

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Монбодия, 2,5 мг/доза, раствор для подкожного введения

Монбодия, 5 мг/доза, раствор для подкожного введения

Монбодия, 7,5 мг/доза, раствор для подкожного введения

Монбодия, 10 мг/доза, раствор для подкожного введения

Монбодия, 12,5 мг/доза, раствор для подкожного введения

Монбодия, 15 мг/доза, раствор для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тирзепатид

Монбодия, 2,5 мг/доза, раствор для подкожного введения

Каждый 1 мл раствора для подкожного введения содержит 4,2 мг тирзепатида.

Каждая шприц-ручка объемом 3 мл содержит 12,5 мг тирзепатида.

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

Монбодия, 5 мг/доза, раствор для подкожного введения

Каждый 1 мл раствора для подкожного введения содержит 8,33 мг тирзепатида.

Каждая шприц-ручка объемом 3 мл содержит 25 мг тирзепатида.

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

Монбодия, 7,5 мг/доза, раствор для подкожного введения

Каждый 1 мл раствора для подкожного введения содержит 12,5 мг тирзепатида.

Каждая шприц-ручка объемом 3 мл содержит 37,5 мг тирзепатида.

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

Монбодия, 10 мг/доза, раствор для подкожного введения

Каждый 1 мл раствора для подкожного введения содержит 16,7 мг тирзепатида.

Каждая шприц-ручка объемом 3 мл содержит 50 мг тирзепатида.

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

Монбодия, 12,5 мг/доза, раствор для подкожного введения

Каждый 1 мл раствора для подкожного введения содержит 20,8 мг тирзепатида.

Каждая шприц-ручка объемом 3 мл содержит 62,5 мг тирзепатида.

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

Монбодия, 15 мг/доза, раствор для подкожного введения

Каждый 1 мл раствора для подкожного введения содержит 25 мг тирзепатида.

Каждая шприц-ручка объемом 3 мл содержит 75 мг тирзепатида.

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

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачная бесцветная или слегка желтоватого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

Сахарный диабет 2 типа (СД2)

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

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

Контроль массы тела

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

- $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ (ожирение); или
- $\geq 27 \text{ кг/м}^2$ до $< 30 \text{ кг/м}^2$ (избыточный вес) при наличии как минимум одного связанного с избыточным весом сопутствующего заболевания (например, гипертония, дислипидемия, обструктивное апноэ сна, сердечно-сосудистые заболевания, преддиабет или СД2).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Таблица 1. Схема увеличения дозы

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

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

Максимальная доза составляет 15 мг один раз в неделю.

При добавлении тирзепатида к применяемому метформину и/или ингибитору натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2i) текущую дозу метформина и/или SGLT2i не требуется корректировать.

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

Пропуск дозы

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

Изменение дня введения препарата

При необходимости день еженедельного введения можно изменить при условии, что между двумя введениями препарата разница составляет не менее чем 3 дня.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Возраст, пол, раса, масса тела

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

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Дети

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

Способ применения

Препарат вводят подкожно в область живота, бедра или плеча. Препарат можно вводить в любое время суток, независимо от приема пищи. Область для инъекции следует менять при каждом введении. Если пациенту также вводится инсулин, ему следует ввести инъекцию препарата Монбодия в другую область для инъекции.

Пациенты и лица, осуществляющие уход за пациентами, должны быть обучены технике подкожных инъекций перед введением препарата Монбодия.

Перед введением препарата Монбодия пациентам необходимо внимательно ознакомиться с прилагаемой в листке-вкладыше инструкцией по применению.

Инструкция по применению лекарственного препарата представлена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Риск развития С-клеточных опухолей щитовидной железы

В двухлетнем исследовании у крыс обоих полов при клинически значимых концентрациях тирзепатид вызывал дозозависимое и зависящее от продолжительности лечения увеличение частоты возникновения опухоли С-клеток щитовидной железы (аденомы и карциномы) (см. раздел 5.3). Неизвестно, вызывает ли тирзепатид С-клеточные опухоли щитовидной железы, включая МРЩЖ, у людей, поскольку значимость индуцированных тирзепатидом С-клеточных опухолей щитовидной железы грызунов для человека окончательно не установлена.

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

Регулярный мониторинг уровня кальцитонина в сыворотке крови или ультразвуковое исследование щитовидной железы имеют неопределенное значение для раннего выявления МРЩЖ у пациентов, получающих тирзепатид. Такой мониторинг может увеличить риск

ненужных процедур из-за низкой специфичности теста на кальцитонин в сыворотке крови и высокой фоновой частоты заболеваний щитовидной железы. Значительное повышение уровня кальцитонина в сыворотке крови может указывать на МРЩЖ, а у пациентов с МРЩЖ уровень кальцитонина обычно составляет >50 нг/л. Если при измерении уровня кальцитонина в сыворотке крови будет обнаружено его повышение, пациент должен пройти дополнительное обследование. Пациенты с узлами щитовидной железы, обнаруженными при физическом осмотре или визуализации шеи, также должны пройти дальнейшее обследование.

Острый панкреатит

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

Сообщалось об остром панкреатите у пациентов, получавших лечение тирзепатидом.

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

Гипогликемия

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

Влияние на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ)

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

Тяжелые заболевания ЖКТ

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

Острое повреждение почек

Тирзепатид вызывает нежелательные реакции со стороны ЖКТ, включая тошноту, рвоту и диарею (см. раздел 4.8). Эти явления могут привести к обезвоживанию, которое в тяжелых случаях может вызвать острое повреждение почек.

У пациентов, получавших агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), поступали постмаркетинговые сообщения об остром повреждении почек и ухудшении хронической почечной недостаточности, что иногда может потребовать проведения гемодиализа. Некоторые из этих явлений были зарегистрированы у пациентов без известных сопутствующих заболеваний почек. Большинство зарегистрированных случаев произошло у

пациентов, которые испытывали тошноту, рвоту, диарею или обезвоживание. Необходимо контролировать функцию почек в начале лечения или при повышении дозы тирзепатида у пациентов с почечной недостаточностью, сообщающих о серьезных нежелательных реакциях со стороны ЖКТ.

Острые заболевания желчного пузыря

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

Диабетическая ретинопатия

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

Аспирация в сочетании с общей анестезией или глубокой седацией

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

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

Пациенты старше 85 лет

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

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

На основании результатов исследования парацетамола, который использовался в качестве модельного лекарственного препарата для оценки влияния тирзепатида на опорожнение желудка, необходимости корректировки дозы для большинства одновременно принимаемых пероральных лекарственных средств не установлено. Однако рекомендуется отслеживать пациентов, принимающих пероральные лекарственные препараты с узким терапевтическим

индексом (например, варфарин, дигоксин), особенно в начале лечения тирзепатидом и после увеличения дозы. Риск замедленного действия также следует учитывать в отношении пероральных лекарственных препаратов, для которых важно быстрое действие.

Парацетамол

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

Пероральные контрацептивы

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется использовать надежные методы контрацепции при применении тирзепатида.

Беременность

Данные о применении тирзепатида беременными женщинами отсутствуют или ограничены. Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность препарата (см. раздел 5.3). Тирзепатид не рекомендуется применять беременным женщинам и женщинам с репродуктивным потенциалом, которые не используют средства контрацепции. В случае наступления беременности или при подготовке к беременности терапию тирзепатидом следует прекратить. Применение препарата необходимо прекратить как минимум за 1 месяц до планируемой беременности из-за длительного периода полувыведения (см. раздел 5.2).

Лактация

Информация о выделении тирзепатида с грудным молоком отсутствует. Не может быть исключен риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

Необходимо принять решение о прекращении кормления грудью или прекращении /воздержании терапии тирзепатидом исходя из пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

Действие тирзепатида на фертильность у людей неизвестно. Исследования тирзепатида у животных не выявили прямого вредного воздействия на фертильность.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В 12 завершённых исследованиях III фазы 8158 пациентов получали тирзепатид отдельно или совместно с другими глюкозоснижающими препаратами. Наиболее часто отмечаемыми нежелательными реакциями были желудочно-кишечные расстройства. Данные нежелательные реакции в целом имели преимущественно легкую или умеренную степени тяжести. Частота возникновения тошноты, диареи и рвоты была выше при повышении дозы и снижалась с течением времени (см. разделы 4.2 и 4.4).

Табличное резюме нежелательных реакций

Лечение препаратом Монбодия может сопровождаться развитием нежелательных реакций, частота которых представлена в таблице. Нежелательные реакции классифицированы по системам органов и частоте возникновения (очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$).

В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Частота встречаемости	Системно-органный класс и предпочтительные термины
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Часто	Реакции гиперчувствительности
Редко	Анафилактическая реакция ¹ , ангионевротический отек (отек Квинке) ¹
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Очень часто	Гипогликемия ^{2,4} при применении с препаратами сульфонилмочевины или инсулином
Часто	Гипогликемия ^{2,4} при применении с метформином и SGLT2i, снижение аппетита ⁴
Нечасто	Гипогликемия ^{2,4} при применении с метформином, уменьшение массы тела ⁴
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто	Головокружение ⁵
Нечасто	Дисгевзия, дизестезия
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Часто	Увеличение частоты сердечных сокращений
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	

Частота встречаемости	Системно-органный класс и предпочтительные термины
Часто	Гипотензия ⁵
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Очень часто	Тошнота, диарея, рвота ⁶ , боль в животе ⁶ , запор ⁶
Часто	Диспепсия, вздутие живота, отрыжка, метеоризм, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
Нечасто	Холелитиаз, холецистит, острый панкреатит, задержка опорожнения желудка
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>	
Часто	Выпадение волос (алопеция) ⁵
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Часто	Утомляемость ³ , реакция в месте инъекции
Нечасто	Боль в месте введения
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Часто	Повышение частоты сердечных сокращений, повышение уровня липазы в крови, повышение уровня амилазы в крови, повышение уровня кальцитонина в крови ⁷

¹Данные из постмаркетинговых исследований.

²Определение гипогликемии представлено в подразделе «Описание отдельных нежелательных реакций».

³Усталость, включает в себя такие понятия, как утомляемость, астения, недомогание и вялость.

⁴Нежелательная реакция, которая наблюдается только у пациентов с СД2.

⁵Нежелательная реакция, которая в основном наблюдалась у пациентов с избыточной массой тела или ожирением, с СД2 или без него.

⁶В исследованиях по контролю массы тела и обструктивному апноэ сна (ОАС) частота встречаемости – очень часто; в исследованиях по СД2 – часто.

⁷В исследованиях по контролю массы тела частота встречаемости – часто; в исследованиях по СД2 и ОАС – нечасто.

Описание отдельных нежелательных реакций

Реакции гиперчувствительности

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

По результатам ряда плацебо-контролируемых исследований сообщалось о реакциях гиперчувствительности на тирзепатид у пациентов с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) или избыточной массой тела (ИМТ от > 27 кг/м² до < 30 кг/м²) и у пациентов с обструктивным апноэ сна (ОАС), иногда тяжелых (например, сыпь и дерматит); реакции гиперчувствительности были зарегистрированы у 3,0 – 5,0 % пациентов, принимавших тирзепатид, в сравнении с 2,1 – 3,8 % пациентов, принимавших плацебо.

Гипогликемия у пациентов с СД2

Исследования по СД2

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

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

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

Исследования по контролю массы тела

В плацебо-контролируемых исследованиях III фазы по контролю массы тела у пациентов с СД2, случаи гипогликемии (уровень глюкозы в крови $< 3,0$ ммоль/л (< 54 мг/дл)) были зарегистрированы у 4,2 % пациентов, получавших тирзепатид, и у 1,3 % пациентов, получавших плацебо. В данном исследовании у пациентов, получавших тирзепатид в комбинации с препаратами, стимулирующими секрецию инсулина (например, производные сульфонилмочевинной), частота гипогликемии была выше (10,3 %) по сравнению с пациентами, получавшими тирзепатид и не получавшими препараты сульфонилмочевины (2,1 %).

Ни одного случая тяжелой степени гипогликемии зарегистрировано не было.

Нежелательные реакции со стороны ЖКТ

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

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

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

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

Нежелательные реакции со стороны желчного пузыря

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

По результатам ряда плацебо-контролируемых исследований III фазы по контролю массы тела и ОАС об остром заболевании желчного пузыря сообщили 2,0 % пациентов, принимавших тирзепатид, и 1,6 % пациентов, принимавших плацебо. В исследованиях по контролю массы тела данные острые явления со стороны желчного пузыря были прямо пропорциональны снижению веса.

Иммуногенность

Не было обнаружено признаков изменения фармакокинетического профиля или влияния на эффективность тирзепатида, связанного с выработкой антител к лекарственному препарату (АЛП) или нейтрализующих антител.

У 5025 пациентов, получавших тирзепатид, в клинических исследованиях III фазы по СД2 оценивали наличие АЛП. Из них у 51,1 % развились АЛП, потенциально связанные с проводимым лечением в течение периода лечения. У 38,3 % обследованных пациентов потенциально связанные с проводимым лечением АЛП были персистирующими (АЛП присутствовали в течение 16 и более недель). У 1,9 % и 2,1 % имелись нейтрализующие антитела к активности тирзепатида в отношении рецепторов глюкозозависимого инсулилотропного полипептида (ГИП) и ГПП-1 соответственно, а у 0,9 % и 0,4 % имелись нейтрализующие антитела к нативным ГИП и ГПП-1 соответственно.

У 3710 пациентов, получавших тирзепатид, в рамках исследований III фазы по контролю массы тела и ОАС была проведена оценка на наличие АЛП. Из них у 60,6–65,1 % развились АЛП в течение периода лечения. У 46,5–51,3 % обследованных пациентов АЛП, связанные с лечением, были персистирующими. До 2,3 % и 2,3 % имели нейтрализующие антитела против активности тирзепатида к нативным ГИП и ГПП-1 соответственно.

Частота сердечных сокращений

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

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

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

В плацебо-контролируемых исследованиях III фазы по контролю веса лечение тирзепатидом обусловило максимальное среднее увеличение частоты сердечных сокращений на 3 удара в минуту. У пациентов, получавших плацебо, среднего увеличения частоты сердечных сокращений не наблюдалось.

В плацебо-контролируемом исследовании по контролю веса у пациентов без СД2 процент пациентов, у которых наблюдалось изменение исходной частоты сердечных сокращений > 20 ударов в минуту в течение 2 или более последовательных визитов, составил 2,4 %, 4,9 % и

6,3 % при применении тирзепатида в дозе 5 мг, 10 мг и 15 мг соответственно по сравнению с 1,2 % при применении плацебо.

Небольшое среднее увеличение PR-интервала наблюдалось при применении тирзепатида и плацебо (среднее увеличение от 0,3 до 1,4 мс и на 0,5 мс соответственно). Различий в частоте возникновения аритмии и нарушений проводимости сердца при лечении тирзепатидом в дозах 5 мг, 10 мг, 15 мг и плацебо (3,7 %, 3,3 %, 3,3 % и 3,6 % соответственно) не наблюдалось.

Реакции в месте введения

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

В плацебо-контролируемых исследованиях III фазы по снижению веса и ОАС частота встречаемости реакции в месте введения была выше при применении тирзепатида (8,0 – 8,6 %) по сравнению с плацебо (1,8 – 2,6 %).

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

Ферменты поджелудочной железы

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

В плацебо-контролируемых исследованиях III фазы по контролю веса и ОАС лечение тирзепатидом обуславливало среднее увеличение уровня панкреатической амилазы на 23-24,6 % и липазы на 34-39 % по сравнению с исходным уровнем. У пациентов, принимавших плацебо, наблюдалось увеличение уровня амилазы по сравнению с исходным уровнем на 0,7 – 1,8 % и уровня липазы на 3,5 – 5,7 %.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск». 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)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: A10BX16.

Механизм действия

Тирзепатид является агонистом рецепторов ГИП и ГПП-1 длительного действия с высокой селективностью в отношении рецепторов ГИП и ГПП-1 человека. Тирзепатид обладает высокой аффинностью к рецепторам как ГИП, так и ГПП-1. Активность тирзепатида в отношении рецептора ГИП аналогична активности нативного гормона ГИП. Активность тирзепатида в отношении рецептора ГПП-1 ниже по сравнению с нативным гормоном ГПП-1. Оба рецептора присутствуют на α - и β -эндокринных клетках поджелудочной железы, сердца, сосудистой системы, иммунных клетках (лейкоцитах), в кишечнике и почках. Рецепторы ГИП также присутствуют на адипоцитах.

Кроме того, рецепторы ГИП и ГПП-1 экспрессируются в областях мозга, участвующих в регуляции аппетита. Исследования на животных показали, что тирзепатид проникает в мозг и активирует нейроны, участвующие в контроле аппетита и потреблении пищи, а также модулирует утилизацию жиров. В культивированных человеческих адипоцитах *in vitro* тирзепатид взаимодействуя с ГИП-рецепторами регулирует поглощение глюкозы и модулирует поглощение липидов и липолиз.

Контроль гликемии

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

Регуляция аппетита и энергетический обмен

Тирзепатид снижает массу тела и массу жира в организме. Снижение массы тела происходит в основном за счет уменьшения жировой массы. Механизмы, связанные с уменьшением массы тела и жировой массы включают в себя снижение потребления пищи за счет регуляции аппетита. По данным клинических исследований, тирзепатид снижает потребление энергии и аппетит за счет усиления чувства сытости и насыщения, а также притупления чувства голода. Тирзепатид также снижает интенсивность тяги к еде и снижает предпочтение продуктов с высоким содержанием сахара и жиров. Тирзепатид регулирует усвоение жиров.

Фармакодинамические эффекты

Секреция инсулина

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

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

Чувствительность к инсулину

Тирзепатид повышает чувствительность к инсулину.

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

Тирзепатид снижает массу тела у пациентов с ожирением и избыточной массой тела, а также у пациентов с СД2 (независимо от массы тела), что может способствовать повышению чувствительности к инсулину.

Концентрация глюкагона

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

Опорожнение желудка

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

Клиническая эффективность и безопасность

Сахарный диабет 2 типа

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

В качестве основной цели в ходе всех исследований лечение тирзепатидом продемонстрировало устойчивое, статистически значимое и клинически значимое снижение уровня HbA1c по сравнению с исходным уровнем и по сравнению с лечением плацебо или активным контрольным лечением (семаглутид, инсулин деглудек и инсулин гларгин) на период до 1 года. В одном из исследований указанные эффекты сохранялись до 2 лет. Также было продемонстрировано статистически значимое и клинически значимое снижение массы

тела по сравнению с исходным уровнем. Результаты исследований III фазы представлены ниже на основе полученных данных о лечении без применения неотложной терапии в модифицированной популяции начавших лечение пациентов (mITT), состоящей из всех рандомизированных пациентов, которые получили по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата, за исключением пациентов, прекративших лечение в рамках исследования вследствие ошибочного включения в исследование.

SURPASS-1 – Монотерапия

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

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

		Тирзепатид 5 мг	Тирзепатид 10 мг	Тирзепатид 15 мг	Плацебо
mITT популяция (n)		121	121	120	113
HbA1c (%)	Исходный уровень (среднее)	7,97	7,88	7,88	8,08
	Изменение от исходного уровня	-1,87 ^{##}	-1,89 ^{##}	-2,07 ^{##}	+0,04
	Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-1,91 ^{**} [-2,18, -1,63]	-1,93 ^{**} [-2,21, -1,65]	-2,11 ^{**} [-2,39, -1,83]	-
HbA1c (ммоль/моль)	Исходный уровень (среднее)	63,6	62,6	62,6	64,8
	Изменение от исходного уровня	-20,4 ^{##}	-20,7 ^{##}	-22,7 ^{##}	+0,4
	Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-20,8 ^{**} [-23,9, -17,8]	-21,1 ^{**} [-24,1, -18,0]	-23,1 ^{**} [-26,2, -20,0]	-
Пациенты (%), достигшие уровня HbA1c	< 7 %	86,8 ^{**}	91,5 ^{**}	87,9 ^{**}	19,6
	≤ 6,5 %	81,8 ^{††}	81,4 ^{††}	86,2 ^{††}	9,8
	< 5,7 %	33,9 ^{**}	30,5 ^{**}	51,7 ^{**}	0,9
Глюкоза сыворотки крови натощак (ммоль/л)	Исходный уровень (среднее)	8,5	8,5	8,6	8,6
	Изменение от исходного уровня	-2,4 ^{##}	-2,6 ^{##}	-2,7 ^{##}	+0,7 [#]
	Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-3,13 ^{**} [-3,71, -2,56]	-3,26 ^{**} [-3,84, -2,69]	-3,45 ^{**} [-4,04, -2,86]	-
Глюкоза сыворотки крови натощак (мг/дл)	Исходный уровень (среднее)	153,7	152,6	154,6	155,2
	Изменение от исходного уровня	-43,6 ^{##}	-45,9 ^{##}	-49,3 ^{##}	+12,9 [#]
	Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-56,5 ^{**} [-66,8, -46,1]	-58,8 ^{**} [-69,2, -48,4]	-62,1 ^{**} [-72,7, -51,5]	-
Масса тела (кг)	Исходный уровень (среднее)	87,0	85,7	85,9	84,4
	Изменение от исходного уровня	-7,0 ^{##}	-7,8 ^{##}	-9,5 ^{##}	-0,7
	Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-6,3 ^{**} [-7,8, -4,7]	-7,1 ^{**} [-8,6, -5,5]	-8,8 ^{**} [-10,3, -7,2]	-
Пациенты (%), достигшие	≥ 5 %	66,9 ^{††}	78,0 ^{††}	76,7 ^{††}	14,3
	≥ 10 %	30,6 ^{††}	39,8 ^{††}	47,4 ^{††}	0,9

потери массы тела	$\geq 15 \%$	13,2 [†]	17,0 [†]	26,7 [†]	0,0
--------------------------	--------------	-------------------	-------------------	-------------------	-----

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

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

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

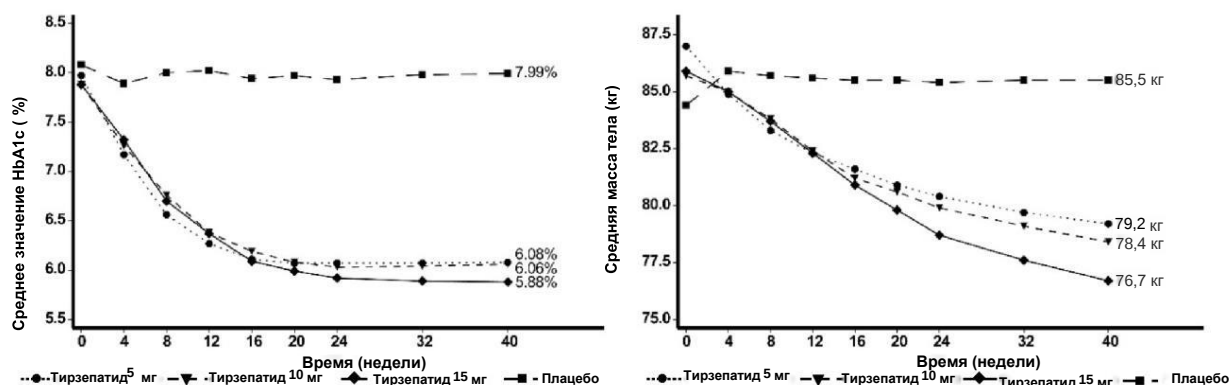


Рисунок 1. Средний показатель HbA1c (%) и средняя масса тела (кг) от исходного уровня до 40-й недели

SURPASS-2 – Комбинированная терапия с метформином

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

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

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

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

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

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

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

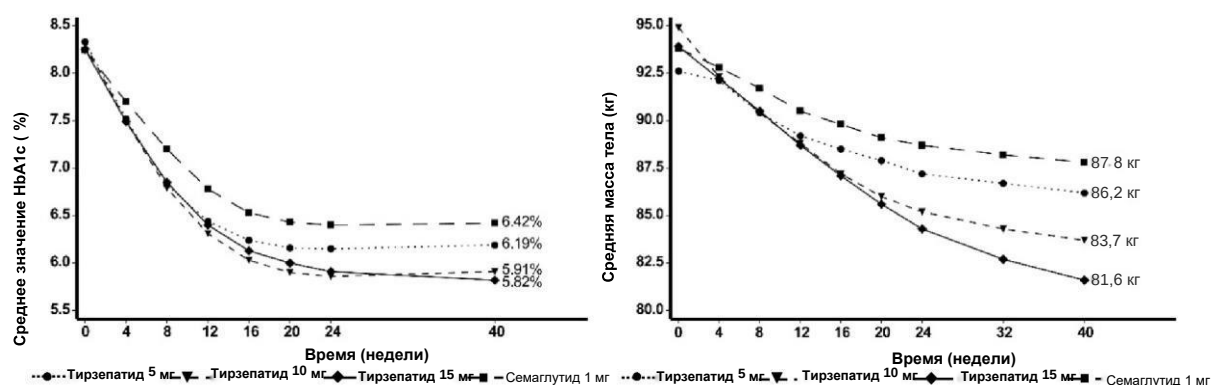


Рисунок 2. Средний показатель HbA1c (%) и средняя масса тела (кг) от исходного уровня до 40-й недели

SURPASS-3 – Комбинированная терапия с метформином с SGLT2i или без него

В открытом исследовании с активным препаратом сравнения в течение 52 недель 1444 пациента были рандомизированы в группы с применением тирзепатида в дозе 5 мг, 10 мг или 15 мг один раз в неделю или препарата инсулин деглудек, в обеих группах пациенты получали препарат в сочетании с метформином, с SGLT2i или без него. У 32 % пациентов применялся SGLT2i на исходном уровне. На исходном уровне у пациентов имелась средняя продолжительность диабета в течение 8 лет, средний ИМТ – 34 кг/м², средний возраст – 57 лет, 56 % из них составляли мужчины. Пациенты, получавшие препарат инсулин деглудек, начинали с дозы 10 единиц/сутки, которую корректировали с использованием алгоритма для достижения целевого уровня глюкозы в крови натощак < 5 ммоль/л. Средняя доза препарата инсулин деглудек на 52-й неделе составила 49 единиц/сутки.

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

		Тирзепатид 5 мг	Тирзепатид 10 мг	Тирзепатид 15 мг	Титрован ный инсулин дегludeк
mITT популяция (n)		358	360	358	359
HbA1c (%)	Исходный уровень (среднее)	8,17	8,19	8,21	8,13
	Изменение от исходного уровня	-1,93 ^{##}	-2,20 ^{##}	-2,37 ^{##}	-1,34 ^{##}
	Различие с препаратом инсулин дегludeк [95 % ДИ]	-0,59 ^{**} [-0,73, -0,45]	-0,86 ^{**} [-1,00, -0,72]	-1,04 ^{**} [-1,17, -0,90]	-
HbA1c (ммоль/моль)	Исходный уровень (среднее)	65,8	66,0	66,3	65,4
	Изменение от исходного уровня	-21,1 ^{##}	-24,0 ^{##}	-26,0 ^{##}	-14,6 ^{##}
	Различие с препаратом инсулин дегludeк [95 % ДИ]	-6,4 ^{**} [-7,9, -4,9]	-9,4 ^{**} [-10,9, -7,9]	-11,3 ^{**} [-12,8, -9,8]	-
Пациенты (%), достигшие уровня HbA1c	< 7 %	82,4 ^{**}	89,7 ^{**}	92,6 ^{**}	61,3
	≤ 6,5 %	71,4 ^{††}	80,3 ^{††}	85,3 ^{††}	44,4
	< 5,7 %	25,8 ^{††}	38,6 ^{††}	48,4 ^{††}	5,4
Глюкоза сыворотки крови натощак (ммоль/л)	Исходный уровень (среднее)	9,54	9,48	9,35	9,24
	Изменение от исходного уровня	-2,68 ^{##}	-3,04 ^{##}	-3,29 ^{##}	-3,09 ^{##}
	Различие с препаратом инсулин дегludeк [95 % ДИ]	0,41 [†] [0,14, 0,69]	0,05 [-0,24, 0,33]	-0,20 [-0,48, 0,08]	-
Глюкоза сыворотки крови натощак (мг/дл)	Исходный уровень (среднее)	171,8	170,7	168,4	166,4
	Изменение от исходного уровня	-48,2 ^{##}	-54,8 ^{##}	-59,2 ^{##}	-55,7 ^{##}
	Различие с препаратом инсулин дегludeк [95 % ДИ]	7,5 [†] [2,4, 12,5]	0,8 [-4,3, 5,9]	-3,6 [-8,7, 1,5]	-
Масса тела (кг)	Исходный уровень (среднее)	94,5	94,3	94,9	94,2
	Изменение от исходного уровня	-7,5 ^{##}	-10,7 ^{##}	-12,9 ^{##}	+2,3 ^{##}
	Различие с препаратом инсулин дегludeк [95 % ДИ]	-9,8 ^{**} [-10,8, -8,8]	-13,0 ^{**} [-14,0, -11,9]	-15,2 ^{**} [-16,2, -14,2]	-
Пациенты (%), достигшие потери массы тела	≥ 5 %	66,0 ^{††}	83,7 ^{††}	87,8 ^{††}	6,3
	≥ 10 %	37,4 ^{††}	55,7 ^{††}	69,4 ^{††}	2,9
	≥ 15 %	12,5 ^{††}	28,3 ^{††}	42,5 ^{††}	0,0

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

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

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

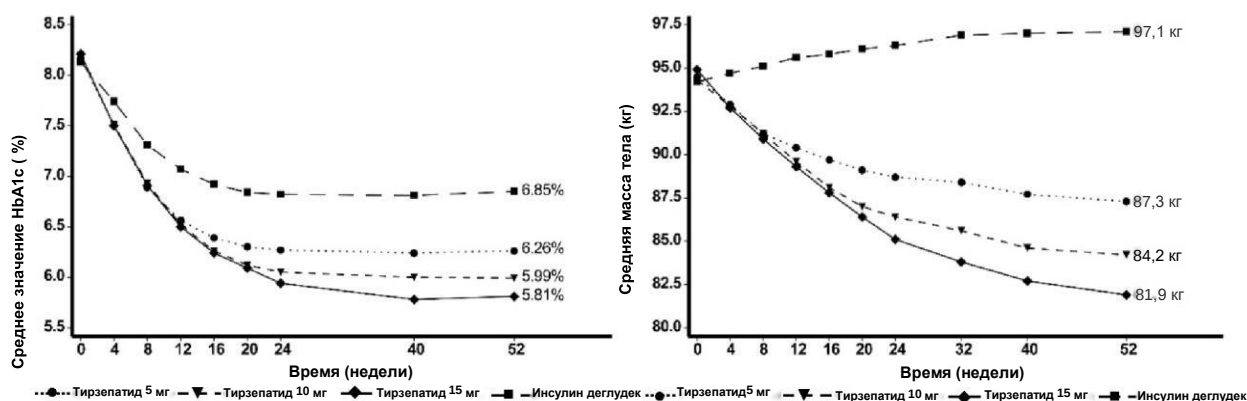


Рисунок 3. Среднее значение HbA1c (%) и средняя масса тела (кг) от исходного уровня до 52-й недели

Непрерывный мониторинг глюкозы

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

SURPASS-4 – Комбинированная терапия с 1-3 пероральными противодиабетическими лекарственными препаратами: метформин, препараты сульфонилмочевины или SGLT2i

В открытом исследовании с активным препаратом сравнения продолжительностью до 104 недель (основная конечная точка – 52 недели) 2002 пациента с СД2 и повышенным риском сердечно-сосудистых явлений были рандомизированы в группы с применением тирзепатида в дозе 5 мг, 10 мг или 15 мг один раз в неделю или препарата инсулин гларгин один раз в день на фоне приема метформина (95 %) и/или производных сульфонилмочевины (54 %), и/или SGLT2i (25 %). На исходном уровне у пациентов имелась средняя продолжительность диабета в течение 12 лет, средний ИМТ – 33 кг/м², средний возраст – 64 года, 63 % из них составляли мужчины. Пациенты, получавшие препарат инсулин гларгин, начинали применение с дозы 10 единиц/сутки, которую корректировали с использованием алгоритма для достижения целевого уровня глюкозы в крови натощак < 5,6 ммоль/л. Средняя доза препарата инсулин гларгин на 52-й неделе составила 44 единиц/сутки.

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

		Тирзепатид 5 мг	Тирзепатид 10 мг	Тирзепатид 15 мг	Титрованный инсулин гларгин
mITT популяция (n)		328	326	337	998
52 недели					
HbA1c (%)	Исходный уровень (среднее)	8,52	8,60	8,52	8,51
	Изменение от исходного уровня	-2,24 ^{##}	-2,43 ^{##}	-2,58 ^{##}	-1,44 ^{##}
	Различие с препаратом инсулин гларгин [95 % ДИ]	-0,80 ^{**} [-0,92, -0,68]	-0,99 ^{**} [-1,11, -0,87]	-1,14 ^{**} [-1,26, -1,02]	-

НbA1c (ммоль/моль)	Исходный уровень (среднее)	69,6	70,5	69,6	69,5
	Изменение от исходного уровня	-24,5 ^{##}	-26,6 ^{##}	-28,2 ^{##}	-15,7 ^{##}
	Различие с препаратом инсулин гларгин [95 % ДИ]	-8,8 ^{**} [-10,1, -7,4]	-10,9 ^{**} [-12,3, -9,6]	-12,5 ^{**} [-13,8, -11,2]	-
Пациенты (%), достигшие уровня НbA1c	81,0 ^{**}		88,2 ^{**}	90,7 ^{**}	50,7
	≤6.5 %	66,0 ^{††}	76,0 ^{††}	81,1 ^{††}	31,7
	< 5,7 %	23,0 ^{††}	32,7 ^{††}	43,1 ^{††}	3,4
Глюкоза сыворотки крови натощак (ммоль/л)	Исходный уровень (среднее)	9,57	9,75	9,67	9,37
	Изменение от исходного уровня	-2,80 ^{##}	-3,06 ^{##}	-3,29 ^{##}	-2,84 ^{##}
	Различие с препаратом инсулин гларгин [95 % ДИ]	0,04 [-0,22, 0,30]	-0,21 [-0,48, 0,05]	-0,44 ^{††} [-0,71, -0,18]	-
Глюкоза сыворотки крови натощак (мг/дл)	Исходный уровень (среднее)	172,3	175,7	174,2	168,7
	Изменение от исходного уровня	-50,4 ^{##}	-54,9 ^{##}	-59,3 ^{##}	-51,4 ^{##}
	Различие с препаратом инсулин гларгин [95 % ДИ]	1,0 [-3,7, 5,7]	-3,6 [-8,2, 1,1]	-8,0 ^{††} [-12,6, -3,4]	-
Масса тела (кг)	Исходный уровень (среднее)	90,3	90,7	90,0	90,3
	Изменение от исходного уровня	-7,1 ^{##}	-9,5 ^{##}	-11,7 ^{##}	+1,9 ^{##}
	Различие с препаратом инсулин гларгин [95 % ДИ]	-9,0 ^{**} [-9,8, -8,3]	-11,4 ^{**} [-12,1, -10,6]	-13,5 ^{**} [-14,3, -12,8]	-
Пациенты (%), достигшие потери массы тела	62,9 ^{††}		77,6 ^{††}	85,3 ^{††}	8,0
	≥ 10 %	35,9 ^{††}	53,0 ^{††}	65,6 ^{††}	1,5
	≥ 15 %	13,8 ^{††}	24,0 ^{††}	36,5 ^{††}	0,5

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

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

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

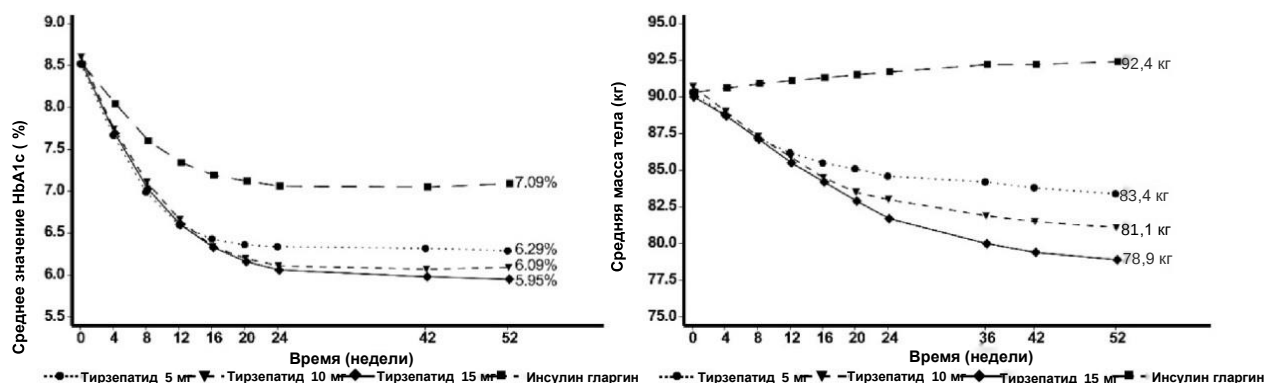


Рисунок 4. Среднее значение НbA1c (%) и средняя масса тела (кг) от исходного уровня до 52-й недели

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

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в течение 40 недель 475 пациентов с несоответствующим контролем гликемии, принимавшие препарат инсулин гларгин на фоне приема метформина или без него, были рандомизированы в группы с применением тирзепатида в дозе 5 мг, 10 мг или 15 мг один раз в неделю или плацебо. Дозы препарата инсулин гларгин корректировались с использованием алгоритма для достижения целевого уровня глюкозы в крови натощак < 5,6 ммоль/л. На исходном уровне у пациентов имелаась средняя продолжительность диабета в течение 13 лет, средний ИМТ – 33 кг/м², средний возраст – 61 год, 56 % из них составляли мужчины. Общая расчетная медианная доза препарата инсулин гларгин на исходном уровне составляла 34 единиц/сутки. Средняя доза препарата инсулин гларгин на 40-й неделе составила 38, 36, 29 и 59 единиц/сутки для тирзепатида в дозе 5 мг, 10 мг, 15 мг и плацебо соответственно.

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

		Тирзепатид 5 мг	Тирзепатид 10 мг	Тирзепатид 15 мг	Плацебо
mITT популяция (n)		116	118	118	119
HbA1c (%)	Исходный уровень (среднее)	8,29	8,34	8,22	8,39
	Изменение от исходного уровня	-2,23 ^{##}	-2,59 ^{##}	-2,59 ^{##}	-0,93 ^{##}
	Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-1,30 ^{**} [-1,52, -1,07]	-1,66 ^{**} [-1,88, -1,43]	-1,65 ^{**} [-1,88, -1,43]	-
HbA1c (ммоль/моль)	Исходный уровень (среднее)	67,1	67,7	66,4	68,2
	Изменение от исходного уровня	-24,4 ^{##}	-28,3 ^{##}	-28,3 ^{##}	-10,2 ^{##}
	Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-14,2 ^{**} [-16,6, -11,7]	-18,1 ^{**} [-20,6, -15,7]	-18,1 ^{**} [-20,5, -15,6]	-
Пациенты (%), достигшие уровня HbA1c	< 7 %	93,0 ^{**}	97,4 ^{**}	94,0 ^{**}	33,9
	≤ 6,5 %	80,0 ^{††}	94,7 ^{††}	92,3 ^{††}	17,0
	< 5,7 %	26,1 ^{††}	47,8 ^{††}	62,4 ^{††}	2,5
Глюкоза сыворотки крови натощак (ммоль/л)	Исходный уровень (среднее)	9,00	9,04	8,91	9,13
	Изменение от исходного уровня	-3,41 ^{##}	-3,77 ^{##}	-3,76 ^{##}	-2,16 ^{##}
	Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-1,25 ^{**} [-1,64, -0,86]	-1,61 ^{**} [-2,00, -1,22]	-1,60 ^{**} [-1,99, -1,20]	-
Глюкоза сыворотки крови натощак (мг/дл)	Исходный уровень (среднее)	162,2	162,9	160,4	164,4
	Изменение от исходного уровня	-61,4 ^{##}	-67,9 ^{##}	-67,7 ^{##}	-38,9 ^{##}
	Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-22,5 ^{**} [-29,5, -15,4]	-29,0 ^{**} [-36,0, -22,0]	-28,8 ^{**} [-35,9, -21,6]	-
Масса тела (кг)	Исходный уровень (среднее)	95,5	95,4	96,2	94,1
	Изменение от исходного уровня	-6,2 ^{##}	-8,2 ^{##}	-10,9 ^{##}	+1,7 [#]
	Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-7,8 ^{**} [-9,4, -6,3]	-9,9 ^{**} [-11,5, -8,3]	-12,6 ^{**} [-14,2, -11,0]	-
Пациенты (%), достигшие	≥ 5 %	53,9 ^{††}	64,6 ^{††}	84,6 ^{††}	5,9
	≥ 10 %	22,6 ^{††}	46,9 ^{††}	51,3 ^{††}	0,9
	≥ 15 %	7,0 [†]	26,6 [†]	31,6 ^{††}	0,0

потери массы тела					
----------------------	--	--	--	--	--

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

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

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

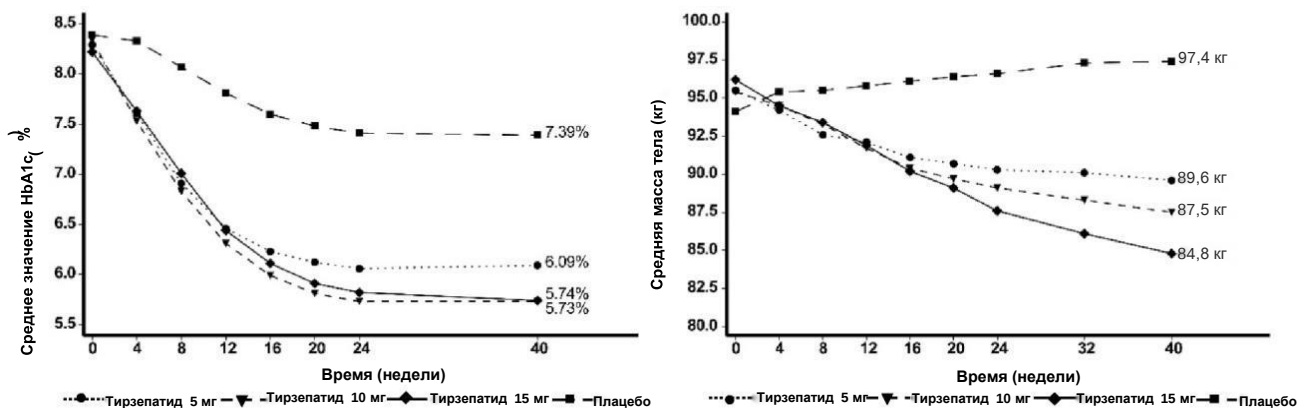


Рисунок 5. Средний показатель HbA1c (%) и средняя масса тела (кг) от исходного уровня до 40-й недели

Контроль массы тела

В трех международных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях III фазы (SURMOUNT-1, SURMOUNT-3, SURMOUNT-4) проводилась оценка эффективности и безопасности тирзепатида в отношении контроля веса в сочетании со снижением потребления калорий и повышением физической активности у пациентов с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) или избыточной массой тела ($\text{ИМТ} \geq 27 \text{ кг/м}^2$ до $< 30 \text{ кг/м}^2$) и по меньшей мере одним сопутствующим заболеванием, связанным с избыточным весом (например, дислипидемия, которую лечат или не лечат, гипертония, ОАС или сердечно-сосудистые заболевания), а также с преддиабетом или нормогликемией, но без СД2. В исследования было включено 3900 взрослых пациентов, из которых 2518 по результатам рандомизации получали тирзепатид.

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

Эффективность и безопасность тирзепатида для контроля веса у пациентов с СД2 оценивались в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы (SURMOUNT-2) и в подгруппе пациентов с $\text{ИМТ} \geq 27 \text{ кг/м}^2$ в рамках пяти рандомизированных исследований фазы III (SURPASS-1 – 5). В эти исследования были включены 6330 пациентов с $\text{ИМТ} \geq 27 \text{ кг/м}^2$ (4249 рандомизированы для лечения тирзепатидом). В исследовании SURMOUNT-2 лечение тирзепатидом продемонстрировало клинически значимое и устойчивое снижение веса по сравнению с группой плацебо. Доля пациентов, достигших $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ и $\geq 20\%$ снижения веса при лечении тирзепатидом, была значимо больше по сравнению с таковой в группе плацебо. Анализ подгрупп пациентов с ожирением или избыточным весом в исследованиях SURPASS (составляющих 86 % от общей популяции исследований SURPASS 1–5) показал устойчивое снижение веса, а также более высокий процент пациентов, достигших целевых показателей снижения веса по сравнению с активным препаратом сравнения/плацебо.

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

SURMOUNT-1

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

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

	Тирзепатид 5 мг	Тирзепатид 10 мг	Тирзепатид 15 мг	Плацебо
mITT популяция (n)	630	636	630	643
Масса тела				
Исходный уровень (кг)	102,9	105,9	105,5	104,8
Изменение от исходного уровня (%)	-16,0 ^{††}	-21,4 ^{††}	-22,5 ^{††}	-2,4
Отличие (%) от плацебо [95 % ДИ]	-13,5 ^{**} [-14,6, -12,5]	-18,9 ^{**} [-20,0, -17,8]	-20,1 ^{**} [-21,2, -19,0]	-
Изменение (кг) от исходного уровня	-16,1 ^{††}	-22,2 ^{††}	-23,6 ^{††}	-2,4 ^{††}
Отличие (кг) от плацебо [95 % ДИ]	-13,8 ^{##} [-15,0, -12,6]	-19,8 ^{##} [-21,0, -18,6]	-21,2 ^{##} [-22,4, -20,0]	-
Пациенты (%), достигшие снижения массы тела				
≥ 5 %	89,4 ^{**}	96,2 ^{**}	96,3 ^{**}	27,9
≥ 10 %	73,4 ^{##}	85,9 ^{**}	90,1 ^{**}	13,5
≥ 5 %	50,2 ^{##}	73,6 ^{**}	78,2 ^{**}	6,0
≥ 20 %	31,6 ^{##}	55,5 ^{**}	62,9 ^{**}	1,3
Окружность талии (см)				
Базовая линия	113,2	114,9	114,4	114,0
Изменение от исходного уровня	-14,6 ^{††}	-19,4 ^{††}	-19,9 ^{††}	-3,4 ^{††}
Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-11,2 ^{##} [-12,3, -10,0]	-16,0 ^{**} [-17,2, -14,9]	-16,5 ^{**} [-17,7, -15,4]	-

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

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

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

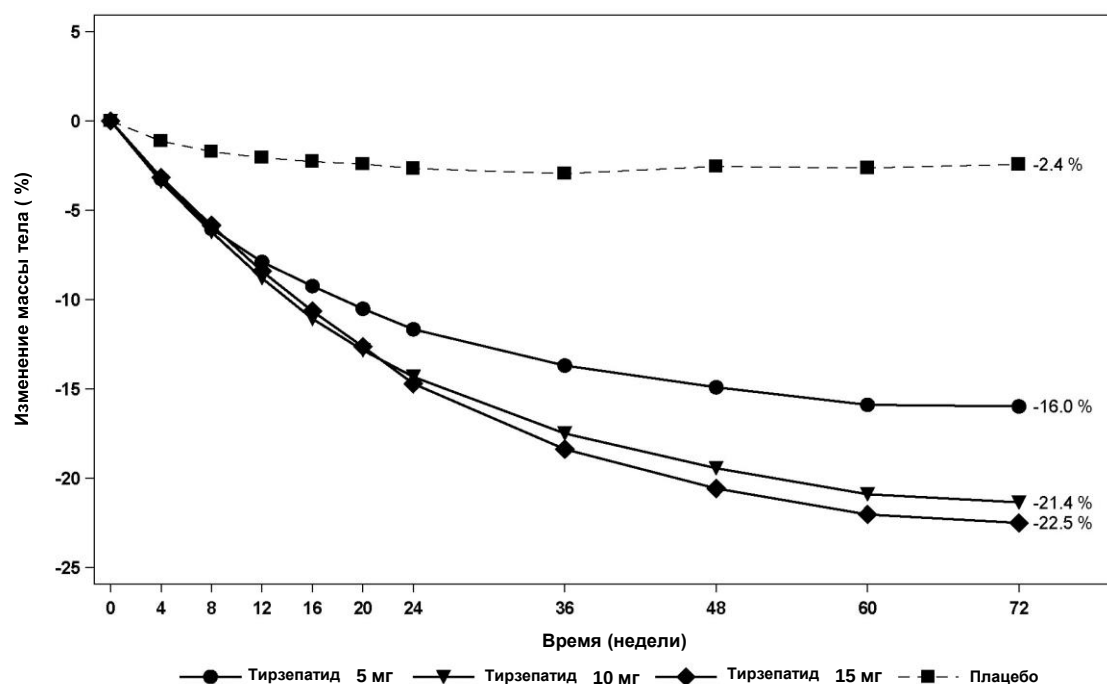


Рисунок 6. Среднее изменение массы тела (%) с исходного уровня до 72-й недели

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

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

SURMOUNT-2

В 72-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 938 взрослых пациентов с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) или с избыточной массой тела (ИМТ от 27 кг/м^2 до $< 30 \text{ кг/м}^2$) и СД2 были рандомизированы в группу с применением тирзепатида 10 мг или 15 мг один раз в неделю или в группу плацебо. Пациенты, имеющие уровень HbA1c 7–10 %, включенные в исследование, получали лечение либо только диетой и физическими упражнениями, либо одним или несколькими пероральными антигипергликемическими препаратами. Всем пациентам было рекомендовано снижение калорийности рациона и увеличение физической активности на протяжении всего исследования. Средний возраст пациентов составил 54 года, 51 % – женщины. Средний ИМТ в начале исследования был $36,1 \text{ кг/м}^2$.

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

	Тирзепатид 10 мг	Тирзепатид 15 мг	Плацебо
mITT популяция (n)	312	311	315
Масса тела			
Исходный уровень (кг)	101,1	99,5	101,7
Изменение от исходного уровня (%)	-13,4 ^{††}	-15,7 ^{††}	-3,3 ^{††}

Отличие (%) от плацебо [95 % ДИ]	-10,1** [-11,5, -8,8]	-12,4** [-13,7, -11,0]	-
Изменение (кг) от исходного уровня	-13,5 ^{††}	-15,6 ^{††}	-3,2
Отличие (кг) от плацебо [95 % ДИ]	-10,3 ^{##} [-11,7, -8,8]	-12,4 ^{##} [-13,8, -11,0]	-
Пациенты (%), достигшие снижения массы тела			
≥ 5 %	81,6**	86,4**	30,5
≥ 10 %	63,4**	69,6**	8,7
≥ 15 %	41,4**	51,8**	2,6
≥ 20 %	23,0**	34,0**	1,0
Окружность талии (см)			
Базовая линия	114,3	114,6	116,1
Изменение от исходного уровня	-11,2 ^{††}	-13,8 ^{††}	-3,4 ^{††}
Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-7,8** [-9,2, -6,4]	-10,4** [-11,8, -8,9]	-
НbA1c (ммоль/моль)			
Базовая линия	64,1	64,7	63,4
Изменение от исходного уровня	-23,4 ^{††}	-24,3 ^{††}	-1,8 [†]
Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-21,6** [-23,5, -19,6]	-22,5** [-24,4, -20,6]	-
НbA1c (%)			
Базовая линия	8,0	8,1	8,0
Изменение от исходного уровня	-2,1 ^{††}	-2,2 ^{††}	-0,2 [†]
Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-2,0** [-2,2, -1,8]	-2,1** [-2,2, -1,9]	-
Пациенты (%), достигшие уровня НbA1c			
< 7 %	90,0**	90,7**	29,3
≤ 6,5 %	84,1**	86,7**	15,5
< 5,7 %	50,2**	55,3**	2,8
ФСГ (ммоль/л)			
Базовая линия	8,8	9,0	8,7
Изменение от исходного уровня	-2,7 ^{††}	-2,9 ^{††}	-0,1
Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-2,6** [-2,9, -2,3]	-2,7** [-3,1, -2,4]	-
ФСГ (мг/дл)			
Базовая линия	157,8	161,5	156,7
Изменение от исходного уровня	-49,2 ^{††}	-51,7 ^{††}	-2,4
Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-46,8** [-52,7, -40,9]	-49,3** [-55,2, -43,3]	-

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

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

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

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

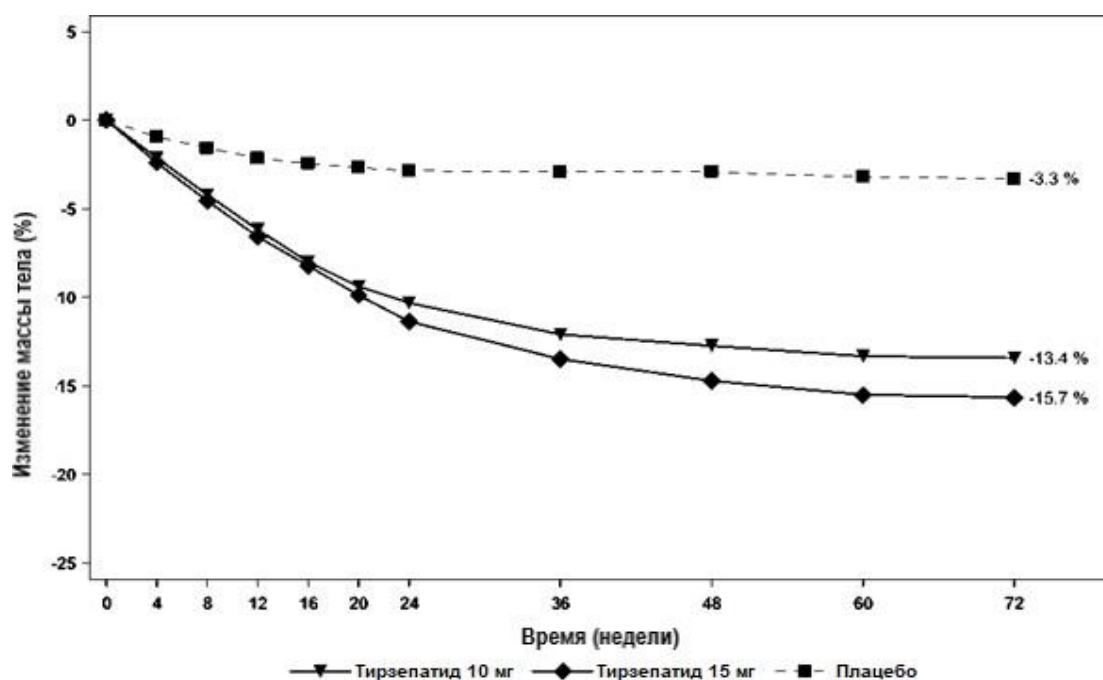


Рисунок 7. Среднее изменение массы тела (%) от исходного уровня до 72-й недели

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

SURMOUNT-3

В рамках 84-недельного исследования, 806 взрослых пациентов с ожирением ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$) или с избыточным весом (ИМТ от $> 27 \text{ кг/м}^2$ до $< 30 \text{ кг/м}^2$) и как минимум одним сопутствующим заболеванием, связанным с избыточным весом, в течение 12 недель перед исследованием участвовали в подготовительном этапе, включающем низкокалорийную диету (1200–1500 ккал/день), повышенную физическую активность и частое консультирование по вопросам пищевого поведения. По окончании 12-недельного подготовительного периода 579 пациентов, достигших снижения веса более чем на 5,0 %, были рандомизированы в группу тирзепатида в максимально переносимой дозе (МПД) 10 мг или 15 мг один раз в неделю или плацебо в течение 72 недель (двойное слепое исследование). Пациенты соблюдали диету с пониженным содержанием калорий и повышенной физической активностью на протяжении всего исследования. Средний возраст пациентов на момент рандомизации составлял 46 лет, 63 % – женщины. Средний ИМТ на момент рандомизации составлял $35,9 \text{ кг/м}^2$.

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

	Тирзепатид МПД	Плацебо
mITT популяция (n)	287	292
Масса тела		
Базовая линия ¹ (кг)	102,3	101,3
Изменение (%) от исходного уровня ¹	-21,1 ^{††}	3,3
Отличие (%) от плацебо [95 % ДИ]	-24,5 ^{**} [-26,1, -22,8]	-
Изменение (кг) по сравнению с исходным уровнем ¹	-21,5 ^{††}	3,5 ^{††}
Отличие (кг) по сравнению с плацебо [95 % ДИ]	-25,0 ^{##} [-26,9, -23,2]	-
Пациенты (%), достигшие снижение массы тела		
≥ 5%	94,4 ^{**}	10,7

≥ 10 %	88,0**	4,8
≥ 15 %	73,9**	2,1
≥ 20 %	54,9**	1,0
Пациенты (%), сохранившие ≥ 80 % массы тела, потерянной в течение 12-недельного периода введения препарата	98,6**	37,8
Окружность талии (см)		
Базовая линия ¹	109,2	109,6
Изменение от исходного уровня ¹	-16,8††	1,1
Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-17,9** [-19,5, -16,3]	-

¹Рандомизация (Неделя 0).

††p < 0.001 по сравнению с исходным уровнем¹.

**p < 0.001 по сравнению с плацебо, с поправкой на множественность.

##p < 0.001 по сравнению с плацебо, без поправки на множественность.

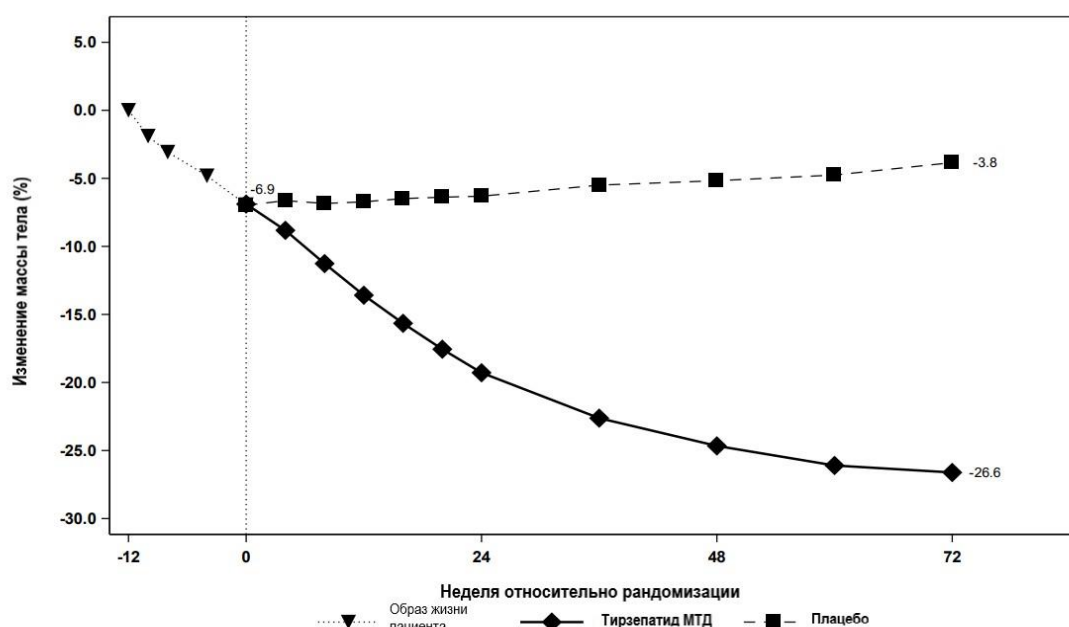


Рисунок 8. Среднее изменение массы тела (%) с 12-й по 72-ю неделю

SURMOUNT-4

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

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

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

	Тирзепатид МПД	Плацебо
mITT популяция (n) только пациенты на 36 неделе	335	335
Масса тела		
Вес (кг) на 0-й неделе (исходный уровень)	106,7	107,8
Вес (кг) на 36-й неделе (рандомизация)	84,5	85,9
Изменение (%) по сравнению с 36-й неделей по 88-ю неделю	-6,7 ^{††}	14,8 ^{††}
Отличие (%) по сравнению с плацебо на 88-й неделе [95 % ДИ]	-21,4 ^{**} [-22,9, -20,0]	-
Изменение (кг) по сравнению с 36-й неделей по 88-ю неделю	-5,7 ^{††}	11,9 ^{††}
Отличие (кг) по сравнению с плацебо на 88-й неделе [95 % ДИ]	-17,6 ^{##} [-18,8, -16,4]	-
Пациенты (%), достигшие снижения массы тела с 0-й по 88-ю неделю		
≥ 5 %	98,5 ^{**}	69,0
≥ 10 %	94,0 ^{**}	44,4
≥ 15 %	87,1 ^{**}	24,0
≥ 20 %	72,6 ^{**}	11,6
Пациенты (%), сохранившие на 88-й неделе > 80 % массы тела, потерянной в течение 36-недельного периода введения препарата	93,4 ^{**}	13,5
Окружность талии (см)		
Базовая линия (Неделя 0)	114,9	115,6
Рандомизация (Неделя 36)	96,7	98,2
Изменения по сравнению с рандомизацией (Неделя 36)	-4,6 ^{††}	8,3 ^{††}
Отличие от плацебо [95 % ДИ]	-12,9 ^{**} [-14,1, -11,7]	-

^{††}p < 0.001 по сравнению с исходным уровнем.

^{**}p < 0.001 по сравнению с плацебо, с поправкой на множественность.

^{##}p < 0.001 по сравнению с плацебо, без поправки на множественность.

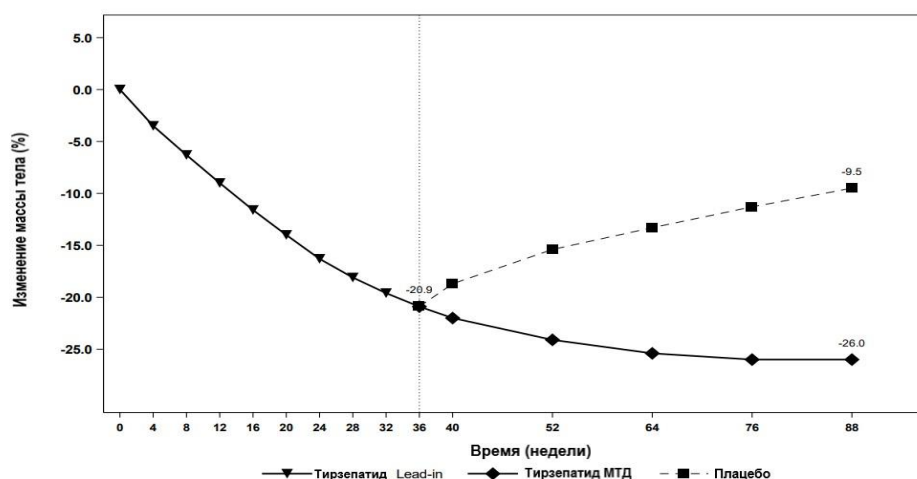


Рисунок 9. Среднее изменение массы тела (%) от исходного уровня (неделя 0) до 88-й недели

Риск восстановления веса до уровня > 95 % от исходного веса (неделя 0) на 88-й неделе исследования

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

Влияние на состав тканей организма

Изменения в составе тканей организма оценивали в дополнительном исследовании SURMOUNT-1 методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА). Результаты исследования методом ДЭРА показали, что применение тирзепатида сопровождалось более значительным снижением жировой массы по сравнению с безжировой массой тела, что привело к улучшению состава тканей организма в сравнении с плацебо через 72 недели. Более того, снижение общей жировой массы сопровождалось уменьшением количества висцерального жира. Данные результаты позволяют утверждать, что снижение общей массы тела главным образом связано с уменьшением количества жировой ткани, в том числе висцерального жира.

Улучшение физического функционирования

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

Обструктивное апноэ сна (ОАС)

Эффективность и безопасность тирзепатида для лечения умеренного и тяжелого (индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) >15) ОАС в сочетании с диетой и физическими упражнениями у пациентов с ожирением оценивались в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях III фазы (SURMOUNT-OSA, Исследование 1 и Исследование 2). В эти исследования были рандомизированы 469 взрослых пациентов с ОАС умеренной и тяжелой степени и ожирением (234 из них были рандомизированы для лечения тирзепатидом). Пациенты с СД2 были исключены. В исследование 1 были рандомизированы пациенты, которые не могли или не хотели использовать терапию положительным давлением

в дыхательных путях (РАР). В исследование 2 были рандомизированы пациенты, получающие РАР-терапию. Исследование 2 не позволяет сделать каких-либо выводов о потенциальном дополнительном эффекте тирзепатида в дополнение к РАР-терапии, поскольку применение РАР было приостановлено за 7 дней до измерения конечной точки. Все пациенты получали МПД (10 мг и 15 мг) тирзепатида или плацебо один раз в неделю в течение 52 недель. В обоих исследованиях лечение тирзепатидом продемонстрировало статистически значимое снижение ИАГ по сравнению с плацебо (см. Таблицу 11). Среди пациентов, получавших тирзепатид, у большей части пациентов было достигнуто снижение ИАГ по крайней мере на 50 % по сравнению с плацебо.

SURMOUNT-OSA, Исследование 1 и Исследование 2

В двух 52-недельных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях 469 взрослых пациентов с ОАС умеренной и тяжелой степени и ожирением были рандомизированы в группы с применением тирзепатида в МПД 10 мг или 15 мг один раз в неделю или в группу с применением плацебо один раз в неделю. В исследовании 1 средний возраст пациентов составлял 48 лет, 33 % составляли женщины, 35 % имели умеренную степень ОАС, 63 % имели тяжелую степень ОАС, 65 % имели диабет, 76 % - гипертонию, 10 % - сердечные заболевания и 81 % - дислипидемию. Средний балл по шкале сонливости Эпворта (ESS) у пациентов составил 10,5. В исследовании 2 средний возраст пациентов составлял 52 года, 28 % составляли женщины, 31 % имели умеренную степень тяжести ОАС, 57 % имели преддиабет, 77 % - артериальную гипертензию, 11 % - сердечные заболевания и 84 % - дислипидемию. Средний показатель ESS у пациентов составлял 10,0.

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

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

Исходный уровень (среднее)	128,2	130,3	130,7	130,5
Изменения от исходного уровня	-9,6 ^{††}	-1,7	-7,6 ^{††}	-3,3 [†]
Отличия от плацебо [95 % ДИ]	-7,9 ^{**} [-11,0, -4,9]	-	-4,3 [*] [-7,3, -1,2]	-
Высокочувствительный С-реактивный белок (мг/л)^a				
Исходный уровень (геометрическое среднее)	3,6	3,8	3,0	2,7
Изменения от исходного уровня	-1,6 ^{††}	-0,8 [†]	-1,4 ^{††}	-0,3
Отличия от плацебо [95 % ДИ]	-0,8 [*] [-1,4, -0,3]	-	-1,1 [*] [-1,7, -0,5]	-

[†]p < 0.05, ^{††}p < 0.001 по сравнению с исходным уровнем.

^{*}p < 0.05, ^{**}p < 0.001 по сравнению с плацебо, с поправкой на множественность.

^aАнализ с использованием логарифмически преобразованных данных.

^bАртериальное давление оценивалось на 48-й неделе, поскольку отмена РАР на 52-й неделе может привести к неточностям в оценке артериального давления.

Обследование сердечно-сосудистой системы

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

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

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

В трех плацебо-контролируемых исследованиях III фазы по контролю массы тела (SURMOUNT 1-3) в общей сложности у 27 пациентов произошло как минимум одно подтвержденное ТНССЯ (тирзепатид: 17 (n = 2 806); плацебо: 10 (n = 1 250)); частота событий была одинаковой для плацебо и тирзепатида.

Артериальное давление

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

В трех плацебо-контролируемых исследованиях III фазы по контролю массы тела (SURMOUNT 1–3) лечение тирзепатидом привело к среднему снижению систолического и диастолического артериального давления на 7 мм рт. ст. и 4 мм рт. ст., соответственно. У пациентов, получавших плацебо, среднее снижение систолического и диастолического артериального давления составило < 1 мм рт. ст.

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

Уровень глюкозы в сыворотке крови натощак

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

Постпрандиальный уровень глюкозы

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

Триглицериды

В исследованиях SURPASS 1–5 тирзепатид в дозах 5 мг, 10 мг и 15 мг приводил к снижению уровня триглицеридов в сыворотке крови на 15–19 %, 18–27 % и 21–25 %, соответственно. В рамках исследования в течение 40 недель по сравнению с семаглутидом в дозе 1 мг тирзепатид в дозах 5 мг, 10 мг и 15 мг приводил к снижению уровня триглицеридов в сыворотке на 19, 24 и 25 %, соответственно в сравнении со снижением на 12 % при применении семаглутида в дозе 1 мг.

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

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

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

Возраст, пол, раса

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

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

Возраст, пол, этническая принадлежность, исходный ИМТ или исходная тяжесть ОАС не влияли на эффективность тирзепатида в лечении ОАС умеренной и тяжелой степени у пациентов с ожирением.

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Абсорбция

$C_{\max}$ тирзепатида достигается через 8 – 72 часа после применения дозы. Равновесное состояние достигается через 4 недели применения один раз в неделю.

Экспозиция тирзепатида усиливается пропорционально дозе.

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

Абсолютная биодоступность тирзепатида при подкожном введении составила 80 %.

Распределение

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

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

Биотрансформация

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

Элиминация

Наблюдаемый средний клиренс тирзепатида в популяции составляет около 0,06 л/ч, период полувыведения составляет около 5 дней, что позволяет применять его один раз в неделю. Тирзепатид выводится за счет метаболизма. Метаболиты тирзепатида выводятся в основном с мочой и калом. Тирзепатид в неизмененном виде в моче или кале не обнаруживается.

Особые группы пациентов

Возраст, пол, раса, этническая принадлежность, масса тела

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

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

Нарушение функции печени не влияет на ФК тирзепатида. ФК тирзепатида после однократного применения 5 мг оценивали у пациентов с различной степенью нарушения

функции печени (легкой, умеренной, тяжелой) по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени, клинически значимых различий не наблюдалось.

Дети

Тирзепатид не изучался у пациентов детского возраста.

5.3. Данные доклинической безопасности

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

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

В ходе исследования канцерогенности на трансгенных мышах *rasH2* в течение 6 месяцев тирзепатид в дозах 1, 3 и 10 мг/кг при подкожном введении два раза в неделю не вызывал увеличения частоты возникновения гиперплазии или неоплазии С-клеток щитовидной железы во всех исследованных дозах.

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Динатрия гидрофосфата гептагидрат

Бензиловый спирт

Глицерин

Фенол

Натрия хлорид

Хлороводородная кислота (для коррекции pH)

Гидроксид натрия (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

Неиспользованный лекарственный препарат

2 года.

Лекарственный препарат после первого применения

7 недель.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Неиспользованный лекарственный препарат хранить в холодильнике при температуре от 2 до 8 °C (не рядом с морозильной камерой) в оригинальной упаковке (пачке картонной) для защиты от света. Не замораживать. Не использовать, если препарат был заморожен.

Используемую или переносимую в качестве запасной шприц-ручку с препаратом хранить при температуре не выше 30 °C или при температуре от 2 до 8 °C (в холодильнике) в течение 5 недель. Не замораживать. После использования закрывать шприц-ручку колпачком для защиты от света.

Препарат Монбодия следует предохранять от воздействия избыточного тепла и света.

6.5. Характер и содержание упаковки

3 мл препарата в картридж из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса, закупоренный плунжерной пробкой с одной стороны и колпачком алюминиевым комбинированным с элементом эластомерным с другой стороны. Картридж вмонтирован в многодозовую шприц-ручку одноразового применения. На многодозовую шприц-ручку одноразового применения наклеивают самоклеящуюся этикетку. 1 многодозовую шприц-ручку одноразового применения с картриджем, 1 пачку с 5 одноразовыми иглами, размещенными в ложементе или без него, вместе с карточкой-вкладышем для контроля введения препарата и листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

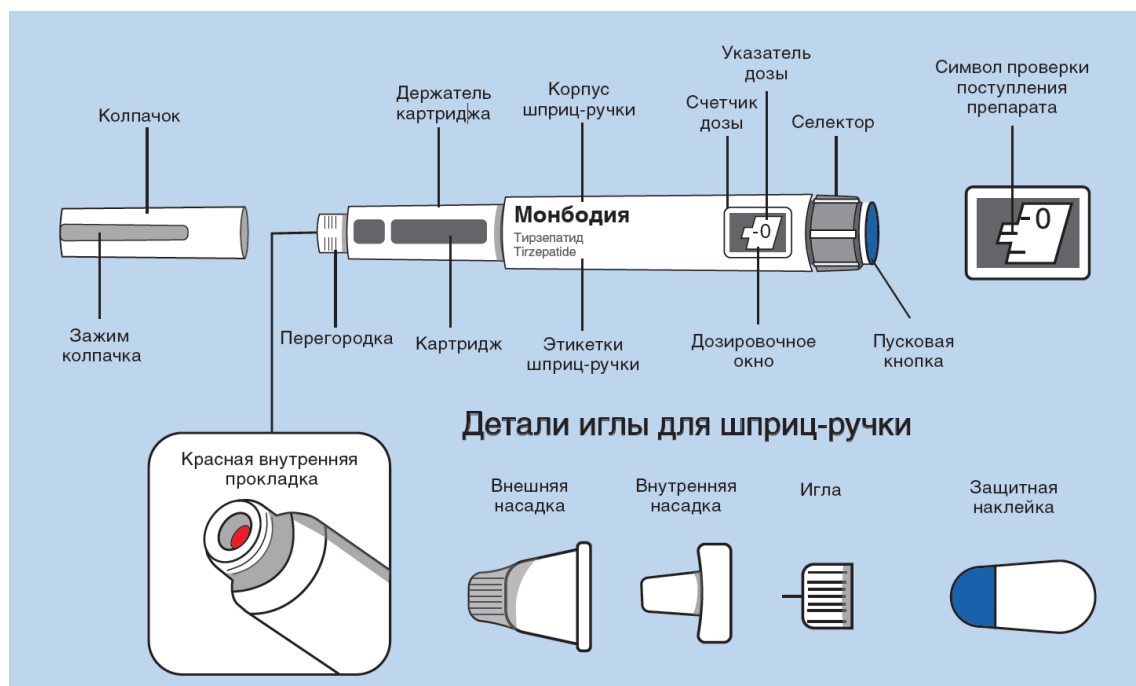
Для контроля первого вскрытия на пачку наклеивают стикеры.

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

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует утилизировать в соответствии с установленными требованиями законодательства государства - члена Евразийского экономического союза.

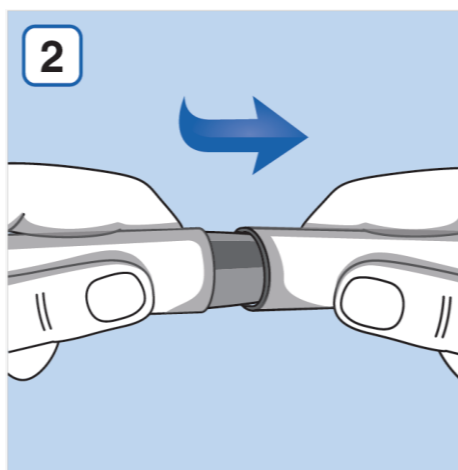
Инструкция по применению лекарственного препарата Монбодия в виде многодозовой шприц-ручки для выполнения подкожной инъекции



Внешний вид предварительно заполненной шприц-ручки

I. Подготовка шприц-ручки с новой иглой к использованию

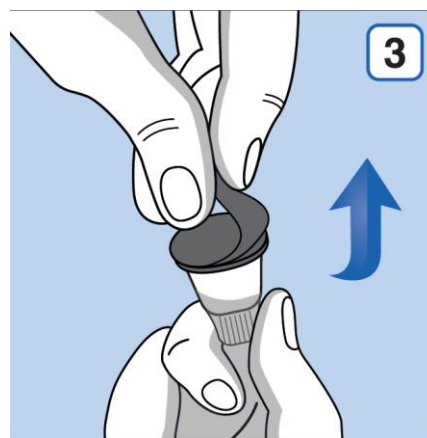
1. Тщательно вымойте руки перед выполнением подкожной инъекции.



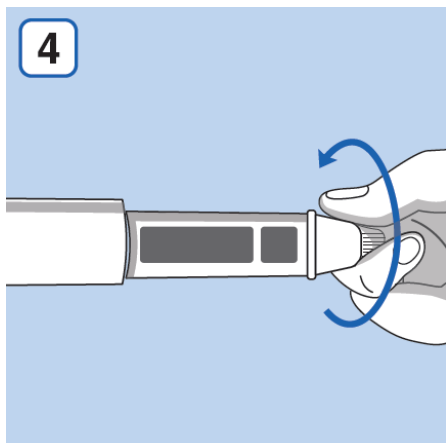
2. Проверьте шприц-ручку и этикетку. Потяните колпачок шприц-ручки, чтобы снять его.

3. Всегда используйте новую иглу для шприц-ручки для каждой инъекции, чтобы избежать инфекций и нарушения проходимости иглы.

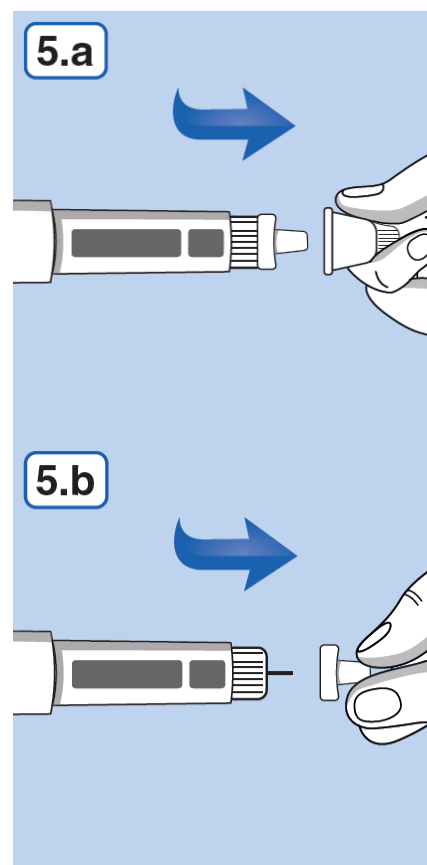
Удалите защитную наклейку с внешней насадки иглы.



4. Прикрутите иглу с насадками к перегородке держателя картриджа шприц-ручки. Убедитесь, что игла плотно держится.



5. а. Снимите внешнюю насадку иглы. Не выбрасывайте ее, она потребуется для утилизации использованной иглы.
б. Затем снимите внутреннюю насадку иглы.



При установке иглы на держатель картриджа может появиться капля препарата – это нормальное явление, однако все равно необходимо проверить прохождение

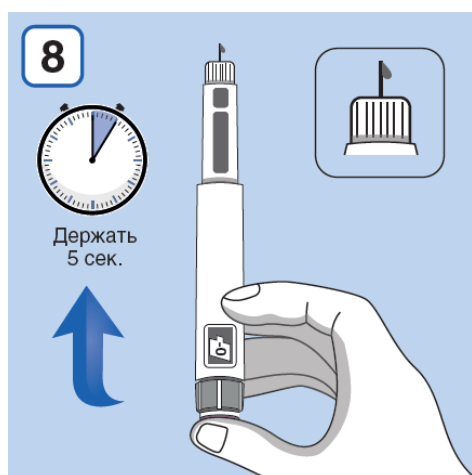
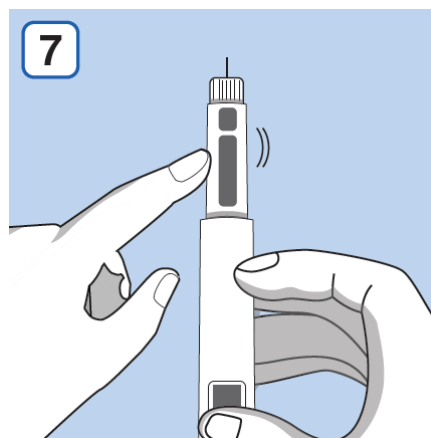
(поступление) препарата через иглу, если шприц-ручка используется в первый раз. Присоединяйте новую иглу к шприц-ручке непосредственно перед инъекцией.

II. Проверка прохождения (поступления) препарата через иглу



6. Важно перед применением подготовить шприц-ручку к использованию, чтобы удалить весь воздух, который может быть внутри картриджа и иглы. Для этого медленно поворачивая селектор дозы, установите в дозировочном окне символ «0», следующий после отметки 0.

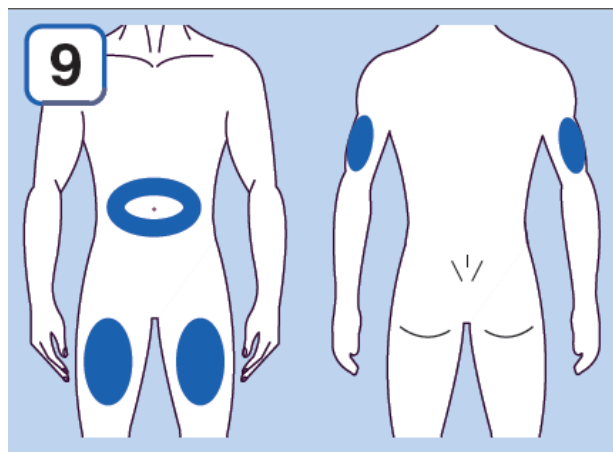
7. Держите шприц-ручку иглой вверх. Слегка постучите по держателю картриджа, чтобы собрать пузырьки воздуха в верхней части.



8. Держите шприц-ручку иглой вверх. Нажмите пусковую кнопку и продолжайте давить на нее до тех пор, пока не появится капля препарата или нулевая отметка в дозировочном окне не совместится с указателем дозы на корпусе шприц-ручки. Если после этого на конце иглы не появился препарат, то повторите действия согласно пунктам 7-9, но не более 2-х раз.

Если селектор дозы не вернется к нулевой отметке и препарат не появится на кончике иглы, то, возможно, используемая шприц-ручка непроходима. В этом случае следует удалить старую иглу и заменить на новую. Затем повторить действия согласно пунктам 7-9, но не более 1 раза.

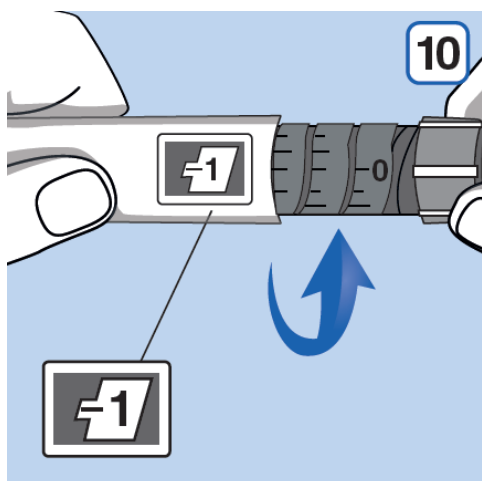
9. Теперь шприц-ручка готова к применению. Препарат следует вводить подкожно в область живота, бедра или верхней части плеча. Меняйте место инъекции каждую неделю. Вы можете использовать ту же часть тела для инъекции, но убедитесь, что выбрали другое место для инъекции.



Если после проверки прохождения (поступления) препарата капля не появилась на конце иглы, необходимо повторить действия пункта «II», но не более 6 раз. Если капля препарата так и не появилась, необходимо заменить иглу и повторить действия пункта «II. Проверка прохождения (поступления) препарата через иглу» еще раз. Если капля раствора так и не появилась, необходимо утилизировать шприц-ручку и использовать новую.

Перед использованием шприц-ручки в первый раз следует быть уверенным в том, что игла хорошо пропускает препарат, а на конце иглы появилась капля раствора. Это гарантирует введение препарата. Если игла повреждена или закупорена, капля раствора не появится, препарат не будет введен, даже если селектор дозировки и счетчик дозы будут двигаться. Пациент может не ввести необходимую дозу, и эффект препарата Монбодия не будет достигнут. Необходимо обязательно проверять прохождение препарата через иглу перед первой инъекцией.

III. Установка дозы

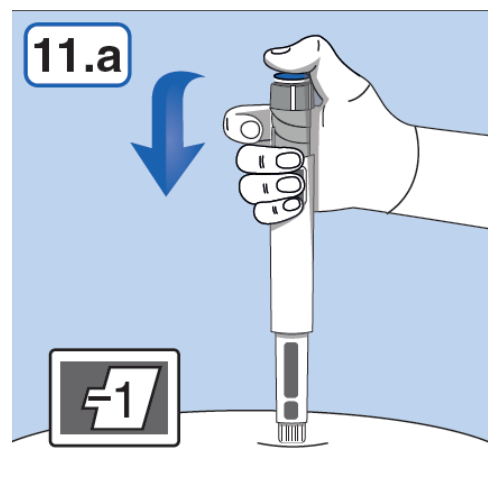


10. Поворачивайте селектор шприц-ручки, чтобы в дозировочном окне появилось значение «1», как указано на рисунке 11. Данное значение соответствует полной дозе.

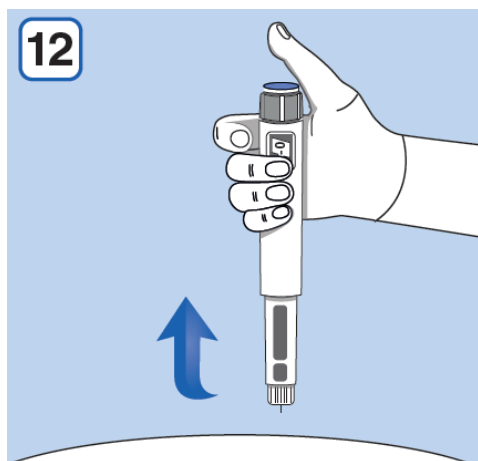
Важно! Не используйте шприц-ручку, если осталось недостаточное количество препарата для введения полной дозы. Используйте новую шприц-ручку.

IV. Введение препарата

11. а Протрите кожу спиртовой салфеткой. Введите иглу в выбранное место и нажмите на пусковую кнопку.



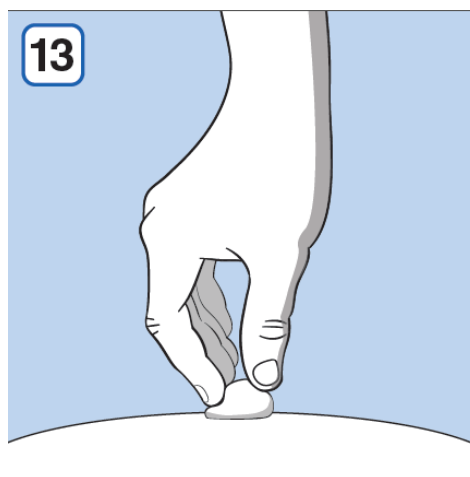
11. б Медленно посчитайте до 10, удерживая пусковую кнопку. В дозировочном окне должна появиться отметка «0».



12. Затем вытащите иглу из кожи. Наличие капли лекарственного препарата является нормой, это не повлияет на дозу.

Убедитесь, что в дозировочном окне отметка «0», что свидетельствует о том, что Вы ввели полную дозу.

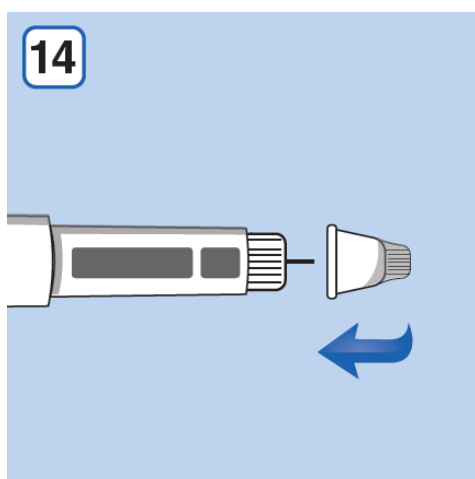
13. Если Вы заметите кровь после извлечения иглы, слегка прижмите ранку стерильным ватным тампоном. Не трите место инъекции.



V. Утилизация иглы

Важно! После каждой инъекции препарата всегда удаляйте иглу со шприц-ручки. Это может предотвратить закупорку игл, загрязнение, инфицирование, вытекание раствора и введение неправильной дозы препарата.

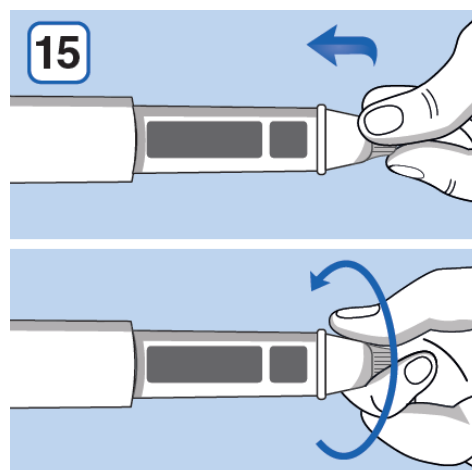
Хранить и транспортировать шприц-ручку необходимо без иглы!

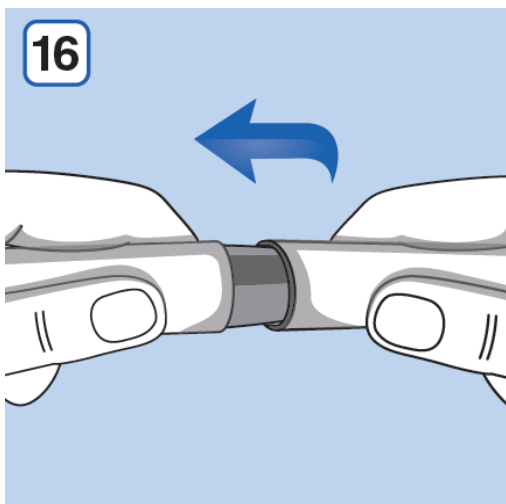


14. Осторожно поместите обратно внешнюю насадку на иглу.

15. Затем открутите иглу с внешней насадкой и поместите ее в специальный контейнер для использованных игл.

Не храните шприц-ручку с установленной на ней иглой для предотвращения вытекания лекарственного препарата, закупорки иглы и попадания воздуха.





16. Наденьте колпачок шприц-ручки на место. Не храните шприц-ручку без надетого колпачка.

VI. Уход за шприц-ручкой

Со шприц-ручкой следует обращаться аккуратно. Небрежное или неправильное обращение может стать причиной неправильного дозирования препарата Монбодия, что может привести к слишком высокой или слишком низкой концентрации глюкозы в крови или вызвать дискомфорт в области живота (тошнота или рвота).

Необходимо предохранять шприц-ручку от попадания пыли, загрязнений и жидкости. Запрещается мыть шприц-ручку, погружать ее в жидкости. По мере загрязнения шприц-ручку можно протирать влажной тканью, смоченной мягким моющим средством.

Если шприц-ручка подверглась физическому воздействию (удар, механическая вибрация, термические явления и пр.), или пациент сомневается в ее исправности, необходимо присоединить новую иглу и проверить прохождение (поступление) препарата перед тем, как сделать инъекцию.

Запрещается оставлять шприц-ручку в местах, где она может подвергаться воздействию слишком высоких или слишком низких температур (в автомобиле, на подоконнике и пр.). Запрещается проводить инъекцию препарата Монбодия, если он был заморожен.

Использованную шприц-ручку с отсоединенной иглой необходимо утилизировать в соответствии с рекомендациями, данными врачом, медсестрой, фармацевтом или локальными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Открытое акционерное общество «Фармстандарт-Уфимский витаминный завод» (ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»)

450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28

Тел./факс: (347) 272-92-85

Адрес электронной почты: info@pharmstd.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Открытое акционерное общество «Фармстандарт-Уфимский витаминный завод» (ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»)

450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28

Тел./факс: (347) 272-92-85

Адрес электронной почты: info@pharmstd.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Монбодия доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) <https://eec.eaeunion.org>.