

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО

ПРЕПАРАТА

Амеглутар®

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 008875-280825

СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Амеглутар®

Международное непатентованное или группировочное наименование (МНН):
семаглутид

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения

Состав

1 мл раствора содержит:

действующее вещество: семаглутид – 1,34 мг;

вспомогательные вещества: динатрия гидрофосфата дигидрат – 1,42 мг, пропиленгликоль – 14,0 мг, фенол – 5,5 мг, 1М раствор хлористоводородной кислоты и/или 1М раствор натрия гидроксида – для коррекции pH до 7,4, вода для инъекций – до 1 мл.

Описание: прозрачный бесцветный или почти бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа лекарственного препарата: гипогликемическое средство – аналог глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1).

Код АТХ: A10BJ06.

Фармакологические свойства

Семаглутид является агонистом рецепторов ГПП-1 (ГПП-1Р), произведенным химическим синтезом.

Семаглутид представляет собой синтетический аналог ГПП-1. Семаглутид действует как агонист ГПП-1Р, который селективно связывается и активирует ГПП-1Р. ГПП-1Р служит мишенью для нативного ГПП-1.

ГПП-1 является физиологическим гормоном, оказывающим сразу несколько эффектов на регуляцию концентрации глюкозы и аппетит, а также на сердечно-сосудистую систему (ССС). Влияние на концентрацию глюкозы и аппетит специфически опосредовано ГПП-1Р, расположенными в поджелудочной железе и головном мозге. Фармакологические концентрации семаглутида снижают концентрацию глюкозы крови и массу тела посредством сочетания эффектов, описанных ниже. ГПП-1Р представлены также в специфических областях сердца, сосудов, иммунной системы и почек, где их активация может оказывать сердечно-сосудистые (СС) и микроциркуляторные эффекты.

В отличие от нативного ГПП-1, продлённый период полувыведения семаглутида (около

1 недели) позволяет применять его подкожно (п/к) 1 раз в неделю. Связывание с альбумином является основным механизмом длительного действия семаглутида, что приводит к снижению выведения его почками и защищает от метаболического распада. Кроме того, семаглутид стабилен в отношении расщепления ферментом дипептидилпептидазой-4.

Семаглутид снижает концентрацию глюкозы крови посредством глюкозозависимых стимуляции секреции инсулина и подавления секреции глюкагона. Таким образом, при повышении концентрации глюкозы крови происходит стимуляция секреции инсулина и подавление секреции глюкагона. Механизм снижения уровня гликемии включает также небольшую задержку опорожнения желудка в ранней постпрандиальной фазе. Во время гипогликемии семаглутид уменьшает секрецию инсулина и не снижает секрецию глюкагона. Семаглутид снижает общую массу тела и массу жировой ткани, уменьшая потребление энергии. Данный механизм затрагивает общее снижение аппетита, включая усиление сигналов насыщения и ослабление сигналов голода, а также улучшение контроля потребления пищи и снижение тяги к пище. Снижается также инсулинорезистентность, возможно, за счёт уменьшения массы тела. Помимо этого, семаглутид снижает предпочтение к приёму пищи с высоким содержанием жиров. В исследованиях на животных было показано, что семаглутид поглощается специфическими областями головного мозга и усиливает ключевые сигналы насыщения и ослабляет ключевые сигналы голода. Воздействуя на изолированные участки тканей головного мозга семаглутид активирует нейроны, связанные с чувством сытости, и подавляет нейроны, связанные с чувством голода.

В клинических исследованиях (КИ) семаглутид оказывал положительное влияние на липиды плазмы крови, снижал систолическое артериальное давление (АД) и уменьшал воспаление.

В исследованиях на животных семаглутид подавляет развитие атеросклероза, предупреждая дальнейшее развитие аортальных бляшек и уменьшая воспаление в бляшках.

Фармакодинамика

Все фармакодинамические исследования были проведены после 12 недель терапии (включая период увеличения дозы) в равновесной концентрации семаглутида 1 мг 1 раз в неделю.

Уровень гликемии натощак и постпрандиальный уровень гликемии

Семаглутид снижает концентрацию глюкозы натощак и концентрацию постпрандиальной глюкозы. По сравнению с плацебо терапия семаглутидом 1 мг у пациентов с сахарным

диабетом 2 типа (СД2) приводила к снижению концентрации глюкозы с точки зрения абсолютного изменения от исходного значения (ммоль/л) и относительного снижения по сравнению с плацебо (%) в отношении: концентрации глюкозы натощак (1,6 ммоль/л; 22%); концентрации глюкозы через 2 часа после приёма пищи (4,1 ммоль/л; 37 %); средней суточной концентрации глюкозы (1,7 ммоль/л; 22 %) и постпрандиальных пиков концентрации глюкозы за 3 приёма пищи (0,6 – 1,1 ммоль/л). Семаглутид снижал концентрацию глюкозы натощак после введения первой дозы.

Функция бета-клеток поджелудочной железы и секреция инсулина

Семаглутид улучшает функцию бета-клеток поджелудочной железы. После внутривенного струйного введения глюкозы пациентам с СД2 семаглутид по сравнению с плацебо улучшал первую и вторую фазу инсулинового ответа с трёхкратным и двукратным повышением, соответственно, и увеличивал максимальную секреторную активность бета-клеток поджелудочной железы после теста стимуляции аргинином. Кроме того, по сравнению с плацебо терапия семаглутидом увеличивает концентрации инсулина натощак.

Секреция глюкагона

Семаглутид снижает концентрацию глюкагона натощак и постпрандиальную концентрацию глюкагона. У пациентов с СД2 семаглутид приводит к относительному снижению концентрации глюкагона по сравнению с плацебо: концентрации глюкагона натощак (8 – 21 %), постпрандиального глюкагонового ответа (14 – 15 %) и средней суточной концентрации глюкагона (12 %).

Глюкозозависимая секреция инсулина и глюкозозависимая секреция глюкагона

Семаглутид снижал высокую концентрацию глюкозы в крови, стимулируя секрецию инсулина и снижая секрецию глюкагона глюкозозависимым способом. Скорость секреции инсулина после введения семаглутида пациентам с СД2 была сопоставима с таковой у здоровых добровольцев.

Во время индуцированной гипогликемии семаглутид по сравнению с плацебо не изменял контррегуляторный ответ повышения концентрации глюкагона, а также не усугублял снижение концентрации С-пептида у пациентов с СД2.

Опорожнение желудка

Семаглутид вызывал небольшую задержку раннего постпрандиального опорожнения желудка, тем самым снижая скорость поступления постпрандиальной глюкозы в кровь.

Масса тела и состав тела

Наблюдалось большее снижение массы тела при применении семаглутида по сравнению с изученными препаратами сравнения (плацебо, ситаглиптином, эксенатидом замедленного высвобождения (ЗВ), дулаглутидом и инсулином гларгин) (см. раздел «Клиническая

эффективность и безопасность»). Потеря массы тела при применении семаглутида происходила преимущественно за счёт потери жировой ткани, превышающей потерю мышечной массы в 3 раза.

Аппетит, потребление калорий и выбор продуктов питания

По сравнению с плацебо семаглутид снизил потребление калорий на 18 – 35 % во время трёх последовательных приёмов пищи *ad libitum*. Этому способствовали стимулированные семаглутидом подавление аппетита как натощак, так и после приёма пищи, улучшенный контроль потребления пищи, ослабление тяги к еде, особенно с высоким содержанием жиров.

Липиды натощак и постприандиальные липиды

По сравнению с плацебо семаглутид снижал концентрации триглицеридов и холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) натощак на 12 % и 21 %, соответственно. Постприандиальное увеличение концентрации триглицеридов и холестерина ЛПОНП в ответ на приём пищи с высоким содержанием жиров снизилось более чем на 40 %.

Электрофизиология сердца (ЭФс)

Действие семаглутида на процесс реполяризации в сердце было протестировано в исследовании ЭФс.

Применение семаглутида в дозах, превышающих терапевтические (в равновесной концентрации до 1,5 мг), не приводило к удлинению скорректированного интервала QT.

Клиническая эффективность и безопасность

Как улучшение гликемического контроля, так и снижение СС заболеваемости и смертности являются неотъемлемой частью лечения СД2.

Эффективность и безопасность семаглутида в дозах 0,5 мг и 1 мг оценивались в шести рандомизированных контролируемых КИ 3а фазы. Из них пять КИ в качестве основной цели оценивали эффективность гликемического контроля, в то время как одно КИ оценивало в качестве основной цели СС исход. В дополнение были проведены два КИ семаглутида 3 фазы с участием японских пациентов.

В дополнение было проведено исследование 3б фазы для сравнения эффективности и безопасности семаглутида в дозах 0,5 мг и 1 мг один раз в неделю с дулаглутидом 0,75 мг и 1,5 мг один раз в неделю, соответственно. Также было проведено КИ 3б фазы с целью изучения эффективности и безопасности семаглутида в качестве дополнения к лечению ингибитором натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа (SGLT2).

Терапия семаглутидом продемонстрировала устойчивые, статистически превосходящие и клинически значимые улучшение показателя HbA_{1c} и снижение массы тела на срок до 2 лет по сравнению с плацебо и лечением с активным контролем (ситаглиптином, инсулином

гларгин, эксенатидом ЗВ и дулаглутидом).

Возраст, пол, раса, этническая принадлежность, исходные значения индекса массы тела (ИМТ) и массы тела (кг), длительность сахарного диабета (СД) и почечная недостаточность не повлияли на эффективность семаглутида.

Кроме того, было проведено КИ 3б фазы с целью изучения действия/влияния семаглутида по сравнению с инсулином аспарт, оба в качестве дополнения к метформину и оптимизированной терапии инсулином гларгин 100 ЕД.

Монотерапия

Монотерапия семаглутидом в дозах 0,5 мг и 1 мг 1 раз в неделю в течение 30 недель по сравнению с плацебо привела к статистически более значимому снижению показателей HbA_{1c} (- 1,5% - 1,6% против 0 %, соответственно), глюкозы плазмы натощак (ГПН) (- 2,5 ммоль/л, - 2,3 ммоль/л против - 0,6 ммоль/л, соответственно) и массы тела (- 3,7 кг, - 4,5 кг против - 1,0 кг, соответственно).

Семаглутид по сравнению с ситаглиптином, оба в комбинации с 1–2 пероральными гипогликемическими препаратами (ПГПП) (метформином и/или препаратами группы тиазолидиндиона)

Терапия семаглутидом 0,5 мг и 1 мг 1 раз в неделю в течение 56 недель по сравнению с ситаглиптином привела к устойчивому и статистически более значимому снижению показателей HbA_{1c} (- 1,3% - 1,6% против - 0,5% соответственно), ГПН (- 2,1 ммоль/л, - 2,6 ммоль/л против - 1,1 ммоль/л, соответственно) и массы тела (- 4,3 кг, - 6,1 кг против - 1,9 кг, соответственно).

Терапия семаглутидом 0,5 мг и 1 мг по сравнению с ситаглиптином значительно снижала систолическое АД от исходного значения в 132,6 мм рт.ст. (- 5,1 мм рт.ст., - 5,6 мм рт.ст. против - 2,3 мм рт.ст., соответственно). Изменений диастолического АД не происходило.

Семаглутид по сравнению с дулаглутидом, оба в комбинации с метформином

Терапия семаглутидом 0,5 мг по сравнению с дулаглутидом 0,75 мг, оба 1 раз в неделю на протяжении 40 недель, привела к устойчивому и статистически превосходящему снижению показателей HbA_{1c} (- 1,5% против - 1,1%), ГПН (- 2,2 ммоль/л против - 1,9 ммоль/л) и массы тела (- 4,6 кг против - 2,3 кг), соответственно.

Терапия семаглутидом 1 мг по сравнению с дулаглутидом 1,5 мг, оба 1 раз в неделю на протяжении 40 недель, привела к устойчивому и статистически превосходящему снижению показателей HbA_{1c} (- 1,8% против - 1,4%), ГПН (- 2,8 ммоль/л против - 2,2 ммоль/л) и массы тела (- 6,5 кг против - 3,0 кг), соответственно.

Семаглутид по сравнению с эксенатидом ЗВ, оба в комбинации с метформином или

метформинном совместно с производным сульфонилмочевины

Терапия семаглутидом 1 мг 1 раз в неделю на протяжении 56 недель по сравнению с эксенатидом ЗВ 2,0 мг привела к устойчивому и статистически более значимому снижению показателей HbA_{1c} (-1,5% против -0,9%), ГПН (-2,8 ммоль/л против -2,0 ммоль/л) и массы тела (-5,6 кг против -1,9 кг), соответственно.

Семаглутид по сравнению с инсулином гларгин, оба в комбинации с 1–2 ПТП (монотерапия метформинном или метформин с производным сульфонилмочевины)

Терапия семаглутидом в дозах 0,5 мг и 1 мг 1 раз в неделю по сравнению с инсулином гларгин в течение 30 недель привела к статистически более значимому снижению показателей HbA_{1c} (-1,2% - 1,6% против -0,8%, соответственно) и массы тела (-3,5 кг, -5,2 кг против +1,2 кг, соответственно).

Снижение показателя ГПН было статистически более значимым для семаглутида 1 мг по сравнению с инсулином гларгин (-2,7 ммоль/л против -2,1 ммоль/л). Не наблюдалось статистически более значимое снижение показателя ГПН для семаглутида 0,5 мг (-2,0 ммоль/л против -2,1 ммоль/л).

Доля пациентов, у которых наблюдались тяжёлые или подтверждённые (< 3,1 ммоль/л) эпизоды гипогликемии, была ниже при применении семаглутида 0,5 мг (4,4 %) и семаглутида 1 мг (5,6 %) по сравнению с инсулином гларгин (10,6 %).

Больше пациентов достигли показателя HbA_{1c} < 7% без тяжёлых или подтверждённых эпизодов гипогликемии и без набора веса при применении семаглутида 0,5 мг (47 %) и семаглутида 1 мг (64 %) по сравнению с инсулином гларгин (16%).

Семаглутид по сравнению с плацебо, оба в комбинации с базальным инсулином

Терапия семаглутидом в дозах 0,5 мг и 1 мг по сравнению с плацебо в течение 30 недель привела к статистически более значимому снижению показателей HbA_{1c} (-1,4% - 1,8% против -0,1 %, соответственно), ГПН (-1,6 ммоль/л, -2,4 ммоль/л против -0,5 ммоль/л, соответственно) и массы тела (-3,7 кг, -6,4 кг против -1,4 кг, соответственно).

Частота тяжёлых или подтверждённых эпизодов гипогликемии существенно не различалась при применении семаглутида и плацебо. Доля пациентов с показателем HbA_{1c} ≤ 8% на скрининге, сообщивших о тяжёлых или подтверждённых (< 3,1 ммоль/л) эпизодах гипогликемии, была выше при применении семаглутида по сравнению с плацебо и сопоставима у пациентов с показателем HbA_{1c} > 8% на скрининге.

Семаглутид по сравнению с плацебо в качестве дополнения к терапии ингибитором SGLT2 (в качестве монотерапии или в комбинации с производным сульфонилмочевины или метформинном)

Терапия семаглутидом в дозе 1 мг 1 раз в неделю в качестве дополнения к терапии

ингибитором SGLT2 (в качестве монотерапии или в комбинации с производным сульфонилмочевины или метформином) по сравнению с плацебо раз в неделю в течение 30 недель привела к статистически значимому снижению показателей HbA_{1c} (-1,5 % против -0,1 %, соответственно), ГПН (-2,2 ммоль/л против 0 ммоль/л, соответственно) и массы тела (-4,7 кг против -0,9 кг, соответственно).

Семаглутид по сравнению с инсулином аспарт в качестве дополнения к терапии инсулином гларгин в комбинации с метформином

В 52-недельное открытое КИ было рандомизировано 1748 пациентов в соотношении 1:1 с неадекватно контролируемым СД2 после 12-недельного подготовительного периода на терапии инсулином гларгин и метформином для применения семаглутида (0,5 мг, либо 1,0 мг) 1 раз в неделю или инсулина аспарт 3 раза в сутки. Включённая популяция имела среднюю продолжительность диабета 13,4 года и средний показатель HbA_{1c} 8,6 % с целевым показателем HbA_{1c} 6,5–7,5 %

На 52-й неделе показатель HbA_{1c} снизился на 1,5 % при применении семаглутида и на 1,2 % на терапии инсулином аспарт.

Количество эпизодов тяжёлых гипогликемий в обеих группах терапии было низким (4 эпизода при применении семаглутида и 7 эпизодов на терапии инсулином аспарт).

Средняя исходная масса тела снизилась на 4,1 кг при применении семаглутида и увеличилась на 2,8 кг на терапии инсулином аспарт, а расчетная разница в лечении составила -6,99 кг (95 % ДИ от -7,41 до -6,57) на 52-й неделе.

Комбинация с монотерапией производным сульфонилмочевины

На 30-й неделе КИ (см. подраздел «Оценка влияния на ССС») была произведена оценка подгруппы из 123 пациентов, находящихся на монотерапии производным сульфонилмочевины. На 30-й неделе показатель HbA_{1c} снизился на 1,6 % и на 1,5 % при применении семаглутида в дозах 0,5 мг и 1 мг, соответственно, и увеличился на 0,1 % при применении плацебо.

Комбинация с предварительно смешанным инсулином $\pm 1-2$ ПГТП

На 30-й неделе КИ (см. подраздел «Оценка влияния на ССС») была произведена оценка подгруппы из 867 пациентов, находящихся на терапии предварительно смешанным инсулином (в комбинации или без 2-х ПГТП). На 30-й неделе показатель HbA_{1c} снизился на 1,3 % и на 1,8 % при применении семаглутида в дозах 0,5 мг и 1 мг, соответственно, и снизился на 0,4 % при применении плацебо.

Соотношение пациентов, достигших целевого снижения показателя HbA_{1c}

До 79 % пациентов достигли целей лечения в отношении снижения показателя $HbA_{1c} < 7\%$ и доля таких пациентов была значительно больше при применении семаглутида по

сравнению с пациентами, получавшими ситаглиптин, эксенатид 3В, инсулин гларгин, дулаглутид и плацебо.

Доля пациентов, достигших показателя HbA_{1c} менее 7 % без тяжёлых или подтверждённых эпизодов гипогликемии и без набора веса, была значительно больше при применении семаглутида в дозах 0,5 мг и 1 мг (до 66% и 74 %, соответственно) по сравнению с пациентами, получавшими ситаглиптин (27 %), эксенатид 3В (29 %), инсулин гларгин (16%), дулаглутид 0,75 мг (44 %) и дулаглутид 1,5 мг (58 %).

Масса тела

Монотерапия семаглутидом 1 мг или терапия в комбинации с 1–2 лекарственными препаратами приводила к статистически большему снижению массы тела (потеря составляла до 6,5 кг) по сравнению с терапией плацебо, ситаглиптином, эксенатидом 3В, инсулином гларгин или дулаглутидом. Снижение массы тела было устойчивым на срок до 2-х лет.

После одного года терапии потери массы $\geq 5\%$ и $\geq 10\%$ достигло большее количество пациентов, получавших семаглутид 0,5 мг (46 % и 13 %) и 1 мг (до 62 % и 24 %), по сравнению с пациентами, находившимися на терапии активными препаратами сравнения ситаглиптином и эксенатидом 3В (до 18 % и до 4 %).

В КИ длительностью 40 недель потери массы $\geq 5\%$ и $\geq 10\%$ достигло большее количество пациентов, получавших семаглутид 0,5 мг (44 % и 14 %), по сравнению с пациентами, получавшими дулаглутид 0,75 мг (23 % и 3 %). Потери массы $\geq 5\%$ и $\geq 10\%$ достигло большее количество пациентов, получавших семаглутид 1 мг (до 63 % и 27 %), по сравнению с пациентами, получавшими дулаглутид 1,5 мг (30 % и 8 %).

В СС КИ потери массы тела $\geq 5\%$ и $\geq 10\%$ достигло большее количество пациентов, получавших семаглутид 0,5 мг (36 % и 13 %) и 1 мг (47 % и 20 %), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо 0,5 мг (18 % и 6 %) и 1 мг (19 % и 7 %).

ГПН и постпрандиальное увеличение концентрации глюкозы

Во время всех трёх ежедневных приёмов пищи семаглутид 0,5 мг и 1 мг показал значительное снижение концентрации ГПН до 2,8 ммоль/л и снижение постпрандиального прироста концентрации глюкозы до 1,2 ммоль/л (разница между значениями до и после еды, полученная после трёх приёмов пищи) (в дополнение см. раздел «Фармакодинамика»).

Функция бета-клеток поджелудочной железы и инсулинорезистентность

В ходе терапии семаглутидом 0,5 мг и 1 мг произошло улучшение функции бета-клеток поджелудочной железы и уменьшение инсулинорезистентности, что подтверждается оценкой гомеостатических моделей функции бета-клеток поджелудочной железы (НОМА-В) и инсулинорезистентности (НОМА-IR) (в дополнение см. раздел «Фармакодинамика»).

Липиды

Во время КИ семаглутида наблюдалось улучшение профиля липидов крови натошак, преимущественно в группе, получавшей дозу 1 мг (в дополнение см. раздел «Фармакодинамика»).

Оценка влияния на ССС 3297 пациентов с СД2 и высоким СС риском были рандомизированы в двойное слепое КИ длительностью 104 недели на получение семаглутида 0,5 мг или 1 мг 1 раз в неделю либо плацебо 0,5 мг или 1 мг в дополнение к стандартной терапии СС заболеваний в течение последующих двух лет.

Терапия семаглутидом привела к снижению на 26 % риска первичного комбинированного исхода, включающего смерть по причине СС патологии, инфаркт миокарда (ИМ) без смертельного исхода и инсульт без смертельного исхода. В первую очередь это было обусловлено значительным уменьшением частоты инсульта без смертельного исхода (39 %) и незначительным уменьшением частоты ИМ без смертельного исхода (26 %), но без изменений в частоте смерти по причине СС патологии.

Значительно снизился риск реваскуляризации миокарда или периферических артерий, в то время как риск нестабильной стенокардии, требующей госпитализации, и риск госпитализации по причине сердечной недостаточности снизились незначительно.

Микроциркуляторные исходы включали в себя 158 новых или ухудшившихся случаев нефропатии. Относительный риск в отношении времени до возникновения нефропатии (новые случаи развития персистирующей макроальбуминурии, персистирующее удвоение сывороточной концентрации креатинина, необходимость в постоянной заместительной почечной терапии и смерть по причине болезни почек) составил 0,64.

В дополнение к стандартной терапии СС заболеваний терапия семаглутидом в дозах 0,5 мг и 1 мг по сравнению с плацебо 0,5 мг и 1 мг в течение 104 недель привела к значительному и устойчивому снижению от исходных значений показателя HbA_{1c} (- 1,1 % и - 1,4 % против - 0,4 % и - 0,4 %, соответственно).

Артериальное давление

Наблюдалось значительное снижение среднего систолического АД при применении семаглутида 0,5 мг (3,5 – 5,1 мм рт.ст.) и семаглутида 1 мг (5,4 – 7,3 мм рт.ст.) в комбинации с ПГПП или базальным инсулином. Не отмечалось значительной разницы по показателям диастолического АД между семаглутидом и препаратами сравнения.

Фармакокинетика

Период полувыведения семаглутида, равный приблизительно 1 неделе, делает возможным режим дозирования 1 раз в неделю.

Абсорбция

Время достижения максимальной концентрации (C_{max}) в плазме составило от 1 до 3 дней после введения дозы препарата.

Равновесная концентрация препарата ($AUC_{1/24}$) достигалась спустя 4 – 5 недель однократного еженедельного применения препарата. После п/к введения семаглутида в дозах 0,5 мг и 1 мг средние показатели его равновесной концентрации у пациентов с СД2 составили около 16 нмоль/л и 30 нмоль/л, соответственно.

Экспозиция для доз семаглутида 0,5 мг и 1 мг увеличивается пропорционально введённой дозе. При п/к введении семаглутида в переднюю брюшную стенку, бедро или плечо достигается сходная экспозиция.

Абсолютная биодоступность семаглутида после п/к введения составила 89 %

Распределение

Средний объём распределения семаглутида в тканях после п/к введения пациентам с СД2 составил приблизительно 12,5 л. Семаглутид в значительной степени связывался с альбумином плазмы крови (> 99 %).

Биотрансформация

Семаглутид метаболизируется посредством протеолитического расщепления пептидной основы белка и последующего бета-окисления жирной кислоты боковой цепи.

Элиминация

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и почки являются основными путями выведения семаглутида и его метаболитов. 2/3 введённой дозы семаглутида выводится почками, 1/3 через кишечник.

Приблизительно 3 % от введённой дозы выводится почками в виде неизменённого семаглутида.

У пациентов с СД2 клиренс семаглутида составил около 0,05 л/ч. С элиминационным периодом полувыведения примерно 1 неделя семаглутид будет присутствовать в общем кровотоке в течение приблизительно 5 недель после введения последней дозы препарата.

Особые группы пациентов

Не требуется коррекции дозы семаглутида в зависимости от возраста, пола, расовой и этнической принадлежности, массы тела, наличия почечной или печёночной недостаточности.

Возраст

На основании данных, полученных в ходе КИ 3а фазы, включавших пациентов в возрасте от 20 до 86 лет, показано, что возраст не влиял на фармакокинетику семаглутида.

Пол

Пол не влиял на фармакокинетику семаглутида.

Раса

Расовая группа (белая, чёрная или афроамериканская, азиатская) не влияла на фармакокинетику семаглутида.

Этническая принадлежность

Этническая принадлежность (латиноамериканская) не влияла на фармакокинетику семаглутида.

Масса тела

Масса тела влияла на экспозицию семаглутида. Более высокая масса тела приводит к более низкой экспозиции. Дозы семаглутида равные 0,5 мг и 1 мг обеспечивают достаточную экспозицию препарата в диапазоне массы тела от 40 до 198 кг.

Почечная недостаточность

Почечная недостаточность не оказала клинически значимого эффекта на фармакокинетику семаглутида. Это было показано у пациентов с различной степенью почечной недостаточности (лёгкой, средней, тяжёлой или у пациентов, находящихся на диализе) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек в исследовании однократной дозы семаглутида равной 0,5 мг. Это также было показано на основании данных КИ 3а фазы для пациентов с СД2 и почечной недостаточностью, хотя опыт применения у пациентов с терминальной стадией заболевания почек был ограничен.

Печёночная недостаточность

Печёночная недостаточность не влияла экспозицию семаглутида. Фармакокинетические свойства семаглутида оценивались в ходе исследования однократной дозы семаглутида равной 0,5 мг у пациентов с различной степенью печеночной недостаточности (лёгкой, средней, тяжёлой) по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени.

Дети и подростки

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

Показания к применению

Семаглутид показан для применения у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне диеты и физических упражнений для улучшения гликемического контроля в качестве:

- монотерапии;
- комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими препаратами (ПГПП) – метформином, метформином и производными сульфонилмочевины, метформином и/или тиазолидиндионом, у пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля при проведении предшествующей терапии;

- комбинированной терапии с инсулином у пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на терапии семаглутидом и метформином.

Семаглутид показан для снижения риска развития больших сердечно-сосудистых событий* у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском в качестве дополнения к стандартному лечению сердечно-сосудистых заболеваний (на основании анализа времени наступления первого большого сердечно-сосудистого события – см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Оценка влияния на ССС»).

*большие сердечно-сосудистые события включают: смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда без смертельного исхода, инсульт без смертельного исхода.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к семаглутиду или любому из вспомогательных веществ;
- Медуллярный рак щитовидной железы в анамнезе, в том числе в семейном;
- Множественная эндокринная неоплазия (МЭН) 2 типа;
- Сахарный диабет 1 типа (СД1);
- Диабетический кетоацидоз.

Противопоказано применение семаглутида у следующих групп пациентов и при следующих состояниях/заболеваниях в связи отсутствием данных по эффективности и безопасности или ограниченным опытом применения;

- Беременность и период грудного вскармливания;
- Возраст до 18 лет;
- Печёночная недостаточность тяжёлой степени;
- Терминальная стадия почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) < 15 мл/мин);
- Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)).

С осторожностью

Семаглутид рекомендуется применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью и у пациентов с наличием панкреатита в анамнезе (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность препарата

(см. раздел «Доклинические данные по безопасности»).

Данные по применению семаглутида у беременных женщин ограничены. Противопоказано применять семаглутид во время беременности. Женщинам с сохранённым репродуктивным потенциалом рекомендуется использовать контрацепцию во время терапии семаглутидом. Если пациентка готовится к беременности, либо беременность уже наступила, терапию семаглутидом необходимо прекратить. Из-за длительного периода полувыведения терапию семаглутидом необходимо прекратить как минимум за 2 месяца до планируемого наступления беременности (см. раздел «Фармакокинетика»).

Период грудного вскармливания

У лактирующих крыс семаглутид проникал в молоко. Нельзя исключить риск для ребёнка, находящегося на грудном вскармливании. Противопоказано применять семаглутид в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Режим дозирования

Начальная доза препарата Амеглютар® составляет 0,25 мг 1 раз в неделю. После 4 недель применения дозу следует увеличить до 0,5 мг 1 раз в неделю. Для дальнейшего улучшения гликемического контроля после как минимум 4 недель применения препарата в дозе 0,5 мг 1 раз в неделю, дозу можно увеличить до 1 мг 1 раз в неделю.

Доза препарата Амеглютар® 0,25 мг не является терапевтической. Не рекомендуется введение более 1 мг в неделю.

Препарат Амеглютар® может применяться в виде монотерапии или в комбинации с одним или более гипогликемическими препаратами (см. раздел «Клиническая эффективность и безопасность»).

При добавлении препарата Амеглютар® к предшествующей терапии метформином и/или тиазолидиндионом, или ингибитором SGLT2 терапию метформином и/или тиазолидиндионом, или ингибитором SGLT2 можно продолжить в прежних дозах.

При добавлении препарата Амеглютар® к проводимой терапии производным сульфонилмочевины или инсулином следует предусмотреть снижение дозы производного сульфонилмочевины или инсулина с целью снижения риска возникновения гипогликемий (см. раздел «Особые указания»).

Применение препарата Амеглютар® не требует проведения самоконтроля концентрации глюкозы крови.

Самостоятельный мониторинг концентрации глюкозы в крови необходим для коррекции дозы сульфонилмочевины и инсулина, особенно в начале лечения препаратом Амеглютар®.

и при снижении дозы инсулина. Рекомендуется использовать поэтапный подход к снижению дозы инсулина.

Пропущенная доза

В случае пропуска дозы препарат Амеглютар® следует ввести как можно быстрее в течение 5 дней с момента запланированного введения дозы. Если продолжительность пропуска составляет более 5 дней, пропущенную дозу не нужно вводить. Следующую дозу препарата Амеглютар® следует ввести в обычный запланированный день. В каждом случае пациенты могут возобновить их обычный однократный еженедельный график введения.

Применение препарата в особых клинических группах пациентов

Пациенты пожилого возраста (>65 лет)

Не требуется коррекции дозы в зависимости от возраста. Опыт применения семаглутида у пациентов в возрасте 75 лет и старше ограничен.

Пациенты с печёночной недостаточностью

Не требуется коррекции дозы у пациентов с печёночной недостаточностью (см. раздел «Фармакокинетика»). Опыт применения семаглутида у пациентов с печёночной недостаточностью тяжёлой степени ограничен; применение препарата Амеглютар® у таких пациентов противопоказано.

Пациенты с почечной недостаточностью

Не требуется коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью. Опыт применения препарата у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности отсутствует; применение препарата Амеглютар® у таких пациентов противопоказано.

Дети и подростки

Применение препарат Амеглютар® у детей в возрасте до 18 лет противопоказано в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности.

Способ применения

Препарат Амеглютар® применяют 1 раз в неделю в любое время, независимо от приёма пищи. Препарат Амеглютар® вводят п/к в живот, бедро или плечо. Место инъекции может изменяться без коррекции дозы. Препарат Амеглютар® нельзя вводить внутривенно и внутримышечно.

При необходимости день еженедельного введения можно менять при условии, что интервал времени между двумя инъекциями составляет не менее 3-х дней (> 72 часов).

После выбора нового дня введения следует продолжить введение препарата 1 раз в неделю. Дальнейшая информация по способу применения содержится в разделе «Руководство по использованию».

Побочное действие

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями (НР) во время КИ являлись нарушения со стороны ЖКТ, включая тошноту (очень часто), диарею (очень часто) и рвоту (часто). В целом, данные реакции были лёгкой или средней степени тяжести и краткосрочными.

НР распределены по системно-органным классам в соответствии с MedDRA с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($> 1/10$); часто ($> 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($> 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($> 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$) и неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных). В каждой группе частоты развития НР представлены по снижению степени серьёзности.

Таблица 1. Частота НР при применении семаглутида

Система органов MedDRA	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Неизвестно
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность ^с	Анафилактические реакции	
Нарушения метаболизма и питания	Гипогликемия ^а при совместном применении с инсулином или производным сульфонилмочевины	Гипогликемия ^а при совместном применении с другими ПГПП; Снижение аппетита			
Нарушения со стороны нервной системы		Головокружение	Дисгевзия		
Нарушения со стороны органа зрения		Осложнения диабетической ретинопатии ^б			
Нарушения со стороны сердца			Увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС)		
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота Диарея	Рвота; Боль в животе; Вздутие живота; Запор; Диспепсия; Гастрит; Гастрозофагеальная рефлюксная болезнь;	Острый панкреатит; Задержка опорожнения желудка		Кишечная непроходимость ^д

		Отрыжка; Метеоризм			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Холелитиаз			Холангит; Холестатическая желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей					Ангioneвротический отек ^d
Общие нарушения и реакции в месте введения		Утомляемость	Реакции в месте введения		
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение активности липазы; Повышение активности амилазы; Снижение массы тела			

^aГипогликемия, определенная как тяжёлая (требующая помощи другого человека) или симптоматическая в сочетании с концентрацией глюкозы в плазме крови $< 3,1$ ммоль/л.

^bОсложнения диабетической ретинопатии – это сочетание из: необходимости в фотокоагуляции сетчатки глаза, необходимости в интравитреальном введении препаратов, кровоизлияния в стекловидное тело, развития слепоты, связанной с СД.

Частота основана на исследовании СС исходов.

^c Групповой термин, включающий также НР, связанные с гиперчувствительностью, такие как сыпь и крапивница.

^dНР из постмаркетинговых источников.

2-летнее исследование СС исходов и безопасности

В популяции пациентов с высоким риском развития СС заболеваний профиль НР был аналогичным таковому в других КИ 3а фазы (описаны в разделе «Клиническая эффективность и безопасность»).

Описание отдельных НР

Гипогликемия

Во время монотерапии семаглутидом не наблюдалось эпизодов тяжёлой гипогликемии. Гипогликемия тяжёлой степени, в основном, наблюдалась при применении семаглутида в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином.

Наблюдалось несколько эпизодов тяжёлой гипогликемии при применении семаглутида в комбинации с другими, за исключением производного сульфонилмочевины, ПГТП.

Гипогликемия по классификации Американской диабетической ассоциации наблюдалась у 11,3 % (0,3 случая/пациента в год) пациентов при добавлении семаглутида в дозе 1,0 мг к терапии ингибитором SGLT2 по сравнению с 2,0 % (0,04 случая/пациента в год) пациентов, получавших плацебо. О тяжёлой гипогликемии сообщалось у 0,7 % (0,01 случая/пациента в год) и 0 % пациентов, соответственно.

НР со стороны ЖКТ

Во время терапии семаглутидом в дозах 0,5 мг и 1,0 мг у пациентов отмечалась тошнота, диарея и рвота. Большинство реакций были от лёгкой до средней степени тяжести и краткосрочными. НР стали причиной преждевременного выбывания из КИ 3,9 % и 5,9 % пациентов, соответственно.

Чаще всего о НР сообщалось в первые месяцы терапии.

Пациенты с низкой массой тела при лечении семаглутидом могут испытывать больше НР со стороны желудочно-кишечного тракта.

В КИ при одновременном применении ингибитора SGLT2 и семаглутида запор и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь наблюдались у 6,7 % и 4 % пациентов, получавших семаглутид 1,0 мг, соответственно, по сравнению с отсутствием событий у пациентов, получавших плацебо. Распространённость этих событий со временем не уменьшалась.

Острый панкреатит

Частота развития острого панкреатита, подтверждённого по результатам экспертной оценки, в исследованиях 3а фазы составила 0,3 % при применении семаглутида и 0,2 % при применении препарата сравнения. В 2-летнем исследовании сердечно-сосудистых исходов частота развития острого панкреатита, подтверждённая по результатам экспертной оценки, составила 0,5 % при применении семаглутида и 0,6 % при применении плацебо (см. раздел «Особые указания».)

Осложнения диабетической ретинопатии

В 2-летнем КИ, в котором участвовали пациенты с СД2 и высоким СС риском, длительным течением СД и неадекватным контролем гликемии, подтверждённые случаи осложнений диабетической ретинопатии развивались у большего количества пациентов, получавших семаглутид (3 %), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (1,8 %).

У пациентов с анамнезом диабетической ретинопатии в начале КИ возрастание абсолютного риска развития осложнений было выше. У пациентов с отсутствием

подтверждённого анамнеза диабетической ретинопатии количество событий было одинаковым при применении семаглутида и плацебо.

В КИ продолжительностью до 1 года частота НР, связанных с диабетической ретинопатией, была одинаковой в группе семаглутида и препаратов сравнения.

Прекращение лечения по причине НР

Частота прекращения лечения по причине НР составила 6,1 % и 8,7 % для пациентов, получавших семаглутид в дозах 0,5 мг и 1,0 мг, соответственно, по сравнению с 1,5 % для пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми НР, приводившими к прекращению лечения, были нарушения со стороны ЖКТ.

Реакции в месте введения

Сообщалось о реакциях в месте введения (таких как сыпь в месте введения, покраснение) у 0,6 % и 0,5 % пациентов, получавших семаглутид 0,5 мг и 1,0 мг, соответственно. Эти реакции носили, как правило, лёгкий характер.

Иммуногенность

Вследствие потенциальных иммуногенных свойств белковых и пептидных лекарственных препаратов, у пациентов могут появиться антитела к семаглутиду после терапии семаглутидом. В конце КИ доля пациентов, у которых были обнаружены антитела к семаглутиду в любой момент времени, была низкой (1 – 3 %), и ни у одного пациента не было обнаружено нейтрализующих антител к семаглутиду или антител с нейтрализующим эндогенный ГПП-1 эффектом.

Увеличение частоты сердечных сокращений

На фоне применения агонистов рецепторов ГПП-1 отмечалось увеличение частоты сердечных сокращений. У пациентов, получавших семаглутид в исследованиях 3а фазы, наблюдалось среднее увеличение на 1 – 6 ударов в минуту (уд./мин.) с 72 в начале исследования до 76 уд./мин. В долгосрочном исследовании с участием пациентов с сердечно сосудистыми факторами риска 16 % пациентов, получавших лечение семаглутидом, имели увеличение частоты сердечных сокращений > 10 уд./мин. по сравнению с 11 % пациентов, получавших плацебо, после 2 лет лечения.

Передозировка

Симптомы

В ходе КИ сообщалось о передозировках до 4 мг в однократной дозе и до 4 мг в неделю. Наиболее частой НР, о которой сообщалось, была тошнота. Все пациенты выздоровели без осложнений.

Лечение

Специфического антидота при передозировке семаглутидом не существует. В случае передозировки рекомендуется проведение соответствующей симптоматической терапии. Учитывая длительный период выведения препарата (примерно 1 неделя), может потребоваться продолжительный период наблюдения и лечения симптомов передозировки.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследования семаглутида *in vitro* показали очень небольшую вероятность ингибирования или индукции ферментов системы цитохрома P450 (CYP) и ингибирования транспортеров лекарственных препаратов.

Задержка опорожнения желудка при применении семаглутида может оказывать влияние на всасывание сопутствующих пероральных лекарственных препаратов.

Семаглутид следует применять с осторожностью у пациентов, получающих пероральные лекарственные препараты, для которых необходима быстрая абсорбция в ЖКТ.

Парацетамол

При оценке фармакокинетики парацетамола во время теста стандартизированного приёма пищи было выявлено, что семаглутид задерживает опорожнение желудка. При одновременном применении семаглутида в дозе 1,0 мг $AUC_{0-60\text{ мин}}$ и C_{max} парацетамола снизились на 27 % и 23 %, соответственно. Общая экспозиция парацетамола ($AUC_{0-5\text{ ч}}$) при этом не изменялась. При одновременном приёме семаглутида и парацетамола коррекция дозы последнего не требуется.

Пероральные гормональные контрацептивные средства

Не предполагается, что семаглутид снижает эффективность пероральных гормональных контрацептивных средств. При одновременном применении комбинированного перорального гормонального контрацептивного препарата (0,03 мг этинилэстрадиола / 0,15 мг левоноргестрела) и семаглутида последний не оказывал клинически значимого влияния на общую экспозицию этинилэстрадиола и левоноргестрела. Экспозиция этинилэстрадиола не была затронута; наблюдалось увеличение на 20 % экспозиции левоноргестрела в равновесном состоянии. C_{max} не изменилась ни для одного из компонентов.

Аторвастатин

Семаглутид не изменял системную экспозицию аторвастатина после применения однократной дозы аторвастатина (40 мг). C_{max} аторвастатина снизилась на 38 %. Это изменение было расценено как клинически незначимое.

Дигоксин

Семаглутид не изменял системную экспозицию или C_{max} дигоксина после применения однократной дозы дигоксина (0,5 мг).

Метформин

Семаглутид не изменял системную экспозицию или C_{max} метформина после применения метформина в дозе 500 мг 2 раза в день в течение 3,5 дней.

Варфарин и другие производные кумарина

Семаглутид не изменял системную экспозицию или C_{max} R- и S-изомеров варфарина после применения однократной дозы варфарина (25 мг). На основании определения международного нормализованного отношения (МНО) клинически значимых изменений фармакодинамических эффектов варфарина также не наблюдалось. Однако сообщалось о случаях снижения МНО при одновременном применении аценокумарола и семаглутида. После начала терапии семаглутидом у пациентов, принимающих варфарин или другие производные кумарина, рекомендуется проводить частый мониторинг МНО.

Несовместимость

Вещества, добавленные к семаглутиду, могут вызвать деградацию семаглутида. Препарат семаглутид нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, в том числе с инфузионными растворами.

Особые указания

Применение семаглутида противопоказано у пациентов с СД1 или для лечения диабетического кетоацидоза.

Семаглутид не заменяет инсулин.

Диабетический кетоацидоз был зарегистрирован у инсулинозависимых пациентов, у которых отмечалось быстрое прекращение лечения или снижение дозы инсулина при начале лечения агонистом ГПП-1Р (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Риск развития аспирации при проведении оперативных вмешательств под общей анестезией или глубокой седацией

Сообщалось о случаях аспирационной пневмонии у пациентов, получавших агонисты рецепторов ГПП-1 при проведении оперативных вмешательств под общей анестезией или глубокой седацией.

Таким образом, следует учитывать повышенный риск присутствия остаточного желудочного содержимого из-за задержки опорожнения желудка перед выполнением процедуры под общим наркозом или глубокой седацией.

Реакции со стороны ЖКТ

Применение агонистов ГПП-1Р может быть ассоциировано с НР со стороны ЖКТ. Это следует учитывать при лечении пациентов с почечной недостаточностью, так как тошнота, рвота и диарея могут привести к дегидратации и ухудшению функции почек.

Острый панкреатит

При применении агонистов ГПП-1Р наблюдались случаи развития острого панкреатита. Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах острого панкреатита. При подозрении на панкреатит терапия семаглутидом должна быть прекращена; в случае подтверждения острого панкреатита терапию семаглутидом возобновлять не следует.

Следует соблюдать осторожность у пациентов с панкреатитом в анамнезе.

При отсутствии других признаков и симптомов острого панкреатита повышение активности ферментов поджелудочной железы не является прогностическим фактором развития острого панкреатита.

Реакции со стороны печени и желчевыводящих путей

При применении агонистов ГПП-1Р возможно развитие желчекаменной болезни, холецистита, холангита и холестатической желтухи. При появлении абдоминальных симптомов, таких как боли в животе, следует принять соответствующие меры, например, при необходимости провести детальное обследование с целью выяснения причины с помощью визуализирующих диагностических методов и т. д.

Гипогликемия

Пациенты, получающие семаглутид в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином, могут иметь повышенный риск развития гипогликемии. В начале лечения семаглутидом риск развития гипогликемии можно снизить, уменьшив дозу производного сульфонилмочевины или инсулина.

Диабетическая ретинопатия

Наблюдалось повышение риска развития осложнений диабетической ретинопатии у пациентов с наличием диабетической ретинопатии, получающих терапию инсулином и семаглутидом (см. раздел «Побочное действие»). Следует соблюдать осторожность при применении семаглутида у пациентов с диабетической ретинопатией, получающих инсулинотерапию. Такие пациенты должны находиться под постоянным наблюдением и получать лечение в соответствии с клиническими рекомендациями. Быстрое улучшение гликемического контроля было ассоциировано с временным ухудшением состояния диабетической ретинопатии, однако при этом нельзя исключать и другие причины.

Сердечная недостаточность

Отсутствует опыт применения семаглутида у пациентов с ХСН IV функционального класса в соответствии с классификацией NYHA. Применение препарата у таких пациентов противопоказано.

Заболевания щитовидной железы

В пострегистрационном периоде применения другого аналога ГПП-1, лираглутида, были отмечены случаи медуллярного рака щитовидной железы (МРЦЖ). Имеющихся данных недостаточно для установления или исключения причинно-следственной связи возникновения МРЦЖ с применением аналогов ГПП-1. Необходимо проинформировать пациента о риске МРЦЖ и о симптомах опухоли щитовидной железы (появления уплотнения в области шеи, дисфагии, одышки, непроходящей охриплости голоса).

Значительное повышение концентрации кальцитонина в плазме крови может указывать на МРЦЖ (у пациентов с МРЦЖ значения концентрации кальцитонина в плазме крови обычно > 50 нг/л). При выявлении повышения концентрации кальцитонина в плазме крови следует провести дальнейшее обследование пациента. Пациенты с узлами в щитовидной железе, выявленными при медицинском осмотре или при проведении УЗИ щитовидной железы, также должны быть дополнительно обследованы.

Применение семаглутида у пациентов с личным или семейным анамнезом МРЦЖ или с синдромом МЭН типа 2 противопоказано.

Доклинические данные по безопасности

Доклинические данные, основанные на исследованиях фармакологической безопасности, токсичности повторных доз и генотоксичности, не выявили какой-либо опасности для человека.

В 2-летних исследованиях канцерогенности у крыс и мышей при клинически значимых концентрациях семаглутид стал причиной развития опухолей С-клеток щитовидной железы без смертельного исхода. Опухоли С-клеток щитовидной железы без смертельного исхода, наблюдаемые у крыс, характерны для группы аналогов ГПП-1.

Считается, что в отношении людей данный риск является низким, но не может быть полностью исключён.

Фертильность

Действие семаглутида на фертильность у людей неизвестно. Семаглутид не влиял на фертильность самцов крыс. Среди самок крыс увеличение эстрального цикла и незначительное снижение количества овуляций наблюдалось при дозах, сопровождавшихся снижением массы тела самки.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Семаглутид не влияет или незначительно влияет на способность управлять транспортными средствами или работу с механизмами. Пациенты должны быть предупреждены о том, что им следует соблюдать меры предосторожности во избежание развития у них гипогликемии во время управления транспортными средствами и при работе с механизмами, особенно при применении семаглутида в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином.

Руководство по использованию

Предварительно заполненная шприц-ручка Амеглютар® позволяет вводить дозы 0,25 мг, 0,5 мг и 1 мг.

Одна шприц-ручка содержит 3 мл раствора.

В упаковку препарата Амеглютар® включены одноразовые иглы.

Пациенту следует рекомендовать выбрасывать инъекционную иглу после каждой инъекции в соответствии с местными требованиями.

Шприц-ручка Амеглютар® предназначена только для индивидуального использования.

Препарат Амеглютар® нельзя применять, если он выглядит иначе, чем прозрачный бесцветный или почти бесцветный раствор.

Препарат Амеглютар® нельзя применять, если он был заморожен.

Препарат Амеглютар® можно вводить при помощи игл длиной до 8 мм. Шприц-ручка предназначена для использования с одноразовыми инъекционными иглами.

Всегда после каждой инъекции удаляйте иглу и храните шприц-ручку Амеглютар® с отсоединённой иглой. Это поможет предотвратить закупорку игл, загрязнение, заражение, вытекание раствора и введение неправильной дозы препарата.

Форма выпуска

Раствор для подкожного введения, 0,25/0,5/1 мг/доза.

По 3 мл в картриджи нейтрального стекла (тип I) с плунжерами резиновыми из бромбутилового каучука, укупоренные комбинированными колпачками из алюминия с диском резиновым из бромбутилового каучука. Картридж встроен в мультидозовую одноразовую шприц-ручку для многократных инъекций.

По 1 шприц-ручке вместе с инструкцией по медицинскому применению и 6 одноразовыми иглами помещают в пачку из картона.

Срок годности

3 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на этикетке шприц-ручки и упаковке.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте, при температуре от 2 °С до 8 °С (в холодильнике), но не рядом с морозильной камерой. Не замораживать.

Используемую или переносимую в качестве запасной шприц-ручку, закрытой колпачком для защиты от света, с препаратом хранить при температуре не выше 30 °С не более 6 недель. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел.: +7(495) 741-46-65

Факс: +7(495) 741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

Производитель

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24

Тел.: +7(495) 741-46-65

Факс: +7(495) 741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

Организация, принимающая претензии от потребителей

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел.: +7(495) 741-46-65

Факс: +7(495) 741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

Генеральный директор
ООО «АМЕДАРТ»

Колокольников А.А.
ФИО

«_____» _____ 20__ г

ИНСТРУКЦИЯ

ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ

ПРЕДВАРИТЕЛЬНО ЗАПОЛНЕННОЙ ОДНОРАЗОВОЙ

ШПРИЦ-РУЧКИ

Предварительно заполненная одноразовая шприц-ручку для многократных инъекций (далее «Шприц-ручка»), содержащая гипогликемическое средство, аналог глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) – семаглутид.

Амеглутар[®] (0,25 мг/доза, 0,5 мг/доза, 1 мг/доза) – раствор для п/к введения в предварительно заполненной шприц-ручке позволяет вводить дозы 0,25 мг, 0,5 мг и 1 мг. Шприц-ручка предназначена для титрации дозы 0,25 мг и поддержания терапевтической дозы 0,5 мг и 1 мг. Одна шприц-ручка содержит 3 мл раствора.

Варианты использования шприц-ручки при введении препарата *Амеглутар*[®]:

Вариант 1 – титрация дозы

4 – инъекции по 0,25 мг

4 – инъекции по 0,5 мг

1 – инъекция по 1 мг

Вариант 2 – поддержание терапевтической дозы

4 – инъекции по 1 мг

Шприц-ручка предназначена для использования с одноразовыми инъекционными иглами.

В упаковку препарата *Амеглутар*[®] включены иглы в количестве 6 шт.

Препарат *Амеглутар*[®] можно вводить при помощи игл длиной до 8 мм.

Перед каждой инъекцией необходимо использовать новую иглу. После инъекции хранить и транспортировать шприц-ручку необходимо без иглы! Это предотвращает непроходимость игл, загрязнение, заражение, вытекание раствора и введение некорректной дозы препарата.

Утилизировать иглы необходимо согласно местным требованиям, соблюдая нормы и правила обращения с потенциально инфицированными материалами.

Применение шприц-ручки должно проводиться только одним человеком. Шприц-ручка не должна передаваться третьему лицу.

Если препарат *Амеглутар*[®] в шприц-ручке выглядит иначе, чем бесцветный прозрачный раствор, то его применять нельзя.

Не подвергайте ручки воздействию низких (ниже +2°C) и высоких (выше +30°C) температур. Не помещайте шприц-ручки в морозильную камеру. Шприц-ручки нельзя

замораживать!

Использованные шприц-ручки подлежат утилизации и не должны повторно эксплуатироваться (нельзя повторно заполнять шприц-ручку).

Транспортировать шприц-ручки при высоких/низких температурах воздуха лучше в специальном термопенале/сумке (например, оригинальный термопенал).

Храните шприц-ручку и иглы в недоступных для всех, и в особенности для детей, местах.

Не пытайтесь самостоятельно ремонтировать шприц-ручку.

Инструкция по применению предварительно заполненной шприц-ручки с препаратом Амеглютар® 0,25 мг/доза, 0,5 мг/доза, 1 мг/доза раствор для подкожного введения

Перед первой инъекцией необходимо внимательно прочитать и изучить инструкцию по использованию предварительно заполненных одноразовых шприц-ручек.

Необходимо проконсультироваться с лечащим врачом (специалистом) по применению шприц-ручки. Попросите продемонстрировать правильное использование шприц-ручки.

Первая инъекция препарата должна проводиться под контролем врача или медсестры.

Внимательно прочитайте этикетку на шприц-ручке и убедитесь в том, что Вы используете именно тот лекарственный препарат, который Вам назначил врач, в нужной Вам дозировке, а также проверьте срок годности препарата. Затем посмотрите на представленные ниже иллюстрации, чтобы ознакомиться с характеристиками и составными частями шприц-ручки.

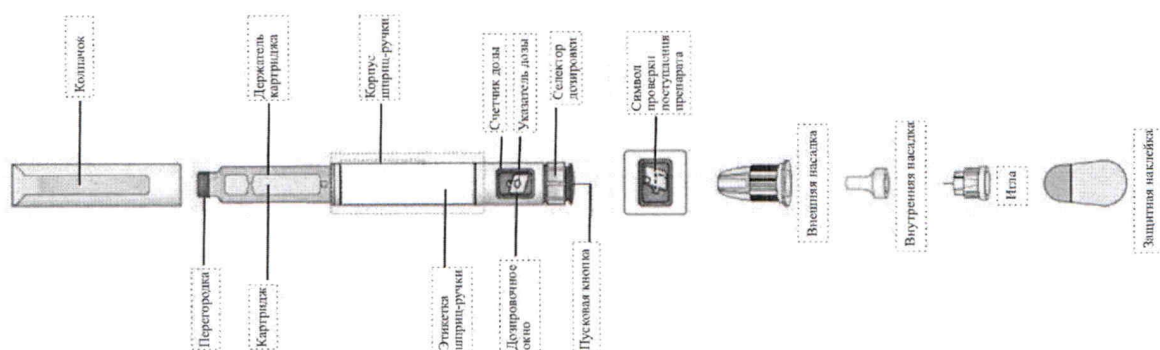
Перед началом использования шприц-ручки необходимо исследовать ее на наличие видимых механических повреждений и подтеков (свидетельствующих о нарушении герметичности картриджа). Если Вы не уверены, что шприц-ручка исправна, и у нее отсутствуют повреждения, никогда не пользуйтесь шприц-ручкой. Всегда проверяйте шприц-ручку перед каждой инъекцией.

Тщательно следуйте инструкции по использованию шприц-ручки: предотвращайте падение ручки и влияние прочих внешних факторов (термальное воздействие, прямые солнечные лучи, механическое повреждение и пр.). Если произошло повреждение, необходимо начать использовать новую шприц-ручку.

Слабовидящий пациент или пациент, у которого имеются серьезные проблемы со зрением, и он не может различить цифры на счетчике дозы, должен использовать шприц-ручку под контролем медицинского персонала, родственников или человека с хорошим зрением, прошедших обучение по введению препарата предварительно заполненной шприц-ручкой.

Лица, осуществляющие уход за больным, должны обращаться с использованными иглами с особой осторожностью, чтобы предотвратить уколы иглой и перекрестное инфицирование.

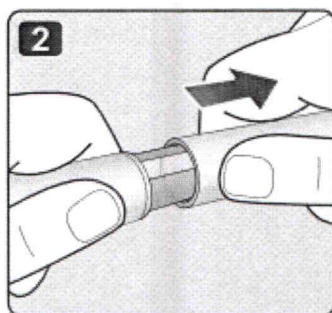
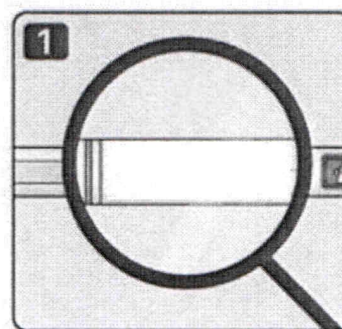
Предварительно заполненная шприц-ручка с препаратом *Амеглутар*[®]



Внешний вид предварительно заполненной шприц-ручки

I. Подготовка шприц-ручки с новой иглой к использованию

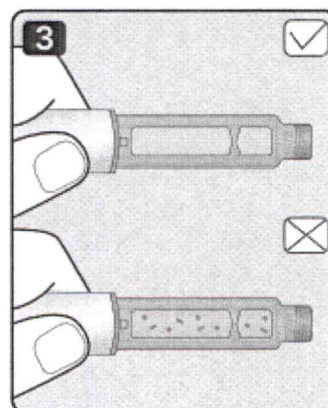
1. Проверьте название на этикетке шприц-ручки. Необходимо убедиться, что в ручке содержится препарат *Амеглутар*[®] 0,25 мг/доза, 0,5 мг/доза, 1 мг/доза. Это особенно важно, если Вы применяете более одного инъекционного препарата

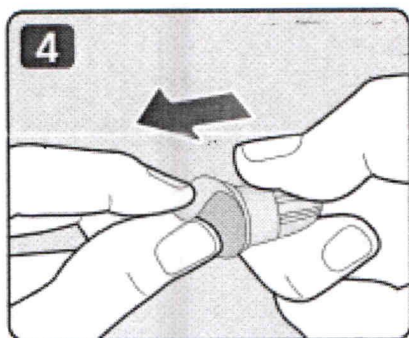


2. Удерживайте шприц-ручку одной рукой и снимите колпачок со шприц-ручки, потянув за него другой рукой.

3. Убедитесь, что раствор в шприц-ручке бесцветный или почти бесцветный и прозрачный. Посмотрите в окошко держателя картриджа шприц-ручки.

Примечание: Если раствор мутный, не бесцветный или есть посторонние примеси, такую шприц-ручку использовать нельзя!



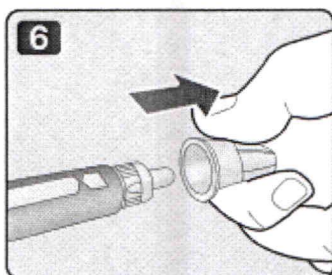
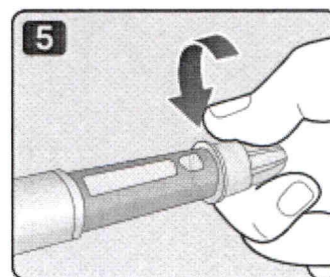


4. Возьмите новую иглу и удалите защитную наклейку с внешней насадки иглы.

Примечание: Используйте иглы строго в соответствии с рекомендациями врача.

При каждой инъекции используйте новую иглу, чтобы свести к минимуму риск введения неправильной дозы препарата, инфицирования и травматизации тканей

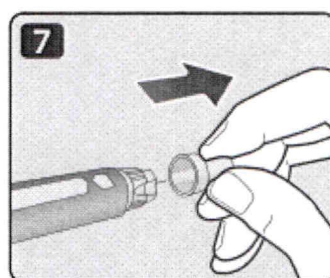
5. При помощи внешней насадки иглы установите ее точно на держатель картриджа. Надежно закрутите ее, чтобы игла плотно держалась на шприц-ручке.



6. Снимите наружный колпачок иглы, но не выбрасывайте его. Он понадобится после завершения инъекции, чтобы безопасно снять иглу со шприц-ручки.

7. Снимите Внутреннюю насадку и выбросьте. Удерживайте шприц-ручку иглой вверх. Слегка постучите пальцем по держателю картриджа, чтобы пузырьки воздуха поднялись вверх. Наличие мелкодисперсных пузырьков допустимо.

Примечание: Игла становится видимой (обнажается) по мере удаления внутренней насадки.



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, когда пациент будет готов к введению препарата.

II. Проверка прохождения (поступления) препарата через иглу

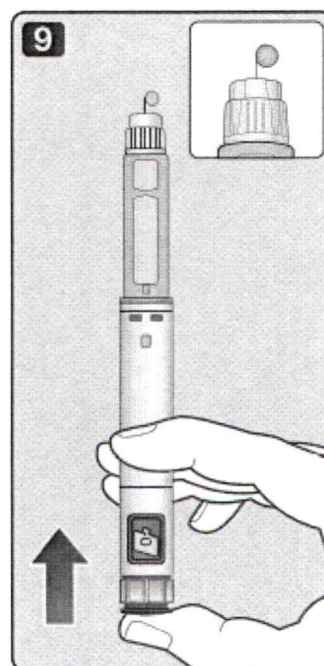


8. Перед первым применением шприц-ручки необходимо проверить прохождение (поступление) препарата через иглу.

Прокрутите селектор дозирования до символа проверки прохождения (поступления) препарата таким образом, чтобы символ совпадал с указателем дозы. При наборе символа проверки вы должны услышать 2 (два) щелчка.

Примечание: Если селектор дозирования проскочил необходимый символ, прокрутите его в противоположном направлении для того, чтобы скорректировать положение символа проверки. Если шприц-ручка уже находится в использовании, то начинайте использование с пункта «Установка дозы».

9. Удерживая шприц-ручку иглой вверх, нажимайте на пусковую кнопку и удерживайте ее в этом положении, селектор дозирования издаст щелчок, в дозировочном окне появится значение ноль «0». На конце иглы должна появиться 1 (2) капля препарата.



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 Амеглутар® не будет достигнут. Необходимо обязательно проверять прохождение препарата через иглу перед первой инъекцией.

III. Установка дозы

Перед каждой инъекцией необходимо проверять какую дозу препарата (мг) пациент набрал по счетчику дозы и указателю дозы. Не ориентируйтесь на щелчки шприц-ручки, не следует их считать.

На шприц-ручке можно выбирать дозы 0,25 мг, 0,5 мг или 1 мг. Выбор осуществляется селектором дозы. При правильном наборе дозы счетчик дозы и указатель дозы покажут количество мг препарата в выбранной пациентом дозе.

Пациент может выбрать до 1 мг препарата на дозу. Если в шприц-ручке содержится менее 1 мг, счетчик дозы остановится прежде, чем появится «1».



10. Поворачивайте селектор дозы до тех пор, пока он не покажет необходимую дозу 0,25 мг, 0,5 мг или 1 мг. Выбранная доза должна находиться точно напротив указателя дозы.

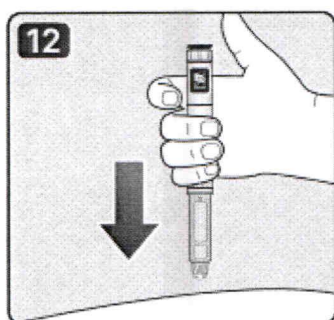
Примечание: Если доза была выбрана неправильно, поворотным движением селектора дозы вперед или назад, установите правильную дозу.

11. Для определения остаточного количества препарата, необходимо использовать счетчик дозы: поворачивая селектор дозы до остановки счетчика дозы. Если в дозировочном окне он показывает «1», в шприц-ручке осталось не менее 1 мг препарата. Если счетчик дозы остановился до того, как появилось «1», то это означает, что в шприц-ручке осталось недостаточное количество препарата, чтобы ввести полную дозу 1 мг.



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

IV Введение препарата



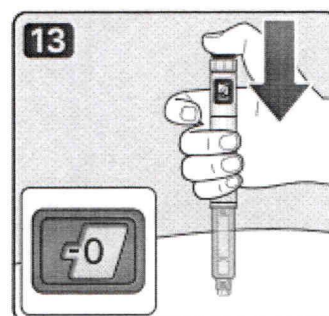
12. Одним непрерывным движением руки введите иглу под кожу.

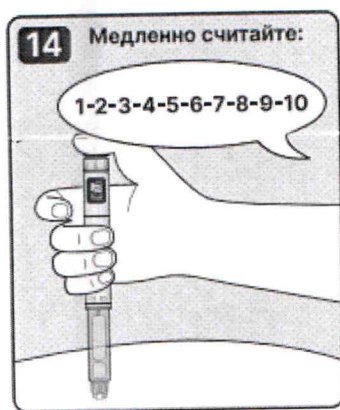
Примечание: Используйте техники инъекций, рекомендованные врачом или средним медицинским персоналом.

13. Убедитесь, что дозировочное окно находится в поле зрения человека, проводящего инъекцию.

Нажмите на пусковую кнопку и удерживайте ее, пока значение «0» не совпадет с указателем дозы. При нажатии на кнопку пациент может услышать или ощутить щелчок.

Нельзя дотрагиваться пальцами до счетчика дозы в дозировочном окне – это может прервать инъекцию.





14. Удерживайте иглу под кожей, после того, как счетчик дозы вернулся к «0» и медленно считайте до 10.

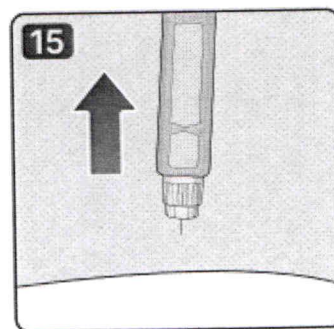
Примечание: Если извлечь иглу из-под кожи раньше, пациент может увидеть, как препарат вытекает из иглы. В этом случае будет введена неполная доза препарата.

15. Осторожно извлеките иглу из-под кожи.

Примечание: Если в месте инъекции появилась кровь, необходимо слегка прижать к месту укола ватный тампон.

Не следует массировать место укола.

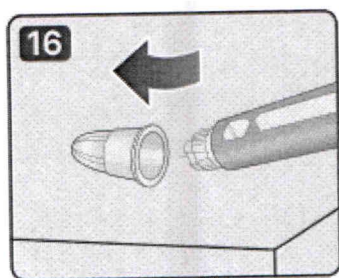
После завершения инъекции пациент может увидеть каплю раствора на конце иглы. Это нормально и не влияет на дозу препарата, которая введена.



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.

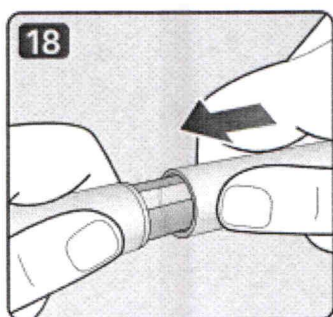
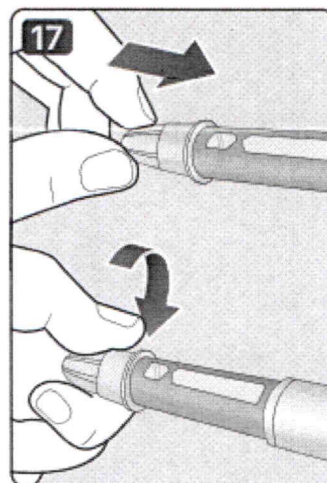
Хранить и транспортировать шприц-ручку необходимо без иглы!



16. После завершения инъекции осторожно наденьте внешнюю насадку на иглу до упора.

17. Открутите иглу и выбросьте ее вместе с внешней насадкой, соблюдая меры предосторожности.

Примечание: При утилизации использованных игл соблюдайте местные требования, нормы и правила обращения с материалами.



18. Наденьте колпачок шприц-ручки и храните шприц-ручку до следующего использования согласно условиям хранения, указанным в инструкции по применению препарата.

VI. Уход за шприц-ручкой

Со шприц-ручкой следует обращаться аккуратно. Небрежное или неправильное обращение может стать причиной неправильной дозировки препарат Амеглютар[®], что может привести к слишком высокой или слишком низкой концентрации глюкозы 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 препарат Амеглютар[®], если он был заморожен.