

МИНЗДРАВ РОССИИ

091122

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тресиба®

раствор для подкожного введения

100 ЕД/мл, 200 ЕД/мл

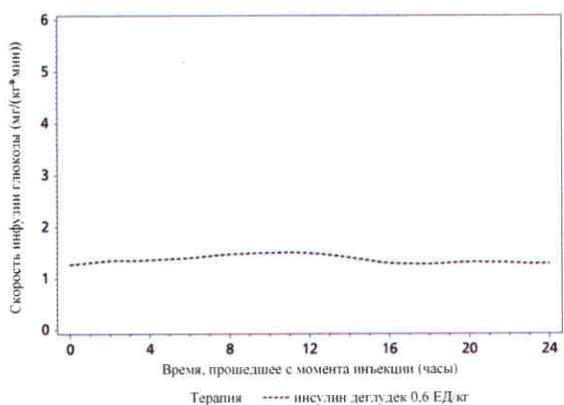
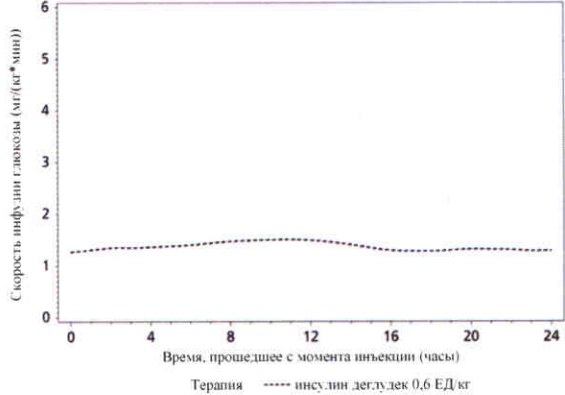
Ново Нордиск А/С, Дания

Регистрационный номер: ЛП-002234 от 18.09.2013

Изменение № 2 091122

Дата внесения Изменения « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

Старая редакция	Новая редакция
<p><b>Фармакологические свойства</b></p> <p>Препарат Тресиба® - аналог человеческого инсулина сверхдлительного действия, производимый методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма <i>Saccharomyces cerevisiae</i>.</p> <p><b>Механизм действия</b></p> <p>Инсулин деглудек специфическим образом связывается с рецептором человеческого эндогенного инсулина и, взаимодействуя с ним, реализует свой фармакологический эффект аналогично эффекту человеческого инсулина.</p> <p>Гипогликемическое действие инсулина деглудек обусловлено повышением утилизации глюкозы тканями после связывания инсулина с рецепторами мышечных и жировых клеток и одновременным снижением скорости продукции глюкозы печенью.</p> <p><b>Фармакодинамика</b></p>	<p><b>Фармакологические свойства</b></p> <p>Препарат Тресиба® - аналог человеческого инсулина сверхдлительного действия, производимый методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма <i>Saccharomyces cerevisiae</i>.</p> <p><b>Механизм действия</b></p> <p>Инсулин деглудек специфическим образом связывается с рецептором человеческого эндогенного инсулина и, взаимодействуя с ним, реализует свой фармакологический эффект аналогично эффекту человеческого инсулина.</p> <p>Гипогликемическое действие инсулина деглудек обусловлено повышением утилизации глюкозы тканями после связывания инсулина с рецепторами мышечных и жировых клеток и одновременным снижением скорости продукции глюкозы печенью.</p> <p><b>Фармакодинамика</b></p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>Препарат Тресибя® является базальным аналогом человеческого инсулина сверхдлительного действия; после подкожной инъекции он формирует растворимые мультигексамеры в подкожном депо, откуда происходит непрерывное и пролонгированное всасывание инсулина деглудек в кровяное русло, обеспечивающее сверхдлительный, плоский профиль действия и стабильный гипогликемический эффект препарата (см. Рисунок 1). В течение 24-часового периода мониторинга гипогликемического действия препарата у пациентов, которым доза инсулина деглудек вводилась один раз в сутки, препарат Тресибя®, в отличие от инсулина гларгин, продемонстрировал равномерный объём распределения между действием в первый и второй 12-часовые периоды (<math>AUC_{GIR,0-12h,SS} / AUC_{GIR,total,SS} = 0,5</math>).</p>	<p>Препарат Тресибя® является базальным аналогом человеческого инсулина сверхдлительного действия; после подкожной инъекции он формирует растворимые мультигексамеры в подкожном депо, откуда происходит непрерывное и пролонгированное всасывание инсулина деглудек в кровяное русло, обеспечивающее сверхдлительный, плоский профиль действия и стабильный гипогликемический эффект препарата (см. Рисунок 1). В течение 24-часового периода мониторинга гипогликемического действия препарата у пациентов, которым доза инсулина деглудек вводилась 1 раз в сутки, препарат Тресибя®, в отличие от инсулина гларгин, продемонстрировал равномерный объём распределения между действием в первый и второй 12-часовые периоды (<math>AUC_{GIR,0-12h,SS} / AUC_{GIR,total,SS} = 0,5</math>).</p>
 <p>Терапия ..... инсулин деглудек 0,6 ЕД/кг</p>	 <p>Терапия ..... инсулин деглудек 0,6 ЕД/кг</p>
<p><b>Рисунок 1. 24-часовой средний профиль скорости инфузии глюкозы –</b></p>	<p><b>Рисунок 1. 24-часовой средний профиль скорости инфузии глюкозы – равновесная концентрация инсулина</b></p>



Старая редакция	Новая редакция
<p><b>равновесная концентрация инсулина деглудек 100 ЕД/мл 0,6 ЕД/кг (исследование 1987).</b></p> <p>Продолжительность действия препарата Тресибя® составляет более 42 часов в пределах терапевтического диапазона доз. Равновесная концентрация препарата в плазме крови достигается через 2-3 дня после введения препарата.</p> <p>Вариабельность ежедневных профилей гипогликемического действия, выраженная как значение коэффициента вариабельности, для исследования гипогликемического действия препарата в течение одного интервала дозирования 0-24 часа в состоянии равновесной концентрации (<math>AUC_{GIR, \tau, SS}</math>) для инсулина деглудек составляет 20%, что значительно ниже, чем для инсулина гларгин (100 ЕД/мл).</p> <p>Доказана линейная взаимосвязь между повышением дозы препарата Тресибя® и его общим гипогликемическим действием. Обе формы выпуска препарата Тресибя® - 100 ЕД/мл и 200 ЕД/мл демонстрируют сопоставимый между собой общий гипогликемический эффект при введении каждой из двух дозировок препарата в одинаковой суммарной дозе.</p> <p>Не выявлено клинически достоверной разницы в фармакодинамике препарата</p>	<p><b>деглудек 100 ЕД/мл 0,6 ЕД/кг (исследование 1987).</b></p> <p>Продолжительность действия препарата Тресибя® составляет более 42 часов в пределах терапевтического диапазона доз. Равновесная концентрация препарата в плазме крови достигается через 2-3 дня после введения препарата.</p> <p>Вариабельность ежедневных профилей гипогликемического действия, выраженная как значение коэффициента вариабельности, для исследования гипогликемического действия препарата в течение одного интервала дозирования 0-24 часа в состоянии равновесной концентрации (<math>AUC_{GIR, \tau, SS}</math>) для инсулина деглудек составляет 20%, что значительно ниже, чем для инсулина гларгин (100 ЕД/мл).</p> <p>Доказана линейная взаимосвязь между повышением дозы препарата Тресибя® и его общим гипогликемическим действием. Обе формы выпуска препарата Тресибя® - 100 ЕД/мл и 200 ЕД/мл демонстрируют сопоставимый между собой общий гипогликемический эффект при введении каждой из двух дозировок препарата в одинаковой суммарной дозе.</p> <p>Не выявлено клинически достоверной разницы в фармакодинамике препарата Тресибя® между пациентами пожилого</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>Тресибя® между пациентами пожилого возраста и взрослыми пациентами молодого возраста.</p> <p><b>Клиническая эффективность и безопасность</b></p> <p>Результаты проведённых клинических исследований продемонстрировали одинаковое снижение показателя HbA<sub>1c</sub> от исходного значения в конце исследования на фоне терапии препаратом Тресибя® и инсулином гларгин 100 ЕД/мл. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) на фоне терапии препаратом Тресибя® отмечалась значительно меньшая частота развития тяжёлых гипогликемий и тяжёлых или подтверждённых симптоматических гипогликемий (гипогликемий в целом и ночных гипогликемий) по сравнению с инсулином гларгин 100 ЕД/мл, как в период поддержания дозы, так и на протяжении всего периода лечения. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) на фоне терапии препаратом Тресибя® отмечалось значительное снижение частоты развития тяжёлых или подтверждённых симптоматических гипогликемий (гипогликемий в целом и ночных гипогликемий) по сравнению с инсулином гларгин (100 ЕД/мл), как в период поддержания дозы, так и на протяжении всего периода лечения, а также снижение</p>	<p>возраста и взрослыми пациентами молодого возраста.</p> <p><b>Клиническая эффективность и безопасность</b></p> <p>Результаты проведённых клинических исследований продемонстрировали одинаковое снижение показателя HbA<sub>1c</sub> от исходного значения в конце исследования на фоне терапии препаратом Тресибя® и инсулином гларгин 100 ЕД/мл. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) на фоне терапии препаратом Тресибя® отмечалась значительно меньшая частота развития тяжёлых гипогликемий и тяжёлых или подтверждённых симптоматических гипогликемий (гипогликемий в целом и ночных гипогликемий) по сравнению с инсулином гларгин 100 ЕД/мл, как в период поддержания дозы, так и на протяжении всего периода лечения. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) на фоне терапии препаратом Тресибя® отмечалось значительное снижение частоты развития тяжёлых или подтверждённых симптоматических гипогликемий (гипогликемий в целом и ночных гипогликемий) по сравнению с инсулином гларгин (100 ЕД/мл), как в период поддержания дозы, так и на протяжении всего периода лечения, а также снижение частоты возникновения эпизодов тяжёлой</p>



Старая редакция	Новая редакция
<p>частоты возникновения эпизодов тяжёлой гипогликемии на протяжении всего периода лечения.</p> <p>В клинических исследованиях доказано отсутствие превосходства препаратов сравнения (инсулин детемир и инсулин гларгин) над препаратом Тресиба® в отношении снижения показателя HbA<sub>1c</sub> от исходного значения в конце исследования. Исключением явился препарат ситаглиптин, в ходе сопоставления с которым препарат Тресиба® продемонстрировал своё статистически значимое превосходство в отношении снижения показателя HbA<sub>1c</sub>.</p> <p>Результаты мета-анализа результатов семи исследований продемонстрировали преимущества терапии препаратом Тресиба® в отношении более низкой частоты развития у пациентов эпизодов подтверждённой гипогликемии по сравнению с терапией инсулином гларгин (100 ЕД/мл) (Таблица 1) и эпизодов подтверждённой ночной гипогликемии. Снижение частоты эпизодов гипогликемии на фоне терапии препаратом Тресиба® было достигнуто при более низком среднем показателе глюкозы плазмы крови натощак по сравнению с инсулином гларгин (100 ЕД/мл).</p> <p><b>Таблица 1. Результаты мета-анализа</b></p>	<p>гипогликемии на протяжении всего периода лечения.</p> <p>В клинических исследованиях доказано отсутствие превосходства препаратов сравнения (инсулин детемир и инсулин гларгин) над препаратом Тресиба® в отношении снижения показателя HbA<sub>1c</sub> от исходного значения в конце исследования. Исключением явился препарат ситаглиптин, в ходе сопоставления с которым препарат Тресиба® продемонстрировал своё статистически значимое превосходство в отношении снижения показателя HbA<sub>1c</sub>.</p> <p>Результаты мета-анализа результатов семи исследований продемонстрировали преимущества терапии препаратом Тресиба® в отношении более низкой частоты развития у пациентов эпизодов подтверждённой гипогликемии по сравнению с терапией инсулином гларгин (100 ЕД/мл) (Таблица 1) и эпизодов подтверждённой ночной гипогликемии. Снижение частоты эпизодов гипогликемии на фоне терапии препаратом Тресиба® было достигнуто при более низком среднем показателе глюкозы плазмы крови натощак по сравнению с инсулином гларгин (100 ЕД/мл).</p> <p><b>Таблица 1. Результаты мета-анализа данных по эпизодам гипогликемии.</b></p>

Старая редакция			Новая редакция		
<b>данных по эпизодам гипогликемии.</b>			Эпизоды подтверждённой гипогликемии <sup>а</sup>		
	Эпизоды подтверждённой гипогликемии <sup>а</sup>			Всего	Ночные
Расчётное соотношение риска (инсулин деглудек/инсулин гларгин (100 ЕД/мл))	Всего	Ночные	Расчётное соотношение риска (инсулин деглудек/инсулин гларгин (100 ЕД/мл))		
СД1 + СД2 (общие данные)	0,91*	0,74*	СД1 + СД2 (общие данные)	0,91*	0,74*
Период поддержания дозы <sup>б</sup>	0,82	0,65*	Период поддержания дозы <sup>б</sup>	0,84*	0,68*
Пациенты пожилого возраста ≥ 65 лет			Пациенты пожилого возраста ≥ 65 лет	0,82	0,65*
СД1	1,10		СД1	1,10	0,83
Период поддержания дозы <sup>б</sup>	1,02	0,75*	Период поддержания дозы <sup>б</sup>	1,02	0,75*
СД2	0,83*	0,68*	СД2	0,83*	0,68*
Период поддержания дозы <sup>б</sup>	0,75*	0,62*	Период поддержания дозы <sup>б</sup>	0,75*	0,62*
Только базальная терапия у пациентов, ранее не получавших инсулин	0,83*	0,64*	Только базальная терапия у пациентов, ранее не получавших инсулин	0,83*	0,64*

\*Статистически достоверно

<sup>а</sup> Подтверждённая симптоматическая гипогликемия определена как эпизод, подтверждённый результатом измерения глюкозы в плазме менее 3,1 ммоль/л и сопровождающийся характерными симптомами. Ночная подтверждённая гипогликемия – это гипогликемия, возникшая в период времени

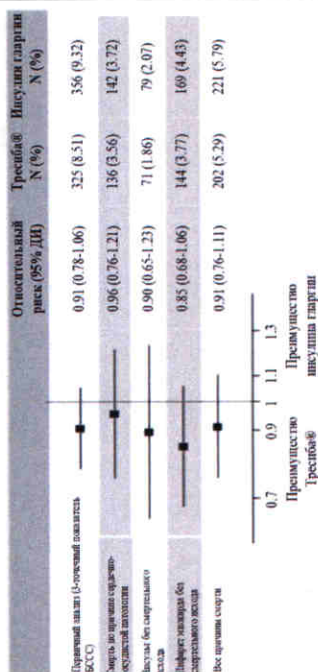
\*Статистически достоверно

<sup>а</sup> Подтверждённая симптоматическая гипогликемия определена как эпизод, подтверждённый результатом измерения глюкозы в плазме менее 3,1 ммоль/л и сопровождающийся характерными



Старая редакция	Новая редакция
<p>суток между нулём часов и шестью часами утра.</p> <p><sup>b</sup> Эпизоды гипогликемии после 16-ой недели терапии.</p> <p>Не выявлено клинически значимого образования антител к инсулину после лечения препаратом Тресибя® в течение продолжительного периода времени.</p> <p>В клиническом исследовании у пациентов с СД2, получавших лечение препаратом Тресибя® в комбинации с метформином, добавление лираглутида привело к статистически значимо большему снижению показателя HbA<sub>1c</sub> и массы тела. Частота эпизодов гипогликемии была статистически значимо ниже при добавлении лираглутида в сравнении с добавлением однократной дозы инсулина аспарт.</p> <p><u>Оценка влияния на сердечно-сосудистую систему</u></p> <p>Для сравнения сердечно-сосудистой безопасности при применении препарата Тресибя® и инсулина гларгин (100 ЕД/мл) было проведено исследование DEVOTE с участием 7 637 пациентов с СД2 и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий.</p> <p>Была подтверждена сердечно-сосудистая безопасность применения препарата Тресибя® в сравнении с инсулином гларгин (Рисунок 2).</p>	<p>симптомами. Ночная подтверждённая гипогликемия – это гипогликемия, возникающая в период времени суток между нулём часов и шестью часами утра.</p> <p><sup>b</sup> Эпизоды гипогликемии после 16-ой недели терапии.</p> <p>Не выявлено клинически значимого образования антител к инсулину после лечения препаратом Тресибя® в течение продолжительного периода времени.</p> <p>В клиническом исследовании у пациентов с СД2, получавших лечение препаратом Тресибя® в комбинации с метформином, добавление лираглутида привело к статистически значимо большему снижению показателя HbA<sub>1c</sub> и массы тела. Частота эпизодов гипогликемии была статистически значимо ниже при добавлении лираглутида в сравнении с добавлением однократной дозы инсулина аспарт.</p> <p><u>Оценка влияния на сердечно-сосудистую систему</u></p> <p>Для сравнения сердечно-сосудистой безопасности при применении препарата Тресибя® и инсулина гларгин (100 ЕД/мл) было проведено исследование DEVOTE с участием 7637 пациентов с СД2 и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий.</p> <p>Была подтверждена сердечно-сосудистая безопасность применения препарата Тресибя® в сравнении с инсулином гларгин</p>

Старая редакция



N: Количество пациентов с первым явлением, подтвержденным ЕАС в ходе исследования.

%: Доля пациентов с первым явлением, подтвержденным ЕАС, по отношению к количеству рандомизированных пациентов.

ЕАС: Экспертная комиссия по оценке нежелательных явлений.

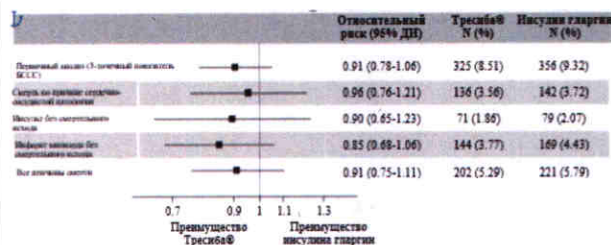
ДИ: 95% доверительный интервал.

**Рисунок 2. Форест-диаграмма, отражающая анализ составного 3-точечного показателя БССС и отдельных сердечно-сосудистых конечных точек в исследовании DEVOTE.**

При применении инсулина гларгин и препарата Тресиба® было достигнуто схожее улучшение показателей HbA<sub>1c</sub> и большее снижение показателя глюкозы плазмы натощак при применении препарата Тресиба® (Таблица 2).

Новая редакция

(Рисунок 2).



N: Количество пациентов с первым явлением, подтвержденным ЕАС в ходе исследования.

%: Доля пациентов с первым явлением, подтвержденным ЕАС, по отношению к количеству рандомизированных пациентов.

ЕАС: Экспертная комиссия по оценке нежелательных явлений.

ДИ: 95% доверительный интервал.

**Рисунок 2. Форест-диаграмма, отражающая анализ составного 3-точечного показателя БССС и отдельных сердечно-сосудистых конечных точек в исследовании DEVOTE.**

При применении инсулина гларгин и препарата Тресиба® было достигнуто схожее улучшение показателей HbA<sub>1c</sub> и большее снижение показателя глюкозы плазмы натощак при применении препарата Тресиба® (Таблица 2).

Препарат Тресиба® продемонстрировал преимущество по сравнению с инсулином гларгин по показателю более низкой частоты развития эпизодов тяжелой гипогликемии и более низкой доли пациентов, у которых развивалась тяжелая гипогликемия. Частота эпизодов тяжелой гипогликемии.



Старая редакция	Новая редакция																																																																			
<p>Препарат Тресибя® продемонстрировал преимущество по сравнению с инсулином гларгин по показателю более низкой частоты развития эпизодов тяжёлой гипогликемии и более низкой доли пациентов, у которых развивалась тяжёлая гипогликемия. Частота эпизодов тяжёлой ночной гипогликемии была существенно ниже при применении препарата Тресибя® по сравнению с инсулином гларгин (Таблица 2).</p>	<p>ночной гипогликемии была существенно ниже при применении препарата Тресибя® по сравнению с инсулином гларгин (Таблица 2).</p>																																																																			
<p><b>Таблица 2. Результаты исследования DEVOTE.</b></p>	<p><b>Таблица 2. Результаты исследования DEVOTE.</b></p>																																																																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Тресибя®<sup>1</sup></th> <th>Инсулин гларгин (100 ЕД/мл)<sup>1</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>3 818</td> <td>3 819</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Среднее значение HbA<sub>1c</sub> (%)</b></td> </tr> <tr> <td>Исходное значение HbA<sub>1c</sub></td> <td>8,44</td> <td>8,41</td> </tr> <tr> <td>2 года терапии</td> <td>7,50</td> <td>7,47</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><i>Разница: 0,008 [-0,05; 0,07]</i></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Глюкоза плазмы крови натощак (ммоль/л)</b></td> </tr> <tr> <td>Исходное значение</td> <td>9,33</td> <td>9,47</td> </tr> <tr> <td>2 года терапии</td> <td>7,12</td> <td>7,54</td> </tr> </tbody> </table>		Тресибя® <sup>1</sup>	Инсулин гларгин (100 ЕД/мл) <sup>1</sup>	N	3 818	3 819	<b>Среднее значение HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			Исходное значение HbA <sub>1c</sub>	8,44	8,41	2 года терапии	7,50	7,47	<i>Разница: 0,008 [-0,05; 0,07]</i>			<b>Глюкоза плазмы крови натощак (ммоль/л)</b>			Исходное значение	9,33	9,47	2 года терапии	7,12	7,54	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Тресибя®<sup>1</sup></th> <th>Инсулин гларгин (100 ЕД/мл)<sup>1</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>3 818</td> <td>3 819</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Среднее значение HbA<sub>1c</sub> (%)</b></td> </tr> <tr> <td>Исходное значение HbA<sub>1c</sub></td> <td>8,44</td> <td>8,41</td> </tr> <tr> <td>2 года терапии</td> <td>7,50</td> <td>7,47</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><i>Разница: 0,008 [-0,05; 0,07]</i></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Глюкоза плазмы крови натощак (ммоль/л)</b></td> </tr> <tr> <td>Исходное значение</td> <td>9,43</td> <td>9,63</td> </tr> <tr> <td>2 года терапии</td> <td>7,12</td> <td>7,54</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><i>Разница: -0,40 [-0,57; -0,23]</i></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Частота гипогликемии (на 100 пациенто-лет наблюдения)</b></td> </tr> <tr> <td>Тяжёлая гипогликемия</td> <td>3,70</td> <td>6,25</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><i>Относительный риск: 0,60 [0,48; 0,76]</i></td> </tr> </tbody> </table>			Тресибя® <sup>1</sup>	Инсулин гларгин (100 ЕД/мл) <sup>1</sup>	N	3 818	3 819	<b>Среднее значение HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			Исходное значение HbA <sub>1c</sub>	8,44	8,41	2 года терапии	7,50	7,47	<i>Разница: 0,008 [-0,05; 0,07]</i>			<b>Глюкоза плазмы крови натощак (ммоль/л)</b>			Исходное значение	9,43	9,63	2 года терапии	7,12	7,54	<i>Разница: -0,40 [-0,57; -0,23]</i>			<b>Частота гипогликемии (на 100 пациенто-лет наблюдения)</b>			Тяжёлая гипогликемия	3,70	6,25	<i>Относительный риск: 0,60 [0,48; 0,76]</i>		
	Тресибя® <sup>1</sup>	Инсулин гларгин (100 ЕД/мл) <sup>1</sup>																																																																		
N	3 818	3 819																																																																		
<b>Среднее значение HbA<sub>1c</sub> (%)</b>																																																																				
Исходное значение HbA <sub>1c</sub>	8,44	8,41																																																																		
2 года терапии	7,50	7,47																																																																		
<i>Разница: 0,008 [-0,05; 0,07]</i>																																																																				
<b>Глюкоза плазмы крови натощак (ммоль/л)</b>																																																																				
Исходное значение	9,33	9,47																																																																		
2 года терапии	7,12	7,54																																																																		
	Тресибя® <sup>1</sup>	Инсулин гларгин (100 ЕД/мл) <sup>1</sup>																																																																		
N	3 818	3 819																																																																		
<b>Среднее значение HbA<sub>1c</sub> (%)</b>																																																																				
Исходное значение HbA <sub>1c</sub>	8,44	8,41																																																																		
2 года терапии	7,50	7,47																																																																		
<i>Разница: 0,008 [-0,05; 0,07]</i>																																																																				
<b>Глюкоза плазмы крови натощак (ммоль/л)</b>																																																																				
Исходное значение	9,43	9,63																																																																		
2 года терапии	7,12	7,54																																																																		
<i>Разница: -0,40 [-0,57; -0,23]</i>																																																																				
<b>Частота гипогликемии (на 100 пациенто-лет наблюдения)</b>																																																																				
Тяжёлая гипогликемия	3,70	6,25																																																																		
<i>Относительный риск: 0,60 [0,48; 0,76]</i>																																																																				

Старая редакция			Новая редакция		
	Разница: -0,40 [-0,57;- 0,23]		Тяжёлая	0,65	1,40
Частота гипогликемии (на 100 пациенто-лет наблюдения)			ночная		
Тяжёлая	3,70	6,25	гипогликемия <sup>2</sup>		
Относительный риск: 0,60 [0,48; 0,76]			Относительный риск: 0,47 [0,31; 0,73]		
Тяжёлая	0,65	1,40	Соотношение пациентов с развитием эпизодов гипогликемии (% пациентов)		
ночная			Тяжёлая	4,9	6,6
гипогликемия <sup>2</sup>			гипогликемия		
Относительный риск: 0,47 [0,31; 0,73]			Отношение шансов: 0,73 [0,60; 0,89]		
Соотношение пациентов с развитием эпизодов гипогликемии (% пациентов)			Соотношение пациентов с развитием эпизодов гипогликемии (% пациентов)		
Тяжёлая	4,9	6,6	Тяжёлая		
гипогликемия			гипогликемия		
Отношение шансов: 0,73 [0,60; 0,89]			Отношение шансов: 0,73 [0,60; 0,89]		

<sup>1</sup> В дополнение к стандарту лечения диабета и сердечно-сосудистого заболевания.

<sup>2</sup> Ночная тяжёлая гипогликемия – это гипогликемия, возникшая в период времени суток между нулём часов и шестью часами утра.

Беременность

Препарат Тресибя® изучали в открытом рандомизированном клиническом исследовании с контролируемым активным препаратом сравнения, в котором беременные женщины с СД1 получали лечение в рамках базально-болюсной схемы лечения препаратом Тресибя® (92 женщины) или инсулином детемир (96 женщин) в качестве базального инсулина, оба в комбинации с инсулином аспарт в качестве прандиального инсулина (исследование ЕХРЕСТ).

Препарат Тресибя® был сопоставим с

Дети и подростки

В клиническом исследовании у детей и подростков с СД1 при применении препарата Тресибя® один раз в сутки было показано сходное снижение показателя HbA<sub>1c</sub> на 52-й неделе и более выраженное снижение показателя глюкозы плазмы



Старая редакция	Новая редакция
<p>крови натощак относительно исходных значений в сравнении с применением препарата сравнения (инсулин детемир один или два раза в сутки). Этот результат был достигнут при применении препарата Тресиба® в суточной дозе на 30% меньше таковой инсулина детемир. Частота (явления на один пациенто-год экспозиции) эпизодов тяжёлой гипогликемии (определение Международного общества по изучению сахарного диабета (СД) у детей и подростков (ISPAD)) (0,51 в сравнении с 0,33), подтверждённой гипогликемии (57,71 в сравнении с 54,05) и ночной подтверждённой гипогликемии (6,03 в сравнении с 7,60) была сопоставимой при применении препарата Тресиба® и инсулина детемир. В обеих группах лечения у детей в возрасте от 6 до 11 лет частота эпизодов подтверждённой гипогликемии была выше, чем в других возрастных группах. Наблюдалась более высокая частота эпизодов тяжёлой гипогликемии у детей в возрасте от 6 до 11 лет в группе препарата Тресиба®. Частота эпизодов гипергликемии с кетозом была существенно ниже при применении препарата Тресиба® в сравнении с лечением инсулином детемир, 0,68 и 1,09, соответственно. Частота возникновения, тип и степень тяжести нежелательных реакций в</p>	<p>инсулином детемир по показателю HbA<sub>1c</sub> во время последнего запланированного визита перед родами после 16-й недели гестации. Кроме того, не наблюдалось различий между группами лечения в гликемическом контроле (изменение показателей HbA<sub>1c</sub>, глюкозы плазмы крови натощак и постпрандиального уровня глюкозы) во время беременности.</p> <p>Не наблюдалось клинически значимых различий между препаратом Тресиба® и инсулином детемир в отношении конечных точек безопасности для матери: гипогликемии, преждевременных родов и нежелательных реакций во время беременности. О преэклампсии сообщалось у 12 пациенток (13,2%), получавших препарат Тресиба®, и у 7 пациенток (7,4%), получавших инсулин детемир. О незапланированном кесаревом сечении сообщалось у 23 пациенток (25,3%), получавших терапию препаратом Тресиба®, и у 15 пациенток (16,0%), получавших терапию инсулином детемир. Большинство нежелательных реакций, о которых сообщалось в обеих группах, имели несерьёзный характер и были лёгкой степени тяжести, маловероятно связанными с применением препарата Тресиба® и имели исход «излечение/разрешение». Не было зарегистрировано случаев смерти у</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>популяции пациентов детского возраста не отличаются от таковых в общей популяции пациентов с СД. Выработка антител встречалась редко и не имела клинического значения. Данные по эффективности и безопасности у подростков с СД2 были экстраполированы на основании данных, полученных у подростков и взрослых пациентов с СД1 и взрослых пациентов с СД2. Полученные результаты позволяют рекомендовать препарат Тресиба® для лечения подростков с СД2.</p>	<p>пациенток, рандомизированных в исследование.</p>
<p><b>Фармакокинетика</b></p>	<p>Не сообщалось о перинатальной и неонатальной смерти. Не наблюдалось клинически значимых различий между препаратом Тресиба® и инсулином детемир в отношении конечных точек беременности (ранняя гибель плода, наличие серьёзных аномалий, неонатальная гипогликемия, перинатальная смертность, неонатальная смертность, макросомия плода, большие размеры для гестационного возраста и нежелательные реакции у новорождённого ребёнка в течении 30 дней после рождения).</p>
<p><u>Абсорбция</u></p>	<p><u>Дети и подростки</u></p>
<p>Сверхдлительное действие инсулина деглудек обусловлено специально созданной структурой его молекулы. После подкожной инъекции происходит образование растворимых стабильных мультигексамеров, которые создают депо инсулина в подкожно-жировой ткани. Мультигексамеры постепенно диссоциируют, высвобождая мономеры инсулина деглудек, в результате чего происходит медленное и пролонгированное поступление препарата в кровь.</p>	<p>В клиническом исследовании у детей и подростков с СД1 при применении препарата Тресиба® 1 раз в сутки было показано сходное снижение показателя HbA<sub>1c</sub> на 52-й неделе и более выраженное снижение показателя глюкозы плазмы крови натощак относительно исходных значений в сравнении с применением препарата сравнения (инсулин детемир 1 или 2 раза в сутки). Этот результат был достигнут при применении препарата Тресиба® в суточной дозе на 30% меньше таковой инсулина детемир. Частота (явления на один пациенто-год экспозиции) эпизодов тяжёлой гипогликемии (определение Международного общества по</p>
<p>Равновесная концентрация инсулина деглудек в плазме крови достигается через 2-3 дня после ежедневного введения препарата.</p>	
<p>Действие инсулина деглудек в течение 24-</p>	



Старая редакция	Новая редакция
<p>часов при его ежедневном введении один раз в сутки равномерно распределяется между первым и вторым 12-часовыми интервалами (<math>AUC_{GIR,0-12h,SS} / AUC_{GIR,t,SS} = 0,5</math>).</p>	<p>изучению сахарного диабета (СД) у детей и подростков (ISPAD)) (0,51 в сравнении с 0,33), подтверждённой гипогликемии (57,71 в сравнении с 54,05) и ночной подтверждённой гипогликемии (6,03 в сравнении с 7,60) была сопоставимой при</p>
<p><u>Распределение</u></p>	<p>применении препарата Тресиба® и</p>
<p>Связывание инсулина деглудек с белками плазмы крови (альбумином) составляет &gt; 99%.</p>	<p>инсулина детемир. В обеих группах лечения у детей в возрасте от 6 до 11 лет частота эпизодов подтверждённой гипогликемии была выше, чем в других возрастных группах. Наблюдалась более высокая частота эпизодов тяжёлой гипогликемии у</p>
<p><u>Метаболизм</u></p>	<p>детей в возрасте от 6 до 11 лет в группе</p>
<p>Распад инсулина деглудек сходен с таковым человеческого инсулина; все образующиеся метаболиты являются неактивными.</p>	<p>препарата Тресиба®. Частота эпизодов гипергликемии с кетозом была существенно ниже при применении препарата Тресиба® в сравнении с лечением инсулином</p>
<p><u>Выведение</u></p>	<p>детемир, 0,68 и 1,09, соответственно. Частота возникновения, тип и степень тяжести нежелательных реакций в</p>
<p>Период полувыведения после подкожной инъекции инсулина деглудек определяется скоростью его всасывания из подкожной ткани. Период полувыведения инсулина деглудек составляет приблизительно 25 часов и не зависит от дозы.</p>	<p>популяции пациентов детского возраста не отличаются от таковых в общей популяции пациентов с СД. Выработка антител встречалась редко и не имела клинического значения. Данные по эффективности и безопасности у подростков с СД2 были экстраполированы на основании данных, полученных у подростков и взрослых</p>
<p><u>Линейность</u></p>	<p>пациентов с СД1 и взрослых пациентов с СД2. Полученные результаты позволяют</p>
<p>При подкожном введении суммарные концентрации в плазме крови были пропорциональны введённой дозе в диапазоне терапевтических доз. При непосредственном сопоставлении обеих форм выпуска препарата Тресиба® - 100 ЕД/мл и 200 ЕД/мл получены данные о соответствии их биоэквивалентности установленным требованиям (на основе полученных данных по <math>AUC_{IDeg,t,SS}</math> и <math>C_{max}</math>,</p>	



Старая редакция	Новая редакция
<p>IDeg,SS).</p> <p><b>Особые группы пациентов</b></p> <p><u>Пол</u></p> <p>Не обнаружено различий в фармакокинетических свойствах препарата Тресиба® в зависимости от пола пациентов.</p> <p><u>Пациенты пожилого возраста, пациенты разных этнических групп, пациенты с нарушением функции почек и печени</u></p> <p>Не обнаружено различий в фармакокинетике инсулина деглудек между пациентами пожилого возраста и взрослыми пациентами молодого возраста, между пациентами разных этнических групп, между пациентами с нарушениями функции почек, печени и здоровыми добровольцами.</p> <p><u>Дети и подростки</u></p> <p>Фармакокинетические свойства инсулина деглудек у детей (от 1 до 11 лет) и подростков (от 12 до 18 лет) в равновесном состоянии были сопоставимы с таковыми, наблюдаемыми у взрослых пациентов с СД1. Однако после однократного применения общая экспозиция у детей и подростков была выше, чем у взрослых пациентов с СД1.</p>	<p>рекомендовать препарат Тресиба® для лечения подростков с СД2.</p> <p><b>Фармакокинетика</b></p> <p><u>Абсорбция</u></p> <p>Сверхдлительное действие инсулина деглудек обусловлено специально созданной структурой его молекулы. После подкожной инъекции происходит образование растворимых стабильных мультитексамеров, которые создают депо инсулина в подкожно-жировой ткани. Мультитексамеры постепенно диссоциируют, высвобождая мономеры инсулина деглудек, в результате чего происходит медленное и пролонгированное поступление препарата в кровь.</p> <p>Равновесная концентрация инсулина деглудек в плазме крови достигается через 2-3 дня после ежедневного введения препарата.</p> <p>Действие инсулина деглудек в течение 24-х часов при его ежедневном введении 1 раз в сутки равномерно распределяется между первым и вторым 12-часовыми интервалами (<math>AUC_{GIR,0-12h,SS} / AUC_{GIR,\tau,SS} = 0,5</math>).</p> <p><u>Распределение</u></p> <p>Связывание инсулина деглудек с белками плазмы крови (альбумином) составляет &gt;99%.</p> <p><u>Метаболизм</u></p> <p>Распад инсулина деглудек сходен с таковым</p>

Старая редакция	Новая редакция
	<p>человеческого инсулина; все образующиеся метаболиты являются неактивными.</p> <p><u>Выведение</u></p> <p>Период полувыведения после подкожной инъекции инсулина деглудек определяется скоростью его всасывания из подкожной ткани. Период полувыведения инсулина деглудек составляет приблизительно 25 часов и не зависит от дозы.</p> <p><u>Линейность</u></p> <p>При подкожном введении суммарные концентрации в плазме крови были пропорциональны введённой дозе в диапазоне терапевтических доз. При непосредственном сопоставлении обеих форм выпуска препарата Тресиба® - 100 ЕД/мл и 200 ЕД/мл получены данные о соответствии их биоэквивалентности установленным требованиям (на основе полученных данных по <math>AUC_{IDeg,t,SS}</math> и <math>C_{max,IDeg,SS}</math>).</p> <p><b><i>Особые группы пациентов</i></b></p> <p><u>Пол</u></p> <p>Не обнаружено различий в фармакокинетических свойствах препарата Тресиба® в зависимости от пола пациентов.</p> <p><u>Пациенты пожилого возраста, пациенты разных этнических групп, пациенты с нарушением функции почек и печени</u></p> <p>Не обнаружено различий в фармакокинетике инсулина деглудек между</p>

Старая редакция	Новая редакция
	<p>пациентами пожилого возраста и взрослыми пациентами молодого возраста, между пациентами разных этнических групп, между пациентами с нарушениями функции почек, печени и здоровыми добровольцами.</p> <p><u>Дети и подростки</u></p> <p>Фармакокинетические свойства инсулина деглудек у детей (от 1 до 11 лет) и подростков (от 12 до 18 лет) в равновесном состоянии были сопоставимы с таковыми, наблюдаемыми у взрослых пациентов с СД1. Однако после однократного применения общая экспозиция у детей и подростков была выше, чем у взрослых пациентов с СД1.</p>
<p><b>Противопоказания</b></p> <p>Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ препарата.</p> <p>Период беременности и грудного вскармливания (клинический опыт применения препарата у женщин во время беременности и грудного вскармливания отсутствует).</p> <p>Детский возраст до 1 года (ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности инсулина деглудек в данной возрастной группе).</p>	<p><b>Противопоказания</b></p> <p>Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ препарата.</p> <p>Период грудного вскармливания (клинический опыт применения препарата у женщин во время грудного вскармливания отсутствует).</p> <p>Детский возраст до 1 года (ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности инсулина деглудек в данной возрастной группе).</p>
	<p><b>С осторожностью</b></p> <p>Препарат Тресиба® следует применять с</p>



Старая редакция	Новая редакция
	осторожностью во время беременности.
<p><b>Применение в период беременности и грудного вскармливания</b></p> <p><b><i>Беременность</i></b></p> <p>Применение препарата Тресиба® в период беременности противопоказано, так как клинический опыт его применения во время беременности отсутствует.</p> <p>Исследования репродуктивной функции у животных не выявили различий между инсулином деглудек и человеческим инсулином по показателям эмбриотоксичности и тератогенности.</p> <p><b><i>Период грудного вскармливания</i></b></p> <p>Применение препарата Тресиба® в период грудного вскармливания противопоказано, так как клинический опыт его применения у кормящих женщин отсутствует.</p> <p>Исследования на животных показали, что у крыс инсулин деглудек проникает в грудное молоко, концентрация препарата в грудном молоке ниже, чем в плазме крови.</p> <p>Неизвестно, проникает ли инсулин деглудек в грудное молоко женщин. Не ожидается появление метаболических эффектов у новорождённых детей и детей, находящихся на грудном вскармливании.</p>	<p><b>Применение во время беременности и грудного вскармливания</b></p> <p><b><i>Беременность</i></b></p> <p>Применение препарата Тресиба® беременными женщинами с СД изучалось в интервенционном исследовании (см. <i>Фармакодинамика</i>). Доступные данные клинических исследований и постмаркетингового применения у беременных женщин (более 400 исходов беременности) свидетельствуют об отсутствии мальформативной или фето/неонатальной токсичности.</p> <p>Исследования репродуктивной функции у животных не выявили различий между инсулином деглудек и человеческим инсулином по показателям эмбриотоксичности и тератогенности.</p> <p>Применение препарата Тресиба® во время беременности возможно, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.</p> <p>В целом, рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы в крови и мониторинг беременных женщин с СД в течение всей беременности и в период возможного наступления беременности.</p> <p>Потребность в инсулине обычно снижается в I триместре и постепенно повышается во II и III триместрах беременности. Вскоре</p>

Старая редакция	Новая редакция
	<p>после родов потребность в инсулине быстро возвращается к уровню, который был до беременности. Рекомендуется тщательный мониторинг контроля концентрации глюкозы крови и индивидуальная коррекция дозы инсулина.</p> <p><b>Период грудного вскармливания</b></p> <p>Применение препарата Тресибя® в период грудного вскармливания противопоказано, так как клинический опыт его применения у кормящих женщин отсутствует. Исследования на животных показали, что у крыс инсулин деглудек проникает в грудное молоко, концентрация препарата в грудном молоке ниже, чем в плазме крови.</p> <p>Неизвестно, проникает ли инсулин деглудек в грудное молоко женщин. Не ожидается появление метаболических эффектов у новорождённых детей и детей, находящихся на грудном вскармливании.</p>

Старший специалист по регистрации  
медицинской продукции  
ООО «Ново Нордиск»



А.Г. Гуржиева