

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trulicity 0,75 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Trulicity 1,5 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Trulicity 3 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Trulicity 4,5 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Trulicity 0,75 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 0,75 mg dulaglutid* în 0,5 ml soluție.

Trulicity 1,5 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 1,5 mg dulaglutid* în 0,5 ml soluție.

Trulicity 3 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 3 mg dulaglutid* în 0,5 ml soluție

Trulicity 4,5 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 4,5 mg dulaglutid* în 0,5 ml soluție

* produs în celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Diabet zaharat tip 2

Trulicity este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat tip 2 insuficient controlat, ca adjuvant la regimul alimentar și exerciții fizice

- ca monoterapie când utilizarea tratamentului cu metformin este considerată inadecvată, din cauza absenței tolerabilității sau a prezenței contraindicațiilor
- ca terapie adăugată la alte medicamente hipoglicemiante.

Pentru rezultatele studiilor referitoare la combinații, efecte asupra controlului glicemic și evenimentelor cardiovasculare, precum și grupele de pacienți studiate, vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Monoterapie

Doza recomandată este de 0,75 mg o dată pe săptămână.

Terapie adăugată

Doza recomandată este de 1,5 mg, administrată o dată pe săptămână.

În cazul în care sunt pacienți vulnerabili, doza de 0,75 mg administrată o dată pe săptămână poate fi avută în vedere ca doză inițială.

Pentru controlul suplimentar al glicemiei,

- doza de 1,5 mg poate fi crescută după minimum 4 săptămâni la 3 mg o dată pe săptămână
- doza de 3 mg poate fi crescută după minimum 4 săptămâni la 4,5 mg o dată pe săptămână

Doza maximă este de 4,5 mg o dată pe săptămână.

Când Trulicity este adăugat la terapia cu metformin și/sau pioglitazonă, poate fi continuată administrarea dozei utilizate de metformin și/sau pioglitazonă. Când Trulicity este adăugat la terapia cu metformin și/sau inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2i), poate fi continuată administrarea dozei utilizate de metformin și/sau SGLT2i. Când este adăugat la terapia cu o sulfoniluree sau insulină, poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau insulină, în vederea reducerii riscului de hipoglicemie (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Utilizarea Trulicity nu necesită auto-monitorizarea glicemiei. Auto-monitorizarea glicemiei este necesară pentru ajustarea dozei de sulfoniluree sau de insulină, mai ales atunci când se începe tratamentul cu Trulicity și se reduce doza de insulină. Se recomandă o strategie etapizată de reducere a dozei de insulină.

Doze omise

Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil dacă au mai rămas cel puțin 3 zile (72 de ore) până la următoarea doză planificată. Dacă sunt mai puțin de 3 zile (72 de ore) până la următoarea doză planificată, trebuie să se renunțe la doza omisă, iar următoarea doză trebuie administrată în ziua programată. În fiecare caz, pacienții pot ulterior relua schema de administrare uzuală o dată pe săptămână.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară estimată <90 și ≥ 15 ml/minut/1,73 m²).

Experiența terapeutică provenită de la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (< 15 ml/minut/1,73 m²) este extrem de limitată, prin urmare nu se recomandă utilizarea Trulicity la această categorie de pacienți (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea dulaglutid la copii cu vârsta sub 18 de ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Trulicity se administrează prin injecție subcutanată la nivelul abdomenului, coapsei sau brațului. Este interzisă administrarea intravenoasă sau intramusculară.

Doza poate fi administrată în orice moment al zilei, cu sau fără alimente.

Dacă este necesar, ziua administrării săptămânale poate fi schimbată, cu condiția să fi trecut minimum 3 zile (72 de ore) de la ultima doză administrată.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Diabet zaharat tip 1 sau cetoacidoză

Dulaglutid nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice. Dulaglutidul nu este un înlocuitor al insulinei.

După întreruperea sau reducerea bruscă a dozei de insulină s-au raportat cazuri de cetoacidoză diabetică la pacienții insulino-dependenți (vezi pct. 4.2).

Afecțiuni gastrointestinale severe

Dulaglutid nu a fost studiat la pacienții cu afecțiuni gastrointestinale severe, inclusiv gastropareză severă, de aceea nu este recomandat la acești pacienți.

Deshidratare

Deshidratarea, care duce uneori la insuficiență renală acută sau agravarea disfuncției renale, a fost raportată la pacienții tratați cu dulaglutid, în special la inițierea tratamentului. Multe din evenimentele adverse renale raportate care au apărut la pacienți s-au manifestat sub formă de greață, vărsături, diaree sau deshidratare. Pacienții tratați cu dulaglutid trebuie avertizați de potențialul risc de deshidratare, în mod particular în relație cu reacțiile adverse gastrointestinale și să își ia precauții pentru a evita depleția volemică.

Pancreatită acută

Utilizarea agonistilor receptorilor pentru GLP-1 s-a asociat cu riscul de apariție a pancreatitei acute. În studiile clinice, s-au raportat cazuri de pancreatită acută asociate tratamentului cu dulaglutid (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie informați care sunt simptomele caracteristice ale pancreatitei acute. Dacă se suspectează prezența pancreatitei, se va întrerupe tratamentul cu dulaglutid. În cazul în care se confirmă pancreatita, nu se va relua administrarea dulaglutid. În cazul în care alte semne și simptome sugestive pentru pancreatita acută lipsesc, numai depistarea valorilor mari ale enzimelor pancreatice nu este un factor predictiv pentru prezența acesteia (vezi pct. 4.8).

Hipoglicemie

Este posibil ca pacienții tratați cu dulaglutid în combinație cu sulfoniluree sau insulină să aibă risc crescut de apariție a hipoglicemiei. Acest risc poate fi diminuat prin reducerea dozei de sulfoniluree sau de insulină (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Dulaglutid întârzie evacuarea gastrică și are potențialul de a influența rata de absorbție a medicamentelor administrate concomitent pe cale orală. În studiile de farmacologie clinică descrise mai jos, dulaglutid în doză de până la 1,5 mg nu a avut efect asupra absorbției medicamentelor testate, administrate oral, nu a fost relevant clinic. În mod similar, absența interacțiunilor cu semnificație clinică a fost prezisă și pentru concentrația de 4,5 mg, pe baza simulărilor care au utilizat modele farmacocinetice fiziologice (PBPK).

La pacienții tratați cu dulaglutid în asociere cu medicamente administrate oral care necesită o absorbție gastrointestinală rapidă sau cu forme farmaceutice cu eliberare prelungită, există posibilitatea ca expunerea la medicament să fie modificată, în special la momentul inițierii tratamentului cu dulaglutid.

Sitagliptin

Nu au existat modificări ale expunerii la sitagliptin în cazul administrării concomitente cu o doză unică de dulaglutid 1,5 mg. După administrarea concomitentă cu 2 doze consecutive de dulaglutid 1,5 mg, $ASC_{(0-\tau)}$ și valoarea C_{max} ale sitagliptin au scăzut cu aproximativ 7,4% și respectiv 23,1%. Durata t_{max} al sitagliptin a crescut cu aproximativ 0,5 ore după administrarea concomitentă cu dulaglutid, comparativ cu administrarea de sitagliptin în monoterapie.

Sitagliptin poate determina inhibarea în proporție de până la 80% a DPP-4 pe durata unui interval de 24 de ore. Administrarea concomitentă a dulaglutid 1,5 mg cu sitagliptin a dus la creșterea expunerii la dulaglutid și a C_{max} a acestuia cu aproximativ 38% și respectiv 27%, iar t_{max} median a crescut cu aproximativ 24 de ore. Prin urmare, dulaglutid deține un nivel înalt de protecție împotriva inactivării de către DPP-4 (vezi pct. 5.1, Mecanism de acțiune). Expunerea crescută poate potența efectele dulaglutid asupra valorilor glicemiei.

Paracetamol

După administrarea unor doze inițiale de dulaglutid 1 și 3 mg, s-a observat reducerea cu 36% și respectiv 50% a C_{max} corespunzătoare ale paracetamolului, iar t_{max} median a fost atins mai târziu (la 3 și respectiv 4 ore). După administrarea concomitentă cu până la o doză de dulaglutid de 3 mg la starea de echilibru, nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește $ASC_{(0-12)}$, C_{max} sau t_{max} corespunzătoare paracetamolului. Nu este necesară ajustarea dozei de paracetamol în cazul administrării concomitente cu dulaglutid.

Atorvastatină

Administrarea concomitentă a dulaglutid 1,5 mg cu atorvastatină a redus valoarea C_{max} și $ASC_{(0-\infty)}$ până la 70% și respectiv 21% pentru atorvastatină și metabolitul său major *o*-hidroxiatorvastatină. Durata medie a $t_{1/2}$ corespunzător atorvastatinei și *o*-hidroxiatorvastatinei a fost crescută cu 17% și respectiv, 41%, după administrarea dulaglutid. Aceste observații nu sunt semnificative din punct de

vedere clinic. Nu este necesară ajustarea dozei de atorvastatină în cazul administrării concomitente cu dulaglutid.

Digoxină

După administrarea concomitentă a digoxinei cu 2 doze consecutive de dulaglutid 1,5 mg, la starea de echilibru, nu s-au modificat nici expunerea globală ($ASC\tau$) și nici t_{max} corespunzătoare digoxinei, iar C_{max} a scăzut cu până la 22%. Nu se așteaptă ca această modificare să aibă consecințe clinice. Nu este necesară ajustarea dozei de digoxină în cazul administrării concomitente cu dulaglutid.

Medicamente anti-hipertensive

Administrarea concomitentă a mai multor doze de dulaglutid 1,5 mg cu lisinopril, la starea de echilibru, nu a determinat modificări semnificative din punct de vedere clinic ale ASC sau C_{max} corespunzătoare lisinopril. În zilele 3 și 24 ale studiului au fost observate întârzieri semnificative statistic ale atingerii t_{max} al lisinopril, de aproximativ 1 oră. În cazul administrării concomitente a unei doze unice de dulaglutid 1,5 mg cu metoprolol, ASC și C_{max} corespunzătoare metoprololului au crescut cu 19% și respectiv 32%. Deși t_{max} al metoprolol a fost atins cu 1 oră mai târziu, această modificare nu a fost semnificativă statistic. Aceste modificări nu au fost semnificative din punct de vedere clinic; de aceea, nu este necesară ajustarea dozei de lisinopril sau de metoprolol în cazul administrării concomitente cu dulaglutid.

Warfarină

După administrarea concomitentă cu dulaglutid (1,5 mg), expunerea la S- și R-warfarină și valoarea C_{max} corespunzătoare R-warfarinei nu au fost modificate, iar valoarea C_{max} a S-warfarinei a scăzut cu 22%. A existat o creștere cu 2% a ASC_{INR} , aspect care este puțin probabil să aibă semnificație din punct de vedere clinic, neexistând niciun efect asupra răspunsului maxim al raportului internațional normalizat (*international normalised ratio*) (INR_{max}). Intervalul de timp necesar pentru răspunsul INR ($tINR_{max}$) a fost prelungit cu 6 ore, observație concordantă cu întârzieri de aproximativ 4 și 6 ore ale atingerii t_{max} corespunzătoare S- și respectiv R-warfarinei. Aceste modificări nu sunt semnificative din punct de vedere clinic. Nu este necesară ajustarea dozei de warfarină în cazul administrării concomitente cu dulaglutid.

Contraceptive orale

Administrarea concomitentă a dulaglutid (1,5 mg) cu un contraceptiv oral (norgestimat 0,18 mg/etinilestradiol 0,025 mg) nu a influențat expunerea globală la norelgestromin și etinilestradiol. S-au observat reduceri semnificative statistic de 26% și de 13% ale C_{max} și întârzierea cu 2 și 0,30 ore a atingerii t_{max} pentru norelgestromin și, respectiv, etinilestradiol. Aceste observații nu sunt semnificative din punct de vedere clinic. Nu este necesară ajustarea dozei contraceptivelor orale în cazul administrării concomitente cu dulaglutid.

Metformin

După administrarea concomitentă a mai multe doze de dulaglutid 1,5 mg cu metformin, la starea de echilibru, (forme farmaceutice cu eliberare imediată [IR]), $ASC\tau$ corespunzătoare metformin a crescut până la 15% și C_{max} s-a redus până la 12%, fără a exista modificări ale t_{max} . Aceste modificări sunt concordante cu efectul de prelungire a duratei evacuării gastrice al dulaglutid și în limitele variabilității farmacocinetice ale metformin și nu sunt semnificative din punct de vedere clinic. Nu este necesară ajustarea dozei de metformin IR în cazul administrării concomitente cu dulaglutid.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea dulaglutid la gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Prin urmare, dulaglutid nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă dulaglutid se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Dulaglutid nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu se cunoaște efectul dulaglutid asupra fertilității la om. La șobolan, nu au existat efecte directe asupra împerecherii sau fertilității după tratamentul cu dulaglutid (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Trulicity nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul în care este utilizat în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină, pacienții trebuie sfătuiți să ia măsuri de precauție în vederea evitării hipoglicemiei atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje (vezi pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile de fază 2 și de fază 3 finalizate, pentru susținerea înregistrării inițiale a tratamentului în doză de 0,75 mg și 1,5 mg, 4006 pacienți au fost expuși la dulaglutid administrat în monoterapie sau ca terapie adăugată la tratamentul cu alte medicamente hipoglicemizante. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în studiile clinice au fost gastrointestinale, inclusiv greață, vărsături și diaree. În general, aceste reacții au fost de la ușoare la moderate ca severitate și tranzitorii. Rezultatele din studiul cu obiectiv cardiovascular pe termen lung ce a inclus 4949 de pacienți randomizați pe brațul cu dulaglutid, care au fost urmăriți timp de 5,4 ani, au fost conforme cu aceste observații.

Prezentare sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost identificate pe baza evaluării duratei totale a studiilor clinice de fază 2 și de fază 3, a studiului ce a urmărit efectele cardiovasculare pe termen lung și a studiilor ulterioare introducerii pe piață. Reacțiile adverse sunt enumerate în Tabelul 1 prin intermediul termenilor preferați MedDRA în funcție de clasa de aparate, sisteme și organe și în ordinea descrescătoare a incidenței (foarte frecvente: $\geq 1/10$; frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$; mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$; rare: $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$; foarte rare: $< 1/10000$ și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței. Frecvența reacțiilor adverse a fost calculată pe baza incidenței lor în cadrul studiilor clinice de înregistrare, de fază 2 și de fază 3.

Tabelul 1: Frecvența reacțiilor adverse observate cu dulaglutid

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	Reacții anafilactice [#]	
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie* (în cazul utilizării în asociere cu insulină, glimepiridă, metformin† sau cu metformin plus glimepiridă)	Hipoglicemie* (în cazul utilizării în monoterapie sau în asociere cu metformin plus pioglitazonă)			
Tulburări gastro-intestinale	Greață, diaree, vărsături†, dureri abdominale†	Scădere a apetitului alimentar, dispepsie, constipație, flatulență, distensie abdominală, boală de reflux gastroesofagian, eructații		Pancreatită acută, golire gastrică întârziată	Obstrucție intestinală de altă cauză decât cea mecanică
Tulburări hepato-biliare			Colelitiază, colecistită		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				Angioedem [#]	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate	Reacții la nivelul locului de administrare a injecției		
Investigații diagnostice		Tahicardie sinusală, bloc atrioventricular (BAV) de grad I			

[#] În urma raportărilor primite după introducerea pe piață.

* Hipoglicemie simptomatică, confirmată, cu glicemie $\leq 3,9$ mmol/l

† Numai doza de dulaglutid 1,5 mg. Pentru doza de dulaglutid 0,75 mg, reacțiile adverse au avut frecvența următoarei categorii inferioare de incidență.

Descrierea reacțiilor adverse selecționate

Hipoglicemie

Când dulaglutid în doze de 0,75 mg și 1,5 mg a fost utilizat în monoterapie sau în asociere numai cu metformin sau cu metformin și pioglitazonă, incidența hipoglicemiei simptomatice confirmate a fost între 5,9% și 10,9%, iar ratele au fost între 0,14 și 0,62 evenimente/pacient-an, fără a se raporta episoade de hipoglicemie severă.

În cazul administrării dulaglutid în doze de 0,75 mg și respectiv 1,5 mg în asociere cu o sulfoniluree și metformin, incidența hipoglicemiei simptomatice confirmate a fost de 39,0% și 40,3%, iar ratele au fost de 1,67 și 1,67 evenimente/pacient-an. Incidența evenimentelor de tip hipoglicemie severă a fost de 0% și de 0,7%, iar ratele au fost de 0,00 și 0,01 evenimente/pacient-an pentru fiecare doză. Incidența cazurilor documentate de hipoglicemie simptomatică în tratamentul cu dulaglutid 1,5 mg administrat împreună cu sulfoniluree a fost de 11,3%, iar ratele au fost de 0,90 evenimente/pacient-an, și nu au existat episoade severe de hipoglicemie.

Incidența cazurilor documentate de hipoglicemie simptomatică în tratamentul cu dulaglutid 1,5mg administrat împreună cu insulina glargin a fost de 35,3%, iar ratele au fost de 3,38 evenimente/pacient-an. Evenimentele reprezentând hipoglicemii severe au avut o incidență de 0,7% și o rată de 0,01 evenimente/pacient/an.

În cazul administrării dulaglutid în doză de 0,75 mg și respectiv 1,5 mg în asociere cu insulină prandială, incidența a fost de 85,3% și de 80,0%, iar ratele au fost de 35,66 și 31,06 evenimente/pacient-an. Incidența evenimentelor de tip hipoglicemie severă a fost de 2,4% și de 3,4%, iar ratele au fost de 0,05 și 0,06 evenimente/pacient-an.

În cadrul unui studiu de fază 3 cu durata de 52 de săptămâni, în care s-a administrat dulaglutid în doză de 1,5 mg, 3 mg și 4,5 mg în asociere cu metformin, incidențele episoadelor de hipoglicemie simptomatică documentată au fost de 3,1 %, 2,4 % și, respectiv, 3,1 %, iar ratele au fost de 0,07, 0,05 și 0,07 evenimente/pacient/an; a fost raportat câte un episod de hipoglicemie severă cu doza de 1,5 mg și, respectiv, 4,5 mg.

Reacțiile adverse gastrointestinale

Raportarea cumulativă a evenimentelor gastrointestinale care au survenit într-un interval de până la 104 săptămâni de tratament cu dulaglutid în doze de 0,75 mg și respectiv 1,5 mg a inclus greață (12,9% și 21,2%), diaree (10,7% și 13,7%) și vărsături (6,9% și 11,5%). Acestea au fost de obicei de severitate de la ușoară la moderată, raportându-se o incidență maximă în primele 2 săptămâni de tratament și o scădere rapidă în următoarele 4 săptămâni, ulterior rata fiind relativ constantă.

Într-un studiu de fază 3 cu dulaglutid în doze de 1,5 mg, 3 mg și 4,5 mg, evenimentele gastrointestinale raportate cumulativ de-a lungul celor 52 de săptămâni au inclus greața (14,2 %, 16,1 % și, respectiv, 17,3 %), diareea (7,7 %, 12,0 % și 11,6 %) și vărsăturile (6,4 %, 9,1 % și 10,1 %). În studiile clinice de evaluare a farmacologiei efectuate la pacienți cu diabet zaharat tip 2, cu o durată de până la 6 săptămâni, majoritatea evenimentelor gastrointestinale au fost raportate în primele 2-3 zile după doza inițială, reducându-se ulterior pe durata tratamentului.

Pancreatită acută

Incidența pancreatitei acute în studiile de înregistrare de fază 2 și 3 a fost de 0,07% pentru dulaglutid, comparativ cu 0,14% pentru placebo și cu 0,19% pentru brațele cu comparator, cu sau fără terapie antidiabetică de fond suplimentară.

Enzimele pancreatice

Dulaglutid este asociat cu creșteri medii între 11% și 21% ale valorilor enzimelor pancreatice (lipaza și/sau amilaza pancreatică), comparativ cu valoarea inițială (vezi pct. 4.4). În absența altor semne și simptome sugestive pentru pancreatită acută, numai creșterea valorilor enzimelor pancreatice nu este un factor predictiv pentru pancreatita acută.

Creșterea frecvenței cardiace

Au fost observate cu dulaglutid administrat în doze de 0,75 mg și respectiv 1,5 mg creșteri medii minore ale frecvenței cardiace de 2 - 4 bătăi pe minut (bpm) și o incidență de 1,3% și de 1,4% a tahicardiei sinusale, cu o creștere concomitentă față de inițial ≥ 15 bpm.

Într-un studiu de fază 3 cu dulaglutid în doze de 1,5 mg, 3 mg și 4,5 mg, incidența tahicardiei sinusale, cu o creștere concomitentă față de inițial de ≥ 15 bpm a fost de 2,6 %, 1,9 % și, respectiv, 2,6 %. Au fost observate creșteri medii ale frecvenței cardiace de 1 – 4 bătăi pe minut (bpm).

Bloc AV de grad I/prelungirea intervalului PR

Au fost observate cu dulaglutid administrat în doze de 0,75 mg și respectiv 1,5 mg creșteri medii minore față de inițial ale intervalului PR de 2 - 3 msec și o incidență de 1,5% și de 2,4% a blocului AV de grad I.

Într-un studiu de fază 3 cu dulaglutid în doze de 1,5 mg, 3 mg și 4,5 mg, incidența blocului AV de grad 1 a fost de 1,2 %, 3,8 % și, respectiv, 1,7 %. S-au constatat creșteri medii față de inițial ale intervalului PR de 3 – 5 msec.

Imunogenitate

În studiile de înregistrare, tratamentul cu dulaglutid a fost asociat cu o incidență de 1,6% a anticorpilor anti-dulaglutid, indicând faptul că modificările structurale la nivelul GLP-1 și părților IgG4 modificate ale moleculei de dulaglutid, împreună cu nivelul înalt de similaritate cu GLP-1 nativ și IgG4 nativ, minimizează riscul de apariție a răspunsului imun împotriva dulaglutid. În general, în cazurile în care au fost depistați, anticorpii anti-dulaglutid au avut titru scăzut și, deși numărul de pacienți care au prezentat anticorpi anti-dulaglutid a fost mic, examinarea datelor provenite din studiile de fază 3 nu a evidențiat niciun impact clar al anticorpilor anti-dulaglutid asupra modificărilor HbA1c. Nici unul dintre pacienții cu hipersensibilitate sistemică nu au dezvoltat anticorpi anti-dulaglutid.

Hipersensibilitate

În studiile de înregistrare de fază 2 și 3, evenimentele de tip hipersensibilitate sistemică (de exemplu, urticarie, edem) au fost raportate la 0,5% din pacienții tratați cu dulaglutid. Au fost raportate cazuri rare de reacții anafilactice ulterior introducerii dulaglutidului pe piață.

Reacții la locul administrării injectabile

Evenimentele adverse la locul administrării injectabile au fost raportate la 1,9% dintre pacienții tratați cu dulaglutid. Evenimentele adverse la locul administrării injectabile, posibil mediate imun (de exemplu, erupție cutanată tranzitorie, eritem) au fost raportate la 0,7% dintre pacienți și au fost în general de severitate ușoară.

Întreruperea tratamentului din cauza unui eveniment advers

În studiile cu durata de 26 de săptămâni, incidența cazurilor de întrerupere a tratamentului din cauza evenimentelor adverse a fost de 2,6% (0,75 mg) și de 6,1% (1,5 mg) pentru dulaglutid, comparativ cu 3,7% pentru placebo. Pe toată durata studiului (până la 104 săptămâni), incidența cazurilor de întrerupere a tratamentului din cauza evenimentelor adverse a fost de 5,1% (0,75 mg) și de 8,4% (1,5 mg) pentru dulaglutid. Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întreruperea tratamentului cu dulaglutid administrat în doze de 0,75 mg și respectiv 1,5 mg au fost greață (1,0%, 1,9%), diaree (0,5%, 0,6%) și vărsături (0,4%, 0,6%) și au fost raportate în general în primele 4-6 săptămâni.

Într-un studiu de fază 3 cu dulaglutid în doze de 1,5 mg, 3 mg și 4,5 mg, incidența întreruperilor din cauza evenimentelor adverse pe parcursul celor 52 de săptămâni a fost de 6,0 % (1,5 mg), 7,0 % (3 mg) și 8,5 % (4,5 mg). Cele mai frecvente reacții adverse care au determinat întreruperea tratamentului cu dulaglutid în doza de 1,5 mg, 3 mg și, respectiv, 4,5 mg au fost greața (1,3 %, 1,3 % și 1,5 %), diareea (0,2 %, 1,0 % și 1,0 %) și vărsăturile (0,0 %, 0,8 % și 1,3 %).

Dozele de dulaglutid de 3 mg și 4,5 mg

Profilul de siguranță la pacienții cărora li s-a administrat dulaglutid în dozele de 3 mg și 4,5 mg o dată pe săptămână este în concordanță cu cel descris anterior pentru dozele de 0,75 mg și 1,5 mg o dată pe săptămână.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului.

Profioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice, efectele supradozajului cu dulaglutid au inclus tulburări gastrointestinale și hipoglicemie. În cazul în care survine un supradozaj, se va iniția tratamentul suportiv adecvat, în funcție de semnele clinice și de simptomele individuale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente administrate în diabetul zaharat, medicamente ce reduc glicemia, excluzând insulinele, codul ATC: A10BJ05

Mecanism de acțiune

Dulaglutid este un agonist al receptorilor pentru peptidul 1 glucagon-like (GLP-1). Molecula este alcătuită din 2 lanțuri identice cu legătură disulfidică, fiecare conținând o secvență modificată analogă GLP-1 uman care are o legătură covalentă printr-un element de legătură de tip peptidă mică cu un fragment (Fc) de lanț greu de imunoglobulină G4 (IgG4) umană modificată. Porțiunea analogă GLP-1 a dulaglutid are caracter omolog în proporție de aproximativ 90% cu GLP-1 nativ uman (7-37). GLP-1 nativ are un timp de înjumătățire plasmatică de 1,5-2 minute din cauza degradării de către DPP-4 și a eliminării renale. Spre deosebire de GLP-1 nativ, dulaglutid este rezistent la degradarea de către DPP-4 și are o dimensiune mare care încetinește absorbția și reduce eliminarea pe cale renală. Aceste caracteristici de proiectare duc la o formă farmaceutică solubilă și un timp crescut de înjumătățire plasmatică de 4,7 zile, care îl fac adecvat pentru administrarea subcutanată o dată pe săptămână. În plus, molecula de dulaglutid a fost concepută astfel încât să se prevină răspunsul imun dependent de receptorul Fcγ și să se reducă potențialul imunogen.

Dulaglutid prezintă o serie de acțiuni antihyperglicemice ale GLP-1. În prezența unor concentrații crescute ale glucozei, dulaglutid determină creșterea valorilor intracelulare ale AMP ciclic (AMPc) în celulele beta-pancreatice, ducând la eliberarea de insulină. Dulaglutid suprimă secreția de glucagon, fiind știut faptul că la pacienții cu diabet zaharat tip 2 acesta prezintă valori inadecvat crescute. Concentrațiile mai mici de glucagon duc la scăderea producției hepatice de glucoză. De asemenea, dulaglutid încetinește evacuarea gastrică.

Efecte farmacodinamice

Dulaglutid îmbunătățește controlul glicemic prin efecte susținute de scădere a concentrațiilor de glucoză à jeun, preprandiale și postprandiale la pacienții cu diabet zaharat tip 2, începând după prima doză de dulaglutid administrată și persistă pe durata intervalului de administrare o dată pe săptămână.

La pacienți cu diabet zaharat tip 2, un studiu de evaluare a proprietăților farmacodinamice efectuat cu dulaglutid a demonstrat restabilirea primei faze a secreției insulinice la un nivel care le depășește pe

cele observate la voluntari sănătoși cărora li s-a administrat placebo și a îmbunătățit a doua fază a secreției insulinice ca răspuns la un bolus intravenos de glucoză. În același studiu, comparativ cu placebo, o doză unică de 1,5 mg dulaglutid a crescut secreția insulinică maximă la nivelul celulelor β și a stimulat funcția β -celulară la pacienții cu diabet zaharat tip 2.

În concordanță cu profilul farmacocinetic, dulaglutid are un profil farmacodinamic adecvat pentru administrarea o dată pe săptămână (vezi pct. 5.2).

Eficacitate și siguranță clinică

Controlul glicemic

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu dulaglutid au fost evaluate în zece studii de fază 3 randomizate, controlate, care au înrolat 8035 pacienți cu diabet zaharat tip 2. Dintre aceștia, 1644 au avut vârsta ≥ 65 de ani, iar 174 dintre ei ≥ 75 de ani. Aceste studii au înrolat 5650 pacienți tratați cu dulaglutid, dintre care 1558 au utilizat Trulicity 0,75 mg o dată pe săptămână, 2862 au administrat Trulicity 1,5 mg o dată pe săptămână, 616 au administrat doza de Trulicity de 3 mg săptămânal și 614, doza de Trulicity de 4,5 mg săptămânal. În toate studiile, dulaglutid a determinat îmbunătățirea semnificativă din punct de vedere clinic a controlului glicemic determinat prin intermediul hemoglobinei glicozilate A1c (HbA1c).

Monoterapie

Dulaglutid a fost studiat într-un studiu cu durata de 52 de săptămâni, cu control activ, care a evaluat monoterapia comparativ cu metformin. Trulicity administrat în doze de 1,5 mg și 0,75 mg a fost superior față de metformin (1500-2000 mg/zi) în ceea ce privește reducerea HbA1c și, la 26 de săptămâni, o proporție semnificativ mai mare de pacienți au atins valoarea-țintă a HbA1c $< 7,0\%$ și $\leq 6,5\%$ cu Trulicity 1,5 mg și Trulicity 0,75 mg, comparativ cu metformin.

Tabelul 2. Rezultatele unui studiu cu durata de 52 de săptămâni cu control activ care a evaluat monoterapia cu două doze de dulaglutid comparativ cu metformin

	Valoarea inițială a HbA1c (%)	Modificare a medie a HbA1c (%)	Pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c		Modificarea glicemiei à jeun (GAJ) (mmol/l)	Modificare a greutateii corporale (kg)
			<7,0% (%)	≤6,5% (%)		
26 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=269)	7,63	-0,78 ^{††}	61,5 [#]	46,0 ^{##}	-1,61	-2,29
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=270)	7,58	-0,71 ^{††}	62,6 [#]	40,0 [#]	-1,46	-1,36 [#]
Metformin 1500-2000 mg/zi (n=268)	7,60	-0,56	53,6	29,8	-1,34	-2,22
52 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=269)	7,63	-0,70 ^{††}	60,0 [#]	42,3 ^{##}	-1,56 [#]	-1,93
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=270)	7,58	-0,55 [†]	53,2	34,7	-1,0	-1,09 [#]
Metformin 1500-2000 mg/zi (n=268)	7,60	-0,51	48,3	28,3	-1,15	-2,20

† Valoarea p unidirecțională ajustată pentru valori multiple < 0,025, pentru noninferioritate;

†† Valoarea p unidirecțională ajustată pentru valori multiple < 0,025, pentru superioritatea dulaglutid față de metformin, evaluată numai pentru HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu metformin

GAJ = glicemie à jeun

Ratele hipoglicemiei simptomatice confirmate pentru tratamentul cu dulaglutid 1,5 mg și 0,75 mg și cu metformin au fost de 0,62, 0,15 și respectiv de 0,09 episoade/pacient-an. Nu s-au observat cazuri de hipoglicemie severă.

Terapie în asociere cu metformin

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu dulaglutid au fost investigate într-un studiu efectuat cu placebo și cu control activ (sitagliptin 100 mg zilnic) și cu durata de 104 săptămâni, toate administrate în asociere cu metformin. Tratamentul cu Trulicity 1,5 mg și 0,75 mg a dus la reducerea superioară a valorilor HbA1c, comparativ cu sitagliptin, la 52 de săptămâni, existând totodată o proporție semnificativ mai mare pacienți care au obținut valorile-țintă ale HbA1c < 7,0% și ≤ 6,5%. Aceste efecte s-au menținut până la finalul studiului (104 săptămâni).

Tabelul 3. Rezultatele unui studiu cu durata de 104 săptămâni, controlat cu placebo și cu control activ, efectuat cu două doze de dulaglutid, comparativ cu sitagliptin

	Valoarea inițială a HbA1c (%)	Modificare a medie a HbA1c (%)	Pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c		Modificare a glicemiei à jeun (GAJ) (mmol/l)	Modificare a greutateii corporale (kg)
			<7,0%(%)	≤6,5%(%)		
26 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=304)	8,12	-1,22 ^{††,##}	60,9 ^{**##}	46,7 ^{**##}	-2,38 ^{**##}	-3,18 ^{**##}
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (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 o dată pe zi (n=315)	8,09	-0,61	37,8	21,8	-0,97	-1,46
52 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=304)	8,12	-1,10 ^{††}	57,6 ^{##}	41,7 ^{##}	-2,38 ^{##}	-3,03 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=302)	8,19	-0,87 ^{††}	48,8 ^{##}	29,0 ^{##}	-1,63 ^{##}	-2,60 ^{##}
Sitagliptin 100 mg o dată pe zi (n=315)	8,09	-0,39	33,0	19,2	-0,9	-1,53
104 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=304)	8,12	-0,99 ^{††}	54,3 ^{##}	39,1 ^{##}	-1,99 ^{##}	-2,88 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=302)	8,19	-0,71 ^{††}	44,8 ^{##}	24,2 ^{##}	-1,39 ^{##}	-2,39
Sitagliptin 100 mg o dată pe zi (n=315)	8,09	-0,32	31,1	14,1	-0,47	-1,75

†† Valoarea p unidirecțională ajustată pentru valori multiple < 0,025, pentru superioritatea dulaglutid comparativ cu sitagliptin, evaluată numai pentru HbA1c la 52 și 104 săptămâni

Valoarea p unidirecțională ajustată pentru valori multiple < 0,001 pentru superioritatea dulaglutid comparativ cu placebo, evaluată numai pentru HbA1c

** p < 0,001 grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu placebo

p < 0,001 grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu sitagliptin

Ratele hipoglicemiei simptomatice confirmate pentru tratamentul cu dulaglutid 1,5 mg și 0,75 mg și cu sitagliptin au fost de 0,19, 0,18 și respectiv 0,17 episoade/pacient-an. Nu s-au observat cazuri de hipoglicemie severă cu dulaglutid.

Siguranța și eficacitatea dulaglutidului au fost, de asemenea, investigate într-un studiu cu control activ (liraglutid 1,8 mg zilnic) cu durata de 26 de săptămâni, ambele administrate în asociere cu metformin. Tratamentul cu Trulicity 1,5 mg a determinat scăderea similară a HbA1c și obținerea valorilor-țintă ale HbA1c < 7,0% și ≤ 6,5% la un număr similar de pacienți, comparativ cu liraglutid.

Tabelul 4. Rezultatele unui studiu cu durata de 26 de săptămâni și cu control activ efectuat cu o doză de dulaglutid, comparativ cu liraglutid

	Valoarea inițială a HbA1c (%)	Modificare a medie a HbA1c (%)	Pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c		Modificare a glicemiei à jeun (mmol/l)	Modificare a greutateii corporale (kg)
			<7,0%(%)	≤6,5%(%)		
26 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=299)	8,06	-1,42 [‡]	68,3	54,6	-1,93	-2,90 [#]
Liraglutid ⁺ 1,8 mg zilnic (n=300)	8,05	-1,36	67,9	50,9	-1,9	-3,61

[‡] Valoarea p unidirecțională < 0,001, pentru noninferioritatea dulaglutid comparativ cu liraglutid, evaluată numai pentru HbA1c.

[#] p < 0,05 grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu liraglutid.

⁺ Pacienții randomizați pentru a utiliza tratament cu liraglutid au primit o doză inițială de 0,6 mg/zi. După săptămâna 1, doza a fost crescută la 1,2 mg/zi și apoi în săptămâna 2 la 1,8 mg/zi.

Rata hipoglicemiei simptomatice confirmate pentru tratamentul cu dulaglutid 1,5 mg a fost de 0,12 episoade/pacient-an și de 0,29 episoade/pacient-an pentru cel cu liraglutid. Nu s-au observat cazuri de hipoglicemie severă.

Terapie în asociere cu metformin și sulfoniluree

Într-un studiu cu control activ, cu durata de 78 de săptămâni, dulaglutid a fost comparat cu insulina glargin, ambele administrate împreună cu terapie de fond cu metformin și o sulfoniluree. La 52 de săptămâni, Trulicity 1,5 mg a demonstrat scăderea superioară a valorii HbA1c față de insulina glargin, care s-a menținut la 78 de săptămâni, iar scăderea HbA1c cu Trulicity 0,75 mg a fost non-inferioară insulinei glargin. Sub tratament cu Trulicity 1,5 mg, o proporție semnificativ mai mare de pacienți au obținut valoarea-țintă a HbA1c < 7,0% sau ≤ 6,5% la 52 și 78 de săptămâni comparativ cu insulina glargin.

Tabelul 5. Rezultatele unui studiu cu durata de 78 de săptămâni, cu control activ, efectuat cu două doze de dulaglutid, comparativ cu insulina glargin

	Valoarea inițială a HbA1c (%)	Modificare a medie a HbA1c (%)	Pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c		Modificare a glicemiei à jeun (mmol/l)	Modificare a greutateii corporale (kg)
			<7,0% (%)	≤6,5% (%)		
52 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=273)	8,18	-1,08 ^{††}	53,2 ^{##}	27,0 ^{##}	-1,50	-1,87 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=272)	8,13	-0,76 [†]	37,1	22,5 [#]	-0,87 ^{##}	-1,33 ^{##}
Insulină glargin ⁺ o dată pe zi (n=262)	8,10	-0,63	30,9	13,5	-1,76	1,44
78 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=273)	8,18	-0,90 ^{††}	49,0 ^{##}	28,1 ^{##}	-1,10 [#]	-1,96 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=272)	8,13	-0,62 [†]	34,1	22,1	-0,58 ^{##}	-1,54 ^{##}
Insulină glargin ⁺ o dată pe zi (n=262)	8,10	-0,59	30,5	16,6	-1,58	1,28

† Valoarea p unidirecțională ajustată pentru valori multiple < 0,025, pentru noninferioritate;

†† Valoarea p unidirecțională ajustată pentru valori multiple < 0,025, pentru superioritatea dulaglutid față de insulina glargin, evaluată numai pentru HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu insulina glargin

+ Dozele de insulină glargin au fost ajustate folosind un algoritm cu o valoare-țintă a glicemiei plasmatică în condiții de repaus alimentar < 5,6 mmol/l

Ratele hipoglicemiei simptomatice confirmate pentru tratamentul cu dulaglutid 1,5 mg și 0,75 mg și pentru cel cu insulina glargin au fost de 1,67, 1,67 și respectiv 3,02 episoade/pacient-an. S-au observat două cazuri de hipoglicemie severă cu dulaglutid 1,5 mg și două cazuri de hipoglicemie severă cu insulina glargin.

Terapie în asociere cu sulfoniluree

Siguranta și eficacitatea dulaglutidului în asociere cu sulfoniluree au fost evaluate într-un studiu placebo controlat, pe o durată de 24 săptămâni. Tratamentul cu Trulicity 1,5mg în asociere cu glimepiridă a determinat o reducere semnificativă statistic a HbA1c, în comparație cu placebo plus glimepiridă, la 24 de săptămâni. După administrarea de Trulicity 1,5mg, un procent semnificativ mai mare de pacienți au obținut valoarea țintă pentru HbA1c < 7,0 % și ≤ 6,5 % la 24 de săptămâni, comparativ cu placebo.

Tabelul 6. Rezultatele unui studiu placebo controlat, de 24 săptămâni, privind terapia cu dulaglutid în asociere cu glimepiridă

	Valoarea inițială a HbA1c (%)	Modificare a medie a HbA1c (%)	Pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c <7,0% (%) ≤6,5% (%)		Modificare a glicemiei à jeun (mmol/l)	Modificarea greutății corporale (kg)
24 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=239)	8,39	-1,38 ^{††}	55,3 ^{††}	40,0 ^{**}	-1,70 ^{††}	-0,91
Placebo (n=60)	8,39	-0,11	18,9	9,4	0,16	-0,24

^{††} p < 0,001 pentru demonstrarea superiorității dulaglutid comparativ cu placebo, controlând probabilitatea unei erori de tip I

^{**} p < 0,001 grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu placebo

Ratele hipoglicemiilor simptomatice documentate în tratamentul cu dulaglutid 1,5mg și administrarea de placebo au fost de 0,90, respectiv de 0,04 episoade/pacient-an. Nu au fost observate cazuri de hipoglicemie severă în cazul tratamentului cu dulaglutid sau administrării placebo.

Terapie în asociere cu inhibitor SGLT2, împreună cu sau fără metformin

Siguranța și eficacitatea dulaglutidului în asociere cu inhibitorul cotransportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2i) (96% în asociere cu metformin și 4% fără metformin) au fost investigate în cadrul unui studiu controlat cu placebo, cu durata de 24 de săptămâni. Tratamentul cu Trulicity 0,75 mg sau cu Trulicity 1,5 mg în asociere cu terapia cu SGLT2i a determinat o reducere semnificativă statistic a HbA1c, comparativ cu placebo asociat la terapia cu SGLT2i la 24 de săptămâni. După administrarea Trulicity atât în doza de 0,75 mg, cât și în cea de 1,5 mg, o proporție semnificativ mai mare de pacienți au obținut valoarea țintă pentru HbA1c < 7,0% și ≤ 6,5% la 24 de săptămâni, comparativ cu placebo.

Tabelul 7. Rezultatele unui studiu placebo controlat de 24 de săptămâni privind terapia cu dulaglutid în asociere cu SGLT2i

	Valoarea inițială a HbA1c (%)	Modificare a medie a HbA1c (%)	Pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c <7,0% (%) ≤6,5% (%)		Modificare a glicemiei à jeun (mmol/l)	Modificarea greutății corporale (kg)
24 săptămâni						
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=141)	8,05	-1,19 ^{††}	58,8 ^{††}	38,9 ^{**}	-1,44	-2,6
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=142)	8,04	-1,33 ^{††}	67,4 ^{††}	50,8 ^{**}	-1,77	-3,1
Placebo (n=140)	8,05	-0,51	31,2	14,6	-0,29	-2,3

^{††} p < 0,001 pentru demonstrarea superiorității dulaglutid comparativ cu placebo, controlând probabilitatea unei erori de tip I

^{**} p < 0,001 pentru grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu placebo

^ Pacienții care s-au retras din tratamentul randomizat înainte de săptămâna 24 au fost considerați ca fiind pacienți care nu au atins ținta

Ratele hipoglicemiilor simptomatice documentate în tratamentul cu dulaglutid 0,75 mg, dulaglutid 1,5 mg și administrarea de placebo au fost de 0,15, 0,16 și, respectiv, 0,12 episoade/pacient-an. Hipoglicemia severă a fost raportată de un pacient din grupul tratat cu dulaglutid 0,75 mg în asociere cu SGLT2i și de niciunul din grupul tratat cu dulaglutid 1,5 mg sau cu administrare de placebo.

Terapie în asociere cu metformin și pioglitazonă

Într-un studiu efectuat cu placebo și cu control activ (exenatid de două ori pe zi), ambele administrate în asociere cu metformin și pioglitazonă, Trulicity 1,5 mg și 0,75 mg a demonstrat superioritate în ceea ce privește scăderea HbA1c, comparativ cu placebo și exenatid, existând totodată o proporție semnificativ mai mare de pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c < 7,0% sau ≤ 6,5%.

Tabelul 8. Rezultatele unui studiu cu durata de 52 de săptămâni, cu control activ, efectuat cu două doze de dulaglutid, comparativ cu exenatid

	Valoarea inițială a HbA1c (%)	Modificare a medie a HbA1c (%)	Pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c		Modificare a glicemiei à jeun (mmol/l)	Modificare a greutatei corporale (kg)
			<7,0% (%)	≤6,5% (%)		
26 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=279)	8,10	-1,51 ^{‡‡, ††}	78,2 ^{**,#}	62,7 ^{**,#}	-2,36 ^{**,#}	-1,30 ^{**}
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (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
Exenatid ⁺ 10 mcg de două ori pe zi (n=276)	8,07	-0,99	52,3	38,0	-1,35	-1,07
52 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=279)	8,10	-1,36 ^{††}	70,8 ^{##}	57,2 ^{##}	-2,04 ^{##}	-1,10
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=280)	8,05	-1,07 ^{††}	59,1 [#]	48,3 ^{##}	-1,58 [#]	0,44 [#]
Exenatid ⁺ 10 mcg de două ori pe zi (n=276)	8,07	-0,80	49,2	34,6	-1,03	-0,80

†† Valoarea p unidirecțională ajustată pentru valori multiple < 0,025, pentru superioritatea dulaglutid față de exenatid, evaluată numai pentru HbA1c

‡‡ Valoarea p unidirecțională ajustată pentru valori multiple < 0,001 pentru superioritatea dulaglutid comparativ cu placebo, evaluată numai pentru HbA1c

* p < 0,05, ** p < 0,001 grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu placebo

p < 0,05, ## p < 0,001 grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu exenatid

+ Doza de exenatid a fost de 5 mcg de două ori pe zi în primele 4 săptămâni și de 10 mcg de două ori pe zi ulterior

Ratele hipoglicemiei simptomatice confirmate pentru tratamentul cu dulaglutid 1,5 mg și 0,75 mg și pentru cel cu exenatid de două ori pe zi au fost de 0,19, 0,14 și respectiv de 0,75 episoade/pacient-an.

Nu s-au observat cazuri de hipoglicemie severă cu dulaglutid și s-au observat două cazuri de hipoglicemie severă pentru tratamentul cu exenatid de două ori pe zi.

Terapie în asociere cu insulină bazală titrată, cu sau fără metformin

Într-un studiu clinic controlat cu placebo, cu o durată de 28 de săptămâni, Trulicity 1,5 mg a fost comparat cu placebo ca terapie adăugată la tratamentul cu insulină bazală titrată (88% cu și 12% fără metformin) pentru a evalua efectele asupra controlului glicemiei și siguranței. Pentru a optimiza doza de insulină glargin, ambelor grupuri li s-a titrat tratamentul pentru o valoare țintă a glucozei serice à jeun <5,6 mmol/l. Doza inițială medie de insulină glargin a fost de 37 unități/zi pentru pacienții cărora li se administra placebo și de 41 unități/zi pentru pacienții cărora li se administra Trulicity 1,5 mg. Dozele inițiale de insulină glargină la pacienții cu HbA1c <8,0% au fost reduse cu 20%. La finalul celor 28 de săptămâni de tratament doza a fost de 65 unități/zi și 51 unități/zi, pentru pacienții cărora li se administra placebo, respectiv Trulicity 1,5 mg. La 28 de săptămâni, tratamentul cu Trulicity 1,5 mg o dată pe săptămână a determinat o reducere semnificativă statistic a HbA1c, comparativ cu placebo și o creștere semnificativă a procentului de pacienți care au obținut valori țintă ale HbA1c < 7,0 % și ≤ 6,5 % (Tabel 9).

Tabel 9. Rezultatele unui studiu cu durata de 28 de săptămâni privind terapia cu dulaglutid, comparativ cu placebo, ca terapie adăugată la tratamentul cu insulină bazală titrată

	Valoarea inițială a HbA1c (%)	Modificare a medie a HbA1c (%)	Pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c		Modificare a glicemiei à jeun (mmol/l)	Modificarea greutateii corporale (kg)
			<7,0% (%)	≤6,5% (%)		
28 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână și insulină glargin (n=150)	8,41	-1,44 ^{††}	66,7 ^{††}	50,0 ^{**}	-2,48 ^{††}	-1,91 ^{††}
Placebo o dată pe săptămână și insulină glargin (n=150)	8,32	-0,67	33,3	16,7	-1,55	0,50

^{††} p < 0.001 pentru demonstrarea superiorității dulaglutid comparativ cu placebo, controlând probabilitatea unei erori de tip I

^{**} p < 0.001 grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu placebo

Ratele hipoglicemiilor simptomatice documentate în tratamentul cu dulaglutid 1,5mg și insulină glargin au fost de 3,38 episoade/pacient-an comparativ cu tratamentul cu insulină glargin și placebo unde ratele au fost de 4,38 episoade/pacient-an. Un pacient a raportat hipoglicemie severă în timpul tratamentului cu dulaglutid 1,5 mg în asociere cu insulina glargin și niciun eveniment hipoglicemic sever în timpul administrării de placebo.

Terapie în asociere cu insulină prandială, cu sau fără metformin

În acest studiu, pacienții tratați cu 1 sau 2 injecții cu insulină pe zi înainte de înrolarea în studiu au întrerupt insulinoterapia anterioară studiului și au fost randomizați pentru a li se administra dulaglutid o dată pe săptămână sau insulină glargin o dată pe zi, ambele în asociere cu insulină prandială lispro de trei ori pe zi, cu sau fără metformin. La 26 de săptămâni, ambele doze de Trulicity de 1,5 mg și 0,75 mg au fost superioare insulinei glargin în privința reducerii HbA1c și acest efect a fost susținut la 52 de săptămâni. O proporție mai mare de pacienți au obținut valori-țintă ale HbA1c < 7,0% sau ≤ 6,5% la 26 de săptămâni și < 7,0% la 52 de săptămâni comparativ cu insulina glargin.

Tabelul 10. Rezultatele unui studiu cu durata de 52 de săptămâni, cu control activ, efectuat cu două doze de dulaglutid, comparativ cu insulină glargin

	Valoarea inițială a HbA1c (%)	Modificare a medie a HbA1c (%)	Pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c		Modificare a glicemiei à jeun (mmol/l)	Modificare a greutatei corporale (kg)
			<7,0% (%)	≤6,5% (%)		
26 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=295)	8,46	-1,64 ^{††}	67,6 [#]	48,0 [#]	-0,27 ^{##}	-0,87 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=293)	8,40	-1,59 ^{††}	69,0 [#]	43,0	0,22 ^{##}	0,18 ^{##}
Insulină glargin ⁺ o dată pe zi (n=296)	8,53	-1,41	56,8	37,5	-1,58	2,33
52 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=295)	8,46	-1,48 ^{††}	58,5 [#]	36,7	0,08 ^{##}	-0,35 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=293)	8,4	-1,42 ^{††}	56,3	34,7	0,41 ^{##}	0,86 ^{##}
Insulină glargin ⁺ o dată pe zi (n=296)	8,53	-1,23	49,3	30,4	-1,01	2,89

†† Valoarea p unidirecțională ajustată pentru valori multiple < 0,025, pentru superioritatea dulaglutid față de insulină glargin, evaluată numai pentru HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu insulină glargin

+ Dozele de insulină glargin au fost ajustate folosind un algoritm cu o valoare-țintă a glicemiei în condiții de repaus alimentar de < 5,6 mmol/l

Ratele hipoglicemiei simptomatice confirmate pentru tratamentul cu dulaglutid 1,5 mg și 0,75 mg și pentru cel cu insulină glargin au fost de 31,06, 35,66 și respectiv 40,95 episoade/pacient-an. Zece pacienți tratați cu dulaglutid 1,5 mg, șapte tratați cu dulaglutid 0,75 mg și 15 dintre cei tratați cu insulină glargin au raportat hipoglicemie severă.

Glicemia în condiții de repaus alimentar

Tratamentul cu dulaglutid a determinat reduceri semnificative față de inițial ale glicemiei în condiții de repaus alimentar. Cea mai mare parte a efectului asupra valorilor glicemiei în condiții de repaus alimentar a survenit înainte de 2 săptămâni. Scăderea glicemiei în condiții de repaus alimentar a fost menținută pe cea mai lungă perioadă de studiu, de 104 săptămâni.

Glicemia postprandială

Tratamentul cu dulaglutid a determinat reduceri semnificative ale valorilor medii ale glicemiei postprandiale față de inițial (modificări la reperul temporal principal între -1,95 mmol/l și -4,23 mmol/l față de inițial).

Funcția beta-celulară

Studiile clinice efectuate cu dulaglutid au indicat stimularea funcției beta-celulare determinată conform modelului de evaluare a homeostaziei (HOMA2-%B). Efectul durabil asupra funcției beta-celulare s-a menținut pe cea mai lungă perioadă de studiu, de 104 săptămâni.

Greutatea corporală

Tratamentul cu Trulicity 1,5 mg s-a asociat cu scăderea susținută în greutate pe durata studiilor (între -0,35 kg și -2,90 kg la reperul temporal final față de inițial). Modificarea greutății corporale cu Trulicity 0,75 mg a variat între 0,86 kg și -2,63 kg. Scăderea în greutate a fost observată la pacienții tratați cu dulaglutid indiferent de prezența senzației de greață, însă reducerea a fost mai mare numeric în grupul care a prezentat greață.

Rezultate raportate de pacienți

Tratamentul cu dulaglutid a îmbunătățit semnificativ nivelul total de satisfacție asociată tratamentului comparativ cu cel cu exenatid de două ori pe zi. În plus, frecvența percepută a hiperglicemiei și hipoglicemiei a fost semnificativ mai redusă comparativ cu exenatid de două ori pe zi.

Tensiunea arterială

Efectul dulaglutid asupra tensiunii arteriale evaluată conform Monitorizării tensiunii arteriale în ambulatoriu a fost evaluat într-un studiu care au înrolat 755 pacienți cu diabet zaharat tip 2. Tratamentul cu dulaglutid a determinat reduceri ale tensiunii arteriale sistolice (TAS) (diferență comparativ cu placebo -2,8 mmHg) la 16 săptămâni. Nu a existat nicio diferență asupra tensiunii arteriale diastolice (TAD). Rezultate similare pentru TAS și TAD au fost demonstrate la săptămâna 26, reperul temporal final al studiului.

Evaluarea cardiovasculară

Meta-analiză a studiilor de fază 2 și 3

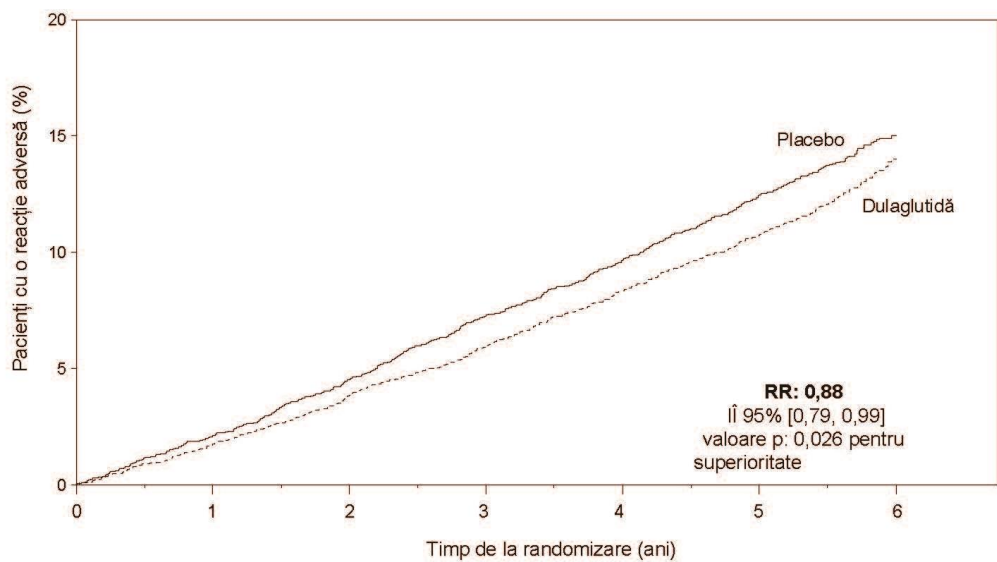
Într-o meta-analiză a studiilor de înregistrare, de fază 2 și 3, un număr total de 51 de pacienți (dulaglutid: 26 [N = 3885]; toate brațele comparator: 25 [N = 2125]) au prezentat cel puțin un eveniment cardiovascular (CV) (deces de cauză CV, IM fără rezultat fatal, accident vascular-cerebral fără rezultat fatal sau spitalizare pentru angină instabilă). Rezultatele au demonstrat că nu a existat nicio creștere a riscului CV cu dulaglutid comparativ cu terapiile control (RR [rata de risc]: 0,57; ÎI [interval de încredere]: [0,30, 1,10]).

Rezultatele din studiul cu obiectiv cardiovascular

Studiul Trulicity cu obiectiv cardiovascular pe termen lung a fost un studiu clinic controlat cu placebo, dublu orb. Pacienții cu diabet zaharat tip 2 au fost alocați aleator fie pe Trulicity 1,5 mg (4949), fie pe placebo (4952), ambele în asociere cu terapia standard pentru diabetul zaharat tip 2 (doza de 0,75 mg nu a fost administrată în acest studiu). Mediana perioadei de urmărire în studiu a fost de 5,4 ani.

Vârsta medie a fost de 66,2 ani, IMC mediu a fost de 32,3 kg/m² și 46,3% dintre pacienți au fost femei. Au fost 3114 (31,5%) pacienți cu boală CV stabilită. Valoarea medianei HbA1c de referință a fost de 7,2%. Brațul de tratament cu Trulicity a inclus pacienți ≥ 65 ani (n = 2619) și ≥ 75 ani (n = 484) și pacienți cu insuficiență renală ușoară (n = 2435), moderată (n = 1031) sau severă (n = 50).

Criteriul de evaluare primar a fost timpul de la randomizare până la prima apariție a oricărui eveniment adverse cardiovasculare majore (MACE): deces de cauză CV, infarct miocardic non-letal sau accident vascular cerebral non-letal. Trulicity a fost superior în prevenirea MACE în comparație cu placebo (Figura 1). Fiecare componentă MACE a contribuit la reducerea MACE, așa cum se arată în figura 2.



Numărul de pacienți la risc

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

Figura 1. Curba Kaplan-Meier a timpului până la prima apariție a obiectivului urmărit: deces de cauză CV, infarct miocardic non-letal sau accident vascular cerebral non-letal, în studiul pe termen lung cu obiectiv cardiovascular, efectuat cu dulaglutid

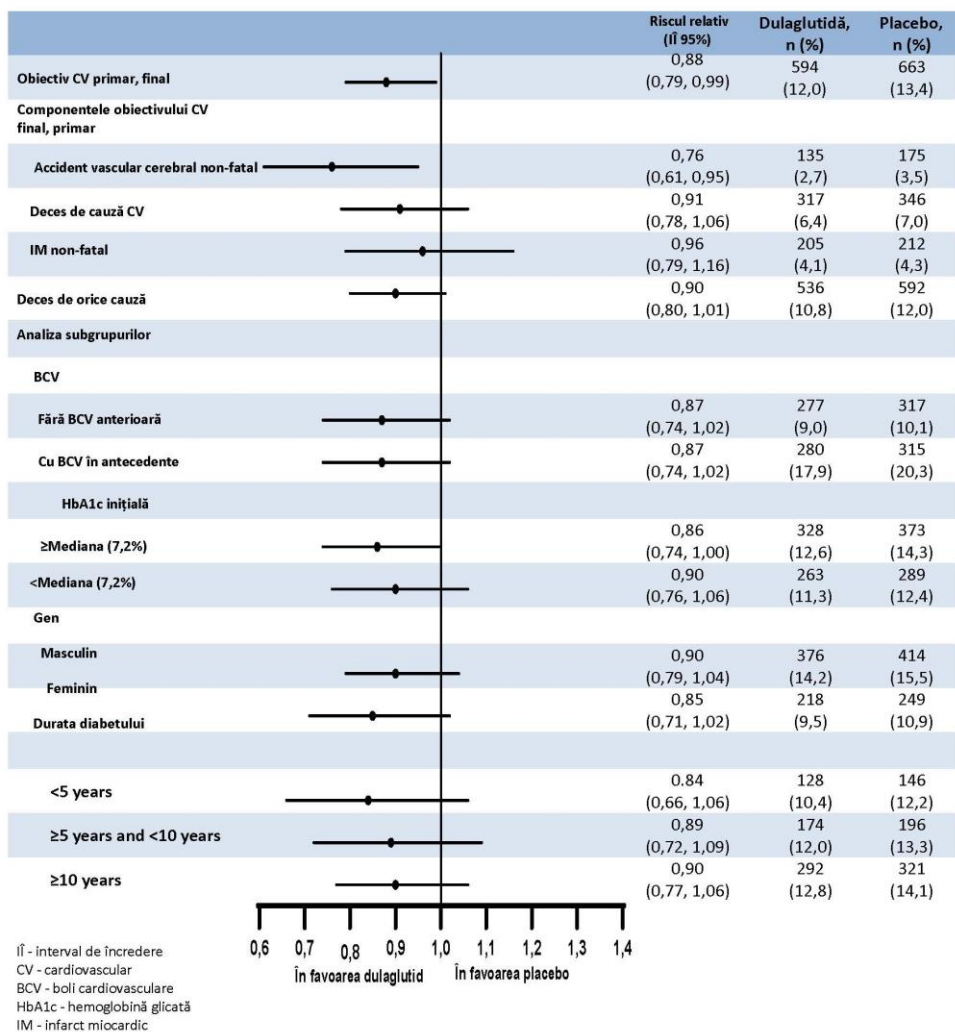


Figura 2: Graficul tip forest plot al analizelor privind tipurile de evenimente cardiovasculare individuale, decesul de orice cauză și consistența efectului în subgrupuri, pentru obiectivul principal

O reducere semnificativă și susținută a nivelului HbA1c din momentul de referință până la luna 60 a fost observată cu Trulicity versus placebo, în asociere cu terapia standard (-0,29% versus 0,22%; diferența estimată de tratament -0,51% [-0,57; -0,45]; $p < 0,001$). Au fost semnificativ mai puțini pacienți în grupul Trulicity care au primit un tratament antihiper-glicemic suplimentar în comparație cu placebo (Trulicity: 2086 [42,2%]; placebo: 2825 [57,0%]; $p < 0,001$).

Terapia cu dulaglutid 4,5 mg, 3 mg și 1,5 mg în asociere cu metformin

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu dulaglutid în doză de 3 mg și 4,5 mg o dată pe săptămână comparativ cu dulaglutid în doză de 1,5 mg o dată pe săptămână asociat la metformin a fost investigat în cadrul unui studiu cu durata de 52 de săptămâni. La 36 de săptămâni, ambele doze de Trulicity, de 3 mg și 4,5 mg, au fost superioare dozei de Trulicity de 1,5 mg în reducerea valorilor HbA1c și a greutateii corporale. O proporție mai mare de pacienți au obținut valorile țintă ale HbA1c de $< 7,0\%$ sau $\leq 6,5\%$ la 36 de săptămâni cu dozele de Trulicity de 3 mg și 4,5 mg. Proporțiile pacienților care au obținut reduceri cu $\geq 5\%$ ale greutateii corporale față de inițial au fost de 31%, 40% și 49% pentru Trulicity în doza de 1,5 mg, 3 mg și, respectiv, 4,5 mg. Efectele tratamentului s-au menținut pe parcursul celor 52 de săptămâni.

Tabelul 11. Rezultatele unui studiu cu control activ care a comparat trei doze de dulaglutid

	Valoarea inițială a HbA1c	Modificare a medie a HbA1c	Pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c		Modificare a glicemiei à jeun	Modificare a greutateii corporale
	(%)	(%)	$<7,0\%$ (%)	$\leq 6,5\%$ (%)	(mmol/l)	(kg)
36 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=612)	8,64	-1,53	57,0	38,1	-2,45	-3,1
Dulaglutid 3 mg o dată pe săptămână (n=616)	8,63	-1,71 [#]	64,7 [#]	48,4 ^{##}	-2,66	-4,0 [#]
Dulaglutid 4,5 mg o dată pe săptămână (n=614)	8,64	-1,87 ^{##}	71,5 ^{##}	51,7 ^{##}	-2,90 ^{##}	-4,7 ^{##}
52 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=612)	8,64	-1,52	58,6	40,4	-2,39	-3,5
Dulaglutid 3 mg o dată pe săptămână (n=616)	8,63	-1,71 [†]	65,4 [†]	49,2 [†]	-2,70 [†]	-4,3 [†]
Dulaglutid 4,5 mg o dată pe săptămână (n=614)	8,64	-1,83 ^{##}	71,7 ^{##}	51,3 ^{##}	-2,92 ^{##}	-5,0 ^{##}

[#] $p < 0,05$, ^{##} $p < 0,001$ pentru superioritate comparativ cu dulaglutid 1,5 mg, valori p ajustate cu controlarea erorii de tip 1 generale

[†] $p < 0,05$, ^{##} $p < 0,001$ comparativ cu dulaglutid 1,5 mg

Rezultatele vizează efectul sub tratament (analiza se bazează pe modele mixte pentru măsurători repetate sau regresie logistică longitudinală).

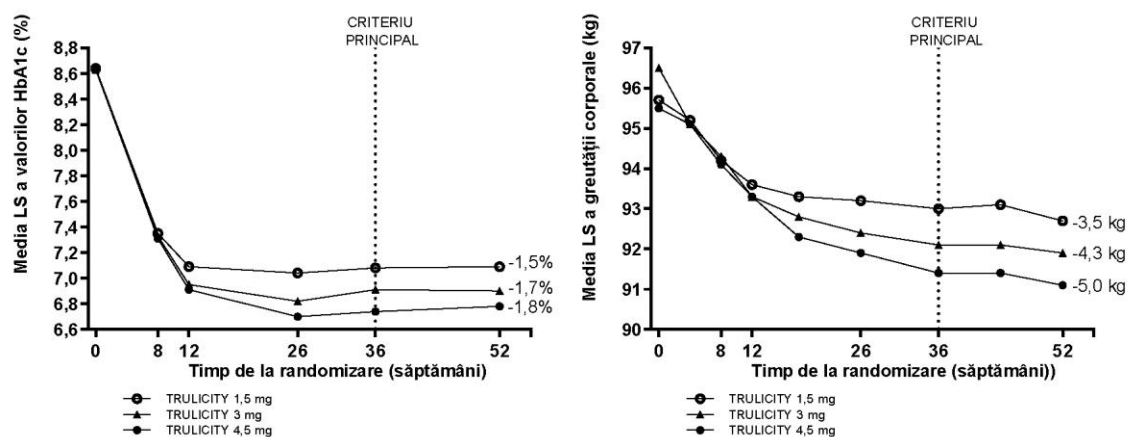


Figura 3. Modificarea medie a valorilor HbA1c (%) și a greutateii corporale (kg) între momentul inițial și săptămâna 52

Ratele de incidență ale episoadelor documentate de hipoglicemie simptomatică cu dulaglutid în dozele de 1,5 mg, 3 mg și 4,5 mg au fost de 0,07, 0,05 și, respectiv, 0,07 episoade/pacient/an. Un pacient a raportat hipoglicemie severă cu doza de dulaglutid de 1,5 mg, niciun pacient nu a raportat vreun episod cu doza de dulaglutid 3 mg și un pacient a raportat un episod cu doza de dulaglutid 4,5 mg.

Grupe speciale de pacienți

Utilizarea la pacienți cu insuficiență renală

Într-un studiu cu durata de 52 de săptămâni, Trulicity administrat în doze de 1,5 mg și 0,75 mg a fost comparat cu insulina glargin titrată, ca terapie adăugată la insulina prandială lispro, pentru a evalua efectul asupra controlului glicemic și siguranței la pacienți cu boală renală cronică moderată până la severă (rata de filtrare glomerulară estimată [conform formulei CKD-EPI, *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*] <60 și ≥ 15 ml/minut/1,73 m²). La randomizare, pacienților li s-a oprit tratamentul anterior cu insulină. În momentul de referință, media eRFG era de 38 ml/minut/1,73 m², 30% dintre pacienți aveau eRFG < 30 ml/minut/1,73 m².

În săptămâna 26, ambele doze de Trulicity 1,5 mg și 0,75 mg au fost non-inferioare insulinei glargin în reducerea HbA1c, iar acest efect s-a menținut la 52 de săptămâni. O proporție similară de pacienți au atins valoarea țintă a HbA1c < 8,0 % la 26 și 52 de săptămâni cu ambele doze de dulaglutid, precum și cu insulina glargin.

Tabelul 12. Rezultatele unui studiu cu durata de 52 de săptămâni, cu comparator activ, efectuat cu două doze de dulaglutid, comparativ cu insulina glargin (la pacienți cu boală renală cronică moderată până la severă)

	Valoarea de referință a HbA1c (%)	Modificare a medie a HbA1c (%)	Pacienți care au atins valoarea țintă a HbA1c <8,0% (%)	Modificare a glicemiei à jeun (mmol/l)	Modificare a greutateii corporale (kg)
26 săptămâni					
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=192)	8,60	-1,19 [†]	78,3	1,28 ^{##}	-2,81 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=190)	8,58	-1,12 [†]	72,6	0,98 ^{##}	-2,02 ^{##}
Insulină glargin ⁺ o dată pe zi (n=194)	8,56	-1,13	75,3	-1,06	1,11
52 săptămâni					
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=192)	8,60	-1,10 [†]	69,1	1,57 ^{##}	-2,66 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=190)	8,58	-1,10 [†]	69,5	1,15 ^{##}	-1,71 ^{##}
Insulină glargin ⁺ o dată pe zi (n=194)	8,56	-1,00	70,3	-0,35	1,57

[†] Valoarea p unidirecțională ajustată pentru valori multiple < 0,025, pentru non-inferioritatea dulaglutid față de insulină glargin

^{##} p < 0,001 grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu insulină glargin

⁺ Dozele de insulină glargin au fost ajustate folosind un algoritm cu o valoare țintă a glicemiei à jeun de ≤ 8,3 mmol/l

Ratele hipoglicemiei simptomatice documentate pentru tratamentul cu dulaglutid 1,5 mg și dulaglutid 0,75 mg și pentru cel cu insulină glargin au fost de 4,44, 4,34 și respectiv 9,62 episoade/pacient-an. Nu s-au raportat cazuri de hipoglicemie severă cu dulaglutid 1,5 mg, s-au raportat șase cazuri de hipoglicemie severă cu dulaglutid 0,75 mg și șaptesprezece cazuri de hipoglicemie severă cu insulină glargin. Profilul de siguranță al dulaglutid la pacienții cu insuficiență renală a fost similar celui observat în alte studii cu dulaglutid.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentelor a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Trulicity la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul diabetului zaharat tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea subcutanată la pacienți cu diabet zaharat tip 2, dulaglutid atinge concentrații plasmatice maxime în interval de 48 de ore. Valoarea medie a concentrației maxime (C_{max}) și expunerile totale (ASC) au fost de aproximativ 114 ng/ml și respectiv 14 000 ng·oră/ml, după doze repetate de dulaglutid 1,5 mg, administrate subcutanat, la pacienți cu diabet zaharat tip 2.

Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru au fost obținute în interval de 2 - 4 săptămâni de administrare o dată pe săptămână a dulaglutid (1,5 mg). Expunerile după administrarea subcutanată a unor doze unice de dulaglutid (1,5 mg) la nivelul abdomenului, coapsei sau brațului au fost comparabile. Biodisponibilitatea medie absolută a dulaglutid după administrarea subcutanată a unor doze unice de 1,5 mg și 0,75 mg au fost de 47% și respectiv 65%.

Biodisponibilitatea absolută după administrarea dozelor de 3 mg și 4,5 mg a fost estimată a fi similară cu cea a dozei de 1,5 mg, deși aceste doze nu au fost evaluate în studii specifice. Creșterea

concentrației plasmatice de dulaglutid la doze cuprinse între 0,75 mg și 4,5 mg este aproximativ proporțională cu doza administrată.

Distribuție

Media la nivelul populației a volumului aparent de distribuție în compartimentul central a fost de 3,09 l, și cea a volumului aparent de distribuție în compartimentul periferic a fost de 5,98 l.

Metabolizare

Se presupune că dulaglutid este degradat în aminoacizii componenți prin intermediul căilor generale de catabolizare a proteinelor.

Eliminare

Clearance-ul mediu aparent al dulaglutid la nivelul populației a fost de 0,142 l/oră și timpul de înjumătățire prin eliminare a fost de aproximativ 5 zile.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Vârsta nu a avut niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra proprietăților farmacocinetice și farmacodinamice ale dulaglutid.

Sex și rasă

Sexul și rasa nu au avut niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra proprietăților farmacocinetice ale dulaglutid.

Greutatea corporală sau indicele de masă corporală

Analizele farmacocinetice au demonstrat o relație inversă semnificativă statistic între greutatea corporală sau indicele de masă corporală (IMC) și expunerea la dulaglutid, deși nu a existat niciun impact semnificativ din punct de vedere clinic al greutății corporale sau IMC asupra controlului glicemic.

Insuficiență renală

Proprietățile farmacocinetice ale dulaglutid au fost evaluate într-un studiu de farmacologie clinică și au fost în general similare între voluntarii sănătoși și pacienți cu insuficiență renală de la ușoară la severă ($Cl_{Cr} < 30$ ml/minut), inclusiv boală renală în stadiu terminal (care necesită dializă).

Suplimentar, într-un studiu clinic de 52 de săptămâni la pacienți cu diabet zaharat tip 2 și insuficiență renală moderată până la severă (rata de filtrare glomerulară estimată [conform formulei CKD-EPI, *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*] < 60 și ≥ 15 ml/minut/1,73 m²), profilul farmacocinetic al Trulicity 0,75 mg și 1,5 mg o dată pe săptămână a fost similar celui demonstrat în studiile clinice anterioare. Acest studiu clinic nu a înrolat pacienți cu boală renală în stadiu terminal.

Insuficiență hepatică

Proprietățile farmacocinetice ale dulaglutid au fost evaluate într-un studiu clinic de evaluare a farmacologiei, în care subiecți cu insuficiență hepatică au avut reduceri semnificative statistic ale expunerii la dulaglutid de până la 30% - 33% pentru valoarea medie a C_{max} și, respectiv, pentru ASC, comparativ cu voluntarii sănătoși. A existat o creștere generală a t_{max} corespunzător dulaglutid în cazul gradelor mai avansate de insuficiență hepatică. Cu toate acestea, nu s-a observat nicio tendință asociată expunerii la dulaglutid corelată cu gradul de insuficiență hepatică. Aceste efecte nu au fost considerate semnificative din punct de vedere clinic.

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii pentru descrierea profilului farmacocinetic al dulaglutid la copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței sau toxicitatea după doze repetate.

Într-un studiu cu durata de 6 luni de evaluare a potențialului carcinogen efectuat la șoareci transgenici, nu a existat niciun răspuns tumorigen. Într-un studiu cu durata de 2 ani de evaluare a potențialului carcinogen efectuat la șobolani, la valori de expunere care depășeau ≥ 3 ori expunerea clinică la om după administrarea dozei de dulaglutid 4,5 mg o dată pe săptămână, dulaglutid a provocat creșteri semnificative statistice, dependente de doză, ale incidenței tumorilor tiroidiene cu celule C (cumulat adenoame și carcinoame). În prezent nu se cunoaște semnificația clinică a acestor observații.

În timpul studiilor de evaluare a fertilității, s-au observat reducerea numărului de corpi luteali și prelungirea estrului la doze care au fost asociate cu reducerea aportului alimentar și creștere în greutate la femelele gestante; cu toate acestea, nu s-au observat efecte asupra indicilor caracteristici fertilității și concepției sau dezvoltării embrionare. În studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, au fost observate efecte la nivelul scheletului și dezvoltare fetală lentă la șobolani și iepuri, la valori de expunere la dulaglutid de 5 până la 18 ori mai mari decât cele propuse în context clinic, însă nu s-au observat malformații ale fătului. Administrarea la șobolani pe durata gestației și lactației a provocat probleme de memorie la puii femele la valori de expunere de 16 ori mai mari decât cele propuse în context clinic. Administrarea dulaglutidului la șobolani tineri masculi și femele nu a determinat deficiențe de memorie la doze de 38 de ori mai mari decât cele mai mari doze administrate la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat de sodiu
Acid citric
Manitol
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

În cursul utilizării

Trulicity poate fi păstrat fără a fi introdus la frigider timp de până la 14 zile, la temperaturi care nu depășesc 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă din sticlă (tip I) încorporată într-un pen.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 0,5 ml soluție.

Ambalaje de 2 și 4 pen-uri preumplute și ambalaj multiplu a 12 (3 cutii a câte 4) preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Instrucțiuni de utilizare

Penul preumplut este pentru utilizare unică.

Instrucțiunile referitoare la utilizarea penului, inclusiv prospectul, trebuie respectate cu atenție.

Trulicity nu trebuie utilizat în cazul în care sunt vizibile particule sau dacă soluția are un aspect tulbure și/sau dacă prezintă modificări de culoare.

Trulicity care a fost congelat nu trebuie utilizat.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eli Lilly Nederland B.V.,

Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Olanda.

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/956/001

EU/1/14/956/002

EU/1/14/956/003

EU/1/14/956/006

EU/1/14/956/007

EU/1/14/956/008

EU/1/14/956/011

EU/1/14/956/012

EU/1/14/956/013

EU/1/14/956/014

EU/1/14/956/015

EU/1/14/956/016

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 Noiembrie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 august 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trulicity 0,75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Trulicity 1,5 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Trulicity 0,75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține 0,75 mg dulaglutid* în 0,5 ml soluție.

Trulicity 1,5 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține 1,5 mg dulaglutid* în 0,5 ml soluție.

*produs în celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Diabet zaharat tip 2

Trulicity este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat tip 2 insuficient controlat, ca adjuvant la regimul alimentar și exerciții fizice

- ca monoterapie când utilizarea tratamentului cu metformin este considerată inadecvată, din cauza absenței tolerabilității sau a prezenței contraindicațiilor
- ca terapie adăugată la alte medicamente hipoglicemiante.

Pentru rezultatele studiilor referitoare la combinații, efecte asupra controlului glicemic și evenimentelor cardiovasculare, precum și grupele de pacienți studiate, vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Monoterapie

Doza recomandată este de 0,75 mg o dată pe săptămână.

Terapie adăugată

Doza recomandată este de 1,5 mg administrată o dată pe săptămână.

În cazul în care sunt pacienți vulnerabili, doza de 0,75 mg administrată o dată pe săptămână poate fi avută în vedere ca doză inițială.

Când Trulicity este adăugat la terapia cu metformin și/sau pioglitazonă, poate fi continuată administrarea dozei utilizate de metformin și/sau pioglitazonă. Când Trulicity este adăugat la terapia cu metformin și/sau inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2i), poate fi continuată administrarea dozei utilizate de metformin și/sau SGLT2i. Când este adăugat la terapia cu o sulfoniluree sau insulină, poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau insulină în vederea reducerii riscului de hipoglicemie (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Utilizarea Trulicity nu necesită auto-monitorizarea glicemiei. Auto-monitorizarea glicemiei este necesară pentru ajustarea dozei de sulfoniluree sau de insulină, mai ales atunci când se începe tratamentul cu Trulicity și se reduce doza de insulină. Se recomandă o strategie etapizată de reducere a dozei de insulină.

Doze omise

Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil dacă au mai rămas cel puțin 3 zile (72 de ore) până la următoarea doză planificată. Dacă sunt mai puțin de 3 zile (72 de ore) până la următoarea doză planificată, trebuie să se renunțe la doza omisă, iar următoarea doză trebuie administrată în ziua programată. În fiecare caz, pacienții pot ulterior relua schema de administrare uzuală o dată pe săptămână.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (eGFR < 90 și ≥ 15 ml/minut/1,73 m²).

Experiența terapeutică provenită de la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (rata de filtrare glomerulară estimată [conform formulei CKD-EPI, *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*] < 15 ml/minut/1,73 m²) este extrem de limitată, prin urmare nu se recomandă utilizarea Trulicity la această categorie de pacienți (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea dulaglutid la copii cu vârsta sub 18 de ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Trulicity se administrează prin injecție subcutanată la nivelul abdomenului, coapsei sau brațului. Este interzisă administrarea intravenoasă sau intramusculară.

Doza poate fi administrată în orice moment al zilei, cu sau fără alimente.

Dacă este necesar, ziua administrării săptămânale poate fi schimbată, cu condiția să fi trecut minimum 3 zile (72 de ore) de la ultima doză administrată.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Diabet zaharat tip 1 sau cetoacidoză

Dulaglutid nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice. Dulaglutidul nu este un înlocuitor al insulinei. După întreruperea sau reducerea bruscă a dozei de insulină s-au raportat cazuri de cetoacidoză diabetică la pacienții insulino-dependenți (vezi pct. 4.2).

Afecțiuni gastrointestinale severe

Dulaglutid nu a fost studiat la pacienți cu afecțiuni gastrointestinale severe, inclusiv gastropareză severă, de aceea nu este recomandat la acești pacienți.

Deshidratare

Deshidratarea, care duce uneori la insuficiență renală acută sau agravarea disfuncției renale, a fost raportată la pacienții tratați cu dulaglutid, în special la inițierea tratamentului. Multe din evenimentele adverse renale raportate care au apărut la pacienți s-au manifestat sub formă de greață, vărsături, diaree sau deshidratare. Pacienții tratați cu dulaglutid trebuie avertizați de potențialul risc de deshidratare, în mod particular în relație cu reacțiile adverse gastrointestinale și să își ia precauții pentru a evita depleția volemică.

Pancreatită acută

Utilizarea agonștilor receptorilor pentru GLP-1 s-a asociat cu riscul de apariție a pancreatitei acute. În studiile clinice, s-au raportat cazuri de pancreatită acută asociate tratamentului cu dulaglutid (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie informați care sunt simptomele caracteristice ale pancreatitei acute. Dacă se suspectează prezența pancreatitei, se va întrerupe tratamentul cu dulaglutid. În cazul în care se confirmă pancreatita, nu se va relua administrarea dulaglutid. În cazul în care alte semne și simptome sugestive pentru pancreatita acută lipsesc, numai depistarea valorilor mari ale enzimelor pancreatice nu este un factor predictiv pentru prezența acesteia (vezi pct. 4.8).

Hipoglicemie

Este posibil ca pacienții tratați cu dulaglutid în combinație cu sulfoniluree sau insulină să aibă risc crescut de apariție a hipoglicemiei. Acest risc poate fi diminuat prin reducerea dozei de sulfoniluree sau de insulină (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Dulaglutid întârzie evacuarea gastrică și are potențialul de a influența rata de absorbție a medicamentelor administrate concomitent pe cale orală. În studiile de farmacologie clinică descrise

mai jos, dulaglutida în doză de până la 1,5 mg nu a avut efect asupra absorbției medicamentelor testate, administrate oral, nu a fost relevant clinic.

Pentru pacienții tratați cu dulaglutid în asociere cu medicamente cu administrare orală care necesită o absorbție gastrointestinală rapidă sau în cazul utilizării unor forme farmaceutice cu eliberare prelungită, există posibilitatea ca expunerea la medicament să fie modificată, în special la momentul inițierii tratamentului cu dulaglutid.

Sitagliptin

Nu au existat modificări ale expunerii la sitagliptin în cazul administrării concomitente cu o doză unică de dulaglutid 1,5 mg. După administrarea concomitentă cu 2 doze consecutive de dulaglutid 1,5 mg, $ASC_{(0-\tau)}$ și valoarea C_{max} ale sitagliptin au scăzut cu aproximativ 7,4% și respectiv 23,1%. Durata t_{max} al sitagliptin a crescut cu aproximativ 0,5 ore după administrarea concomitentă cu dulaglutid, comparativ cu administrarea de sitagliptin în monoterapie.

Sitagliptin poate determina inhibarea în proporție de până la 80% a DPP-4 pe durata unui interval de 24 de ore. Administrarea concomitentă a dulaglutid (1,5 mg) cu sitagliptin a dus la creșterea expunerii la dulaglutid și a C_{max} a acestuia cu aproximativ 38% și respectiv 27%, iar t_{max} median a crescut cu aproximativ 24 de ore. Prin urmare, dulaglutid deține un nivel înalt de protecție împotriva inactivării de către DPP-4 (vezi pct. 5.1, Mecanism de acțiune). Expunerea crescută poate potența efectele dulaglutid asupra valorilor glicemiei.

Paracetamol

După administrarea unor doze inițiale de dulaglutid 1 și 3 mg, s-a observat reducerea cu 36% și respectiv 50% a C_{max} corespunzătoare ale paracetamolului, iar t_{max} median a fost atins mai târziu (la 3 și respectiv 4 ore). După administrarea concomitentă cu până la o doză de dulaglutid de 3 mg de dulaglutid la starea de echilibru, nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește $ASC_{(0-12)}$, C_{max} sau t_{max} corespunzătoare paracetamolului. Nu este necesară ajustarea dozei de paracetamol în cazul administrării concomitente cu dulaglutid.

Atorvastatină

Administrarea concomitentă a dulaglutid 1,5 mg cu atorvastatină a redus valoarea C_{max} și $ASC_{(0-\infty)}$ până la 70% și respectiv 21% pentru atorvastatină și metabolitul său major *o*-hidroxiatorvastatină. Durata medie a $t_{1/2}$ corespunzător atorvastatinei și *o*-hidroxiatorvastatinei a fost crescută cu 17% și respectiv, 41%, după administrarea dulaglutid. Aceste observații nu sunt semnificative din punct de vedere clinic. Nu este necesară ajustarea dozei de atorvastatină în cazul administrării concomitente cu dulaglutid.

Digoxină

După administrarea concomitentă a digoxinei la starea de echilibru cu 2 doze consecutive de dulaglutid, la starea de echilibru, nu s-au modificat nici expunerea globală (ASC_{τ}) și nici t_{max} corespunzătoare digoxinei, iar C_{max} a scăzut cu până la 22%. Nu se așteaptă ca această modificare să aibă consecințe clinice. Nu este necesară ajustarea dozei de digoxină în cazul administrării concomitente cu dulaglutid.

Medicamente anti-hipertensive

Administrarea concomitentă a mai multor doze de dulaglutid 1,5 mg cu lisinopril la starea de echilibru nu a determinat modificări semnificative din punct de vedere clinic ale ASC sau C_{max} corespunzătoare lisinopril. În zilele 3 și 24 ale studiului au fost observate întârzieri semnificative statistic ale atingerii t_{max} al lisinopril de aproximativ 1 oră. În cazul administrării concomitente a unei doze unice de dulaglutid 1,5 mg cu metoprolol, ASC și C_{max} corespunzătoare metoprololului au

crescut cu 19% și respectiv 32%. Deși t_{max} al metoprolol a fost atins cu 1 oră mai târziu, această modificare nu a fost semnificativă statistic. Aceste modificări nu au fost semnificative din punct de vedere clinic; de aceea, nu este necesară ajustarea dozei de lisinopril sau de metoprolol în cazul administrării concomitente cu dulaglutid.

Warfarină

După administrarea concomitentă cu dulaglutid (1,5 mg), expunerea la S- și R-warfarină și valoarea C_{max} corespunzătoare R-warfarinei nu au fost modificate, iar valoarea C_{max} a S-warfarinei a scăzut cu 22%. A existat o creștere cu 2% a ASC_{INR} , aspect care este puțin probabil să aibă semnificație din punct de vedere clinic, neexistând niciun efect asupra răspunsului maxim al raportului internațional normalizat (*international normalised ratio*) (INR_{max}). Intervalul de timp necesar pentru răspunsul INR ($tINR_{max}$) a fost prelungit cu 6 ore, observație concordantă cu întârzieri de aproximativ 4 și 6 ore ale atingerii t_{max} corespunzătoare S- și respectiv R-warfarinei. Aceste modificări nu sunt semnificative din punct de vedere clinic. Nu este necesară ajustarea dozei de warfarină în cazul administrării concomitente cu dulaglutid.

Contraceptive orale

Administrarea concomitentă a dulaglutid (1,5 mg) cu un contraceptiv oral (norgestimat 0,18 mg/etinilestradiol 0,025 mg) nu a influențat expunerea globală la norelgestromin și etinilestradiol. S-au observat reduceri semnificative statistic de 26% și de 13% ale C_{max} și întârzierea cu 2 și 0,30 ore a atingerii t_{max} pentru norelgestromin și, respectiv, etinilestradiol. Aceste observații nu sunt semnificative din punct de vedere clinic. Nu este necesară ajustarea dozei contraceptivelor orale în cazul administrării concomitente cu dulaglutid.

Metformin

După administrarea concomitentă a mai multe doze de dulaglutid 1,5 mg cu metformin la starea de echilibru, (forme farmaceutice cu eliberare imediată [IR]), ASC_{τ} corespunzătoare metformin a crescut până la 15% și C_{max} s-a redus până la 12%, fără a exista modificări ale t_{max} . Aceste modificări sunt concordante cu efectul de prelungire a duratei evacuării gastrice a dulaglutid și în limitele variabilității farmacocinetice ale metformin și nu sunt semnificative din punct de vedere clinic. Nu este necesară ajustarea dozei de metformin IR în cazul administrării concomitente cu dulaglutid.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea dulaglutid la gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Prin urmare, dulaglutid nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă dulaglutid se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Dulaglutid nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu se cunoaște efectul dulaglutid asupra fertilității la om. La șobolan, nu au existat efecte directe asupra împerecherii sau fertilității după tratamentul cu dulaglutid (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Trulicity nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul în care este utilizat în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină, pacienții trebuie sfătuiți să ia măsuri de precauție în vederea evitării hipoglicemiei atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje (vezi pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile inițiale de fază 2 și de fază 3 finalizate, pentru susținerea înregistrării inițiale a tratamentului în doză de 0,75 mg și 1,5 mg, 4006 pacienți au fost expuși la dulaglutid administrat în monoterapie sau ca terapie adăugată la tratamentul cu alte medicamente hipoglicemizante. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în studiile clinice au fost gastrointestinale, inclusiv greață, vărsături și diaree. În general, aceste reacții au fost de la ușoare la moderate ca severitate și tranzitorii. Rezultatele din studiul cu obiectiv cardiovascular pe termen lung ce a inclus 4949 de pacienți randomizați pe brațul cu dulaglutid, care au fost urmăriți timp de 5,4 ani, au fost conforme cu aceste observații.

Prezentare sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost identificate pe baza evaluării duratei totale a studiilor clinice de fază 2 și de fază 3, a studiului pe termen lung privind afectarea cardiovasculară și a studiilor ulterioare introducerii pe piață. Reacțiile adverse sunt enumerate în Tabelul 1 prin intermediul termenilor preferați MedDRA în funcție de clasa de aparate, sisteme și organe și în ordinea descrescătoare a incidenței (foarte frecvente: $\geq 1/10$; frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$; mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$; rare: $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$; foarte rare: $< 1/10000$ și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței. Frecvența reacțiilor adverse a fost calculată pe baza incidenței lor în studiile de înregistrare, de fază 2 și de fază 3.

Tabelul 1: Frecvența reacțiilor adverse observate cu dulaglutid

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	Reacții anafilactice [#]	
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie* (în cazul utilizării în asociere cu insulină, glimepiridă, metformin† sau cu metformin plus glimepiridă)	Hipoglicemie* (în cazul utilizării în monoterapie sau în asociere cu metformin plus pioglitazonă)			
Tulburări gastro-intestinale	Greață, diaree, vărsături†, dureri abdominale†	Scădere a apetitului alimentar, dispepsie,		Pancreatită acută, golire gastrică	Obstrucție intestinală de altă cauză decât cea

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
		constipație, flatulență, distensie abdominală, boală de reflux gastroesofagian, eructații		întârziată	mecanică
Tulburări hepato-biliare			Colelitiază, colecistită		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				Angioedem [#]	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate	Reacții la nivelul locului de administrare a injecției		
Investigații diagnostice		Tahicardie sinusală, bloc atrioventricular (BAV) de grad I			

[#] În urma raportărilor primite după introducerea pe piață.

* Hipoglicemie simptomatică, confirmată cu glicemie $\leq 3,9$ mmol/l

† Numai doza de dulaglutid 1,5 mg. Pentru doza de dulaglutid 0,75 mg, reacțiile adverse au avut frecvența următoarei categorii inferioare de incidență.

Descrierea reacțiilor adverse selecționate

Hipoglicemie

Când dulaglutid în doze de 0,75 mg și 1,5 mg a fost utilizat în monoterapie sau în asociere numai cu metformin sau cu metformin și pioglitazonă, incidența hipoglicemiei simptomatice confirmate a fost între 5,9% și 10,9%, iar ratele au fost între 0,14 și 0,62 evenimente/pacient/an, fără a se raporta episoade de hipoglicemie severă.

În cazul administrării dulaglutid în doze de 0,75 mg și respectiv 1,5 mg în asociere cu o sulfoniluree (plus metformin), incidența hipoglicemiei simptomatice confirmate a fost de 39,0% și 40,3%, iar ratele au fost de 1,67 și 1,67 evenimente/pacient/an. Incidența evenimentelor de tip hipoglicemie severă a fost de 0% și de 0,7%, iar ratele au fost de 0,00 și 0,01 evenimente/pacient-an pentru fiecare doză. Incidența cazurilor documentate de hipoglicemie simptomatică în tratamentul cu dulaglutid 1,5mg administrat împreună cu sulfoniluree a fost de 11,3%, iar ratele au fost de 0,90 evenimente/pacient/an, de asemenea nu au existat episoade severe de hipoglicemie.

Incidența cazurilor documentate de hipoglicemie simptomatică în tratamentul cu dulaglutid 1,5mg administrat împreună cu insulina glargin a fost de 35,3%, iar ratele au fost de 3,38 evenimente/pacient/an. Evenimentele reprezentând hipoglicemii severe au avut o incidență de 0,7% și o rată de 0,01 evenimente/pacient/an.

În cazul administrării dulaglutid în doză de 0,75 mg și respectiv 1,5 mg în asociere cu insulină prandială, incidența a fost de 85,3% și de 80,0%, iar ratele au fost de 35,66 și 31,06

evenimente/pacient/an. Incidența evenimentelor de tip hipoglicemie severă a fost de 2,4% și de 3,4%, iar ratele au fost de 0,05 și 0,06 evenimente/pacient/an.

În cadrul unui studiu de fază 3 cu durata de 52 de săptămâni, în care s-a administrat dulaglutid în doză de 1,5 mg, 3 mg și 4,5 mg în asociere cu metformin, incidențele episoadelor de hipoglicemie simptomatică documentată au fost de 3,1 %, 2,4 % și, respectiv, 3,1 %, iar ratele au fost de 0,07, 0,05 și 0,07 evenimente/pacient/an; a fost raportat câte un episod de hipoglicemie severă cu doza de 1,5 mg și, respectiv, 4,5 mg.

Reacțiile adverse gastrointestinale

Raportarea cumulativă a evenimentelor gastrointestinale care au survenit într-un interval de până la 104 săptămâni de tratament cu dulaglutid în doze de 0,75 mg și respectiv 1,5 mg a inclus greață (12,9% și 21,2%), diaree (10,7% și 13,7%) și vărsături (6,9% și 11,5%). Acestea au fost de obicei de severitate de la ușoară la moderată, raportându-se o incidență maximă în primele 2 săptămâni de tratament și o scădere rapidă în următoarele 4 săptămâni, ulterior rata fiind relativ constantă.

Într-un studiu de fază 3 cu dulaglutid în doze de 1,5 mg, 3 mg și 4,5 mg, evenimentele gastrointestinale raportate cumulativ de-a lungul celor 52 de săptămâni au inclus greața (14,2 %, 16,1 % și, respectiv, 17,3 %), diareea (7,7 %, 12,0 % și 11,6 %) și vărsăturile (6,4 %, 9,1 % și 10,1 %).

În studiile clinice de evaluare a farmacologiei efectuate la pacienți cu diabet zaharat tip 2 cu o durată de până la 6 săptămâni, majoritatea evenimentelor gastrointestinale au fost raportate în primele 2-3 zile după doza inițială, reducându-se ulterior pe durata tratamentului.

Pancreatită acută

Incidența pancreatitei acute în studiile de înregistrare de fază 2 și 3 a fost de 0,07% pentru dulaglutid comparativ cu 0,14% pentru placebo și cu 0,19% pentru brațele comparator cu sau fără terapie antidiabetică de fond suplimentară.

Enzimele pancreatice

Dulaglutid este asociat cu creșteri medii între 11% și 21% ale valorilor enzimelor pancreatice (lipaza și/sau amilaza pancreatică) comparativ cu valoarea inițială (vezi pct. 4.4). În absența altor semne și simptome sugestive pentru pancreatită acută, numai creșterea valorilor enzimelor pancreatice nu este un factor predictiv pentru pancreatita acută.

Creșterea frecvenței cardiace

Au fost observate cu dulaglutid administrat în doze de 0,75 mg și respectiv 1,5 mg creșteri medii minore ale frecvenței cardiace de 2 - 4 bătăi pe minut (bpm) și o incidență de 1,3% și de 1,4% a tahicardiei sinusale, cu o creștere concomitentă față de inițial ≥ 15 bpm.

Într-un studiu de fază 3 cu dulaglutid în doze de 1,5 mg, 3 mg și 4,5 mg, incidența tahicardiei sinusale, cu o creștere concomitentă față de inițial de ≥ 15 bpm a fost de 2,6 %, 1,9 % și, respectiv, 2,6 %. Au fost observate creșteri medii ale frecvenței cardiace de 1 – 4 bătăi pe minut (bpm).

Bloc AV de grad I/prelungirea intervalului PR

Au fost observate cu dulaglutid administrat în doze de 0,75 mg și respectiv 1,5 mg creșteri medii minore față de inițial ale intervalului PR de 2 - 3 msec și o incidență de 1,5% și de 2,4% a blocului AV de grad I.

Într-un studiu de fază 3 cu dulaglutid în doze de 1,5 mg, 3 mg și 4,5 mg, incidența blocului AV de grad 1 a fost de 1,2 %, 3,8 % și, respectiv, 1,7 %. S-au constatat creșteri medii față de inițial ale intervalului PR de 3 – 5 msec.

Imunogenitate

În studiile de înregistrare, tratamentul cu dulaglutid a fost asociat cu o incidență de 1,6% a anticorpilor anti-dulaglutid, indicând faptul că modificările structurale la nivelul GLP-1 și părților

IgG4 modificate ale moleculei de dulaglutid, împreună cu nivelul înalt de similaritate cu GLP-1 nativ și IgG4 nativ, minimizează riscul de apariție a răspunsului imun împotriva dulaglutid. În general, în cazurile în care au fost depistați, anticorpii anti-dulaglutid au avut titru scăzut și, deși numărul de pacienți care au prezentat anticorpi anti-dulaglutid a fost mic, examinarea datelor provenite din studiile de fază III nu a evidențiat niciun impact clar al anticorpilor anti-dulaglutid asupra modificărilor HbA1c. Nici unul dintre pacienții cu hipersensibilitate sistemică nu au dezvoltat anticorpi anti-dulaglutid.

Hipersensibilitate

În studiile de înregistrare de fază 2 și 3, evenimentele de tip hipersensibilitate sistemică (de exemplu, urticarie, edem) au fost raportate la 0,5% din pacienții tratați cu dulaglutid. La niciunul dintre pacienții cu hipersensibilitate sistemică nu s-au depistat anticorpi anti-dulaglutid. Au fost raportate cazuri rare de reacții anafilactice ulterior introducerii dulaglutidului pe piață.

Reacții la locul administrării injectabile

Evenimentele adverse la locul administrării injectabile au fost raportate la 1,9% dintre pacienții tratați cu dulaglutid. Evenimentele adverse la locul administrării injectabile posibil mediate imun (de exemplu, erupție cutanată tranzitorie, eritem) au fost raportate la 0,7% dintre pacienți și au fost în general de severitate ușoară.

Înteruperea tratamentului din cauza unui eveniment advers

În studiile cu durata de 26 de săptămâni, incidența cazurilor de întrerupere a tratamentului din cauza evenimentelor adverse a fost de 2,6% (0,75 mg) și de 6,1% (1,5 mg) pentru dulaglutid comparativ cu 3,7% pentru placebo. Pe toată durata studiului (până la 104 săptămâni), incidența cazurilor de întrerupere a tratamentului din cauza evenimentelor adverse a fost de 5,1% (0,75 mg) și de 8,4% (1,5 mg) pentru dulaglutid. Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întreruperea tratamentului cu dulaglutid administrat în doze de 0,75 mg și respectiv 1,5 mg au fost greață (1,0%, 1,9%), diaree (0,5%, 0,6%) și vărsături (0,4%, 0,6%) și au fost raportate în general în primele 4-6 săptămâni.

Într-un studiu de fază 3 cu dulaglutid în doze de 1,5 mg, 3 mg și 4,5 mg, incidența întreruperilor tratamentului din cauza evenimentelor adverse pe parcursul celor 52 de săptămâni a fost de 6,0 % (1,5 mg), 7,0 % (3 mg) și 8,5 % (4,5 mg). Cele mai frecvente reacții adverse care au determinat întreruperea tratamentului cu dulaglutid în doza de 1,5 mg, 3 mg și, respectiv, 4,5 mg au fost greață (1,3 %, 1,3 % și 1,5 %), diareea (0,2 %, 1,0 % și 1,0 %) și vărsăturile (0,0 %, 0,8 % și 1,3 %).

Dozele de dulaglutid de 3 mg și 4,5 mg

Profilul de siguranță la pacienții cărora li s-a administrat dulaglutid în dozele de 3 mg și 4,5 mg o dată pe săptămână este în concordanță cu cel descris anterior pentru dozele de 0,75 mg și 1,5 mg o dată pe săptămână.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice, efectele supradozajului cu dulaglutid au inclus tulburări gastrointestinale și hipoglicemie. În cazul în care survine un supradozaj, se va iniția tratamentul suportiv adecvat în funcție de semnele clinice și de simptomele individuale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente administrate în diabetul zaharat, medicamente ce reduc glicemia, excluzând insulinele, codul ATC: A10BJ05

Mecanism de acțiune

Dulaglutid este un agonist al receptorilor pentru peptidul 1 glucagon-like (GLP-1). Molecula este alcătuită din 2 lanțuri identice cu legătură disulfidică, fiecare conținând o secvență modificată analogă GLP-1 uman care are o legătură covalentă printr-un element de legătură de tip peptidă mică cu un fragment (Fc) de lanț greu de imunoglobulină G4 (IgG4) umană modificată. Porțiunea analogă GLP-1 a dulaglutid are caracter omolog în proporție de aproximativ 90% cu GLP-1 nativ uman (7-37). GLP-1 nativ are un timp de înjumătățire plasmatică de 1,5-2 minute din cauza degradării de către DPP-4 și a eliminării renale. Spre deosebire de GLP-1 nativ, dulaglutid este rezistent la degradarea de către DPP-4 și are o dimensiune mare care încetinește absorbția și reduce eliminarea pe cale renală. Aceste caracteristici de proiectare duc la o formă farmaceutică solubilă și un timp crescut de înjumătățire plasmatică de 4,7 zile, care îl face adecvat pentru administrarea subcutanată o dată pe săptămână. În plus, molecula de dulaglutid a fost concepută astfel încât să se prevină răspunsul imun dependent de receptorul Fcγ și să se reducă potențialul imunogen.

Dulaglutid prezintă o serie de acțiuni antihiperglicemice ale GLP-1. În prezența unor concentrații crescute ale glucozei, dulaglutid determină creșterea valorilor intracelulare ale AMP ciclic (AMPC) în celulele beta-pancreatice, ducând la eliberarea de insulină. Dulaglutid suprimă secreția de glucagon, fiind știut faptul că la pacienții cu diabet zaharat tip 2 acesta prezintă valori inadecvat crescute. Concentrațiile mai mici de glucagon duc la scăderea producției hepatice de glucoză. De asemenea, dulaglutid încetinește evacuarea gastrică.

Efecte farmacodinamice

Dulaglutid îmbunătățește controlul glicemic prin efecte susținute de scădere a concentrațiilor de glucoză à jeun, preprandiale și postprandiale la pacienții cu diabet zaharat tip 2 începând după prima doză de dulaglutid administrată și persistă pe durata intervalului de administrare o dată pe săptămână.

La pacienți cu diabet zaharat tip 2, un studiu de evaluare a proprietăților farmacodinamice efectuat cu dulaglutid a demonstrat restabilirea primei faze a secreției insulinice la un nivel care le depășește pe cele observate la voluntari sănătoși cărora li s-a administrat placebo și a îmbunătățit a doua fază a secreției insulinice ca răspuns la un bolus intravenos de glucoză. În același studiu, comparativ cu placebo, o doză unică de 1,5 mg dulaglutid a crescut secreția insulinică maximă la nivelul celulelor β și a stimulat funcția β-celulară la pacienții cu diabet zaharat tip 2.

În concordanță cu profilul farmacocinetic, dulaglutid are un profil farmacodinamic adecvat pentru administrarea o dată pe săptămână (vezi pct. 5.2).

Eficacitate și siguranță clinică

Controlul glicemic

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu dulaglutid au fost evaluate în zece studii de fază 3 randomizate, controlate care au înrolat 8035 pacienți cu diabet zaharat tip 2. Dintre aceștia, 1644 au avut vârsta ≥ 65 de ani, iar 174 dintre ei ≥ 75 de ani. Aceste studii au înrolat 5650 pacienți tratați cu dulaglutid, dintre care 1558 au fost tratați cu Trulicity 0,75 mg o dată pe săptămână, 2862 cu Trulicity 1,5 mg o dată pe săptămână, 616 cu doza de Trulicity de 3 mg săptămânal și 614 cu doza de Trulicity de 4,5 mg săptămânal. În toate studiile, dulaglutid a determinat îmbunătățirea semnificativă din punct de vedere clinic a controlului glicemic determinat prin intermediul hemoglobinei glicozilate A1c (HbA1c).

Monoterapie

Dulaglutid a fost studiat într-un studiu cu durata de 52 de săptămâni cu control activ care a evaluat monoterapia comparativ cu metformin. Trulicity administrat în doze de 1,5 mg și 0,75 mg a fost superior față de metformin (1500-2000 mg/zi) în ceea ce privește reducerea HbA1c și la 26 de săptămâni, o proporție semnificativ mai mare de pacienți au atins valoarea-țintă a HbA1c < 7,0% și ≤ 6,5% cu Trulicity 1,5 mg și Trulicity 0,75 mg, comparativ cu metformin.

Tabelul 2. Rezultatele unui studiu cu durata de 52 de săptămâni cu control activ care a evaluat monoterapia cu două doze de dulaglutid comparativ cu metformin

	Valoarea inițială a HbA1c (%)	Modificare a medie a HbA1c (%)	Pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c		Modificarea glicemiei à jeun (GAJ) (mmol/l)	Modificare a greutateii corporale (kg)
			<7,0% (%)	≤6,5% (%)		
26 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=269)	7,63	-0,78 ^{††}	61,5 [#]	46,0 ^{##}	-1,61	-2,29
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=270)	7,58	-0,71 ^{††}	62,6 [#]	40,0 [#]	-1,46	-1,36 [#]
Metformin 1500-2000 mg/zi (n=268)	7,60	-0,56	53,6	29,8	-1,34	-2,22
52 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=269)	7,63	-0,70 ^{††}	60,0 [#]	42,3 ^{##}	-1,56 [#]	-1,93
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=270)	7,58	-0,55 [†]	53,2	34,7	-1,0	-1,09 [#]
Metformin 1500-2000 mg/zi (n=268)	7,60	-0,51	48,3	28,3	-1,15	-2,20

† Valoarea p unidirecțională ajustată pentru valori multiple < 0,025, pentru noninferioritate;

†† Valoarea p unidirecțională ajustată pentru valori multiple < 0,025, pentru superioritatea dulaglutid față de metformin, evaluată numai pentru HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu metformin

GAJ = glicemie à jeun

Ratele hipoglicemiei simptomatice confirmate pentru tratamentul cu dulaglutid 1,5 mg și 0,75 mg și cu metformin au fost de 0,62, 0,15 și respectiv de 0,09 episoade/pacient/an. Nu s-au observat cazuri de hipoglicemie severă.

Terapie în asociere cu metformin

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu dulaglutid au fost investigate într-un studiu efectuat cu placebo și cu control activ (sitagliptin 100 mg zilnic) și cu durata de 104 săptămâni, toate administrate în asociere cu metformin. Tratamentul cu Trulicity 1,5 mg și 0,75 mg a dus la reducerea superioară a valorilor HbA1c comparativ cu sitagliptin la 52 de săptămâni, existând totodată o proporție semnificativ mai mare pacienți care au obținut valorile-țintă ale HbA1c < 7,0% și ≤ 6,5%. Aceste efecte s-au menținut până la finalul studiului (104 săptămâni).

Tabelul 3. Rezultatele unui studiu cu durata de 104 săptămâni, controlat cu placebo și cu control activ, efecuat cu două doze de dulaglutid, comparativ cu sitagliptin

	Valoarea inițială a HbA1c (%)	Modificare a medie a HbA1c (%)	Pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c		Modificare a glicemiei à jeun (mmol/l)	Modificare a greutateii corporale (kg)
			<7,0%(%)	≤6,5%(%)		
26 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=304)	8,12	-1,22 ^{††,##}	60,9 ^{**.,##}	46,7 ^{**.,##}	-2,38 ^{**.,##}	-3,18 ^{**.,##}
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (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 o dată pe zi (n=315)	8,09	-0,61	37,8	21,8	-0,97	-1,46
52 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg once o dată pe săptămână (n=304)	8,12	-1,10 ^{††}	57,6 ^{##}	41,7 ^{##}	-2,38 ^{##}	-3,03 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg once o dată pe săptămână (n=302)	8,19	-0,87 ^{††}	48,8 ^{##}	29,0 ^{##}	-1,63 ^{##}	-2,60 ^{##}
Sitagliptin 100 mg o dată pe zi (n=315)	8,09	-0,39	33,0	19,2	-0,9	-1,53
104 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=304)	8,12	-0,99 ^{††}	54,3 ^{##}	39,1 ^{##}	-1,99 ^{##}	-2,88 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=302)	8,19	-0,71 ^{††}	44,8 ^{##}	24,2 ^{##}	-1,39 ^{##}	-2,39
Sitagliptin 100 mg o dată pe zi (n=315)	8,09	-0,32	31,1	14,1	-0,47	-1,75

†† Valoarea p unidirecțională ajustată pentru valori multiple < 0,025, pentru superioritatea dulaglutid comparativ cu sitagliptin, evaluată numai pentru HbA1c la 52 și 104 săptămâni

Valoarea p unidirecțională ajustată pentru valori multiple < 0,001 pentru superioritatea dulaglutid comparativ cu placebo, evaluată numai pentru HbA1c

** p < 0,001 grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu placebo

p < 0,001 grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu sitagliptin

Ratele hipoglicemiei simptomatice confirmate pentru tratamentul cu dulaglutid 1,5 mg și 0,75 mg și cu sitagliptin au fost de 0,19, 0,18 și respectiv 0,17 episoade/pacient-an. Nu s-au observat cazuri de hipoglicemie severă cu dulaglutid.

Siguranța și eficacitatea dulaglutidului au fost de asemenea investigate într-un studiu cu control activ (liraglutid 1,8 mg zilnic) cu durata de 26 de săptămâni, ambele administrate în asociere cu

metformin. Tratamentul cu Trulicity 1,5 mg a determinat scăderea similară a HbA1c și obținerea valorilor-țintă ale HbA1c < 7,0% și ≤ 6,5% la un număr similar de pacienți comparativ cu liraglutid.

Tabelul 4. Rezultatele unui studiu cu durata de 26 de săptămâni și cu control activ efectuat cu o doză de dulaglutid comparativ cu liraglutid

	Valoarea inițială a HbA1c (%)	Modificare a medie a HbA1c (%)	Pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c		Modificare a glicemiei à jeun (mmol/l)	Modificare a greutateii corporale (%) (kg)
			<7,0% (%)	≤6,5% (%)		
26 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=299)	8,06	-1,42 [‡]	68,3	54,6	-1,93	-2,90 [#]
Liraglutid ⁺ 1,8 mg zilnic (n=300)	8,05	-1,36	67,9	50,9	-1,9	-3,61

[‡] Valoarea p unidirecțională < 0,001, pentru noninferioritatea dulaglutid comparativ cu liraglutid, evaluată numai pentru HbA1c.

[#] p < 0,05 grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu liraglutid.

⁺ Pacienții randomizați pentru a utiliza tratament cu liraglutid au primit o doză inițială de 0,6 mg/zi. După săptămâna 1, doza a fost crescută la 1,2 mg/zi și apoi în săptămâna 2 la 1,8 mg/zi.

Rata hipoglicemiei simptomatice confirmate pentru tratamentul cu dulaglutid 1,5 mg a fost de 0,12 episoade/pacient-an și de 0,29 episoade/pacient-an. Nu s-au observat cazuri de hipoglicemie severă.

Terapie în asociere cu metformin și sulfoniluree

Într-un studiu cu control activ cu durata de 78 de săptămâni, dulaglutid a fost comparat cu insulina glargin, ambele administrate împreună cu terapie de fond cu metformin și o sulfoniluree. La 52 de săptămâni, Trulicity 1,5 mg a demonstrat scăderea superioară a valorii HbA1c față de insulina glargin, care s-a menținut la 78 de săptămâni, iar scăderea HbA1c cu Trulicity 0,75 mg a fost non-inferioară insulinei glargin. Sub tratament cu Trulicity 1,5 mg, o proporție semnificativ mai mare de pacienți au obținut valoarea-țintă a HbA1c < 7,0% sau ≤ 6,5% la 52 și 78 de săptămâni comparativ cu insulina glargin.

Tabelul 5. Rezultatele unui studiu cu durata de 78 de săptămâni cu control activ efectuat cu două doze de dulaglutid comparativ cu insulina glargin

	Valoarea inițială a HbA1c (%)	Modificarea medie a HbA1c (%)	Pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c		Modificarea glicemiei à jeun (mmol/l)	Modificarea greutății corporale (kg)
			<7,0% (%)	≤6,5% (%)		
52 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=273)	8,18	-1,08 ^{††}	53,2 ^{##}	27,0 ^{##}	-1,50	-1,87 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=272)	8,13	-0,76 [†]	37,1	22,5 [#]	-0,87 ^{##}	-1,33 ^{##}
Insulină glargin ⁺ o dată pe zi (n=262)	8,10	-0,63	30,9	13,5	-1,76	1,44
78 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=273)	8,18	-0,90 ^{††}	49,0 ^{##}	28,1 ^{##}	-1,10 [#]	-1,96 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=272)	8,13	-0,62 [†]	34,1	22,1	-0,58 ^{##}	-1,54 ^{##}
Insulină glargin ⁺ o dată pe zi (n=262)	8,10	-0,59	30,5	16,6	-1,58	1,28

† Valoarea p unidirecțională ajustată pentru valori multiple < 0,025, pentru noninferioritate;

†† Valoarea p unidirecțională ajustată pentru valori multiple < 0,025, pentru superioritatea dulaglutid față de insulină glargin, evaluată numai pentru HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu insulină glargin

+ Dozele de insulină glargin au fost ajustate folosind un algoritm cu o valoare-țintă a glicemiei plasmatice în condiții de repaus alimentar < 5,6 mmol/l

Ratele hipoglicemiei simptomatice confirmate pentru tratamentul cu dulaglutid 1,5 mg și 0,75 mg și pentru cel cu insulină glargin au fost de 1,67, 1,67 și respectiv 3,02 episoade/pacient/an. S-au observat două cazuri de hipoglicemie severă cu dulaglutid 1,5 mg și două cazuri de hipoglicemie severă cu insulină glargin.

Terapie în asociere cu sulfoniluree

Siguranta și eficacitatea dulaglutidului în asociere cu sulfoniluree au fost evaluate într-un studiu placebo controlat pe o durată de 24 săptămâni. Tratamentul cu Trulicity 1,5mg în asociere cu glimepiridă a determinat o reducere semnificativă statistic a HbA1c, în comparație cu placebo plus glimepiridă la 24 de săptămâni. După administrarea de Trulicity 1,5mg un procent semnificativ mai mare de pacienți au obținut valoarea țintă pentru HbA1c < 7,0 % și ≤ 6,5 % la 24 de săptămâni comparativ cu placebo.

Tabelul 6: Rezultatele unui studiu placebo controlat de 24 săptămâni privind terapia cu dulaglutid în asociere cu glimepiridă

	Valoarea inițială a HbA1c	Modificare a medie a HbA1c	Pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c		Modificare a glicemiei à jeun	Modificarea greutateii corporale
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/l)	(kg)
24 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=239)	8,39	-1,38 ^{††}	55,3 ^{††}	40,0 ^{**}	-1,70 ^{††}	-0,91
Placebo (n=60)	8,39	-0,11	18,9	9,4	0,16	-0,24

^{††} p < 0,001 pentru demonstrarea superiorității dulaglutide comparativ cu placebo, controlând probabilitatea unei erori de tip I

^{**} p < 0,001 grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu placebo

Ratele hipoglicemiilor simptomatice documentate în tratamentul cu dulaglutid 1,5mg și administrarea de placebo au fost de 0,90, respectiv de 0,04 episoade/pacient-an. Nu au fost observate cazuri de hipoglicemie severă în cazul tratamentului cu dulaglutid sau administrării placebo.

Terapie în asociere cu inhibitor SGLT2 împreună cu sau fără metformin

Siguranța și eficacitatea dulaglutidului în asociere cu inhibitorul cotransportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2i) (96% în asociere cu metformin și 4% fără metformin) au fost investigate în cadrul unui studiu controlat cu placebo, cu durata de 24 de săptămâni. Tratamentul cu Trulicity 0,75 mg sau cu Trulicity 1,5 mg în asociere cu terapia cu SGLT2i a determinat o reducere semnificativă statistic a HbA1c comparativ cu placebo asociat la terapia cu SGLT2i la 24 de săptămâni. După administrarea Trulicity atât în doza de 0,75 mg, cât și în cea de 1,5 mg, o proporție semnificativ mai mare de pacienți au obținut valoarea țintă pentru HbA1c < 7,0% și ≤ 6,5% la 24 de săptămâni comparativ cu placebo.

Tabelul 7. Rezultatele unui studiu placebo controlat de 24 de săptămâni privind terapia cu dulaglutid în asociere cu SGLT2i

	Valoarea inițială a HbA1c	Modificare a medie a HbA1c	Pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c		Modificare a glicemiei à jeun	Modificarea greutateii corporale
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/l)	(kg)
24 săptămâni						
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=141)	8,05	-1,19 ^{††}	58,8 ^{††}	38,9 ^{**}	-1,44	-2,6
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=142)	8,04	-1,33 ^{††}	67,4 ^{††}	50,8 ^{**}	-1,77	-3,1
Placebo (n=140)	8,05	-0,51	31,2	14,6	-0,29	-2,3

^{††} p < 0,001 pentru demonstrarea superiorității dulaglutid comparativ cu placebo, controlând probabilitatea unei erori de tip I

^{**} p < 0,001 pentru grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu placebo

^ Pacienții care s-au retras din tratamentul randomizat înainte de săptămâna 24 au fost considerați ca fiind pacienți care nu au atins ținta

Ratele hipoglicemiilor simptomatice documentate în tratamentul cu dulaglutid 0,75 mg, dulaglutid 1,5 mg și administrarea de placebo au fost de 0,15, 0,16 și, respectiv, 0,12 episoade/pacient/an. Hipoglicemia severă a fost raportată de un pacient din grupul tratat cu dulaglutid 0,75 mg în asociere cu SGLT2i și de niciunul din grupul tratat cu dulaglutid 1,5 mg sau cu administrare de placebo.

Terapie în asociere cu metformin și pioglitazonă

Într-un studiu efectuat cu placebo și cu control activ (exenatid de două ori pe zi), ambele administrate în asociere cu metformin și pioglitazonă, Trulicity 1,5 mg și 0,75 mg a demonstrat superioritate în ceea ce privește scăderea HbA1c comparativ cu placebo și exenatid, existând totodată o proporție semnificativ mai mare de pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c < 7,0% sau ≤ 6,5%.

Tabelul 8. Rezultatele unui studiu cu durata de 52 de săptămâni cu control activ efectuat cu două doze de dulaglutid comparativ cu exenatid

	Valoarea inițială a HbA1c (%)	Modificare a medie a HbA1c (%)	Pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c		Modificare a glicemiei à jeun (mmol/l)	Modificare a greutatei corporale (kg)
			<7,0% (%)	≤6,5% (%)		
26 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=279)	8,10	-1,51 ^{‡‡,††}	78,2 ^{**,#}	62,7 ^{**,#}	-2,36 ^{**,#}	-1,30 ^{**}
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (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
Exenatid ⁺ 10 mcg de două ori pe zi (n=276)	8,07	-0,99	52,3	38,0	-1,35	-1,07
52 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=279)	8,10	-1,36 ^{††}	70,8 ^{##}	57,2 ^{##}	-2,04 ^{##}	-1,10
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=280)	8,05	-1,07 ^{††}	59,1 [#]	48,3 ^{##}	-1,58 [#]	0,44 [#]
Exenatid ⁺ 10 mcg de două ori pe zi (n=276)	8,07	-0,80	49,2	34,6	-1,03	-0,80

†† Valoarea p unidirecțională ajustată pentru valori multiple < 0,025, pentru superioritatea dulaglutid față de exenatid, evaluată numai pentru HbA1c

‡‡ Valoarea p unidirecțională ajustată pentru valori multiple < 0,001 pentru superioritatea dulaglutid comparativ cu placebo, evaluată numai pentru HbA1c

* p < 0,05, ** p < 0,001 grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu placebo

p < 0,05, ## p < 0,001 grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu exenatid

+ Doza de exenatid a fost de 5 mcg de două ori pe zi în primele 4 săptămâni și de 10 mcg de două ori pe zi ulterior

Ratele hipoglicemiei simptomatice confirmate pentru tratamentul cu dulaglutid 1,5 mg și 0,75 mg și pentru cel cu exenatid de două ori pe zi au fost de 0,19, 0,14 și respectiv de 0,75 episoade/pacient/an.

Nu s-au observat cazuri de hipoglicemie severă cu dulaglutid și s-au observat două cazuri de hipoglicemie severă pentru tratamentul cu exenatid de două ori pe zi.

Terapie în asociere cu insulină bazală titrată, cu sau fără metformin

Într-un studiu clinic controlat cu placebo, cu o durată de 28 de săptămâni, Trulicity 1,5mg a fost comparat cu placebo ca terapie adăugată tratamentului cu insulină bazală titrată (88% cu și 12% fără metformin) pentru a evalua efectele asupra controlului glicemiei și a siguranței. Pentru a optimiza doza de insulină glargin, ambelor grupuri li s-a titrat tratamentul pentru o valoare țintă a glucozei serice à jeun <5,6 mmol/l. Doza inițială medie de insulină glargin a fost de 37 unități/zi pentru pacienții cărora li se administra placebo și de 41 unități/zi pentru pacienții cărora li se administra Trulicity 1,5mg. Dozele inițiale de insulină glargină la pacienții cu HbA1c <8,0% au fost reduse cu 20%. La finalul celor 28 de săptămâni de tratament doza a fost de 65 unități/zi și 51 unități/zi, pentru pacienții cărora li se administra placebo, respective Trulicity 1,5 mg. La 28 de săptămâni, tratamentul cu Trulicity 1,5 mg o dată pe săptămână a determinat o reducere semnificativă statistic a HbA1c comparativ cu placebo și o creștere semnificativă a procentului de pacienți care au obținut valori țintă ale HbA1c < 7,0 % și ≤ 6.5 % (Tabelul 9).

Tabelul 9. Rezultatele unui studiu cu durată de 28 de săptămâni privind terapia cu dulaglutid comparativ cu placebo, ca terapie adăugată la tratamentul cu insulină bazală titrată

	Valoarea inițială a HbA1c (%)	Modificare a medie a HbA1c (%)	Pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c		Modificare a glicemiei à jeun (mmol/l)	Modificarea greutateii corporale (kg)
			<7.0% (%)	≤6.5% (%)		
28 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână și insulină glargin (n=150)	8,41	-1,44 ^{††}	66,7 ^{††}	50,0 ^{**}	-2,48 ^{††}	-1,91 ^{††}
Placebo o dată pe săptămână și insulină glargin (n=150)	8,32	-0,67	33,3	16,7	-1,55	0,50

^{††} p < 0,001 pentru demonstrarea superiorității dulaglutid comparativ cu placebo, controlând probabilitatea unei erori de tip I

^{**} p < 0,001 grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu placebo

Ratele hipoglicemiilor simptomatice documentate în tratamentul cu dulaglutid 1,5mg și insulină glargin au fost de 3,38 episoade/pacient-an comparativ cu tratamentul cu insulină glargin placebo și unde ratele au fost de 4,38 episoade/pacient-an. Un pacient a raportat hipoglicemie severă în timpul tratamentului cu dulaglutid 1,5 mg în asociere cu insulina glargin și niciun eveniment hipoglicemic sever în timpul administrării de placebo.

Terapie în asociere cu insulină prandială, cu sau fără metformin

În acest studiu, pacienții tratați cu 1 sau 2 injecții cu insulină pe zi înainte de înrolarea în studiu au întrerupt insulinoterapia anterioară studiului și au fost randomizați pentru a li se administra dulaglutid o dată pe săptămână sau insulină glargin o dată pe zi, ambele în asociere cu insulină prandială lispro de trei ori pe zi, cu sau fără metformin. La 26 de săptămâni, ambele doze de Trulicity de 1,5 mg și 0,75 mg au fost superioare insulinei glargin în privința reducerii HbA1c și acest efect a fost susținut la 52 de săptămâni. O proporție mai mare de pacienți au obținut valori-țintă ale HbA1c < 7,0% sau ≤ 6,5% la 26 de săptămâni și < 7,0% la 52 de săptămâni comparativ cu insulina glargin.

Tabelul 10. Rezultatele unui studiu cu durata de 52 de săptămâni cu control activ efectuat cu două doze de dulaglutid comparativ cu insulină glargin

	Valoarea inițială a HbA1c (%)	Modificare a medie a HbA1c (%)	Pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c		Modificare a glicemiei à jeun (mmol/l)	Modificare a greutateii corporale (kg)
			<7,0% (%)	≤6,5% (%)		
26 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=295)	8,46	-1,64 ^{††}	67,6 [#]	48,0 [#]	-0,27 ^{##}	-0,87 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=293)	8,40	-1,59 ^{††}	69,0 [#]	43,0	0,22 ^{##}	0,18 ^{##}
Insulină glargin ⁺ o dată pe zi (n=296)	8,53	-1,41	56,8	37,5	-1,58	2,33
52 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=295)	8,46	-1,48 ^{††}	58,5 [#]	36,7	0,08 ^{##}	-0,35 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=293)	8,4	-1,42 ^{††}	56,3	34,7	0,41 ^{##}	0,86 ^{##}
Insulină glargin ⁺ o dată pe zi (n=296)	8,53	-1,23	49,3	30,4	-1,01	2,89

†† Valoarea p unidirecțională ajustată pentru valori multiple < 0,025, pentru superioritatea dulaglutid față de insulină glargin, evaluată numai pentru HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu insulină glargin

+ Dozele de insulină glargin au fost ajustate folosind un algoritm cu o valoare-țintă a glicemiei în condiții de repaus alimentar de < 5,6 mmol/l

Ratele hipoglicemiei simptomatice confirmate pentru tratamentul cu dulaglutid 1,5 mg și 0,75 mg și pentru cel cu insulină glargin au fost de 31,06, 35,66 și respectiv 40,95 episoade/pacient-an. Zece pacienți tratați cu dulaglutid 1,5 mg, șapte tratați cu dulaglutid 0,75 mg și 15 dintre cei tratați cu insulină glargin au raportat hipoglicemie severă.

Glicemia în condiții de repaus alimentar

Tratamentul cu dulaglutid a determinat reduceri semnificative față de inițial ale glicemiei în condiții de repaus alimentar. Cea mai mare parte a efectului asupra valorilor glicemiei în condiții de repaus alimentar a survenit înainte de 2 săptămâni. Scăderea glicemiei în condiții de repaus alimentar a fost menținută pe cea mai lungă perioadă de studiu, de 104 săptămâni.

Glicemia postprandială

Tratamentul cu dulaglutid a determinat reduceri semnificative ale valorilor medii ale glicemiei postprandiale față de inițial (modificări la reperul temporal principal între -1,95 mmol/l și -4,23 mmol/l față de inițial).

Funcția beta-celulară

Studiile clinice efectuate cu dulaglutid au indicat stimularea funcției beta-celulare determinată conform modelului de evaluare a homeostaziei (HOMA2-%B). Efectul durabil asupra funcției beta-celulare s-a menținut pe cea mai lungă perioadă de studiu, de 104 săptămâni.

Greutatea corporală

Tratamentul cu Trulicity 1,5 mg s-a asociat cu scăderea susținută în greutate pe durata studiilor (între -0,35 kg și -2,90 kg la reperul temporal final față de inițial). Modificarea greutății corporale cu Trulicity 0,75 mg a variat între 0,86 kg și -2,63 kg. Scăderea în greutate a fost observată la pacienții tratați cu dulaglutid indiferent de prezența senzației de greață, însă reducerea a fost mai mare numeric în grupul care a prezentat greață.

Rezultate raportate de pacienți

Tratamentul cu dulaglutid a îmbunătățit semnificativ nivelul total de satisfacție asociată tratamentului comparativ cu cel cu exenatid de două ori pe zi. În plus, frecvența percepută a hiperglicemiei și hipoglicemiei a fost semnificativ mai redusă comparativ cu exenatid de două ori pe zi.

Tensiunea arterială

Efectul dulaglutid asupra tensiunii arteriale evaluată conform Monitorizării tensiunii arteriale în ambulatoriu a fost evaluat într-un studiu care au înrolat 755 pacienți cu diabet zaharat tip 2. Tratamentul cu dulaglutid a determinat reduceri ale tensiunii arteriale sistolice (TAS) (diferență comparativ cu placebo -2,8 mmHg) la 16 săptămâni. Nu a existat nicio diferență asupra tensiunii arteriale diastolice (TAD). Rezultate similare pentru TAS și TAD au fost demonstrate la săptămâna 26, reperul temporal final al studiului.

Evaluarea cardiovasculară

Meta-analiză a studiilor de fază 2 și 3

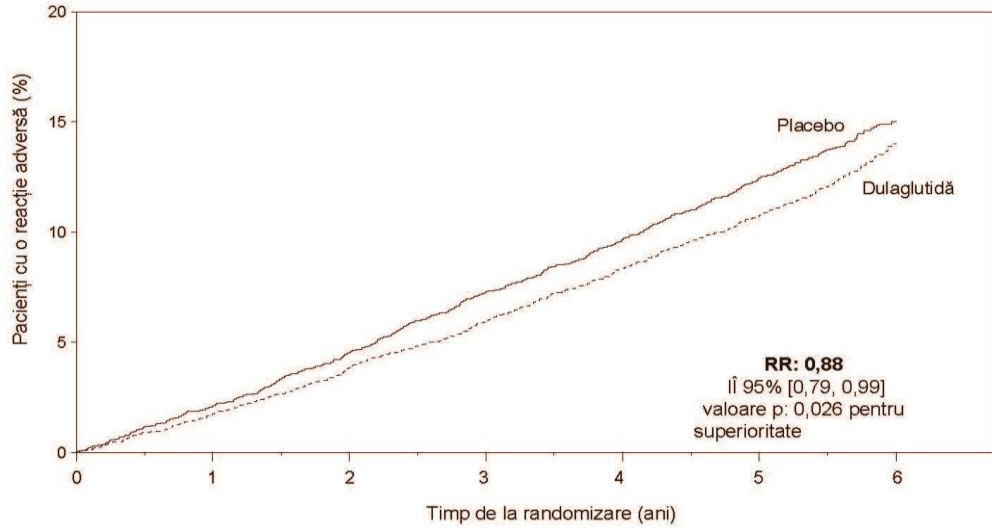
Într-o meta-analiză a studiilor de înregistrare, de fază 2 și 3, un număr total de 51 de pacienți (dulaglutid: 26 [N = 3885]; toate brațele comparator: 25 [N = 2125]) au prezentat cel puțin un eveniment cardiovascular (CV) (deces de cauză CV, IM fără rezultat fatal, accident vascular-cerebral fără rezultat fatal sau spitalizare pentru angină instabilă). Rezultatele au demonstrat că nu a existat nicio creștere a riscului CV cu dulaglutid comparativ cu terapiile control (RR [rata de risc]: 0,57; ÎI [interval de încredere]: [0,30, 1,10]).

Rezultatele din studiul cu obiectiv cardiovascular

Studiul Trulicity cu obiectiv cardiovascular pe termen lung a fost un studiu clinic controlat cu placebo, dublu orb. Pacienții cu diabet zaharat tip 2 au fost alocați aleator fie pe Trulicity 1,5 mg (4949), fie pe placebo (4952), ambele în asociere cu terapia standard pentru diabetul zaharat tip 2 (doza de 0,75 mg nu a fost administrată în acest studiu). Mediana perioadei de urmărire în studiu a fost de 5,4 ani.

Vârsta medie a fost de 66,2 ani, IMC mediu a fost de 32,3 kg/m² și 46,3% dintre pacienți au fost femei. Au fost 3114 (31,5%) pacienți cu boală CV stabilită. Valoarea medianeii HbA1c de referință a fost de 7,2%. Brațul de tratament cu Trulicity a inclus pacienți ≥ 65 ani (n = 2619) și ≥ 75 ani (n = 484) și pacienți cu insuficiență renală ușoară (n = 2435), moderată (n = 1031) sau severă (n = 50).

Criteriul de evaluare primar a fost timpul de la randomizare până la prima apariție a oricăror evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE): deces de cauză CV, infarct miocardic non-letal sau accident vascular cerebral non-letal. Trulicity a fost superior în prevenirea MACE în comparație cu placebo (Figura 1). Fiecare componentă MACE a contribuit la reducerea MACE, așa cum se arată în figura 2.



Numărul de pacienți la risc

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

Figura 1. Curba Kaplan-Meier a timpului până la prima apariție a obiectivului urmărit: deces de cauză CV, infarct miocardic non-letal sau accident vascular cerebral non-letal, în studiul pe termen lung cu obiectiv cardiovascular, efectuat cu dulaglutid

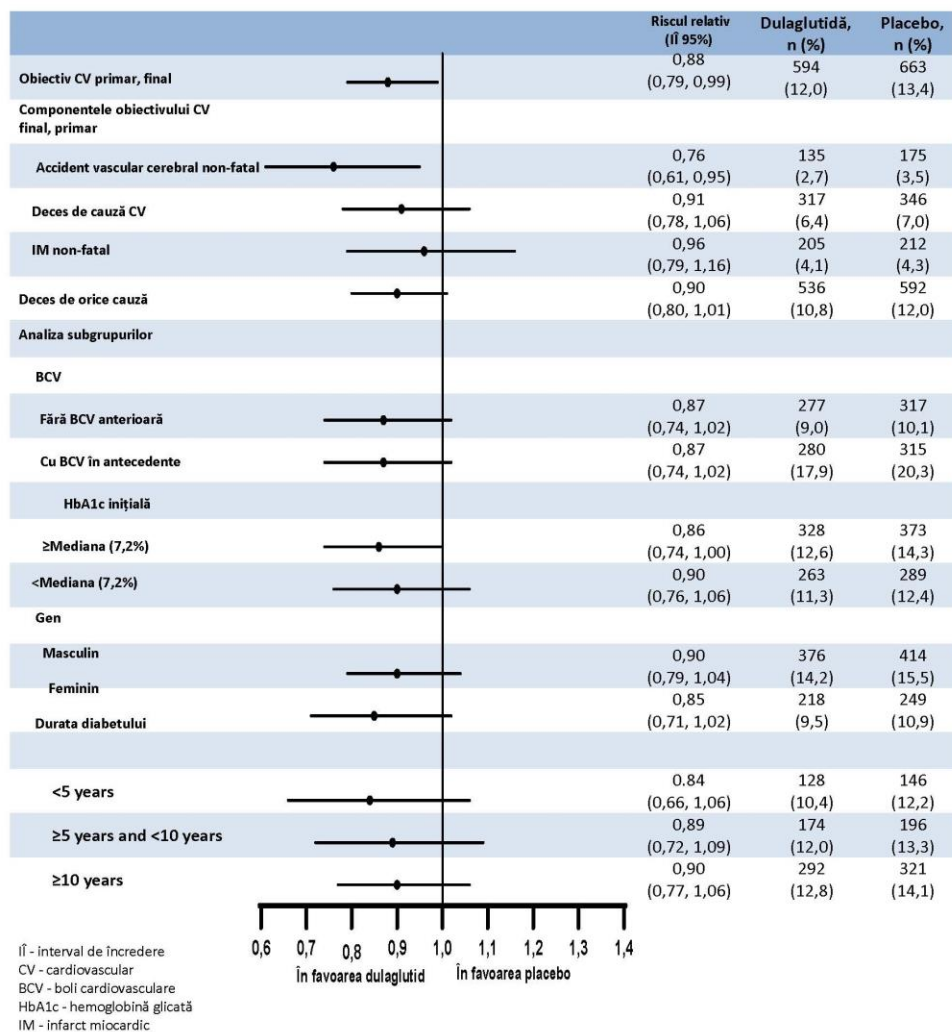


Figura 2: Graficul tip forest plot al analizelor privind tipurile de evenimente cardiovasculare individuale, decesul de orice cauză și consistența efectului în subgrupuri, pentru obiectivul principal

O reducere semnificativă și susținută a nivelului HbA1c din momentul de referință până la luna 60 a fost observată cu Trulicity versus placebo, în asociere cu terapia standard (-0,29% versus 0,22%; diferența estimată de tratament -0,51% [-0,57; -0,45]; $p < 0,001$). Au fost semnificativ mai puțini pacienți în grupul Trulicity care au primit un tratament antihiperglicemic suplimentar în comparație cu placebo (Trulicity: 2086 [42,2%]; placebo: 2825 [57,0%]; $p < 0,001$).

Terapia cu dulaglutid 4,5 mg, 3 mg și 1,5 mg în asociere cu metformin

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu dulaglutid în doză de 3 mg și 4,5 mg o dată pe săptămână comparativ cu dulaglutid în doză de 1,5 mg o dată pe săptămână asociat la metformin a fost investigat în cadrul unui studiu cu durata de 52 de săptămâni. La 36 de săptămâni, ambele doze de Trulicity, de 3 mg și 4,5 mg, au fost superioare dozei de Trulicity de 1,5 mg în reducerea valorilor HbA1c și a greutateii corporale. O proporție mai mare de pacienți au obținut valorile țintă ale HbA1c de $< 7,0\%$ sau $\leq 6,5\%$ la 36 de săptămâni cu dozele de Trulicity de 3 mg și 4,5 mg. Proporțiile pacienților care au obținut reduceri cu $\geq 5\%$ ale greutateii corporale față de inițial au fost de 31%, 40% și 49% cu Trulicity în doza de 1,5 mg, 3 mg și, respectiv, 4,5 mg. Efectele tratamentului s-au menținut pe parcursul celor 52 de săptămâni.

Tabelul 11. Rezultatele unui studiu cu control activ care a comparat trei doze de dulaglutid

	Valoarea inițială a HbA1c	Modificare a medie a HbA1c	Pacienți care au obținut valoarea-țintă a HbA1c		Modificare a glicemiei à jeun	Modificare a greutateii corporale
	(%)	(%)	<7,0% (%)	≤6,5% (%)	(mmol/l)	(kg)
36 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=612)	8,64	-1,53	57,0	38,1	-2,45	-3,1
Dulaglutid 3 mg o dată pe săptămână (n=616)	8,63	-1,71 [#]	64,7 [#]	48,4 ^{††}	-2,66	-4,0 [#]
Dulaglutid 4,5 mg o dată pe săptămână (n=614)	8,64	-1,87 ^{##}	71,5 ^{##}	51,7 ^{††}	-2,90 ^{##}	-4,7 ^{##}
52 săptămâni						
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=612)	8,64	-1,52	58,6	40,4	-2,39	-3,5
Dulaglutid 3 mg o dată pe săptămână (n=616)	8,63	-1,71 [‡]	65,4 [‡]	49,2 [‡]	-2,70 [‡]	-4,3 [‡]
Dulaglutid 4,5 mg o dată pe săptămână (n=614)	8,64	-1,83 ^{††}	71,7 ^{††}	51,3 ^{††}	-2,92 ^{††}	-5,0 ^{††}

[#] p < 0,05, ^{##} p < 0,001 pentru superioritate comparativ cu dulaglutid 1,5 mg, valori p ajustate cu controlarea erorii de tip 1 generale

[‡] p < 0,05, ^{††} p < 0,001 comparativ cu dulaglutid 1,5 mg

Rezultatele vizează efectul sub tratament (analiza se bazează pe modele mixte pentru măsurători repetate sau regresie logistică longitudinală).

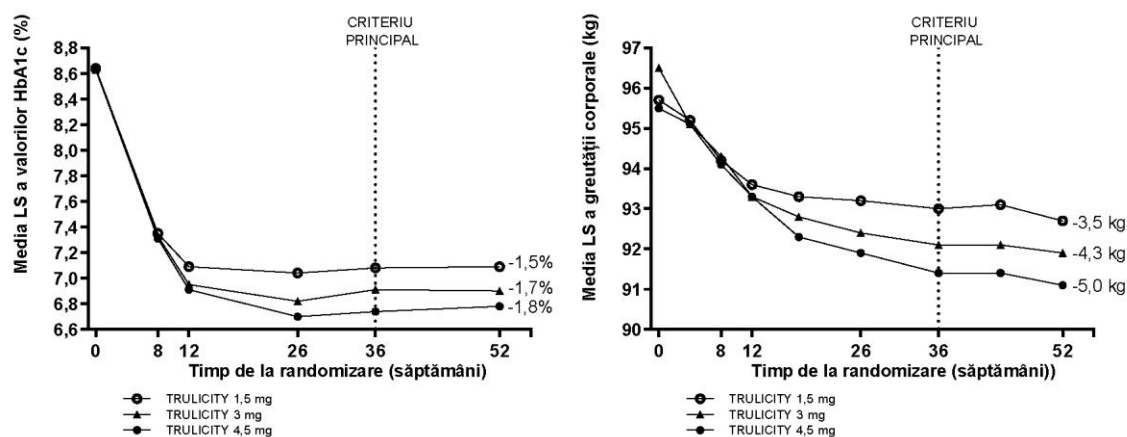


Figura 3. Modificarea medie a valorilor HbA1c (%) și a greutateii corporale (kg) între momentul inițial și săptămâna 52

Ratele de incidență ale episoadelor documentate de hipoglicemie simptomatică cu dulaglutid în dozele de 1,5 mg, 3 mg și 4,5 mg au fost de 0,07, 0,05 și, respectiv, 0,07 episoade/pacient/an. Un pacient a raportat hipoglicemie severă cu doza de dulaglutid de 1,5 mg, niciun pacient nu a raportat vreun episod cu doza de 3 mg și un pacient a raportat un caz cu doza de dulaglutid 4,5 mg.

Grupe speciale de pacienți

Utilizarea la pacienți cu insuficiență renală

Într-un studiu cu durata de 52 de săptămâni, Trulicity administrat în doze de 1,5 mg și 0,75 mg a fost comparat cu insulina glargin titrată, ca terapie adăugată la insulina prandială lispro, pentru a evalua efectul asupra controlului glicemic și siguranței la pacienți cu boală renală cronică moderată până la severă (rata de filtrare glomerulară estimată [conform formulei CKD-EPI, *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*] <60 și ≥ 15 ml/minut/1,73 m²). La randomizare, pacienților li s-a oprit tratamentul anterior cu insulină. În momentul de referință, media eRFG era de 38 ml/minut/1,73 m², 30% dintre pacienți aveau eRFG < 30 ml/minut/1,73 m².

În săptămâna 26, ambele doze de Trulicity 1,5 mg și 0,75 mg au fost non-inferioare insulinei glargin în reducerea HbA1c, iar acest efect s-a menținut la 52 de săptămâni. O proporție similară de pacienți au atins valoarea țintă a HbA1c < 8,0 % la 26 și 52 de săptămâni cu ambele doze de dulaglutid, precum și cu insulina glargin.

Tabelul 12. Rezultatele unui studiu cu durata de 52 de săptămâni cu comparator activ, efectuat cu două doze de dulaglutid, comparativ cu insulina glargin (la pacienți cu boală renală cronică moderată până la severă)

	Valoarea de referință a HbA1c	Modificare a medie a HbA1c	Pacienți care au atins valoarea țintă a HbA1c	Modificare a glicemiei à jeun	Modificare a greutateii corporale
	(%)	(%)	<8,0% (%)	(mmol/l)	(kg)
26 săptămâni					
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=192)	8,60	-1,19 [†]	78,3	1,28 ^{##}	-2,81 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=190)	8,58	-1,12 [†]	72,6	0,98 ^{##}	-2,02 ^{##}
Insulină glargin ⁺ o dată pe zi (n=194)	8,56	-1,13	75,3	-1,06	1,11
52 săptămâni					
Dulaglutid 1,5 mg o dată pe săptămână (n=192)	8,60	-1,10 [†]	69,1	1,57 ^{##}	-2,66 ^{##}
Dulaglutid 0,75 mg o dată pe săptămână (n=190)	8,58	-1,10 [†]	69,5	1,15 ^{##}	-1,71 ^{##}
Insulină glargin ⁺ o dată pe zi (n=194)	8,56	-1,00	70,3	-0,35	1,57

[†] Valoarea p unidirecțională ajustată pentru valori multiple < 0,025, pentru non-inferioritatea dulaglutid față de insulină glargin

^{##} p < 0,001 grupul de tratament cu dulaglutid comparativ cu insulină glargin

⁺ Dozele de insulină glargin au fost ajustate folosind un algoritm cu o valoare țintă a glicemiei à jeun de ≤ 8,3 mmol/l

Ratele hipoglicemiei simptomatice documentate pentru tratamentul cu dulaglutid 1,5 mg și dulaglutid 0,75 mg și pentru cel cu insulină glargin au fost de 4,44, 4,34 și respectiv 9,62 episoade/pacient-an. Nu s-au raportat cazuri de hipoglicemie severă cu dulaglutid 1,5 mg, s-au raportat șase cazuri de hipoglicemie severă cu dulaglutid 0,75 mg și șaptesprezece cazuri de hipoglicemie severă cu insulină glargin. Profilul de siguranță al Trulicity la pacienții cu insuficiență renală a fost similar celui observat în alte studii cu dulaglutid.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentelor a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Trulicity la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul diabetului zaharat tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea subcutanată la pacienți cu diabet zaharat tip 2, dulaglutid atinge concentrații plasmatice maxime în interval de 48 de ore. Valoarea medie a concentrației maxime (C_{max}) și expunerile totale (ASC) au fost de aproximativ 114 ng/ml și respectiv 14 000 ng·oră /ml, după doze de dulaglutid 1,5 mg administrate subcutanat la pacienți cu diabet zaharat tip 2. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru au fost obținute în interval de 2 - 4 săptămâni de administrare o dată pe săptămână a dulaglutid (1,5 mg). Expunerile după administrarea subcutanată a unor doze unice de dulaglutid (1,5 mg) la nivelul abdomenului, coapsei sau brațului au fost comparabile.

Biodisponibilitatea medie absolută a dulaglutid după administrarea subcutanată a unor doze unice de 1,5 mg și 0,75 mg au fost de 47% și respectiv 65%. Biodisponibilitatea absolută după administrarea dozelor de 3 mg și 4,5 mg a fost estimată a fi similară cu cea a dozei de 1,5 mg, deși aceste doze nu au fost evaluate în studii specifice. Creșterea concentrației plasmatice de dulaglutid la doze cuprinse între 0,75 mg și 4,5 mg este aproximativ proporțională cu doza administrată.

Distribuție

Media la nivelul populației a volumului aparent de distribuție în compartimentul central a fost de 3,09 l, și cea a volumului aparent de distribuție în compartimentul periferic a fost de 5,98 l.

Metabolizare

Se presupune că dulaglutid este degradat în aminoacizii componenți prin intermediul căilor generale de catabolizare a proteinelor.

Eliminare

Clearance-ul mediu aparent al dulaglutid la nivelul populației a fost de 0,142 l/oră și timpul de înjumătățire prin eliminare a fost de aproximativ 5 zile.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Vârsta nu a avut niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra proprietăților farmacocinetice și farmacodinamice ale dulaglutid.

Sex și rasă

Sexul și rasa nu au avut niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra proprietăților farmacocinetice ale dulaglutid.

Greutatea corporală sau indicele de masă corporală

Analizele farmacocinetice au demonstrat o relație inversă semnificativă statistic între greutatea corporală sau indicele masă corporală (IMC) și expunerea la dulaglutid, deși nu a existat niciun impact semnificativ din punct de vedere clinic al greutatei corporale sau IMC asupra controlului glicemic.

Insuficiență renală

Proprietățile farmacocinetice ale dulaglutid au fost evaluate într-un studiu de farmacologie clinică și au fost în general similare între voluntarii sănătoși și pacienți cu insuficiență renală de la ușoară la severă ($Cl_{Cr} < 30$ ml/minut), inclusiv boală renală în stadiu terminal (care necesita dializă). Suplimentar, într-un studiu clinic de 52 de săptămâni la pacienți cu diabet zaharat tip 2 și insuficiență renală moderată până la severă (rata de filtrare glomerulară estimată [conform formulei CKD-EPI, *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*] < 60 și ≥ 15 ml/minut/1,73 m²), profilul farmacocinetic al Trulicity 0,75 mg și 1,5 mg o dată pe săptămână a fost similar celui demonstrat în studiile clinice anterioare. Acest studiu clinic nu a înrolat pacienți cu boală renală în stadiu terminal.

Insuficiență hepatică

Proprietățile farmacocinetice ale dulaglutid au fost evaluate într-un studiu clinic de evaluare a farmacologiei, în care subiecți cu insuficiență hepatică au avut reduceri semnificative statistic ale expunerii la dulaglutid de până la 30% - 33% pentru valoarea medie a C_{max} și respectiv pentru ASC, comparativ cu voluntarii sănătoși. A existat o creștere generală a t_{max} corespunzător dulaglutid în cazul gradelor mai avansate de insuficiență hepatică. Cu toate acestea, nu s-a observat nicio tendință asociată expunerii la dulaglutid corelată cu gradul de insuficiență hepatică. Aceste efecte nu au fost considerate semnificative din punct de vedere clinic.

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii pentru descrierea profilului farmacocinetic al dulaglutid la copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței sau toxicitatea după doze repetate.

Într-un studiu cu durata de 6 luni de evaluare a potențialului carcinogen efectuat la șoareci transgenici, nu a existat niciun răspuns tumorigen. Într-un studiu cu durata de 2 ani de evaluare a potențialului carcinogen efectuat la șobolani, la valori de expunere care depășeau ≥ 3 ori expunerea clinică la om după administrarea dozei de dulaglutid 4,5 mg dulaglutid o dată pe săptămână, dulaglutid a provocat creșteri semnificative statistic, dependente de doză ale incidenței tumorilor tiroidiene cu celule C (cumulat adenoame și carcinoame). În prezent nu se cunoaște semnificația clinică a acestor observații.

În timpul studiilor de evaluare a fertilității, s-au observat reducerea numărului de corpi luteali și prelungirea estrului la doze care au fost asociate cu reducerea aportului alimentar și creștere în greutate la femelele gestante; cu toate acestea, nu s-au observat efecte asupra indicilor caracteristici fertilității și concepției sau dezvoltării embrionare. În studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, au fost observate efecte la nivelul scheletului și dezvoltare fetală lentă la șobolani și iepuri, la valori de expunere la dulaglutid de 5 până la 18 ori mai mari decât cele propuse în context clinic, însă nu s-au observat malformații ale fătului. Administrarea la șobolani pe durata gestației și lactației a provocat probleme de memorie la puii femele la valori de expunere de 16 ori mai mari decât cele propuse în context clinic. Administrarea dulaglutidului la șobolani tineri masculi și femele nu a determinat deficiențe de memorie la doze de 38 de ori mai mari decât cele mai mari doze administrate la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat de sodiu
Acid citric
Manitol
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

În cursul utilizării

Trulicity poate fi păstrat fără a fi introdus la frigider timp de până la 14 zile la temperaturi care nu depășesc 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă din sticlă (tip I).

Fiecare seringă preumplută conține 0,5 ml soluție.

Ambalaje de 4 seringi preumplute și ambalaj multiplu de 12 (3 cutii a câte 4) seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Instrucțiuni de utilizare

Seringa preumplută este pentru utilizare unică.

Instrucțiunile referitoare la utilizarea seringii, inclusiv prospectul, trebuie respectate cu atenție.

Trulicity nu trebuie utilizat în cazul în care sunt vizibile particule sau dacă soluția are un aspect tulbure și/sau dacă prezintă modificări de culoare.

Trulicity care a fost congelat nu trebuie utilizat.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/956/004

EU/1/14/956/005

EU/1/14/956/009

EU/1/14/956/010

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 Noiembrie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 august 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE
ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA
SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE
PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților substanței biologice active

Eli Lilly Limited
Dunderrow
Kinsale
Co. Cork
Irlanda

Numele și adresa fabricantului(ților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

Lilly France
2, rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Franța

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele de depunere a RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt reglementate conform listei de date de referință și frecvența de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și în următoarele completări publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață va depune primul raport periodic actualizat privind siguranța acestui medicament la 6 luni de la autorizarea sa.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul Autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca

urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trulicity 0,75 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
dulaglutid

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține dulaglutid 0,75 mg în 0,5 ml soluție

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: citrat de sodiu, acid citric, manitol, polisorbitat 80, apă pentru preparate injectabile
Vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

2 stilouri injectoare (penuri) preumplute a câte 0,5 ml soluție

4 stilouri injectoare (penuri) preumplute a câte 0,5 ml soluție

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare unică

O dată pe săptămână.

Marcați ziua săptămânii în care doriți să vă administrați medicamentul, pentru a nu uita.

	Lu	Ma	Mi	Jo	Vi	Sâ	Du
Săptămâna 1							
Săptămâna 2							

	Lu	Ma	Mi	Jo	Vi	Sâ	Du
Săptămâna 1							
Săptămâna 2							
Săptămâna 3							
Săptămâna 4							

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/956/001 2 stilouri injectoare (penuri) preumplute

EU/1/14/956/002 4 stilouri injectoare (penuri) preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

QR
CODE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

TRULICITY 0,75 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE (cu chenar albastru) – ambalaj multiplu - STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trulicity 0,75 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut dulaglutid

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține dulaglutid 0,75 mg în 0,5 ml soluție

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: citrat de sodiu, acid citric, manitol, polisorbitat 80; apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

Ambalaj multiplu: 12 (3 ambalaje a câte 4) stilouri injectoare (penuri) preumplute cu 0,5 ml soluție.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare unică.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
O dată pe săptămână.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/956/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

TRULICITY 0,75 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ (fără Chenar albastru) componentă a ambalajului multiplu - STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trulicity 0,75 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut dulaglutid

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține dulaglutid 0,75 mg în 0,5 ml soluție

3. LISTA EXCIPIENȚILORExcipienți: citrat de sodiu, acid citric, manitol, polisorbitat 80, apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**Soluție injectabilă
Ambalaj multiplu: 4 stilouri injectoare (penuri) preumplute a câte 0,5 ml soluție. Componentele ambalajelor multiple nu se pot vinde separat.**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**Pentru utilizare unică
O dată pe săptămână.

Marcați ziua săptămânii în care doriți să vă administrați medicamentul, pentru a nu uita.

	Lu	Ma	Mi	Jo	Vi	Sâ	Du
Săptămâna 1							
Săptămâna 2							

	Lu	Ma	Mi	Jo	Vi	Sâ	Du
Săptămâna 1							
Săptămâna 2							
Săptămâna 3							
Săptămâna 4							

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

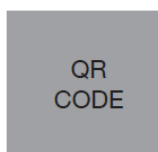
EU/1/14/956/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE



www.trulicity.eu

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

TRULICITY 0,75 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA STILOULUI INJECTOR (PEN) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Trulicity 0,75 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
dulaglutid
Administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

O dată pe săptămână

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trulicity 1,5 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
dulaglutid

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține dulaglutid 1,5 mg în 0,5 ml soluție

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: citrat de sodiu; acid citric; manitol; polisorbitat 80; apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

2 stilouri injectoare (penuri) preumplute a câte 0,5 ml soluție

4 stilouri injectoare (penuri) preumplute a câte 0,5 ml soluție

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare unică.

O dată pe săptămână.

Marcați ziua săptămânii în care doriți să vă administrați medicamentul pentru a nu uita.

	Lu	Ma	Mi	Jo	Vi	Sâ	Du
Săptămâna 1							
Săptămâna 2							

	Lu	Ma	Mi	Jo	Vi	Sâ	Du
Săptămâna 1							
Săptămâna 2							
Săptămâna 3							
Săptămâna 4							

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/956/006 2 stilouri injectoare (penuri) preumplute

EU/1/14/956/007 4 stilouri injectoare (penuri) preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

QR
CODE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

TRULICITY 1,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE (cu chenar albastru) – ambalaj multiplu – STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trulicity 1,5 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut dulaglutid

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține dulaglutid 1,5 mg în 0,5 ml soluție

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: citrat de sodiu, acid citric, manitol, polisorbitat 80; apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

Ambalaj multiplu: 12 (3 ambalaje a câte 4) stilouri injectoare (penuri) preumplute cu 0,5 ml soluție

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare unică.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
O dată pe săptămână.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/956/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

TRULICITY 1,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ (fără Chenar albastru) componentă a ambalajului multiplu - STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trulicity 1,5 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut dulaglutid

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține dulaglutid 1,5 mg în 0,5 ml soluție

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: citrat de sodiu, acid citric, manitol, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

Ambalaj multiplu: 4 stilouri injectoare (penuri) preumplutea câte 0,5 ml soluție. Componentele ambalajelor multiple nu se pot vinde separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare unică.

O dată pe săptămână.

Marcați ziua săptămânii în care doriți să vă administrați medicamentul pentru a nu uita.

	Lu	Ma	Mi	Jo	Vi	Sâ	Du
Săptămâna 1							
Săptămâna 2							

	Lu	Ma	Mi	Jo	Vi	Sâ	Du
Săptămâna 1							
Săptămâna 2							
Săptămâna 3							
Săptămâna 4							

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

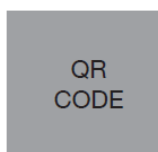
EU/1/14/956/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE



www.trulicity.eu

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

TRULICITY 1,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA STILOULUI INJECTOR (PEN) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Trulicity 1,5 mg soluție injectabilă în stilou preumplut
dulaglutid
Administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

O dată pe săptămână

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trulicity 3 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
dulaglutid

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține dulaglutid 3 mg în 0,5 ml soluție

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: citrat de sodiu, acid citric, manitol, polisorbitat 80; apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

2 stilouri injectoare (pen) preumplute a câte 0,5 ml soluție

4 stilouri injectoare (pen) preumplute a câte 0,5 ml soluție

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare unică
O dată pe săptămână.

Marcați ziua săptămânii în care doriți să vă administrați medicamentul, pentru a nu uita.

	Lu	Ma	Mi	Jo	Vi	Sâ	Du
Săptămâna 1							
Săptămâna 2							

	Lu	Ma	Mi	Jo	Vi	Sâ	Du
Săptămâna 1							
Săptămâna 2							
Săptămâna 3							
Săptămâna 4							

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

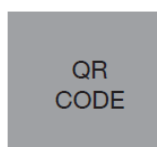
EU/1/14/956/011 2 stilouri injectoare (pen) preumplute
EU/1/14/956/012 4 stilouri injectoare (pen) preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE



www.trulicity.eu

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

TRULICITY 3 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE (cu chenar albastru) – ambalaj multiplu – STILOURI INJECTOARE (PEN) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trulicity 3 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut dulaglutid

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține dulaglutid 3 mg în 0,5 ml soluție

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: citrat de sodiu, acid citric, manitol, polisorbitat 80; apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

Ambalaj multiplu: 12 (3 ambalaje a câte 4) stilouri injectoare (penuri) preumplute cu 0,5 ml soluție

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare unică.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
O dată pe săptămână.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/956/013

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

TRULICITY 3 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ (fără Chenar albastru) componentă a ambalajului multiplu - STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trulicity 3 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut dulaglutid

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține dulaglutid 3 mg în 0,5 ml soluție

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: citrat de sodiu, acid citric, manitol, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**Soluție injectabilă**

Ambalaj multiplu: 4 stilouri injectoare (penuri) preumplute a câte 0,5 ml soluție. Componentele ambalajelor multiple nu se pot vinde separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare unică
O dată pe săptămână.

Marcați ziua săptămânii în care doriți să vă administrați medicamentul, pentru a nu uita.

	Lu	Ma	Mi	Jo	Vi	Sâ	Du
Săptămâna 1							
Săptămâna 2							

	Lu	Ma	Mi	Jo	Vi	Sâ	Du
Săptămâna 1							
Săptămâna 2							
Săptămâna 3							
Săptămâna 4							

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

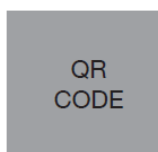
EU/1/14/956/013

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE



www.trulicity.eu

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

TRULICITY 3 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA STILOULUI INJECTOR (PEN) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Trulicity 3 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
dulaglutid
Administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

O dată pe săptămână

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE - STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trulicity 4,5 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
dulaglutid

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține dulaglutid 4,5 mg în 0,5 ml soluție

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: citrat de sodiu, acid citric, manitol, polisorbitat 80, apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

2 stilouri injectoare (penuri) preumplute a câte 0,5 ml soluție

4 stilouri injectoare (penuri) preumplute a câte 0,5 ml soluție

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare unică.

O dată pe săptămână.

Marcați ziua săptămânii în care doriți să vă administrați medicamentul pentru a nu uita.

	Lu	Ma	Mi	Jo	Vi	Sâ	Du
Săptămâna 1							
Săptămâna 2							

	Lu	Ma	Mi	Joi	Vi	Sâ	Du
Săptămâna 1							
Săptămâna 2							
Săptămâna 3							
Săptămâna 4							

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/956/014 2 stilouri injectoare (penuri) preumplute

EU/1/14/956/015 4 stilouri injectoare (penuri) preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

QR
CODE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

TRULICITY 4,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE (cu chenar albastru) – ambalaj multiplu - STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trulicity 4,5 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
dulaglutid

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține dulaglutid 4,5 mg în 0,5 ml soluție

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: citrat de sodiu, acid citric, manitol, polisorbitat 80, apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

Ambalaj multiplu: 12 (3 ambalaje a câte 4) stilouri injectoare (penuri) preumplute cu 0,5 ml soluție

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare unică.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

O dată pe săptămână.

Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/956/016

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

TRULICITY 4,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ (fără Chenar albastru) componentă a ambalajului multiplu - STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trulicity 4,5 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut dulaglutid

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține dulaglutid 4,5 mg în 0,5 ml soluție

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: citrat de sodiu, acid citric, manitol, polisorbitat 80, apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**Soluție injectabilă**

Ambalaj multiplu: 4 stilouri injectoare (penuri) preumplute a câte 0,5 ml soluție. Componentele ambalajelor multiple nu se pot vinde separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare unică.

O dată pe săptămână.

Marcați ziua săptămânii în care doriți să vă administrați medicamentul pentru a nu uita.

	Lu	Ma	Mi	Jo	Vi	Sâ	Du
Săptămâna 1							
Săptămâna 2							

	Lu	Ma	Mi	Jo	Vi	Sâ	Du
Săptămâna 1							
Săptămâna 2							
Săptămâna 3							
Săptămâna 4							

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/956/016

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

QR
CODE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

TRULICITY 4,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA STILOULUI INJECTOR (PEN) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Trulicity 4,5 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
dulaglutid
Administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

O dată pe săptămână

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE - SERINGĂ PREUMPLUTĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trulicity 0,75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
dulaglutid

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține dulaglutid 0,75 mg în 0,5 ml soluție

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: citrat sodic, acid citric, manitol, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
4 seringi preumplute a câte 0,5 ml soluție

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare unică.
O dată pe săptămână.

Marcați ziua săptămânii în care doriți să vă administrați medicamentul pentru a nu uita.

	Lu	Ma	Mi	Jo	Vi	Sâ	Du
Săptămâna 1							
Săptămâna 2							
Săptămâna 3							
Săptămâna 4							

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

În cazul în care înainte de prima utilizare integritatea ambalajului este afectată, contactați farmacistul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/956/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

TRULICITY 0,75 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE (cu Chenar albastru) - ambalaj multiplu - SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trulicity 0,75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
dulaglutid

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține dulaglutid 0,75 mg în 0,5 ml soluție

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: citrat sodic, acid citric, manitol, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

Ambalaj multiplu: 12 (3 ambalaje a câte 4) seringi preumplute cu 0,5 ml soluție.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare unică.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

O dată pe săptămână.

Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

În cazul în care înainte de prima utilizare integritatea ambalajului este afectată, contactați farmacistul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/956/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

TRULICITY 0,75 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ (fără Chenar albastru) componentă a ambalajului multiplu - SERINGĂ PREUMPLUTĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trulicity 0,75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
dulaglutid

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține dulaglutid 0,75 mg în 0,5 ml soluție

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: citrat sodic, acid citric, manitol, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**Soluție injectabilă**

Ambalaj multiplu: 4 seringi preumplute a câte 0,5 ml soluție. Componentele ambalajelor multiple nu se pot vinde separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare unică.
O dată pe săptămână.

Marcați ziua săptămânii în care doriți să vă administrați medicamentul pentru a nu uita.

	Lu	Ma	Mi	Jo	Vi	Sâ	Du
Săptămâna 1							
Săptămâna 2							
Săptămâna 3							
Săptămâna 4							

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

În cazul în care înainte de prima utilizare integritatea ambalajului este afectată, contactați farmacistul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/956/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

TRULICITY 0,75 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Trulicity 0,75 mg injectabil
dulaglutid
Administrare SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

O dată pe săptămână

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE - SERINGĂ PREUMPLUTĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trulicity 1,5 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
dulaglutid

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține dulaglutid 1,5 mg în 0,5 ml soluție

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: citrat sodic, acid citric, manitol, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
4 seringi preumplute a câte 0,5 ml soluție

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare unică.
O dată pe săptămână.

Marcați ziua săptămânii în care doriți să vă administrați medicamentul pentru a nu uita.

	Lu	Ma	Mi	Jo	Vi	Sâ	Du
Săptămâna 1							
Săptămâna 2							
Săptămâna 3							
Săptămâna 4							

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

În cazul în care înainte de prima utilizare integritatea ambalajului este afectată, contactați farmacistul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/956/009

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

TRULICITY 1,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ (cu Chenar albastru) - ambalaj multiplu - SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trulicity 1,5 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
dulaglutid

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține dulaglutid 1,5 mg în 0,5 ml soluție

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: citrat sodic, acid citric, manitol, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

Ambalaj multiplu: 12 (3 ambalaje a câte 4) seringi preumplute cu 0,5 ml soluție.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare unică.

O dată pe săptămână.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

În cazul în care înainte de prima utilizare integritatea ambalajului este afectată, contactați farmacistul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/956/010

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

TRULICITY 1,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ (fără Chenar albastru) componentă a ambalajului multiplu - SERINGĂ PREUMPLUTĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trulicity 1,5 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
dulaglutid

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține dulaglutid 1,5 mg în 0,5 ml soluție

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: citrat sodic, acid citric, manitol, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**Soluție injectabilă**

Ambalaj multiplu: 4 seringi preumplute a câte 0,5 ml soluție. Componentele ambalajelor multiple nu se pot vinde separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare unică.
O dată pe săptămână.

Marcați ziua săptămânii în care doriți să vă administrați medicamentul pentru a nu uita.

	Lu	Ma	Mi	Jo	Vi	Sâ	Du
Săptămâna 1							
Săptămâna 2							
Săptămâna 3							
Săptămâna 4							

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

În cazul în care înainte de prima utilizare integritatea ambalajului este afectată, contactați farmacistul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/956/010

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

TRULICITY 1,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Trulicity 1,5 mg injectabil
dulaglutid
Administrare SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

O dată pe săptămână

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Trulicity 0,75 mg soluție injectabilă în stilou injectabil (pen) preumplut
Trulicity 1,5 mg soluție injectabilă în stilou injectabil (pen) preumplut
Trulicity 3 mg soluție injectabilă în stilou injectabil (pen) preumplut
Trulicity 4,5 mg soluție injectabilă în stilou injectabil (pen) preumplut
dulaglutid

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Trulicity și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Trulicity
3. Cum să utilizați Trulicity
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Trulicity
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Trulicity și pentru ce se utilizează

Trulicity conține o substanță activă denumită dulaglutid și este utilizat pentru scăderea concentrației de zahăr din sânge (glicemia) la adulți cu diabet zaharat tip 2 și poate ajuta la prevenirea bolilor de inimă.

Diabetul zaharat tip 2 este o afecțiune în care organismul dumneavoastră nu mai produce o cantitate suficientă de insulină, iar insulina produsă nu mai funcționează la fel de bine cât ar trebui.

În această situație, zahărul (glucoza) se acumulează în sânge.

Trulicity este utilizat:

- singur atunci când concentrația de zahăr din sânge nu este controlată în mod adecvat numai prin dietă și exerciții fizice și nu puteți fi tratat cu metformin (un alt medicament pentru tratamentul diabetului zaharat).
- sau împreună cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, atunci când acestea nu mai sunt suficiente pentru a controla concentrația zahărului din sânge. Aceste medicamente pot fi medicamente care se administrează pe cale orală și/sau insulină administrată prin injecție.

Este important să continuați să respectați sfaturile privind dieta și exercițiile fizice pe care le-ați primit din partea medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Trulicity

Nu utilizați Trulicity

- dacă sunteți alergic la dulaglutid sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Trulicity adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- faceți dializă, deoarece acest medicament nu este recomandat în acest caz.
- aveți diabet zaharat tip 1 (tipul care apare atunci când organismul dumneavoastră nu mai produce deloc insulină) deoarece este posibil ca acest medicament să nu fie potrivit pentru dumneavoastră.
- aveți cetoacidoză diabetică (o complicație a diabetului zaharat care apare atunci când organismul nu reușește să descompună glucoza, deoarece nu există o cantitate suficientă de insulină). Semnele includ scădere rapidă în greutate, greață sau vărsături, un miros dulce al respirației, prezența unui gust dulce sau metalic sau modificarea mirosului urinei sau transpirației.
- dacă aveți probleme grave ale digestiei alimentelor sau dacă alimentele rămân mai mult timp decât este normal în stomac (inclusiv gastropareză).
- dacă ați avut vreodată pancreatită (inflamația pancreasului) care provoacă o durere intensă în abdomen și durere de spate persistentă.
- dacă luați sulfoniluree sau insulină pentru tratamentul diabetului zaharat, deoarece se poate produce scăderea concentrației de zahăr din sânge (hipoglicemie). Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza acestor medicamente în vederea diminuării acestui risc.

Trulicity nu este o insulină și, de aceea, nu trebuie utilizat ca înlocuitor pentru aceasta.

Când se inițiază tratamentul cu Trulicity, în unele cazuri puteți prezenta pierdere de lichide/deshidratare, de exemplu în caz de vărsături, greață și/sau diaree, ce poate duce la o reducere a funcționării rinichiului. Este importantă evitarea deshidratării prin consumul suficient de lichide. Contactați medicul dacă aveți întrebări sau nelămuriri.

Copii și adolescenți

Trulicity nu este recomandat pentru utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 de ani deoarece nu a fost studiat la acești pacienți.

Trulicity împreună cu alte medicamente

Deoarece Trulicity poate încetini golirea stomacului, ceea ce ar putea afecta alte medicamente, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă folosiți, ați folosit recent sau s-ar putea să folosiți orice alte medicamente.

Sarcina

Nu se știe dacă dulaglutid ar putea avea efecte nocive asupra copilului nenăscut. Femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze metode contraceptive pe durata tratamentului cu dulaglutid. Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, deoarece Trulicity nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru cea mai bună metodă de control a concentrației de zahăr din sânge atunci când sunteți gravidă.

Alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă vreți să alăptați sau dacă alăptați înainte de a lua acest medicament. Nu utilizați Trulicity dacă alăptați. Nu se știe dacă dulaglutid trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Trulicity nu are niciun efect sau poate avea efecte minore asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși, dacă utilizați Trulicity împreună cu o sulfoniluree sau cu insulină, poate apărea scăderea concentrației de zahăr din sânge (hipoglicemie), care v-ar putea reduce capacitatea de concentrare. Evitați să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje dacă aveți orice semne de hipoglicemie. Vezi pct. 2, „Atenționări și precauții” pentru informații referitoare la riscul crescut de hipoglicemie și pct. 4 pentru semnele de avertizare ale scăderii concentrației de zahăr din sânge. Pentru informații suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Trulicity conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Trulicity

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră vă va recomanda o doză de 0,75 mg o dată pe săptămână pentru tratamentul diabetului dumneavoastră, fie pentru că această doză răspunde nevoilor dumneavoastră de tratament, fie pentru că Trulicity este utilizat în monoterapie.

Atunci când este utilizat împreună cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, medicul dumneavoastră vă va recomanda doza de 1,5 mg o dată pe săptămână.

Dacă concentrația de zahăr din sângele dumneavoastră nu este bine controlată, medicul vă poate crește doza la 3 mg o dată pe săptămână.

Dacă sunt necesare testări suplimentare ale glicemiei, doza vi se poate crește din nou până la 4,5 mg o dată pe săptămână.

Fiecare pen conține o doză săptămânală de Trulicity (0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg sau 4,5 mg). Fiecare pen eliberează numai o singură doză.

Puteți să folosiți Trulicity în orice moment al zilei, cu sau fără alimente. Dacă puteți, trebuie să îl utilizați în aceeași zi a săptămânii. Pentru a vă aminti acest lucru, este o idee bună să încercuiți ziua în care vă injectați prima doză pe cutia în care este ambalat medicamentul sau într-un calendar.

Trulicity se injectează sub pielea (injecție subcutanată) de la nivelul burții (abdomen) sau al părții superioare a piciorului (coapsă). Dacă o altă persoană vă face injecția, aceasta poate să vă facă injecția și la nivelul brațului.

Dacă doriți, puteți folosi aceeași regiune a corpului în fiecare săptămână. Trebuie însă să alegeți un alt loc pentru injecție în regiunea respectivă.

Este important să vă testați concentrația de zahăr din sânge, așa cum ați fost instruit de medicul dumneavoastră, farmacist sau asistentă, dacă utilizați Trulicity împreună cu o sulfoniluree sau cu insulină.

Citiți cu atenție „Instrucțiuni de utilizare” referitoare la pen înainte de a utiliza Trulicity.

Dacă utilizați mai mult Trulicity decât trebuie

Dacă utilizați mai mult Trulicity decât trebuie adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. O cantitate prea mare din acest medicament poate scădea prea mult concentrația de zahăr din sânge (hipoglicemie) și vă poate provoca greață sau vărsături.

Dacă uitați să utilizați Trulicity

Dacă uitați să vă injectați o doză și dacă au rămas **cel puțin 3 zile** înainte de ziua în care trebuie să injectați următoarea doză, injectați-vă doza cât mai repede posibil. Injectați doza următoare în ziua în care trebuie să faceți acest lucru.

Dacă au rămas **mai puțin de 3 zile** înainte de ziua în care trebuie să utilizați următoarea doză, nu injectați această doză și injectați doza următoare în ziua în care trebuie să faceți acest lucru.

Nu utilizați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

De asemenea, dacă este necesar, puteți schimba ziua în care vă injectați Trulicity, numai dacă au trecut cel puțin 3 zile de la ultima doză de Trulicity utilizată.

Dacă încetați să utilizați Trulicity

Nu încetați să utilizați Trulicity fără a discuta cu medicul dumneavoastră. Dacă încetați să utilizați Trulicity, concentrația de zahăr din sânge poate crește.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții alergice severe

Rare: pot afecta până la 1 în 1000 de persoane

- Reacții alergice severe (reacții anafilactice, angioedem)
Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați simptome ca erupție pe piele, mâncărimi și umflare rapidă a țesuturilor de la nivelul gâtului, feței sau gurii, urticarie sau dificultăți la respirație.
- Inflamație a pancreasului (pancreatită acută) care poate provoca dureri severe la nivelul stomacului și spatelui, care nu dispar.
Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați aceste simptome.

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- Obstrucție intestinală - o formă severă de constipație, însoțită de simptome suplimentare cum sunt crampe la nivelul abdomenului, balonare sau vărsături.
Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați aceste simptome.

Alte reacții adverse

Reacții adverse foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Senzație de rău (greață) – aceasta dispare de obicei în timp
- Stare de rău (vărsături) – aceasta dispare de obicei în timp
- Diaree – aceasta dispare de obicei în timp
- Durere de burtă (abdominală).

De obicei, aceste reacții adverse nu sunt grave. Acestea apar mai des la începutul tratamentului cu dulaglutid, însă se diminuează în timp, la majoritatea pacienților.

- Scăderea concentrației de zahăr din sânge (hipoglicemia) este foarte frecventă când dulaglutid este utilizat împreună cu medicamente care conțin metformin, o sulfoniluree și/sau insulină. Dacă utilizați o sulfoniluree sau insulină, ar putea fi necesară scăderea dozei pe durata utilizării dulaglutid.

- Simptomele scăderii concentrației de zahăr din sânge pot include durere de cap, somnolență, stare de slăbiciune, amețeli, senzație de foame, confuzie, iritabilitate, bătăi rapide ale inimii și transpirații. Medicul dumneavoastră vă va spune cum să vă tratați concentrația scăzută de zahăr din sânge.

Reacții adverse frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- Scăderea concentrației de zahăr din sânge (hipoglicemia) este frecventă când dulaglutid este utilizat singur sau împreună cu metformin și cu pioglitazonă administrate în același timp, sau în asociere cu un inhibitor al cotransportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2i), împreună cu sau fără metformin. Pentru o listă a simptomelor posibile, vezi mai sus subpunctul privind reacțiile adverse foarte frecvente.
- Scădere a poftei de mâncare
- Indigestie
- Constipație
- Gaze abdominale (flatulență)
- Balonare
- Reflux gastroesofagian sau arsuri la nivelul stomacului (denumite și boală de reflux gastroesofagian - BRGE) – o boală cauzată de urcarea acidului gastric prin esofag (tubul care face legătura dintre stomac și gură)
- Eructații
- Senzație de oboseală
- Bătăi rapide ale inimii
- Încetinire a vitezei curenților electrici de la nivelul inimii

Reacții adverse mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- Reacții la locul de administrare a injecției (cum sunt erupții trecătoare pe piele sau înroșirea pielii)
- Reacții alergice la nivelul întregului corp (hipersensibilitate) (cum sunt inflamație, erupție trecătoare pe piele cu mâncărime și mici zone în relief (urticarie))
- Deshidratare, adesea asociată cu greață, vărsături și/sau diaree
- Calculi biliari
- Inflamație a veziculei biliare

Reacții adverse rare: pot afecta până la 1 din 1000 persoane

- Întârziere în golirea stomacului

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Trulicity

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta stiloului injector (pen) și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Trulicity poate fi scos de la frigider și păstrat la temperaturi care să nu depășească 30°C timp de maximum 14 zile.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că penul este deteriorat sau că medicamentul este tulbure, are modificări de culoare sau dacă sunt vizibile particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Trulicity

Substanța activă este dulaglutid.

- *Trulicity 0,75 mg*: Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 0,75 mg dulaglutid în 0,5 ml soluție.
- *Trulicity 1,5 mg*: Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 1,5 mg dulaglutid în 0,5 ml soluție.
- *Trulicity 3 mg*: Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 3 mg dulaglutid în 0,5 ml soluție
- *Trulicity 4,5 mg*: Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 4,5 mg dulaglutid în 0,5 ml soluție

Celelalte componente sunt citrat sodic (pentru informații suplimentare, vezi pct.2 "Trulicity conține sodiu"), acid citric, manitol, polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Trulicity și conținutul ambalajului

Trulicity este o soluție injectabilă limpede, incoloră, ambalată în stilou preumplut.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 0,5 ml soluție.

Stiloul injector (pen) preumplut este pentru utilizare unică.

Cutii cu 2, 4 sau ambalaj multiplu cu 12 (3 cutii a câte 4) stilouri injectoare (penuri) preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Eli Lilly Nederland B.V.,

Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Olanda.

Fabricantul

Eli Lilly Italia S.p.A.,

Via Gramsci 731/733, 50019, Sesto Fiorentino, Firenze (FI), Italia

Lilly France, 2, rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Franța

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Lietuva

Tel. +370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България

тел. + 359 2 491 41 40

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.

Tel: + 420 234 664 111

Magyarország

Lilly Hungária Kft.

Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru pacient

Trulicity 0,75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută Trulicity 1,5 mg soluție injectabilă în seringă preumplută dulaglutid

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Trulicity și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Trulicity
3. Cum să utilizați Trulicity
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Trulicity
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Trulicity și pentru ce se utilizează

Trulicity conține o substanță activă denumită dulaglutid și este utilizat pentru scăderea concentrației de zahăr din sânge (glicemia) la adulți cu diabet zaharat tip 2 și poate ajuta la prevenirea bolilor de inimă.

Diabetul zaharat tip 2 este o afecțiune în care organismul dumneavoastră nu mai produce o cantitate suficientă de insulină, iar insulina produsă nu mai funcționează la fel de bine cât ar trebui. În această situație, zahărul (glucoza) se acumulează în sânge.

Trulicity este utilizat:

- singur atunci când concentrația de zahăr din sânge nu este controlată în mod adecvat numai prin dietă și exerciții fizice și nu puteți fi tratat cu metformin (un alt medicament pentru tratamentul diabetului zaharat).
- sau împreună cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, atunci când acestea nu mai sunt suficiente pentru a controla concentrația zahărului din sânge. Aceste medicamente pot fi medicamente care se administrează pe cale orală și/sau insulină administrată prin injecție.

Este important să continuați să respectați sfaturile privind dieta și exercițiile fizice pe care le-ați primit din partea medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Trulicity

Nu utilizați Trulicity

- dacă sunteți alergic la dulaglutid sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Trulicity adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- faceți dializă, deoarece acest medicament nu este recomandat în acest caz.
- aveți diabet zaharat tip 1 (tipul care apare când organismul dumneavoastră nu mai produce deloc insulină) deoarece este posibil ca acest medicament să nu fie potrivit pentru dumneavoastră.
- aveți cetoacidoză diabetică (o complicație a diabetului zaharat care apare atunci când organismul nu reușește să descompună glucoza deoarece nu există o cantitate suficientă de insulină). Semnele includ scădere rapidă în greutate, greață sau vărsături, un miros dulce al respirației, prezența unui gust dulce sau metalic sau modificarea mirosului urinei sau transpirației.
- dacă aveți probleme grave ale digestiei alimentelor sau dacă alimentele rămân mai mult timp decât este normal în stomac (inclusiv gastropareză).
- dacă ați avut vreodată pancreatită (inflamația pancreasului) care provoacă o durere intensă în abdomen și durere de spate persistentă.
- dacă luați sulfoniluree sau insulină pentru tratamentul diabetului zaharat, deoarece se poate produce scăderea concentrației de zahăr din sânge (hipoglicemie). Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza acestor medicamente în vederea diminuării acestui risc.

Trulicity nu este o insulină și, de aceea, nu trebuie utilizat ca înlocuitor pentru aceasta.

Când se inițiază tratamentul cu Trulicity, în unele cazuri puteți prezenta pierdere de lichide/deshidratare, de exemplu în caz de vărsături, greață și/sau diaree, ce poate duce la o reducere a funcționării rinichiului. Este importantă evitarea deshidratării prin consumul suficient de lichide. Contactați medicul dacă aveți întrebări sau nelămuriri.

Copii și adolescenți

Trulicity nu este recomandat pentru utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 de ani deoarece nu a fost studiat la acești pacienți.

Trulicity împreună cu alte medicamente

Deoarece Trulicity poate încetini golirea stomacului, ceea ce ar putea afecta alte medicamente, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă folosiți, ați folosit recent sau s-ar putea să folosiți orice alte medicamente.

Sarcina

Nu se știe dacă dulaglutid ar putea avea efecte nocive asupra copilului nenăscut. Femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze metode contraceptive pe durata tratamentului cu dulaglutid. Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, deoarece Trulicity nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru cea mai bună metodă de control a concentrației de zahăr din sânge atunci când sunteți gravidă.

Alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă vreți să alăptați sau dacă alăptați înainte de a lua acest medicament. Nu utilizați Trulicity dacă alăptați. Nu se știe dacă dulaglutid trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Trulicity nu are niciun efect sau poate avea efecte minore asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși, dacă utilizați Trulicity împreună cu o sulfoniluree sau cu insulină, poate apărea scăderea concentrației de zahăr din sânge (hipoglicemie), care v-ar putea reduce capacitatea de concentrare. Evitați să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje dacă aveți orice fel de semne de hipoglicemie. Vezi pct. 2, „Atenționări și precauții” pentru informații referitoare la riscul crescut de

hipoglicemie și pct. 4 pentru semnele de avertizare ale scăderii concentrației de zahăr din sânge. Pentru informații suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Trulicity conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”

3. Cum să utilizați Trulicity

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră vă va recomanda o doză de 0,75 mg o dată pe săptămână pentru tratamentul diabetului dumneavoastră, fie pentru că această doză răspunde nevoilor dumneavoastră de tratament, fie pentru că Trulicity este utilizat în monoterapie.

Atunci când este utilizat împreună cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, medicul dumneavoastră vă va recomanda doza de 1,5 mg o dată pe săptămână.

În anumite condiții, medicul dumneavoastră vă poate recomanda o doză de început de 0,75 mg o dată pe săptămână.

Fiecare seringă conține o doză săptămânală de Trulicity (0,75 mg sau 1,5 mg). Fiecare seringă eliberează numai o singură doză.

Puteți să folosiți această seringă în orice moment al zilei, cu sau fără alimente. Dacă puteți, trebuie să îl utilizați în aceeași zi a săptămânii. Pentru a vă aminti acest lucru, este o idee bună să încercuiți ziua în care vă injectați prima doză pe cutia în care este ambalat medicamentul sau într-un calendar.

Trulicity se injectează sub pielea (injecție subcutanată) de la nivelul burții (abdomen) sau al părții superioare a piciorului (coapsă). Dacă o altă persoană vă face injecția, aceasta poate să vă facă injecția și la nivelul brațului.

Dacă doriți, puteți folosi aceeași regiune a corpului în fiecare săptămână. Trebuie însă să alegeți un alt loc pentru injecție în regiunea respectivă.

Este important să vă testați concentrația de zahăr din sânge, așa cum ați fost instruit de medicul dumneavoastră, farmacist sau asistentă, dacă utilizați Trulicity împreună cu o sulfoniluree sau cu insulină.

Citiți cu atenție “Instrucțiuni de utilizare” referitoare la seringă înainte de a utiliza Trulicity.

Dacă utilizați mai mult Trulicity decât trebuie

Dacă utilizați mai mult Trulicity decât trebuie adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. O cantitate prea mare de Trulicity poate scădea prea mult concentrația de zahăr din sânge (hipoglicemie) și vă poate provoca greață sau vărsături.

Dacă uitați să utilizați Trulicity

Dacă uitați să vă injectați o doză și dacă au rămas **cel puțin 3 zile** înainte de ziua în care trebuie să injectați următoarea doză, injectați-vă doza cât mai repede posibil. Injectați doza următoare în ziua în care trebuie să faceți acest lucru.

Dacă au rămas **mai puțin de 3 zile** înainte de ziua în care trebuie să utilizați următoarea doză, nu injectați această doză și injectați doza următoare în ziua în care trebuie să faceți acest lucru.

Nu utilizați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

De asemenea, dacă este necesar, puteți schimba ziua în care vă injectați Trulicity, numai dacă au trecut cel puțin 3 zile de la ultima doză de Trulicity utilizată.

Dacă încetați să utilizați Trulicity

Nu încetați să utilizați Trulicity fără a discuta cu medicul dumneavoastră. Dacă încetați să utilizați Trulicity, concentrația de zahăr din sânge poate crește.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții alergice severe

Rare: pot afecta până la 1 în 1000 de persoane

- Reacții alergice severe (reacții anafilactice, angioedem).
Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați simptome cum ar fi erupție pe piele, mâncărimi și umflare rapidă a țesuturilor de la nivelul gâtului, feței sau gurii, urticarie sau dificultăți la respirație.
- Inflamație a pancreasului (pancreatită acută) care poate provoca dureri severe la nivelul stomacului și spatelui, care nu dispar.
Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați aceste simptome.

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- Obstrucție intestinală - o formă severă de constipație, însoțită de simptome suplimentare cum sunt crampe la nivelul abdomenului, balonare sau vărsături.
Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați aceste simptome.

Alte reacții adverse

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Senzație de rău găta – aceasta dispare de obicei în timp
- Stare de rău (vărsături) – aceasta dispare de obicei în timp
- Diaree – aceasta dispare de obicei în timp
- Durere de burtă (abdominală).

De obicei, aceste reacții adverse nu sunt grave. Acestea apar mai des la începutul tratamentului cu dulaglutid, însă se diminuează în timp, la majoritatea pacienților.

- Scăderea concentrației de zahăr din sânge (hipoglicemia) este foarte frecventă când dulaglutid este utilizat împreună cu medicamente care conțin metformin, o sulfoniluree și/sau insulină. Dacă utilizați o sulfoniluree sau insulină, ar putea fi necesară scăderea dozei pe durata utilizării dulaglutid.
- Simptomele scăderii concentrației de zahăr din sânge pot include durere de cap, somnolență, stare de slăbiciune, amețeli, senzație de foame, confuzie, iritabilitate, bătăi rapide ale inimii și transpirații. Medicul dumneavoastră vă va spune cum să vă tratați concentrația scăzută de zahăr din sânge.

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- Scăderea concentrației de zahăr din sânge (hipoglicemia) este frecventă când dulaglutid este utilizat singur sau împreună cu metformin și cu pioglitazonă administrate în același timp, sau în asocieră cu un inhibitor al cotransportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2i), împreună cu sau

fără metformin. Pentru o listă a simptomelor posibile, vezi mai sus subpunctul privind reacțiile adverse foarte frecvente.

- Scădere a poftei de mâncare
- Indigestie
- Constipație
- Gaze abdominale (flatulență)
- Balonare
- Reflux gastroesofagian sau arsuri stomacale (denumite și boală de reflux gastroesofagian – BRGE) – o boală cauzată de urcarea acidului gastric prin esofag (tubul care face legătura dintre stomac și gură)
- Erucții
- Senzație de oboseală
- Bătăi rapide ale inimii
- Încetinirea a vitezei curenților electrici de la nivelul inimii

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane care utilizează acest medicament):

- Reacții la locul de administrare a injecției (cum sunt erupții trecătoare pe piele sau înroșirea pielii)
- Reacții alergice la nivelul întregului corp (hipersensibilitate) (cum sunt inflamație, erupție trecătoare pe piele cu mâncărime și mici zone în relief (urticarie))
- Deshidratare, adesea asociată cu greață, vărsături și/sau diaree
- Calculi biliari
- Inflamație a veziculei biliare

Reacții adverse rare: pot afecta până la 1 din 1000 persoane

- Întârziere în golirea stomacului

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Trulicity

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta seringii și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Trulicity poate fi scos de la frigider și păstrat la temperaturi care să nu depășească 30°C timp de maximum 14 zile.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că seringă este deteriorată sau că medicamentul este tulbure, are modificări de culoare sau dacă sunt vizibile particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Trulicity

Substanța activă este dulaglutid.

- *Trulicity 0,75 mg*: Fiecare seringă preumplută conține dulaglutid 0,75 mg în 0,5 ml soluție.
- *Trulicity 1,5 mg*: Fiecare seringă preumplută conține dulaglutid 1,5 mg în 0,5 ml soluție.

Celelalte componente sunt citrat sodic (pentru informații suplimentare, vezi pct.2 ”Trulicity conține sodiu”), acid citric, manitol, polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Trulicity și conținutul ambalajului

Trulicity este o soluție injectabilă (injecție) limpede, incoloră ambalată în seringă preumplută.

Fiecare seringă preumplută conține 0,5 ml soluție.

Seringa preumplută este pentru utilizare unică.

Cutii cu 4 sau ambalaj multiplu cu 12 (3 cutii a câte 4) seringi preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Lilly France, 2, rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Franța

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Espanña

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κόπος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

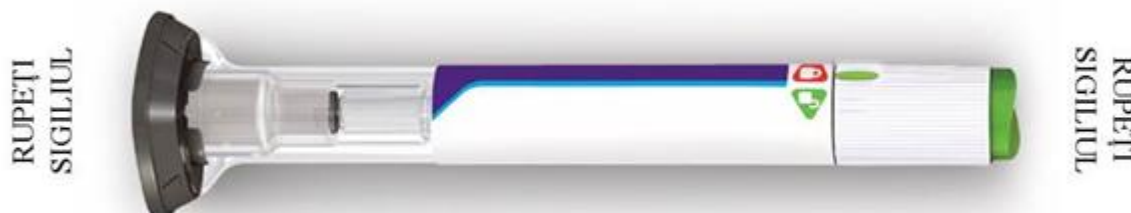
Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Instrucțiuni de utilizare

Trulicity 0,75 mg soluție injectabilă în stilou injectabil (pen) preumplut dulaglutid



← Desfășurați și întindeți →



Parcurgeți ambele fețe pentru a vedea instrucțiunile complete

DESPRE STILOUL INJECTOR PREUMPLUT TRULICITY

Vă rugăm să citiți cu atenție și în întregime aceste instrucțiuni de utilizare și informațiile pentru pacient din prospect înainte de a utiliza stiloul preumplut. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta despre injectarea corectă a Trulicity.

- Stiloul injector (pen) este un dispozitiv de administrare preumplut, pentru o singură utilizare, care este pregătit pentru administrare. Fiecare stilou injector (pen) conține o doză săptămânală de Trulicity (0,75 mg). Fiecare stilou injector (pen) eliberează o singură doză.
- **Trulicity se administrează o dată pe săptămână.** Ar putea fi util să încercuiți data în calendar pentru a nu uita de injectarea următoarei doze.
- Când apăsați butonul verde pentru administrarea injecției, pen-ul va introduce automat acul în **pielea dumneavoastră**, va injecta medicamentul și va retrage acul **după administrarea injecției**.

ÎNAINTE DE A ÎNCEPE

Scoateți

din frigider.

Lăsați capacul bazei atașat până în momentul în care sunteți pregătit să vă administrați injecția.

Verificați

eticheta pentru a vă asigura că aveți medicamentul care vă trebuie și că nu a expirat.

Inspectați

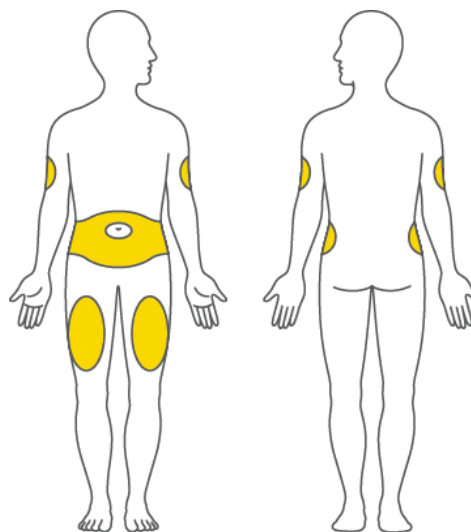
stiloul injector (pen). Nu îl utilizați dacă observați că pen-ul este deteriorat, că medicamentul nu este limpede, că este modificată culoarea sau dacă sunt vizibile particule.

Pregătiți-vă

spălați-vă pe mâini.

ALEGEȚI LOCUL PENTRU INJECTARE

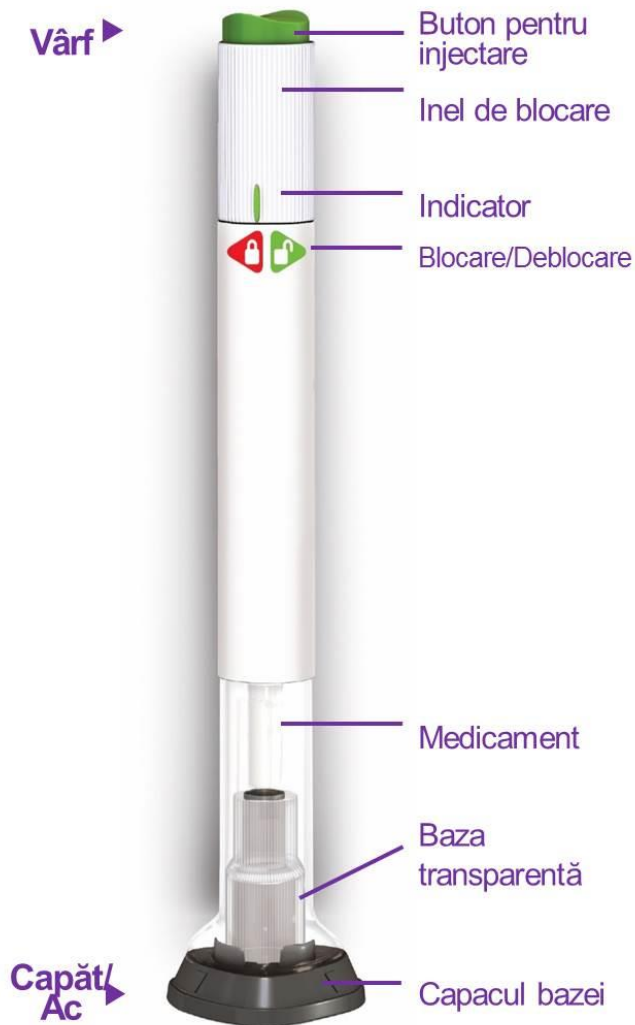
- Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta vă pot ajuta să alegeți cel mai bun loc pentru administrarea injecției.
- Vă puteți injecta medicamentul în abdomen sau coapsă.
- O altă persoană vă poate administra injecția la nivelul brațului.
- În fiecare săptămână, schimbați (roțiți) locul de administrare a injecției. Puteți folosi aceeași zonă a corpului, dar asigurați-vă că locul este diferit de fiecare dată.



FAȚA
ANTERIOARĂ A
CORPULUI

FAȚA
POSTERIOARĂ A
CORPULUI

1. SCOATEȚI CAPACUL
2. PLASAȚI ȘI DEBLOCAȚI
3. APĂSAȚI ȘI ȚINEȚI FERM ÎN POZIȚIE

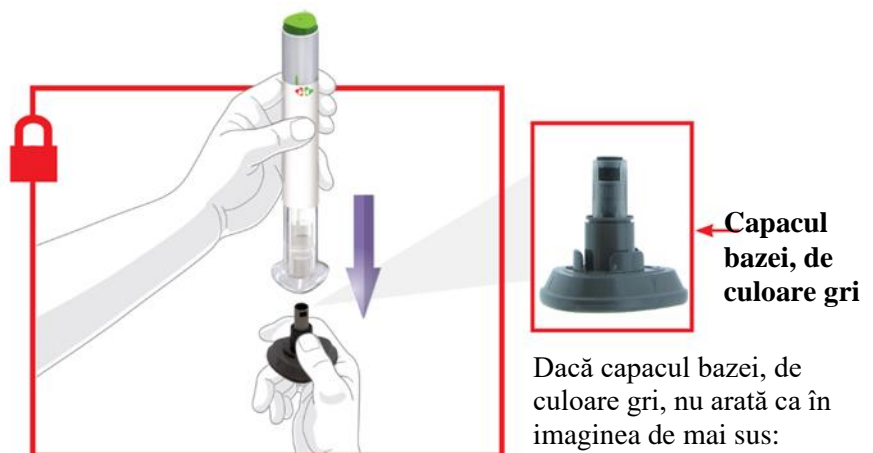


1 SCOATEȚI CAPACUL

- 🔒 Asigurați-vă că penul este **blocat**.
 - Scoateți capacul bazei, de culoare gri.

Nu puneți la loc capacul bazei - aceasta ar putea deteriora acul. Nu atingeți acul.

- După ce este scos, capacul bazei, de culoare gri, apare ca în imagine și poate fi aruncat.




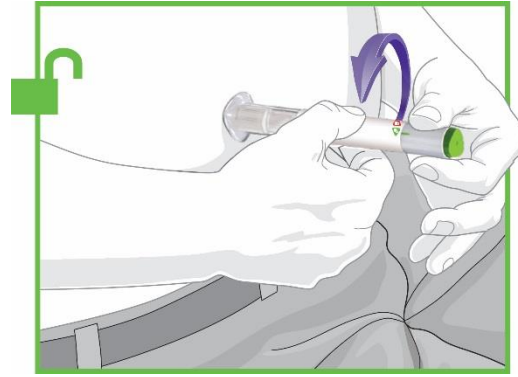
Dacă capacul bazei, de culoare gri, nu arată ca în imaginea de mai sus:

- **Nu** utilizați stiloul injector (pen).
- Păstrați la loc sigur pen-ul și contactați reprezentanța Lilly.
- Utilizați un stilou injector nou.

2 PLASAȚI ȘI DEBLOCAȚI


- Plasați cu fermitate și bine lipită de piele baza transparentă la nivelul locului de administrare.

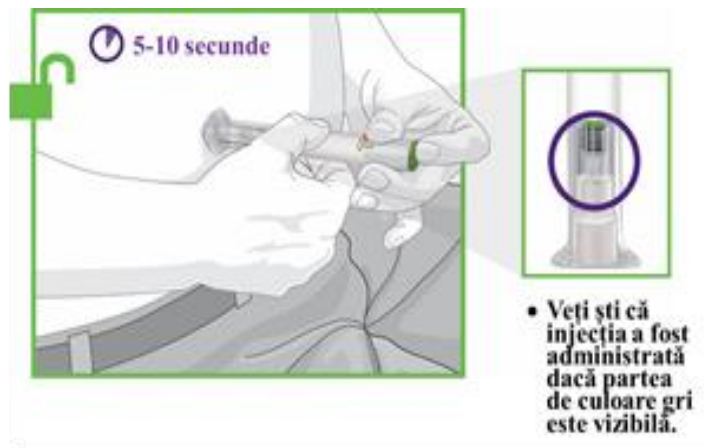
 **Deblocați** prin rotirea inelului de blocare.



3 APĂSAȚI ȘI ȚINEȚI FERM ÎN POZIȚIE

- Apăsați și țineți apăsat butonul verde pentru administrarea injecției; veți auzi un sunet puternic de tip clic.

-  Țineți bine lipită de piele baza transparentă până auziți un al doilea sunet. Aceasta se întâmplă după aproximativ 5-10 secunde, când acul începe să se retragă.
- Îndepărtați penul de pe piele.



INFORMAȚII IMPORTANTE

Păstrare și manevrare

Cum se aruncă stiloul injector (pen)

Întrebări frecvente

Alte informații

Cum puteți obține mai multe informații

PĂSTRARE ȘI MANEVRARE

- Stiloul injector (pen) conține componente din sticlă. Manevrați cu grijă. Dacă îl scăpați pe o suprafață dură, nu îl mai utilizați. Folosiți un nou stilou injector (pen) pentru administrarea injecției.
- Păstrați stiloul injector (pen) la frigider.
- Dacă nu îl puteți păstra la frigider, puteți păstra stiloul injector (pen) la temperatura camerei (sub 30 de grade C) timp de cel mult 14 zile.
- Nu congelați stiloul injector (pen). Dacă a fost congelat, **NU ÎL UTILIZAȚI**.
- Păstrați Trulicity în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
- Nu lăsați stiloul injector la îndemâna și vederea copiilor.
- Pentru informații complete privind păstrarea adecvată, citiți Prospect: Informații pentru utilizator.

CUM SE ARUNCĂ STILOUL INJECTOR (PEN)

- Aruncați stiloul injector într-un recipient pentru obiecte ascuțite, conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Nu aruncați la coșul de gunoi recipientul pentru obiecte ascuțite.
- Întrebați medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți.



ÎNTREBĂRI FRECVENTE

Cum procedez dacă văd bule de aer în interiorul stiloului injector (pen)?

Bulele de aer sunt normale. Nu vor avea efecte nocive asupra dumneavoastră sau nu vor influența doza.

Ce se întâmplă dacă deblochez stiloul injector și apăs butonul verde pentru injecție înainte de a scoate capacul bazei?

Nu scoateți capacul bazei și nu utilizați stiloul injector. Aruncați stiloul injector conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Injecțiați doza folosind un alt stilou injector (pen).

Cum procedez dacă există o picătură de lichid în vârful acului când scot capacul bazei?

Prezența unei picături de lichid în vârful acului este normală și nu va avea influență asupra dozei dumneavoastră.

Trebuie să țin apăsat butonul pentru injectare până când injecția este complet administrată?

Nu este necesar, dar v-ar putea ajuta să țineți apăsat ferm pen-ul și nemișcat pe piele.

Am auzit mai mult de două sunete în timpul injecției - două clicuri mai tare și unul mai ușor. Mi-am administrat complet injecția?

Unii pacienți aud un sunet ușor chiar înainte de cel de-al doilea clic puternic. Este ceva normal. Nu ridicați stiloul injector (pen) de pe piele decât după ce auziți al doilea sunet de tip clic mai puternic.

Ce se întâmplă dacă există o picătură de lichid sau de sânge pe piele după injectare?

Nu este ceva neobișnuit și nu va avea nicio influență asupra dozei.

Nu sunt sigur dacă stiloul injector (pen) a funcționat cum trebuie.

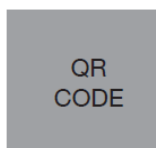
Verificați dacă doza s-a administrat. Doza a fost corect administrată în cazul în care componenta de culoare gri este vizibilă. (vezi pasul 3.) De asemenea, pentru informații suplimentare, contactați reprezentanța locală Lilly menționată în documentul cu Informații pentru pacient. Între timp, puneți stiloul injector într-un loc sigur pentru a evita întâpăturile accidentale.

ALTE INFORMAȚII

- Dacă aveți probleme de vedere, NU utilizați stiloul injector (pen) fără ajutor din partea unei persoane instruite în utilizarea penului Trulicity.

CUM PUTEȚI OBȚINE MAI MULTE INFORMAȚII

- Dacă aveți întrebări sau întâmpinați probleme în utilizarea stiloului injector (pen) Trulicity, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

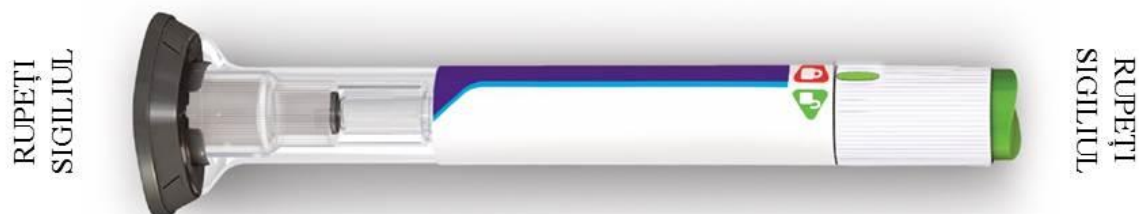


SCANAȚI ACEST COD PENTRU A OBȚINE INFORMAȚII
www.trulicity.eu

Revizuit ultima dată în

Instrucțiuni de utilizare

Trulicity 1,5 mg soluție injectabilă în stilou injectabil (pen) preumplut dulaglutid



← Desfășurați și întindeți →



Parcurgeți ambele fețe pentru a vedea instrucțiunile complete

DESPRE STILOUL INJECTOR (PEN) PREUMPLUT TRULICITY

Vă rugăm să citiți cu atenție și în întregime aceste instrucțiuni de utilizare și informațiile pentru pacient din prospect înainte de a utiliza stiloul preumplut Trulicity pentru utilizare unică. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta despre injectarea corectă a Trulicity.

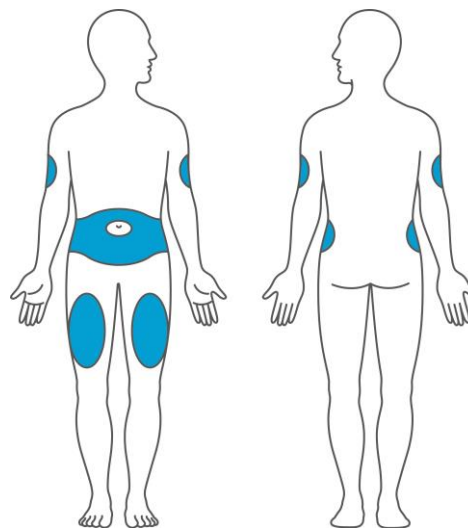
- Stiloul injector (pen) este un dispozitiv de administrare preumplut, pentru o singură utilizare, care este pregătit pentru administrare. Fiecare stilou injector (pen) conține o doză săptămânală de Trulicity (1,5 mg). Fiecare pen eliberează o singură doză.
- **Trulicity se administrează o dată pe săptămână.** Ar putea fi util să încercuiți data în calendar pentru a nu uita de injectarea următoarei doze.
- Când apăsați butonul verde pentru administrarea injecției, penul va introduce automat acul în **pielea dumneavoastră**, va injecta medicamentul și va retrage acul **după administrarea injecției**.

ÎNAINTE DE A ÎNCEPE

Scoateți	Verificați	Inspectați	Pregătiți-vă
din frigider. Lăsați capacul bazei atașat până în momentul în care sunteți pregătit să administrați injecția.	eticheta pentru a vă asigura că aveți medicamentul care vă trebuie și că nu a expirat.	stiloul injector (pen). Nu îl utilizați dacă observați că pen-ul este deteriorat, că medicamentul nu este limpede, că este modificată culoarea sau dacă sunt vizibile particule.	spălați-vă pe mâini.

ALEGEȚI LOCUL PENTRU INJECTARE

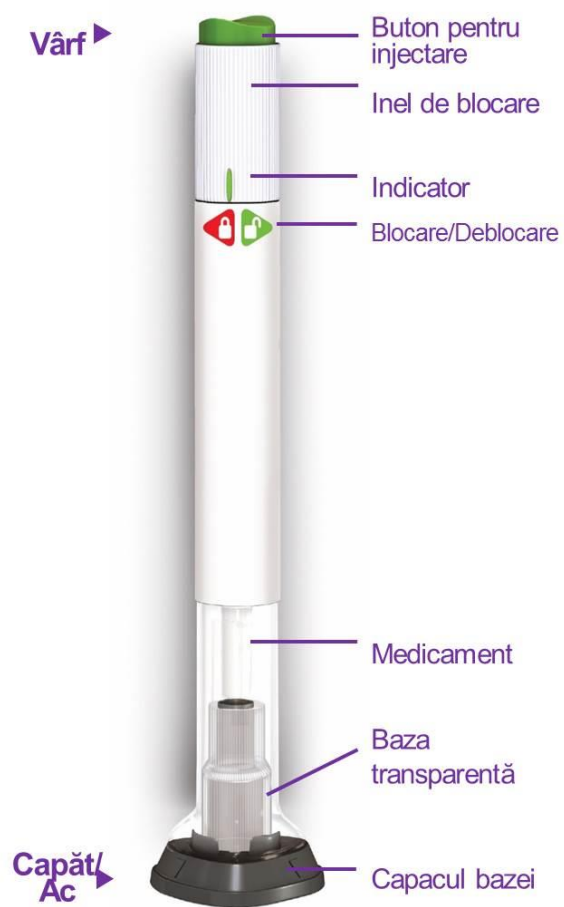
- Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta vă pot ajuta să alegeți cel mai bun loc pentru administrarea injecției.
- Vă puteți injecta medicamentul în abdomen sau coapsă.
- O altă persoană vă poate administra injecția la nivelul brațului.
- În fiecare săptămână, schimbați (roțiți) locul de administrare a injecției. Puteți folosi aceeași zonă a corpului, dar asigurați-vă că locul este diferit de fiecare dată.



**FAȚA
ANTERIOARĂ A
CORPULUI**

**FAȚA
POSTERIOARĂ A
CORPULUI**

1. SCOATEȚI CAPACUL
2. PLAȘAȚI ȘI DEBLOCAȚI
3. APĂSAȚI ȘI ȚINEȚI FERM ÎN POZIȚIE



1 SCOATEȚI CAPACUL

- Asigurați-vă că pen-ul este **blocat**.
- Scoateți capacul bazei, de culoare gri.

Nu puneți la loc capacul bazei - aceasta ar putea deteriora acul. Nu atingeți acul.

- După ce este scos, capacul bazei, de culoare gri, apare ca în imagine și poate fi aruncat.



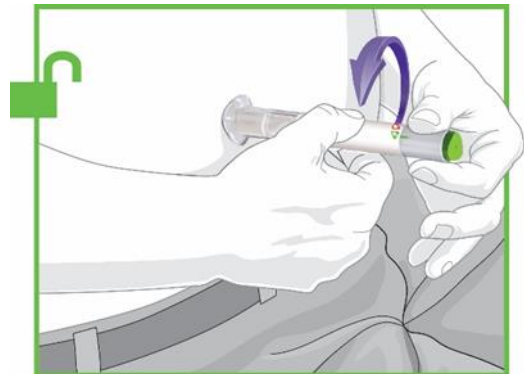
Dacă capacul bazei, de culoare gri, nu arată ca în imaginea de mai sus:

- Nu** utilizați stiloul injector (pen).
- Păstrați la loc sigur pen-ul și contactați reprezentanța Lilly.
- Utilizați un stilou injector nou.

2 PLASAȚI ȘI DEBLOCAȚI

- Plasați cu fermitate și bine lipită de piele baza transparentă la nivelul locului de administrare.

- Deblocați** prin rotirea inelului de blocare.



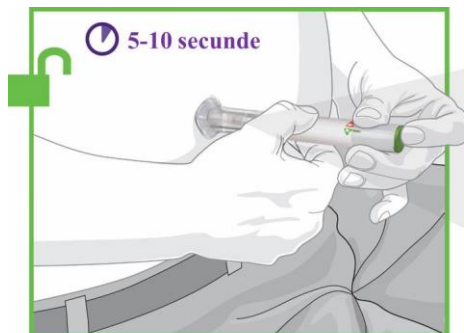
3 APĂSAȚI ȘI ȚINEȚI FERM ÎN POZIȚIE

- Apăsați și țineți apăsat butonul verde pentru administrarea injecției; veți auzi un sunet puternic de tip clic.



Țineți bine lipită de piele baza transparentă până auziți un al doilea clic. Aceasta se întâmplă după aproximativ 5-10 secunde când acul începe să se retragă.

- Îndepărtați penul de pe piele.



- Veți ști că injecția a fost administrată dacă partea de culoare gri este vizibilă.

INFORMAȚII IMPORTANTE

Păstrare și manevrare

Cum se aruncă stiloul injector (pen-ul)

Întrebări frecvente

Alte informații

Cum puteți obține mai multe informații

PĂSTRARE ȘI MANEVRARE

- Stiloul injector (pen) conține componente din sticlă. Manevrați cu grijă. Dacă îl scăpați pe o suprafață dură, nu îl mai utilizați. Folosiți un nou stilou injector (pen) pentru administrarea injecției.
- Păstrați stiloul injector (pen) la frigider.
- Dacă nu îl puteți păstra la frigider, puteți păstra stiloul injector (pen) la temperatura camerei (sub 30 de grade C) timp de cel mult 14 zile.
- Nu congelați stiloul injector. Dacă a fost congelat, **NU ÎL UTILIZAȚI**.
- Păstrați Trulicity în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
- Nu lăsați stiloul injector la îndemâna și vederea copiilor.
- Pentru informații complete privind păstrarea adecvată, citiți Prospect: Informații pentru utilizator.

CUM SE ARUNCĂ STILOUL INJECTOR (PEN)

- Aruncați stiloul injector (pen) într-un recipient pentru obiecte ascuțite, conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Nu aruncați la coșul de gunoi recipientul pentru obiecte ascuțite.
- Întrebați medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți.



ÎNTREBĂRI FRECVENTE

Cum procedez dacă văd bule de aer în interiorul stiloului injector?

Bulele de aer sunt normale. Nu vor avea efecte nocive asupra dumneavoastră sau nu vor influența doza.

Ce se întâmplă dacă deblochez stiloul injector (pen) și apăs butonul verde pentru injecție înainte de a scoate capacul bazei?

Nu scoateți capacul bazei și nu utilizați stiloul injector (pen). Aruncați pen-ul conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Injectați doza folosind un alt stilou injector (pen).

Cum procedez dacă există o picătură de lichid în vârful acului când scot capacul bazei?

Prezența unei picături de lichid în vârful acului este normală și nu va avea influență asupra dozei dumneavoastră.

Trebuie să țin apăsat butonul pentru injecție până când injecția este complet administrată?

Nu este necesar, dar v-ar putea ajuta să țineți apăsat ferm penul și nemișcat pe piele.

Am auzit mai mult de două sunete în timpul injecției - două clicuri mai puternice și unul mai ușor. Mi-am administrat complet injecția?

Unii pacienți aud un sunet ușor chiar înainte de cel de-al doilea clic puternic. Este ceva normal. Nu ridicați penul de pe piele decât după ce auziți al doilea sunet de tip clic mai puternic.

Ce se întâmplă dacă există o picătură de lichid sau de sânge pe piele după injecție?

Nu este ceva neobișnuit și nu va avea nicio influență asupra dozei.

Nu sunt sigur dacă stiloul injector (pen) a funcționat cum trebuie.

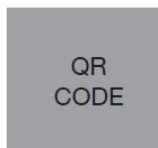
Verificați dacă doza s-a administrat. Doza a fost corect administrată în cazul în care componenta de culoare gri este vizibilă. (Vezi pasul 3.) De asemenea, pentru informații suplimentare, contactați reprezentanța locală Lilly menționată în documentul cu Informații pentru pacient. Între timp, puneți stiloul injector (pen) într-un loc sigur pentru a evita înțepăturile accidentale.

ALTE INFORMAȚII

- Dacă aveți probleme de vedere, NU utilizați stiloul injector (pen) fără ajutor din partea unei persoane instruite în utilizarea penului Trulicity.

CUM PUTEȚI OBȚINE MAI MULTE INFORMAȚII

- Dacă aveți întrebări sau întâmpinați probleme în utilizarea stiloului injector (pen) Trulicity, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

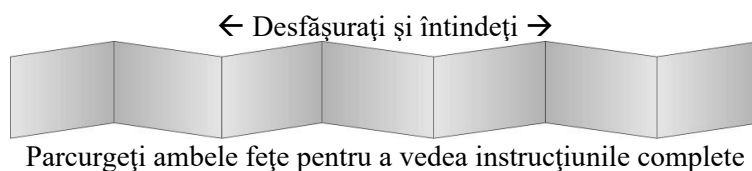


SCANAȚI ACEST COD PENTRU A OBȚINE INFORMAȚII
www.trulicity.eu

Revizuit ultima dată în

Instrucțiuni de utilizare

Trulicity 3 mg soluție injectabilă în stilou injectabil (pen) preumplut dulaglutid



DESPRE STILOUL PREUMPLUT (PEN) TRULICITY

Vă rugăm să citiți cu atenție și în întregime aceste instrucțiuni de utilizare și informațiile pentru pacient din prospect înainte de a utiliza stiloul preumplut. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta despre injectarea corectă a Trulicity.

- Stiloul injector (pen) este un dispozitiv de administrare preumplut, pentru o singură utilizare, care este pregătit pentru administrare. Fiecare stilou injector (pen) conține o doză săptămânală de Trulicity (3 mg). Fiecare stilou injector (pen) eliberează o singură doză.
- **Trulicity se administrează o dată pe săptămână.** Ar putea fi util să încercuiți data în calendar pentru a nu uita de injectarea următoarei doze.
- Când apăsați butonul verde pentru administrarea injecției, pen-ul va introduce automat acul în **pielea dumneavoastră**, va injecta medicamentul și va retrage acul **după administrarea injecției.**

ÎNAINTE DE A ÎNCEPE

Scoateți

din frigider.

Lăsați capacul bazei atașat până în momentul în care sunteți pregătit să vă administrați injecția.

Verificați

eticheta pentru a vă asigura că aveți medicamentul care vă trebuie și că nu a expirat.

Inspectați

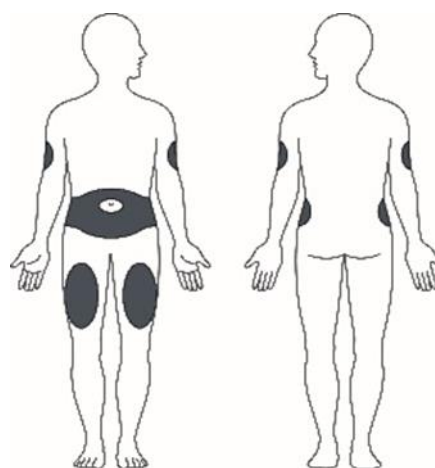
stiloul injector (pen). Nu îl utilizați dacă observați că pen-ul este deteriorat, că medicamentul nu este limpede, că este modificată culoarea sau dacă sunt vizibile particule.

Pregătiți-vă

spălați-vă pe mâini.

ALEGEȚI LOCUL PENTRU INJECTARE

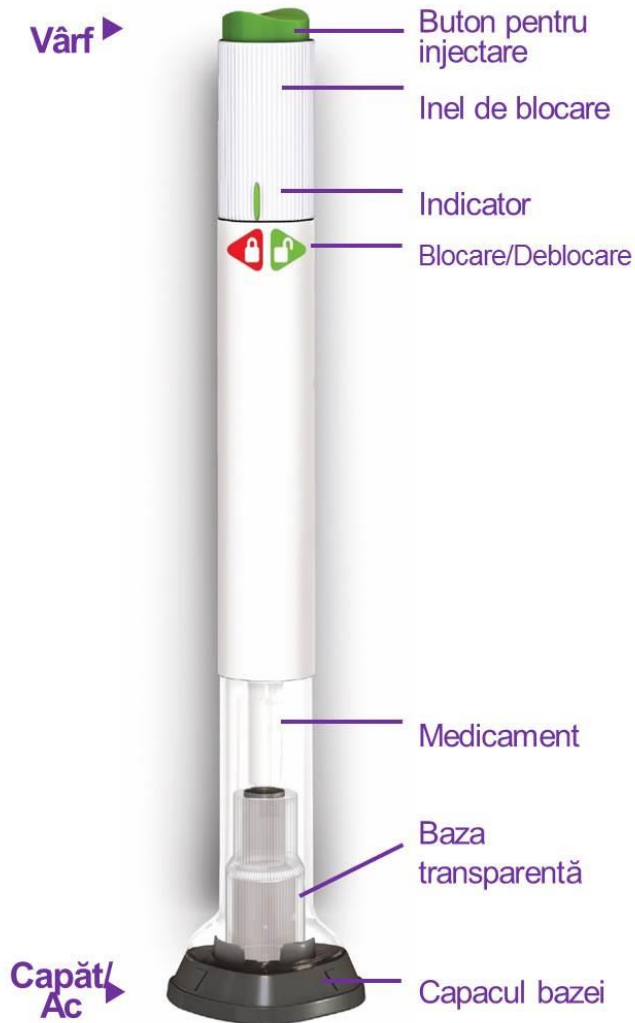
- Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta vă pot ajuta să alegeți cel mai bun loc pentru administrarea injecției.
- Vă puteți injecta medicamentul în abdomen sau coapsă.
- O altă persoană vă poate administra injecția la nivelul brațului.
- În fiecare săptămână, schimbați (roțiți) locul de administrare a injecției. Puteți folosi aceeași zonă a corpului, dar asigurați-vă că locul este diferit de fiecare dată.



FAȚA
ANTERIOARĂ A
CORPULUI

FAȚA
POSTERIOARĂ A
CORPULUI

1. **SCOATEȚI CAPACUL**
2. **PLASAȚI ȘI DEBLOCAȚI**
3. **APĂSAȚI ȘI ȚINEȚI FERM ÎN POZIȚIE**



1 SCOATEȚI CAPACUL

- 🔒 Asigurați-vă că stiloul injector (pen) este **blocat**.
 - Scoateți capacul bazei, de culoare gri.

Nu puneți la loc capacul bazei - aceasta ar putea deteriora acul. Nu atingeți acul.

- După ce este scos, capacul bazei, de culoare gri, apare ca în imagine și poate fi aruncat.




Dacă capacul bazei, de culoare gri, nu arată ca în imaginea de mai sus:

- **Nu** utilizați stiloul injector (pen).
- Păstrați la loc sigur pen-ul și contactați reprezentanța Lilly.
- Utilizați un stilou injector nou.

2 PLASAȚI ȘI DEBLOCAȚI


- Plasați cu fermitate și bine lipită de piele baza transparentă la nivelul locului de administrare.

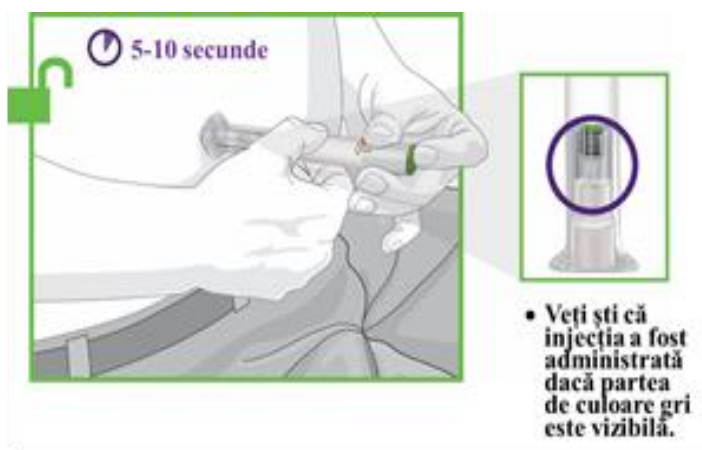
 **Deblocați** prin rotirea inelului de blocare.



3 APĂSAȚI ȘI ȚINEȚI FERM ÎN POZIȚIE

- Apăsați și țineți apăsat butonul verde pentru administrarea injecției; veți auzi un sunet puternic de tip clic.

-  Țineți bine lipită de piele baza transparentă până auziți un al doilea sunet. Aceasta se întâmplă după aproximativ 5-10 secunde, când acul începe să se retragă.
- Îndepărtați penul de pe piele.



INFORMAȚII IMPORTANTE

Păstrare și manevrare

Cum se aruncă stiloul injector (pen)

Întrebări frecvente

Alte informații

Cum puteți obține mai multe informații

PĂSTRARE ȘI MANEVRARE

- Stiloul injector (pen) conține componente din sticlă. Manevrați cu grijă. Dacă îl scăpați pe o suprafață dură, nu îl mai utilizați. Folosiți un nou stilou injector (pen) pentru administrarea injecției.
- Păstrați stiloul injector la frigider.
- Dacă nu îl puteți păstra la frigider, puteți păstra stiloul injector (pen) la temperatura camerei (sub 30 de grade C) timp de cel mult 14 zile.
- Nu congelați stiloul injector (pen). Dacă a fost congelat, **NU ÎL UTILIZAȚI**.
- Păstrați Trulicity în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
- Nu lăsați stiloul injector la îndemână și vederea copiilor.
- Pentru informații complete privind păstrarea adecvată, citiți Prospect: Informații pentru utilizator.

CUM SE ARUNCĂ STILOUL INJECTOR (PEN-UL)

- Aruncați stiloul injector (pen) într-un recipient pentru obiecte ascuțite, conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Nu aruncați la coșul de gunoi recipientul pentru obiecte ascuțite.
- Întrebați medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți.



ÎNTREBĂRI FRECVENTE

Cum procedez dacă văd bule de aer în interiorul stiloului injector (pen)?

Bulele de aer sunt normale. Nu vor avea efecte nocive asupra dumneavoastră sau nu vor influența doza.

Ce se întâmplă dacă deblochez stiloul injector și apăs butonul verde pentru injectare înainte de a scoate capacul bazei?

Nu scoateți capacul bazei și nu utilizați stiloul injector (pen). Aruncați stiloul injector (pen) conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Injectați doza folosind un alt stilou injector (pen).

Cum procedez dacă există o picătură de lichid în vârful acului când scot capacul bazei?

Prezența unei picături de lichid în vârful acului este normală și nu va avea influență asupra dozei dumneavoastră.

Trebuie să țin apăsat butonul pentru injectare până când injecția este complet administrată?

Nu este necesar, dar v-ar putea ajuta să țineți apăsat ferm stiloul injector (pen) și nemișcat pe piele.

Am auzit mai mult de două sunete în timpul injecției - două clicuri mai tare și unul mai ușor. Mi-am administrat complet injecția?

Unii pacienți aud un sunet ușor chiar înainte de cel de-al doilea clic puternic. Este ceva normal. Nu ridicați penul de pe piele decât după ce auziți al doilea sunet de tip clic mai puternic.

Ce se întâmplă dacă există o picătură de lichid sau de sânge pe piele după injectare?

Nu este ceva neobișnuit și nu va avea nicio influență asupra dozei.

Nu sunt sigur dacă stiloul injector (pen) a funcționat cum trebuie.

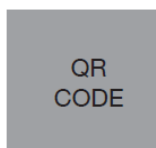
Verificați dacă doza s-a administrat. Doza a fost corect administrată în cazul în care componenta de culoare gri este vizibilă. (vezi pasul 3.) De asemenea, pentru informații suplimentare, contactați reprezentanța locală Lilly menționată în documentul cu Informații pentru pacient. Între timp, puneți stiloul injector (pen) într-un loc sigur pentru a evita înțepăturile accidentale.

ALTE INFORMAȚII

- Dacă aveți probleme de vedere, NU utilizați pen-ul fără ajutor din partea unei persoane instruite în utilizarea stiloului injector (pen) Trulicity.

CUM PUTEȚI OBTINE MAI MULTE INFORMAȚII

- Dacă aveți întrebări sau întâmpinați probleme în utilizarea stiloului injector (pen) Trulicity, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

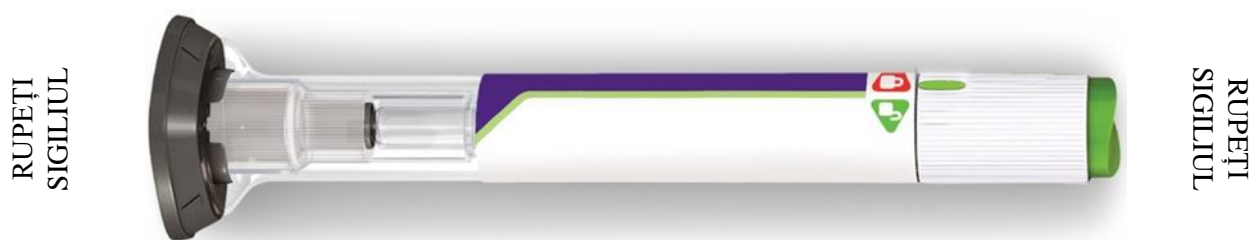


SCANAȚI ACEST COD PENTRU A OBTINE INFORMAȚII
www.trulicity.eu

Revizuit ultima dată în

Instrucțiuni de utilizare

Trulicity 4,5 mg soluție injectabilă în stilou injectabil (pen) preumplut dulaglutid



← Desfășurați și întindeți →



Parcurgeți ambele fețe pentru a vedea instrucțiunile complete

DESPRE STILOUL PREUMPLUT (PEN) TRULICITY

Vă rugăm să citiți cu atenție și în întregime aceste instrucțiuni de utilizare și informațiile pentru pacient din prospect înainte de a utiliza stiloul preumplut. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta despre injectarea corectă a Trulicity.

- Stiloul injector (pen) este un dispozitiv de administrare preumplut, pentru o singură utilizare, care este pregătit pentru administrare. Fiecare stilou injector (pen) conține o doză săptămânală de Trulicity (4,5 mg). Fiecare stilou injector (pen) eliberează o singură doză.
- **Trulicity se administrează o dată pe săptămână.** Ar putea fi util să încercuiți data în calendar pentru a nu uita de injectarea următoarei doze.
- Când apăsați butonul verde pentru administrarea injecției, pen-ul va introduce automat acul în pielea dumneavoastră, va injecta medicamentul și va retrage acul după administrarea injecției.

ÎNAINTE DE A ÎNCEPE

Scoateți

din frigider.

Lăsați capacul bazei atașat până în momentul în care sunteți pregătit să vă administrați injecția.

Verificați

eticheta pentru a vă asigura că aveți medicamentul care vă trebuie și că nu a expirat.

Inspectați

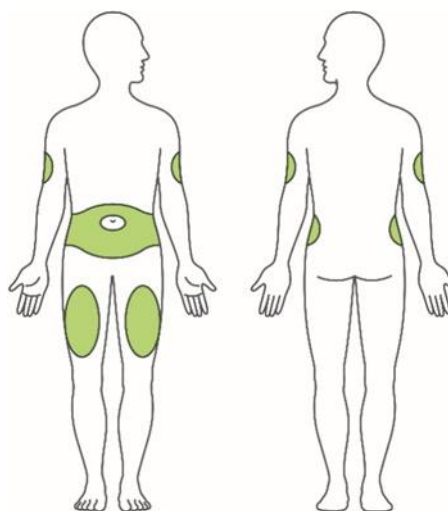
stilou injector (pen). Nu îl utilizați dacă observați că pen-ul este deteriorat, că medicamentul nu este limpede, că este modificată culoarea sau dacă sunt vizibile particule.

Pregătiți-vă

spălați-vă pe mâini.

ALEGEȚI LOCUL PENTRU INJECTARE

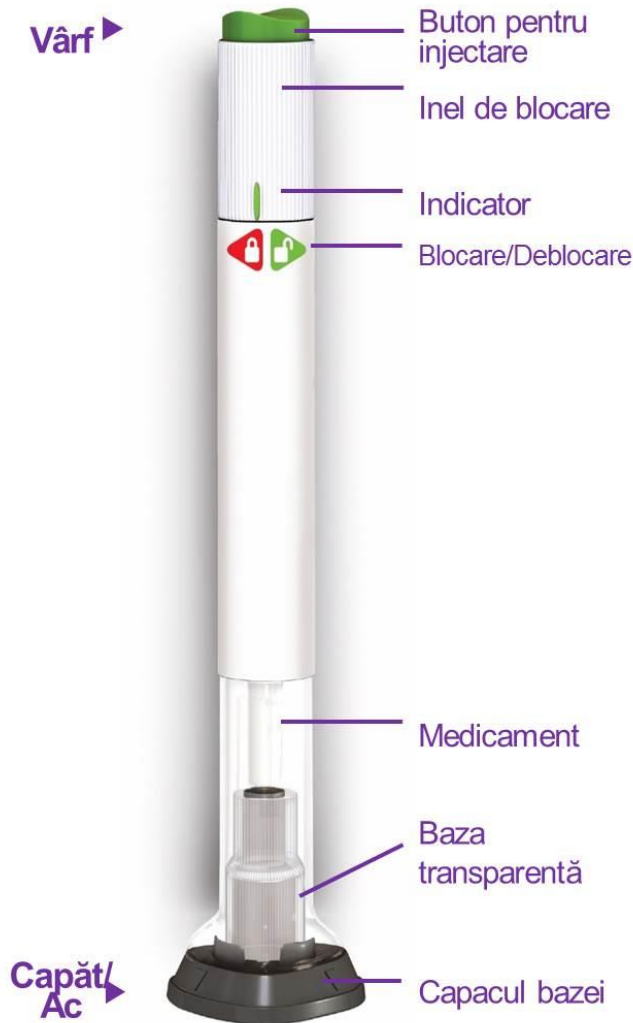
- Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta vă pot ajuta să alegeți cel mai bun loc pentru administrarea injecției.
- Vă puteți injecta medicamentul în abdomen sau coapsă.
- O altă persoană vă poate administra injecția la nivelul brațului.
- În fiecare săptămână, schimbați (roțiți) locul de administrare a injecției. Puteți folosi aceeași zonă a corpului, dar asigurați-vă că locul este diferit de fiecare dată.



**FAȚA
ANTERIOARĂ A
CORPULUI**

**FAȚA
POSTERIOARĂ A
CORPULUI**

1. **SCOATEȚI CAPACUL**
2. **PLASAȚI ȘI DEBLOCAȚI**
3. **APĂSAȚI ȘI ȚINEȚI FERM ÎN POZIȚIE**

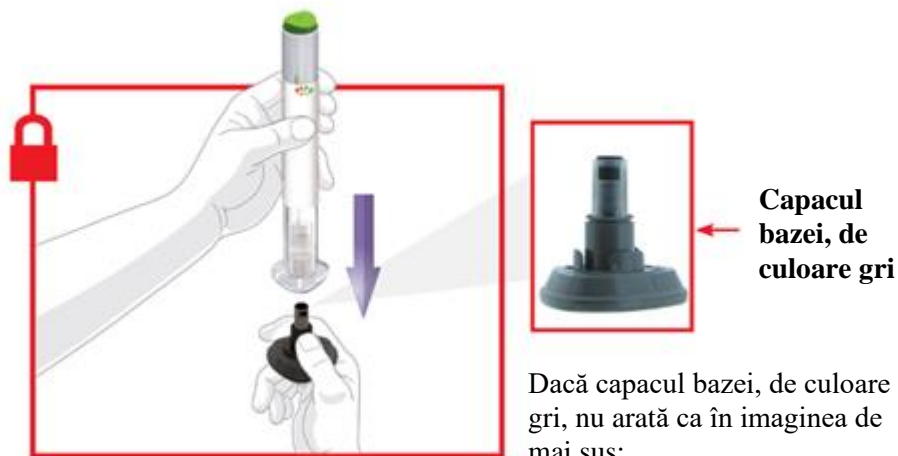


1 SCOATEȚI CAPACUL

- 🔒 Asigurați-vă că stiloul injector (pen) este **blocat**.
 - Scoateți capacul bazei, de culoare gri.

Nu puneți la loc capacul bazei - aceasta ar putea deteriora acul. Nu atingeți acul.

- După ce este scos, capacul bazei, de culoare gri, apare ca în imagine și poate fi aruncat.




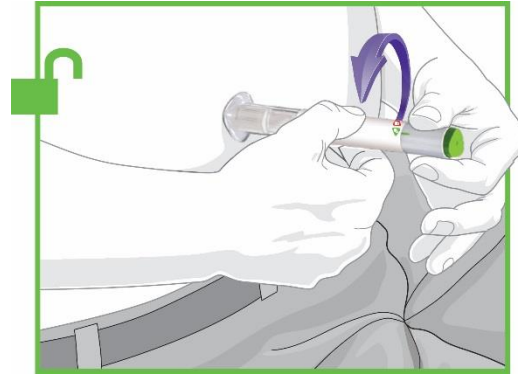
Dacă capacul bazei, de culoare gri, nu arată ca în imaginea de mai sus:

- **Nu** utilizați stiloul injector (pen).
- Păstrați la loc sigur pen-ul și contactați reprezentanța Lilly.
- Utilizați un stilou injector nou.

2 PLASAȚI ȘI DEBLOCAȚI


- Plasați cu fermitate și bine lipită de piele baza transparentă la nivelul locului de administrare.

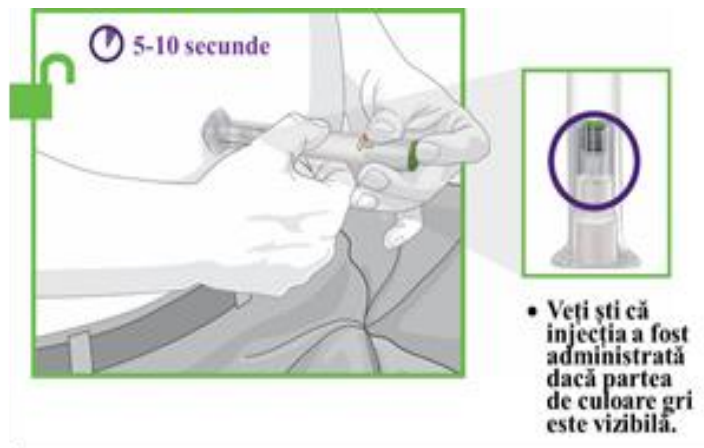
 **Deblocați** prin rotirea inelului de blocare.



3 APĂSAȚI ȘI ȚINEȚI FERM ÎN POZIȚIE

- Apăsați și țineți apăsat butonul verde pentru administrarea injecției; veți auzi un sunet puternic de tip clic.

-  Țineți bine lipită de piele baza transparentă până auziți un al doilea sunet. Aceasta se întâmplă după aproximativ 5-10 secunde, când acul începe să se retragă.
- Îndepărtați penul de pe piele.



INFORMAȚII IMPORTANTE

Păstrare și manevrare

Cum se aruncă stiloul injector (pen)

Întrebări frecvente

Alte informații

Cum puteți obține mai multe informații

PĂSTRARE ȘI MANEVRARE

- Stiloul injector (pen) conține componente din sticlă. Manevrați cu grijă. Dacă îl scăpați pe o suprafață dură, nu îl mai utilizați. Folosiți un nou stilou injector (pen) pentru administrarea injecției.
- Păstrați penul la frigider.
- Dacă nu îl puteți păstra la frigider, puteți păstra stiloul injector (pen) la temperatura camerei (sub 30 de grade C) timp de cel mult 14 zile.
- Nu congelați stiloul injector (pen). Dacă a fost congelat, **NU ÎL UTILIZAȚI**.
- Păstrați Trulicity în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
- Nu lăsați stiloul injector la îndemâna și vederea copiilor.
- Pentru informații complete privind păstrarea adecvată, citiți Prospect: Informații pentru utilizator.

CUM SE ARUNCĂ STILOUL INJECTOR (PEN)

- Aruncați stiloul injector (pen) într-un recipient pentru obiecte ascuțite, conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Nu aruncați la coșul de gunoi recipientul pentru obiecte ascuțite.
- Întrebați medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți.



ÎNTREBĂRI FRECVENTE

Cum procedez dacă văd bule de aer în interiorul stiloului injector (pen)?

Bulele de aer sunt normale. Nu vor avea efecte nocive asupra dumneavoastră sau nu vor influența doza.

Ce se întâmplă dacă deblochez stiloul injector (pen) și apăs butonul verde pentru injecție înainte de a scoate capacul bazei?

Nu scoateți capacul bazei și nu utilizați stiloul injector (pen). Aruncați stiloul injector (pen) conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Injecția doza folosind un alt stilou injector (pen).

Cum procedez dacă există o picătură de lichid în vârful acului când scot capacul bazei?

Prezența unei picături de lichid în vârful acului este normală și nu va avea influență asupra dozei dumneavoastră.

Trebuie să țin apăsat butonul pentru injectare până când injecția este complet administrată?

Nu este necesar, dar v-ar putea ajuta să țineți apăsat ferm și nemișcat stiloul injector pe piele.

Am auzit mai mult de două sunete în timpul injecției - două clicuri mai tare și unul mai ușor. Mi-am administrat complet injecția?

Unii pacienți aud un sunet ușor chiar înainte de cel de-al doilea clic puternic. Este ceva normal. Nu ridicați penul de pe piele decât după ce auziți al doilea sunet de tip clic mai puternic.

Ce se întâmplă dacă există o picătură de lichid sau de sânge pe piele după injectare?

Nu este ceva neobișnuit și nu va avea nicio influență asupra dozei.

Nu sunt sigur dacă stiloul injector a funcționat cum trebuie.

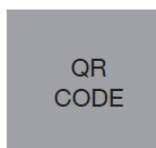
Verificați dacă doza s-a administrat. Doza a fost corect administrată în cazul în care componenta de culoare gri este vizibilă. (vezi pasul 3.) De asemenea, pentru informații suplimentare, contactați reprezentanța locală Lilly menționată în documentul cu Informații pentru pacient. Între timp, puneți stiloul injector într-un loc sigur pentru a evita întâpăturile accidentale.

ALTE INFORMAȚII

- Dacă aveți probleme de vedere, NU utilizați stiloul injector (pen) fără ajutor din partea unei persoane instruite în utilizarea penului Trulicity.

CUM PUTEȚI OBȚINE MAI MULTE INFORMAȚII

- Dacă aveți întrebări sau întâmpinați probleme în utilizarea stiloul injector (pen) Trulicity, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.



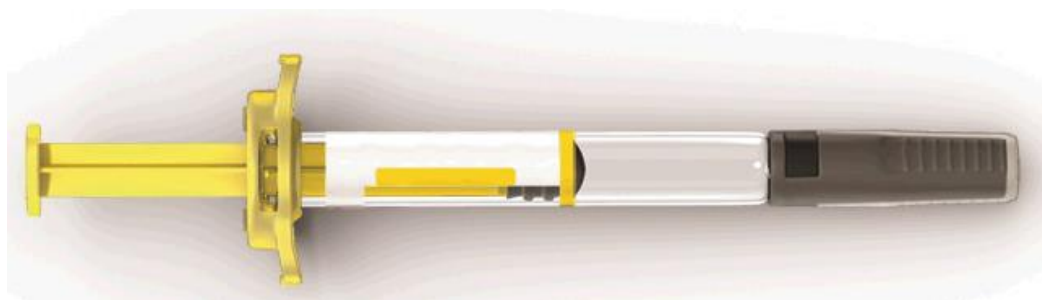
SCANAȚI ACEST COD PENTRU A OBȚINE INFORMAȚII
www.trulicity.eu

Revizuit ultima dată în

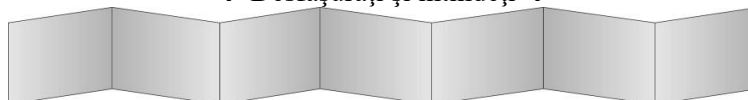
Instrucțiuni de utilizare

Trulicity 0,75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

dulaglutid



← Desfășurați și întindeți →



Parcurgeți ambele fețe pentru a vedea instrucțiunile complete

DESPRE SERINGA PREUMPLUTĂ TRULICITY

Vă rugăm să citiți cu atenție și în întregime aceste instrucțiuni de utilizare și informațiile pentru pacient din prospect înainte de a utiliza seringă preumplută Trulicity pentru utilizare unică.

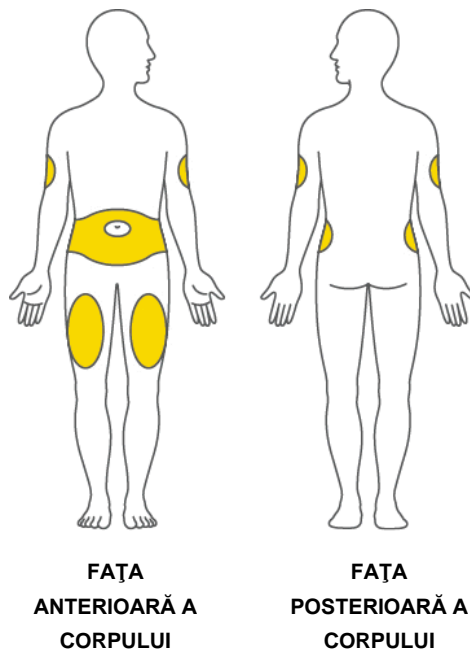
- Seringa este un dispozitiv de administrare preumplut, pentru o singură utilizare. Fiecare seringă conține o doză săptămânală de Trulicity (0,75 mg). Fiecare seringă eliberează o singură doză.
- **Trulicity se administrează o dată pe săptămână.** Ar putea fi util să încercuiți data în calendar pentru a nu uita de injectarea următoarei doze.

ÎNAINTE DE A ÎNCEPE

Scoateți	Verificați	Inspectați	Pregătiți-vă
din frigider.	eticheta pentru a vă asigura că aveți medicamentul care vă trebuie și că nu a expirat.	seringa. Nu o utilizați dacă observați că seringă este deteriorată, că medicamentul nu este limpede, că este modificată culoarea sau dacă sunt vizibile particule.	spălați-vă pe mâini

ALEGEȚI LOCUL PENTRU INJECTARE

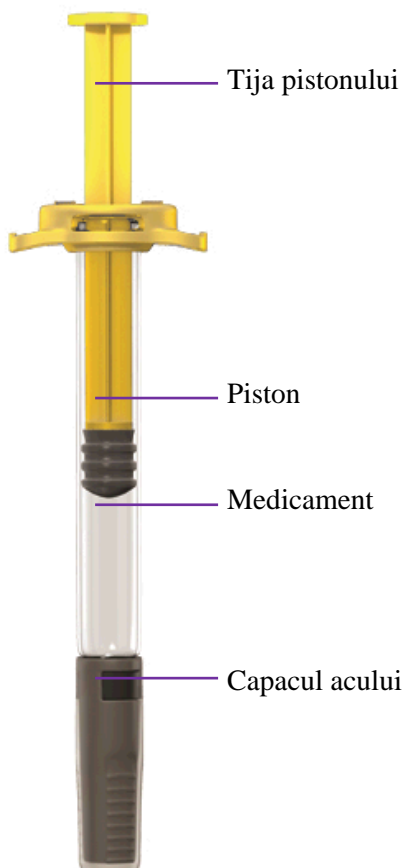
- Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta vă pot ajuta să alegeți cel mai bun loc pentru administrarea injecției.
- Vă puteți injecta medicamentul în abdomen sau coapsă.
- O altă persoană vă poate administra injecția la nivelul brațului.
- În fiecare săptămână, schimbați (roțiți) locul de administrare a injecției. Puteți folosi aceeași zonă a corpului, dar asigurați-vă că locul este diferit de fiecare dată.



1. SCOATEȚI CAPACUL

2. INTRODUCEȚI

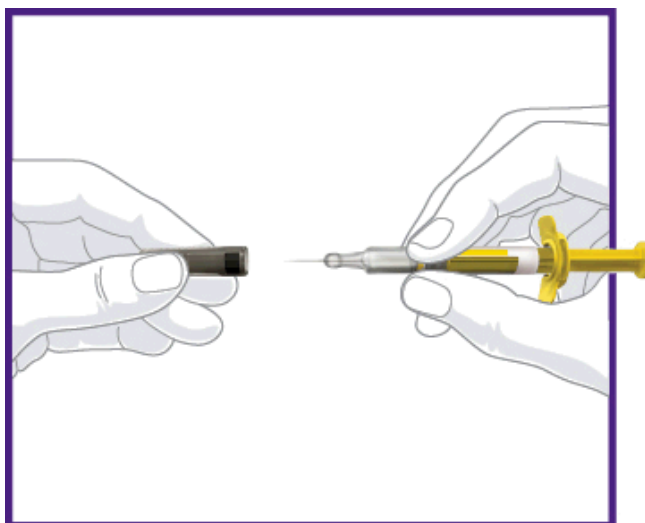
3. INJECTAȚI



1 SCOATEȚI CAPACUL

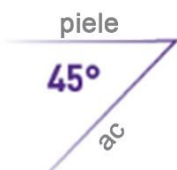
- Scoateți și aruncați capacul acului.

Nu atingeți acul.



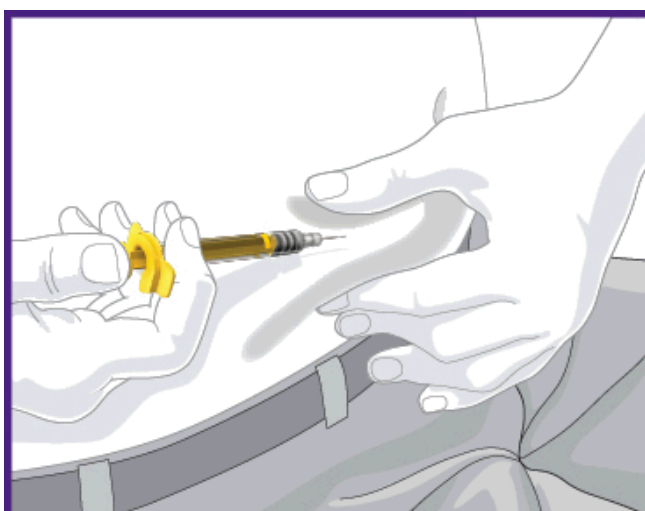
2 INTRODUCEȚI

- Prindeți cu blândete un pli de piele la locul ales pentru injectare.
- Introduceți acul în piele în unghi de aproximativ **45 de grade**.



3 INJECTAȚI

- Împingeți încet pistonul cât merge până la injectarea completă a medicamentului.
- Scoateți acul din piele.
- Dați drumul încet pliului de piele.



INFORMAȚII IMPORTANTE

Păstrare și manevrare

Cum se aruncă seringa

Întrebări frecvente

Alte informații

Cum puteți obține mai multe informații

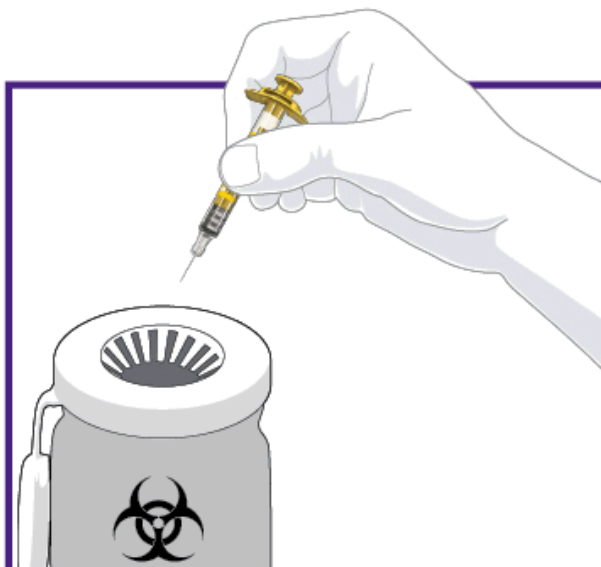
PĂSTRARE ȘI MANEVRARE

- Păstrați seringa la frigider.
- Dacă nu o puteți păstra la frigider, puteți păstra seringa la temperatura camerei (sub 30 de grade C) timp de cel mult 14 zile.
- Nu congelați seringa. Dacă a fost congelată, **NU O UTILIZAȚI**.
- Nu lăsați stiloul injector la îndemâna și vederea copiilor.
- Păstrați Trulicity în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină

Pentru informații complete privind păstrarea adecvată, citiți Prospect: Informații pentru utilizator.

CUM SE ARUNCĂ SERINGA

- Nu puneți la loc capacul acului - v-ați putea înțepa din greșeală.
- Aruncați seringa într-un recipient pentru obiecte ascuțite, conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale
- Nu aruncați la coșul de gunoi recipientul pentru obiecte ascuțite.
- Întrebați medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți.
- Instrucțiunile referitoare la manevrarea și aruncarea seringii nu au scopul de a înlocui politicile locale sau instituționale.



ÎNTREBĂRI FRECVENTE

Cum procedez dacă acul este îndoit?

- Nu utilizați seringă.
- Nu atingeți acul.
- Aruncați seringă conform instrucțiunilor.
- Injectați-vă doza folosind altă seringă.

Cum procedez dacă văd bule de aer în interiorul seringii?

Bulele de aer sunt normale. Nu vor avea efecte nocive asupra dumneavoastră sau nu vor influența doza.

Nu știu să administrez o injecție subcutanată.

Veți primi instrucțiuni din partea medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale cu privire la modalitatea corectă de pregătire și injectare a medicamentului. Prindeți cu blândețe un pliu de piele la locul ales pentru injectare. Cu cealaltă mână, apucați seringă ca pe un creion. Introduceți acul în piele în unghi de aproximativ 45 de grade. Împingeți încet pistonul cât merge până la injectarea completă a medicamentului. Scoateți acul din piele. Eliberați pliul de piele.

Cum procedez dacă există o picătură de lichid în vârful acului când scot capacul acestuia?

Prezența picăturilor de lichid în vârful acului este normală și nu va avea influență asupra dozei dumneavoastră.

Cum procedez dacă nu pot împinge pistonul?

- Nu utilizați seringă respectivă.
- Scoateți acul din piele.
- Aruncați seringă conform instrucțiunilor.
- Injectați-vă doza folosind altă seringă.

Cum îmi dau seama dacă mi-am administrat complet injecția?

Când injecția este complet administrată, pistonul este complet împins în seringă, iar în aceasta nu mai există medicament.

Ce se întâmplă dacă există o picătură de lichid sau de sânge pe piele după injectare?

Nu este ceva neobișnuit și nu va avea nicio influență asupra dozei.

ALTE INFORMAȚII

- Dacă aveți probleme de vedere, NU utilizați seringă fără ajutor din partea unei persoane instruite în utilizarea seringii Trulicity.
- Nu dați altei persoane seringă pentru a o utiliza. Ar putea lua o infecție de la dumneavoastră sau dumneavoastră ați putea lua o infecție de la aceasta.

CUM PUTEȚI OBTINE MAI MULTE INFORMAȚII

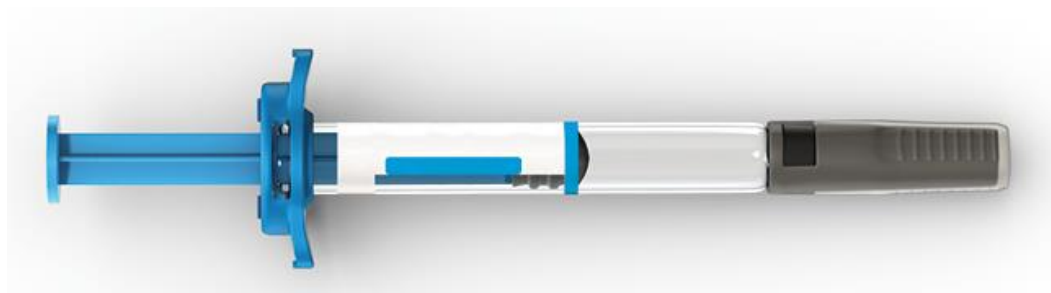
- Dacă aveți întrebări sau întâmpinați probleme în utilizarea seringii preumplute Trulicity, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Revizuit ultima dată în

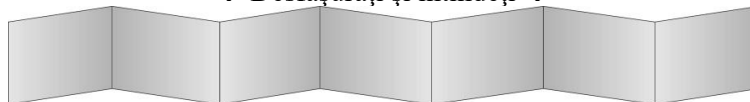
Instrucțiuni de utilizare

Trulicity 1,5 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

dulaglutid



← Desfășurați și întindeți →



Parcurgeți ambele fețe pentru a vedea instrucțiunile complete

DESPRE SERINGA PREUMPLUTĂ TRULICITY

Vă rugăm să citiți cu atenție și în întregime aceste instrucțiuni de utilizare și informațiile pentru pacient din prospect înainte de a utiliza seringă preumplută Trulicity.

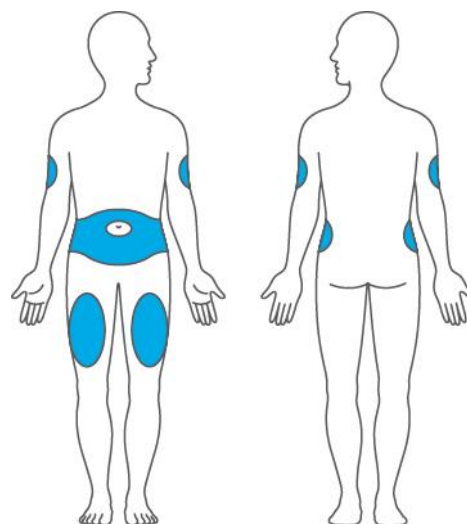
- Seringa este un dispozitiv de administrare preumplut, pentru o singură utilizare. Fiecare seringă conține o doză săptămânală de Trulicity (1,5 mg). Fiecare seringă eliberează o singură doză.
- **Trulicity se administrează o dată pe săptămână.** Ar putea fi util să încercuiți data în calendar pentru a nu uita de injectare următoarei doze.

ÎNAINTE DE A ÎNCEPE

Scoateți	Verificați	Inspectați	Pregătiți-vă
din frigider.	eticheta pentru a vă asigura că aveți medicamentul care vă trebuie și că nu a expirat.	seringa. Nu o utilizați dacă observați că seringă este deteriorată, că medicamentul nu este limpede, că este modificată culoarea sau dacă sunt vizibile particule.	spălați-vă pe mâini

ALEGEȚI LOCUL PENTRU INJECTARE

- Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta vă pot ajuta să alegeți cel mai bun loc pentru administrarea injecției.
- Vă puteți injecta medicamentul în abdomen sau coapsă.
- O altă persoană vă poate administra injecția la nivelul brațului.
- În fiecare săptămână, schimbați (roțiți) locul de administrare a injecției. Puteți folosi aceeași zonă a corpului, dar asigurați-vă că locul este diferit de fiecare dată.



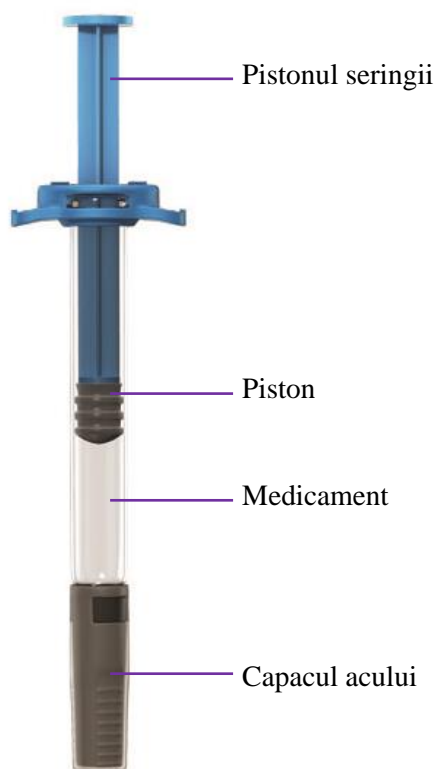
FAȚA ANTERIOARĂ
A CORPULUI

FAȚA POSTERIOARĂ A
CORPULUI

1. SCOATEȚI CAPACUL

2. INTRODUCEȚI

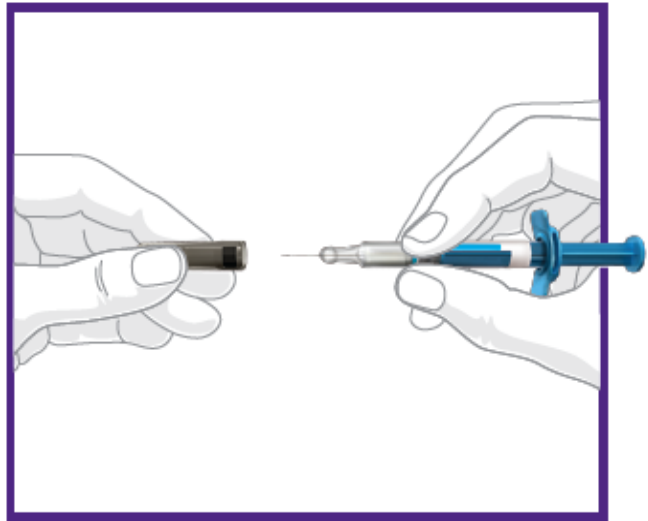
3. INJECTAȚI



1 SCOATEȚI CAPACUL

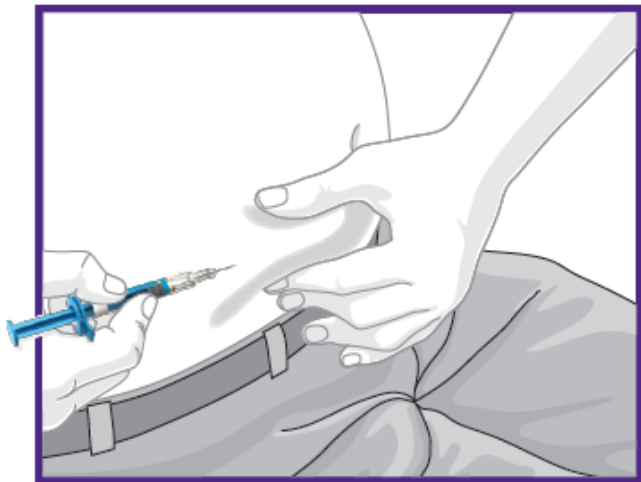
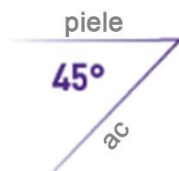
- Scoateți și aruncați capacul acului.

Nu atingeți acul.



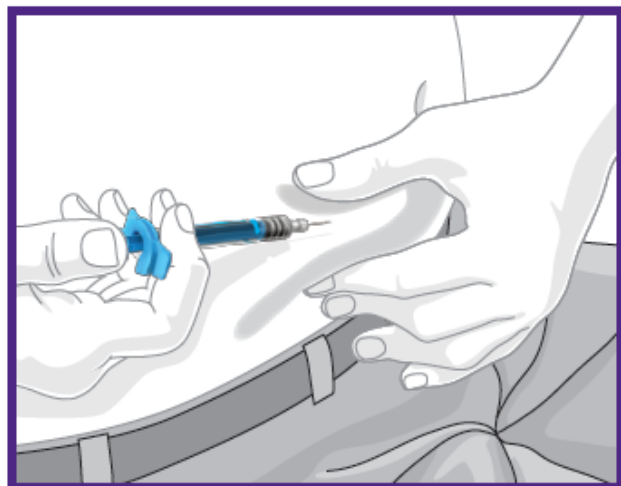
2 INTRODUCEȚI

- Prindeți cu blândețe un pli de piele la locul ales pentru injectare.
- Introduceți acul în piele în unghi de aproximativ **45 de grade**.



3 INJECTAȚI

- Împingeți încet pistonul cât merge până la injectarea completă a medicamentului.
- Scoateți acul din piele.
- Dați drumul încet pliului de piele.



INFORMAȚII IMPORTANTE

Păstrare și manevrare
Cum se aruncă seringă
Întrebări frecvente
Alte informații
Cum puteți obține mai multe informații

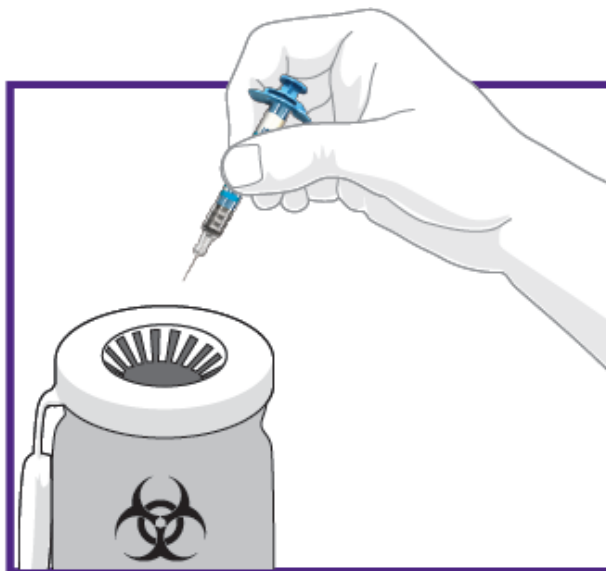
PĂSTRARE ȘI MANEVRARE

- Păstrați seringă la frigider.
- Dacă nu o puteți păstra la frigider, puteți păstra seringă la temperatura camerei (sub 30 de grade C) timp de cel mult 14 zile.
- Nu congelați seringă. Dacă a fost congelată, **NU O UTILIZAȚI**.
- Nu lăsați stiloul injector la îndemâna și vederea copiilor.
- Păstrați Trulicity în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină

Pentru informații complete privind păstrarea adecvată, citiți Prospect: Informații pentru utilizator.

CUM SE ARUNCĂ SERINGA

- Nu puneți la loc capacul acului - v-ați putea înțepa din greșeală.
- Aruncați seringă într-un recipient pentru obiecte ascuțite, conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale
- Nu aruncați la coșul de gunoi recipientul pentru obiecte ascuțite.
- Întrebați medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți.
- Instrucțiunile referitoare la manevrarea și aruncarea seringii nu au scopul de a înlocui politicile locale sau instituționale.



ÎNTREBĂRI FRECVENTE

Cum procedez dacă acul este îndoit?

- Nu utilizați seringă.
- Nu atingeți acul.
- Aruncați seringă conform instrucțiunilor.
- Injectați-vă doza folosind altă seringă.

Cum procedez dacă văd bule de aer în interiorul seringii?

Bulele de aer sunt normale. Nu vor avea efecte nocive asupra dumneavoastră sau nu vor influența doza.

Nu știu să administrez o injecție subcutanată.

Veți primi instrucțiuni din partea medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale cu privire la modalitatea corectă de pregătire și injectare a medicamentului. Prindeți cu blândețe un pliu de piele la locul ales pentru injectare. Cu cealaltă mână, apucați seringă ca pe un creion. Introduceți acul în piele în unghi de aproximativ 45 de grade. Împingeți încet pistonul cât merge până la injectarea completă a medicamentului. Scoateți acul din piele. Eliberați pliul de piele.

Cum procedez dacă există o picătură de lichid în vârful acului când scot capacul acestuia?

Prezența picăturilor de lichid în vârful acului este normală și nu va avea influență asupra dozei dumneavoastră.

Cum procedez dacă nu pot împinge pistonul?

- Nu utilizați seringă respectivă.
- Scoateți acul din piele.
- Aruncați seringă conform instrucțiunilor.
- Injectați-vă doza folosind altă seringă.

Cum îmi dau seama dacă mi-am administrat complet injecția?

Când injecția este complet administrată, pistonul este complet împins în seringă, iar în aceasta nu mai există medicament.

Ce se întâmplă dacă există o picătură de lichid sau de sânge pe piele după injectare?

Nu este ceva neobișnuit și nu va avea nicio influență asupra dozei.

ALTE INFORMAȚII

- Dacă aveți probleme de vedere, NU utilizați seringă fără ajutor din partea unei persoane instruite în utilizarea seringii Trulicity.
- Nu dați altei persoane seringă pentru a o utiliza. Ar putea lua o infecție de la dumneavoastră sau dumneavoastră ați putea lua o infecție de la aceasta.

CUM PUTEȚI OBTINE MAI MULTE INFORMAȚII

- Dacă aveți întrebări sau întâmpinați probleme în utilizarea Trulicity, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Revizuit ultima dată în