МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003554- 041219
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Сультофай®

раствор для подкожного введения

100 ЕД/мл + 3,6 мг/мл

Ново Нордиск А/С, Дания

Регистрационный номер: ЛП-003554 от 11.04.2016

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» 041219 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства ***Механизм действия*** Препарат Сультофай® представляет собой комбинированный препарат, который состоит из инсулина деглудек и лираглутида (произведённых методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*), обладающих комплементарными механизмами действия для улучшения контроля гликемии. Инсулин деглудек является базальным инсулином, который после подкожного (п/к) введения образует растворимые мультигексамеры, формирующие депо в подкожно-жировой клетчатке, откуда происходит непрерывное и медленное всасывание инсулина в кровяное русло, обеспечивающее сверхдлительный, плоский и стабильный гипогликемический эффект	**Фармакологические свойства** ***Механизм действия*** Препарат Сультофай® представляет собой комбинированный препарат, который состоит из инсулина деглудек и лираглутида (произведённых методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*), обладающих комплементарными механизмами действия для улучшения контроля гликемии. Инсулин деглудек является базальным инсулином, который после подкожного (п/к) введения образует растворимые мультигексамеры, формирующие депо в подкожно-жировой клетчатке, откуда происходит непрерывное и медленное всасывание инсулина в кровяное русло, обеспечивающее сверхдлительный, плоский и стабильный гипогликемический эффект

Старая редакция	Новая редакция
инсулина деглудек с низкой межсуточной вариабельностью. Инсулин деглудек специфически связывается с рецептором человеческого инсулина, обеспечивая такой же фармакологический эффект, как и человеческий инсулин. Гипогликемическое действие инсулина деглудек обусловлено повышением утилизации глюкозы тканями после связывания инсулина с рецепторами мышечных и жировых клеток и одновременным замедлением поступления глюкозы из печени. Лираглутид представляет собой аналог глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) человека с 97% гомологичностью эндогенному ГПП-1 человека, который связывается и активирует рецептор ГПП-1 (ГПП-1Р). Профиль длительного действия лираглутида при п/к введении обеспечивается тремя механизмами: самоассоциацией, в результате которой происходит замедленное всасывание препарата; связыванием с альбумином; более высокой устойчивостью по отношению к дипептидилпептидазе-4 и нейтральной эндопептидазе, что приводит к увеличению периода полувыведения препарата из плазмы крови. Действие лираглутида осуществляется за	инсулина деглудек с низкой межсуточной вариабельностью. Инсулин деглудек специфически связывается с рецептором человеческого инсулина, обеспечивая такой же фармакологический эффект, как и человеческий инсулин. Гипогликемическое действие инсулина деглудек обусловлено повышением утилизации глюкозы тканями после связывания инсулина с рецепторами мышечных и жировых клеток и одновременным замедлением поступления глюкозы из печени. Лираглутид представляет собой аналог глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) человека с 97% гомологичностью эндогенному ГПП-1 человека, который связывается и активирует рецептор ГПП-1 (ГПП-1Р). Профиль длительного действия лираглутида при п/к введении обеспечивается тремя механизмами: самоассоциацией, в результате которой происходит замедленное всасывание препарата; связыванием с альбумином; более высокой устойчивостью по отношению к дипептидилпептидазе-4 и нейтральной эндопептидазе, что приводит к увеличению периода полувыведения препарата из плазмы крови. Действие лираглутида осуществляется за

Старая редакция	Новая редакция
счёт специфического взаимодействия с ГПП-1Р и улучшения контроля гликемии посредством уменьшения концентрации глюкозы крови натощак и после приёма пищи. Лираглутид стимулирует секрецию инсулина и уменьшает избыточно высокую секрецию глюкагона глюкозозависимым образом. Таким образом, при повышении концентрации глюкозы крови происходит стимуляция секреции инсулина и подавление секреции глюкагона. И, наоборот, во время гипогликемии лираглутид уменьшает секрецию инсулина и не препятствует секреции глюкагона. Механизм снижения концентрации глюкозы крови также связан с небольшой задержкой опорожнения желудка. Лираглутид снижает массу тела и уменьшает массу жировой ткани при помощи механизмов, вызывающих уменьшение чувства голода и снижение потребления энергии. ГПП-1 является физиологическим регулятором аппетита и потребления калорий, а ГПП-1Р расположены в нескольких областях головного мозга, участвующих в процессах регуляции аппетита. В исследованиях на животных периферическое введение лираглутида приводило к захвату препарата в	счёт специфического взаимодействия с ГПП-1Р и улучшения контроля гликемии посредством уменьшения концентрации глюкозы крови натощак и после приёма пищи. Лираглутид стимулирует секрецию инсулина и уменьшает избыточно высокую секрецию глюкагона глюкозозависимым образом. Таким образом, при повышении концентрации глюкозы крови происходит стимуляция секреции инсулина и подавление секреции глюкагона. И, наоборот, во время гипогликемии лираглутид уменьшает секрецию инсулина и не препятствует секреции глюкагона. Механизм снижения концентрации глюкозы крови также связан с небольшой задержкой опорожнения желудка. Лираглутид снижает массу тела и уменьшает массу жировой ткани при помощи механизмов, вызывающих уменьшение чувства голода и снижение потребления энергии. ГПП-1 является физиологическим регулятором аппетита и потребления калорий, а ГПП-1Р расположены в нескольких областях головного мозга, участвующих в процессах регуляции аппетита. В исследованиях на животных периферическое введение лираглутида приводило к захвату препарата в

Старая редакция	Новая редакция
специфических областях головного мозга, включая гипоталамус, где лираглутид посредством специфической активации ГПП-1Р усиливал сигналы насыщения и ослаблял сигналы голода, тем самым приводя к уменьшению массы тела. ГПП-1Р представлены также в специфических областях сердца, сосудов, иммунной системы и почек. В экспериментах на мышах с атеросклерозом лираглутид предупреждал дальнейшее развитие аортальных бляшек и снижал в них воспаление. В дополнение, лираглутид оказывал благоприятный эффект на липиды в плазме. Лираглутид не уменьшал размер уже существующих бляшек. ***Фармакодинамика*** Препарат Сультофай® обладает стабильным фармакодинамическим профилем с продолжительностью действия, отражающей комбинацию индивидуальных профилей действия инсулина деглудек и лираглутида, что позволяет вводить препарат Сультофай® 1 раз в сутки в любое время, независимо от приёма пищи. После всех приёмов пищи препарат Сультофай® улучшает контроль гликемии путём стойкого снижения концентрации глюкозы крови натощак и после приёма пищи. Секреция инсулина/функция бета-клеток поджелудочной железы	специфических областях головного мозга, включая гипоталамус, где лираглутид посредством специфической активации ГПП-1Р усиливал сигналы насыщения и ослаблял сигналы голода, тем самым приводя к уменьшению массы тела. ГПП-1Р представлены также в специфических областях сердца, сосудов, иммунной системы и почек. В экспериментах на мышах с атеросклерозом лираглутид предупреждал дальнейшее развитие аортальных бляшек и снижал в них воспаление. В дополнение, лираглутид оказывал благоприятный эффект на липиды в плазме. Лираглутид не уменьшал размер уже существующих бляшек. ***Фармакодинамика*** Препарат Сультофай® обладает стабильным фармакодинамическим профилем с продолжительностью действия, отражающей комбинацию индивидуальных профилей действия инсулина деглудек и лираглутида, что позволяет вводить препарат Сультофай® 1 раз в сутки в любое время, независимо от приёма пищи. После всех приёмов пищи препарат Сультофай® улучшает контроль гликемии путём стойкого снижения концентрации глюкозы крови натощак и после приёма пищи. Секреция инсулина/функция бета-клеток поджелудочной железы

Старая редакция	Новая редакция
По сравнению с инсулином деглудек препарат Сультофай® улучшает функцию бета-клеток поджелудочной железы, как показано в гомеостатической модели оценки функции бета-клеток поджелудочной железы (HOMA-β). Улучшенная секреция инсулина по сравнению с инсулином деглудек была продемонстрирована в 4-часовом подисследовании со стандартным завтраком, в котором приняли участие пациенты с неудовлетворительным контролем гликемии после 52 недель монотерапии метформином или терапии метформином в комбинации с пиоглитазоном.	По сравнению с инсулином деглудек препарат Сультофай® улучшает функцию бета-клеток поджелудочной железы, как показано в гомеостатической модели оценки функции бета-клеток поджелудочной железы (HOMA-β). Улучшенная секреция инсулина по сравнению с инсулином деглудек была продемонстрирована в 4-часовом подисследовании со стандартным завтраком, в котором приняли участие пациенты с неудовлетворительным контролем гликемии после 52 недель монотерапии метформином или терапии метформином в комбинации с пиоглитазоном.
Клиническая эффективность и безопасность	*Клиническая эффективность и безопасность*
Как улучшение контроля гликемии так и снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности являются неотъемлемой частью лечения сахарного диабета 2 типа (СД2).	Как улучшение контроля гликемии так и снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности являются неотъемлемой частью лечения сахарного диабета 2 типа (СД2).
Безопасность и эффективность препарата Сультофай® были оценены в 6 рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (КИ) 3 фазы в параллельных группах в различных популяциях пациентов с СД2, распределённых согласно предшествующей гипогликемической терапии. Терапия	Безопасность и эффективность препарата Сультофай® были оценены в 7 рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (КИ) 3 фазы в параллельных группах в различных популяциях пациентов с СД2, распределённых согласно предшествующей гипогликемической терапии. Терапия

Старая редакция	Новая редакция
препаратами сравнения включала базальный инсулин, агонисты ГПП-1Р, плацебо и базально-болюсный режим инсулинотерапии. Продолжительность КИ составила 26 недель и КИ включали от 199 до 833 пациентов, получавших препарат Сультофай®. В последующем одно КИ было продлено до 52 недель. Во всех КИ применялся режим титрации препарата Сультофай® 2 раза в неделю; дозу корректировали путём увеличения или уменьшения на 2 шага дозы до целевой концентрации глюкозы плазмы натощак (ГПН) 4,0 – 5,0 ммоль/л (72-90 мг/дл). Аналогичный алгоритм титрации дозы применялся в группах препаратов сравнения, включавших базальный инсулин. В пяти КИ применение препарата Сультофай® привело к клинически и статистически значимому улучшению контроля гликемии по сравнению с применением препаратов сравнения, что измерялось по показателю гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), и лишь в одном КИ отмечалось сходное снижение показателя HbA_{1c} в обеих группах лечения. Крупномасштабные КИ сердечно-сосудистых исходов были проведены с применением отдельных компонентов препарата Сультофай®: лираглутида	препаратами сравнения включала базальный инсулин, агонисты ГПП-1Р, плацебо и базально-болюсный режим инсулинотерапии. Продолжительность КИ составила 26 недель и КИ включали от 199 до 833 пациентов, получавших препарат Сультофай®. В последующем одно КИ было продлено до 52 недель. Во всех КИ применялся режим титрации препарата Сультофай® 2 раза в неделю; дозу корректировали путём увеличения или уменьшения на 2 шага дозы до целевой концентрации глюкозы плазмы натощак (ГПН) 4,0 – 5,0 ммоль/л (72-90 мг/дл). Аналогичный алгоритм титрации дозы применялся в группах препаратов сравнения, включавших базальный инсулин. В шести КИ применение препарата Сультофай® привело к клинически и статистически значимому улучшению контроля гликемии по сравнению с применением препаратов сравнения, что измерялось по показателю гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), и лишь в одном КИ отмечалось сходное снижение показателя HbA_{1c} в обеих группах лечения. Крупномасштабные КИ сердечно-сосудистых исходов были проведены с применением отдельных компонентов препарата Сультофай®: лираглутида

Старая редакция	Новая редакция
(исследование LEADER) и инсулина деглудек (исследование DEVOTE). В КИ LEADER было включено 9340 пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском. В КИ DEVOTE было включено 7637 пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском. Гликемический контроль *Добавление к пероральным гипогликемическим препаратам (ПГТП)* *Добавление к монотерапии метформином или терапии метформином в комбинации с пиоглитазоном: препарат Сультофай® по сравнению с инсулином деглудек и лираглутидом* Эффективность и безопасность препарата Сультофай® по сравнению с инсулином деглудек и лираглутидом при применении всех препаратов 1 раз в сутки были изучены в 26-недельном рандомизированном контролируемом открытом КИ с концепцией «лечение до цели» с 26-недельным периодом продления и участием пациентов с СД2. Начальная доза препарата Сультофай® и инсулина деглудек составляла 10 шагов дозы и 10 ЕД, соответственно, дозу препарата Сультофай® корректировали 2 раза в неделю путём увеличения или уменьшения на 2 шага дозы (2 ЕД инсулина деглудек/0,072 мг лираглутида) до целевой	(исследование LEADER) и инсулина деглудек (исследование DEVOTE). В КИ LEADER было включено 9340 пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском. В КИ DEVOTE было включено 7637 пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском. Гликемический контроль *Добавление к пероральным гипогликемическим препаратам (ПГТП)* *Добавление к монотерапии метформином или терапии метформином в комбинации с пиоглитазоном: препарат Сультофай® по сравнению с инсулином деглудек и лираглутидом* Эффективность и безопасность препарата Сультофай® по сравнению с инсулином деглудек и лираглутидом при применении всех препаратов 1 раз в сутки были изучены в 26-недельном рандомизированном контролируемом открытом КИ с концепцией «лечение до цели» с 26-недельным периодом продления и участием пациентов с СД2. Начальная доза препарата Сультофай® и инсулина деглудек составляла 10 шагов дозы и 10 ЕД, соответственно, дозу препарата Сультофай® корректировали 2 раза в неделю путём увеличения или уменьшения на 2 шага дозы (2 ЕД инсулина деглудек/0,072 мг лираглутида) до целевой

Старая редакция	Новая редакция
концентрации ГПН 4,0 - 5,0 ммоль/л. У пациентов, получавших лираглутид, начальная доза лираглутида составляла 0,6 мг, а её увеличение до поддерживающей дозы 1,8 мг проводили по схеме с фиксированным прибавлением по 0,6 мг 1 раз в неделю. Максимальная доза препарата Сультофай® составляла 50 шагов дозы. В группе инсулина деглудек максимальная доза установлена не была. На 26 неделе терапии снижение HbA_{1c} по сравнению с исходным показателем составило 1,9% при применении препарата Сультофай®, 1,3% - при применении лираглутида и 1,4% - при применении инсулина деглудек. Масса тела снизилась на 0,5 кг при применении препарата Сультофай® и на 3,0 кг при применении лираглутида. Масса тела увеличилась на 1,6 кг при применении инсулина деглудек. Показатель частоты развития гипогликемии составил 1,8 на пациенто-год экспозиции при применении препарата Сультофай®, 0,2 - при применении лираглутида и 2,6 - при применении инсулина деглудек. После 26 недель терапии целевого значения HbA_{1c} <7% достигли 80,6% пациентов, получавших препарат Сультофай®, 60,4% пациентов, получавших лираглутид, и 65,1% пациентов, получавших инсулин деглудек. Концентрация ГПН снизилась с	концентрации ГПН 4,0 - 5,0 ммоль/л. У пациентов, получавших лираглутид, начальная доза лираглутида составляла 0,6 мг, а её увеличение до поддерживающей дозы 1,8 мг проводили по схеме с фиксированным прибавлением по 0,6 мг 1 раз в неделю. Максимальная доза препарата Сультофай® составляла 50 шагов дозы. В группе инсулина деглудек максимальная доза установлена не была. На 26 неделе терапии снижение HbA_{1c} по сравнению с исходным показателем составило 1,9% при применении препарата Сультофай®, 1,3% - при применении лираглутида и 1,4% - при применении инсулина деглудек. Масса тела снизилась на 0,5 кг при применении препарата Сультофай® и на 3,0 кг при применении лираглутида. Масса тела увеличилась на 1,6 кг при применении инсулина деглудек. Показатель частоты развития гипогликемии составил 1,8 на пациенто-год экспозиции при применении препарата Сультофай®, 0,2 - при применении лираглутида и 2,6 - при применении инсулина деглудек. После 26 недель терапии целевого значения HbA_{1c} <7% достигли 80,6% пациентов, получавших препарат Сультофай®, 60,4% пациентов, получавших лираглутид, и 65,1% пациентов, получавших инсулин деглудек. Концентрация ГПН снизилась с

Старая редакция	Новая редакция
9,2 ммоль/л до 5,6 ммоль/л при применении препарата Сультофай®, с 9,0 ммоль/л до 7,3 ммоль/л при применении лираглутида и с 9,4 ммоль/л до 5,8 ммоль/л при применении инсулина деглудек. В конце КИ доза инсулина составила 38 ЕД для препарата Сультофай® и 53 ЕД для инсулина деглудек.	9,2 ммоль/л до 5,6 ммоль/л при применении препарата Сультофай®, с 9,0 ммоль/л до 7,3 ммоль/л при применении лираглутида и с 9,4 ммоль/л до 5,8 ммоль/л при применении инсулина деглудек. В конце КИ доза инсулина составила 38 ЕД для препарата Сультофай® и 53 ЕД для инсулина деглудек.
После 26 недель терапии целевого значения HbA_{1c} <7% без подтверждённых эпизодов гипогликемии достигли 60,4% пациентов, получавших препарат Сультофай®, 57,7% пациентов, получавших лираглутид и 40,9% пациентов, получавших инсулин деглудек. Показатель частоты развития тяжёлой гипогликемии, определяемой как эпизод, требующий оказания помощи другим лицом, на пациенто-год экспозиции составил 0,01 (2 пациента из 825) при применении препарата Сультофай®, 0,01 (2 пациента из 412) при применении инсулина деглудек и 0,00 (0 пациентов из 412) при применении лираглутида. Частота развития ночной гипогликемии составила 0,2 случая на пациенто-год экспозиции при применении препарата Сультофай®, 0,03 случая - при применении лираглутида и 0,3 случая - при применении инсулина деглудек.	После 26 недель терапии целевого значения HbA_{1c} <7% без подтверждённых эпизодов гипогликемии достигли 60,4% пациентов, получавших препарат Сультофай®, 57,7% пациентов, получавших лираглутид и 40,9% пациентов, получавших инсулин деглудек. Показатель частоты развития тяжёлой гипогликемии, определяемой как эпизод, требующий оказания помощи другим лицом, на пациенто-год экспозиции составил 0,01 (2 пациента из 825) при применении препарата Сультофай®, 0,01 (2 пациента из 412) при применении инсулина деглудек и 0,00 (0 пациентов из 412) при применении лираглутида. Частота развития ночной гипогликемии составила 0,2 случая на пациенто-год экспозиции при применении препарата Сультофай®, 0,03 случая - при применении лираглутида и 0,3 случая - при применении инсулина деглудек.
Частота развития общих нежелательных реакций (НР) со стороны желудочно-	Частота развития общих нежелательных реакций (НР) со стороны желудочно-

Старая редакция	Новая редакция
кишечного тракта (ЖКТ) составила 1,1 на пациенто-год экспозиции при применении препарата Сультофай®, 2,0 - при применении лираглутида и 0,5 - при применении инсулина деглудек. Меньший показатель частоты развития НР со стороны ЖКТ при применении препарата Сультофай® может быть обусловлен медленным повышением дозы лираглутида в начале терапии препаратом Сультофай®.	кишечного тракта (ЖКТ) составила 1,1 на пациенто-год экспозиции при применении препарата Сультофай®, 2,0 - при применении лираглутида и 0,5 - при применении инсулина деглудек. Меньший показатель частоты развития НР со стороны ЖКТ при применении препарата Сультофай® может быть обусловлен медленным повышением дозы лираглутида в начале терапии препаратом Сультофай®.
Добавление к монотерапии метформином или к терапии комбинацией метформина и пиоглитазона - данные за 52 недели: препарат Сультофай® по сравнению с инсулином деглудек и лираглутидом	*Добавление к монотерапии метформином или к терапии комбинацией метформина и пиоглитазона - данные за 52 недели: препарат Сультофай® по сравнению с инсулином деглудек и лираглутидом*
Эффективность и безопасность препарата Сультофай® сохранялись на протяжении до 52 недель терапии. На 52 неделе терапии снижение HbA_{1c} по сравнению с исходным показателем составило 1,84% при применении препарата Сультофай®, 1,21% - при применении лираглутида и 1,4% - при применении инсулина деглудек. Масса тела снизилась на 0,4 кг при применении препарата Сультофай®, на 3,0 кг - при применении лираглутида и увеличилась на 2,3 кг при применении инсулина деглудек. Показатель частоты развития подтверждённой гипогликемии оставался равным 1,8 случаям на пациенто-год экспозиции при применении препарата	Эффективность и безопасность препарата Сультофай® сохранялись на протяжении до 52 недель терапии. На 52 неделе терапии снижение HbA_{1c} по сравнению с исходным показателем составило 1,84% при применении препарата Сультофай®, 1,21% - при применении лираглутида и 1,4% - при применении инсулина деглудек. Масса тела снизилась на 0,4 кг при применении препарата Сультофай®, на 3,0 кг - при применении лираглутида и увеличилась на 2,3 кг при применении инсулина деглудек. Показатель частоты развития подтверждённой гипогликемии оставался равным 1,8 случаям на пациенто-год экспозиции при применении препарата

Старая редакция	Новая редакция
Сультофай®, 0,2 - при применении лираглутида и 2,8 - при применении инсулина деглудек. *Добавление к монотерапии препаратом из группы производных сульфонилмочевины или к терапии комбинацией метформина и производных сульфонилмочевины: препарат Сультофай® по сравнению с плацебо* Эффективность и безопасность препарата Сультофай® при добавлении к лечению препаратом сульфонилмочевины в виде монотерапии или в комбинации с метформином были изучены в 26-недельном рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом КИ с концепцией «лечение до цели», в котором приняли участие 435 пациентов с СД2, из которых 289 получали препарат Сультофай®. Начальная доза препарата Сультофай® составляла 10 шагов дозы; дозу препарата Сультофай® корректировали 2 раза в неделю путём увеличения или уменьшения на 2 шага дозы (2 ЕД инсулина деглудек/0,072 мг лираглутида) до целевой концентрации ГПН 4,0 - 6,0 ммоль/л. На 26 неделе терапии снижение HbA_{1c} по сравнению с исходным показателем составило 1,45% при применении препарата Сультофай® и 0,46% при применении плацебо. Масса тела увеличилась на 0,5 кг	Сультофай®, 0,2 - при применении лираглутида и 2,8 - при применении инсулина деглудек. *Добавление к монотерапии препаратом из группы производных сульфонилмочевины или к терапии комбинацией метформина и производных сульфонилмочевины: препарат Сультофай® по сравнению с плацебо* Эффективность и безопасность препарата Сультофай® при добавлении к лечению препаратом сульфонилмочевины в виде монотерапии или в комбинации с метформином были изучены в 26-недельном рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом КИ с концепцией «лечение до цели», в котором приняли участие 435 пациентов с СД2, из которых 289 получали препарат Сультофай®. Начальная доза препарата Сультофай® составляла 10 шагов дозы; дозу препарата Сультофай® корректировали 2 раза в неделю путём увеличения или уменьшения на 2 шага дозы (2 ЕД инсулина деглудек/0,072 мг лираглутида) до целевой концентрации ГПН 4,0 - 6,0 ммоль/л. На 26 неделе терапии снижение HbA_{1c} по сравнению с исходным показателем составило 1,45% при применении препарата Сультофай® и 0,46% при применении плацебо. Масса тела увеличилась на 0,5 кг

Старая редакция	Новая редакция
при применении препарата Сультофай® и уменьшилась на 1,0 кг при применении плацебо. Частота развития подтверждённых гипогликемий составила 3,5 случая на пациенто-год экспозиции при применении препарата Сультофай® и 1,35 - при применении плацебо. После 26 недель терапии целевого показателя HbA_{1c} <7% достигли 79,2% пациентов, получавших препарат Сультофай®, и 28,8% пациентов, получавших плацебо. Концентрация ГПН снизилась с 9,1 ммоль/л до 6,6 ммоль/л при применении препарата Сультофай® и с 9,1 ммоль/л до 8,8 ммоль/л при применении плацебо. В конце КИ доза инсулина для препарата Сультофай® составила 28 ЕД. Показатель частоты развития тяжёлой гипогликемии на пациенто-год экспозиции составил 0,02 (2 пациента из 288) при применении препарата Сультофай® и 0,00 (0 пациентов из 146) при применении плацебо. *Перевод с терапии агонистом ГПП-1Р: препарат Сультофай® по сравнению с терапией агонистом ГПП-1Р* Эффективность и безопасность препарата Сультофай® при применении 1 раз в сутки по сравнению с терапией агонистом ГПП-1Р, проводимой без изменений, были изучены в 26-недельном рандомизированном открытом КИ с	при применении препарата Сультофай® и уменьшилась на 1,0 кг при применении плацебо. Частота развития подтверждённых гипогликемий составила 3,5 случая на пациенто-год экспозиции при применении препарата Сультофай® и 1,35 - при применении плацебо. После 26 недель терапии целевого показателя HbA_{1c} <7% достигли 79,2% пациентов, получавших препарат Сультофай®, и 28,8% пациентов, получавших плацебо. Концентрация ГПН снизилась с 9,1 ммоль/л до 6,6 ммоль/л при применении препарата Сультофай® и с 9,1 ммоль/л до 8,8 ммоль/л при применении плацебо. В конце КИ доза инсулина для препарата Сультофай® составила 28 ЕД. Показатель частоты развития тяжёлой гипогликемии на пациенто-год экспозиции составил 0,02 (2 пациента из 288) при применении препарата Сультофай® и 0,00 (0 пациентов из 146) при применении плацебо. *Добавление к монотерапии ингибитором натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа (SGLT2) или к терапии комбинацией метформина и ингибитора SGLT2: препарат Сультофай® по сравнению с инсулином гларгин 100 ЕД/мл* Было проведено открытое КИ, сравнивающее эффективность и безопасность препарата Сультофай® и

Старая редакция	Новая редакция
концепцией «лечение до цели» у пациентов с СД2 и неудовлетворительным контролем гликемии на фоне лечения максимальной одобренной или максимальной переносимой дозой агониста ГПП-1Р и метформином. Агонист ГПП-1Р и метформин применялись отдельно, либо в комбинации с пиоглитазоном или производным сульфонилмочевины, либо в комбинации с обоими препаратами. Начальная доза препарата Сультофай® составляла 16 шагов дозы (16 ЕД инсулина деглудек и 0,6 мг лираглутида); дозу препарата Сультофай® корректировали 2 раза в неделю путём увеличения или уменьшения на 2 шага дозы (2 ЕД инсулина деглудек/0,072 мг лираглутида) до целевой концентрации ГПН 4,0 - 5,0 ммоль/л. Пациенты в группе терапии агонистом ГПП-1Р продолжали лечение агонистом ГПП-1Р, проводимое до исследования. На 26 неделе терапии снижение HbA_{1c} по сравнению с исходным показателем составило 1,3% при применении препарата Сультофай® и 0,3% при применении агониста ГПП-1Р. Показатель частоты развития тяжёлой гипогликемии на пациенто-год экспозиции составил 0,01 (1 пациент из 291) при применении препарата Сультофай® и 0,00 (0 пациентов из 199) при применении агониста ГПП-1Р.	инсулина гларгин 100 ЕД/мл, оба в дополнение к терапии ингибитором SGLT2 ± ПГГП. Препарат Сультофай® по сравнению с инсулином гларгин 100 ЕД/мл продемонстрировал превосходство в отношении снижения среднего показателя HbA_{1c} после 26 недель терапии: на 1,9% (с 8,2% до 6,3%) против 1,7% (с 8,4% до 6,7%) с разницей -0,36% [-0,50; -0,21]. По сравнению с исходным показателем препарат Сультофай® не повлиял на среднее значение массы тела, в то время как у пациентов, получавших инсулин гларгин, среднее значение массы тела увеличилось на 2,0 кг (разница -1,92 кг) [95% ДИ: -2,64; -1,19]. Доля пациентов с тяжёлыми или подтверждёнными эпизодами гипогликемии составила 12,9% в группе, получавшей Сультофай®, и 19,5% в группе, получавшей инсулин гларгин (отношение 0,42 [95% ДИ: 0,23; 0,75]). В конце КИ средняя суточная доза инсулина составила 36 ЕД при применении препарата Сультофай® и 54 ЕД при применении инсулина гларгин. Добавление препарата Сультофай® к терапии ингибитором SGLT2 ± ПГГП привело к тому, что 42,1% пациентов достигли целевого показателя $HbA_{1c} < 7\%$ без тяжёлых или подтверждённых эпизодов гипогликемии и без набора массы тела, по сравнению с 16,8% пациентов, получавших

Старая редакция	Новая редакция
Перевод с терапии инсулином гларгин 100 ЕД/мл: препарат Сультофай® по сравнению с базально-болюсным режимом инсулинотерапии Терапия препаратом Сультофай® по сравнению с базально-болюсным режимом инсулинотерапии, состоящим из базального инсулина (инсулина гларгин 100 ЕД/мл) в комбинации с болюсным инсулином (инсулином аспарт ≤ 4 раз в день), изучалась в КИ продолжительностью 26 недель у пациентов с СД2 и неудовлетворительным контролем гликемии при применении инсулина гларгин и метформина. В обеих группах КИ было продемонстрировано схожее снижение показателя HbA_{1c} (среднее значение: с 8,2% до 6,7%). В обеих группах 66% - 67% пациентов достигли показателя HbA_{1c} <7%. По сравнению с исходным значением наблюдались среднее снижение массы тела на 0,9 кг во время терапии препаратом Сультофай® и среднее увеличение массы тела на 2,6 кг у пациентов на базально-болюсном режиме инсулинотерапии; разница составила -3,57 кг [95% ДИ: -4,19; -2,95]. Доля пациентов с эпизодами тяжёлой или подтверждённой гипогликемии составила 19,8% при применении препарата Сультофай® и 52,6% при применении базально-болюсного	инсулин гларгин в добавление к терапии ингибитором SGLT2 ± ПГГП (соотношение 3,36, [2,09; 5,41]). Показатели безопасности, полученные в результате КИ, были сравнимы с известным профилем безопасности препарата Сультофай®. *Перевод с терапии агонистом ГПП-1Р: препарат Сультофай® по сравнению с терапией агонистом ГПП-1Р* Эффективность и безопасность препарата Сультофай® при применении 1 раз в сутки по сравнению с терапией агонистом ГПП-1Р, проводимой без изменений, были изучены в 26-недельном рандомизированном открытом КИ с концепцией «лечение до цели» у пациентов с СД2 и неудовлетворительным контролем гликемии на фоне лечения максимальной одобренной или максимальной переносимой дозой агониста ГПП-1Р и метформином. Агонист ГПП-1Р и метформин применялись отдельно, либо в комбинации с пиоглитазоном или производным сульфонилмочевины, либо в комбинации с обоими препаратами. Начальная доза препарата Сультофай® составляла 16 шагов дозы (16 ЕД инсулина деглудек и 0,6 мг лираглутида); дозу препарата Сультофай® корректировали 2 раза в неделю путём увеличения или уменьшения на 2 шага дозы (2 ЕД инсулина

Старая редакция	Новая редакция
режима инсулинотерапии; разница составила 0,11 [95% ДИ: 0,08-0,17]. В конце КИ общая суточная доза инсулина при применении препарата Сультофай® составила 40 ЕД и 84 ЕД при применении базально-болюсного режима инсулинотерапии (52 ЕД базального инсулина и 32 ЕД болюсного инсулина). *Перевод с терапии инсулином гларгин: препарат Сультофай® по сравнению с инсулином гларгин 100 ЕД/мл* Эффективность и безопасность препарата Сультофай® по сравнению с инсулином гларгин при применении обоих препаратов 1 раз в сутки были изучены в 26-недельном рандомизированном открытом КИ с концепцией «лечение до цели», с участием пациентов с СД2 и неудовлетворительным контролем гликемии на фоне терапии инсулином гларгин (20-50 ЕД) и метформином. Начальная доза препарата Сультофай® составляла 16 шагов дозы, а для инсулина гларгин начальная доза была равна суточной дозе до начала исследования. Дозу препарата Сультофай® корректировали 2 раза в неделю путём увеличения или уменьшения на 2 шага дозы (2 ЕД инсулина деглудек/0,072 мг лираглутида) до целевой концентрации ГПН 4,0 - 5,0 ммоль/л. Максимальная разрешённая доза препарата Сультофай®	деглудек/0,072 мг лираглутида) до целевой концентрации ГПН 4,0 - 5,0 ммоль/л. Пациенты в группе терапии агонистом ГПП-1Р продолжали лечение агонистом ГПП-1Р, проводимое до исследования. На 26 неделе терапии снижение HbA_{1c} по сравнению с исходным показателем составило 1,3% при применении препарата Сультофай® и 0,3% при применении агониста ГПП-1Р. Показатель частоты развития тяжёлой гипогликемии на пациенто-год экспозиции составил 0,01 (1 пациент из 291) при применении препарата Сультофай® и 0,00 (0 пациентов из 199) при применении агониста ГПП-1Р. *Перевод с терапии инсулином гларгин 100 ЕД/мл: препарат Сультофай® по сравнению с базально-болюсным режимом инсулинотерапии* Терапия препаратом Сультофай® по сравнению с базально-болюсным режимом инсулинотерапии, состоящим из базального инсулина (инсулина гларгин 100 ЕД/мл) в комбинации с болюсным инсулином (инсулином аспарт $\leq$ 4 раз в день), изучалась в КИ продолжительностью 26 недель у пациентов с СД2 и неудовлетворительным контролем гликемии при применении инсулина гларгин и метформина. В обеих группах КИ было продемонстрировано схожее

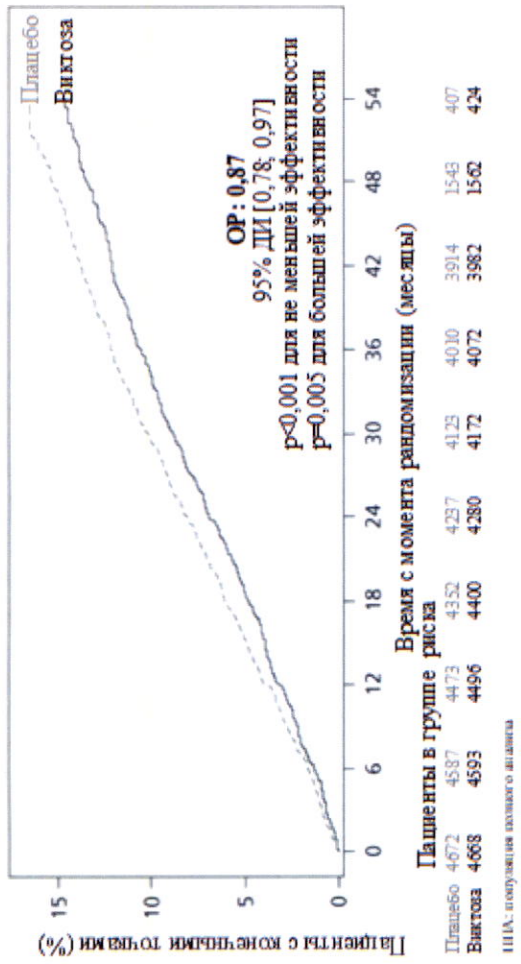
Старая редакция	Новая редакция
составляла 50 шагов дозы, в то время как для инсулина гларгин максимальной дозы установлено не было. На 26 неделе терапии снижение HbA_{1c} по сравнению с исходным показателем составило 1,8% при применении препарата Сультофай® и 1,1% при применении инсулина гларгин. Масса тела снизилась на 1,4 кг при применении препарата Сультофай® и увеличилась на 1,8 кг при применении инсулина гларгин. Концентрация ГПН снизилась с 8,9 ммоль/л до 6,1 ммоль/л при применении препарата Сультофай® и с 8,9 ммоль/л до 6,1 ммоль/л при применении инсулина гларгин. В конце КИ доза инсулина для препарата Сультофай® составила 41 ЕД и 66 ЕД для инсулина гларгин. Частота развития гипогликемии составила 2,23 случая на пациенто-год экспозиции при применении препарата Сультофай® и 5,05 - при применении инсулина гларгин. После 26 недель терапии целевого показателя HbA_{1c} <7% без подтверждённых эпизодов гипогликемии достигли 54,3% пациентов, получавших препарат Сультофай®, и 29,4% пациентов, получавших инсулин гларгин (разница 3,24, p<0,001). Показатель частоты развития тяжёлой гипогликемии на пациенто-год экспозиции	снижение показателя HbA_{1c} (среднее значение: с 8,2% до 6,7%). В обеих группах 66% - 67% пациентов достигли показателя HbA_{1c} <7%. По сравнению с исходным значением наблюдались среднее снижение массы тела на 0,9 кг во время терапии препаратом Сультофай® и среднее увеличение массы тела на 2,6 кг у пациентов на базально-болюсном режиме инсулинотерапии; разница составила -3,57 кг [95% ДИ: -4,19; -2,95]. Доля пациентов с эпизодами тяжёлой или подтверждённой гипогликемии составила 19,8% при применении препарата Сультофай® и 52,6% при применении базально-болюсного режима инсулинотерапии; разница составила 0,11 [95% ДИ: 0,08-0,17]. В конце КИ общая суточная доза инсулина при применении препарата Сультофай® составила 40 ЕД и 84 ЕД при применении базально-болюсного режима инсулинотерапии (52 ЕД базального инсулина и 32 ЕД болюсного инсулина). *Перевод с терапии инсулином гларгин: препарат Сультофай® по сравнению с инсулином гларгин 100 ЕД/мл* Эффективность и безопасность препарата Сультофай® по сравнению с инсулином гларгин при применении обоих препаратов 1 раз в сутки были изучены в 26-недельном рандомизированном открытом КИ с

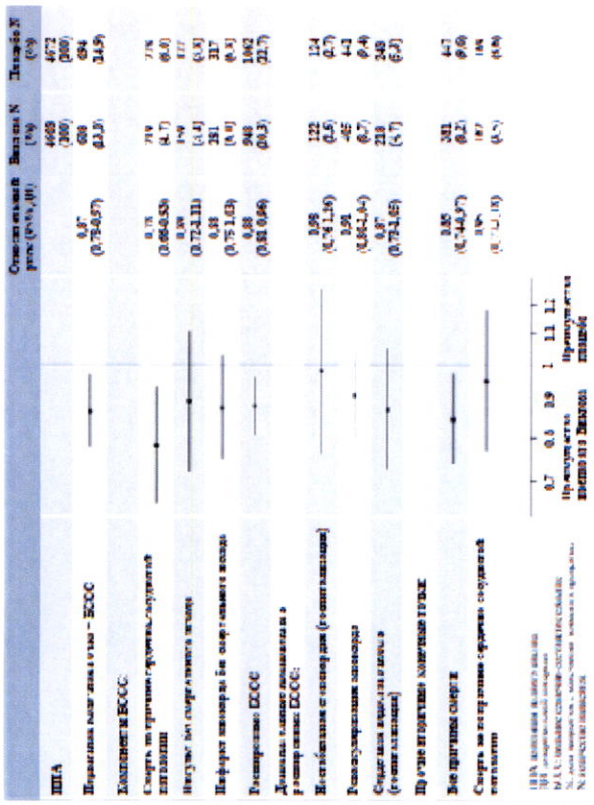
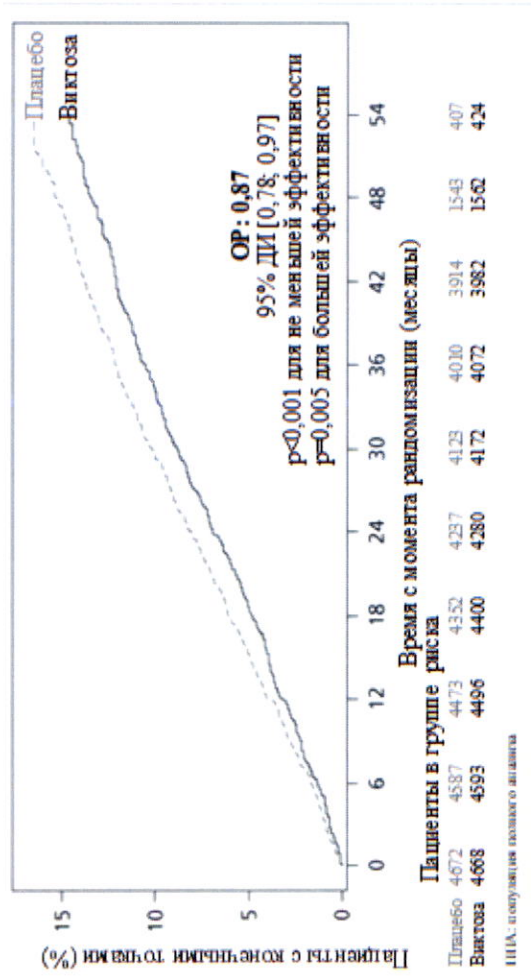
Старая редакция	Новая редакция
составил 0,00 (0 пациентов из 278) при применении препарата Сультофай® и 0,01 (1 пациент из 279) при применении инсулина гларгин. Частота развития ночной гипогликемии составила 0,22 случая на пациенто-год экспозиции при применении препарата Сультофай® и 1,23 - при применении инсулина гларгин. *Перевод с терапии базальным инсулином: препарат Сультофай® по сравнению с инсулином деглудек* Эффективность и безопасность препарата Сультофай® по сравнению с инсулином деглудек при применении обоих препаратов 1 раз в сутки были изучены в 26-недельном рандомизированном двойном слепом КИ с концепцией «лечение до цели», с участием пациентов с СД2 и неудовлетворительным контролем гликемии на фоне терапии базальным инсулином (20-40 ЕД) и метформином отдельно или в сочетании с препаратом сульфонилмочевины/глинидами. Базальный инсулин и препарат сульфонилмочевины/ глиниды были отменены при рандомизации. Начальная доза препарата Сультофай® и инсулина деглудек составляла 16 шагов дозы и 16 ЕД, соответственно; дозу препарата Сультофай® корректировали 2 раза в неделю путём увеличения или	концепцией «лечение до цели», с участием пациентов с СД2 и неудовлетворительным контролем гликемии на фоне терапии инсулином гларгин (20-50 ЕД) и метформином. Начальная доза препарата Сультофай® составляла 16 шагов дозы, а для инсулина гларгин начальная доза была равна суточной дозе до начала исследования. Дозу препарата Сультофай® корректировали 2 раза в неделю путём увеличения или уменьшения на 2 шага дозы (2 ЕД инсулина деглудек/0,072 мг лираглутида) до целевой концентрации ГПН 4,0 - 5,0 ммоль/л. Максимальная разрешённая доза препарата Сультофай® составляла 50 шагов дозы, в то время как для инсулина гларгин максимальной дозы установлено не было. На 26 неделе терапии снижение HbA_{1c} по сравнению с исходным показателем составило 1,8% при применении препарата Сультофай® и 1,1% при применении инсулина гларгин. Масса тела снизилась на 1,4 кг при применении препарата Сультофай® и увеличилась на 1,8 кг при применении инсулина гларгин. Концентрация ГПН снизилась с 8,9 ммоль/л до 6,1 ммоль/л при применении препарата Сультофай® и с 8,9 ммоль/л до 6,1 ммоль/л при применении инсулина гларгин. В конце КИ доза инсулина для препарата

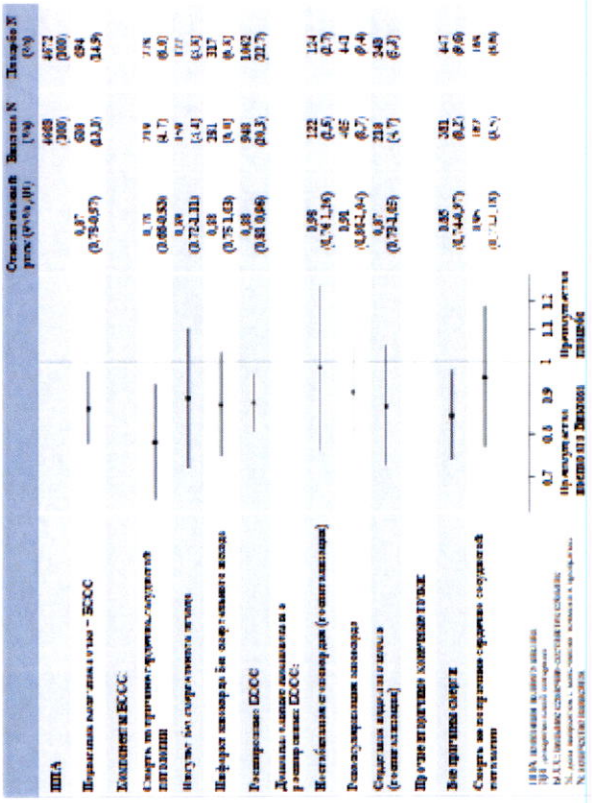
Старая редакция	Новая редакция
уменьшения на 2 шага дозы (2 ЕД инсулина деглудек/0,072 мг лираглутида) до целевой концентрации ГПН 4,0 - 5,0 ммоль/л. Максимальная разрешённая доза препарата Сультофай® составляла 50 шагов дозы, а инсулина деглудек - 50 ЕД. В конце КИ снижение HbA_{1c} по сравнению с исходным показателем составило 1,9% при применении препарата Сультофай® и 0,89% при применении инсулина деглудек. Масса тела снизилась на 2,7 кг при применении препарата Сультофай® и не снизилась при применении инсулина деглудек. После 26 недель терапии целевого показателя HbA_{1c} <7% достигли 60,3% пациентов, получавших препарат Сультофай®, и 23,1% пациентов, получавших инсулин деглудек. Концентрация ГПН снизилась с 9,7 ммоль/л до 6,2 ммоль/л при применении препарата Сультофай® и с 9,6 ммоль/л до 7,0 ммоль/л при применении инсулина деглудек. В конце КИ доза инсулина как для препарата Сультофай®, так и для инсулина деглудек составила 45 ЕД. После 26 недель терапии целевого значения HbA_{1c} <7% без эпизодов подтверждённой гипогликемии достигли 48,7% пациентов, получавших препарат Сультофай®, и 15,6% пациентов, получавших инсулин деглудек (разница 5,56, p<0,0001).	Сультофай® составила 41 ЕД и 66 ЕД для инсулина гларгин. Частота развития гипогликемии составила 2,23 случая на пациенто-год экспозиции при применении препарата Сультофай® и 5,05 - при применении инсулина гларгин. После 26 недель терапии целевого показателя HbA_{1c} <7% без подтверждённых эпизодов гипогликемии достигли 54,3% пациентов, получавших препарат Сультофай®, и 29,4% пациентов, получавших инсулин гларгин (разница 3,24, p<0,001). Показатель частоты развития тяжёлой гипогликемии на пациенто-год экспозиции составил 0,00 (0 пациентов из 278) при применении препарата Сультофай® и 0,01 (1 пациент из 279) при применении инсулина гларгин. Частота развития ночной гипогликемии составила 0,22 случая на пациенто-год экспозиции при применении препарата Сультофай® и 1,23 - при применении инсулина гларгин. *Перевод с терапии базальным инсулином: препарат Сультофай® по сравнению с инсулином деглудек* Эффективность и безопасность препарата Сультофай® по сравнению с инсулином деглудек при применении обоих препаратов 1 раз в сутки были изучены в 26-недельном

Старая редакция	Новая редакция
Показатель частоты развития тяжёлой гипогликемии составил 0,01 (1 пациент из 199) при применении препарата Сультофай® и 0,00 (0 пациентов из 199) при применении инсулина деглудек. Частота развития ночной гипогликемии составила 0,22 случая на пациенто-год экспозиции при применении препарата Сультофай® и 0,32 - при применении инсулина деглудек. **Оценка влияния на сердечно-сосудистую систему** Лираглутид (Виктоза®) Было проведено многоцентровое, плацебо-контролируемое, двойное слепое КИ «Эффект и воздействие лираглутида при сахарном диабете: оценка сердечно-сосудистых рисков» (LEADER). 9340 пациентов были случайным образом распределены на получение либо лираглутида (4668), либо плацебо (4672), оба в дополнение к стандартной терапии коррекции показателя HbA_{1c} и сердечно-сосудистых факторов риска. Первичный исход или жизненный статус в конце КИ были доступны для 99,7% и 99,6% участников КИ, рандомизированных на получение лираглутида и плацебо, соответственно. Длительность наблюдения составила от минимум 3,5 лет до максимум 5 лет. Популяция КИ включала пациентов	рандомизированном двойном слепом КИ с концепцией «лечение до цели», с участием пациентов с СД2 и неудовлетворительным контролем гликемии на фоне терапии базальным инсулином (20-40 ЕД) и метформином отдельно или в сочетании с препаратом сульфонилмочевины/глинидами. Базальный инсулин и препарат сульфонилмочевины/ глиниды были отменены при рандомизации. Начальная доза препарата Сультофай® и инсулина деглудек составляла 16 шагов дозы и 16 ЕД, соответственно; дозу препарата Сультофай® корректировали 2 раза в неделю путём увеличения или уменьшения на 2 шага дозы (2 ЕД инсулина деглудек/0,072 мг лираглутида) до целевой концентрации ГПН 4,0 - 5,0 ммоль/л. Максимальная разрешённая доза препарата Сультофай® составляла 50 шагов дозы, а инсулина деглудек - 50 ЕД. В конце КИ снижение HbA_{1c} по сравнению с исходным показателем составило 1,9% при применении препарата Сультофай® и 0,89% при применении инсулина деглудек. Масса тела снизилась на 2,7 кг при применении препарата Сультофай® и не снизилась при применении инсулина деглудек. После 26 недель терапии целевого показателя HbA_{1c} <7% достигли 60,3% пациентов, получавших препарат

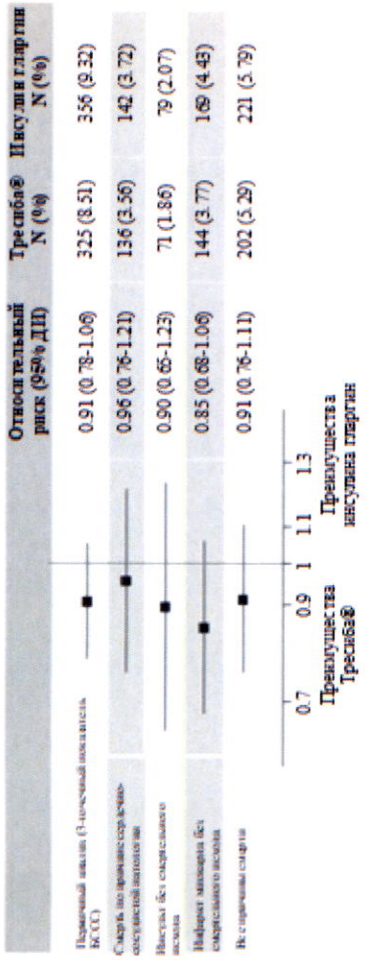
Старая редакция	Новая редакция
≥65 лет (n=4329) и ≥75 лет (n=836), а также пациентов с лёгкой (n=3907), средней (n=1934) или тяжёлой (n=224) степенью почечной недостаточности. Средний возраст составил 64 года и средний ИМТ-32,5 кг/м^2. Средняя длительность СД составила 12,8 лет. Первичной конечной точкой являлось время, прошедшее с рандомизации до первого возникновения любых больших сердечно-сосудистых событий (БССС): смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда без смертельного исхода или инсульт без смертельного исхода. Лираглутид продемострировал превосходство в отношении предотвращения БССС по сравнению с плацебо (см. Рисунок 1). Разница была устойчиво ниже 1 для всех трёх компонентов БССС. Лираглутид также значительно снижал риск развития расширенных БССС (первичные БССС, нестабильная стенокардия, приводящая к госпитализации, реваскуляризация миокарда или госпитализация по причине сердечной недостаточности) и прочих вторичных конечных точек (Рисунок 2).	Сультофай®, и 23,1% пациентов, получавших инсулин деглудек. Концентрация ГПН снизилась с 9,7 ммоль/л до 6,2 ммоль/л при применении препарата Сультофай® и с 9,6 ммоль/л до 7,0 ммоль/л при применении инсулина деглудек. В конце КИ доза инсулина как для препарата Сультофай®, так и для инсулина деглудек составила 45 ЕД. После 26 недель терапии целевого значения HbA_{1c} <7% без эпизодов подтверждённой гипогликемии достигли 48,7% пациентов, получавших препарат Сультофай®, и 15,6% пациентов, получавших инсулин деглудек (разница 5,56, p<0,0001). Показатель частоты развития тяжёлой гипогликемии составил 0,01 (1 пациент из 199) при применении препарата Сультофай® и 0,00 (0 пациентов из 199) при применении инсулина деглудек. Частота развития ночной гипогликемии составила 0,22 случая на пациенто-год экспозиции при применении препарата Сультофай® и 0,32 - при применении инсулина деглудек. **Оценка влияния на сердечно-сосудистую систему** Лираглутид (Виктоза®) Было проведено многоцентровое, плацебо-контролируемое, двойное слепое КИ «Эффект и воздействие лираглутида при

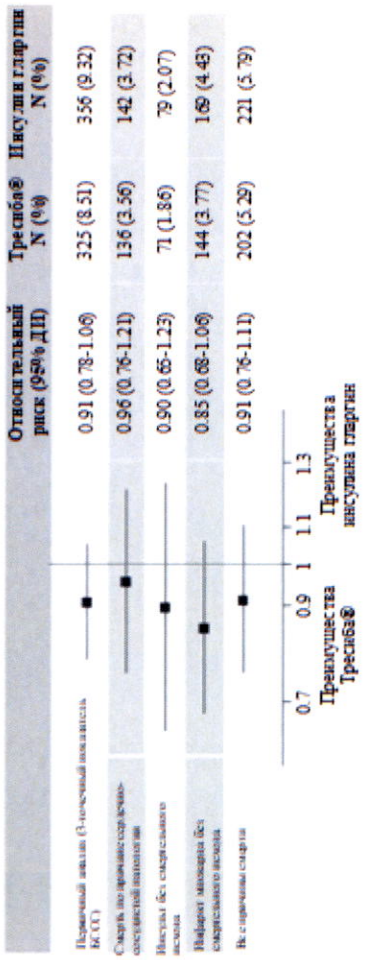
Старая редакция	Новая редакция
 **Рисунок 1. График Каплан-Мейера - время до возникновения первого БССС – Популяция полного анализа (ППА).**	сахарном диабете: оценка сердечно-сосудистых рисков» (LEADER). 9340 пациентов были случайным образом распределены на получение либо лираглутида (4668), либо плацебо (4672), оба в дополнение к стандартной терапии коррекции показателя HbA_{1c} и сердечно-сосудистых факторов риска. Первичный исход или жизненный статус в конце КИ были доступны для 99,7% и 99,6% участников КИ, рандомизированных на получение лираглутида и плацебо, соответственно. Длительность наблюдения составила от минимум 3,5 лет до максимум 5 лет. Популяция КИ включала пациентов ≥65 лет (n=4329) и ≥75 лет (n=836), а также пациентов с лёгкой (n=3907), средней (n=1934) или тяжёлой (n=224) степенью почечной недостаточности. Средний возраст составил 64 года и средний ИМТ-32,5 кг/м^2. Средняя длительность СД составила 12,8 лет. Первичной конечной точкой являлось время, прошедшее с рандомизации до первого возникновения любых больших сердечно-сосудистых событий (БССС): смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда без смертельного исхода или инсульт без смертельного исхода. Лираглутид продемострировал превосходство в

Старая редакция	Новая редакция
	отношении предотвращения БССС по сравнению с плацебо (см. Рисунок 1). Разница была устойчиво ниже 1 для всех трёх компонентов БССС. Лираглутид также значительно снижал риск развития расширенных БССС (первичные БССС, нестабильная стенокардия, приводящая к госпитализации, реваскуляризация миокарда или госпитализация по причине сердечной недостаточности) и прочих вторичных конечных точек (Рисунок 2).
Рисунок 2. Форест-диаграмма, отражающая анализ отдельных типов событий со стороны сердечно-сосудистой системы – ППА.	 **Рисунок 1. График Каплан-Мейера -**
При применении лираглутида по сравнению с плацебо в дополнение к стандартной терапии наблюдалось значительное и устойчивое снижение HbA_{1c} через 36 месяцев по сравнению с исходным показателем (-1,16% против -0,77%; разница -0,40% [-0,45; -0,34]). У инсулин-наивных в начале КИ пациентов необходимость интенсификации терапии инсулином сократилась на 48% при	

Старая редакция	Новая редакция
применении лираглутида по сравнению с плацебо (ОР 0,52 [0,48; 0,57]). В начале КИ и как минимум в течение последующих 26 недель в общей сложности 873 пациента получали предварительно смешанный препарат инсулина (в комбинации или без ПГГП). Исходный средний показатель HbA_{1c} как у пациентов, получавших лираглутид, так и у пациентов, получавших плацебо, составил 8,7%. На 26 неделе терапии среднее изменение показателя HbA_{1c} составило -1,4% у пациентов, получавших лираглутид, и -0,5% у пациентов, получавших плацебо, с разницей -0,9 $[-1,00; -0,70]_{95\%\ ДИ}$. Профиль безопасности лираглутида в комбинации с предварительно смешанным препаратом инсулина был в целом сопоставим с таковым, наблюдавшимся при применении плацебо в комбинации с предварительно смешанным препаратом инсулина. <u>Инсулин деглудек (Тресиба®)</u> Для сравнения сердечно-сосудистой безопасности при применении инсулина деглудек и инсулина гларгин (100 ЕД/мл) было проведено КИ DEVOTE продолжительностью 2 года с участием 7637 пациентов с СД2 и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий. Первичный анализ охватывал время, прошедшее с момента рандомизации до	**время до возникновения первого БССС – Популяция полного анализа (ППА).**  **Рисунок 2. Форест-диаграмма, отражающая анализ отдельных типов событий со стороны сердечно-сосудистой системы – ППА.** При применении лираглутида по сравнению с плацебо в дополнение к стандартной терапии наблюдалось значительное и устойчивое снижение HbA_{1c} через 36 месяцев по сравнению с исходным показателем (-1,16% против -0,77%; разница -0,40% [-0,45; -0,34]). У инсулин-

Старая редакция	Новая редакция
первого возникновения любого из трёх больших сердечно-сосудистых событий (БССС): смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда без смертельного исхода или инсульт без смертельного исхода. КИ было спланировано, как исследование не меньшей эффективности, с целью исключить предварительно заданный порог риска в 1,3 для отношения рисков (ОР) развития БССС при применении инсулина деглудек и инсулина гларгин. Была подтверждена сердечно-сосудистая безопасность применения инсулина деглудек в сравнении с инсулином гларгин (ОР 0,91 [0,78; 1,06]) (см. Рисунок 3).	наивных в начале КИ пациентов необходимость интенсификации терапии инсулином сократилась на 48% при применении лираглутида по сравнению с плацебо (ОР 0,52 [0,48; 0,57]). В начале КИ и как минимум в течение последующих 26 недель в общей сложности 873 пациента получали предварительно смешанный препарат инсулина (в комбинации или без ПГГП). Исходный средний показатель HbA_{1c} как у пациентов, получавших лираглутид, так и у пациентов, получавших плацебо, составил 8,7%. На 26 неделе терапии среднее изменение показателя HbA_{1c} составило -1,4% у пациентов, получавших лираглутид, и -0,5% у пациентов, получавших плацебо, с разницей -0,9 $[-1,00; -0,70]_{95\%\ ДИ}$. Профиль безопасности лираглутида в комбинации с предварительно смешанным препаратом инсулина был в целом сопоставим с таковым, наблюдавшимся при применении плацебо в комбинации с предварительно смешанным препаратом инсулина. <u>Инсулин деглудек (Тресиба®)</u> Для сравнения сердечно-сосудистой безопасности при применении инсулина деглудек и инсулина гларгин (100 ЕД/мл) было проведено КИ DEVOTE продолжительностью 2 года с участием 7637 пациентов с СД2 и высоким риском

Старая редакция	Новая редакция
 N: Количество пациентов с первым событием, подтверждённым EAC в ходе КИ. %: Доля пациентов с первым событием, подтверждённым EAC, по отношению к количеству рандомизированных пациентов. EAC: Экспертная комиссия по оценке НР. ДИ: 95% доверительный интервал. **Рисунок 3. Форест-диаграмма, отражающая анализ составного 3-точечного показателя БССС и отдельных сердечно-сосудистых конечных точек в исследовании DEVOTE.** В обеих группах терапии исходный	развития сердечно-сосудистых событий. Первичный анализ охватывал время, прошедшее с момента рандомизации до первого возникновения любого из трёх больших сердечно-сосудистых событий (БССС): смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда без смертельного исхода или инсульт без смертельного исхода. КИ было спланировано, как исследование не меньшей эффективности, с целью исключить предварительно заданный порог риска в 1,3 для отношения рисков (ОР) развития БССС при применении инсулина деглудек и инсулина гларгин. Была подтверждена сердечно-сосудистая безопасность применения инсулина деглудек в сравнении с инсулином гларгин (ОР 0,91 [0,78; 1,06]) (см. Рисунок 3).

Старая редакция	Новая редакция
показатель HbA_{1c} составлял 8,4%, а после двух лет терапии - 7,5%. Тошнота Доля пациентов, сообщивших о тошноте в любой момент терапии препаратом Сультофай®, была меньше 4%; тошнота была транзиторной у большинства пациентов. ***Фармакокинетика*** В целом, фармакокинетика инсулина деглудек и лираглутида при введении препарата Сультофай® клинически значимо не изменялась по сравнению с отдельными инъекциями инсулина деглудек и лираглутида. Ниже приведены фармакокинетические свойства препарата Сультофай®, если не указано, что представленные данные получены при введении инсулина деглудек или лираглутида по отдельности. Всасывание Общая экспозиция инсулина деглудек была одинаковой после введения препарата Сультофай® и инсулина деглудек отдельно, в то время как максимальная концентрация (C_{max}) была выше на 12%. Общая экспозиция лираглутида была одинаковой после введения препарата Сультофай® и лираглутида отдельно, в то время как C_{max} была ниже на 23%. Различия расцениваются как клинически незначимые, поскольку	 N: Количество пациентов с первым событием, подтверждённым ЕАС в ходе КИ. %: Доля пациентов с первым событием, подтверждённым ЕАС, по отношению к количеству рандомизированных пациентов. ЕАС: Экспертная комиссия по оценке НР. ДИ: 95% доверительный интервал. **Рисунок 3. Форест-диаграмма, отражающая анализ составного 3-точечного показателя БССС и отдельных сердечно-сосудистых конечных точек в исследовании DEVOTE.** В обеих группах терапии исходный

Старая редакция	Новая редакция
начальная доза препарата Сультофай® и коррекция дозы зависят от целевого значения концентрации глюкозы крови у конкретного пациента. На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа, экспозиция инсулина деглудек и лираглутида увеличивалась пропорционально дозе препарата Сультофай® во всем диапазоне доз. Фармакокинетический профиль препарата Сультофай® позволяет вводить препарат 1 раз в сутки, а равновесная концентрация инсулина деглудек и лираглутида достигается через 2-3 дня ежедневного введения препарата. <u>Распределение</u> Инсулин деглудек и лираглутид в значительной степени связываются с белками плазмы крови (>99% и >98%, соответственно). <u>Метаболизм</u> *Инсулин деглудек* Распад инсулина деглудек сходен с таковым человеческого инсулина; все образующиеся метаболиты являются неактивными. *Лираглутид* На протяжении 24 часов после введения здоровым добровольцам однократной дозы [^{3}H]-лираглутида главным компонентом в плазме оставался неизменённый	показатель HbA_{1c} составлял 8,4%, а после двух лет терапии - 7,5%. <u>Тошнота</u> Доля пациентов, сообщивших о тошноте в любой момент терапии препаратом Сультофай®, была меньше 4%; тошнота была транзиторной у большинства пациентов. ***Фармакокинетика*** В целом, фармакокинетика инсулина деглудек и лираглутида при введении препарата Сультофай® клинически значимо не изменялась по сравнению с отдельными инъекциями инсулина деглудек и лираглутида. Ниже приведены фармакокинетические свойства препарата Сультофай®, если не указано, что представленные данные получены при введении инсулина деглудек или лираглутида по отдельности. <u>Всасывание</u> Общая экспозиция инсулина деглудек была одинаковой после введения препарата Сультофай® и инсулина деглудек отдельно, в то время как максимальная концентрация (C_{max}) была выше на 12%. Общая экспозиция лираглутида была одинаковой после введения препарата Сультофай® и лираглутида отдельно, в то время как C_{max} была ниже на 23%. Различия расцениваются как клинически незначимые, поскольку

Старая редакция	Новая редакция
лираглутид. Были обнаружены 2 метаболита (≤ 9% и ≤ 5% от уровня общей радиоактивности в плазме крови). Лираглутид метаболизируется эндогенно, аналогично крупным белкам, без участия какого-либо специфического органа в качестве основного пути выведения. Выведение Период полувыведения инсулина деглудек составляет примерно 25 часов, период полувыведения лираглутида составляет примерно 13 часов. Особые группы пациентов *Пациенты пожилого возраста* Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа данных, включая данные по получавшим препарат Сультофай® пациентам в возрасте до 83 лет, возраст не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику препарата Сультофай®. *Пол* Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа, пол не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику препарата Сультофай®. *Этническая принадлежность* Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа, в который были включены данные по пациентам различного этнического происхождения,	начальная доза препарата Сультофай® и коррекция дозы зависят от целевого значения концентрации глюкозы крови у конкретного пациента. На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа, экспозиция инсулина деглудек и лираглутида увеличивалась пропорционально дозе препарата Сультофай® во всем диапазоне доз. Фармакокинетический профиль препарата Сультофай® позволяет вводить препарат 1 раз в сутки, а равновесная концентрация инсулина деглудек и лираглутида достигается через 2-3 дня ежедневного введения препарата. Распределение Инсулин деглудек и лираглутид в значительной степени связываются с белками плазмы крови (>99% и >98%, соответственно). Метаболизм *Инсулин деглудек* Распад инсулина деглудек сходен с таковым человеческого инсулина; все образующиеся метаболиты являются неактивными. *Лираглутид* На протяжении 24 часов после введения здоровым добровольцам однократной дозы [^{3}H]-лираглутида главным компонентом в плазме оставался неизменённый

Старая редакция	Новая редакция
этническая принадлежность не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику препарата Сультофай®. *Пациенты с почечной недостаточностью* *Инсулин деглудек* Не выявлено клинически значимых различий в фармакокинетике инсулина деглудек между пациентами с почечной недостаточностью и здоровыми добровольцами. *Лираглутид* Фармакокинетику лираглутида оценивали у пациентов с различной степенью почечной недостаточности в исследовании с введением однократных доз. В исследование были включены пациенты с почечной недостаточностью от лёгкой (расчётный клиренс креатинина (КК) 50-80 мл/мин) до тяжёлой степени (расчётный КК <30 мл/мин) и пациенты с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН), требующей проведения гемодиализа. Отмечалось снижение экспозиции лираглутида на 33%, 14%, 27% и 26% у пациентов с почечной недостаточностью лёгкой, средней, тяжёлой степени и с терминальной стадией ХПН, требующей гемодиализа, соответственно. В КИ продолжительностью 26 недель у пациентов с СД2 и почечной недостаточностью средней степени тяжести	лираглутид. Были обнаружены 2 метаболита (≤ 9% и ≤ 5% от уровня общей радиоактивности в плазме крови). Лираглутид метаболизируется эндогенно, аналогично крупным белкам, без участия какого-либо специфического органа в качестве основного пути выведения. Выведение Период полувыведения инсулина деглудек составляет примерно 25 часов, период полувыведения лираглутида составляет примерно 13 часов. Особые группы пациентов *Пациенты пожилого возраста* Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа данных, включая данные по получавшим препарат Сультофай® пациентам в возрасте до 83 лет, возраст не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику препарата Сультофай®. *Пол* Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа, пол не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику препарата Сультофай®. *Этническая принадлежность* Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа, в который были включены данные по пациентам различного этнического происхождения,

Старая редакция	Новая редакция
(КК 30-59 мл/мин) экспозиция лираглутида была снижена на 26% по сравнению с отдельным КИ с участием пациентов с СД2 и нормальной функцией почек или почечной недостаточностью лёгкой степени тяжести. *Пациенты с печёночной недостаточностью* *Инсулин деглудек* Не выявлено клинически значимых различий в фармакокинетике инсулина деглудек между пациентами с печёночной недостаточностью и здоровыми добровольцами. *Лираглутид* Фармакокинетику лираглутида оценивали у пациентов с различной степенью печёночной недостаточности в исследовании с введением однократных доз. В исследование были включены пациенты с печёночной недостаточностью от лёгкой (5-6 баллов по классификации Чайлд-Пью) до тяжёлой степени (>9 баллов по классификации Чайлд-Пью). У пациентов с печёночной недостаточностью лёгкой и средней степени тяжести отмечалось снижение экспозиции лираглутида на 13-23% по сравнению со здоровыми людьми, при печёночной недостаточности тяжёлой степени снижение было более значительным - 44%.	этническая принадлежность не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику препарата Сультофай®. *Пациенты с почечной недостаточностью* *Инсулин деглудек* Не выявлено клинически значимых различий в фармакокинетике инсулина деглудек между пациентами с почечной недостаточностью и здоровыми добровольцами. *Лираглутид* Фармакокинетику лираглутида оценивали у пациентов с различной степенью почечной недостаточности в исследовании с введением однократных доз. В исследование были включены пациенты с почечной недостаточностью от лёгкой (расчётный клиренс креатинина (КК) 50-80 мл/мин) до тяжёлой степени (расчётный КК <30 мл/мин) и пациенты с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН), требующей проведения гемодиализа. Отмечалось снижение экспозиции лираглутида на 33%, 14%, 27% и 26% у пациентов с почечной недостаточностью лёгкой, средней, тяжёлой степени и с терминальной стадией ХПН, требующей гемодиализа, соответственно. В КИ продолжительностью 26 недель у пациентов с СД2 и почечной недостаточностью средней степени тяжести

Старая редакция	Новая редакция
Дети и подростки Исследований применения препарата Сультофай® у детей и подростков до 18 лет не проводили.	(КК 30-59 мл/мин) экспозиция лираглутида была снижена на 26% по сравнению с отдельным КИ с участием пациентов с СД2 и нормальной функцией почек или почечной недостаточностью лёгкой степени тяжести. *Пациенты с печёночной недостаточностью* *Инсулин деглудек* Не выявлено клинически значимых различий в фармакокинетике инсулина деглудек между пациентами с печёночной недостаточностью и здоровыми добровольцами. *Лираглутид* Фармакокинетику лираглутида оценивали у пациентов с различной степенью печёночной недостаточности в исследовании с введением однократных доз. В исследование были включены пациенты с печёночной недостаточностью от лёгкой (5-6 баллов по классификации Чайлд-Пью) до тяжёлой степени (>9 баллов по классификации Чайлд-Пью). У пациентов с печёночной недостаточностью лёгкой и средней степени тяжести отмечалось снижение экспозиции лираглутида на 13-23% по сравнению со здоровыми людьми, при печёночной недостаточности тяжёлой степени снижение было более значительным - 44%.

Старая редакция	Новая редакция
	Дети и подростки Исследований применения препарата Сультофай® у детей и подростков до 18 лет не проводили.

Старший специалист по регистрации
медицинской продукции
ООО «Ново Нордиск» А.В. Савинова

