

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Трулисити, 0,75 мг/0,5 мл, раствор для подкожного введения

Трулисити, 1,5 мг/0,5 мл, раствор для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1. Общее описание**

Дулаглутид произведен при помощи рекомбинантной ДНК-технологии на клеточной линии млекопитающих – клеток яичников китайского хомячка (СНО).

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: дулаглутид.

Трулисити, 0,75 мг/0,5 мл, раствор для подкожного введения

Каждая предзаполненная шприц-ручка содержит 0,75 мг дулаглутида в 0,5 мл раствора.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. разделы 4.4.).

Трулисити, 1,5 мг/0,5 мл, раствор для подкожного введения

Каждая предзаполненная шприц-ручка содержит 1,5 мг дулаглутида в 0,5 мл раствора.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. разделы 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Препарат Трулисити показан взрослым пациентам с сахарным диабетом 2 типа (СД2) с недостаточным гликемическим контролем на фоне диеты и физических упражнений в виде:

– *монотерапии*

у пациентов, которым не показано применение метформина по причине непереносимости или наличия противопоказаний;

– *комбинированной терапии*

в сочетании с другими лекарственными препаратами для терапии сахарного диабета.

Препарат Трулисити показан для снижения риска развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений (смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда без смертельного исхода, инсульт без смертельного исхода):

- у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и множественными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания;
- у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием в качестве дополнения к стандартной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Монотерапия

Рекомендуемая доза составляет 0,75 мг 1 раз в неделю.

Комбинированная терапия

Рекомендуемая доза составляет 1,5 мг 1 раз в неделю.

При добавлении дулаглутида к текущей терапии метформином и/или пиоглитазоном прием метформина и/или пиоглитазона можно продолжать в той же дозе. При добавлении дулаглутида к текущей терапии метформином и/или ингибитором натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа (SGLT2) прием метформина и ингибитора SGLT2 можно продолжать в той же дозе. При добавлении дулаглутида к текущей терапии производным сульфонилмочевины или инсулином может потребоваться снижение дозы производного сульфонилмочевины или инсулина для уменьшения риска развития гипогликемии.

Дополнительного самоконтроля гликемии при терапии дулаглутидом не требуется. В случае комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином, особенно в случаях начала терапии препаратом Трулисити, требуется проведение самоконтроля, так как может потребоваться коррекция дозы инсулина или производного сульфонилмочевины. Рекомендуется пошаговое снижение дозы инсулина.

Пропуск дозы

Если доза препарата Трулисити была пропущена, ее следует ввести как можно скорее, если до введения следующей запланированной дозы осталось не менее 3 суток (72 часов). Если до введения следующей запланированной дозы остается менее 3 суток (менее 72 часов), необходимо пропустить введение препарата и ввести следующую дозу в соответствии с

графиком. В каждом случае пациенты могут возобновить обычный режим введения препарата 1 раз в неделю.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней или тяжелой степени ($15 \text{ мл/мин/1,73 м}^2 \leq \text{скорость клубочковой фильтрации (СКФ)} < 90 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) коррекции дозы не требуется.

Имеется очень ограниченный опыт применения дулаглутида у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности ($< 15 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$), поэтому применение дулаглутида в данной популяции противопоказано.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность применения дулаглутида у детей и подростков до 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Трулисити следует вводить подкожно в область живота, бедра или плеча. Препарат нельзя вводить внутривенно или внутримышечно.

Препарат можно вводить в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи.

День введения препарата при необходимости можно изменить при условии, что последняя доза была введена не менее 3 суток (72 часов) назад.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к дулаглутиду или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- сахарный диабет 1 типа
- диабетический кетоацидоз
- терминальная стадия почечной недостаточности ($\text{СКФ} < 15 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$)
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III или IV функционального класса (в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, NYHA)
- беременность
- период грудного вскармливания

- тяжелые заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в т.ч. тяжелый парез желудка
- острый панкреатит
- у пациентов с личным или семейным анамнезом медуллярного рака щитовидной железы
- у пациентов с синдромом множественной эндокринной неоплазии типа 2
- возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения дулаглутида в данной возрастной группе).

4.4 Особые указания и меры предосторожности

С осторожностью

У пациентов, принимающих пероральные препараты, которые требуют быстрого всасывания в ЖКТ; у пациентов с ХСН I и II функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA).

Сахарный диабет 1 типа или диабетический кетоацидоз

Дулаглутид противопоказан к применению у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза. Дулаглутид не является заменой инсулина. Сообщалось о случаях развития диабетического кетоацидоза у инсулин-зависимых пациентов после быстрой отмены или снижения дозы инсулина.

Тяжелые заболевания желудочно-кишечного тракта

Применение дулаглутида у пациентов с тяжелыми заболеваниями ЖКТ, включая тяжелый парез желудка, не изучалось, поэтому препарат противопоказан у данной когорты пациентов. Сообщалось о случаях, связанных с нарушением опорожнения желудка, включая тяжелый гастропарез. Необходимо контролировать и рассматривать возможность изменения дозы или прерывания лечения у пациентов, у которых развивались серьезные желудочно-кишечные симптомы во время лечения.

Аспирация в сочетании с общей анестезией или глубокой седацией

Сообщалось о случаях легочной аспирации у пациентов, получающих препараты агонисты рецепторов ГПП-1 во время общей анестезии или глубокой седации. Поэтому перед проведением процедур под общим наркозом или глубокой седацией следует учитывать повышенный риск образования остаточного желудочного содержимого из-за задержки опорожнения желудка (см. раздел 4.8).

Обезвоживание

У пациентов, получавших терапию препаратом Трулисита, особенно в ее начале, сообщалось о случаях обезвоживания, иногда приводящего к острой почечной

недостаточности или ухудшению функции почек. Множество нежелательных явлений со стороны почек наблюдалось у пациентов, у которых ранее отмечались тошнота, рвота, диарея или обезвоживание. Следует информировать пациентов, получающих терапию препаратом Трулисити, о возможном риске обезвоживания, особенно в связи с нежелательными реакциями (НР) со стороны ЖКТ, и принять меры предосторожности во избежание гиповолемии.

Острый панкреатит

Применение агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) связано с риском развития острого панкреатита. В клинических исследованиях отмечались случаи острого панкреатита, связанные с терапией дулаглутидом.

Пациентов следует информировать о характерных симптомах острого панкреатита, включая постоянные сильные боли в области живота. При подозрении на панкреатит терапию дулаглутидом следует прекратить. При подтверждении диагноза панкреатита дулаглутид следует отменить без возобновления терапии. В отсутствие других признаков и характерных симптомов острого панкреатита повышение активности ферментов поджелудочной железы само по себе не является прогностическим фактором для острого панкреатита.

При наличии панкреатита в анамнезе пациента, следует рассмотреть терапию другими гипогликемическими препаратами.

Гипогликемия

У пациентов, получающих дулаглутид одновременно с производным сульфонилмочевины или инсулином, может быть повышен риск гипогликемии. Риск гипогликемии можно снизить за счет уменьшения дозы производного сульфонилмочевины или инсулина.

Хроническая сердечная недостаточность

Опыт применения дулаглутида у пациентов с ХСН ограничен.

Дулаглутид у пациентов с ХСН I или II функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA) следует применять с осторожностью.

Острая почечная недостаточность

В ходе пострегистрационного опыта применения агонистов рецепторов ГПП-1, включая дулаглутид, сообщалось о случаях развития острой почечной недостаточности и усугубления хронической почечной недостаточности, которые требовали проведения гемодиализа. Некоторые из этих явлений были зарегистрированы у пациентов без диагностированной болезни почек. Большинство из зарегистрированных явлений наблюдались у пациентов, испытывающих тошноту, рвоту, диарею или обезвоживание.

Поскольку данные реакции могут ухудшить функцию почек, следует с осторожностью назначать терапию и повышать дозу препарата у пациентов с почечной недостаточностью. Следует контролировать функцию почек у пациентов с почечной недостаточностью, сообщающих о тяжелых НР со стороны ЖКТ.

Риск медуллярного рака щитовидной железы

Пациенты должны быть проинформированы в отношении потенциального риска медуллярного рака щитовидной железы при применении дулаглутида и клинических симптомов опухоли щитовидной железы (увеличение объема тканей или появление узлов в области шеи, одышка, постоянная хрипота).

Содержание натрия

Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу 1,5 мг, т.е. практически не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Дулаглутид вызывает задержку опорожнения желудка, следовательно, обладает способностью воздействовать на всасывание пероральных препаратов при одновременном применении. Дулаглутид следует применять с осторожностью у пациентов, принимающих пероральные препараты, которые требуют быстрого всасывания в ЖКТ. Задержка опорожнения желудка может незначительно увеличить экспозицию препаратов с замедленным высвобождением за счет увеличения времени высвобождения препарата.

Парацетамол

После первого введения дулаглутида в дозах 1 и 3 мг $C_{\max}$ парацетамола снижалась на 36% и 50%, соответственно, а медиана $t_{\max}$ достигалась позднее (через 3 и 4 ч, соответственно). После одновременного применения с дулаглутидом в дозе до 3 мг в равновесном состоянии не наблюдалось статистически значимой разницы значений $AUC_{(0-12)}$ (площадь под кривой «концентрация-время» от 0 до 12 ч), $C_{\max}$ или $t_{\max}$ парацетамола. При применении с дулаглутидом коррекции дозы парацетамола не требуется.

Аторвастатин

Одновременное применение дулаглутида с аторвастатином вызывало снижение $C_{\max}$ и $AUC_{(0-\infty)}$ аторвастатина и его основного метаболита о-гидроксиаторвастатина до 70% и 21%, соответственно. Средний $t_{1/2}$ аторвастатина и о-гидроксиаторвастатина после введения дулаглутида увеличивался на 17% и 41%, соответственно. Такие изменения не считаются клинически значимыми. При совместном применении с дулаглутидом коррекции дозы аторвастатина не требуется.

Дигоксин

После одновременного применения дигоксина в равновесном состоянии с двумя последовательными дозами дулаглутида общая экспозиция (AUC_T) и t_{max} дигоксина не изменялись; C_{max} снижалась максимум на 22%. Считается, что такое изменение не имеет клинических последствий. При применении с дулаглутидом коррекции дозы дигоксина не требуется.

Гипотензивные препараты

Одновременное применение многократных доз дулаглутида с лизиноприлом в равновесном состоянии не вызывало клинически значимых изменений AUC или C_{max} лизиноприла. Статистически значимая задержка t_{max} лизиноприла приблизительно на 1 ч наблюдалась в 3-й и 24-й дни исследования. При одновременном применении однократной дозы дулаглутида с метопрололом AUC или C_{max} метопролола увеличивались на 19% и 32%, соответственно. Несмотря на то, что t_{max} метопролола достигалось на 1 ч позже, такое изменение не было статистически значимым. Данные изменения не считались значимыми с клинической точки зрения; таким образом, коррекции дозы лизиноприла или метопролола при применении с дулаглутидом не требуется.

Варфарин

После одновременного применения с дулаглутидом концентрация S- и R-варфарина, а также C_{max} R-варфарина не изменялись, а C_{max} S-варфарина снижалась на 22%. Площадь под кривой «концентрация-время» для международного нормализованного отношения (AUC_{MNO}) увеличивалась на 2%, что, вероятно, не имеет клинического значения; влияния на максимальное значение международного нормализованного отношения (MNO_{max}) не наблюдалось. Время ответа по международному нормализованному отношению ($tMNO_{max}$) удлинялось на 6 ч, что согласуется с задержкой t_{max} приблизительно на 4 и 6 ч для S- и R-варфарина, соответственно. Такие изменения не считаются клинически значимыми. Коррекции дозы варфарина при применении с дулаглутидом не требуется.

Пероральные контрацептивы

Одновременное применение дулаглутида с пероральными контрацептивами (норгестимат 0,18 мг/этинилэстрадиол 0,025 мг) не оказывало влияния на общую экспозицию норэргестромина и этинилэстрадиола. Для норэргестромина и этинилэстрадиола наблюдалось статистически значимое снижение C_{max} на 26% и 13% и задержка t_{max} на 2 и 0,30 ч, соответственно. Такие наблюдения не считаются клинически значимыми. Коррекции дозы пероральных контрацептивов при применении с дулаглутидом не требуется.

Метформин

После одновременного применения многократных доз дулаглутида и метформина с обычным высвобождением в равновесном состоянии AUC_{τ} увеличивалась до 15%, а $C_{\max}$ снижалась до 12%, $t_{\max}$ не изменялось. Такие изменения соответствуют задержке опорожнения желудка, которую вызывает дулаглутид, и находятся в пределах вариабельности фармакокинетики метформина, поэтому не считаются клинически значимыми. Коррекции дозы метформина обычного высвобождения при одновременном применении с дулаглутидом не требуется.

Ситаглиптин

При одновременном применении с однократной дозой дулаглутида концентрация ситаглиптина не изменялась. После одновременного применения с двумя последовательными дозами дулаглутида $AUC_{(0-\tau)}$ и $C_{\max}$ ситаглиптина снижались приблизительно на 7,4% и 23,1%, соответственно. $t_{\max}$ ситаглиптина увеличивалось приблизительно на 0,5 ч после одновременного применения с дулаглутидом по сравнению с монотерапией ситаглиптином.

Ситаглиптин может вызывать ингибирование активности дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) до 80% в течение 24 ч. При одновременном применении дулаглутида и ситаглиптина экспозиция и $C_{\max}$ дулаглутида увеличивались приблизительно на 38% и 27%, соответственно, а медианное $t_{\max}$ увеличивалось примерно до 24 ч. Таким образом, дулаглутид обладает высокой степенью защиты от инактивации ДПП-4. Увеличенная экспозиция может усиливать действие дулаглутида на концентрацию глюкозы в крови.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении дулаглутида у беременных женщин отсутствуют или их объем ограничен. Исследования на животных показали наличие репродуктивной токсичности, поэтому применение дулаглутида противопоказано во время беременности.

Грудное вскармливание

Сведения о проникновении дулаглутида в грудное молоко отсутствуют. Нельзя исключить риск для новорожденных/грудных детей. Применение дулаглутида в период грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

Данные о влиянии дулаглутида на фертильность у человека отсутствуют. У крыс не наблюдалось прямого влияния на спаривание или фертильность после применения дулаглутида.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Дулаглутид оказывает минимальное влияние или не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами. При применении дулаглутида в сочетании с производным сульфонилмочевины или инсулином рекомендуется соблюдать осторожность во избежание развития гипогликемии при управлении транспортными средствами и механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность дулаглутида изучалась в ходе начальных клинических исследований II и III фазы, где пациенты получали дулаглутид в монотерапии или в комбинации с другими гипогликемическими препаратами. Наиболее частыми НР в клинических исследованиях были реакции со стороны ЖКТ, включая тошноту, рвоту и диарею. В целом, данные реакции были легкими или средней тяжести и временными по характеру. Результаты долгосрочного исследования сердечно-сосудистых исходов были аналогичными.

Табличное резюме нежелательных реакций

НР, выявленные в ходе оценки результатов клинических исследований II и III фазы, долгосрочного исследования сердечно-сосудистых исходов и пострегистрационного опыта применения, сгруппированы в соответствии с системно-органными классами медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. Частота НР определялась в соответствии со следующей градацией: очень часто: $\geq 1/10$; часто: $\geq 1/100$ - $< 1/10$; нечасто: $\geq 1/1000$ - $< 1/100$; редко: $\geq 1/10000$ - $< 1/1000$; очень редко: $< 1/10000$; частота неизвестна (невозможно установить на основании имеющихся данных).

В пределах каждой градации частоты НР представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Таблица 1. Частота нежелательных реакций дулаглутида

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы			гиперчувствительность	анафилактическая реакция [#]	

Нарушения метаболизма и питания	гипоглике- мия* (при приме- нении в со- четании с инсулином, глимепири- дом, мет- формин [†] или метфор- мином и глимепири- дом)	гипоглике- мия* (при приме- нении в ка- честве моно- терапии или в сочетании с метформи- ном и пиоглитазо- ном)	обезвожива- ние		
Желудочно- кишечные нарушения	тошнота, диарея, рвота [†] , боль в животе [†]	снижение аппетита, диспепсия, запор, ме- теоризм, вздутие жи- вота, гастро- эзофагеаль- ная рефлюк- сная бо- лезнь, от- рыжка		острый пан- креатит, за- держка опо- рожнения желудка	немехани- ческая ки- шечная не- проходи- мость
Нарушения со стороны печени и желчевыво- дящих путей			холелитиаз, холецистит		
Нарушения со стороны				ангионевро- тический отек [#]	

кожи и под- кожных тка- ней					
Общие нару- шения и ре- акции в ме- сте введения		слабость	реакции в месте введе- ния		
Лаборатор- ные и ин- струменталь- ные данные		синусовая тахикардия, атриовен- трикулярная блокада пер- вой степени			

Пострегистрационный опыт применения

* Документированная симптоматическая гипогликемия с концентрацией глюкозы крови $\leq 3,9$ ммоль/л.

† Частота НР для дулаглутида в дозе 0,75 мг соответствует более низкой категории.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гипогликемия

При применении дулаглутида в дозах 0,75 мг и 1,5 мг 1 раз в неделю в виде монотерапии или в сочетании с метформином или метформином и пиоглитазоном частота документированной симптоматической гипогликемии составляла от 5,9% до 10,9%, или от 0,14 до 0,62 явлений/пациент/год, случаев тяжелой гипогликемии не отмечалось.

При применении дулаглутида в дозах 0,75 мг и 1,5 мг 1 раз в неделю в сочетании с производным сульфонилмочевины и метформином частота документированной симптоматической гипогликемии составляла 39,0% и 40,3%, соответственно, или 1,67 и 1,67 явлений/пациент/год, соответственно. Частота явлений тяжелой гипогликемии составляла 0% и 0,7%, или 0,00 и 0,01 явлений/пациент/год, для каждой дозы, соответственно. Частота документированных случаев симптоматической гипогликемии при применении дулаглутида в дозах 1,5 мг с производным сульфонилмочевины составляла 11,3% и 0,90 эпизодов/пациент/год. Случаев тяжелой гипогликемии зафиксировано не было.

Частота документированных случаев симптоматической гипогликемии при применении дулаглутида в дозах 1,5 мг с инсулином гларгин составляла 35,3% и 3,38

эпизодов/пациент/год. Частота тяжелой гипогликемии составила 0,7% и 0,01 эпизодов/пациент/год.

При применении дулаглутида в дозах 0,75 мг и 1,5 мг 1 раз в неделю в сочетании с прандиальным инсулином частота гипогликемии составляла 85,3% и 80,0%, или 35,66 и 31,06 явлений/пациент/год, соответственно. Частота явлений тяжелой гипогликемии составляла 2,4% и 3,4%, или 0,05 и 0,06 явлений/пациент/год, соответственно.

НР со стороны ЖКТ

Совокупная отчетность о явлениях со стороны ЖКТ в течение периода до 104 недель при применении дулаглутида в дозах 0,75 мг и 1,5 мг 1 раз в неделю, соответственно, включали тошноту (12,9% и 21,2%), диарею (10,7% и 13,7%) и рвоту (6,9% и 11,5%). Обычно они были легкими или средней степени тяжести, их максимальная частота отмечалась в течение первых 2-х недель терапии и быстро снижалась в течение следующих 4-х недель, после чего частота оставалась относительно постоянной.

В клинико-фармакологических исследованиях, которые проводились с участием пациентов с СД2 и продолжались до 6 недель, большинство явлений со стороны ЖКТ отмечались в течение первых 2-3-х дней после приема первой дозы, их частота снижалась при применении следующих доз.

Острый панкреатит

Частота острого панкреатита в клинических исследованиях II и III фазы составила 0,07% при применении дулаглутида по сравнению с 0,14% при применении плацебо и 0,19% при применении препаратов сравнения, при дополнительной базовой гипогликемической терапии или без нее. Также сообщалось о случаях острого панкреатита и панкреатита в ходе пострегистрационного опыта применения.

Ферменты поджелудочной железы

При применении дулаглутида среднее увеличение активности ферментов поджелудочной железы (липазы и/или панкреатической амилазы) составляет 11-21% по сравнению с исходными показателями. В отсутствии других признаков и симптомов острого панкреатита повышение активности ферментов поджелудочной железы не является прогностическим фактором для развития острого панкреатита.

Увеличение частоты сердечных сокращений

При применении дулаглутида в дозах 0,75 мг и 1,5 мг 1 раз в неделю наблюдалось небольшое среднее увеличение частоты сердечных сокращений на 2-4 удара в минуту (уд/мин), при этом частота синусовой тахикардии с увеличением частоты сердечных

сокращений по сравнению с исходным показателем на ≥ 15 уд/мин составила 1,3% и 1,4%, соответственно.

Атриовентрикулярная блокада I степени/увеличение интервала PR

При применении дулаглутида в дозах 0,75 мг и 1,5 мг 1 раз в неделю наблюдалось небольшое среднее увеличение интервала PR на 2-3 мс по сравнению с исходным показателем, при этом частота атриовентрикулярной блокады I степени составила 1,5% и 2,4%, соответственно.

Иммуногенность

В ходе клинических исследований применение дулаглутида сопровождалось выявлением антител к дулаглутиду с частотой 1,6%, что указывает на то, что структурные изменения в ГПП-1 и модифицированные участки IgG4 в молекуле дулаглутида наряду с высокой гомологичностью нативному ГПП-1 и нативному IgG4 минимизируют риск развития иммунного ответа при терапии дулаглутидом. Пациенты, у которых вырабатывались антитела к дулаглутиду, обычно имели низкий титр антител; тем не менее, несмотря на небольшое число пациентов, у которых формировались антитела к дулаглутиду, оценка результатов клинических исследований III фазы не выявила явного влияния антител к дулаглутиду на изменение показателя гликированного гемоглобина (HbA1c). Ни у одного пациента с системной гиперчувствительностью не вырабатывались антитела к дулаглутиду.

Гиперчувствительность

В клинических исследованиях II и III фазы явления системной гиперчувствительности (например, крапивница, отек) наблюдались у 0,5% пациентов, которые получали дулаглутид. В пострегистрационном опыте применения дулаглутида случаи анафилактической реакции отмечались редко.

Реакции в месте введения

Реакции в месте введения наблюдались у 1,9% пациентов, применявших дулаглутид. Потенциально иммуноопосредованные нежелательные явления в месте инъекции (например, сыпь, эритема) отмечались у 0,7% пациентов и обычно были легкими.

Досрочное прекращение участия в клинических исследованиях по причине нежелательного явления

В ходе исследований продолжительностью 26 недель частота досрочного прекращения участия по причине нежелательных явлений составляла 2,6% (0,75 мг 1 раз в неделю) и 6,1% (1,5 мг 1 раз в неделю) при применении дулаглутида по сравнению с 3,7% при применении плацебо. На всем протяжении исследования (до 104 недель) частота досрочного прекращения участия по причине нежелательных явлений при применении дулаглутида составляла

5,1% (0,75 мг 1 раз в неделю) и 8,4% (1,5 мг 1 раз в неделю). Наиболее частыми НР, которые вели к досрочному прекращению участия в группах применения дулаглутида в дозах 0,75 мг и 1,5 мг 1 раз в неделю, были тошнота (1,0% и 1,9%), диарея (0,5% и 0,6%) и рвота (0,4% и 0,6%), в основном такие реакции отмечались в течение первых 4-6 недель терапии.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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 (Росздравнадзор)

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

«Горячая линия» Росздравнадзора по соблюдению прав граждан в сфере охраны здоровья: +7 800 550 99 03

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомы передозировки дулаглутида в клинических исследованиях включали нарушения со стороны ЖКТ и гипогликемию.

Лечение

В случае передозировки дулаглутида следует проводить симптоматическую терапию в соответствии с клиническими признаками и симптомами.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения сахарного диабета; гипогликемические средства, кроме инсулинов; аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1).

Код АТХ: A10BJ05

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Дулаглутид является агонистом рецепторов ГПП-1 длительного действия. Его молекула состоит из двух идентичных цепей, связанных дисульфидными связями, каждая из которых содержит аналог модифицированного человеческого ГПП-1, ковалентно связанный с

фрагментом тяжелой цепи (Fc) модифицированного человеческого иммуноглобулина G4 (IgG4) с помощью небольшой полипептидной цепи. Часть дулаглутида, которая является аналогом ГПП-1, приблизительно на 90% гомологична нативному человеческому ГПП-1. Период полувыведения ($t_{1/2}$) нативного человеческого ГПП-1 вследствие расщепления ДПП-4 и почечного клиренса составляет 1,5-2 мин. В отличие от нативного ГПП-1 дулаглутид резистентен к расщеплению ДПП-4 и имеет большой размер, что замедляет абсорбцию и снижает почечный клиренс. Такие особенности строения обеспечивают растворимую форму и период полувыведения продолжительностью 4,7 дней, благодаря чему препарат подходит для подкожного (п/к) введения 1 раз в неделю. Кроме того, молекула дулаглутида была создана с целью предотвращения иммунного ответа, опосредованного Fcγ-рецептором, и снижения иммуногенного потенциала.

Гипогликемический эффект дулаглутида обусловлен несколькими механизмами действия ГПП-1. При повышенной концентрации глюкозы дулаглутид увеличивает содержание внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в бета-клетках поджелудочной железы, что приводит к увеличению секреции инсулина. Дулаглутид подавляет избыточную секрецию глюкагона у пациентов с СД2, что приводит к снижению выброса глюкозы печенью. Кроме того, дулаглутид замедляет скорость опорожнения желудка.

У пациентов с СД2, начиная уже с первого введения, дулаглутид улучшает контроль гликемии за счет устойчивого снижения концентрации глюкозы крови натощак, перед едой и после приема пищи, которое поддерживается в течение недели до введения следующей дозы.

Фармакодинамическое исследование дулаглутида показало, что у пациентов с СД2 наблюдалось восстановление первой фазы секреции инсулина до значений, превышающих таковые у здоровых добровольцев, получавших плацебо, и улучшение второй фазы секреции инсулина в ответ на внутривенное болюсное введение раствора декстрозы (глюкозы). В том же исследовании было также показано, что при однократном введении дулаглутида в дозе 1,5 мг увеличивалась максимальная секреция инсулина β-клетками поджелудочной железы, а также улучшалась функция β-клеток у пациентов с СД2 по сравнению с плацебо.

Фармакокинетический профиль и соответствующий фармакодинамический профиль дулаглутида позволяет вводить препарат 1 раз в неделю.

Клиническая эффективность и безопасность

Контроль гликемии

Эффективность и безопасность дулаглутида изучалась в ходе клинических исследований, где дулаглутид применялся в монотерапии, в комбинированной терапии с метформином, комбинированной терапии с метформином и производным сульфонилмочевины, комбинированной терапии с производным сульфонилмочевины, комбинированной терапии с ингибитором SGLT2 на фоне приема или без приема метформина, комбинированной терапии с метформином и пиоглитазоном, комбинированной терапии с титрованным базальным инсулином на фоне или без метформина, комбинированной терапии с прандиальным инсулином на фоне или без метформина.

Во всех исследованиях дулаглутид обеспечивал клинически значимое улучшение контроля гликемии, который оценивали по HbA1c.

Концентрация глюкозы крови натощак

Применение дулаглутида приводило к значимому снижению концентрации глюкозы крови натощак по сравнению с исходным значением. Основной эффект в отношении концентрации глюкозы крови натощак наблюдался через 2 недели. Улучшение концентрации глюкозы крови натощак сохранялось на протяжении самого длительного периода исследования - 104 недели.

Концентрация глюкозы крови после еды (постпрандиальная гликемия)

Применение дулаглутида приводило к значимому снижению средней постпрандиальной гликемии по сравнению с исходной (изменение гликемии от исходного значения до первичной временной точки составило от -1,95 ммоль/л до -4,23 ммоль/л).

Функция бета-клеток поджелудочной железы

Результаты клинических исследований показали улучшение функции бета-клеток поджелудочной железы при применении дулаглутида, определенное с помощью гомеостатической модели оценки (индекс HOMA2-%B). Эффект в отношении функции бета-клеток сохранялся в течение самого длительного периода исследования - 104 недели.

Масса тела

При применении дулаглутида в дозе 1,5 мг 1 раз в неделю отмечалось устойчивое снижение массы тела на протяжении исследований (изменение от исходного значения составляло от -0,35 кг до -2,90 кг в финальной временной точке). Изменение массы тела при применении дулаглутида в дозе 0,75 мг 1 раз в неделю варьировало от 0,86 кг до -2,63 кг. Снижение массы тела наблюдалось у пациентов, которые получали дулаглутид, независимо от

появления тошноты, хотя численно снижение было больше в группе пациентов, у которых наблюдалась тошнота.

Результаты, основанные на опросе пациентов

Дулаглутид значительно улучшал общий показатель удовлетворенности терапией.

Артериальное давление (АД)

Влияние дулаглутида на АД оценивали в ходе исследования с участием пациентов с СД2 с помощью амбулаторного контроля АД. Терапия дулаглутидом сопровождалась снижением систолического АД (разница -2,8 мм рт.ст. по сравнению с плацебо) через 16 недель. Разницы в диастолическом АД не наблюдалось. Сходные результаты для систолического и диастолического АД были показаны в конечной точке исследования - 26 недель.

Оценка влияния на сердечно-сосудистую систему

Результаты мета-анализа исследований II и III фазы показали, что при применении дулаглутида риск нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы не увеличивался по сравнению с терапией препаратами сравнения.

В долгосрочном исследовании сердечно-сосудистых исходов препарат Трулисити значительно снижал риск развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с плацебо. У пациентов, получавших дулаглутид, как имеющих сердечно-сосудистые заболевания, так и у пациентов с наличием факторов риска, но без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания, частота развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений (смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда без смертельного исхода, инсульт без смертельного исхода) была ниже, чем у пациентов в группе плацебо. Относительный риск развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений был стабильно ниже 1,00 для всех трех серьезных сердечно-сосудистых осложнений.

При применении препарата Трулисити в дополнение к стандартной терапии по сравнению с плацебо наблюдалось значительное и стабильное снижение HbA1c через 60 месяцев по сравнению с исходным показателем. Препарат Трулисити продемонстрировал стабильную эффективность в основных популяционных подгруппах и подгруппах по заболеванию, включая предшествующую стадию сердечно-сосудистого заболевания, исходный показатель HbA1c, половую принадлежность, длительность диабета, возраст и СКФ.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

В 52-недельном исследовании дулаглутид в дозе 1,5 мг и 0,75 мг сравнивали с инсулином гларгин в качестве дополнения к прандиальному инсулину лизпро с целью оценки эффекта

на контроль гликемии и безопасности пациентов с почечной недостаточностью средней тяжести или тяжелой степени ($15 \text{ мл/мин/1,73 м}^2 \leq \text{СКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$).

Через 26 недель терапии дулаглутид в дозе 1,5 мг и 0,75 мг не уступал инсулину гларгин по снижению показателя HbA1c, при этом эффект сохранялся на протяжении 52 недель. Доля пациентов, достигших целевого показателя HbA1c $< 8,0\%$ на 26-й и 52-й неделях терапии, была сходна при применении дулаглутида в обеих дозах и инсулина гларгин.

Профиль безопасности дулаглутида у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени был аналогичен таковому, отмеченному в других исследованиях дулаглутида.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После п/к введения пациентам с СД2 типа максимальная концентрация (C_{max}) дулаглутида в плазме наблюдается через 48 ч. После многократного п/к введения дулаглутида в дозе 1,5 мг пациентам с СД2 средняя C_{max} и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) составляли приблизительно 114 нг/мл и 14000 нгч/мл, соответственно. Равновесная концентрация в плазме наблюдалась после 2-4 недель введения дулаглутида в дозе 1,5 мг 1 раз в неделю. Концентрации после п/к введения однократной дозы дулаглутида (1,5 мг) в область живота, бедра или плеча были сопоставимы. Средняя абсолютная биодоступность дулаглутида после однократного п/к введения в дозе 1,5 мг или 0,75 мг составляла 47% и 65%, соответственно.

Распределение

После п/к введения дулаглутида в дозах 0,75 мг или 1,5 мг пациентам с СД2 в равновесном состоянии средний объем распределения составлял приблизительно 19,2 л и 17,4 л, соответственно.

Биотрансформация

Считается, что дулаглутид расщепляется на составляющие аминокислоты через основные пути катаболизма белков.

Выведение

Средний клиренс дулаглутида у человека в равновесном состоянии после введения в дозах 0,75 мг или 1,5 мг составлял 0,111 л/ч и 0,107 л/ч, соответственно, с периодом полувыведения 4,5 и 4,7 дней, соответственно.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Возраст пациента не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетические и фармакодинамические свойства дулаглутида.

Пол и расовая принадлежность

Пол и расовая принадлежность не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетику дулаглутида.

Масса тела и индекс массы тела

Фармакокинетический анализ показал статистически значимую обратную связь между массой тела или индексом массы тела (ИМТ) и экспозицией дулаглутида, однако, клинически значимого влияния массы тела или ИМТ на контроль гликемии отмечено не было.

Нарушение функции почек

Фармакокинетику дулаглутида оценивали в ходе клинико-фармакологического исследования, в целом она была сходной у здоровых участников и у пациентов с почечной недостаточностью от легкой до тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина < 30 мл/мин), включая терминальную стадию почечной недостаточности (при проведении гемодиализа). Дополнительно, в 52-недельном клиническом исследовании при участии пациентов с СД2 и почечной недостаточностью средней или тяжелой степени тяжести ($15 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2 \leq \text{СКФ} < 60 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$) профиль фармакокинетики дулаглутида в дозе 0,75 мг и 1,5 мг 1 раз в неделю был аналогичен таковому, отмеченному в других исследованиях дулаглутида. Данное исследование не включало пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности.

Нарушение функции печени

Фармакокинетику дулаглутида оценивали в ходе клинико-фармакологического исследования, в котором у пациентов с печеночной недостаточностью наблюдалось статистически значимое снижение средних значений C_{max} и AUC на 30% и 33%, соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. При ухудшении функции печени увеличивалось время достижения C_{max} (t_{max}) дулаглутида. Экспозиция дулаглутида не зависела от степени печеночной недостаточности. Эти изменения не считались клинически значимыми.

Пациенты детского возраста

Исследования фармакокинетики дулаглутида у детей и подростков до 18 лет не проводились.

5.3 Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности и токсичности при многократном введении, особый вред для человека не выявлен.

Канцерогенез

В ходе 6-месячного исследования канцерогенности на трансгенных мышах не наблюдалось онкогенного ответа. В ходе 2-летнего исследования канцерогенности на крысах при экспозиции дулаглутид, которая в ≥ 7 раз превышала клиническую экспозицию дулаглутид у людей после применения препарата в дозе 1,5 мг один раз в неделю, дулаглутид вызывал статистически значимое дозозависимое увеличение частоты С-клеточных опухолей щитовидной железы (аденомы и карциномы). Значимость таких результатов для человека на данный момент неизвестна.

Репродуктивная токсичность

В ходе исследований фертильности при дозах, которые сопровождалось снижением потребления пищи и набором массы тела у беременной самки, наблюдалось снижение числа желтых тел и увеличение продолжительности эстрального цикла. Однако влияния на показатели фертильности и зачатия или на эмбриональное развитие не наблюдалось. В ходе исследований репродуктивной токсичности у крыс и кроликов наблюдалось влияние на формирование скелета и снижение роста плода при экспозиции дулаглутид, которая в 11–44 раза превышала предлагаемую клиническую, но врожденных пороков не наблюдалось. Введение дулаглутид крысам в течение периода беременности и лактации вызывало дефицит памяти у детенышей самок крыс при экспозиции, которая в 16 раз превышала предлагаемую клиническую. Введение дулаглутид самцам и самкам неполовозрелых крыс не приводило к дефициту памяти при концентрации, превышающей концентрацию для человека в 91 раз.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Натрия цитрата дигидрат

Лимонная кислота безводная

Маннитол

Полисорбат 80 (растительный)

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 в холодильнике (2 - 8°C).

Не замораживать.

Хранить в оригинальной пачке картонной для защиты от света.

Находящийся в использовании препарат допускается хранить при температуре не выше 30 °C в течение 14 дней.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 0,5 мл препарата в шприце вместимостью 1 мл из нейтрального стекла типа I с небольшим ободком, укупоренный с одной стороны резиновым плунжером, а с другой стороны снабженный иглой для инъекций 29 G с защитным колпачком для инъекционных игл. Шприц встраивают в шприц-ручку. По 4 шприц-ручки с листком-вкладышем и руководством по использованию шприц-ручки в пачке картонной.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленным национальным законодательством.

Руководство по использованию

Предзаполненная шприц-ручка предназначена для однократного применения.

Необходимо четко следовать Руководству по использованию шприц-ручки, находящемуся с листком-вкладышем.

Не следует применять препарат Трулисити, если Вы заметили, что шприц-ручка повреждена или препарат мутный, изменил цвет или содержит частицы.

Не следует применять препарат Трулисити, если он был заморожен.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Свикс Хэлскеа»

105064, Москва, ул. Земляной вал, дом 9

7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Свикс Хэлскеа»

105064, Москва, ул. Земляной вал, дом 9

тел. +7 (495) 2290 661

адрес электронной почты russia.info@swixxbiopharma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 16 июня 2016 г.

Дата последнего подтверждения регистрации: 17 июня 2021 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Трулисити доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства-члена Евразийского союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» и (или) на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.