

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к специалистам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тирзеро Слим, 2,5 мг/доза, раствор для подкожного введения

Тирзеро Слим, 5 мг/доза, раствор для подкожного введения

Тирзеро Слим, 7,5 мг/доза, раствор для подкожного введения

Тирзеро Слим, 10 мг/доза, раствор для подкожного введения

Тирзеро Слим, 12,5 мг/доза, раствор для подкожного введения

Тирзеро Слим, 15 мг/доза, раствор для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тирзепатид*.

Тирзеро Слим, 2,5 мг/доза, раствор для подкожного введения

Каждая доза содержит 2,5 мг тирзепатида в 0,6 мл раствора.

Каждая шприц-ручка содержит 10 мг тирзепатида в 2,4 мл (4,17 мг/мл).

Каждая шприц-ручка вмещает 4 дозы по 2,5 мг тирзепатида.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, бензиловый спирт (см. раздел 4.4.).

Тирзеро Слим, 5 мг/доза, раствор для подкожного введения

Каждая доза содержит 5 мг тирзепатида в 0,6 мл раствора.

Каждая шприц-ручка содержит 20 мг тирзепатида в 2,4 мл (8,33 мг/мл).

Каждая шприц-ручка вмещает 4 дозы по 5 мг тирзепатида.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, бензиловый спирт (см. раздел 4.4.).

Тирзеро Слим, 7,5 мг/доза, раствор для подкожного введения

Каждая доза содержит 7,5 мг тирзепатида в 0,6 мл раствора.

Каждая шприц-ручка содержит 30 мг тирзепатида в 2,4 мл (12,5 мг/мл).

Каждая шприц-ручка вмещает 4 дозы по 7,5 мг тирзепатида.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, бензиловый спирт (см. раздел 4.4.).

Тирзеро Слим, 10 мг/доза, раствор для подкожного введения

Каждая доза содержит 10 мг тирзепатида в 0,6 мл раствора.

Каждая шприц-ручка содержит 40 мг тирзепатида в 2,4 мл (16,67 мг/мл).

Каждая шприц-ручка вмещает 4 дозы по 10 мг тирзепатида.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, бензиловый спирт (см. раздел 4.4.).

Тирзоро Слим, 12,5 мг/доза, раствор для подкожного введения

Каждая доза содержит 12,5 мг тирзепатида в 0,6 мл раствора.

Каждая шприц-ручка содержит 50 мг тирзепатида в 2,4 мл (20,83 мг/мл).

Каждая шприц-ручка вмещает 4 дозы по 12,5 мг тирзепатида.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, бензиловый спирт (см. раздел 4.4.).

Тирзоро Слим, 15 мг/доза, раствор для подкожного введения

Каждая доза содержит 15 мг тирзепатида в 0,6 мл раствора.

Каждая шприц-ручка содержит 60 мг тирзепатида в 2,4 мл (25 мг/мл).

Каждая шприц-ручка вмещает 4 дозы по 15 мг тирзепатида.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, бензиловый спирт (см. раздел 4.4.).

* Тирзепатид является агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1Р) и рецепторов глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП-Р), произведенным химическим синтезом.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Бесцветный или слегка желтоватого цвета прозрачный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Тирзоро Слим показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для лечения:

Сахарный диабет 2 типа (СД2)

Препарат Тирзоро Слим показан для лечения взрослых с плохо контролируемым СД2 в качестве дополнения к диете и физической активности:

- в виде монотерапии, если метформин не подходит из-за непереносимости или противопоказаний;
- в дополнение к другим лекарственным препаратам для лечения СД2.

Результаты исследований в отношении комбинаций, влияния на гликемический контроль и изученных популяций см. в разделах 4.4., 4.5. и 5.1.

Контроль массы тела

Препарат Тирзоро Слим показан в качестве дополнительной терапии при соблюдении диеты с пониженным содержанием калорий и увеличении физической активности для снижения массы тела и контроля веса у взрослых старше 18 лет с исходным индексом массы тела (ИМТ):

- 30 кг/м² или более (ожирение);

или

- от 27 кг/м² до 30 кг/м² (избыточный вес) при наличии как минимум одного связанного с избыточным весом сопутствующего заболевания (например, гипертония, дислипидемия, синдром обструктивного апноэ сна [СОАС], сердечно-сосудистые заболевания, преддиабет или СД2).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Начальная доза препарата Тирзетро Слим составляет 2,5 мг один раз в неделю. Через 4 недели дозу следует увеличить до 5 мг один раз в неделю. При необходимости увеличение дозы может производиться с шагом 2,5 мг минимум через 4 недели применения текущей дозы.

Схема увеличения дозы

Неделя	Доза, мг
1-я – 4-я	2,5 мг один раз в неделю
5-я – 8-я	5 мг один раз в неделю
9-я – 12-я	7,5 мг один раз в неделю
13-я – 16-я	10 мг один раз в неделю
17-я – 20-я	12,5 мг один раз в неделю
21-я – 24-я	15 мг один раз в неделю

Рекомендуемые поддерживающие дозы тирзепатида составляют 5 мг, 10 мг и 15 мг.

Максимальная доза тирзепатида составляет 15 мг один раз в неделю.

При добавлении препарата Тирзетро Слим к применяемому метформину и/или ингибитору натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГКТ-2) текущую дозу метформина и/или иНГКТ-2 не требуется корректировать.

При добавлении препарата Тирзетро Слим к существующей терапии препаратами сульфонилмочевины (ПСМ) и/или инсулина можно рассмотреть возможность уменьшения дозы ПСМ или инсулина для снижения риска гипогликемии. Самоконтроль уровня глюкозы в крови необходим для корректировки дозы ПСМ и инсулина. Рекомендуется поэтапный подход к снижению инсулина (см. разделы 4.4. и 4.8.).

Пропуск дозы

В случае пропуска дозы препарат следует ввести как можно быстрее в течение 4 дней с момента запланированного введения дозы. Если прошло более 4 дней, следует пропустить пропущенную дозу и ввести следующую дозу в запланированный день. В каждом случае пациенты могут возобновить их обычный однократный еженедельный график введения.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Коррекции дозы препарата Тирзетро Слим у пациентов пожилого возраста не требуется (см. разделы 5.1. и 5.2.). Доступны ограниченные данные о применении тирзепатида у пациентов в возрасте ≥ 85 лет.

Возраст, пол, раса, масса тела

Коррекции дозы в зависимости от возраста, пола, расы или массы тела не требуется (см. разделы 5.1. и 5.2.).

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью, включая терминальную стадию почечной недостаточности (ТПН), не требуется. Опыт применения тирзепатида у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени и ТПН ограничен. Следует соблюдать осторожность при лечении данных пациентов тирзепатидом (см. раздел 5.2.).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекции дозы у пациентов с нарушением функции печени не требуется. Опыт применения тирзепатида у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени ограничен. Следует проявлять осторожность при лечении данных пациентов тирзепатидом (см. раздел 5.2.).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Тирзеро Слим у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Подкожное введение.

Препарат Тирзеро Слим применяется один раз в неделю в любое время суток, независимо от приема пищи. Препарат Тирзеро Слим вводится подкожно в область живота, бедра или плеча.

Область для инъекции следует менять при каждом введении. Если пациенту также вводится инсулин, ему следует ввести инъекцию препарата Тирзеро Слим в другую область для инъекции.

Перед введением препарата Тирзеро Слим необходимо внимательно ознакомиться с инструкцией по применению препарата, приведенной в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к тирзепатиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Медулярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) в анамнезе, в том числе семейном.
- Множественная эндокринная неоплазия (МЭН) 2 типа.
- Сахарный диабет 1 типа (СД1).
- Диабетический кетоацидоз.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Риск развития С-клеточных опухолей щитовидной железы

У крыс обоих полов тирзепатид вызывал дозозависимое и зависящее от продолжительности лечения увеличение частоты возникновения опухоли С-клеток щитовидной железы (аденомы и карциномы) в двухлетнем исследовании при клинически значимом воздействии плазмы. Неизвестно, вызывает ли тирзепатид С-клеточные опухоли щитовидной железы, включая МРЩЖ, у людей, поскольку значимость индуцированных тирзепатидом С-клеточных опухолей щитовидной железы грызунов для человека окончательно не установлена.

Тирзепатид противопоказан пациентам с личным или семейным анамнезом МРЦЖ или пациентам с МЭН 2 типа. Проконсультируйте пациентов относительно потенциального риска МРЦЖ при использовании тирзепатида и информируйте их о симптомах опухолей щитовидной железы (например, образование на шее, дисфагия, одышка, постоянная охриплость голоса).

Регулярный мониторинг уровня кальцитонина в сыворотке крови или ультразвуковое исследование щитовидной железы имеют неопределенное значение для раннего выявления МРЦЖ у пациентов, получающих тирзепатид. Такой мониторинг может увеличить риск ненужных процедур из-за низкой специфичности теста на кальцитонин сыворотки и высокой фоновой заболеваемости щитовидной железы. Значительно повышенные значения кальцитонина в сыворотке крови могут указывать на МРЦЖ, а у пациентов с МРЦЖ уровень кальцитонина обычно > 50 нг/л. Если при измерении уровня кальцитонина в сыворотке крови обнаружено повышение, пациент должен пройти дополнительное обследование. Пациенты с узлами щитовидной железы, обнаруженными при физическом осмотре или визуализации шеи, также должны пройти дальнейшее обследование.

Острый панкреатит

Применение тирзепатида не изучали у пациентов с панкреатитом в анамнезе, поэтому данным пациентам следует с осторожностью применять препарат Тирзепатид.

Сообщалось об остром панкреатите у пациентов, принимавших тирзепатид.

Пациенты должны быть проинформированы о симптомах острого панкреатита. При подозрении на панкреатит применение тирзепатида следует прекратить. При подтверждении диагноза панкреатит возобновлять применение тирзепатида не следует. При отсутствии других признаков и симптомов острого панкреатита повышение активности ферментов поджелудочной железы не является прогностическим фактором развития острого панкреатита (см. раздел 4.8).

Гипогликемия

У пациентов, получающих тирзепатид совместно с препаратами, усиливающими секрецию инсулина (например, ПСМ) или инсулином, может наблюдаться повышенный риск развития гипогликемии. Риск гипогликемии можно снизить путем снижения дозы стимулятора секреции инсулина или самого инсулина (см. разделы 4.2. и 4.8.).

Влияние на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ)

Применение тирзепатида связывают с нежелательными реакциями (НР) со стороны ЖКТ, включая тошноту, рвоту и диарею (см. раздел 4.8.). Эти НР могут привести к обезвоживанию организма, что может вызвать ухудшение функции почек, включая острую почечную недостаточность. Пациентов, получающих тирзепатид, следует информировать о потенциальном риске обезвоживания из-за нежелательных реакций со стороны ЖКТ и принять меры предосторожности, чтобы избежать гиповолемии и нарушений электролитного баланса. Это особенно следует учитывать у лиц пожилого возраста, которые могут быть более подвержены таким осложнениям.

Тяжелые заболевания ЖКТ

Тирзепатид не изучался у пациентов с тяжелыми заболеваниями ЖКТ, в том числе при тяжелом гастропарезе, поэтому у таких пациентов его следует применять с осторожностью.

Острое повреждение почек

Тирзепатид вызывает нежелательные реакции со стороны ЖКТ, включая тошноту, рвоту и диарею. Эти явления могут привести к обезвоживанию, которое в тяжелых случаях может вызвать острое повреждение почек.

У пациентов, получавших агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), поступали постмаркетинговые сообщения об остром повреждении почек и ухудшении хронической почечной недостаточности, что иногда может потребовать проведения гемодиализа. Некоторые из этих явлений были зарегистрированы у пациентов без известных сопутствующих заболеваний почек. Большинство зарегистрированных случаев произошло у пациентов, которые испытывали тошноту, рвоту, диарею или обезвоживание. Контролируйте функции почек в начале лечения или при повышении дозы тирзепатида у пациентов с почечной недостаточностью, сообщающих о серьезных нежелательных реакциях со стороны ЖКТ.

Острые заболевания желчного пузыря

В ходе исследований агонистов рецепторов ГПП-1 и постмаркетинговых исследованиях сообщалось об острых явлениях заболеваний желчного пузыря, таких как желчнокаменная болезнь или холецистит. В плацебо-контролируемых клинических исследованиях тирзепатида сообщалось об остром заболевании желчного пузыря (холелитиаз, желчная колика и холецистэктомия). Острые состояния со стороны желчного пузыря ассоциировались со снижением массы тела. При подозрении на желчнокаменную болезнь показаны диагностические исследования желчного пузыря и соответствующее клиническое наблюдение.

Диабетическая ретинопатия

Тирзепатид не изучался у пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией, требующей неотложной терапии, пролиферативной диабетической ретинопатией или диабетическим макулярным отеком, у этих пациентов его следует применять с осторожностью при соответствующем контроле.

Аспирация в сочетании с общей анестезией или глубокой седацией

Сообщалось о случаях легочной аспирации у пациентов, получавших агонисты рецепторов ГПП-1, подвергавшихся общей анестезии или глубокой седации.

При проведении оперативных вмешательств под общей анестезией или глубокой седацией у пациентов, получающих агонисты рецепторов ГПП-1, возможен риск развития легочной аспирации из-за задержки опорожнения желудка (см. раздел 5.1.) и присутствия остаточного желудочного содержимого.

Пациенты старше 85 лет

Имеются лишь ограниченные данные применения тирзепатида у пациентов в возрасте от 85 лет и старше. Следует применять тирзепатид с осторожностью у пациентов в возрасте от 85 лет и старше, так как нельзя исключать более высокую чувствительность некоторых пожилых пациентов.

Вспомогательные вещества

Препарат Тирзетро Слим содержит 5,4 мг бензилового спирта в каждой дозе, что эквивалентно 0,077 мг/кг. Бензиловый спирт может вызывать аллергические реакции.

Если Вы беременны или кормите грудью, проконсультируйтесь с лечащим врачом или работником аптеки. Большие количества бензилового спирта могут накапливаться в организме и вызывать нежелательную реакцию, называемую «метаболическим ацидозом».

Если у Вас заболевание печени или почек, проконсультируйтесь с лечащим врачом или работником аптеки. Большие количества бензилового спирта могут накапливаться в организме и вызывать нежелательную реакцию, называемую «метаболическим ацидозом».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Тирзепатид задерживает опорожнение желудка и, таким образом, может влиять на скорость всасывания одновременно принимаемых пероральных лекарственных препаратов. Этот эффект, приводящий к снижению максимальной концентрации ($C_{\max}$) и задержке медианы ($t_{\max}$), наиболее выражен в начале лечения тирзепатидом.

На основании результатов исследования парацетамола, который использовался в качестве модельного лекарственного препарата для оценки влияния тирзепатида на опорожнение желудка, необходимости корректировки дозы для большинства одновременно принимаемых пероральных лекарственных средств не установлено. Однако рекомендуется отслеживать пациентов, принимающих пероральные лекарственные препараты с узким терапевтическим индексом (например, варфарин, дигоксин), особенно в начале лечения тирзепатидом и после увеличения дозы. Риск замедленного действия также следует учитывать в отношении пероральных лекарственных препаратов, для которых важно быстрое действие.

Парацетамол

После однократного применения тирзепатида в дозе 5 мг $C_{\max}$ парацетамола в плазме снижалась на 50 %, а $t_{\max}$ наступало с задержкой в 1 час. Влияние тирзепатида на пероральную абсорбцию парацетамола находится в зависимости от дозы и времени. При применении низких доз (0,5 и 1,5 мг) наблюдалось лишь незначительное изменение концентрации парацетамола. После применения четырех последовательных еженедельных доз тирзепатида (5/5/8/10 мг) влияния на $C_{\max}$ и $t_{\max}$ парацетамола не наблюдалось. Влияние на общую экспозицию, соответствующую площади под фармакокинетической кривой (AUC), отсутствовало. При одновременном применении тирзепатида и парацетамола коррекции дозы последнего не требуется.

Пероральные контрацептивы

Прием комбинированного перорального контрацептива (0,035 мг этинилэстрадиола + 0,25 мг норгестимата, пролекарства норэргестромина) в присутствии однократной дозы тирзепатида (5 мг) приводил к снижению $C_{\max}$ и AUC перорального контрацептива. Показатель $C_{\max}$ этинилэстрадиола снижался на 59 %, а AUC – на 20 % при задержке $t_{\max}$ на 4 часа. Показатель $C_{\max}$ норэргестромина снижался на 55 %, а AUC – на 23 % при задержке $t_{\max}$ на 4,5 часа. Показатель $C_{\max}$ норгестимата снижался на 66 %, а AUC – на 20 % при задержке $t_{\max}$ на 2,5 часа. Данное снижение концентрации после однократного применения тирзепатида не считается клинически значимым. Коррекции дозы пероральных контрацептивов не требуется.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении тирзепатида беременными женщинами отсутствуют или ограничены. Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность препарата (см. раздел 5.3.). Тирзепатид не рекомендуется применять беременным женщинам и женщинам с репродуктивным потенциалом, которые не используют средства контрацепции.

Лактация

Информация о выделении тирзепатида с грудным молоком отсутствует. Не может быть исключен риск для новорожденного ребенка. Необходимо принять решение о прекращении кормления грудью или прекращении терапии тирзепатидом/воздержании от нее, исходя из пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

Влияние тирзепатида на фертильность у людей неизвестно. Исследования с применением тирзепатида на животных не выявили прямого вредного воздействия на фертильность (см. раздел 5.3.).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Тирзепатид не влияет или незначительно влияет на способность управлять транспортными средствами или работу с механизмами. При совместном применении с ПСМ или инсулином рекомендуется соблюдать меры предосторожности для предотвращения гипогликемии при управлении транспортным средством и работе с механизмами (см. раздел 4.4.).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В 10 завершенных исследованиях III фазы 7925 пациентов получали тирзепатид отдельно или совместно с другими сахароснижающими препаратами. Наиболее часто отмечаемыми НР были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Данные нежелательные реакции в целом имели преимущественно легкую или умеренную степени тяжести. Частота возникновения тошноты, диареи и рвоты была выше при повышении дозы и снижались с течением времени (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Табличное резюме НР

Ниже перечислены НР, возможные при применении тирзепатида. Все НР разделены по системно-органным классам (СОК) согласно классификации Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA) с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В каждой группе частоты развития НР представлены по снижению степени серьезности.

Таблица 1. Частота НР при применении тирзепатида

СОК	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Нарушения со стороны иммунной системы	-	Реакции гиперчувствительности	-	Анафилактические реакции [#] , ангионевротический отек (отек Квинке) [#]
Нарушения метаболизма и питания	Гипогликемия ^{1*} при совместном применении с инсулином или ПСМ	Гипогликемия ^{1*} при совместном применении с метформином и иНГКТ-2, снижение аппетита ¹	Гипогликемия ^{1*} при применении с метформином, уменьшение массы тела ¹	-
Нарушения со стороны нервной системы	-	Головокружение ²	Дисгевзия	-
Нарушения со стороны сердца	-	Увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС)	-	-

СОК	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Нарушения со стороны сосудов	-	Гипотензия ²	-	-
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота, диарея, рвота ³ , боль в животе ³ , запор ³	Диспепсия, вздутие живота, отрыжка, метеоризм, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	Холелитиаз, холецистит, острый панкреатит	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	-	Выпадение волос ²	-	-
Общие нарушения и реакции в месте введения	-	Утомляемость ^a , реакции в месте введения	Боль в месте введения	-
Лабораторные и инструментальные данные	-	Повышение уровня липазы в крови, повышение уровня амилазы в крови, повышение уровня кальцитонина в крови ⁴		-

[#]Данные из постмаркетинговых исследований.

^{*}Определение гипогликемии описано в подразделе «Описание отдельных нежелательных реакций».

^aВключает в себя такие понятия, как утомляемость, астения, недомогание и вялость.

¹НР, которая наблюдается только у пациентов с СД2.

²НР, которая в основном наблюдалась у пациентов с избыточной массой тела или ожирением, с СД2 или без него.

³Частота в исследованиях по контролю массы тела – очень часто; в исследованиях СД2 – часто.

⁴Частота в исследованиях по контролю массы тела – часто; в исследованиях СД2 – нечасто.

Описание отдельных НР

Реакции гиперчувствительности

По результатам ряда плацебо-контролируемых исследований СД2 сообщалось о реакциях гиперчувствительности на тирзепатид, иногда тяжелых (например, крапивница и экзема); реакции гиперчувствительности были зарегистрированы у 3,2 % пациентов, получавших тирзепатид, в сравнении с 1,7 % пациентов, получавших плацебо. При постмаркетинговом наблюдении о случаях анафилактической реакции и ангионевротическом отеке сообщалось редко.

По результатам 5 плацебо-контролируемых исследований (3 по контролю массы тела и 2 по лечению СОАС) сообщалось о реакциях гиперчувствительности на тирзепатид у пациентов, иногда тяжелых (например, сыпь и дерматит); реакции гиперчувствительности были зарегистрированы у 3,0–5,0 % пациентов, принимавших тирзепатид, в сравнении с 2,1–3,8 % пациентов, принимавших плацебо.

Гипогликемия у пациентов с СД2

Клинически значимая гипогликемия (уровень глюкозы в крови $< 3,0$ ммоль/л [< 54 мг/дл]) или тяжелая гипогликемия (требующая помощи другого лица) наблюдалась у 10–14 % (0,14–0,16 событий/пациенто-лет) пациентов при применении тирзепатида, добавляемого к ПСМ и у 14–19 % (0,43–0,64 событий/пациенто-лет) пациентов, при добавлении тирзепатида к базальному инсулину.

Частота клинически значимых случаев гипогликемии при применении тирзепатида в виде монотерапии или совместно с другими пероральными противодиабетическими препаратами составляла до 0,04 событий/пациенто-лет (см. подраздел «Табличное резюме нежелательных реакций» и разделы 4.2, 4.4 и 5.1).

В клинических исследованиях фазы III у 10 (0,2 %) пациентов отмечено 12 эпизодов тяжелой гипогликемии. Из этих 10 пациентов 5 (0,1 %) пациентов получали терапию препаратом инсулин гларгин или ПСМ, у каждого пациента было по 1 эпизоду.

Исследования по контролю массы тела

В плацебо-контролируемых исследованиях СД2 III фазы контроля массы тела были зарегистрированы случаи гипогликемии (уровень глюкозы в крови $< 3,0$ ммоль/л [< 54 мг/дл]) у 4,2 % пациентов, получавших тирзепатид, и у 1,3 % пациентов, получавших плацебо. В данном исследовании у пациентов, получавших тирзепатид в комбинации с препаратами, стимулирующими секрецию инсулина (например, ПСМ), частота гипогликемии была выше (10,3 %) по сравнению с пациентами, получавшими тирзепатид и не получавшими ПСМ (2,1 %). Ни одного случая тяжелой степени гипогликемии зарегистрировано не было.

Нежелательные реакции со стороны ЖКТ

В плацебо-контролируемых исследованиях СД2 III фазы желудочно-кишечные расстройства увеличивались в зависимости от дозы применения тирзепатида в дозе 5 мг (37,1 %), 10 мг (39,6 %) и 15 мг (43,6 %) в сравнении с плацебо (20,4 %). Тошнота наблюдалась у 12,2 %, 15,4 % и 18,3 % по сравнению с 4,3 %, а диарея – у 11,8 %, 13,3 % и 16,2 % по сравнению с 8,9 % при применении тирзепатида в дозе 5 мг, 10 мг и 15 мг в сравнении с плацебо. Нежелательные реакции со стороны ЖКТ были преимущественно легкой (74 %) или умеренной (23,3 %) степени тяжести. Частота тошноты, рвоты и диареи была выше в период повышения дозы и уменьшалась в динамике.

В группах, получавших тирзепатид в дозе 5 мг (3,0 %), 10 мг (5,4 %) и 15 мг (6,6 %), больше пациентов полностью прекратили применение препарата из-за желудочно-кишечных явлений по сравнению с группой плацебо (0,4 %).

В плацебо-контролируемых исследованиях III фазы у пациентов без СД2 показатели желудочно-кишечных расстройств повышались при применении тирзепатида в дозе 5 мг (55,6 %), 10 мг (60,8 %) и 15 мг (59,2 %) в сравнении с плацебо (30,3 %). Тошнота наблюдалась у 24,6 %, 33,3 % и 31,0 % по сравнению с 9,5 %, а диарея у 18,7 %, 21,2 % и 23,0 % по сравнению с 7,3 % при применении тирзепатида в дозе 5 мг, 10 мг и 15 мг соответственно в сравнении с плацебо. Нежелательные реакции со стороны ЖКТ были преимущественно легкой (60,8 %) или умеренной (34,6 %) степени тяжести. Частота тошноты, рвоты и диареи была выше в период повышения дозы и уменьшалась в динамике.

В группах, получавших тирзепатид в дозе 5 мг (1,9 %), 10 мг (4,4 %) и 15 мг (4,1 %), больше пациентов полностью прекратили применение препарата из-за желудочно-кишечных явлений по сравнению с группой плацебо (0,5 %).

Нежелательные реакции со стороны желчного пузыря

По результатам 3 плацебо-контролируемых исследований III фазы по контролю массы тела общая частота развития холецистита и острого холецистита у пациентов составила 0,6 % и 0,2 % для принимавших тирзепатид и плацебо, соответственно.

По результатам 5 плацебо-контролируемых исследований (3 по контролю массы тела и 2 по лечению СОАС) об остром заболевании желчного пузыря сообщили 2,0 % пациентов, принимавших тирзепатид, и 1,6 % пациентов, принимавших плацебо. Эти острые явления в желчном пузыре были прямо пропорциональны снижению веса.

Иммуногенность

У 5025 пациентов, получавших тирзепатид, в клинических исследованиях III фазы при СД2 оценивали наличие антител к лекарственному препарату (АЛП). Из них у 51,1 % развились потенциально связанные с проводимым лечением АЛП в течение периода лечения. У 38,3 % обследованных пациентов потенциально связанные с проводимым лечением АЛП были персистирующими (АЛП присутствовали в течение 16 и более недель). У 1,9 % и 2,1 % имелись нейтрализующие антитела к активности тирзепатида в отношении рецепторов глюкозозависимого инсулинопотропного полипептида (ГИП) и ГПП-1 соответственно, а у 0,9 % и 0,4 % имелись нейтрализующие антитела к нативному ГИП и ГПП-1 соответственно. Данных об изменении фармакокинетических параметров или влиянии на эффективность тирзепатида, связанных с развитием АЛП получено не было.

У 6206 пациентов, получавших тирзепатид, с ИМТ ≥ 27 кг/м² при СД2 или без него в клинических исследованиях фазы III оценивалось наличие АЛП. Из них у 56,1 % развились потенциально связанные с проводимым лечением АЛП в течение периода лечения. У 43,1 % обследованных пациентов потенциально связанные с проводимым лечением АЛП были персистирующими (АЛП присутствовали в течение 16 и более недель). У 2,2 % и 2,4 % имелись нейтрализующие антитела к активности тирзепатида в отношении рецепторов ГИП и ГПП-1 соответственно, а у 0,8 % и 0,3 % имелись нейтрализующие антитела к нативному ГИП и ГПП-1 соответственно.

Частота сердечных сокращений (ЧСС)

В плацебо-контролируемых исследованиях СД2 III фазы лечение тирзепатидом обусловило максимальное среднее увеличение ЧСС на 3–5 ударов в минуту. Максимальное среднее увеличение ЧСС у пациентов, принимавших плацебо, составило 1 удар в минуту.

Процент пациентов, у которых наблюдалось изменение исходной ЧСС > 20 ударов в минуту в течение 2 или более последовательных визитов, составил 2,1 %, 3,8 % и 2,9 % при применении тирзепатида в дозе 5 мг, 10 мг и 15 мг соответственно по сравнению с 2,1 % при применении плацебо.

Небольшое среднее увеличение PR-интервала наблюдалось при применении тирзепатида в сравнении с плацебо (среднее увеличение от 1,4 мс до 3,2 мс и среднее уменьшение на 1,4 мс, соответственно). Различий в частоте возникновения аритмии и нарушений проводимости сердца при лечении тирзепатидом в дозах 5 мг, 10 мг, 15 мг и плацебо (3,8 %, 2,1 %, 3,7 % и 3 % соответственно) не наблюдалось.

В плацебо-контролируемых исследованиях III фазы у пациентов с ИМТ ≥ 27 кг/м² при СД2 или без него лечение тирзепатидом обусловило максимальное среднее увеличение ЧСС на 3–5 ударов в минуту. Максимальное среднее увеличение ЧСС у пациентов, принимавших плацебо, составило 1 удар в минуту.

Процент пациентов, у которых наблюдалось изменение исходной ЧСС > 20 ударов в минуту в течение 2 или более последовательных визитов, составил 1,0 %, 2,4 % и 3,3 % при применении тирзепатида в дозе 5 мг, 10 мг и 15 мг, соответственно, по сравнению с 0,7 % при применении плацебо.

Небольшое среднее увеличение PR-интервала наблюдалось при применении тирзепатида и плацебо (среднее увеличение от 0,3 до 1,3 мс и на 0,6 мс соответственно). Различий в частоте возникновения аритмии и нарушений проводимости сердца при лечении тирзепатидом в дозах 5 мг, 10 мг, 15 мг и плацебо (3,9 %, 3,1 %, 3,6 % и 3,3 %, соответственно) не наблюдалось.

Реакции в месте введения

В плацебо-контролируемых исследованиях СД2 III фазы частота встречаемости реакции в месте введения была выше при применении тирзепатида (3,2 %) по сравнению с плацебо (0,4 %).

В плацебо-контролируемых исследованиях III фазы у пациентов с ИМТ ≥ 27 кг/м² при СД2 или без него частота встречаемости реакции в месте введения была выше при применении тирзепатида (7,2 %) по сравнению с плацебо (1,8 %).

В исследованиях III фазы наиболее распространенными признаками и симптомами реакций в месте введения являлись эритема и зуд. Максимальная тяжесть реакций в месте введения у пациентов была легкой (91 %) или умеренной (9 %). Реакции в месте введения не были расценены как серьезные.

Ферменты поджелудочной железы

В ходе плацебо-контролируемых исследований СД2 III фазы лечение тирзепатидом обуславливало среднее увеличение панкреатической амилазы от 33 до 38 % и липазы от 31 до 42 % по сравнению с исходным уровнем. У пациентов, получавших плацебо, наблюдалось увеличение уровня амилазы по сравнению с исходным уровнем на 4 %, изменения уровня липазы не наблюдалось.

В плацебо-контролируемых исследованиях III фазы у пациентов с ИМТ ≥ 27 кг/м² при СД2 или без него лечение тирзепатидом обуславливало среднее увеличение панкреатической амилазы от 20 до 24 % и липазы от 29 до 35 % по сравнению с исходным уровнем. У пациентов, принимавших плацебо, наблюдалось увеличение уровня амилазы по сравнению с исходным уровнем на 3,8 % и липазы на 5,3 %.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, район Байконур, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 (312) 21-92-86

Электронная почта: vigilance@dlsmi.kg

Сайт: <https://www.dlsmi.kg>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт: <http://pharm.am>

4.9. Передозировка

Симптомы

У пациентов могут возникать нежелательные реакции со стороны ЖКТ, включая тошноту.

Лечение

В случае передозировки следует начать соответствующее поддерживающее лечение согласно клиническим проявлениям и симптомам пациента. Специфический антидот при передозировке тирзепатида отсутствует. При данных симптомах может потребоваться длительный период наблюдения и лечения, учитывая период полувыведения тирзепатида (около 5 дней).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения сахарного диабета; гипогликемические средства, кроме инсулинов; другие гипогликемические средства, кроме инсулинов.

Код АТХ: A10BX16.

Механизм действия

Тирзепатид является агонистом рецепторов ГИП и ГПП-1 длительного действия. Оба рецептора присутствуют на α - и β -эндокринных клетках поджелудочной железы, сердца,

сосудистой системы, иммунных клетках (лейкоцитах), в кишечнике и почках. Рецепторы ГИП также присутствуют на адипоцитах.

Кроме того, рецепторы ГИП и ГПП-1 экспрессируются в областях мозга, участвующих в регуляции аппетита.

Тирзепатид обладает высокой селективностью в отношении рецепторов ГИП и ГПП-1 человека. Тирзепатид обладает высокой аффинностью к рецепторам как ГИП, так и ГПП-1. Активность тирзепатида в отношении рецептора ГИП аналогична активности нативного гормона ГИП. Активность тирзепатида в отношении рецептора ГПП-1 ниже по сравнению с нативным гормоном ГПП-1.

Контроль гликемии

Тирзепатид улучшает контроль гликемии за счет снижения концентрации глюкозы в крови как натощак, так и после приема пищи у пациентов с СД2 за счет нескольких механизмов.

Регуляция аппетита и энергетический обмен

Тирзепатид снижает вес тела и жировую массу в организме. Механизмы, связанные с уменьшением веса тела и жировой массы включают в себя снижение потребления пищи за счет регуляции аппетита. По данным клинических исследований, тирзепатид снижает потребление энергии и аппетит за счет усиления чувства сытости и насыщения, а также притупления чувства голода.

Фармакодинамические эффекты

Секреция инсулина

Тирзепатид повышает чувствительность β -клеток поджелудочной железы к глюкозе. Он обеспечивает глюкозозависимое усиление первой и второй фазы секреции инсулина.

В ходе клэмп-исследования (конфокальная лазерная эндомикроскопия) гипергликемии у пациентов с СД2 тирзепатид сравнивали с плацебо и семаглутидом (селективным агонистом рецептора ГПП-1) в дозе 1 мг в отношении секреции инсулина. Тирзепатид в дозе 15 мг повышал скорость секреции инсулина первой и второй фазы на 466 % и 302 % от исходного уровня соответственно. При применении плацебо изменений в скорости секреции инсулина в первой и второй фазах не наблюдалось.

Чувствительность к инсулину

Тирзепатид повышает чувствительность к инсулину.

Тирзепатид в дозе 15 мг повышал чувствительность всего организма к инсулину на 63 %, что измерялось по М-значению, показателю поглощения глюкозы тканями с применением гиперинсулинемического эугликемического клэмп-метода. М-значение при применении плацебо не изменялось.

Тирзепатид снижает массу тела у пациентов с ожирением и избыточной массой тела, а также у пациентов с СД2 (независимо от массы тела), что может способствовать повышению чувствительности к инсулину. Сокращение потребления пищи при применении тирзепатида способствует снижению массы тела. Снижение массы тела в основном обусловлено уменьшением жировой массы.

Концентрация глюкогона

Тирзепатид снижал концентрацию глюкогона натощак и после приема пищи глюкозозависимым образом. Тирзепатид в дозе 15 мг снижал концентрацию глюкогона натощак на 28 % и AUC глюкогона после приема смешанной пищи на 43 % по сравнению с отсутствием изменений в группе плацебо.

Опорожнение желудка

Тирзепатид задерживает опорожнение желудка, что может замедлять поглощение глюкозы после еды и оказывать положительное влияние на постпрандиальную гликемию. Задержка опорожнения желудка, вызванная тирзепатидом, уменьшается в динамике.

Клиническая эффективность и безопасность

СД2

Безопасность и эффективность тирзепатида оценивали в ходе пяти глобальных рандомизированных контролируемых исследованиях III фазы (SURPASS 1–5), основной целью которых был контроль гликемии. В исследованиях приняли участие 6263 пациентов с СД2, получавших терапию (4199 пациентов получали лечение тирзепатидом). Вторичные цели включали контроль массы тела, процент пациентов, достигших целевых показателей снижения веса, уровень глюкозы в сыворотке натощак и процент пациентов, достигших целевого показателя гликированного гемоглобина (HbA1c). Во всех пяти исследованиях III фазы оценивался тирзепатид в дозах 5, 10 и 15 мг. Все пациенты, получавшие тирзепатид, начинали лечение с дозы 2,5 мг в течение 4 недель. Затем дозу тирзепатида увеличивали на 2,5 мг каждые 4 недели до достижения назначенной дозы.

В качестве основной цели в ходе всех исследований лечение тирзепатидом продемонстрировало устойчивое, статистически значимое и клинически значимое снижение уровня HbA1c по сравнению с исходным уровнем и по сравнению с лечением плацебо или активным контрольным лечением (семаглутид, инсулин деглудек и инсулин гларгин) на период до 1 года. В одном из исследований указанные эффекты сохранялись до 2 лет. Также было продемонстрировано статистически значимое и клинически значимое снижение массы тела по сравнению с исходным уровнем. Результаты исследований III фазы представлены ниже на основе полученных данных о лечении без применения неотложной терапии в модифицированной популяции пациентов с назначенным лечением (mITT), состоящей из всех рандомизированных пациентов, которые получили по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата, за исключением пациентов, прекративших лечение в рамках исследования вследствие ошибочного включения в исследование.

SURPASS-1 – Монотерапия

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в течение 40 недель 478 пациентов с неадекватным контролем гликемии с помощью диеты и физических упражнений были рандомизированы в группы с применением тирзепатида в дозе 5 мг, 10 мг или 15 мг один раз в неделю или плацебо. Средний возраст пациентов составлял 54 года, 52 % составляли мужчины. На исходном уровне средняя продолжительность диабета у пациентов составляла 5 лет, а средний ИМТ составлял 32 кг/м².

Таблица 2. SURPASS-1: результаты на 40-й неделе

		Тирзепатид 5 мг	Тирзепатид 10 мг	Тирзепатид 15 мг	Плацебо
mITT популяция (n)		121	121	120	113
HbA1c (%)	Исходный уровень (среднее)	7,97	7,88	7,88	8,08
	Изменение от исходного уровня	-1,87 ^{##}	-1,89 ^{##}	-2,07 ^{##}	+0,04
	Отличие от плацебо [95 % доверительный интервал (ДИ)]	-1,91 ^{**} [-2,18, -1,63]	-1,93 ^{**} [-2,21, -1,65]	-2,11 ^{**} [-2,39, -1,83]	-

		Тирзепатид 5 мг	Тирзепатид 10 мг	Тирзепатид 15 мг	Плацебо
НbA1c (ммоль/моль)	Исходный уровень (среднее)	63,6	62,6	62,6	64,8
	Изменение от исходного уровня	-20,4 ^{##}	-20,7 ^{##}	-22,7 ^{##}	+0,4
	Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-20,8 ^{**} [-23,9, -17,8]	-21,1 ^{**} [-24,1, -18,0]	-23,1 ^{**} [-26,2, -20,0]	-
Пациенты (%), достигшие уровня НbA1c	< 7 %	86,8 ^{**}	91,5 ^{**}	87,9 ^{**}	19,6
	≤ 6,5 %	81,8 ^{††}	81,4 ^{††}	86,2 ^{††}	9,8
	< 5,7 %	33,9 ^{**}	30,5 ^{**}	51,7 ^{**}	0,9
Глюкоза сыворотки крови натощак (ммоль/л)	Исходный уровень (среднее)	8,5	8,5	8,6	8,6
	Изменение от исходного уровня	-2,4 ^{##}	-2,6 ^{##}	-2,7 ^{##}	+0,7 [#]
	Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-3,13 ^{**} [-3,71, -2,56]	-3,26 ^{**} [-3,84, -2,69]	-3,45 ^{**} [-4,04, -2,86]	-
Глюкоза сыворотки крови натощак (мг/дл)	Исходный уровень (среднее)	153,7	152,6	154,6	155,2
	Изменение от исходного уровня	-43,6 ^{##}	-45,9 ^{##}	-49,3 ^{##}	+12,9 [#]
	Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-56,5 ^{**} [-66,8, -46,1]	-58,8 ^{**} [-69,2, -48,4]	-62,1 ^{**} [-72,7, -51,5]	-
Масса тела (кг)	Исходный уровень (среднее)	87,0	85,7	85,9	84,4
	Изменение от исходного уровня	-7,0 ^{##}	-7,8 ^{##}	-9,5 ^{##}	-0,7
	Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-6,3 ^{**} [-7,8, -4,7]	-7,1 ^{**} [-8,6, -5,5]	-8,8 ^{**} [-10,3, -7,2]	-
Пациенты (%), достигшие потери массы тела	≥ 5 %	66,9 ^{††}	78,0 ^{††}	76,7 ^{††}	14,3
	≥ 10 %	30,6 ^{††}	39,8 ^{††}	47,4 ^{††}	0,9
	≥ 15 %	13,2 [†]	17,0 [†]	26,7 [†]	0,0

*p < 0,05, **p < 0,001 в отношении превосходства, с поправкой на множественность.

†p < 0,05, ††p < 0,001 по сравнению с плацебо, без поправки на множественность.

#p < 0,05, ##p < 0,001 по сравнению с исходным уровнем, без поправки на множественность.

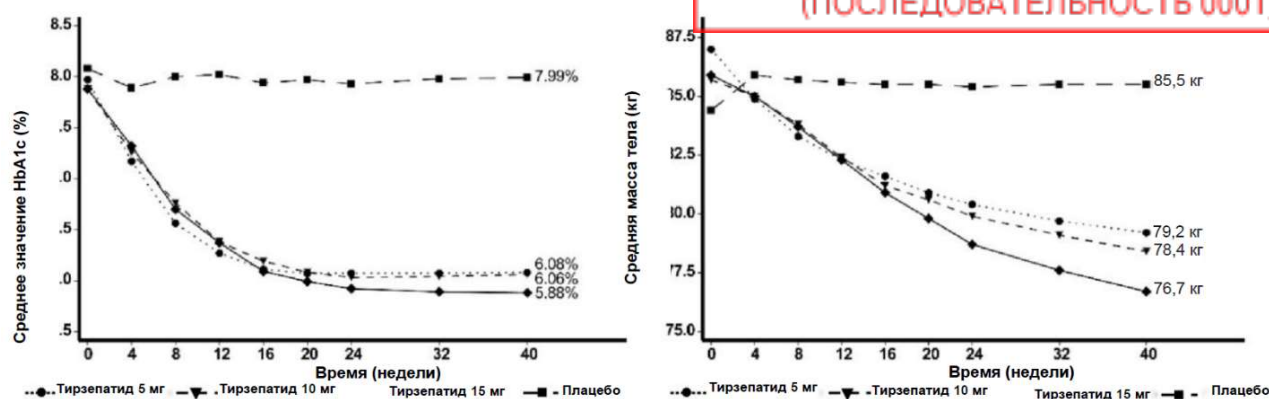


Рисунок 1. Средний показатель HbA1c (%) и средняя масса тела (кг) от исходного уровня до недели 40

SURPASS-2 – Комбинированная терапия с метформином

В открытом двойном слепом исследовании с использованием препарата сравнения (в отношении назначения дозы тирзепатида) в течение 40 недель 1879 пациентов были рандомизированы в группы с применением тирзепатида в дозе 5 мг, 10 мг или 15 мг один раз в неделю или семаглутида в дозе 1 мг один раз в неделю, в обеих группах пациенты получали препарат в сочетании с метформином. Средний возраст пациентов составлял 57 лет, 47 % составляли мужчины. На исходном уровне средняя продолжительность диабета у пациентов составляла 9 лет, а средний ИМТ составлял 34 кг/м².

Таблица 3. SURPASS-2: результаты на 40-й неделе

		Тирзепатид 5 мг	Тирзепатид 10 мг	Тирзепатид 15 мг	Семаглутид 1 мг
mITT популяция (n)		470	469	469	468
HbA1c (%)	Исходный уровень (среднее)	8,33	8,31	8,25	8,24
	Изменение от исходного уровня	-2,09 ^{##}	-2,37 ^{##}	-2,46 ^{##}	-1,86 ^{##}
	Различие с семаглутидом [95 % ДИ]	-0,23 ^{**} [-0,36, -0,10]	-0,51 ^{**} [-0,64, -0,38]	-0,60 ^{**} [-0,73, -0,47]	-
HbA1c (ммоль/моль)	Исходный уровень (среднее)	67,5	67,3	66,7	66,6
	Изменение от исходного уровня	-22,8 ^{##}	-25,9 ^{##}	-26,9 ^{##}	-20,3 ^{##}
	Различие с семаглутидом [95 % ДИ]	-2,5 ^{**} [-3,9, -1,1]	-5,6 ^{**} [-7,0, -4,1]	-6,6 ^{**} [-8,0, -5,1]	N/A
Пациенты (%), достигшие уровня HbA1c	< 7 %	85,5 [*]	88,9 ^{**}	92,2 ^{**}	81,1
	≤ 6,5 %	74,0 [†]	82,1 ^{††}	87,1 ^{††}	66,2
	< 5,7 %	29,3 ^{††}	44,7 ^{**}	50,9 ^{**}	19,7
Глюкоза	Исходный уровень (среднее)	9,67	9,69	9,56	9,49

		Тирзепатид 5 мг	Тирзепатид 10 мг	Тирзепатид 15 мг	Семаглутид 1 мг
сыворотки крови натощак (ммоль/л)	Изменение от исходного уровня	-3,11 ^{##}	-3,42 ^{##}	-3,52 ^{##}	-2,70 ^{##}
	Различие с семаглутидом [95 % ДИ]	-0,41 [†] [-0,65, -0,16]	-0,72 ^{††} [-0,97, -0,48]	-0,82 ^{††} [-1,06, -0,57]	-
Глюкоза сыворотки крови натощак (мг/дл)	Исходный уровень (среднее)	174,2	174,6	172,3	170,9
	Изменение от исходного уровня	-56,0 ^{##}	-61,6 ^{##}	-63,4 ^{##}	-48,6 ^{##}
	Различие с семаглутидом [95 % ДИ]	-7,3 [†] [-11,7, -3,0]	-13,0 ^{††} [-17,4, -8,6]	-14,7 ^{††} [-19,1, -10,3]	-
Масса тела (кг)	Исходный уровень (среднее)	92,6	94,9	93,9	93,8
	Изменение от исходного уровня	-7,8 ^{##}	-10,3 ^{##}	-12,4 ^{##}	-6,2 ^{##}
	Различие с семаглутидом [95 % ДИ]	-1,7 ^{**} [-2,6, -0,7]	-4,1 ^{**} [-5,0, -3,2]	-6,2 ^{**} [-7,1, -5,3]	-
Пациенты (%), достигшие потери массы тела	≥ 5 %	68,6 [†]	82,4 ^{††}	86,2 ^{††}	58,4
	≥ 10 %	35,8 ^{††}	52,9 ^{††}	64,9 ^{††}	25,3
	≥ 15 %	15,2 [†]	27,7 ^{††}	39,9 ^{††}	8,7

*p < 0,05, **p < 0,001 в отношении превосходства, с поправкой на множественность.

†p < 0,05, ††p < 0,001 по сравнению с 1 мг семаглутида, без поправки на множественность.

##p < 0,05, ###p < 0,001 по сравнению с исходным уровнем, без поправки на множественность.

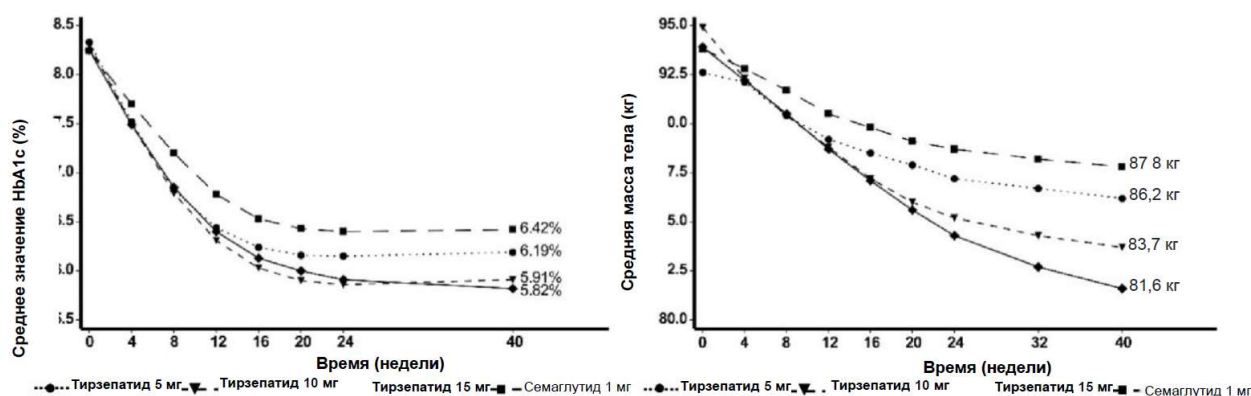


Рисунок 2. Средний показатель HbA1c (%) и средняя масса тела (кг) от исходного уровня до недели 40

SURPASS-3 – Комбинированная терапия с метформином с иНГКТ-2 или без него

В открытом исследовании с активным препаратом сравнения в течение 52 недель 1444 пациента были рандомизированы в группы с применением тирзепатида в дозе 5 мг, 10 мг или 15 мг один раз в неделю или препарата инсулин деглудек, в обеих группах пациенты получали препарат в сочетании с метформинном, с иНГКТ-2 или без него. У 32 % пациентов применялся иНГКТ-2 на исходном уровне. На исходном уровне у пациентов имелась средняя продолжительность диабета в течение 8 лет, средний ИМТ – 34 кг/м², средний возраст – 57 лет, 56 % из них составляли мужчины.

Пациенты, получавшие препарат инсулин деглудек, начинали с дозы 10 единиц/сутки, которую корректировали с использованием алгоритма для достижения целевого уровня глюкозы в крови натощак < 5 ммоль/л. Средняя доза препарата инсулин деглудек на 52-й неделе составила 49 единиц/сутки.

Таблица 4. SURPASS-3: результаты на 52-й неделе

		Тирзепатид 5 мг	Тирзепатид 10 мг	Тирзепатид 15 мг	Титрованные инсулин деглудек
mITT популяция (n)		358	360	358	359
HbA1c (%)	Исходный уровень (среднее)	8,17	8,19	8,21	8,13
	Изменение от исходного уровня	-1,93 ^{##}	-2,20 ^{##}	-2,37 ^{##}	-1,34 ^{##}
	Различие с препаратом инсулин деглудек [95 % ДИ]	-0,59 ^{**} [-0,73, -0,45]	-0,86 ^{**} [-1,00, -0,72]	-1,04 ^{**} [-1,17, -0,90]	-
HbA1c (ммоль/моль)	Исходный уровень (среднее)	65,8	66,0	66,3	65,4
	Изменение от исходного уровня	-21,1 ^{##}	-24,0 ^{##}	-26,0 ^{##}	-14,6 ^{##}
	Различие с препаратом инсулин деглудек [95 % ДИ]	-6,4 ^{**} [-7,9, -4,9]	-9,4 ^{**} [-10,9, -7,9]	-11,3 ^{**} [-12,8, -9,8]	-
Пациенты (%), достигшие уровня HbA1c	< 7 %	82,4 ^{**}	89,7 ^{**}	92,6 ^{**}	61,3
	≤ 6,5 %	71,4 ^{††}	80,3 ^{††}	85,3 ^{††}	44,4
	< 5,7 %	25,8 ^{††}	38,6 ^{††}	48,4 ^{††}	5,4
Глюкоза сыворотки крови натощак (ммоль/л)	Исходный уровень (среднее)	9,54	9,48	9,35	9,24
	Изменение от исходного уровня	-2,68 ^{##}	-3,04 ^{##}	-3,29 ^{##}	-3,09 ^{##}
	Различие с препаратом инсулин деглудек [95 % ДИ]	0,41 [†] [0,14, 0,69]	0,05 [-0,24, 0,33]	-0,20 [-0,48, 0,08]	-
Глюкоза	Исходный уровень (среднее)	171,8	170,7	168,4	166,4
	Изменение от исходного уровня	-48,2 ^{##}	-54,8 ^{##}	-59,2 ^{##}	-55,7 ^{##}

		Тирзепатид 5 мг	Тирзепатид 10 мг	Тирзепатид 15 мг	Титрованный инсулин деглудек
сыворотки крови натощак (мг/дл)	Различие с препаратом инсулин деглудек [95 % ДИ]	7,5 [†] [2,4, 12,5]	0,8 [-4,3, 5,9]	-3,6 [-8,7, 1,5]	-
Масса тела (кг)	Исходный уровень (среднее)	94,5	94,3	94,9	94,2
	Изменение от исходного уровня	-7,5 ^{##}	-10,7 ^{##}	-12,9 ^{##}	+2,3 ^{##}
	Различие с препаратом инсулин деглудек [95 % ДИ]	-9,8 ^{**} [-10,8, -8,8]	-13,0 ^{**} [-14,0, - 11,9]	-15,2 ^{**} [-16,2, - 14,2]	-
Пациенты (%), достигшие потери массы тела	≥ 5 %	66,0 ^{††}	83,7 ^{††}	87,8 ^{††}	6,3
	≥ 10 %	37,4 ^{††}	55,7 ^{††}	69,4 ^{††}	2,9
	≥ 15 %	12,5 ^{††}	28,3 ^{††}	42,5 ^{††}	0,0

*p < 0,05, **p < 0,001 в отношении превосходства, с поправкой на множественность.

†p < 0,05, ††p < 0,001 по сравнению с препаратом инсулин деглудек, без поправки на множественность.

#p < 0,05, ##p < 0,001 по сравнению с исходным уровнем, без поправки на множественность.

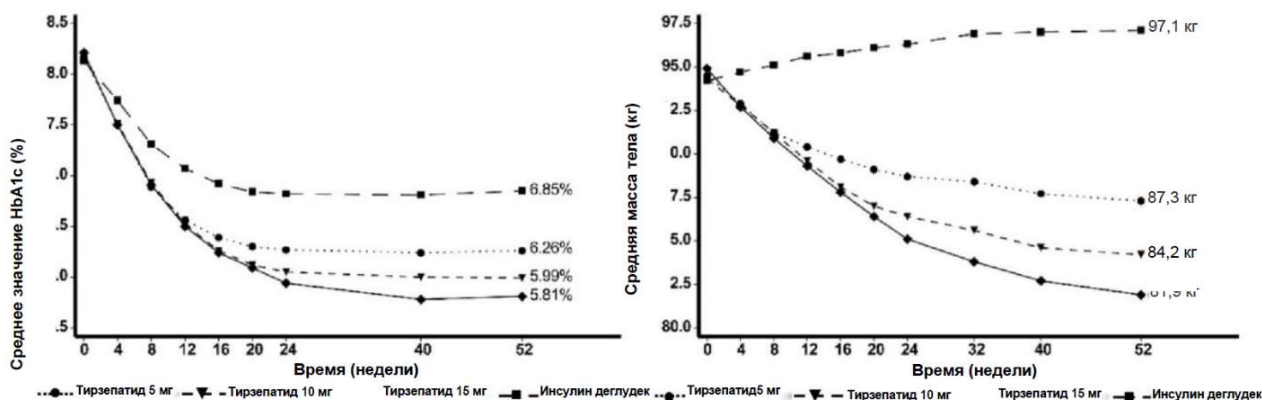


Рисунок 3. Среднее значение HbA1c (%) и средняя масса тела (кг) от исходного уровня до недели 52

Непрерывный мониторинг глюкозы

При оценке 24-часовых профилей глюкозы у 243 пациентов, регистрируемых с помощью слепого непрерывного мониторинга глюкозы, было показано, что у пациентов, получавших тирзепатид в течение 52 недель (в дозе 10 мг и 15 мг), продолжительность удержания уровня значения глюкозы в нормальном диапазоне (71–140 мг/дл, 3,9–7,8 ммоль/л) была значимо выше чем у пациентов, получавших инсулин деглудек (73 % и 48 %, соответственно).

SURPASS-4 – Комбинированная терапия с 1–3 пероральными противодиабетическими лекарственными препаратами: метформин, ПСМ или иНГКТ-2

В открытом исследовании с активным препаратом сравнения продолжительностью до 104 недель (основная конечная точка – 52 недели) 2002 пациента с СД2 и повышенным риском сердечно-сосудистых явлений были рандомизированы в группы с применением тирзепатида в дозе 5 мг, 10 мг или 15 мг один раз в неделю или препарата инсулин гларгин один раз в день на фоне приема метформина (95 %) и/или ПСМ (54 %), и/или иНГКТ-2 (25 %). На исходном уровне у пациентов имелась средняя продолжительность диабета в течение 12 лет, средний ИМТ – 33 кг/м², средний возраст – 64 года, 63 % из них составляли мужчины. Пациенты, получавшие препарат инсулин гларгин, начинали применение с дозы 10 единиц/сутки, которую корректировали с использованием алгоритма для достижения целевого уровня глюкозы в крови натощак < 5,6 ммоль/л. Средняя доза препарата инсулин гларгин на неделе 52 составила 44 единицы/сутки.

Таблица 5. SURPASS-4: результаты на 52-й неделе

		Тирзепатид 5 мг	Тирзепатид 10 мг	Тирзепатид 15 мг	Титрованные инсулин гларгин
mITT популяция (n)		328	326	337	998
HbA1c (%)	Исходный уровень (среднее)	8,52	8,60	8,52	8,51
	Изменение от исходного уровня	-2,24 ^{##}	-2,43 ^{##}	-2,58 ^{##}	-1,44 ^{##}
	Различие с препаратом инсулин гларгин [95 % ДИ]	-0,80 ^{**} [-0,92, -0,68]	-0,99 ^{**} [-1,11, -0,87]	-1,14 ^{**} [-1,26, -1,02]	-
HbA1c (ммоль/моль)	Исходный уровень (среднее)	69,6	70,5	69,6	69,5
	Изменение от исходного уровня	-24,5 ^{##}	-26,6 ^{##}	-28,2 ^{##}	-15,7 ^{##}
	Различие с препаратом инсулин гларгин [95 % ДИ]	-8,8 ^{**} [-10,1, -7,4]	-10,9 ^{**} [-12,3, -9,6]	-12,5 ^{**} [-13,8, -11,2]	-
Пациенты (%), достигшие уровня HbA1c	< 7 %	81,0 ^{**}	88,2 ^{**}	90,7 ^{**}	50,7
	≤ 6,5 %	66,0 ^{††}	76,0 ^{††}	81,1 ^{††}	31,7
	< 5,7 %	23,0 ^{††}	32,7 ^{††}	43,1 ^{††}	3,4
Глюкоза сыворотки крови натощак (ммоль/л)	Исходный уровень (среднее)	9,57	9,75	9,67	9,37
	Изменение от исходного уровня	-2,80 ^{##}	-3,06 ^{##}	-3,29 ^{##}	-2,84 ^{##}
	Различие с препаратом инсулин гларгин [95 % ДИ]	0,04 [-0,22, 0,30]	-0,21 [-0,48, 0,05]	-0,44 ^{††} [-0,71, -0,18]	-
Глюкоза	Исходный уровень (среднее)	172,3	175,7	174,2	168,7
	Изменение от исходного уровня	-50,4 ^{##}	-54,9 ^{##}	-59,3 ^{##}	-51,4 ^{##}

		Тирзепатид 5 мг	Тирзепатид 10 мг	Тирзепатид 15 мг	Титрованный инсулин гларгин
сыворотки крови натошак (мг/дл)	Различие с препаратом инсулин гларгин [95 % ДИ]	1,0 [-3,7, 5,7]	-3,6 [-8,2, 1,1]	-8,0 ^{††} [-12,6, -3,4]	-
Масса тела (кг)	Исходный уровень (среднее)	90,3	90,7	90,0	90,3
	Изменение от исходного уровня	-7,1 ^{##}	-9,5 ^{##}	-11,7 ^{##}	+1,9 ^{##}
	Различие с препаратом инсулин гларгин [95 % ДИ]	-9,0 ^{**} [-9,8, -8,3]	-11,4 ^{**} [-12,1, -10,6]	-13,5 ^{**} [-14,3, -12,8]	-
Пациенты (%), достигшие потери массы тела	≥ 5 %	62,9 ^{††}	77,6 ^{††}	85,3 ^{††}	8,0
	≥ 10 %	35,9 ^{††}	53,0 ^{††}	65,6 ^{††}	1,5
	≥ 15 %	13,8 ^{††}	24,0 ^{††}	36,5 ^{††}	0,5

*p < 0,05, **p < 0,001 в отношении превосходства, с поправкой на множественность.

†p < 0,05, ††p < 0,001 по сравнению с препаратом инсулин гларгин, без поправки на множественность.

#p < 0,05, ##p < 0,001 по сравнению с исходным уровнем, без поправки на множественность.

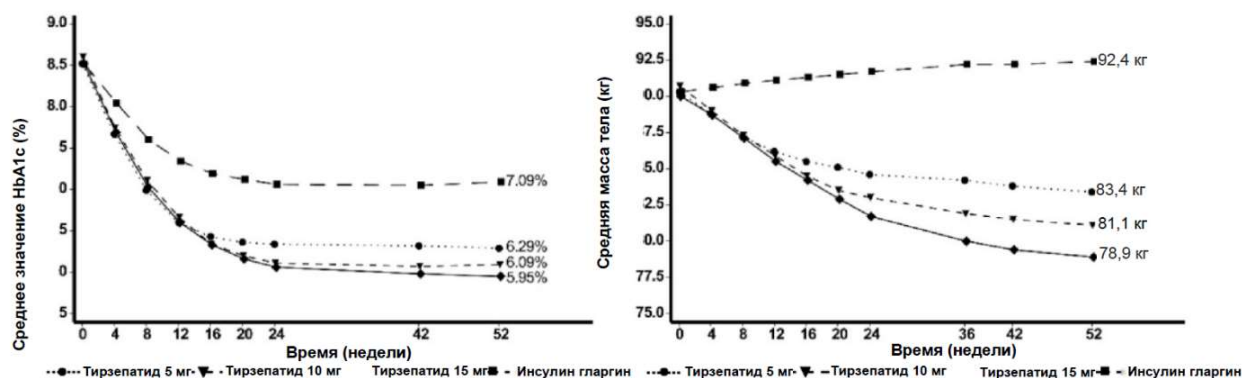


Рисунок 4. Среднее значение HbA1c (%) и средняя масса тела (кг) от исходного уровня до недели 52

SURPASS-5 – Комбинированная терапия с титрованным базальным инсулином, с приемом метформина или без него

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в течение 40 недель 475 пациентов с несоответствующим контролем гликемии, принимавшие препарат инсулин гларгин на фоне приема метформина или без него, были рандомизированы в группы с применением тирзепатида в дозе 5 мг, 10 мг или 15 мг один раз в неделю или плацебо. Дозы препарата инсулин гларгин корректировались с использованием алгоритма для достижения целевого уровня глюкозы в крови натошак < 5,6 ммоль/л. На исходном уровне у пациентов имелась средняя продолжительность диабета в течение 13 лет, средний ИМТ – 33 кг/м², средний возраст – 61 год, 56 % из них составляли мужчины. Общая расчетная медианная доза препарата инсулин гларгин на исходном уровне составляла 34 единицы/сутки. Средняя доза

препарата инсулин гларгин на неделе 40 составила 38, 36, 29 и 59 единиц/сутки для тирзепатида в дозе 5 мг, 10 мг, 15 мг и плацебо, соответственно.

Таблица 6. SURPASS-5: результаты на 40-й неделе

		Тирзепатид 5 мг	Тирзепатид 10 мг	Тирзепатид 15 мг	Плацебо
mITT популяция (n)		116	118	118	119
HbA1c (%)	Исходный уровень (среднее)	8,29	8,34	8,22	8,39
	Изменение от исходного уровня	-2,23 ^{##}	-2,59 ^{##}	-2,59 ^{##}	-0,93 ^{##}
	Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-1,30 ^{**} [-1,52, -1,07]	-1,66 ^{**} [-1,88, -1,43]	-1,65 ^{**} [-1,88, -1,43]	-
HbA1c (ммоль/моль)	Исходный уровень (среднее)	67,1	67,7	66,4	68,2
	Изменение от исходного уровня	-24,4 ^{##}	-28,3 ^{##}	-28,3 ^{##}	-10,2 ^{##}
	Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-14,2 ^{**} [-16,6, -11,7]	-18,1 ^{**} [-20,6, -15,7]	-18,1 ^{**} [-20,5, -15,6]	-
Пациенты (%), достигшие уровня HbA1c	< 7 %	93,0 ^{**}	97,4 ^{**}	94,0 ^{**}	33,9
	≤ 6,5 %	80,0 ^{††}	94,7 ^{††}	92,3 ^{††}	17,0
	< 5,7 %	26,1 ^{††}	47,8 ^{††}	62,4 ^{††}	2,5
Глюкоза сыворотки крови натощак (ммоль/л)	Исходный уровень (среднее)	9,00	9,04	8,91	9,13
	Изменение от исходного уровня	-3,41 ^{##}	-3,77 ^{##}	-3,76 ^{##}	-2,16 ^{##}
	Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-1,25 ^{**} [-1,64, -0,86]	-1,61 ^{**} [-2,00, -1,22]	-1,60 ^{**} [-1,99, -1,20]	-
Глюкоза сыворотки крови натощак (мг/дл)	Исходный уровень (среднее)	162,2	162,9	160,4	164,4
	Изменение от исходного уровня	-61,4 ^{##}	-67,9 ^{##}	-67,7 ^{##}	-38,9 ^{##}
	Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-22,5 ^{**} [-29,5, -15,4]	-29,0 ^{**} [-36,0, -22,0]	-28,8 ^{**} [-35,9, -21,6]	-
Масса тела (кг)	Исходный уровень (среднее)	95,5	95,4	96,2	94,1
	Изменение от исходного уровня	-6,2 ^{##}	-8,2 ^{##}	-10,9 ^{##}	+1,7 [#]
	Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-7,8 ^{**} [-9,4, -6,3]	-9,9 ^{**} [-11,5, -8,3]	-12,6 ^{**} [-14,2, -	-

		Тирзепатид 5 мг	Тирзепатид 10 мг	Тирзепатид 15 мг	Плацебо
				11,0]	
Пациенты (%), достигшие потери массы тела	≥ 5 %	53,9 ^{††}	64,6 ^{††}	84,6 ^{††}	5,9
	≥ 10 %	22,6 ^{††}	46,9 ^{††}	51,3 ^{††}	0,9
	≥ 15 %	7,0 [†]	26,6 [†]	31,6 ^{††}	0,0

*p < 0,05, **p < 0,001 в отношении превосходства, с поправкой на множественность.

[†]p < 0,05, ^{††}p < 0,001 по сравнению с плацебо, без поправки на множественность.

[#]p < 0,05, ^{##}p < 0,001 по сравнению с исходным уровнем, без поправки на множественность.

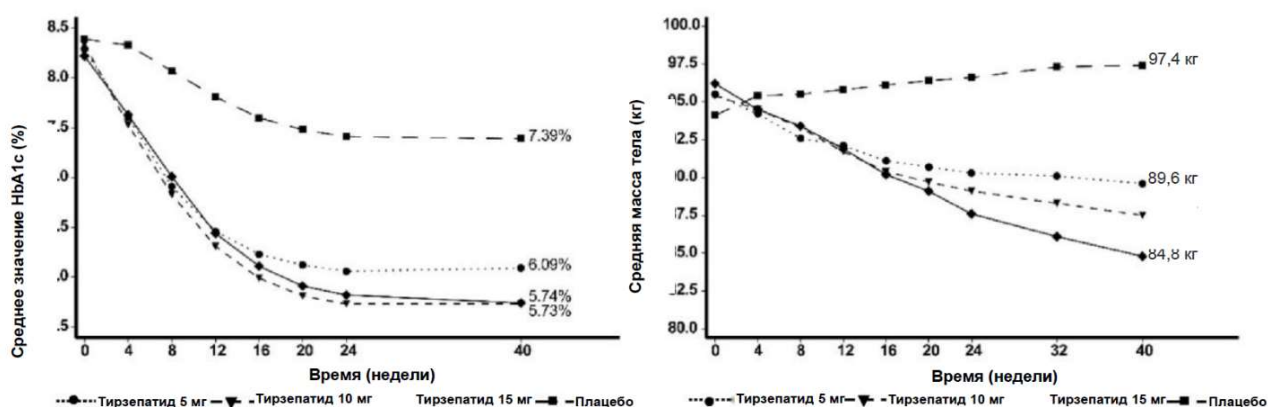


Рисунок 5. Средний показатель HbA1c (%) и средняя масса тела (кг) от исходного уровня до недели 40

Контроль массы тела

В трех международных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях III фазы (SURMOUNT-1, SURMOUNT-3, SURMOUNT-4) проводилась оценка эффективности и безопасности тирзепатида в отношении контроля веса в сочетании со снижением потребления калорий и повышением физической активностью у пациентов с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) или избыточной массой тела (ИМТ ≥ 27 кг/м² до < 30 кг/м²) и по меньшей мере одним сопутствующим заболеванием, связанным с избыточным весом (например, дислипидемия, которую лечат или не лечат, гипертония, СОАС или сердечно-сосудистые заболевания), а также с преддиабетом или нормогликемией, но без СД2. В исследования было включено 3900 взрослых пациентов, из которых 2518 по результатам рандомизации получали тирзепатид.

Терапия тирзепатидом продемонстрировала клинически значимое и устойчивое снижение веса по сравнению с плацебо. Кроме того, в исследовании SURMOUNT-1 более высокий процент пациентов достигал снижения веса $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ и $\geq 20\%$ при применении тирзепатида по сравнению с плацебо.

Эффективность и безопасность тирзепатида для контроля веса у пациентов с СД2 оценивались в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы 3 (SURMOUNT-2) и в подгруппе пациентов с ИМТ ≥ 27 кг/м² в рамках пяти рандомизированных исследований фазы III (SURPASS 1–5). В эти исследования были включены 6330 пациентов с ИМТ ≥ 27 кг/м² (4249 рандомизированы для лечения

тирзепатидом). В исследовании SURMOUNT-2 лечение тирзепатидом продемонстрировало клинически значимое и устойчивое снижение веса по сравнению с группой плацебо. Доля пациентов, достигших $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ и $\geq 20\%$ снижения веса при лечении тирзепатидом, была значимо больше по сравнению с таковой в группе плацебо. Анализ подгрупп пациентов с ожирением или избыточным весом в исследованиях SURPASS (составляющих 86 % от общей популяции исследований SURPASS 1–5) показал устойчивое снижение веса, а также более высокий процент пациентов, достигших целевых показателей снижения веса по сравнению с активным препаратом сравнения/плацебо.

Во всех исследованиях SURMOUNT использовалась та же схема повышения дозы тирзепатида, что и в исследовании SURPASS (начиная с 2,5 мг в течение 4 недель, затем доза препарата увеличивалась с шагом 2,5 мг каждые 4 недели до достижения назначенной дозы).

SURMOUNT-1

В рамках двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в течение 72 недель приняли участие 2539 взрослых пациентов с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) или избыточным весом ($\text{ИМТ} \geq 27 \text{ кг/м}^2$ до $< 30 \text{ кг/м}^2$) и по крайней мере с одним сопутствующим заболеванием, связанным с массой тела, были рандомизированы в группы с применением тирзепатида в дозе 5 мг, 10 мг или 15 мг один раз в неделю или плацебо. Всем пациентам была рекомендована диета с пониженным содержанием калорий и повышенная физическая активность на протяжении всего исследования. На начало исследования средний возраст пациентов составлял 45 лет, доля женщин 67,5 %, доля пациентов с преддиабетом 40,6 %. Средний ИМТ в начале исследования составлял $- 38 \text{ кг/м}^2$.

Таблица 7. SURMOUNT-1: результаты на 72-й неделе

	Тирзепатид 5 мг	Тирзепатид 10 мг	Тирзепатид 15 мг	Плацебо
mITT популяция (n)	630	636	630	643
Масса тела (кг)				
Исходный уровень (кг)	102,9	105,9	105,5	104,8
Изменение от исходного уровня (%)	-16,0 ^{††}	-21,4 ^{††}	-22,5 ^{††}	-2,4
Отличие (%) от плацебо [95 % ДИ]	-13,5 ^{**} [-14,6, -12,5]	-18,9 ^{**} [-20,0, -17,8]	-20,1 ^{**} [-21,2, -19,0]	-
Изменение (кг) от исходного уровня	-16,1 ^{††}	-22,2 ^{††}	-23,6 ^{††}	-2,4 ^{††}
Отличие (кг) от плацебо [95 % ДИ]	-13,8 ^{##} [-15,0, -12,6]	-19,8 ^{##} [-21,0, -18,6]	-21,2 ^{##} [-22,4, -20,0]	-
Пациенты (%), достигшие потери массы тела				
$\geq 5\%$	89,4 ^{**}	96,2 ^{**}	96,3 ^{**}	27,9
$\geq 10\%$	73,4 ^{##}	85,9 ^{**}	90,1 ^{**}	13,5
$\geq 15\%$	50,2 ^{##}	73,6 ^{**}	78,2 ^{**}	6,0
$\geq 20\%$	31,6 ^{##}	55,5 ^{**}	62,9 ^{**}	1,3

	Тирзепатид 5 мг	Тирзепатид 10 мг	Тирзепатид 15 мг	Плацебо
Окружность талии (см)				
Исходный уровень	113,2	114,9	114,4	114,0
Изменение от исходного уровня	-14,6 ^{††}	-19,4 ^{††}	-19,9 ^{††}	-3,4 ^{††}
Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-11,2 ^{##} [-12,3, -10,0]	-16,0 ^{**} [-17,2, -14,9]	-16,5 ^{**} [-17,7, -15,4]	-

^{††}p < 0,001 по сравнению с исходным уровнем.

^{**}p < 0,001 по сравнению с плацебо, с поправкой на множественность.

^{##}p < 0,001 по сравнению с плацебо, без поправки на множественность.

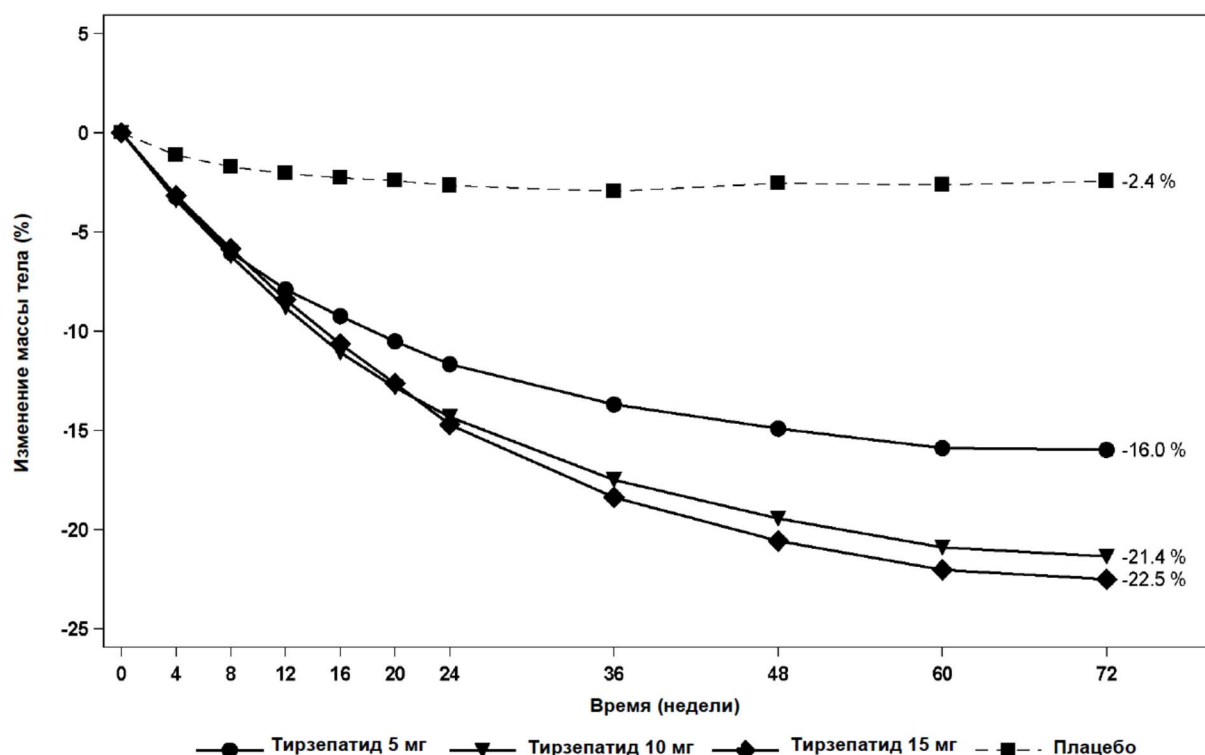


Рисунок 6. Среднее изменение массы тела (%) с исходного уровня до недели 72

В исследовании SURMOUNT-1 дозы тирзепатида по 5 мг, 10 мг и 15 мг для разных пациентов приводили по сравнению с плацебо к значительному улучшению систолического артериального давления (-8,1 мм рт. ст. в сравнении с -1,3 мм рт. ст.), триглицеридов (-27,6 % в сравнении с -6,3 %), холестерина липопротеинов низкой плотности (-11,3 % в сравнении с -1,8 %), холестерина липопротеинов высокой плотности (7,9 % в сравнении с 0,3 %) и концентрации инсулина натощак (-46,9 % в сравнении с -9,7 %).

Среди пациентов с преддиабетом на исходном уровне (n = 1032) в исследовании SURMOUNT-1 95,3 % пациентов, получавших тирзепатид, пришли к нормогликемии на 72 неделе по сравнению с 61,9 % пациентов в группе плацебо.

SURMOUNT-2

В 72-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 938 взрослых пациентов с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) или с избыточной массой тела (ИМТ от 27 кг/м² до

< 30 кг/м²) и СД2 были рандомизированы в группу с применением тирзепатида 10 мг или 15 мг один раз в неделю или в группу плацебо. Пациенты, имеющие уровень HbA1c 7–10 %, включенные в исследование, получали лечение либо только диетой и физическими упражнениями, либо одним или несколькими пероральными сахароснижающими препаратами. Всем пациентам было рекомендовано снижение калорийности рациона и увеличение физической активности на протяжении всего исследования. Средний возраст пациентов составил 54 года, 51 % – женщины. Средний ИМТ в начале исследования был 36,1 кг/м².

Таблица 8. SURMOUNT-2: результаты на 72-й неделе

	Тирзепатид 10 мг	Тирзепатид 15 мг	Плацебо
mITT популяция (n)	312	311	315
Масса тела (кг)			
Исходный уровень (кг)	101,1	99,5	101,7
Изменение от исходного уровня (%)	-13,4 ^{††}	-15,7 ^{††}	-3,3 ^{††}
Отличие (%) от плацебо [95 % ДИ]	-10,1 ^{**} [-11,5, -8,8]	-12,4 ^{**} [-13,7, -11,0]	-
Изменение (кг) от исходного уровня	-13,5 ^{††}	-15,6 ^{††}	-3,2
Отличие (кг) от плацебо [95 % ДИ]	-10,3 ^{##} [-11,7, -8,8]	-12,4 ^{##} [-13,8, -11,0]	-
Пациенты (%), достигшие потери массы тела			
≥ 5 %	81,6 ^{**}	86,4 ^{**}	30,5
≥ 10 %	63,4 ^{**}	69,6 ^{**}	8,7
≥ 15 %	41,4 ^{**}	51,8 ^{**}	2,6
≥ 20 %	23,0 ^{**}	34,0 ^{**}	1,0
Окружность талии (см)			
Исходный уровень	114,3	114,6	116,1
Изменение от исходного уровня	-11,2 ^{††}	-13,8 ^{††}	-3,4 ^{††}
Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-7,8 ^{**} [-9,2, -6,4]	-10,4 ^{**} [-11,8, -8,9]	-
HbA1c (ммоль/моль)			
Исходный уровень	64,1	64,7	63,4
Изменение от исходного уровня	-23,4 ^{††}	-24,3 ^{††}	-1,8 [†]
Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-21,6 ^{**}	-22,5 ^{**}	-

	Тирзепатид 10 мг	Тирзепатид 15 мг	Плацебо
	[-23,5, -19,6]	[-24,4, -20,6]	
НbA1c (%)			
Исходный уровень	8,0	8,1	8,0
Изменение от исходного уровня	-2,1 ^{††}	-2,2 ^{††}	-0,2 [†]
Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-2,0 ^{**} [-2,2, -1,8]	-2,1 ^{**} [-2,2, -1,9]	-
Пациенты (%), достигшие уровня НbA1c			
< 7 %	90,0 ^{**}	90,7 ^{**}	29,3
≤ 6,5 %	84,1 ^{**}	86,7 ^{**}	15,5
< 5,7 %	50,2 ^{**}	55,3 ^{**}	2,8
ФСГ (ммоль/л)			
Исходный уровень	8,8	9,0	8,7
Изменение от исходного уровня	-2,7 ^{††}	-2,9 ^{††}	-0,1
Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-2,6 ^{**} [-2,9, -2,3]	-2,7 ^{**} [-3,1, -2,4]	-
ФСГ (мг/дл)			
Исходный уровень	157,8	161,5	156,7
Изменение от исходного уровня	-49,2 ^{††}	-51,7 ^{††}	-2,4
Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-46,8 ^{**} [-52,7, -40,9]	-49,3 ^{**} [-55,2, -43,3]	-

[†]p < 0,05 по сравнению с исходным уровнем.

^{††}p < 0,001 по сравнению с исходным уровнем.

^{**}p < 0,001 по сравнению с плацебо, с поправкой на множественность.

^{##}p < 0,001 по сравнению с плацебо, без поправки на множественность.

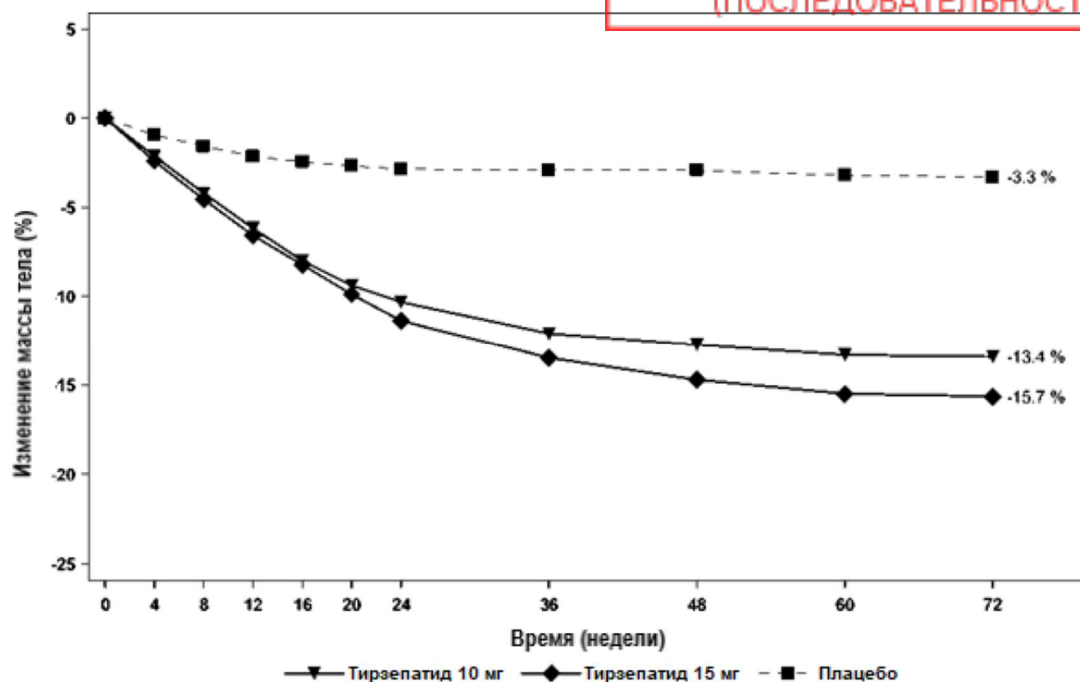


Рисунок 7. Среднее изменение массы тела (%) от исходного уровня до 72-й недели

В исследовании SURMOUNT-2 в группах пациентов получавших тирзепатид в дозах 10 мг и 15 мг наблюдалось значительное улучшение показателей систолического артериального давления (-7,2 мм рт. ст. против -1,0 мм рт. ст.), триглицеридов (-28,6 % против -5,8 %), холестерина липопротеинов невысокой плотности (-6,6 % против 2,3 %) и ЛПВП (8,2 % против 1,1 %) по сравнению с плацебо.

SURMOUNT-3

В рамках 84-недельного исследования, 806 взрослых пациентов с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) или с избыточным весом (ИМТ от > 27 кг/м² до < 30 кг/м²) и как минимум одним сопутствующим заболеванием, связанным с избыточным весом, в течение 12 недель перед исследованием участвовали в подготовительном этапе, включающем низкокалорийную диету (1200–1500 ккал/день), повышенную физическую активность и частое консультирование по вопросам пищевого поведения. По окончании 12-недельного подготовительного периода 579 пациентов, достигших снижения веса более чем на 5,0 %, были рандомизированы в группу тирзепатида в максимально переносимой дозе (МПД) 10 мг или 15 мг один раз в неделю или плацебо в течение 72 недель (двойное слепое исследование). Пациенты соблюдали диету с пониженным содержанием калорий и повышенной физической активностью на протяжении всего исследования. Средний возраст пациентов на момент рандомизации составлял 46 лет, 63 % – женщины. Средний ИМТ на момент рандомизации составлял 35,9 кг/м².

Таблица 9. SURMOUNT-3: результаты на 72-й неделе

	Тирзепатид МПД	Плацебо
mITT популяция (n)	287	292
Масса тела		
Исходный уровень ¹ (кг)	102,3	101,3
Изменение (%) от исходного уровня ¹	-21,1 ^{††}	3,3

	Тирзепатид МНД	Плацебо
Отличие (%) от плацебо [95 % ДИ]	-24,5** [-26,1, -22,8]	-
Изменение (кг) по сравнению с исходным уровнем ¹	-21,5 ^{††}	3,5 ^{††}
Отличие (кг) по сравнению с плацебо [95 % ДИ]	-25,0 ^{##} [-26,9, -23,2]	-
Пациенты (%), достигшие снижения массы тела		
≥ 5 %	94,4**	10,7
≥ 10 %	88,0**	4,8
≥ 15 %	73,9**	2,1
≥ 20 %	54,9**	1,0
Пациенты (%), сохранившие ≥ 80 % массы тела, потерянной в течение 12-недельного периода введения препарата	98,6**	37,8
Окружность талии (см)		
Исходный уровень ¹	109,2	109,6
Изменение от исходного уровня ¹	-16,8 ^{††}	1,1
Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-17,9** [-19,5, -16,3]	-

¹Рандомизация (Неделя 0).

^{††}p < 0,001 по сравнению с исходным уровнем.

^{**}p < 0,001 по сравнению с плацебо, с поправкой на множественность.

^{##}p < 0,001 по сравнению с плацебо, без поправки на множественность.

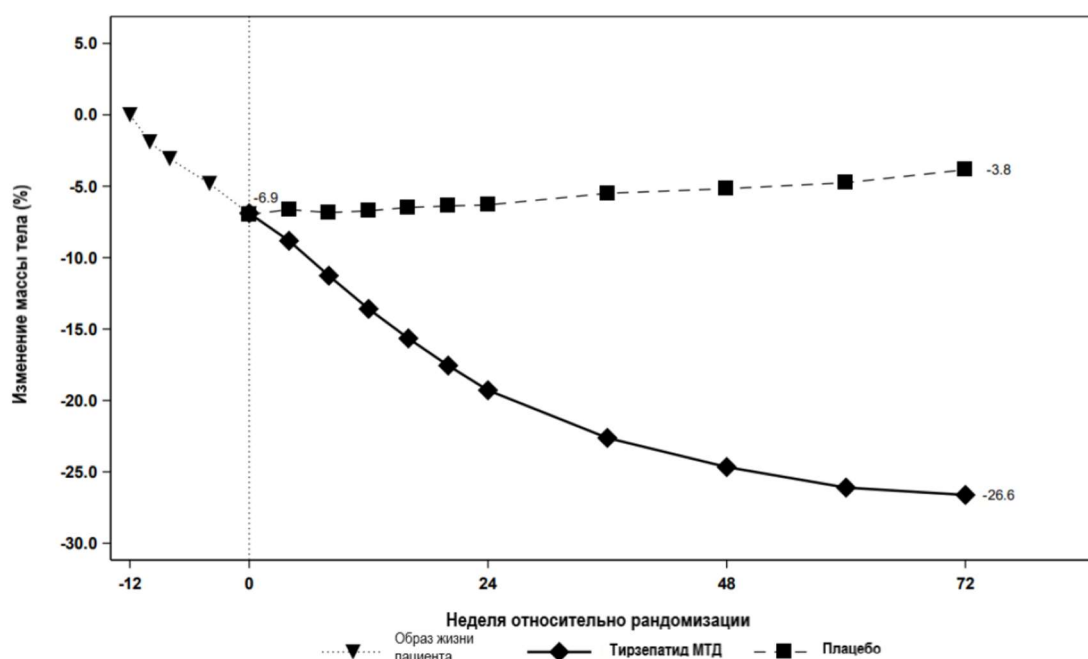


Рисунок 8. Среднее изменение массы тела (%) с 12-й по 72-ю неделю

SURMOUNT-4

В 88-недельном исследовании с участием 783 взрослых пациентов с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) или с избыточной массой тела (ИМТ от > 27 кг/м² до < 30 кг/м²) и как минимум одним сопутствующим заболеванием, связанным с избыточным весом, были включены в 36-недельный подготовительный период, включающий терапию тирзепатидом. В начале подготовительного периода средняя масса тела пациентов составляла 107,0 кг, а средний ИМТ – 38,3 кг/м². В конце подготовительного периода 670 пациентов, достигших МПД тирзепатида в дозе 10 мг или 15 мг, были рандомизированы для продолжения лечения тирзепатидом один раз в неделю или перехода на плацебо в течение 52 недель (двойная слепая фаза). На протяжении всего исследования пациенты получали рекомендации по снижению калорийности рациона и увеличению физической активности. На момент рандомизации (36-я неделя) средний возраст пациентов составлял 49 лет, 71 % – женщины. Средняя масса тела на момент рандомизации составляла 85,2 кг, а средний ИМТ – 30,5 кг/м².

Пациенты, продолжившие лечение тирзепатидом в течение дополнительных 52 недель (в общей сложности до 88 недель), сохранили и продолжили снижение веса после первоначального снижения веса, достигнутого в течение 36 недель подготовительной фазы. Снижение веса было более значительным и клинически значимым по сравнению с группой плацебо, в которой наблюдалось значительное восстановление массы тела, потерянной во время подготовительной фазы (см. Таблицу 10 и Рисунок 9). Тем не менее, наблюдаемая средняя масса тела пациентов, получавших плацебо, на 88-й неделе была ниже, чем в начале подготовительной фазы (см. Рисунок 9).

Таблица 10. SURMOUNT-4: результаты на 88-й неделе

	Тирзепатид МПД	Плацебо
mITT популяция (n), только пациенты на 36-й неделе	335	335
Масса тела		
Вес (кг) на неделе 0 (исходный уровень)	106,7	107,8
Вес (кг) на 36-й неделе (рандомизация)	84,5	85,9
Изменение (%) по сравнению с 36–88 неделями	-6,7 ^{††}	14,8 ^{††}
Отличие (%) по сравнению с плацебо на 88-й неделе [95 % ДИ]	-21,4 ^{**} [-22,9, -20,0]	-
Изменение (кг) по сравнению с 36–88 неделями	-5,7 ^{††}	11,9 ^{††}
Отличие (кг) по сравнению плацебо на 88-й неделе [95 % ДИ]	-17,6 ^{##} [-18,8, -16,4]	-
Пациенты (%), достигшие снижения массы тела с 0-й по 88-ю недели		
≥ 5 %	98,5 ^{**}	69,0
≥ 10 %	94,0 ^{**}	44,4
≥ 15 %	87,1 ^{**}	24,0
≥ 20 %	72,6 ^{**}	11,6

	Тирзепатид МНД	Плацебо
Пациенты (%), сохранившие на 88-й неделе > 80 % массы тела, потерянной в течение 36-недельного периода введения препарата	93,4**	13,5
Окружность талии (см)		
Исходный уровень (Неделя 0).	114,9	115,6
Рандомизация (Неделя 36)	96,7	98,2
Изменения по сравнению с рандомизацией (Неделя 36)	-4,6††	8,3
Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-12,9** [-14,1, -11,7]	-

†† $p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем.

** $p < 0,001$ по сравнению с плацебо, с поправкой на множественность.

$p < 0,001$ по сравнению с плацебо, без поправки на множественность.

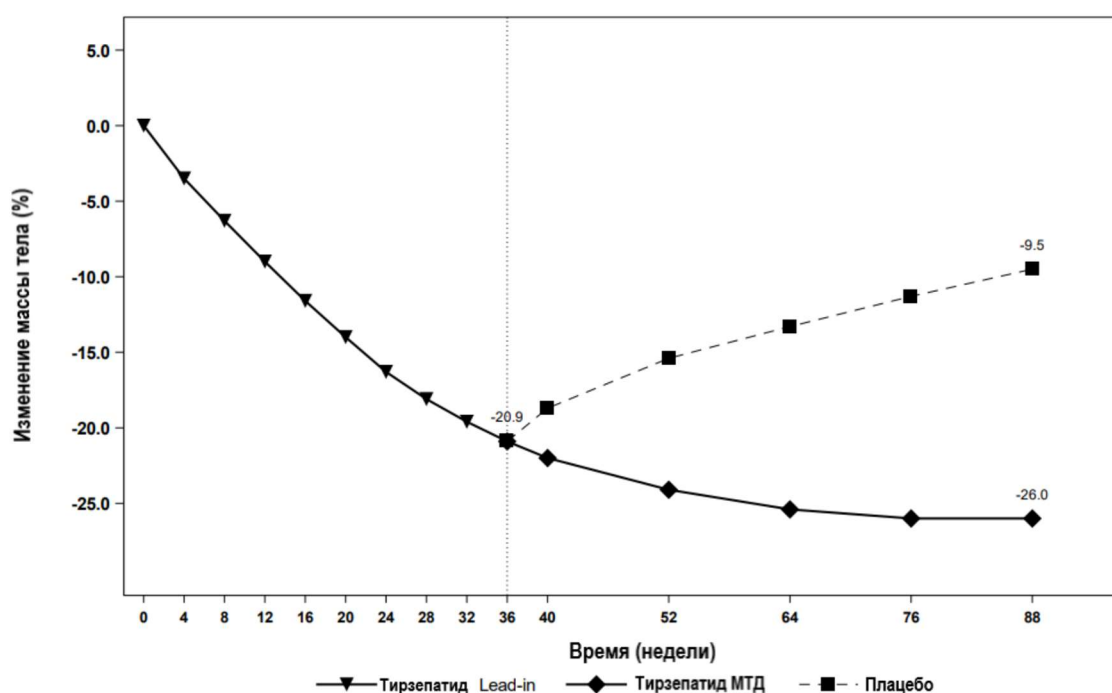


Рисунок 9. Среднее изменение массы тела (%) от исходного уровня (неделя 0) до недели 88
Риск восстановления веса до уровня > 95 % от исходного веса (неделя 0) на 88-й неделе исследования

Анализ времени до наступления события показал, что продолжение лечения тирзепатидом в течение двойного слепого периода снижало риск возвращения к массе тела более 95 %, наблюдавшейся на неделе 0, для тех, кто уже потерял не менее 5 % с недели 0, примерно на 99 % по сравнению с плацебо (отношение рисков 0,013 [95 % ДИ, 0,004–0,046]; $p < 0,001$).

Влияние на состав тканей организма

Изменения в составе тканей организма оценивали в дополнительном исследовании SURMOUNT-1 методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА).

Результаты исследования методом ДЭРА показали, что применение тирзепатида сопровождалось более значительным снижением жировой массы по сравнению с безжировой массой тела, что привело к улучшению состава тканей организма в сравнении с плацебо через 72 недели. Более того, снижение общей жировой массы сопровождалось уменьшением количества висцерального жира. Данные результаты позволяют утверждать, что снижение общей массы тела главным образом связано с уменьшением количества жировой ткани, в том числе висцерального жира.

Улучшение физического функционирования

У пациентов с ожирением или избыточным весом без диабета, получавших тирзепатид, были продемонстрированы небольшие улучшения качества жизни, связанные со здоровьем, включая физическое функционирование. Улучшения у пациентов, принимавших тирзепатид, были более значительными, чем у получавших плацебо. Качество жизни, связанное со здоровьем, оценивалось с использованием общего Краткого опросника для оценки состояния здоровья 36v2, редакция (SF-36v2).

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС)

Эффективность и безопасность тирзепатида для лечения СОАС средней и тяжелой степени в сочетании с диетой и физическими упражнениями у пациентов с ожирением были оценены в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях фазы 3 (исследования Surmount-OSA 1 и 2). В общей сложности 469 взрослых пациентов с СОАС от умеренной до тяжелой степени и ожирением (234 рандомизированных пациентов) были включены в эти исследования. Пациенты с СД2 были исключены. Исследование 1 включало пациентов, неспособных или не готовых использовать терапию положительным давлением в дыхательных путях (Positive Airway Pressure, PAP). Исследование 2 включало пациентов на PAP-терапии. Исследование 2 не позволяет сделать никаких выводов о потенциальном преимуществе тирзепатида в дополнении к PAP-терапии, поскольку использование PAP-терапии было приостановлено за 7 дней до измерения конечной точки. Все пациенты получали МПД (10 или 15 мг) тирзепатида или плацебо, один раз в неделю в течение 52 недель.

В обоих исследованиях лечение тирзепатидом продемонстрировало статистически и клинически значимое снижение индекса апноэ-гипопноэ (apnoea-hypopnoea index, АНІ) по сравнению с плацебо (см. Таблицу 11). Среди пациентов, получавших тирзепатид, большинство достигло по меньшей мере 50 %-го снижения АНІ по сравнению с плацебо.

SURMOUNT-OSA, исследование 1 и 2

В двух 52-недельных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях 469 взрослых пациентов с СОАС умеренной и тяжелой степени и ожирением были рандомизированы на прием тирзепатида в МПД (10 или 15 мг) или плацебо один раз в неделю. В исследовании 1 пациенты имели средний возраст 48 лет, 33 % были женщинами, 35 % имели умеренный СОАС, у 63 % был СОАС тяжелой степени, у 65 % имелся предиабет, у 76 % была гипертония, у 10 % были сердечные расстройства, а 81 % имели дислипидемию. Среднее значение по шкале сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS) у пациентов составляло 10,5. В исследовании 2 пациенты имели средний возраст 52 года, 28 % были женщинами, 31 % имели умеренный СОАС, у 68 % был СОАС тяжелой степени, у 57 % имелся предиабет, у 77 % была гипертония, у 11 % были сердечные расстройства, а 84 % имели дислипидемию. У пациентов среднее значение по шкале ESS составляло 10,0.

Таблица 11. SURMOUNT-OSA, исследование 1 и 2: результаты на 52-й неделе

	OSA исследование 1		OSA исследование 2	
	Тирзепатид МПД	Плацебо	Тирзепатид МПД	Плацебо
mITT популяция (n)	114	120	119	114
АHI (эпизодов/час)				
Исходный уровень	54,3	50,9	45,8	53,1
Изменение от исходного уровня	-27,4 ^{††}	-4,8 [†]	-30,4 ^{††}	-6,0 [†]
Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-22,5 ^{**} [-28,7, -16,4]	-	-24,4 ^{**} [-30,3, -18,6]	-
Изменение (%) АHI				
Изменение (%) от исходного уровня	-55,0 ^{††}	-5,0	-62,8 ^{††}	-6,4
Отличие (%) от плацебо [95 % ДИ]	-49,9 ^{**} [-62,8, -37,0]	-	-56,4 ^{**} [-70,7, -42,2]	-
Пациенты (%), достигшие сокращения АHI				
≥ 50%	62,3	19,2	74,3	22,9
Отличие (%) от плацебо [95 % ДИ]	43,6 ^{**} [31,1, 56,2]	-	50,8 ^{**} [38,6, 62,9]	-
Гипоксическая нагрузка, характерная для апноэ во сне (% мин/ч)^a				
Исходный уровень (среднее геометрическое).	156,6	148,2	129,9	139,1
Изменение от исходного уровня	-103,1 ^{††}	-21,1	-103,0 ^{††}	-40,7 [†]
Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-82,0 ^{**} [-107,0, -57,1]	-	-62,4 ^{**} [-87,1, -37,6]	-
Масса тела (кг)				
Исходный уровень	117,0	112,7	115,8	115,0
Изменение от исходного уровня	-18,1 ^{††}	-1,3	-20,1 ^{††}	-2,3 [†]
Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-16,8 ^{**} [-18,8, -14,7]	-	-17,8 ^{**} [-19,9, -15,7]	-
Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.)^b				
Исходный уровень	128,2	130,3	130,7	130,5
Изменение от исходного уровня	-9,6 ^{††}	-1,7	-7,6 ^{††}	-3,3 [†]
Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-7,9 ^{**} [-11,0, -4,9]	-	-4,3 [*] [-7,3, -1,2]	-

	OSA исследование 1		OSA исследование 2	
	Тирзепатид МПД	Плацебо	Тирзепатид МПД	Плацебо
Исходный уровень (среднее геометрическое).	3,6	3,8	3,0	2,7
Изменение от исходного уровня	-1,6 ^{††}	-0,8 [†]	-1,4 ^{††}	-0,3
Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-0,8* [-1,4, -0,3]	-	-1,1** [-1,7, -0,5]	-

[†]p < 0.05, ^{††}p < 0,001 по сравнению с исходным уровнем.

*p < 0.05, **p < 0,001 по сравнению с плацебо, с поправкой на множественность.

^aАнализ проводился с использованием логарифмированных данных.

^bКровяное давление оценивалось на 48-й неделе, потому что завершение РАР-терапии на 52-й неделе может помешать верно оценить показатели артериального давления.

Обследование сердечно-сосудистой системы

Сердечно-сосудистый риск оценивали посредством метаанализа пациентов, имевших по крайней мере одно тяжелое нежелательное сердечно-сосудистое явление (ТНССЯ). Составная конечная точка ТНССЯ-4 включала смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, несмертельный инфаркт миокарда, несмертельный инсульт или госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии.

Согласно результатам первичного метаанализа регистрационных исследований фазы II и III у пациентов с СД2 типа всего 116 пациентов (тирзепатид: 60 [n = 4410]; все препараты сравнения: 56 [n = 2169]) прошли по крайней мере одно обследование с подтверждением ТНССЯ-4: результаты показали, что тирзепатид не был связан с повышенным риском явлений со стороны сердечно-сосудистой системы по сравнению с несколькими препаратами сравнения (ЧСС: 0,81; ДИ: от 0,52 до 1,26).

Дополнительный анализ был проведен специально для исследования SURPASS-4, включавшего пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием. Все 109 пациентов (тирзепатид: 47 [n = 995]; инсулин гларгин: 62 [n = 1000]) прошли по крайней мере одну экспертизу с подтверждением ТНССЯ-4: результаты показали, что тирзепатид не был связан с повышенным риском явлений со стороны сердечно-сосудистой системы по сравнению с препаратом инсулин гларгин (ЧСС: 0,74; ДИ: от 0,51 до 1,08).

В трех плацебо-контролируемых исследованиях III фазы по контролю массы тела (SURMOUNT 1–3) в общей сложности у 27 пациентов произошло как минимум одно подтвержденное ТНССЯ (тирзепатид: 17 [n = 2806]; плацебо: 10 [n = 1250]); частота событий была одинаковой для плацебо и тирзепатида.

Артериальное давление

В плацебо-контролируемых исследованиях III фазы у пациентов с СД2 применение тирзепатида приводило к снижению систолического и диастолического артериального давления в среднем на 6–9 мм рт. ст. и на 3–4 мм рт. ст. соответственно. У пациентов, принимавших плацебо, наблюдалось среднее снижение систолического и диастолического артериального давления на 2 мм рт. ст. по каждому показателю.

В трех плацебо-контролируемых исследованиях III фазы по контролю массы тела (SURMOUNT 1–3) лечение тирзепатидом привело к среднему снижению систолического и

диастолического артериального давления на 7 мм рт. ст. и 4 мм рт. ст., соответственно. У пациентов, получавших плацебо, среднее снижение систолического и диастолического артериального давления составило < 1 мм рт. ст.

В двух плацебо-контролируемых исследованиях СОАС фазы 3 с объединенным анализом безопасности лечение тирзепатидом привело к среднему снижению систолического и диастолического артериального давления на 9,0 мм рт. ст. и 3,8 мм рт.ст., соответственно, на 52-й неделе. Среднее снижение систолического и диастолического артериального давления составляло 2,5 мм рт. ст. и 1,0 мм рт.ст., соответственно.

Уровень глюкозы в сыворотке крови натощак

В исследованиях SURPASS-1–5 применение тирзепатида приводило к значительному снижению уровня глюкозы в крови натощак по сравнению с исходным уровнем (изменения от исходного уровня до первичной конечной точки составляли от -2,4 ммоль/л до -3,8 ммоль/л). Значительное снижение глюкозы в крови натощак по сравнению с исходным уровнем можно было наблюдать уже через 2 недели. Дальнейшее улучшение уровня глюкозы в крови натощак наблюдалось до 42 недель, затем сохранялось в течение самого длительного периода исследования – 104 недель.

Постпрандиальный уровень глюкозы

В исследованиях SURPASS 1–5 применение тирзепатида приводило к значительному снижению среднего уровня глюкозы через 2 часа после приема пищи (среднее значение трех основных приемов пищи в день) по сравнению с исходным уровнем (изменения от исходного уровня до первичной конечной точки составляли от -3,35 ммоль/л до -4,85 ммоль/л).

Триглицериды

В исследованиях SURPASS 1–5 тирзепатид в дозах 5 мг, 10 мг и 15 мг приводил к снижению уровня триглицеридов в сыворотке крови на 15–19 %, 18–27 % и 21–25 % соответственно.

В рамках исследования в течение 40 недель по сравнению с семаглутидом в дозе 1 мг тирзепатид в дозах 5 мг, 10 мг и 15 мг приводил к снижению уровня триглицеридов в сыворотке на 19, 24 и 25 % соответственно в сравнении со снижением на 12 % при применении семаглутида в дозе 1 мг.

В рамках плацебо-контролируемого исследования III фазы в течение 72 недель у пациентов с ожирением или избыточной массой тела без СД2 лечение тирзепатидом в дозах 5 мг, 10 мг и 15 мг приводило к снижению уровня триглицеридов в сыворотке крови на 24 %, 27 % и 31 % соответственно в сравнении со снижением на уровне 6 % при применении плацебо.

Доля пациентов, достигших уровня HbA1c < 5,7 % без клинически значимой гипогликемии

В 4 исследованиях без сочетания тирзепатида с базальным инсулином (SURPASS-1–4) от 93,6 % до 100 % пациентов достигли нормальной гликемии HbA1c < 5,7 % (≤ 39 ммоль/моль), визит в первичной конечной точке с лечением тирзепатидом проходил без клинически значимой гипогликемии. В исследовании SURPASS-5 у 85,9 % пациентов, принимавших тирзепатид и достигших уровня HbA1c < 5,7 % (< 39 ммоль/моль), не имелось клинически значимой гипогликемии.

Возраст, пол, раса

Возраст, пол, раса, этническая принадлежность, регион, а также исходный ИМТ, HbA1c, продолжительность диабета и уровень нарушения функции почек не влияли на эффективность тирзепатида при лечении СД2.

Возраст, пол, раса, этническая принадлежность, регион, исходный ИМТ, а также наличие или отсутствие преддиабета не влияли на эффективность тирзепатида в отношении контроля веса.

5.2 Фармакокинетические свойства

Тирзепатид состоит из 39 аминокислот и имеет присоединенный компонент жирной двухосновной кислоты C20, который обеспечивает связывание альбумина и продлевает период полувыведения.

Абсорбция

Максимальная концентрация тирзепатида достигается через 8–72 часа после применения дозы. Равновесная экспозиция достигается через 4 недели применения один раз в неделю. Экспозиция тирзепатида растёт пропорционально дозе.

При подкожном введении тирзепатида в переднюю брюшную стенку, бедро или плечо достигается сходная экспозиция.

Абсолютная биодоступность тирзепатида при подкожном введении составляет 80 %.

Распределение

Средний кажущийся объем распределения тирзепатида в равновесном состоянии после подкожного введения у пациентов с СД2 составляет примерно 10,3 л, а у пациентов с ожирением – 9,7 л.

Тирзепатид имеет высокую степень связывания с альбумином плазмы (99 %).

Биотрансформация

Тирзепатид метаболизируется путем протеолиза пептидного остова, бета-окисления компонента жирной двухосновной кислоты C20 и гидролиза амида.

Элиминация

Наблюдаемый средний клиренс тирзепатида в популяции составляет около 0,06 л/ч, период полувыведения составляет около 5 дней, что позволяет применять его один раз в неделю.

Тирзепатид выводится за счет метаболизма. Метаболиты тирзепатида выводятся в основном через почки и кишечник. Тирзепатид в неизмененном виде в моче или кале не обнаруживается.

Особые группы пациентов

Возраст, пол, раса, этническая принадлежность, масса тела

Возраст, пол, раса, этническая принадлежность или масса тела не оказывают клинически значимого воздействия на фармакокинетику (ФК) тирзепатида. По данным фармакокинетического анализа популяции, экспозиция тирзепатида увеличивается с уменьшением массы тела, однако влияние массы тела на ФК тирзепатида не представляется клинически значимым.

Почечная недостаточность

Почечная недостаточность не влияет на ФК тирзепатида. ФК тирзепатида после однократного применения 5 мг оценивали у пациентов с различной степенью нарушения функции почек (легкая, умеренная, тяжелая, ТПН) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, клинически значимых различий не наблюдалось. Это также было продемонстрировано у пациентов как с СД2, так и с нарушением функции почек на основании данных клинических исследований.

Печеночная недостаточность

Нарушение функции печени не влияет на ФК тирзепатида. ФК тирзепатида после однократного применения 5 мг оценивали у пациентов с различной степенью нарушения функции печени (легкой, умеренной, тяжелой) по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени, клинически значимых различий не наблюдалось.

Дети

Исследований тирзепатида у детей и подростков до 18 лет не проводили.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные, основанные на исследованиях по фармакологической безопасности, хронической токсичности и генотоксичности, не выявили риска для человека.

Исследование канцерогенности в течение двух лет было проведено на самцах и самках крыс в дозах 0,15, 0,50 и 1,5 мг/кг (что в 0,12, 0,36 и 1,02 раза превышает максимальную рекомендуемую дозу для человека согласно AUC), вводимых подкожно два раза в неделю. Тирзепатид вызывал увеличение числа С-клеточных опухолей щитовидной железы (аденомы и карциномы) во всех дозах по сравнению с контролем. Значение этих результатов для человека неизвестно.

В ходе исследования канцерогенности на трансгенных мышах gasH2 в течение 6 месяцев тирзепатид в дозах 1, 3 и 10 мг/кг при подкожном введении два раза в неделю не вызывал увеличения частоты возникновения гиперплазии или неоплазии С-клеток щитовидной железы во всех исследованных дозах.

Исследования с применением тирзепатида на животных не выявили прямого негативного воздействия на фертильность.

В исследованиях репродуктивной токсичности было показано, что тирзепатид вызывал замедление роста плода и отклонения развития плода при воздействии ниже максимально рекомендованной дозы для человека, по показателю AUC. У потомства наблюдалось увеличение частоты возникновения деформаций внешних, внутренних органов и скелета, а также изменения в развитии внутренних органов и скелета. У крыс и кроликов наблюдалось сокращение роста плода. Все негативные проявления в отношении репродуктивной функции наблюдались при приеме токсичных доз,кратно превышающих терапевтические.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия гидрофосфата гептагидрат

Бензиловый спирт

Глицерин

Фенол

Натрия хлорид

10% раствор хлороводородной кислоты (для коррекции pH)

10% раствор натрия гидроксида (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °С (в холодильнике), но не рядом с морозильной камерой. Хранить в оригинальной упаковке (пачке картонной) для защиты от света. Не замораживать.

Используемую или переносимую в качестве запасной шприц-ручку с препаратом хранить при температуре не выше 30 °С не более 30 дней. После использования закрывать шприц-ручку колпачком для защиты от света. Не хранить шприц-ручку с присоединенной иглой.

Хранить в недоступном для детей месте. Не применять после истечения срока годности. Только для индивидуального использования.

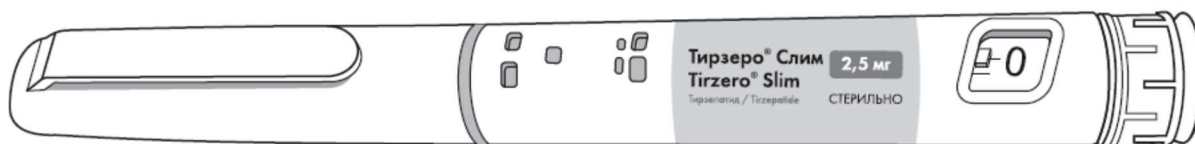
6.5. Характер и содержание упаковки

Шприц-ручки 2,5 мг/доза, 5 мг/доза, 7,5 мг/доза, 10 мг/доза, 12,5 мг/доза и 15 мг/доза: по 2,4 мл препарата в картриджи из стекла I гидролитического класса, укупоренные бромбутиловыми стопперами с одной стороны и алюминиевыми колпачками с хлорбутиловыми/полиизопреновыми дисками с другой стороны. Картридж встроен в мультидозовую одноразовую шприц-ручку для многократных инъекций.

1 предварительно заполненная шприц-ручка вместе с листком-вкладышем и 4 одноразовыми иглами в картонную пачку. На пачку нанесена этикетка контроля первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Инструкция для пациентов по применению препарата Тирзетро Слим, 2,5/5/7,5/10/12,5/15 мг/доза, раствор для подкожного введения

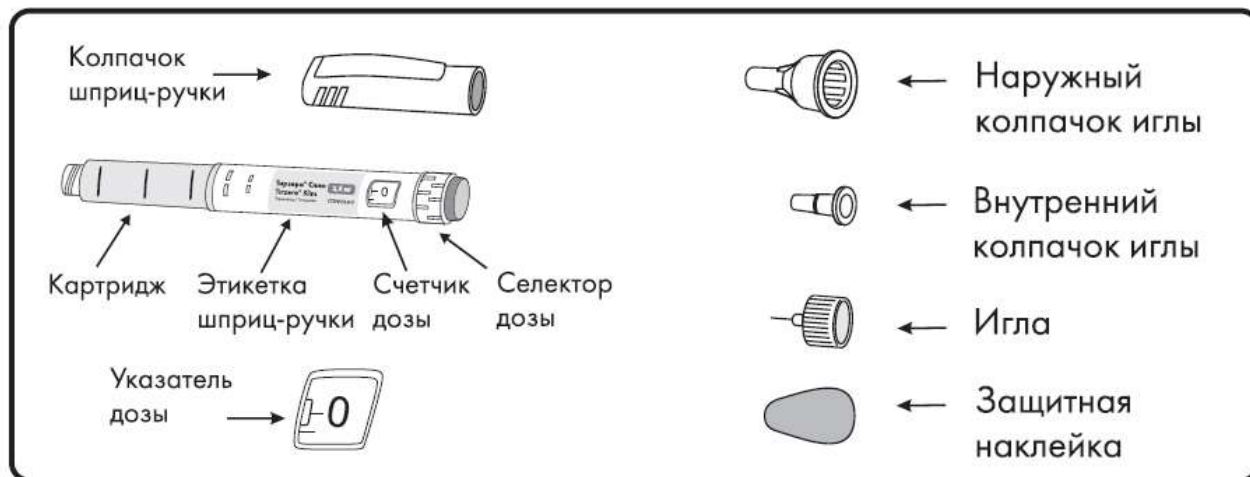


- Внимательно прочитайте данную инструкцию перед применением предварительно заполненной шприц-ручки Тирзетро Слим.
- Используйте шприц-ручку только после того, как Вы научитесь ею пользоваться под руководством врача или медсестры.
- Начните с проверки шприц-ручки, чтобы убедиться, что в ней содержится препарат Тирзетро Слим в соответствующей дозировке (2,5 мг/доза, 5 мг/доза, 7,5 мг/доза, 10 мг/доза, 12,5 мг/доза, 15 мг/доза), затем посмотрите на представленные ниже иллюстрации, чтобы ознакомиться с различными частями шприц-ручки и иглы.
- Если Вы слабовидящий, или у Вас имеются серьезные проблемы со зрением, и Вы не можете различить цифры на счетчике дозы, не используйте шприц-ручку без посторонней помощи. Помочь Вам может человек с хорошим зрением, обученный использованию предварительно заполненной шприц-ручки с препаратом Тирзетро Слим.
- Данная шприц-ручка является предварительно заполненной шприц-ручкой для многократных инъекций. Она содержит фиксированные 4 дозы тирзепатида. Шприц-ручка

разработана для использования с одноразовыми иглами длиной до 8 мм. Иглы включены в упаковку.

- Одна доза принимается еженедельно подкожно. После введения 4 доз утилизируйте шприц-ручку. Вы не сможете набрать полную дозу после того, как Вы ввели себе 4 еженедельные дозы. Не используйте оставшийся в шприц-ручке препарат.

Предварительно заполненная шприц-ручка с препаратом Тирзиро Слим и игла (пример)



1. Подготовка шприц-ручки с новой иглой к использованию

- Проверьте название и цветовой код на этикетке шприц-ручки, чтобы убедиться, что в ней содержится препарат Тирзиро Слим. Это особенно важно, если Вы применяете более одного инъекционного препарата. Применение неправильного препарата может нанести серьезный вред Вашему здоровью.
- Снимите колпачок со шприц-ручки (рис. 1).

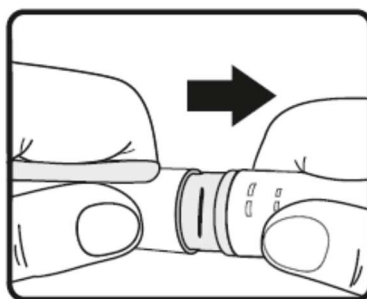


Рис.1

- Убедитесь, что раствор в шприц-ручке прозрачный, бесцветный или со слегка желтоватым оттенком (рис. 2).

Посмотрите на стеклянный картридж шприц-ручки. Если раствор мутный, не бесцветный или не со слегка желтоватым оттенком, то не используйте шприц-ручку.

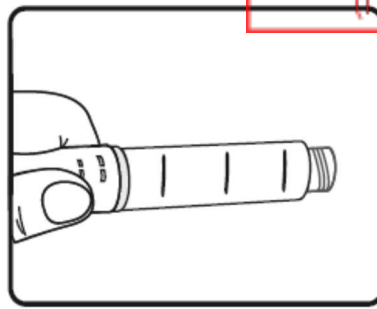


Рис. 2

- Возьмите новую иглу.

Проверьте защитную наклейку и наружный колпачок иглы на наличие повреждений, которые могут влиять на стерильность иглы. Если Вы заметили какие-либо повреждения, не используйте данную иглу.

- Удалите защитную наклейку (рис. 3).

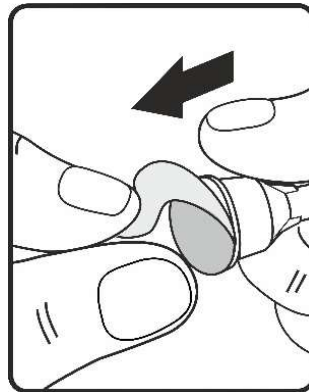


Рис. 3

- Наденьте иглу на шприц-ручку и поверните ее, чтобы игла плотно держалась на шприц-ручке (рис. 4).

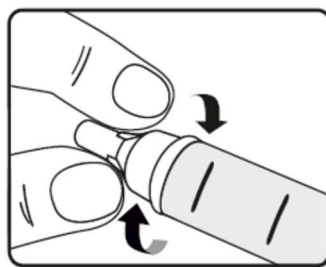


Рис. 4

- Снимите наружный колпачок иглы, но не выбрасывайте его (рис. 5). Он понадобится Вам после завершения инъекции, чтобы безопасно снять иглу со шприц-ручки.

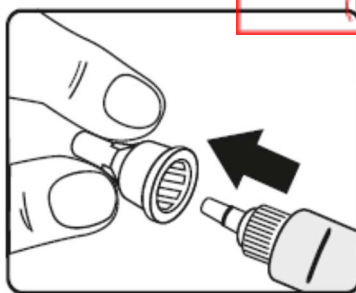


Рис. 5

- Снимите и выбросьте внутренний колпачок иглы (рис. 6). Если Вы попытаетесь надеть внутренний колпачок обратно на иглу, Вы можете случайно уколаться иглой.

На конце иглы может появиться капля раствора. Это нормальное явление, однако, Вы все равно должны проверить поступление препарата, если Вы используете новую шприц-ручку в первый раз (см. операцию 2 «Проверка поступления препарата»).

Не присоединяйте новую иглу до тех пор, пока Вы не будете готовы сделать инъекцию.

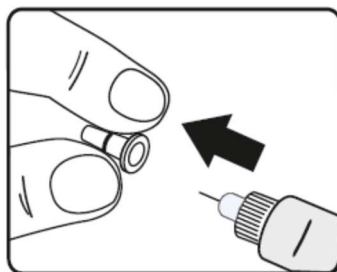


Рис. 6

⚠ Всегда для каждой инъекции используйте новую иглу.

Это может предотвратить закупорку игл, загрязнение, инфицирование и введение неправильной дозы препарата.

⚠ Никогда не используйте иглу, если она погнута или повреждена

2. Проверка поступления препарата

- Перед первой инъекцией с помощью каждой новой шприц-ручки проверьте поступление препарата. Если шприц-ручка уже находится в использовании, то перейдите к операции 3 «Установка дозы».
- Медленно поворачивая селектор дозы, установите в окне селектора дозы символ «-...», следующий после отметки 0.
- Держите шприц-ручку иглой вверх. Нажмите пусковую кнопку и удерживайте ее в этом положении, пока счетчик дозы не возвратится к «0». «0» должен стоять напротив указателя дозы (рис. 7).

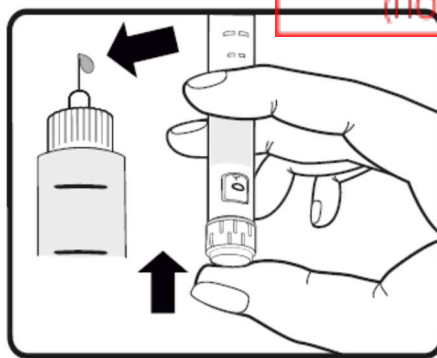


Рис. 7

На конце иглы может оставаться маленькая капля, но она не будет введена при инъекции. Если капля раствора на конце иглы не появилась, повторите операцию 2 «Проверка поступления препарата» до появления препарата на конце иглы.

Всегда перед использованием новой шприц-ручки в первый раз убедитесь в том, что на конце иглы появилась капля раствора. Это гарантирует поступление препарата

Теперь шприц-ручка готова к применению.

Если селектор дозы не вернется к нулевой отметке и препарат не появится на кончике иглы, то возможно, что используемая игла шприц-ручки непроходима. В этом случае следует удалить старую иглу и заменить на новую. Затем повторите действия пункта 2.

Если Вы не проверите поступление препарата перед первой инъекцией с помощью каждой новой шприц-ручки, Вы можете не ввести необходимую дозу, и ожидаемый эффект тирзепатида не будет достигнут.

3. Установка дозы

- Поворачивайте селектор дозы до тех пор, пока он не остановится, и значок **1** не появится в окне счетчика дозы (рис. 8). Значок **1** равен полной дозе.

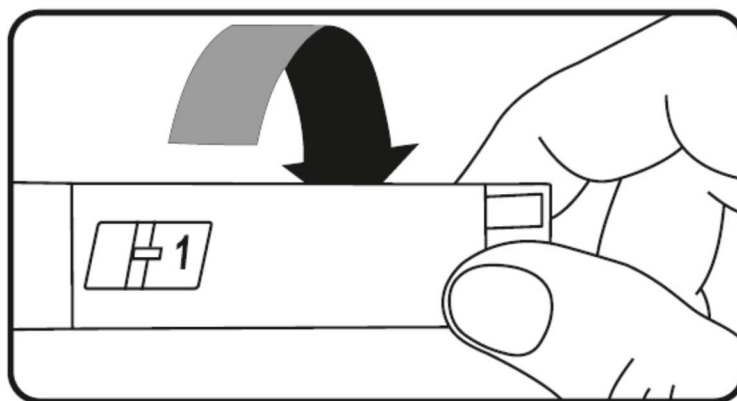


Рис. 8

При каждом повороте селектора дозы раздаются щелчки, звук щелчков зависит от того, в какую сторону вращается селектор дозы: вперед, назад или если набранная доза превышает количество доз, оставшихся в шприц-ручке. Не считайте щелчки шприц-ручки.

⚠ Всегда перед каждой инъекцией по счетчику дозы и указателю дозы проверяйте, что была набрана фиксированная доза.

Фиксированная доза (2,5 мг, 5 мг, 7,5 мг, 10 мг, 12,5 мг или 15 мг) должна находиться точно напротив указателя полной дозы (значок **1**); такое положение гарантирует, что Вы получите правильную дозу препарата.

Сколько препарата осталось

- Чтобы определить, сколько препарата осталось, используйте счетчик дозы (рис. 9):

Если он показывает **1**, в шприц-ручке осталось не менее одной полной дозы препарата.

Если счетчик дозы остановился до того, как появилось **1**, то это означает, что в шприц-ручке осталось недостаточное количество препарата, чтобы ввести полную дозу, и четыре дозы препарата уже были использованы.

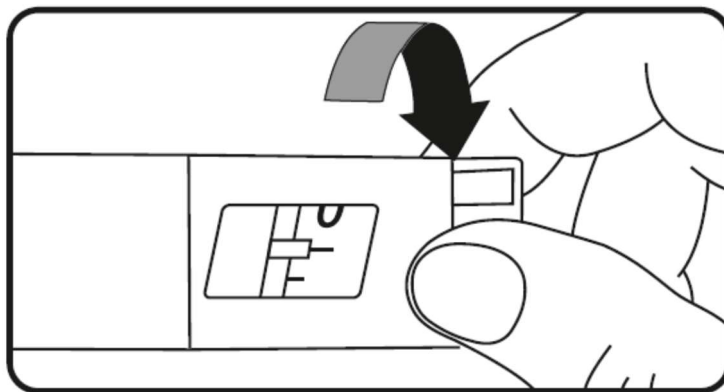


Рис. 9

⚠ Если в шприц-ручке осталось недостаточное количество препарата для введения полной дозы, не используйте шприц-ручку. Используйте новую шприц-ручку Тирзепатид.

4. Введение препарата

- Введите иглу под кожу, используя технику инъекций, рекомендованную врачом или медсестрой (рис. 10).
- Убедитесь, что счетчик дозы находится в поле Вашего зрения. Не дотрагивайтесь до счетчика дозы пальцами, это может прервать инъекцию.

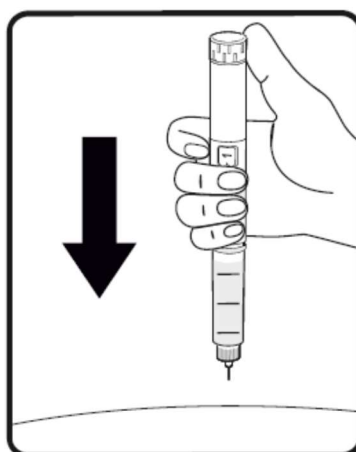


Рис. 10

- Нажмите пусковую кнопку до упора и удерживайте ее в этом положении, пока счетчик дозы не покажет «0» (рис. 11). «0» должен находиться точно напротив указателя дозы. При этом Вы можете услышать или ощутить щелчок.

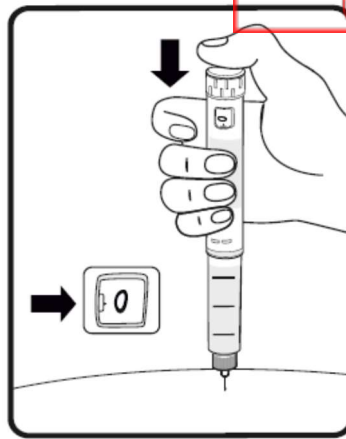


Рис. 11

- Удерживайте иглу под кожей после того, как счетчик дозы вернулся к «0», и медленно считайте до 6 (рис. 12). Это обеспечит введение полной дозы препарата.
- Если Вы извлечете иглу из-под кожи раньше, Вы можете увидеть, как препарат вытекает из иглы. В этом случае будет введена неполная доза препарата.

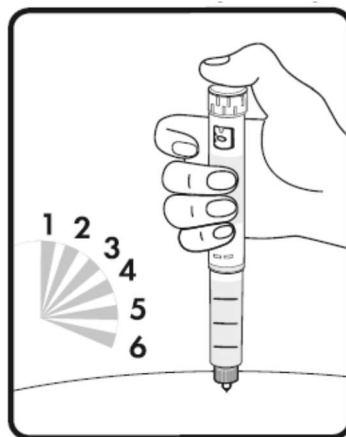


Рис. 12

- Извлеките иглу из-под кожи (рис. 13). Если в месте инъекции появилась кровь, слегка прижмите к месту укола ватный тампон. Не массируйте место укола.

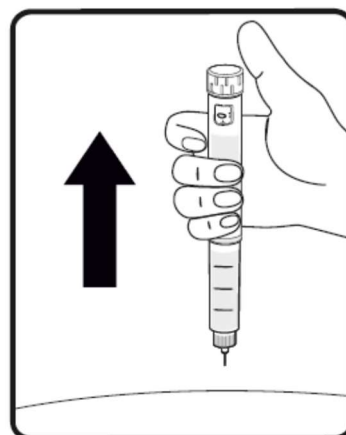


Рис. 13

После завершения инъекции Вы можете увидеть каплю раствора на конце иглы. Это нормально и не влияет на дозу препарата, которую Вы ввели.

⚠ Всегда сверяйтесь с показаниями счетчика дозы, чтобы точно ввести дозу препарата. Удерживайте пусковую кнопку до тех пор, пока счетчик дозы не покажет «0»

Как выявить закупорку или повреждение иглы

- Если после долгого нажатия на пусковую кнопку на счетчике дозы не появляется «0», это может означать закупорку или повреждение иглы.
- В этом случае Вы не получили препарат, даже если счетчик дозы изменил положение с исходного установленного значения **1**.

Что делать с закупоренной иглой

Замените иглу, как описано в операции 5 «После завершения инъекции», и повторите все шаги, начиная с операции 1 «Подготовка шприц-ручки с новой иглой к использованию». Убедитесь, что установили полную дозу. Никогда не дотрагивайтесь до счетчика дозы во время введения препарата. Это может прервать инъекцию.

5. После завершения инъекции

- Положив наружный колпачок иглы на плоскую поверхность, введите конец иглы внутрь колпачка, не касаясь его или иглы (рис. 14).

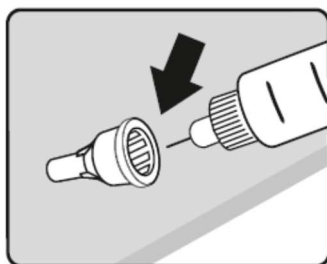


Рис. 14

- Когда игла войдет в колпачок, осторожно наденьте наружный колпачок на иглу (рис. 15).
- Отвинтите иглу и выбросьте ее, соблюдая меры предосторожности и местные требования по утилизации. Проконсультируйтесь с врачом, медсестрой или фармацевтом, как утилизировать острые медицинские отходы.

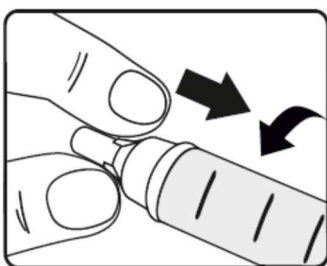


Рис. 15

- После каждого использования надевайте на шприц-ручку колпачок, чтобы защитить содержащийся в ней раствор от воздействия света (рис. 16).

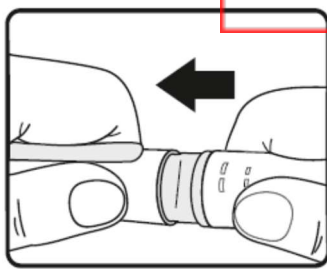


Рис. 16

Всегда после каждой инъекции выбрасывайте иглу, чтобы обеспечить комфортную инъекцию и избежать закупорки игл. Если игла закупорена, Вы не введете себе препарат. Выбрасывайте пустую шприц-ручку с отсоединенной иглой в соответствии с рекомендациями, данными врачом, медсестрой, фармацевтом, или в соответствии с местными требованиями.

⚠ Никогда не пытайтесь надеть внутренний колпачок обратно на иглу. Вы можете уколоться

⚠ После каждой инъекции всегда сразу удаляйте иглу со шприц-ручки

Это может предотвратить закупорку игл, загрязнение, инфицирование, вытекание раствора и введение неправильной дозы препарата.

⚠ Дополнительная важная информация

- Всегда храните шприц-ручку и иглы к ней в недоступном для всех и, в особенности, для детей месте.
- Никогда не передавайте свою шприц-ручку и иглы к ней другим лицам.
- Лица, осуществляющие уход за больным, должны обращаться с использованными иглами с особой осторожностью, чтобы предотвратить уколы иглой и перекрестное инфицирование.

Уход за шприц-ручкой

Аккуратно обращайтесь со шприц-ручкой. Небрежное обращение или неправильное использование могут привести к введению неправильной дозы препарата. Если это произойдет, Вы не получите ожидаемого эффекта от применения препарата.

- Не применяйте препарат Тирзиро Слим, если он был заморожен. В этом случае ожидаемый эффект от применения препарата не будет достигнут.
- Не применяйте препарат Тирзиро Слим, если он подвергся воздействию прямых солнечных лучей. В этом случае ожидаемый эффект от применения препарата не будет достигнут.
- Предохраняйте шприц-ручку от попадания на нее пыли, загрязнений и жидкости.
- Не мойте шприц-ручку, не погружайте ее в жидкость и не смазывайте ее. При необходимости шприц-ручку можно очищать влажной тканью, смоченной мягким моющим средством.
- Нельзя ронять или ударять шприц-ручку о твердую поверхность. Если Вы уронили шприц-ручку или сомневаетесь в ее исправности, присоедините новую иглу и проверьте поступление препарата перед тем, как сделать инъекцию.
- Не пытайтесь повторно заполнить шприц-ручку. Пустую шприц-ручку необходимо выбросить.

Не пытайтесь самостоятельно починить шприц-ручку или разобрать ее на части.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств – членов Евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: +7 (499) 400 16 99; +7 (496) 218 19 19

Электронная почта: office1@rusbiopharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: +7 (800) 234-16-99

Электронная почта: pv@rusbiopharm.ru

Республика Беларусь

ООО «ФармАссистенс»

220131, г. Минск, ул. Гамарника 30, офис 404 (6 этаж)

Телефон: +375 29 640-42-86

Электронная почта: pv@pharmassistance.by

Республика Казахстан

ТОО АЛДИМЕД

050051, г. Алматы, микрорайон Самал 1, дом 1

Телефон: +7-727-263-27-34

Электронная почта: aldimed@mail.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «Медсервис.KG»

720051, г. Бишкек, ул. Курманжан Датка, д. 131-133

Телефон: +996 312 36-90-39

Электронная почта: medservice.kg@mail.ru

Республика Армения

ООО «Рудиум Традинг»

0056, г. Ереван, ул. Кочарян, д. 18/52

Телефон: +3 749 566-36-68

Электронная почта: rudiumtrading@gmail.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Тирзеро Слим доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.