

▼ 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  
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 (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*

Sofort 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 prandialen Insulins anzupassen.

##### *Ältere Patienten*

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.

##### *Eingeschränkte 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 m<sup>2</sup>) oder einer terminalen Niereninsuffizienz. Die Anwendung von Trulicity wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

##### *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, Oberarm 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 Vorichtsmaßnahmen 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.  $AUC_{(0-12)}$ ,  $C_{\max}$  oder  $t_{\max}$  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 ( $AUC_t$ ) 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 Lisinopriels. 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.  $AUC_{\text{INR}}$  reduzierte sich um 2 %, dies ist wahrscheinlich nicht klinisch signifikant. Es gab keine Auswirkungen auf die maximale Internal Normalised Ratio Response ( $\text{INR}_{\max}$ ). Die international normalised ratio response Zeit ( $\text{tINR}_{\max}$ ) 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 Norgestromin 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 Norgestromin 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 ( $AUC_t$ ) 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  $AUC_{(0-t)}$  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). 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 vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn es in Kombination mit einem Sulfonharnstoff 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 gastrointestinally, 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 auf Seite 3 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.

#### 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 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 Sulfonharnstoff (plus Metformin) gegeben wurde, betrug die Inzidenz von dokumentierter symptomatischer Hypoglykämie 39,0 % bzw. 40,3 % und die Raten betrugen 1,67 bzw. 1,67 Ereignisse/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.

Tabelle 1: Die Häufigkeit von Dulaglutid-Nebenwirkungen

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

\* 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.

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 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  $\geq 15$  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 % (1,5 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, andere Antidiabetika, exkl. Insuline, ATC-Code: A10BX14

#### 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 ≤ 6,5 %.

Siehe Tabelle 2

Die Raten dokumentierter symptomatischer Hypoglykämien mit Trulicity 1,5 mg 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 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.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 5

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 HbA1c; im Vergleich zu Liraglutid erreichte ein ähnlicher Anteil von Patienten HbA1c Zielwerte von < 7,0 % und ≤ 6,5 %.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 5

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.

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 (mmol/l)	Veränderung des Körpergewichts (kg)
			< 7,0 % (%)	≤ 6,5 % (%)		
<b>26 Wochen</b>						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n = 269)	7,63	–0,78 <sup>††</sup>	61,5 <sup>#</sup>	46,0 <sup>##</sup>	–1,61	–2,29
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n = 270)	7,58	–0,71 <sup>††</sup>	62,6 <sup>#</sup>	40,0 <sup>#</sup>	–1,46	–1,36 <sup>#</sup>
Metformin 1500–2000 mg/day (n = 268)	7,60	–0,56	53,6	29,8	–1,34	–2,22
<b>52 Wochen</b>						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n = 269)	7,63	–0,70 <sup>††</sup>	60,0 <sup>#</sup>	42,3 <sup>##</sup>	–1,56 <sup>#</sup>	–1,93
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n = 270)	7,58	–0,55 <sup>†</sup>	53,2	34,7	–1,00	–1,09 <sup>#</sup>
Metformin 1500–2000 mg/Tag (n = 268)	7,60	–0,51	48,3	28,3	–1,15	–2,20

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

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

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

	<b>HbA1c Ausgangswert</b>	<b>Durchschnittliche Veränderung des HbA1c</b>	<b>Anteil Patienten mit HbA1c-Zielwert</b>		<b>Veränderung des Nüchternblutzuckers</b>	<b>Veränderung des Körpergewichts</b>
	(%)	(%)	< 7,0 % (%)	≤ 6,5 % (%)	(mmol/l)	(kg)
<b>26 Wochen</b>						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n = 304)	8,12	-1,22 <sup>††,##</sup>	60,9 <sup>*,##</sup>	46,7 <sup>*,##</sup>	-2,38 <sup>*,##</sup>	-3,18 <sup>*,##</sup>
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n = 302)	8,19	-1,01 <sup>††,##</sup>	55,2 <sup>*,##</sup>	31,0 <sup>*,##</sup>	-1,97 <sup>*,##</sup>	-2,63 <sup>*,##</sup>
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
<b>52 Wochen</b>						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n = 304)	8,12	-1,10 <sup>††</sup>	57,6 <sup>##</sup>	41,7 <sup>##</sup>	-2,38 <sup>##</sup>	-3,03 <sup>##</sup>
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n = 302)	8,19	-0,87 <sup>††</sup>	48,8 <sup>##</sup>	29,0 <sup>##</sup>	-1,63 <sup>##</sup>	-2,60 <sup>##</sup>
Sitagliptin 100 mg einmal täglich (n = 315)	8,09	-0,39	33,0	19,2	-0,90	-1,53
<b>104 Wochen</b>						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n = 304)	8,12	-0,99 <sup>††</sup>	54,3 <sup>##</sup>	39,1 <sup>##</sup>	-1,99 <sup>##</sup>	-2,88 <sup>##</sup>
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n = 302)	8,19	-0,71 <sup>††</sup>	44,8 <sup>##</sup>	24,2 <sup>##</sup>	-1,39 <sup>##</sup>	-2,39
Sitagliptin 100 mg einmal täglich (n = 315)	8,09	-0,32	31,1	14,1	-0,47	-1,75

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

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

<sup>\*</sup> p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo

<sup>##</sup> 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.

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

<sup>‡</sup> einseitiger p-Wert p < 0,001, für Nichtunterlegenheit Dulaglutid gegenüber Liraglutid, nur bezogen auf HbA1.

<sup>#</sup> p < 0,05 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Liraglutide.

<sup>+</sup> 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.

#### 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 ≤ 6,5 % zu den Zeitpunkten 52 und 78 Wochen.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 6

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 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 gegen-

über 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.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 6

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.

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

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

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

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

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

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

	HbA1c Ausgangswert (%)	Durch- schnittliche Veränderung des HbA1c (%)	Anteil Patienten mit HbA1c-Zielwert		Veränderung des Nüchtern- blutzuckers (mmol/l)	Veränderung des Körper- gewichts (kg)
			< 7,0 % (%)	≤ 6,5 % (%)		
<b>26 Wochen</b>						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n = 279)	8,10	-1,51 <sup>††,††</sup>	78,2 <sup>**,##</sup>	62,7 <sup>**,##</sup>	-2,36 <sup>**,##</sup>	-1,30 <sup>**</sup>
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n = 280)	8,05	-1,30 <sup>††/††</sup>	65,8 <sup>**,##</sup>	53,2 <sup>**,##</sup>	-1,90 <sup>**,##</sup>	0,20 <sup>*/##</sup>
Placebo (n = 141)	8,06	-0,46	42,9	24,4	-0,26	1,24
Exenatide <sup>+</sup> 10 µg zweimal täglich (n = 276)	8,07	-0,99	52,3	38,0	-1,35	-1,07
<b>52 weeks</b>						
Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (n = 279)	8,10	-1,36 <sup>††</sup>	70,8 <sup>##</sup>	57,2 <sup>##</sup>	-2,04 <sup>##</sup>	-1,10
Dulaglutid 0,75 mg einmal wöchentlich (n = 280)	8,05	-1,07 <sup>††</sup>	59,1 <sup>#</sup>	48,3 <sup>##</sup>	-1,58 <sup>#</sup>	0,44 <sup>#</sup>
Exenatide <sup>+</sup> 10 µg zweimal täglich (n = 276)	8,07	-0,80	49,2	34,6	-1,03	-0,80

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

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

<sup>\*</sup> p < 0,05, <sup>\*\*</sup> p < 0,001 Dulaglutid-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo

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

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

#### 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.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 7

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/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 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

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

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

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

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

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 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 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) 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 (36,2 %)/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. 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.

#### **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  $\geq 7$  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 verminderten 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 11–44fach 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 16fach 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 farbig 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

## **10. STAND DER INFORMATION**

Januar 2016

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

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