

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тресибя®

раствор для подкожного введения

100 ЕД/мл, 200 ЕД/мл

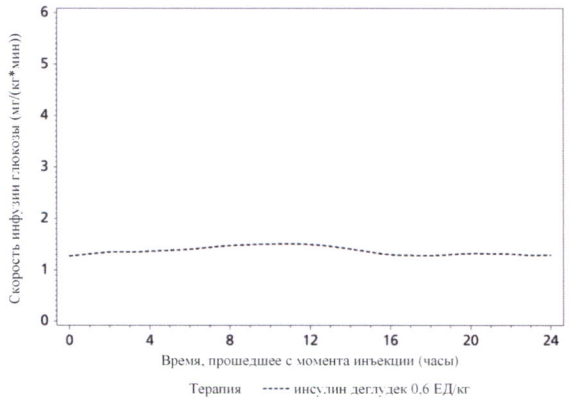
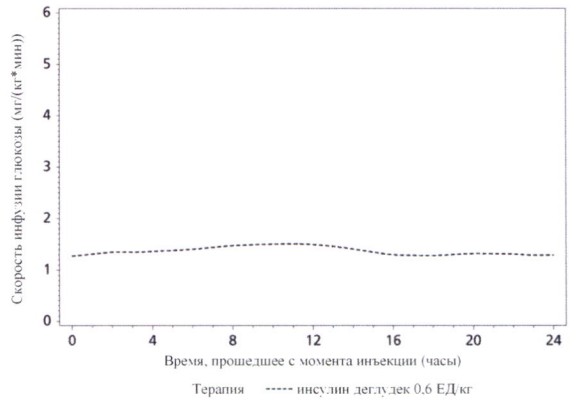
Ново Нордиск А/С, Дания

Регистрационный номер: ЛП-002234 от 18.09.2013

Изменение № 1

Дата внесения Изменения « 14 » 10 2021 г.

Старая редакция	Новая редакция
<p>Фармакологические свойства</p> <p>Препарат Тресибя® - аналог человеческого инсулина сверхдлительного действия, производимый методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма <i>Saccharomyces cerevisiae</i>.</p> <p>Механизм действия</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>Фармакодинамика</p>	<p>Фармакологические свойства</p> <p>Препарат Тресибя® - аналог человеческого инсулина сверхдлительного действия, производимый методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма <i>Saccharomyces cerevisiae</i>.</p> <p>Механизм действия</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>Фармакодинамика</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>Препарат Тресиба® 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 Тресиба®, в отличие от инсулина гларгин, продемонстрировал равномерный объём распределения между действием в первый и второй 12-часовые периоды ($AUC_{GIR,0-12h,SS} / AUC_{GIR,total,SS} = 0,5$).</p>	<p>Препарат Тресиба® 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 Тресиба®, в отличие от инсулина гларгин, продемонстрировал равномерный объём распределения между действием в первый и второй 12-часовые периоды ($AUC_{GIR,0-12h,SS} / AUC_{GIR,total,SS} = 0,5$).</p>
 <p>Скорость инфузии глюкозы (mg/(кг*мин))</p> <p>Время, прошедшее с момента инъекции (часы)</p> <p>Терапия ----- инсулин деглудек 0,6 ЕД/кг</p>	 <p>Скорость инфузии глюкозы (mg/(кг*мин))</p> <p>Время, прошедшее с момента инъекции (часы)</p> <p>Терапия ----- инсулин деглудек 0,6 ЕД/кг</p>
<p>Рисунок 1. 24-часовой средний профиль скорости инфузии глюкозы —</p>	<p>Рисунок 1. 24-часовой средний профиль скорости инфузии глюкозы —</p>

Старая редакция	Новая редакция						
<p>равновесная концентрация инсулина деглудек 100 ЕД/мл 0,6 ЕД/кг (исследование 1987).</p>	<p>равновесная концентрация инсулина деглудек 100 ЕД/мл 0,6 ЕД/кг (исследование 1987).</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>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>Инсулин деглудек в состоянии равновесной концентрации демонстрирует достоверно меньшую (в 4 раза) в сравнении с инсулином гларгин вариабельность ежедневных профилей гипогликемического действия, которая оценивается по значению коэффициента вариабельности (CV) для исследования гипогликемического действия препарата в течение одного интервала дозирования ($AUC_{GIR,t,ss}$) и в рамках временного периода от 2 до 24 часов ($AUC_{GIR2-24h,ss}$), см. Таблицу 1.</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 ($AUC_{GIR,t,ss}$) для инсулина деглудек составляет 20%, что значительно ниже, чем для инсулина гларгин (100 ЕД/мл).</p>						
<p>Таблица 1. Вариабельность ежедневных профилей гипогликемического действия препарата Тресибя® и инсулина гларгин (100 ЕД/мл) в состоянии равновесной концентрации у пациентов с СД1.</p>	<p>Доказана линейная взаимосвязь между повышением дозы препарата Тресибя® и его общим гипогликемическим действием.</p>						
<table border="1" data-bbox="159 1724 718 1993"> <thead> <tr> <th data-bbox="159 1724 351 1960"></th> <th data-bbox="351 1724 502 1960">Инсулин деглудек (N26) (CV%)</th> <th data-bbox="502 1724 718 1960">Инсулин гларгин (100 ЕД/мл) (N27) (CV%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="159 1960 351 2011">Вариабельнос</td> <td data-bbox="351 1960 502 2011">20</td> <td data-bbox="502 1960 718 2011">82</td> </tr> </tbody> </table>		Инсулин деглудек (N26) (CV%)	Инсулин гларгин (100 ЕД/мл) (N27) (CV%)	Вариабельнос	20	82	<p>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. Не выявлено клинически достоверной разницы в фармакодинамике препарата</p>
	Инсулин деглудек (N26) (CV%)	Инсулин гларгин (100 ЕД/мл) (N27) (CV%)					
Вариабельнос	20	82					

Старая редакция			Новая редакция
ть ежедневных профилей гипогликемич еского действия в течение одного интервала дозирования ($AUC_{GIR,t,SS}$)			Тресибан® между пациентами пожилого возраста и взрослыми пациентами молодого возраста. Клиническая эффективность и безопасность Результаты проведённых клинических исследований продемонстрировали одинаковое снижение показателя HbA_{1c} от исходного значения в конце исследования на фоне терапии препаратом Тресибан® и инсулином гларгин 100 ЕД/мл. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) на фоне терапии препаратом Тресибан® 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 Тресибан® 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
Вариабельнос ть ежедневных профилей гипогликемич еского действия в течение временного интервала от 2 до 24 часов ($AUC_{GIR2-24h,SS}$)	22	92	

CV: коэффициент внутрииндивидуальной
вариабельности в %

SS: Концентрация препарата в равновесном
состоянии

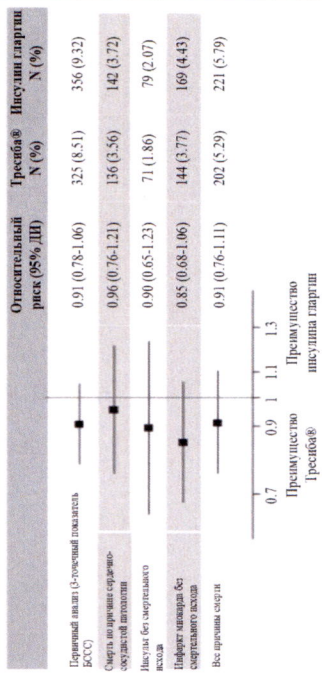
$AUC_{GIR,2-24h}$: метаболический эффект в последние 22
часа интервала дозирования (то есть, отсутствует
влияние на него введённого внутривенно инсулина в
течение вводного периода клэмп-исследования).

Доказана линейная взаимосвязь между
повышением дозы препарата Тресибан® и
его общим гипогликемическим действием.
Обе формы выпуска препарата Тресибан® -

Старая редакция	Новая редакция
<p>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 Тресиба® между пациентами пожилого возраста и взрослыми пациентами молодого возраста.</p> <p>Клиническая эффективность и безопасность</p> <p>Результаты проведённых клинических исследований продемонстрировали одинаковое снижение показателя HbA_{1c} от исходного значения в конце исследования на фоне терапии препаратом Тресиба® и инсулином гларгин 100 ЕД/мл. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) на фоне терапии препаратом Тресиба® 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 Тресиба® отмечалось значительное снижение частоты развития</p>	<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_{1c} 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_{1c}.</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>Таблица 1. Результаты мета-анализа</p>

Старая редакция	Новая редакция																
<p>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 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_{1c} 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_{1c}.</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 2) и эпизодов подтверждённой ночной гипогликемии.</p>	<p>данных по эпизодам гипогликемии.</p> <table border="1" data-bbox="799 331 1390 1693"> <thead> <tr> <th data-bbox="799 331 1050 427"></th> <th colspan="2" data-bbox="1050 331 1390 427">Эпизоды подтверждённой гипогликемии^a</th> </tr> <tr> <th data-bbox="799 427 1050 707">Расчётное соотношение риска (инсулин деглудек/инсулин гларгин (100 ЕД/мл))</th> <th data-bbox="1050 427 1241 707">Всего</th> <th data-bbox="1241 427 1390 707">Ночные</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="799 707 1050 1084">СД1 + СД2 (общие данные) Период поддержания дозы^b Пациенты пожилого возраста ≥ 65 лет</td> <td data-bbox="1050 707 1241 1084">0,91* 0,84* 0,82</td> <td data-bbox="1241 707 1390 1084">0,74* 0,68* 0,65*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="799 1084 1050 1272">СД1 Период поддержания дозы^b</td> <td data-bbox="1050 1084 1241 1272">1,10 1,02</td> <td data-bbox="1241 1084 1390 1272">0,83 0,75*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="799 1272 1050 1693">СД2 Период поддержания дозы^b Только базальная терапия у пациентов, ранее не получавших инсулин</td> <td data-bbox="1050 1272 1241 1693">0,83* 0,75* 0,83*</td> <td data-bbox="1241 1272 1390 1693">0,68* 0,62* 0,64*</td> </tr> </tbody> </table> <p>^aСтатистически достоверно</p> <p>^a 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</p>			Эпизоды подтверждённой гипогликемии ^a		Расчётное соотношение риска (инсулин деглудек/инсулин гларгин (100 ЕД/мл))	Всего	Ночные	СД1 + СД2 (общие данные) Период поддержания дозы ^b Пациенты пожилого возраста ≥ 65 лет	0,91* 0,84* 0,82	0,74* 0,68* 0,65*	СД1 Период поддержания дозы ^b	1,10 1,02	0,83 0,75*	СД2 Период поддержания дозы ^b Только базальная терапия у пациентов, ранее не получавших инсулин	0,83* 0,75* 0,83*	0,68* 0,62* 0,64*
	Эпизоды подтверждённой гипогликемии ^a																
Расчётное соотношение риска (инсулин деглудек/инсулин гларгин (100 ЕД/мл))	Всего	Ночные															
СД1 + СД2 (общие данные) Период поддержания дозы ^b Пациенты пожилого возраста ≥ 65 лет	0,91* 0,84* 0,82	0,74* 0,68* 0,65*															
СД1 Период поддержания дозы ^b	1,10 1,02	0,83 0,75*															
СД2 Период поддержания дозы ^b Только базальная терапия у пациентов, ранее не получавших инсулин	0,83* 0,75* 0,83*	0,68* 0,62* 0,64*															

Старая редакция	Новая редакция																																		
<p>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>суток между нулём часов и шестью часами утра. ^b Эпизоды гипогликемии после 16-ой недели терапии.</p>																																		
<p>Таблица 2. Результаты мета-анализа данных по эпизодам гипогликемии.</p>	<p>Не выявлено клинически значимого образования антител к инсулину после лечения препаратом Тресиба® в течение продолжительного периода времени.</p>																																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="161 723 411 813"></th> <th colspan="2" data-bbox="411 723 751 813">Эпизоды подтверждённой гипогликемии^a</th> </tr> <tr> <th data-bbox="161 813 411 1093">Расчётное соотношение риска (инсулин деглудек/инсулин гларгин (100 ЕД/мл))</th> <th data-bbox="411 813 603 1093">Всего</th> <th data-bbox="603 813 751 1093">Ночные</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="161 1093 411 1317">СД1 + СД2 (общие данные)</td> <td data-bbox="411 1093 603 1149">0,91*</td> <td data-bbox="603 1093 751 1149">0,74*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="161 1149 411 1193">Период</td> <td data-bbox="411 1149 603 1193">0,84*</td> <td data-bbox="603 1149 751 1193">0,68*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="161 1193 411 1317">Поддержания дозы^b</td> <td data-bbox="411 1193 603 1238">0,82</td> <td data-bbox="603 1193 751 1238">0,65*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="161 1317 411 1473">Пациенты пожилого возраста ≥ 65 лет</td> <td data-bbox="411 1317 603 1473"></td> <td data-bbox="603 1317 751 1473"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="161 1473 411 1518">СД1</td> <td data-bbox="411 1473 603 1518">1,10</td> <td data-bbox="603 1473 751 1518"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="161 1518 411 1653">Период поддержания дозы^b</td> <td data-bbox="411 1518 603 1563">1,02</td> <td data-bbox="603 1518 751 1608">0,83 0,75*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="161 1653 411 1697">СД2</td> <td data-bbox="411 1653 603 1697">0,83*</td> <td data-bbox="603 1653 751 1697">0,68*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="161 1697 411 1832">Период поддержания дозы^b</td> <td data-bbox="411 1697 603 1742">0,75*</td> <td data-bbox="603 1697 751 1742">0,62*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="161 1832 411 1982">Только базальная терапия у пациентов, ранее</td> <td data-bbox="411 1832 603 1877">0,83*</td> <td data-bbox="603 1832 751 1877">0,64*</td> </tr> </tbody> </table>		Эпизоды подтверждённой гипогликемии ^a		Расчётное соотношение риска (инсулин деглудек/инсулин гларгин (100 ЕД/мл))	Всего	Ночные	СД1 + СД2 (общие данные)	0,91*	0,74*	Период	0,84*	0,68*	Поддержания дозы ^b	0,82	0,65*	Пациенты пожилого возраста ≥ 65 лет			СД1	1,10		Период поддержания дозы ^b	1,02	0,83 0,75*	СД2	0,83*	0,68*	Период поддержания дозы ^b	0,75*	0,62*	Только базальная терапия у пациентов, ранее	0,83*	0,64*	<p>В клиническом исследовании у пациентов с СД2, получавших лечение препаратом Тресиба® в комбинации с метформинном, добавление лираглутида привело к статистически значимо большему снижению показателя HbA_{1c} 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 Тресиба® 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 Тресиба® в сравнении с инсулином гларгин (Рисунок 2).</p>	
	Эпизоды подтверждённой гипогликемии ^a																																		
Расчётное соотношение риска (инсулин деглудек/инсулин гларгин (100 ЕД/мл))	Всего	Ночные																																	
СД1 + СД2 (общие данные)	0,91*	0,74*																																	
Период	0,84*	0,68*																																	
Поддержания дозы ^b	0,82	0,65*																																	
Пациенты пожилого возраста ≥ 65 лет																																			
СД1	1,10																																		
Период поддержания дозы ^b	1,02	0,83 0,75*																																	
СД2	0,83*	0,68*																																	
Период поддержания дозы ^b	0,75*	0,62*																																	
Только базальная терапия у пациентов, ранее	0,83*	0,64*																																	

Старая редакция	Новая редакция																														
<table border="1"> <tr> <td>не получавших</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>инсулин</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	не получавших			инсулин			 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcome</th> <th>Relative Risk (95% CI)</th> <th>Trisiba® N (%)</th> <th>Insulin glargine N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Первичный анализ (3-точечный показатель БССС)</td> <td>0.91 (0.78-1.06)</td> <td>325 (8.51)</td> <td>356 (9.32)</td> </tr> <tr> <td>Смерть по причине сердечно-сосудистой патологии</td> <td>0.96 (0.76-1.21)</td> <td>136 (3.56)</td> <td>142 (3.72)</td> </tr> <tr> <td>Исходы без сердечного исхода</td> <td>0.90 (0.65-1.23)</td> <td>71 (1.86)</td> <td>79 (2.07)</td> </tr> <tr> <td>Инцидент инфаркта без сердечного исхода</td> <td>0.85 (0.68-1.06)</td> <td>144 (3.77)</td> <td>169 (4.43)</td> </tr> <tr> <td>Все прочие смерти</td> <td>0.91 (0.76-1.11)</td> <td>202 (5.29)</td> <td>221 (5.79)</td> </tr> </tbody> </table> <p>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.</p> <p>Рисунок 2. Форест-диаграмма, отражающая анализ составного 3-точечного показателя БССС и отдельных сердечно-сосудистых конечных точек в исследовании DEVOTE.</p> <p>При применении инсулина гларгин и препарата Тресиба® было достигнуто схожее улучшение показателей HbA_{1c} и большее снижение показателя глюкозы плазмы натощак при применении препарата Тресиба® (Таблица 2).</p>	Outcome	Relative Risk (95% CI)	Trisiba® N (%)	Insulin glargine N (%)	Первичный анализ (3-точечный показатель БССС)	0.91 (0.78-1.06)	325 (8.51)	356 (9.32)	Смерть по причине сердечно-сосудистой патологии	0.96 (0.76-1.21)	136 (3.56)	142 (3.72)	Исходы без сердечного исхода	0.90 (0.65-1.23)	71 (1.86)	79 (2.07)	Инцидент инфаркта без сердечного исхода	0.85 (0.68-1.06)	144 (3.77)	169 (4.43)	Все прочие смерти	0.91 (0.76-1.11)	202 (5.29)	221 (5.79)
не получавших																															
инсулин																															
Outcome	Relative Risk (95% CI)	Trisiba® N (%)	Insulin glargine N (%)																												
Первичный анализ (3-точечный показатель БССС)	0.91 (0.78-1.06)	325 (8.51)	356 (9.32)																												
Смерть по причине сердечно-сосудистой патологии	0.96 (0.76-1.21)	136 (3.56)	142 (3.72)																												
Исходы без сердечного исхода	0.90 (0.65-1.23)	71 (1.86)	79 (2.07)																												
Инцидент инфаркта без сердечного исхода	0.85 (0.68-1.06)	144 (3.77)	169 (4.43)																												
Все прочие смерти	0.91 (0.76-1.11)	202 (5.29)	221 (5.79)																												
<p>*Статистически достоверно</p> <p>^a Подтвержденная симптоматическая гипогликемия определена как эпизод, подтвержденный результатом измерения глюкозы в плазме менее 3,1 ммоль/л и сопровождающийся характерными симптомами. Ночная подтвержденная гипогликемия – это гипогликемия, возникшая в период времени суток между нулём часов и шестью часами утра.</p> <p>^b Эпизоды гипогликемии после 16-ой недели терапии.</p> <p>Не выявлено клинически значимого образования антител к инсулину после лечения препаратом Тресиба® в течение продолжительного периода времени.</p> <p>В клиническом исследовании у пациентов с СД2, получавших лечение препаратом Тресиба® в комбинации с метформином, добавление лираглутида привело к статистически значимо большему снижению показателя HbA_{1c} и массы тела.</p> <p>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 Тресиба® и инсулина гларгин (100 ЕД/мл) было проведено исследование DEVOTE с</p>																															

Старая редакция	Новая редакция																																																			
<p>участием 7 637 пациентов с СД2 и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий.</p> <p>Была подтверждена сердечно-сосудистая безопасность применения препарата Тресиба® в сравнении с инсулином гларгин (Рисунок 2).</p> <table border="1"> <caption>Relative Risk (95% CI) for various outcomes</caption> <thead> <tr> <th>Outcome</th> <th>Trisiba® N (%)</th> <th>Insulin glargine N (%)</th> <th>Relative Risk (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Первичный риск (с-соединяющий показатель) КСС</td> <td>325 (8,51)</td> <td>356 (9,32)</td> <td>0,91 (0,78-1,06)</td> </tr> <tr> <td>Смерть по причине сердечно-сосудистой патологии</td> <td>136 (3,56)</td> <td>142 (3,72)</td> <td>0,96 (0,76-1,21)</td> </tr> <tr> <td>Исход без смертельного исхода</td> <td>71 (1,86)</td> <td>79 (2,07)</td> <td>0,90 (0,65-1,23)</td> </tr> <tr> <td>Инфаркт миокарда без смертельного исхода</td> <td>144 (3,77)</td> <td>169 (4,43)</td> <td>0,85 (0,68-1,06)</td> </tr> <tr> <td>Все причины смерти</td> <td>202 (5,29)</td> <td>221 (5,79)</td> <td>0,91 (0,76-1,11)</td> </tr> </tbody> </table>	Outcome	Trisiba® N (%)	Insulin glargine N (%)	Relative Risk (95% CI)	Первичный риск (с-соединяющий показатель) КСС	325 (8,51)	356 (9,32)	0,91 (0,78-1,06)	Смерть по причине сердечно-сосудистой патологии	136 (3,56)	142 (3,72)	0,96 (0,76-1,21)	Исход без смертельного исхода	71 (1,86)	79 (2,07)	0,90 (0,65-1,23)	Инфаркт миокарда без смертельного исхода	144 (3,77)	169 (4,43)	0,85 (0,68-1,06)	Все причины смерти	202 (5,29)	221 (5,79)	0,91 (0,76-1,11)	<p>Препарат Тресиба® 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 Тресиба® по сравнению с инсулином гларгин (Таблица 2).</p> <p>Таблица 2. Результаты исследования DEVOTE.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Тресиба®¹</th> <th>Инсулин гларгин (100 ЕД/мл)¹</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>3 818</td> <td>3 819</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Среднее значение HbA_{1c} (%)</td> </tr> <tr> <td>Исходное значение HbA_{1c}</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">Глюкоза плазмы крови натощак (ммоль/л)</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>		Тресиба® ¹	Инсулин гларгин (100 ЕД/мл) ¹	N	3 818	3 819	Среднее значение HbA_{1c} (%)			Исходное значение HbA _{1c}	8,44	8,41	2 года терапии	7,50	7,47	<i>Разница: 0,008 [-0,05; 0,07]</i>			Глюкоза плазмы крови натощак (ммоль/л)			Исходное значение	9,33	9,47	2 года терапии	7,12	7,54
Outcome	Trisiba® N (%)	Insulin glargine N (%)	Relative Risk (95% CI)																																																	
Первичный риск (с-соединяющий показатель) КСС	325 (8,51)	356 (9,32)	0,91 (0,78-1,06)																																																	
Смерть по причине сердечно-сосудистой патологии	136 (3,56)	142 (3,72)	0,96 (0,76-1,21)																																																	
Исход без смертельного исхода	71 (1,86)	79 (2,07)	0,90 (0,65-1,23)																																																	
Инфаркт миокарда без смертельного исхода	144 (3,77)	169 (4,43)	0,85 (0,68-1,06)																																																	
Все причины смерти	202 (5,29)	221 (5,79)	0,91 (0,76-1,11)																																																	
	Тресиба® ¹	Инсулин гларгин (100 ЕД/мл) ¹																																																		
N	3 818	3 819																																																		
Среднее значение HbA_{1c} (%)																																																				
Исходное значение HbA _{1c}	8,44	8,41																																																		
2 года терапии	7,50	7,47																																																		
<i>Разница: 0,008 [-0,05; 0,07]</i>																																																				
Глюкоза плазмы крови натощак (ммоль/л)																																																				
Исходное значение	9,33	9,47																																																		
2 года терапии	7,12	7,54																																																		
<p>N: Количество пациентов с первым явлением, подтверждённым ЕАС в ходе исследования.</p> <p>%: Доля пациентов с первым явлением, подтверждённым ЕАС, по отношению к количеству рандомизированных пациентов.</p> <p>ЕАС: Экспертная комиссия по оценке нежелательных явлений.</p> <p>ДИ: 95% доверительный интервал.</p> <p>Рисунок 2. Форест-диаграмма, отражающая анализ составного 3-</p>																																																				

Старая редакция	Новая редакция																
<p>точечного показателя БССС и отдельных сердечно-сосудистых конечных точек в исследовании DEVOTE.</p> <p>При применении инсулина гларгин и препарата Тресиба® было достигнуто схожее улучшение показателей HbA_{1c} и большее снижение показателя глюкозы плазмы натощак при применении препарата Тресиба® (Таблица 3).</p> <p>Препарат Тресиба® 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 Тресиба® по сравнению с инсулином гларгин (Таблица 3).</p> <p>Таблица 3. Результаты исследования DEVOTE.</p> <table border="1" data-bbox="156 1503 746 2018"> <thead> <tr> <th></th> <th>Тресиба®¹</th> <th>Инсулин гларгин (100 ЕД/мл)¹</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>3 818</td> <td>3 819</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Среднее значение HbA_{1c} (%)</td> </tr> <tr> <td>Исходное значение HbA_{1c}</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> </tbody> </table>		Тресиба® ¹	Инсулин гларгин (100 ЕД/мл) ¹	N	3 818	3 819	Среднее значение HbA_{1c} (%)			Исходное значение HbA _{1c}	8,44	8,41	2 года терапии	7,50	7,47	<i>Разница: -0,40 [-0,57; -0,23]</i>	
		Тресиба® ¹	Инсулин гларгин (100 ЕД/мл) ¹														
	N	3 818	3 819														
	Среднее значение HbA_{1c} (%)																
	Исходное значение HbA _{1c}	8,44	8,41														
	2 года терапии	7,50	7,47														
	Частота гипогликемии (на 100 пациенто-лет наблюдения)																
Тяжёлая гипогликемия	3,70	6,25															
<i>Относительный риск: 0,60 [0,48; 0,76]</i>																	
Тяжёлая ночная гипогликемия ²	0,65	1,40															
<i>Относительный риск: 0,47 [0,31; 0,73]</i>																	
Соотношение пациентов с развитием эпизодов гипогликемии (% пациентов)																	
Тяжёлая гипогликемия	4,9	6,6															
<i>Отношение шансов: 0,73 [0,60; 0,89]</i>																	

¹ В дополнение к стандарту лечения диабета и сердечно-сосудистого заболевания.

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

Дети и подростки

В клиническом исследовании у детей и подростков с СД1 при применении препарата Тресиба® один раз в сутки было показано сходное снижение показателя HbA_{1c} на 52-й неделе и более выраженное снижение показателя глюкозы плазмы

Старая редакция			Новая редакция
и			<p>крови натошак относительно исходных значений в сравнении с применением препарата сравнения (инсулин детемир один или два раза в сутки). Этот результат был достигнут при применении препарата Тресибя® 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 Тресибя® 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 Тресибя®. Частота эпизодов гипергликемии с кетозом была существенно ниже при применении препарата Тресибя® в сравнении с лечением инсулином детемир, 0,68 и 1,09, соответственно. Частота возникновения, тип и степень тяжести нежелательных реакций в</p>
	<i>Разница: 0,008 [-0,05; 0,07]</i>		
Глюкоза плазмы крови натошак (ммоль/л)			
Исходное значение	9,33	9,47	
2 года терапии	7,12	7,54	
	<i>Разница: -0,40 [-0,57; -0,23]</i>		
Частота гипогликемии (на 100 пациенто-лет наблюдения)			
Тяжёлая гипогликемия	3,70	6,25	
	<i>Относительный риск: 0,60 [0,48; 0,76]</i>		
Тяжёлая ночная гипогликемия ²	0,65	1,40	
	<i>Относительный риск: 0,47 [0,31; 0,73]</i>		
Соотношение пациентов с развитием эпизодов гипогликемии (% пациентов)			
Тяжёлая гипогликемия	4,9	6,6	
	<i>Отношение шансов: 0,73 [0,60; 0,89]</i>		

¹ В дополнение к стандарту лечения диабета и сердечно-сосудистого заболевания.

² Ночная тяжёлая гипогликемия – это гипогликемия,

Старая редакция	Новая редакция
<p>возникшая в период времени суток между нулём часов и шестью часами утра.</p> <p><u>Дети и подростки</u></p> <p>В клиническом исследовании у детей и подростков с СД1 при применении препарата Тресиба® один раз в сутки было показано сходное снижение показателя HbA_{1c} на 52-й неделе и более выраженное снижение показателя глюкозы плазмы крови натошак 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</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 пациентов с СД1 и взрослых пациентов с СД2. Полученные результаты позволяют рекомендовать препарат Тресиба® для лечения подростков с СД2.</p> <p><i>Фармакокинетика</i></p> <p><u>Абсорбция</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>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>детей в возрасте от 6 до 11 лет в группе препарата Тресибя®. Частота эпизодов гипергликемии с кетозом была существенно ниже при применении препарата Тресибя® в сравнении с лечением инсулином детемир, 0,68 и 1,09, соответственно. Частота возникновения, тип и степень тяжести нежелательных реакций в 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 Тресибя® для лечения подростков с СД2.</p>	<p>часов при его ежедневном введении один раз в сутки равномерно распределяется между первым и вторым 12-часовыми интервалами ($AUC_{GIR,0-12h,SS} / AUC_{GIR,\tau,SS} = 0,5$).</p>
<p>Фармакокинетика</p>	<p><u>Распределение</u></p>
<p><u>Абсорбция</u></p>	<p>Связывание инсулина деглудек с белками плазмы крови (альбумином) составляет > 99%.</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</p>	<p><u>Метаболизм</u></p> <p>Распад инсулина деглудек сходен с таковым 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 Тресибя® - 100 ЕД/мл и 200 ЕД/мл получены данные о соответствии их биоэквивалентности установленным требованиям (на основе полученных данных по $AUC_{IDeg,\tau,SS}$ и C_{max},</p>

Старая редакция	Новая редакция
<p>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-часов при его ежедневном введении один раз в сутки равномерно распределяется между первым и вторым 12-часовыми интервалами ($AUC_{GIR,0-12h,SS} / AUC_{GIR,\tau,SS} = 0,5$).</p> <p><u>Распределение</u></p> <p>Связывание инсулина деглудек с белками плазмы крови (альбумином) составляет > 99%.</p> <p><u>Метаболизм</u></p> <p>Распад инсулина деглудек сходен с таковым 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</p>	<p>IDeg,SS).</p> <p><i>Особые группы пациентов</i></p> <p><u>Пол</u></p> <p>Не обнаружено различий в фармакокинетических свойствах препарата Тресипа® 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>

Старая редакция	Новая редакция
<p>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 $AUC_{IDeg,t,SS}$ и $C_{max, IDeg,SS}$).</p> <p><i>Особые группы пациентов</i></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</p>	

Старая редакция	Новая редакция
<p>СД1. Однако после однократного применения общая экспозиция у детей и подростков была выше, чем у взрослых пациентов с СД1.</p>	
<p>Особые указания</p> <p><i>Гипогликемия</i></p> <p>Пропуск приёма пищи или незапланированная интенсивная физическая нагрузка могут привести к развитию гипогликемии.</p> <p>Гипогликемия может развиваться, если введена слишком высокая по отношению к потребности пациента доза инсулина (см. <i>Побочное действие, Взаимодействие с другими лекарственными средствами и Передозировка</i>).</p> <p>У детей следует соблюдать осторожность при подборе доз инсулина (особенно при базально-болюсном режиме) с учётом потребления пищи и физической активности для минимизации риска развития гипогликемии.</p> <p>После компенсации углеводного обмена (например, при интенсифицированной инсулинотерапии), у пациентов могут измениться типичные для них симптомы-предвестники гипогликемии, о чём пациенты должны быть проинформированы. Обычные симптомы-предвестники могут исчезать при длительном течении СД.</p>	<p>Особые указания</p> <p><i>Гипогликемия</i></p> <p>Пропуск приёма пищи или незапланированная интенсивная физическая нагрузка могут привести к развитию гипогликемии.</p> <p>Гипогликемия может развиваться, если введена слишком высокая по отношению к потребности пациента доза инсулина (см. <i>Побочное действие, Взаимодействие с другими лекарственными средствами и Передозировка</i>).</p> <p>У детей следует соблюдать осторожность при подборе доз инсулина (особенно при базально-болюсном режиме) с учётом потребления пищи и физической активности для минимизации риска развития гипогликемии.</p> <p>После компенсации углеводного обмена (например, при интенсифицированной инсулинотерапии), у пациентов могут измениться типичные для них симптомы-предвестники гипогликемии, о чём пациенты должны быть проинформированы. Обычные симптомы-предвестники могут исчезать при длительном течении СД.</p>