1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Trulicity 1,5 mg Injektionslösung
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
Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Typ 2 Diabetes mellitus

Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ 2 Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung:
- als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist.
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Monotherapie:
Die empfohlene Dosis beträgt 0,75 mg einmal wöchentlich.

Zusatztherapie
Die empfohlene Dosis beträgt 1,5 mg einmal wöchentlich.
Bei möglicherweise gefährdeten Personen kann eine Anfangsdosis von 0,75 mg einmal wöchentlich in Betracht gezogen werden.

Wird Trulicity zu einer bestehenden Metformin- und/oder Pioglitazon-Therapie hinzugefügt, kann die bisherige Dosierung von Metformin und/oder Pioglitazon beibehalten werden. Wenn Trulicity zu einer bestehenden Therapie mit Metformin und/oder Hemmern des Natrium-Glucose-Cotransporters 2 (SGLT2-Hemmer) hinzugefügt wird, kann die bisherige Dosierung von Metformin und/oder SGLT2-Hemmern beibehalten werden. Wenn es zu einer bestehenden Therapie mit Sulfonylharnstoff oder 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 Blutzuckermessung durch den Patienten. Eine Eigenkontrolle des Blutzuckers durch den Patienten ist erforderlich, um die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins anzupassen. Dies gilt insbesondere bei Beginn der Behandlung mit Trulicity und bei Verringerung der Insulindosis. Es wird empfohlen, die Insulindosis schrittweise zu verringern.

Ältere Patienten
Es ist keine Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Alter erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR < 90 bis ≥ 15 ml/min/1,73m^2) erforderlich.

Es gibt nur sehr begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (< 15 ml/min/1,73 m^2). Die Anwendung von Trulicity kann deshalb bei diesen Patienten nicht empfohlen werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Eingeschränkte 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. Dulaglutid ist kein Ersatz für Insulin. Es liegen Berichte über diabetische Ketoazidose bei insulinabhängigen Patienten nach raschem Absetzen oder einer schnellen Dosisreduktion von Insulin vor (siehe Abschnitt 4.2).

Dehydrierung
Bei mit Dulaglutid behandelten Patienten wurde, vor allem zu Beginn der Therapie, über Dehydrierung berichtet, die manchmal zu akutem Nierenversagen oder einer Verschlechterung der Nierenfunktion führte. Oft entwickelten sich die berichteten renalen unerwünschten Ereignisse bei Patienten, die zuvor Übelkeit, Erbrechen, Durchfall oder eine Dehydrierung zeigten. Patienten, die mit Dulaglutid behandelt werden, sollten zum einen auf das potenzielle Risiko einer Dehydrierung, insbesondere im Zusammenhang mit gastrointestinalen Nebenwirkungen hingewiesen werden, zum anderen darauf, Maßnahmen zu ergreifen, um einen Flüssigkeitsmangel zu vermeiden. 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 Pankreatitits 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).

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. In den nachfolgend beschriebenen klinisch pharmakologischen Studien hatte Dulaglutid keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Resorption der oral verabreichten Medikamente. Bei Patienten, die orale Arzneimittel erhalten, die gastrointestinal rasch resorbiert oder verzögert freigesetzt werden, sollte jedoch die Möglichkeit einer veränderten Arzneimittelexposition beachtet 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 $AUC_{(0-\tau)}$ und 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, Wirkungsmechanismus). Die erhöhte Bioverfügbarkeit kann die Wirkung von Dulaglutid auf Blutzuckerspiegel erhöhen.

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_{τ}) 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} erhöhte 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.

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 keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn es in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder einem 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 abgeschlossenen Phase 2 und 3 Erstzulassungsstudien 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. Die Ergebnisse der kardiovaskulären Langzeit-Outcome-Studie mit 4.949 Patienten randomisiert auf Dulaglutid, welche im Median über 5,4 Jahre beobachtet wurden, stimmten mit diesen Befunden überein.

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen
Die Ermittlung der folgenden Nebenwirkungen erfolgte über eine Auswertung der klinischen Phase 2 und 3 Studien in ihrer Gesamtdauer, der kardiovaskulären Langzeit-Outcome-Studie, sowie über Meldungen nach Markteinführung. Die Nebenwirkungen sind gemäß den bevorzugten Begriffen nach MedDRA in Tabelle 1 auf Seite 3 aufgelistet, sie sind nach abnehmender Häufigkeit geordnet (sehr häufig: ≥ 1/10; häufig: ≥ 1/100, < 1/10; gelegentlich: ≥ 1/1.000, < 1/100; selten: ≥ 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. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde auf Basis der Fälle in den Phase 2- und Phase 3-Zulassungsstudien berechnet.

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 dokumentierter symptomatischer Hypoglykämie 5,9 % bis 10,9 % und die Raten betrugen 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 (und Metformin) gegeben wurde, betrug die Inzidenz dokumentierter symptomatischer Hypoglykämie 39,0 % bzw. 40,3 % und die Raten betrugen 1,67 bzw. 1,67 Ereignisse/

Tabelle 1: Die Häufigkeit von Dulaglutid-Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	Anaphylaktische Reaktion#	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie* (bei Kombination mit Insulin, Glimepirid, Metformin† oder Metformin plus Glimepirid)	Hypoglykämie* (bei Monotherapie oder bei Kombination mit Metformin plus Pioglitazon)	Dehydrierung		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen†, Bauchschmerzen†	Verminderter Appetit, Dyspepsie, Verstopfung, Blähungen, abdominale Distension, gastroösophageale Reflux-Erkrankung, Aufstoßen		Akute Pankreatitis	Nicht mechanische intestinale Obstruktion
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholelithiasis, Cholezystitis		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Angioödeme#	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fatigue	Reaktionen an der Injektionsstelle		
Untersuchungen		Sinustachykardie, Atrioventrikulärer Block ersten Grads (AVB)			

Über Meldungen nach Markteinführung.
* dokumentiert, symptomatische Hypoglykämie mit einem 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.

Patient und Jahr. Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien betrug 0 % bzw. 0,7 %, und die Raten betrugen 0,00 bzw. 0,01 Ereignisse/Patient und Jahr für die jeweilige Dosis, 0,75 mg bzw. 1,5 mg Dulaglutid. Die Inzidenz dokumentierter symptomatischer Hypoglykämie betrug bei der Gabe von 1,5 mg Dulaglutid mit Sulfonylharnstoff alleine 11,3 %, und die Rate betrug 0,90 Ereignisse/Patient und Jahr, und es wurden keine Episoden einer schweren Hypoglykämie berichtet.

Die Inzidenz dokumentierter symptomatischer Hypoglykämie betrug bei der Gabe von 1,5 mg Dulaglutid mit Insulin glargin 35,3 % und die Rate betrug 3,38 Ereignisse/Patient und Jahr. Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien betrug 0,7 % und die Rate betrug 0,01 Ereignisse/Patient und Jahr.

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

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 HbA_{1c}-Veränderungen. Keiner der Patienten mit einer systemischen Überempfindlichkeit hatte Anti-Dulaglutid Antikörper entwickelt.

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. Über Fälle von anaphylaktischen Reaktionen wurde selten bei der Anwendung des vermarkteten Dulaglutid berichtet.

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 % (1,5 mg) 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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,
Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn,
Website: http://www.bfarm.de

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: Antidiabetika, exkl. Insuline, ATC-Code: A10BJ05

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 ß-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 9 randomisierten, kontrollierten Phase 3 Studien untersucht, in die 6.193 Patienten mit Typ 2 Diabetes eingeschlossen waren. Von diesen waren 1.206 Patienten 65 Jahre oder älter und davon waren 119 Patienten 75 Jahre oder älter. In diesen Studien wurden 3.808 Patienten mit Dulaglutid behandelt, von diesen 2.250 mit Trulicity 1,5 mg wöchentlich und 1.558 mit Trulicity 0,75 mg wöchentlich. In allen Studien wurde durch Dulaglutid eine klinisch signifikante Verbesserung der glykämischen Kontrolle, gemessen am glykosylierten Hämoglobin A1c (HbA_{1c}), 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 HbA_{1c}-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 HbA_{1c}-Zielwerte von < 7,0 % und ≤ 6,5 %.

Siehe Tabelle 2

Die Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien mit Trulicity 1,5 mg

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

	HbA_{1c} Ausgangswert (%)	**Durchschnittliche Veränderung des HbA_{1c} (%)**	**Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Zielwert < 7,0 % (%)**	**Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Zielwert ≤ 6,5 % (%)**	**Veränderung des Nüchternblutzuckers (mmol/l)**	**Veränderung des Körpergewichts (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/Tag (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; ††Multiplizitäts-bereinigter, einseitiger p-Wert < 0,025, für Überlegenheit von Dulaglutid über Metformin, nur bezogen auf HbA_{1c}
# p < 0,05, ## p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Metformin

und 0,75 mg sowie Metformin betrugen 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 HbA_{1c}. Gleichzeitig erreichte ein signifikant größerer Anteil von Patienten HbA_{1c} Zielwerte von < 7,0 % und ≤ 6,5 %. Diese Wirkung hielt bis zum Ende der Studie nach 104 Wochen an.

Siehe Tabelle 3

Die Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien mit Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg sowie Sitagliptin betrugen 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 HbA_{1c}; im Vergleich zu Liraglutid erreichte ein ähnlicher Anteil von Patienten HbA_{1c} Zielwerte von < 7,0 % und ≤ 6,5 %.

Siehe Tabelle 4

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 Sul-

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

	HbA_{1c} Ausgangswert (%)	**Durchschnittliche Veränderung des HbA_{1c} (%)**	**Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Zielwert < 7,0 % (%)**	**Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Zielwert ≤ 6,5 % (%)**	**Veränderung des Nüchternblutzuckers (mmol/l)**	**Veränderung des Körpergewichts (kg)**
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 HbA_{1c} zum Zeitpunkt 52 und 104 Wochen
‡‡ Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,001, für Überlegenheit von Dulaglutid über Placebo, nur bezogen auf HbA_{1c}
** p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo
p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Sitagliptin

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

	HbA_{1c} Ausgangswert (%)	**Durchschnittliche Veränderung des HbA_{1c} (%)**	**Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Zielwert < 7,0 % (%)**	**Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Zielwert ≤ 6,5 % (%)**	**Veränderung des Nüchternblutzuckers (mmol/l)**	**Veränderung des Körpergewichts (kg)**
26 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n = 299)	8,06	−1,42‡	68,3	54,6	−1,93	−2,90#
Liraglutid+ 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 HbA_{1c}.
# p < 0,05 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Liraglutid.
+ 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.

fonylharnstoff. Zum Zeitpunkt 52 Wochen zeigte Trulicity 1,5 mg eine im Vergleich zu Insulin glargin überlegene HbA_{1c}-Senkung, die bis zum Zeitpunkt 78 Wochen anhielt. Dagegen war die HbA_{1c}-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 HbA_{1c}-Zielwerte von < 7,0 % oder ≤ 6,5 % zu den Zeitpunkten 52 und 78 Wochen.

Siehe Tabelle 5

Die Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien mit Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg sowie Insulin glargin betrugen 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 Sulfonylharnstoff
Wirksamkeit und Sicherheit von Dulaglutid als Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff wurde in einer Placebo kontrollierten Studie über 24 Wochen Dauer untersucht. Die Behandlung mit Trulicity 1,5 mg in Kombination mit Glimepirid ergab eine statistisch signifikante Reduktion des HbA_{1c} verglichen mit Placebo plus Glimepirid nach 24 Wochen. Mit Trulicity 1,5 mg erreichte ein höherer Anteil an Patienten einen Ziel-HbA_{1c} Wert von < 7,0 % und ≤ 6,5 % zum Zeitpunkt 24 Wochen verglichen mit Placebo.

Siehe Tabelle 6

Die Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien unter Trulicity 1,5 mg bzw. Placebo betrugen 0,90 bzw. 0,04 Episoden/Patient und Jahr. Schwere Hypoglykämien wurden weder für Trulicity noch für Placebo beobachtet.

Kombinationstherapie mit SGLT2-Hemmern mit oder ohne Metformin
Sicherheit und Wirksamkeit von Dulaglutid als Kombinationstherapie mit Natrium-Glucose-Cotransporter 2-Hemmern (SGLT2-Hemmer) – 96 % mit und 4 % ohne Metformin – wurden in einer 24-wöchigen Placebo kontrollierten Studie untersucht. Die Behandlung mit Trulicity 0,75 mg und Trulicity 1,5 mg als Kombinationstherapie mit SGLT2-Hemmern führte zu einer statistisch signifikanten Reduktion des HbA_{1c} im Vergleich zu Placebo mit SGLT2-Hemmer Behandlung zum Zeitpunkt 24 Wochen. Sowohl mit Trulicity 0,75 mg, als auch mit Trulicity 1,5 mg, erreichte ein signifikant größerer Prozentsatz an Patienten einen Ziel-HbA_{1c} von < 7,0 % und ≤ 6,5 % zum Zeitpunkt 24 Wochen im Vergleich zu Placebo.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 7

Die Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien mit Trulicity 0,75 mg, Trulicity 1,5 mg und Placebo betrugen 0,15, 0,16 bzw. 0,12 Episoden/Patient und Jahr. Schwere Hypoglykämien wurden unter Trulicity 0,75 mg in Kombination mit SGLT2-Hemmern bei einem Patienten berichtet und bei keinem unter Trulicity 1,5 mg bzw. Placebo.

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 HbA_{1c}-Reduktion. Dies wurde begleitet von einem signifikant größeren Prozentsatz von Patienten, die HbA_{1c}-Zielwerte von < 7,0 % oder ≤ 6,5 % erreichten.

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

	HbA_{1c} Ausgangswert	**Durchschnittliche Veränderung des HbA_{1c}**	**Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Zielwert**		**Veränderung des Nüchternblutzuckers**	**Veränderung des Körpergewichts**
	(%)	**(%)**	**< 7,0 % (%)**	**≤ 6,5 % (%)**	**(mmol/l)**	**(kg)**
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; ††Multiplizitäts-bereinigter, einseitiger p-Wert < 0,025, für Überlegenheit von Dulaglutid über Insulin glargin, nur bezogen auf HbA_{1c}
# 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

Tabelle 6: Ergebnisse einer 24-wöchigen Placebo kontrollierten Studie von Dulaglutid zusätzlich zu Glimepirid:

	HbA_{1c} Ausgangswert	**Durchschnittliche Veränderung des HbA_{1c}**	**Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Zielwert**		**Veränderung des Nüchternblutzuckers**	**Veränderung des Körpergewichts**
	(%)	**(%)**	**< 7,0 % (%)**	**≤ 6,5 % (%)**	**(mmol/l)**	**(kg)**
24 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n = 239)	8,39	−1,38‡‡	55,3‡‡	40,0**	−1,70‡‡	−0,91
Placebo (n = 60)	8,39	−0,11	18,9	9,4	0,16	−0,24

‡‡ Multiplizitätsbereinigter p-Wert < 0,001 für die Überlegenheit von Dulaglutid im Vergleich zu Placebo
** p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo

Die Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien unter Trulicity 1,5 mg bzw. Placebo betrugen 0,90 bzw. 0,04 Episoden/Patient und Jahr. Schwere Hypoglykämien wurden weder für Trulicity noch für Placebo beobachtet.

Siehe Tabelle 8

Die Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien mit Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg sowie Exenatide zweimal täglich betrugen 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 titriertem Basalinsulin mit oder ohne Metformin
In einer 28-wöchigen Placebo kontrollierten Studie wurde Trulicity 1,5 mg mit Placebo als Kombinationstherapie mit titriertem basalem Insulin glargin (88 % mit und 12 % ohne Metformin) verglichen, um die Auswirkung auf die glykämische Kontrolle sowie Sicherheit zu überprüfen.
Zur Optimierung der Dosis von Insulin glargin wurden beide Gruppen auf einen Nüchtern-Glucose-Zielwert von < 5,6 mmol/L titriert. Die durchschnittliche Ausgangsdosis von Insulin glargin betrug 37 Einheiten/Tag für Patienten, die Placebo erhielten und 41 Einheiten für Patienten, die Trulicity 1,5 mg erhielten Die Ausgangsdosis von Insulin glargin wurde bei Patienten mit einem HbA_{1c} < 8,0 % um 20 % reduziert. Am Ende der 28-wöchigen Behandlungsperiode betrug die Dosis 65 Einheiten/Tag für Patienten, die Placebo erhielten bzw. 51 Einheiten/Tag für Patienten, die Trulicity 1,5 mg erhielten. Nach 28 Wochen zeigte sich unter der einmal wöchentlichen Gabe von Trulicity 1,5 mg eine statistisch signifikante Reduktion des HbA_{1c} im Vergleich zu Placebo sowie ein signifikant höherer prozentualer Anteil der Patienten, die den Ziel-HbA_{1c} von < 7,0 % und ≤ 6.5 % (Tabelle 9 auf Seite 8) erreichten.

Die Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien mit Trulicity 1,5 mg sowie Insulin glargin betrugen 3,38 Episoden/Patient und Jahr verglichen mit Placebo und Insulin glargin mit 4,38 Episoden/Patient und Jahr. Schwere Hypoglykämien wurden unter Trulicity 1,5 mg in Kombination mit Insulin glargin bei einem Patienten beobachtet und bei keinem unter Placebo.

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 HbA_{1c}-Reduktion überlegen, und diese Wirkung hielt bis zum Zeitpunkt 52 Wochen an. Im Vergleich zu Insulin glargin erreichte ein größerer Prozentsatz von Patienten HbA_{1c}-Zielwerte von < 7,0 % oder ≤ 6,5 % zum Zeitpunkt 26 Wochen und von < 7,0 % zum Zeitpunkt 52 Wochen.

Siehe Tabelle 10 auf Seite 8

Die Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien mit Trulicity 1,5 mg und 0,75 mg sowie Insulin glargin betrugen 31,06, 35,66, sowie 40,95 Episoden/Pa-

Tabelle 7: Ergebnisse einer 24-wöchigen Placebo kontrollierten Studie von Dulaglutid zusätzlich zu SGLT2-Hemmern

	HbA_{1c} Ausgangswert (%)	**Durchschnittliche Veränderung des HbA_{1c} (%)**	**Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Zielwert**		**Veränderung des Nüchternblutzuckers (mmol/l)**	**Veränderung des Körpergewichts (%)**
			< 7,0 %^ (%)	**≤ 6,5 %(%)**		
24 Wochen						
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n = 141)	8,05	−1,19‡‡	58,8‡‡	38,9**	−1,44	−2,6
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n = 142)	8,04	−1,33‡‡	67,4‡‡	50,8**	−1,77	−3,1
Placebo (n = 140)	8,05	−0,51	31,2	14,6	−0,29	−2,3

‡‡ Multiplizitätsbereinigter p-Wert < 0,001 für die Überlegenheit von Dulaglutid im Vergleich zu Placebo
** p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo
^ Für Patienten, die vor Ablauf der 24 Wochen die randomisierte Behandlung beendeten, wurde der Zielwert als nicht erreicht betrachtet

Tabelle 8: Ergebnisse einer 52-wöchigen aktiv kontrollierten Studie mit zwei Dulaglutid-Dosierungen im Vergleich zu Exenatide

	HbA_{1c} Ausgangswert (%)	**Durchschnittliche Veränderung des HbA_{1c} (%)**	**Anteil Patienten mit HbA_{1c}-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 HbA_{1c}
‡‡ Multiplizitätsbereinigter, einseitiger p-Wert < 0,001 für Überlegenheit von Dulaglutid über Placebo, nur bezogen auf HbA_{1c}
* 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

Tabelle 9: Ergebnisse einer 28-wöchigen Studie von Dulaglutid verglichen mit Placebo zusätzlich zu titriertem Insulin glargin

	HbA_{1c} Ausgangswert	Durchschnittliche Veränderung des HbA_{1c}	Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Zielwert		Veränderung des Nüchtern-blutzuckers	Veränderung des Körper-gewichts
	(%)	(%)	< 7,0 % (%)	≤ 6,5 % (%)	(mmol/l)	(kg)
28 Wochen						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich und Insulin glargin (n = 150)	8,41	−1,44‡‡	66,7‡‡	50,0**	−2,48‡‡	−1,91‡‡
Placebo einmal wöchentlich und Insulin glargin (n = 150)	8,32	−0,67	33,3	16,7	−1,55	0,50

‡‡ Multiplizitätsbereinigter p-Wert p < 0,001 für die Überlegenheit von Dulaglutid im Vergleich zu Placebo
** p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo

Tabelle 10: Ergebnisse einer 52-wöchigen aktiv kontrollierten Studie mit zwei Dulaglutid-Dosierungen im Vergleich zu Insulin glargin

	HbA_{1c} Ausgangswert	Durch-schnittliche Veränderung des HbA_{1c}	Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Zielwert		Veränderung des Nüchtern-blutzuckers	Veränderung des Körper-gewichts
	(%)	(%)	< 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 glargin+ 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 HbA_{1c}
# p < 0,05, ## p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Insulin glargin
+ Insulin glargin Dosierung wurde eingestellt unter Nutzung eines Algorithmus mit einem Nüchternblutzucker-Zielwert von < 5.6 mmol/l

tient 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 Nüchternglucosewerte 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

Metaanalyse der Phase 2- und 3-Studien
Gemäß einer Metaanalyse der Phase 2 und 3 Zulassungsstudien 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]).

Kardiovaskuläre Outcome-Studie

Die kardiovaskuläre Langzeit-Outcome-Studie mit Trulicity war eine placebokontrollierte, doppelblinde klinische Studie. Die Patienten mit Typ 2 Diabetes wurden auf Trulicity 1,5 mg (4.949) oder Placebo (4.952) randomisiert, wobei beide Arzneimittel in Kombination mit den Standardmedikationen des Typ 2 Diabetes mellitus verabreicht wurden (die 0,75 mg Dosis wurde in dieser Studie nicht verabreicht). Die mediane Beobachtungsdauer der Studie betrug 5,4 Jahre.

Das Durchschnittsalter betrug 66,2 Jahre, der Durchschnitts-BMI lag bei 32,3 kg/m² und 46,3 % der Patienten waren weiblich. 3.114 (31,5 %) der Patienten hatten eine klinisch manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung. Der durchschnittliche HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn betrug 7,2 %. Der Trulicity-Behandlungsarm schloss Patienten ≥ 65 Jahre (N = 2.619) und ≥ 75 Jahre (N = 484) und Patienten mit leicht (N = 2.345), mittelschwer (N = 1.031) oder schwer (N = 50) eingeschränkter Nierenfunktion ein.

Der primäre Endpunkt war die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses (major adverse cardiovascular event = MACE): Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, oder nicht-tödlicher Schlaganfall. Trulicity war gegenüber Placebo in der MACE-Prävention überlegen (Abbildung 1). Jede MACE-Einzelkomponente trug zu dieser überlegenen MACE-Reduktion bei, dies ist in Abbildung 2 dargestellt.

Im Vergleich zu Placebo führte Trulicity in Ergänzung zu einer Standardtherapie zu einer signifikanten und anhaltenden HbA_{1c}-Reduktion von Therapiebeginn bis zu Monat 60, (−0,29 % vs 0,22 %, geschätzter Behandlungsunterschied −0,51 % [−0,57; −0,45]; p < 0,001). Im Vergleich zu Placebo benötigten signifikant weniger Trulicity-Patienten eine zusätzliche glykämische Intervention (Trulicity: 2.086 [42,2 %]; Placebo 2.825 [57,0 %]; p < 0,001).

Besondere Patientengruppen

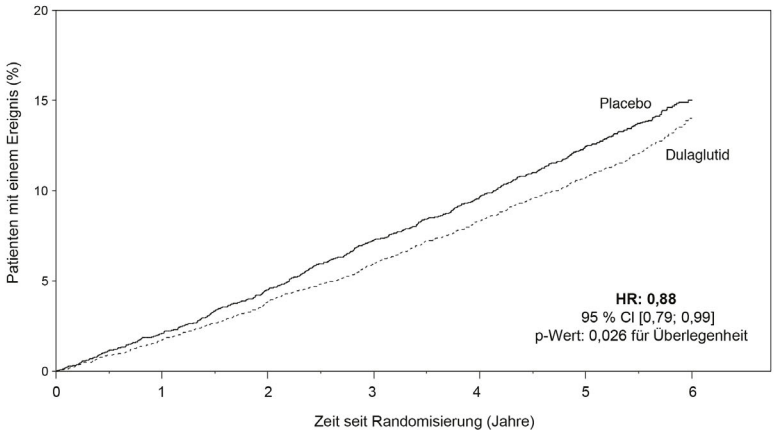
Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

In einer 52-wöchigen Studie wurden 1,5 mg und 0,75 mg Trulicity mit titriertem Insulin glargin zusätzlich zu prandialem Insulin lispro verglichen, um den Effekt auf die glykämische Kontrolle und Sicherheit von Patienten mit mäßiger bis schwerer chronischer Nierenfunktionsstörung (eGFR [anhand CKD-EPI] < 60 und ≥ 15 ml/min/1,73 m²) festzustellen. Zur Randomisierung wurde die vorangegangene Insulintherapie beendet. Zu Studienbeginn betrug die durchschnittliche eGFR 38 ml/min/1,73 m², 30 % der Patienten hatten einen eGFR < 30 ml/min/1,73 m².

Zum Zeitpunkt 26 Wochen waren sowohl Trulicity 1,5 mg, als auch Trulicity 0,75 mg, im Hinblick auf die Reduktion des HbA_{1c}-Wertes gegenüber Insulin glargin nicht unterlegen. Dieser Effekt blieb zur Woche 52 erhalten. Ein vergleichbar Anteil an Patienten erreichte HbA_{1c}-Zielwerte von < 8,0 % zur Woche 26 und 52 mit beiden Dulaglutid-Dosierungen, sowie mit Insulin glargin.

Die Rate an dokumentierten Hypoglykämien mit Trulicity 1,5 mg, Trulicity 0,75 mg und Insulin glargin war 4,44, 4,34 beziehungsweise 9,62 Episoden/Patient/Jahr. Kein Patient berichtete über Fälle von schwerer Hypoglykämie mit Trulicity 1,5 mg, sechs Patienten mit Trulicity 0,75 mg und siebzehn Patienten mit Insulin glargin. Das Sicherheitsprofil von Trulicity bei Patienten

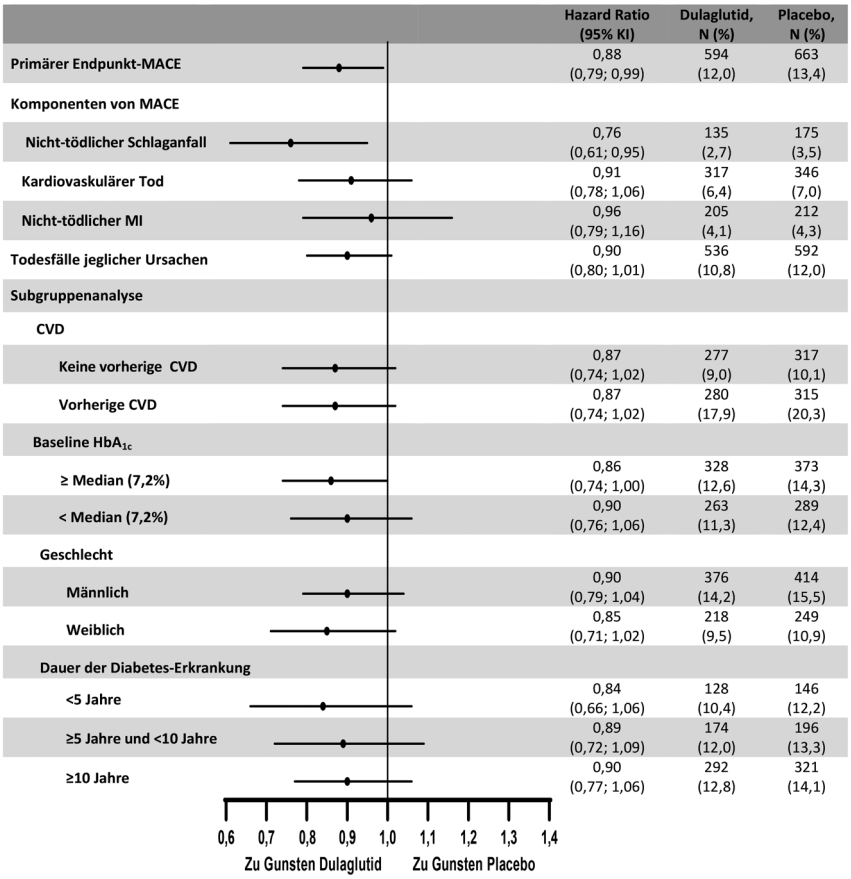
Abbildung 1. Kaplan-Meier Kurve über die Zeit bis zum ersten Auftreten einer der folgenden MACE-Komponenten: Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall, in der kardiovaskulären Dulaglutid Langzeit-Outcome-Studie.



Anzahl auf Risiko

Placebo	4952	4791	4625	4437	4275	3575	742
Dulaglutid	4949	4815	4670	4521	4369	3686	741

Abbildung 2. Forest-Plot der Analysen des kombinierten Endpunktes (MACE), seinen Einzelkomponenten, Todesfälle jeglicher Ursachen und Subgruppenanalysen: Konsistenter MACE-Effekt (primärer Endpunkt) über alle Subgruppen.



	Hazard Ratio (95% KI)	Dulaglutid, N (%)	Placebo, N (%)
Primärer Endpunkt-MACE	0,88 (0,79; 0,99)	594 (12,0)	663 (13,4)
Komponenten von MACE			
Nicht-tödlicher Schlaganfall	0,76 (0,61; 0,95)	135 (2,7)	175 (3,5)
Kardiovaskulärer Tod	0,91 (0,78; 1,06)	317 (6,4)	346 (7,0)
Nicht-tödlicher MI	0,96 (0,79; 1,16)	205 (4,1)	212 (4,3)
Todesfälle jeglicher Ursachen	0,90 (0,80; 1,01)	536 (10,8)	592 (12,0)
Subgruppenanalyse			
CVD			
Keine vorherige CVD	0,87 (0,74; 1,02)	277 (9,0)	317 (10,1)
Vorherige CVD	0,87 (0,74; 1,02)	280 (17,9)	315 (20,3)
Baseline HbA_{1c}			
≥ Median (7,2%)	0,86 (0,74; 1,00)	328 (12,6)	373 (14,3)
< Median (7,2%)	0,90 (0,76; 1,06)	263 (11,3)	289 (12,4)
Geschlecht			
Männlich	0,90 (0,79; 1,04)	376 (14,2)	414 (15,5)
Weiblich	0,85 (0,71; 1,02)	218 (9,5)	249 (10,9)
Dauer der Diabetes-Erkrankung			
<5 Jahre	0,84 (0,66; 1,06)	128 (10,4)	146 (12,2)
≥5 Jahre und <10 Jahre	0,89 (0,72; 1,09)	174 (12,0)	196 (13,3)
≥10 Jahre	0,90 (0,77; 1,06)	292 (12,8)	321 (14,1)

KI - Konfidenzintervall
CVD - klinisch manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung
HbA_{1c} - glykosyliertes Hämoglobin
MACE - schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis
MI - Myokardinfarkt

mit einer Nierenfunktionsstörung war vergleichbar zu dem, das in anderen Studien mit Trulicity beobachtet wurde.

Siehe Tabelle 11

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Trulicity 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 wurde die Maximalkonzentration von Dulaglutid im Plasma bei Patienten mit Typ 2 Diabetes nach 48 Stunden erzielt. Die Maximalkonzentration C_{max} und die Gesamtexposition (AUC) betrugen 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 0,111 l/h bzw. 0,107 l/h mit einer Eliminationshalbwertszeit von etwa 4,5 bzw. 4,7 Tagen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten:
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.

Eingeschränkte 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. Außerdem war in einer 52-wöchigen klinischen Studie mit Patienten mit Typ 2 Diabetes und mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR [anhand CKD-EPI] < 60 und ≥ 15 ml/min/1,73 m^2) das pharmakokinetische Profil von Trulicity 0,75 mg und 1,5 mg, jeweils einmal wöchentlich, vergleichbar zu dem in früheren klinischen Studien. In dieser klinischen Studie waren keine Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz eingeschlossen.

Eingeschränkte 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.

Tabelle 11: Ergebnisse einer 52-wöchigen aktiv kontrollierten Studie mit zwei Dulaglutid-Dosierungen im Vergleich zu Insulin glargin (bei Patienten mit mäßiger bis schwerer chronischer Nierenerkrankung)

	HbA_{1c} Ausgangswert (%)	**Durchschnittliche Veränderung des HbA_{1c} (%)**	**Anteil Patienten mit HbA_{1c}-Zielwert < 8,0 % (%)**	**Veränderung des Nüchternblutzuckers (mmol/l)**	**Veränderung des Körpergewichts (kg)**
26 Wochen					
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n = 192)	8,60	−1,19†	78,3	1,28##	−2,81##
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n = 190)	8,58	−1,12†	72,6	0,98##	−2,02##
Insulin glargin+ einmal täglich (n = 194)	8,56	−1,13	75,3	−1,06	1,11
52 Wochen					
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n = 192)	8,60	−1,10†	69,1	1,57##	−2,66##
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n = 190)	8,58	−1,10†	69,5	1,15##	−1,71##
Insulin glargin+ einmal täglich (n = 194)	8,56	−1,00	70,3	−0,35	1,57

† Einseitiger p-Wert < 0,025, für Nichtunterlegenheit von Dulaglutid gegenüber Insulin glargin
p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Insulin glargin
+ Insulin glargin Dosierungen wurden angepasst unter Nutzung eines Algorithmus mit einem Nüchternblutzucker-Zielwert von ≤ 8,3 mmol/l

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 bis 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. Dulaglutid verursachte keine Abnahme der Gedächtnisleistung bei jungen männlichen und weiblichen Ratten in einer 91-fachen humantherapeutischen 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 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 Fertigpen, 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 verfärbt ist.
Trulicity, das eingefroren war, darf nicht mehr verwendet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. November 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. August 2019

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2019

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

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Trulicity 0,75 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
4 Fertigpens mit 0,5 ml Lösung
Bündelpackung: 12 (3 Packungen zu je 4) Fertigpens mit 0,5 ml Lösung.

Trulicity 1,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
4 Fertigpens mit 0,5 ml Lösung
Bündelpackung: 12 (3 Packungen zu je 4) Fertigpens mit 0,5 ml Lösung. Klinikpackung

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Lilly Deutschland GmbH
Werner-Reimers-Straße 2-4
D-61352 Bad Homburg
Medizinische Abteilung:
Tel.: +49-(0) 6172 273 2222

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt