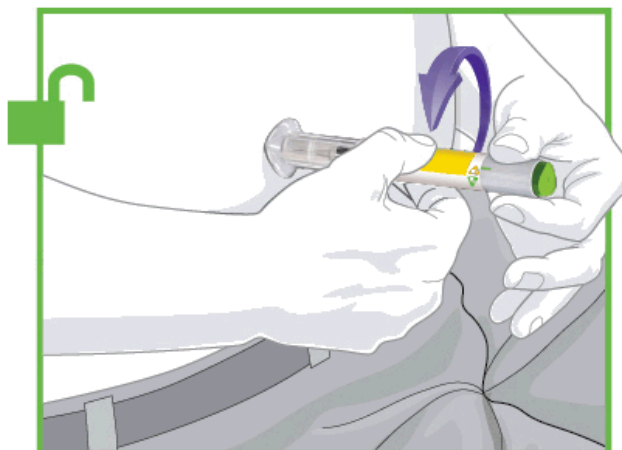
Setzen Sie die Schutzkappe nicht wieder auf. Das könnte die Nadel beschädigen. Berühren Sie nicht die Nadel.



2 AUFSETZEN UND ENTRIEGELN


- Setzen Sie das durchsichtige Unterteil des Pens an der Injektionsstelle flach und fest auf Ihre Haut auf.

-  **Entriegeln** Sie den Pen durch Drehen des Sicherungsrings.



3 DRÜCKEN UND HALTEN

- Drücken und halten Sie den grünen Injektionsknopf; Sie werden ein lautes Klicken hören.

-  Drücken Sie das durchsichtige Unterteil des Pens weiter fest gegen Ihre Haut, bis Sie ein zweites Klicken hören. Dies passiert nach etwa 5-10 Sekunden, wenn die Nadel sich zurückzieht.

- Nehmen Sie den Pen von der Injektionsstelle.
- **Wenn der graue Bereich sichtbar ist, wissen Sie, dass Ihre Injektion vollständig abgeschlossen ist.**



WICHTIGE INFORMATIONEN

Lagerung und Handhabung
Entsorgen des Pens
Häufig gestellte Fragen
Weitere Informationen
Wo kann ich mehr erfahren

LAGERUNG UND HANDHABUNG

- Der Pen enthält Glasteile. Behandeln Sie ihn vorsichtig. Sollte der Pen auf einen harten Boden fallen, verwenden Sie ihn nicht. Benutzen Sie dann einen neuen Pen für Ihre Injektion.
- Bewahren Sie Ihren Pen im Kühlschrank auf.
- Wenn eine Kühlung nicht möglich ist, können Sie Ihren Pen bis zu 14 Tagen bei Raumtemperatur (unter 30°C) aufbewahren.
- Frieren Sie Ihren Pen nicht ein. Wenn der Pen eingefroren war, **BENUTZEN SIE IHN NICHT**.
- Bewahren Sie den Pen in der Originalverpackung auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Bewahren Sie den Pen für Kinder unzugänglich auf.
- Die vollständige Information zur korrekten Aufbewahrung entnehmen Sie bitte der Gebrauchsinformation.

ENTSORGEN DES PENS

- Entsorgen Sie den Pen in einem durchstechsicheren Behältnis oder wie von Ihrem Arzt, Apotheker oder medizinischem Fachpersonal empfohlen.
- Entsorgen Sie das gefüllte durchstechsichere Behältnis.
- Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wie Sie Arzneimittel entsorgen, die Sie nicht länger benötigen.



HÄUFIG GESTELLTE FRAGEN

Was mache ich, wenn ich eine Luftblase in meinem Pen entdecke?

Luftblasen sind normal. Sie sind harmlos und beeinträchtigen nicht Ihre Dosis.

Was mache ich, wenn ich den Pen entriegelt und den grünen Injektionsknopf gedrückt habe, bevor ich die Schutzkappe abgenommen habe?

Nehmen Sie die Schutzkappe nicht ab, und verwenden Sie diesen Pen nicht. Entsorgen Sie den Pen entsprechend der Anweisung Ihres Arzts, Apothekers oder des medizinischen Fachpersonals. Spritzen Sie Ihre Dosis mit einem neuen Pen.

Was mache ich, wenn sich ein Tropfen Flüssigkeit an der Nadelspitze befindet, nachdem ich die Schutzkappe entfernt habe?

Ein Tropfen Flüssigkeit an der Nadelspitze ist nicht ungewöhnlich und wird Ihre Dosis nicht beeinflussen.

Muss ich den Injektionsknopf gedrückt halten, bis die Injektion vollständig beendet ist?

Das ist nicht notwendig, aber es kann Ihnen helfen, den Pen ruhig und fest an Ihre Haut zu drücken.

Ich habe es mehr als zweimal während meiner Injektion klicken gehört – zwei lautere Klicks und einen leiseren. Habe ich meine Injektion vollständig erhalten?

Einige Patienten hören ein leises Klicken direkt vor dem zweiten lauten Klick. Das entspricht der normalen Funktionsweise des Pens. Drücken Sie den Pen weiter auf die Haut, bis Sie das zweite lautere Klicken hören.

Was mache ich, wenn sich nach der Injektion ein Tropfen Flüssigkeit oder Blut auf meiner Haut befindet?

Das ist nicht ungewöhnlich und wird Ihre Dosis nicht beeinträchtigen.

Ich bin nicht sicher, ob mein Pen richtig funktioniert.

Überprüfen Sie, ob Sie Ihre Dosis erhalten haben. Ihre Dosis wurde korrekt abgegeben, wenn der graue Bereich zu sehen ist (siehe Schritt 3). Für weitere Hinweise sprechen Sie auch mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal. Bis dahin bewahren Sie Ihren Pen an einem sicheren Ort auf, um versehentliche Verletzungen durch die Nadel zu vermeiden.

WEITERE INFORMATIONEN

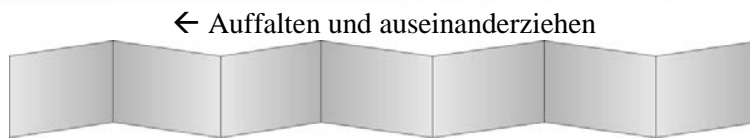
- Wenn Sie schlecht sehen, verwenden Sie Ihren Pen NICHT ohne die Hilfe einer Person, die in der Anwendung des Trulicity-Pens geschult wurde.

WO KANN ICH MEHR ERFAHREN

- Wenn Sie weitere Fragen oder Probleme bezüglich Ihres Trulicity Pens haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

Bedienungsanleitung

Trulicity 1,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen Dulaglutid



Lesen Sie die Anleitung auf beiden Seiten vollständig.

ÜBER DEN TRULICITY FERTIGPEN

Bitte lesen Sie diese Bedienungsanleitung und die Gebrauchsinformation für Patienten sorgfältig und vollständig, bevor Sie Ihren Fertigpen verwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wie Trulicity richtig injiziert wird.

- Der Pen ist ein vorgefülltes Einweg-Injektionsgerät, das gebrauchsfertig ist. Jeder Pen enthält die wöchentliche Trulicity-Dosis (1,5 mg). Jeder Pen enthält nur eine Dosis.
- **Trulicity wird einmal wöchentlich angewendet.** Markieren Sie sich zur Erinnerung in Ihrem Kalender, wann Sie die nächste Dosis injizieren müssen.
- Wenn Sie den grünen Injektionsknopf drücken, wird der Pen automatisch die Nadel **in Ihre Haut** einführen, das Arzneimittel injizieren und die Nadel wieder herausziehen, **nachdem die Injektion abgeschlossen ist.**

BEVOR SIE ANFANGEN

Entnehmen

Sie den Pen aus dem Kühlschranks.

Kontrollieren

Sie das Etikett, um sicher zu stellen, dass Sie das richtige Arzneimittel haben und es nicht verfallen ist.

Überprüfen

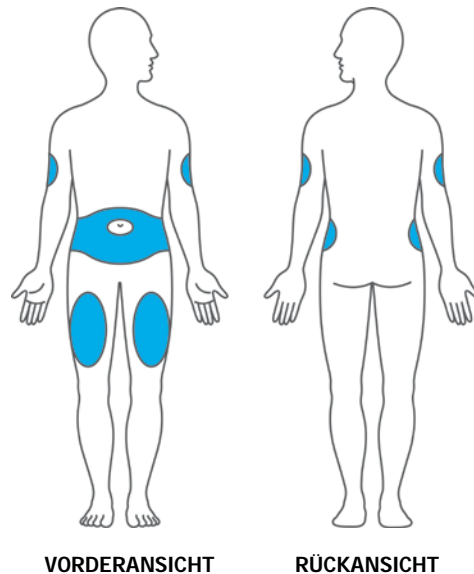
Sie den Pen. Verwenden Sie ihn nicht, wenn Sie feststellen, dass der Pen beschädigt ist oder die Lösung trüb oder verfärbt ist oder Partikel enthält.

Vorbereiten

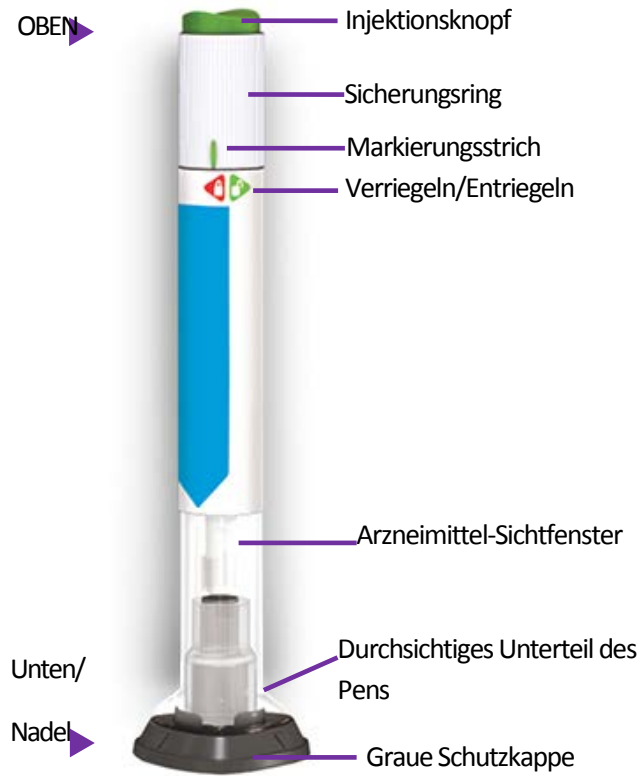
Waschen Sie Ihre Hände.

WÄHLEN SIE IHRE INJEKTIONSSTELLE


- Ihr Arzt, Apotheker oder Ihr medizinisches Fachpersonal kann Ihnen helfen, die Injektionsstelle auszuwählen, die für Sie am besten geeignet ist.
- Sie können Ihr Arzneimittel in Ihren Bauch (Abdomen) oder Oberschenkel injizieren.
- Eine andere Person kann die Injektion in Ihren Oberarm spritzen.
- Wechseln Sie Ihre Injektionsstelle jede Woche. Sie können dieselbe Körperregion nutzen, aber stellen Sie sicher, dass Sie an dieser Körperregion eine andere Injektionsstelle auswählen.



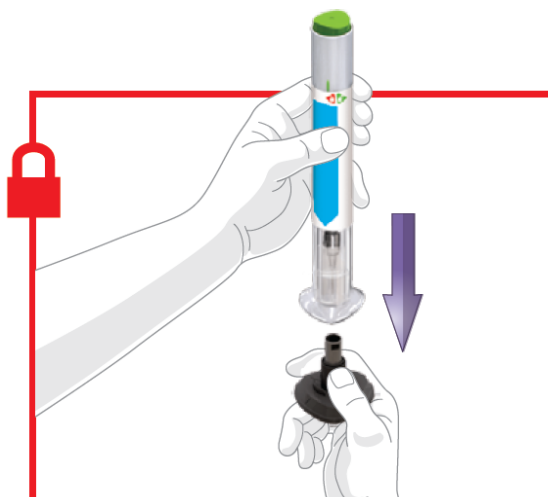
1. **KAPPE ABZIEHEN**
2. **AUFSETZEN UND ENTRIEGELN**
3. **DRÜCKEN UND HALTEN**



1 KAPPE ABZIEHEN


-  Überprüfen Sie, dass der Pen **verriegelt** ist.
- Ziehen Sie die graue Schutzkappe ab und entsorgen Sie diese.

Setzen Sie die Schutzkappe nicht wieder auf. Das könnte die Nadel beschädigen. Berühren Sie nicht die Nadel.



2 AUFSETZEN UND ENTRIEGELN


- Setzen Sie das durchsichtige Unterteil des Pens an der Injektionsstelle flach und fest auf Ihre Haut auf.

-  **Entriegeln** Sie den Pen durch Drehen des Sicherungsrings.



3 DRÜCKEN UND HALTEN

- Drücken und halten Sie den grünen Injektionsknopf; Sie werden ein lautes Klicken hören.

-  Drücken Sie das durchsichtige Unterteil des Pens weiter fest gegen Ihre Haut, bis Sie ein zweites Klicken hören. Dies passiert nach etwa 5–10 Sekunden, wenn die Nadel sich zurückzieht.
- Nehmen Sie den Pen von der Injektionsstelle.
- **Wenn der graue Bereich sichtbar ist, wissen Sie, dass Ihre Injektion vollständig abgeschlossen ist.**



WICHTIGE INFORMATIONEN

Lagerung und Handhabung
Entsorgen des Pens
Häufig gestellte Fragen
Weitere Informationen
Wo kann ich mehr erfahren

LAGERUNG UND HANDHABUNG

- Der Pen enthält Glasteile. Behandeln Sie ihn vorsichtig. Sollte der Pen auf einen harten Boden fallen, verwenden Sie ihn nicht. Benutzen Sie dann einen neuen Pen für Ihre Injektion.
- Bewahren Sie Ihren Pen im Kühlschrank auf.
- Wenn eine Kühlung nicht möglich ist, können Sie Ihren Pen bis zu 14 Tagen bei Raumtemperatur (unter 30°C) aufbewahren.
- Frieren Sie Ihren Pen nicht ein. Wenn der Pen eingefroren war, **BENUTZEN SIE IHN NICHT**.
- Bewahren Sie den Pen in der Originalverpackung auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Bewahren Sie den Pen für Kinder unzugänglich auf.
- Die vollständige Information zur korrekten Aufbewahrung entnehmen Sie bitte der Gebrauchsinformation.

ENTSORGEN DES PENS

- Entsorgen Sie den Pen in einem durchstechsicheren Behältnis oder wie von Ihrem Arzt, Apotheker oder medizinischem Fachpersonal empfohlen.
- Entsorgen Sie das gefüllte durchstechsichere Behältnis.
- Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wie Sie Arzneimittel entsorgen, die Sie nicht länger benötigen.



HÄUFIG GESTELLTE FRAGEN

Was mache ich, wenn ich eine Luftblase in meinem Pen entdecke?

Luftblasen sind normal. Sie sind harmlos und beeinträchtigen nicht Ihre Dosis.

Was mache ich, wenn ich den Pen entriegelt und den grünen Injektionsknopf gedrückt habe, bevor ich die Schutzkappe abgenommen habe?

Nehmen Sie die Schutzkappe nicht ab, und verwenden Sie diesen Pen nicht. Entsorgen Sie den Pen entsprechend der Anweisung Ihres Arzts, Apothekers oder des medizinischen Fachpersonals. Spritzen Sie Ihre Dosis mit einem neuen Pen.

Was mache ich, wenn sich ein Tropfen Flüssigkeit an der Nadelspitze befindet, nachdem ich die Schutzkappe entfernt habe?

Ein Tropfen Flüssigkeit an der Nadelspitze ist nicht ungewöhnlich und wird Ihre Dosis nicht beeinflussen.

Muss ich den Injektionsknopf gedrückt halten, bis die Injektion vollständig beendet ist?

Das ist nicht notwendig, aber es kann Ihnen helfen, den Pen ruhig und fest an Ihre Haut zu drücken.

Ich habe es mehr als zweimal während meiner Injektion klicken gehört – zwei lautere Klicks und einen leiseren. Habe ich meine Injektion vollständig erhalten?

Einige Patienten hören ein leises Klicken direkt vor dem zweiten lauten Klick. Das entspricht der normalen Funktionsweise des Pens. Drücken Sie den Pen weiter auf die Haut, bis Sie das zweite lautere Klicken hören.

Was mache ich, wenn sich nach der Injektion ein Tropfen Flüssigkeit oder Blut auf meiner Haut befindet?

Das ist nicht ungewöhnlich und wird Ihre Dosis nicht beeinträchtigen.

Ich bin nicht sicher, ob mein Pen richtig funktioniert.

Überprüfen Sie, ob Sie Ihre Dosis erhalten haben. Ihre Dosis wurde korrekt abgegeben, wenn der graue Bereich zu sehen ist (siehe Schritt 3). Für weitere Hinweise sprechen Sie auch mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal. Bis dahin bewahren Sie Ihren Pen an einem sicheren Ort auf, um versehentliche Verletzungen durch die Nadel zu vermeiden.

WEITERE INFORMATIONEN

- Wenn Sie schlecht sehen, verwenden Sie Ihren Pen NICHT ohne die Hilfe einer Person, die in der Anwendung des Trulicity-Pens geschult wurde.

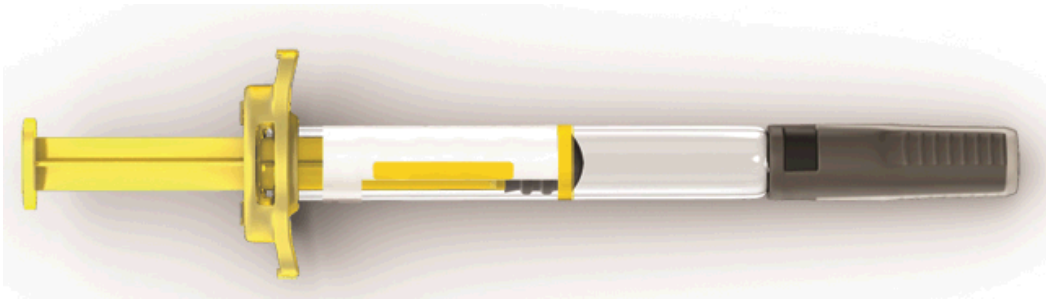
WO KANN ICH MEHR ERFAHREN

- Wenn Sie weitere Fragen oder Probleme bezüglich Ihres Trulicity Pens haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

Bedienungsanleitung

Trulicity 0,75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Dulaglutid



ÜBER DIE TRULICITY FERTIGSPRITZE

Bitte lesen Sie diese Bedienungsanleitung und die Gebrauchsinformation für Patienten sorgfältig und vollständig, bevor Sie Ihre Fertigspritze verwenden.

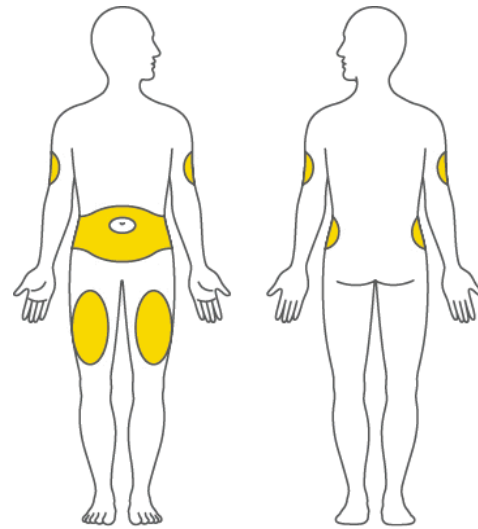
- Die Spritze ist evorgefülltes Einweg-Injektionsgerät. Jede Spritze enthält die wöchentliche Trulicity-Dosis (0,75 mg). Jede Spritze enthält nur eine Dosis.
- **Trulicity wird einmal wöchentlich angewendet.** Markieren Sie sich zur Erinnerung in Ihrem Kalender, wann Sie die nächste Dosis anwenden müssen.

BEVOR SIE ANFANGEN

Entnahme	Kontrollieren	Überprüfen	Vorbereitung
aus dem Kühlschrank.	Sie das Etikett um sicher zu stellen, dass Sie das richtige Arzneimittel haben und es nicht verfallen ist.	Sie die Spritze. Verwenden Sie sie nicht, wenn Sie feststellen, dass die Spritze beschädigt ist, oder die Lösung trüb oder verfärbt ist oder Teilchen enthält.	Waschen Sie Ihre Hände.

WÄHLEN SIE IHRE INJEKTIONSSTELLE

- Ihr Arzt, Apotheker oder Ihr medizinisches Fachpersonal kann Ihnen helfen, die Injektionsstelle auszuwählen, die für Sie am besten geeignet ist.
- Sie können Ihr Arzneimittel in Ihren Bauch (Abdomen) oder Oberschenkel injizieren.
- Eine andere Person kann die Injektion in Ihren Oberarm spritzen.
- Wechseln Sie Ihre Injektionsstelle jede Woche. Sie können denselben Körperteil nutzen, aber stellen Sie sicher, dass Sie an diesem Körperteil eine andere Injektionsstelle auswählen.



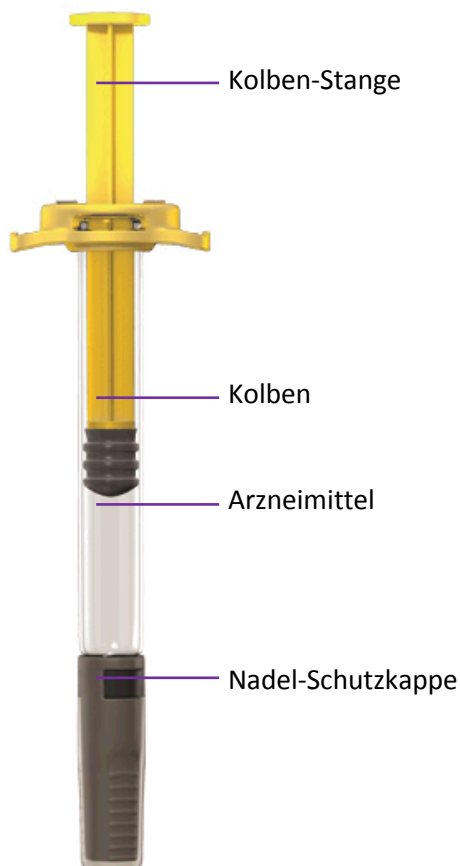
VORDERANSICHT

RÜCKANSICHT

1. KAPPE ABZIEHEN

2. EINSTECHEN

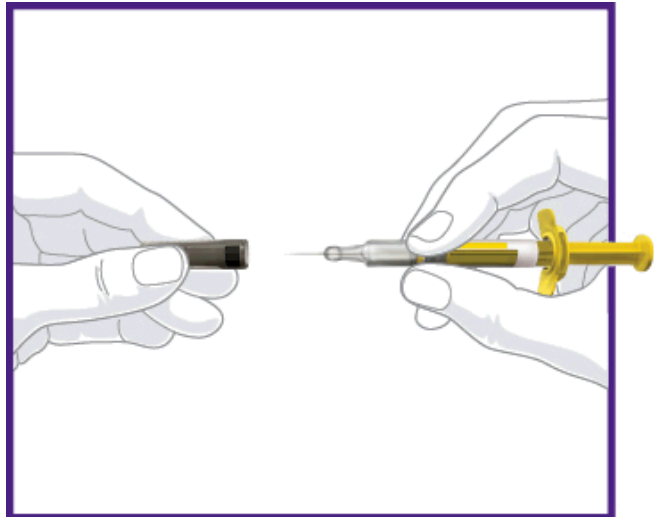
3. INJIZIEREN



1 KAPPE ABZIEHEN

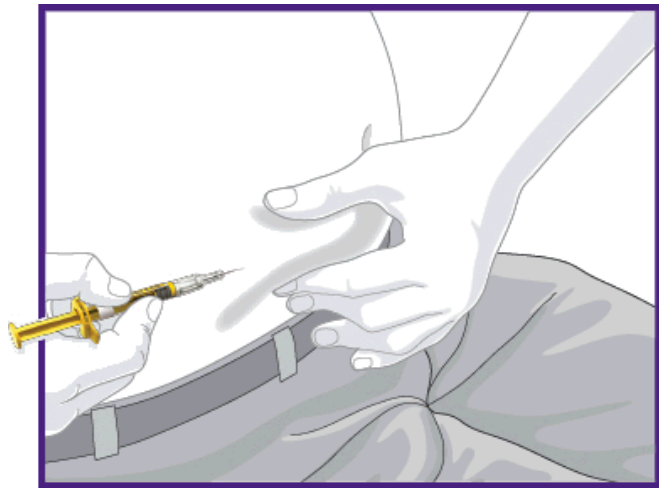
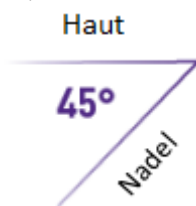
- Ziehen Sie die Nadel-Schutzkappe ab und entsorgen Sie diese.

Berühren Sie nicht die Nadel.



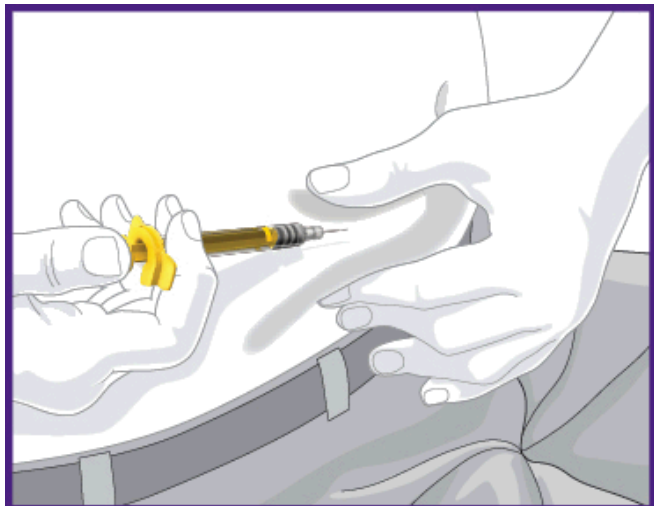
2 EINSTECHEN

- Bilden Sie behutsam eine Hautfalte an der Injektionsstelle.
- Führen Sie die Nadel etwa in einem **45° Winkel** in Ihre Haut ein.



3 INJIZIEREN

- Drücken Sie den Kolben langsam und vollständig durch, bis das Arzneimittel vollständig injiziert ist.
- Ziehen Sie die Nadel aus der Haut.
- Lassen Sie die Hautfalte vorsichtig los.



WICHTIGE INFORMATIONEN

Lagerung und Handhabung
Entsorgen der Spritze
Häufig gestellte Fragen
Weitere Informationen
Wo kann ich mehr erfahren

LAGERUNG UND HANDHABUNG

- Bewahren Sie Ihre Spritze im Kühlschrank auf.
- Wenn eine Kühlung nicht möglich ist, können Sie Ihre Spritze bis zu 14 Tage lang bei Raumtemperatur (unter 30°C) aufbewahren.
- Frieren Sie Ihre Spritze nicht ein. Wenn die Spritze eingefroren war, **BENUTZEN SIE SIE NICHT**.
- Bewahren Sie die Spritze für Kinder unzugänglich auf.
- Bewahren Sie die Spritze in der Originalverpackung auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die vollständige Information zur korrekten Aufbewahrung entnehmen Sie bitte der Gebrauchsinformation.

ENTSORGEN DER SPRITZE

- Setzen Sie die Nadel-Schutzkappe nicht wieder auf – Sie könnten sich dabei versehentlich mit der Nadel in die Hand stechen.
- Entsorgen Sie die Spritze in einem durchstechsicheren Behältnis oder wie von Ihrem Arzt, Apotheker oder medizinischem Fachpersonal empfohlen.
- Verwenden Sie das gefüllte durchstechsichere Behältnis nicht nochmals.
- Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wie Sie Arzneimittel entsorgen, die Sie nicht länger benötigen.
- Die Anweisungen für den Umgang mit und die Entsorgung von Nadeln sollen keine nationalen oder behördlichen Richtlinien ersetzen.



HÄUFIG GESTELLTE FRAGEN

Was mache ich, wenn die Nadel verbogen ist?

- Benutzen Sie nicht Ihre Spritze

- Berühren Sie nicht die Nadel.
- Entsorgen Sie die Spritze ordnungsgemäß.
- Injizieren Sie Ihre Dosis mit einer anderen Spritze.

Was mache ich, wenn ich eine Luftblase in meiner Spritze entdecke?

Luftblasen sind normal. Sie sind harmlos und beeinträchtigen nicht Ihre Dosis.

Ich weiß nicht, wie ich eine subkutane Injektion durchführe.

Sie sollten von Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal darin unterwiesen werden, wie Sie Ihr Arzneimittel richtig vorbereiten und spritzen. Bilden Sie behutsam eine Hautfalte an der Injektionsstelle. Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze wie einen Stift. Führen Sie die Nadel etwa in einem 45° Winkel in Ihre Haut ein. Drücken Sie den Kolben vollständig durch, so dass das Arzneimittel vollständig injiziert wird. Ziehen Sie die Nadel aus der Haut. Lassen Sie die Hautfalte vorsichtig los.

Was mache ich, wenn sich ein Tropfen Flüssigkeit an der Nadelspitze befindet, nachdem ich die Nadel-Schutzkappe entfernt habe?

Flüssigkeitstropfen an der Nadelspitze sind nicht ungewöhnlich und werden Ihre Dosis nicht beeinflussen.

Was mache ich, wenn ich den Kolben nicht durchdrücken kann?

- Benutzen Sie Ihre Spritze nicht weiter.
- Ziehen Sie die Nadel aus der Haut.
- Entsorgen Sie die Spritze ordnungsgemäß.
- Injizieren Sie Ihre Dosis mit einer anderen Spritze.

Woher weiß ich, dass meine Injektion vollständig abgeschlossen ist?

Wenn Ihre Injektion vollständig abgeschlossen ist, soll der Kolben ganz in die Spritze gedrückt sein und diese soll kein Arzneimittel mehr enthalten.

Was mache ich, wenn sich nach der Injektion ein Tropfen Flüssigkeit oder Blut auf meiner Haut befindet?

Das ist nicht ungewöhnlich und wird Ihre Dosis nicht beeinträchtigen.

WEITERE INFORMATIONEN

- Wenn Sie schlecht sehen, verwenden Sie Ihre Spritze NICHT ohne die Hilfe einer Person, die in der Anwendung der Trulicity-Spritze geschult wurde.
- Teilen Sie Ihre Spritze nicht mit anderen Personen. Sie könnten so eine Infektion an diese übertragen oder sich selbst von diesen infizieren.

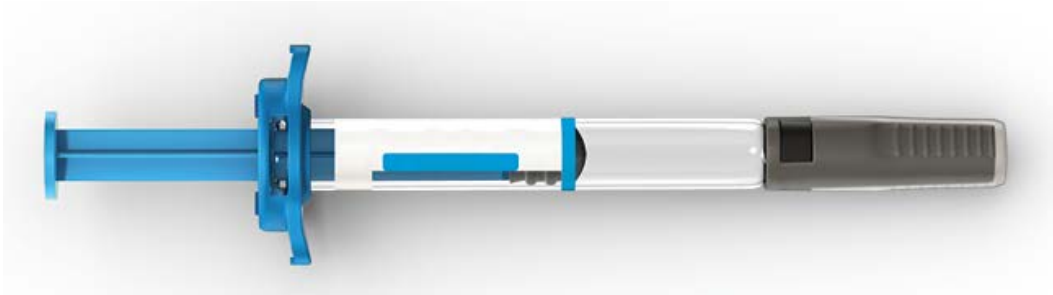
WO KANN ICH MEHR ERFAHREN

- Wenn Sie weitere Fragen oder Probleme bezüglich Ihres Trulicity Spritze haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

Bedienungsanleitung

Trulicity 1,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Dulaglutid



ÜBER DIE TRULICITY FERTIGSPRITZE

Bitte lesen Sie diese Bedienungsanleitung und die Gebrauchsinformation für Patienten sorgfältig und vollständig, bevor Sie Ihre Fertigspritze verwenden.

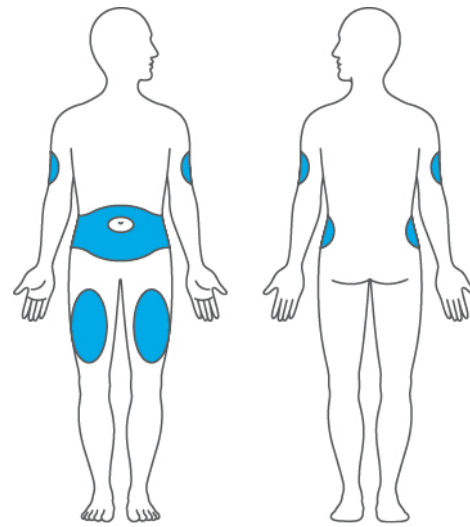
- Die Spritze ist evorggefülltes Einweg-Injektionsgerät. Jede Spritze enthält die wöchentliche Trulicity-Dosis (1,5 mg). Jede Spritze enthält nur eine Dosis.
- **Trulicity wird einmal wöchentlich angewendet.** Markieren Sie sich zur Erinnerung in Ihrem Kalender, wann Sie die nächste Dosis anwenden müssen.

BEVOR SIE ANFANGEN

Entnahme	Kontrollieren	Überprüfen	Vorbereitung
aus dem Kühlschrank	Sie das Etikett um sicher zu stellen, dass Sie das richtige Arzneimittel haben und es nicht verfallen ist.	Sie die Spritze. Verwenden Sie sie nicht, wenn Sie feststellen, dass die Spritze beschädigt ist, oder die Lösung trüb oder verfärbt ist oder Teilchen enthält.	Waschen Sie Ihre Hände.

WÄHLEN SIE IHRE INJEKTIONSSTELLE

- Ihr Arzt, Apotheker oder Ihr medizinisches Fachpersonal kann Ihnen helfen, die Injektionsstelle auszuwählen, die für Sie am besten geeignet ist.
- Sie können Ihr Arzneimittel in Ihren Bauch (Abdomen) oder Oberschenkel injizieren.
- Eine andere Person kann die Injektion in Ihren Oberarm spritzen.
- Wechseln Sie Ihre Injektionsstelle jede Woche. Sie können denselben Körperteil nutzen, aber stellen Sie sicher, dass Sie an diesem Körperteil eine andere Injektionsstelle auswählen.



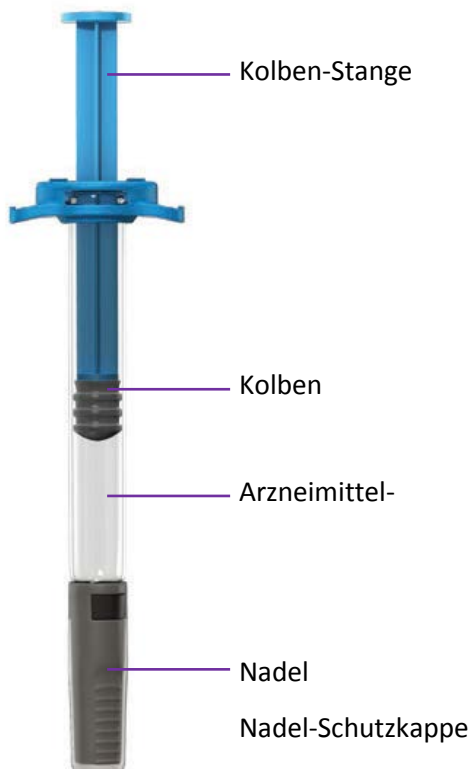
VORDERANSICHT

RÜCKANSICHT

1. KAPPE ABZIEHEN

2. EINSTECHEN

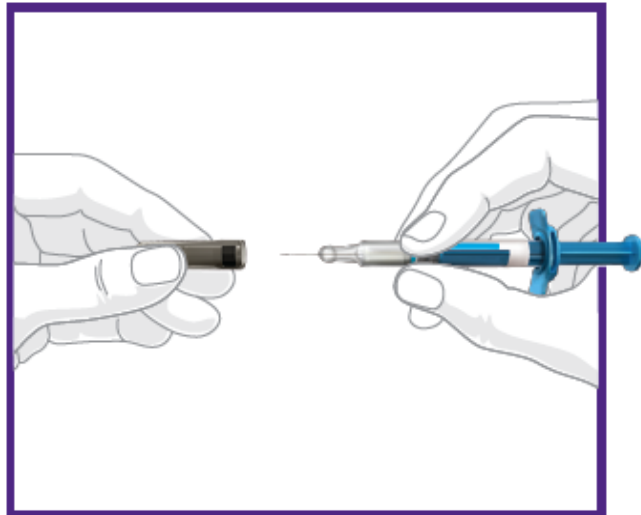
3. INJIZIEREN



1 KAPPE ABZIEHEN

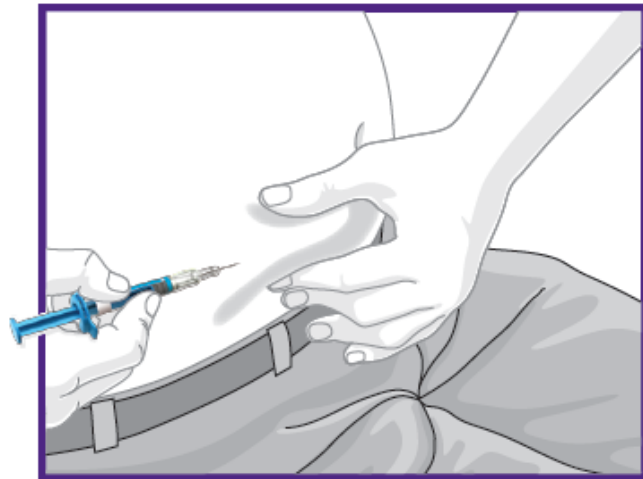
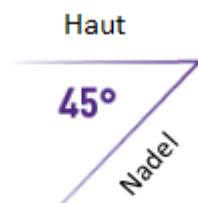
- Ziehen Sie die Nadel-Schutzkappe ab und entsorgen Sie diese.

Berühren Sie nicht die Nadel.



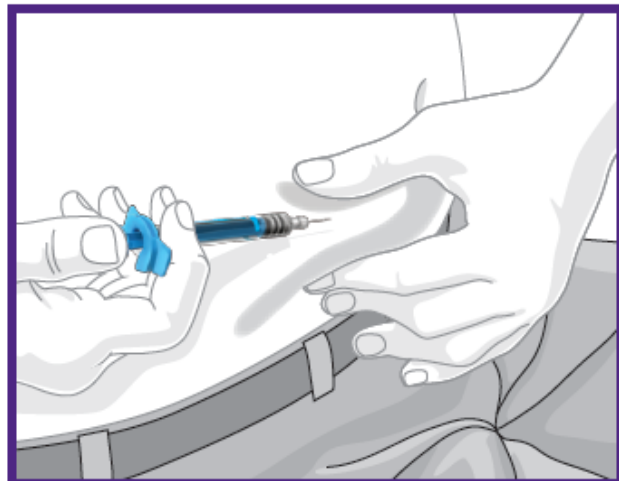
2 EINSTECHEN

- Bilden Sie behutsam eine Hautfalte an der Injektionsstelle.
- Führen Sie die Nadel etwa in einem **45° Winkel** in Ihre Haut ein.



3 INJIZIEREN

- Drücken Sie den Kolben langsam und vollständig durch, bis das Arzneimittel vollständig injiziert ist.
- Ziehen Sie die Nadel aus der Haut.
- Lassen Sie die Hautfalte vorsichtig los.



WICHTIGE INFORMATIONEN

Lagerung und Handhabung
Entsorgen der Spritze
Häufig gestellte Fragen
Weitere Informationen
Wo kann ich mehr erfahren

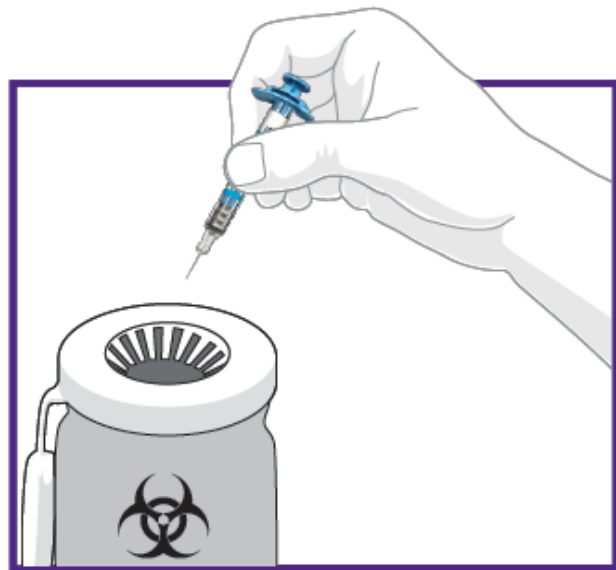
LAGERUNG UND HANDHABUNG

- Bewahren Sie Ihre Spritze im Kühlschrank auf.
- Wenn eine Kühlung nicht möglich ist, können Sie Ihre Spritze bis zu 14 Tage lang bei Raumtemperatur (unter 30°C) aufbewahren.
- Frieren Sie Ihre Spritze nicht ein. Wenn die Spritze eingefroren war, **BENUTZEN SIE SIE NICHT**.
- Bewahren Sie die Spritze für Kinder unzugänglich auf.
- Bewahren Sie die Spritze in der Originalverpackung auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die vollständige Information zur korrekten Aufbewahrung entnehmen Sie bitte der Gebrauchsinformation.

ENTSORGEN DER SPRITZE

- Setzen Sie die Nadel-Schutzkappe nicht wieder auf – Sie könnten sich dabei versehentlich mit der Nadel in die Hand stechen.
- Entsorgen Sie die Spritze in einem durchstechsicheren Behältnis oder wie von Ihrem Arzt, Apotheker oder medizinischem Fachpersonal empfohlen.
- Verwenden Sie das gefüllte durchstechsichere Behältnis nicht nochmals.
- Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wie Sie Arzneimittel entsorgen, die Sie nicht länger benötigen.
- Die Anweisungen für den Umgang mit und die Entsorgung von Nadeln sollen keine nationalen oder behördlichen Richtlinien ersetzen.



HÄUFIG GESTELLTE FRAGEN

Was mache ich, wenn die Nadel verbogen ist?

- Benutzen Sie nicht Ihre Spritze

- Berühren Sie nicht die Nadel.
- Entsorgen Sie die Spritze ordnungsgemäß.
- Injizieren Sie Ihre Dosis mit einer anderen Spritze.

Was mache ich, wenn ich eine Luftblase in meiner Spritze entdecke?

Luftblasen sind normal. Sie sind harmlos und beeinträchtigen nicht Ihre Dosis.

Ich weiß nicht, wie ich eine subkutane Injektion durchführe.

Sie sollten von Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal darin unterwiesen werden, wie Sie Ihr Arzneimittel richtig vorbereiten und spritzen. Bilden Sie behutsam eine Hautfalte an der Injektionsstelle. Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze wie einen Stift. Führen Sie die Nadel etwa in einem 45° Winkel in Ihre Haut ein. Drücken Sie den Kolben vollständig durch, so dass das Arzneimittel vollständig injiziert wird. Ziehen Sie die Nadel aus der Haut. Lassen Sie die Hautfalte vorsichtig los.

Was mache ich, wenn sich ein Tropfen Flüssigkeit an der Nadelspitze befindet, nachdem ich die Nadel-Schutzkappe entfernt habe?

Flüssigkeitstropfen an der Nadelspitze sind nicht ungewöhnlich und werden Ihre Dosis nicht beeinflussen.

Was mache ich, wenn ich den Kolben nicht durchdrücken kann?

- Benutzen Sie Ihre Spritze nicht weiter.
- Ziehen Sie die Nadel aus der Haut.
- Entsorgen Sie die Spritze ordnungsgemäß.
- Injizieren Sie Ihre Dosis mit einer anderen Spritze.

Woher weiß ich, dass meine Injektion vollständig abgeschlossen ist?

Wenn Ihre Injektion vollständig abgeschlossen ist, soll der Kolben ganz in die Spritze gedrückt sein und diese soll kein Arzneimittel- mehr enthalten.

Was mache ich, wenn sich nach der Injektion ein Tropfen Flüssigkeit oder Blut auf meiner Haut befindet?

Das ist nicht ungewöhnlich und wird Ihre Dosis nicht beeinträchtigen.

WEITERE INFORMATIONEN

- Wenn Sie schlecht sehen, verwenden Sie Ihre Spritze NICHT ohne die Hilfe einer Person, die in der Anwendung der Trulicity-Spritze geschult wurde.
- Teilen Sie Ihre Spritze nicht mit anderen Personen. Sie könnten so eine Infektion an diese übertragen oder sich selbst von diesen infizieren.

WO KANN ICH MEHR ERFAHREN

- Wenn Sie weitere Fragen oder Probleme bezüglich Ihres Trulicity Fertigspritze haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.