

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Селмиджи

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Селмиджи

Международное непатентованное или группировочное наименование: семаглутид

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения

Состав

1 мл/3 мл раствора содержит

Действующее вещество: семаглутид 1,34 мг/4,02 мг.

Вспомогательные вещества: натрия гидрофосфата дигидрат 1,42 мг/4,26 мг, пропиленгликоль 14,00 мг/42,00 мг, фенол 5,50 мг/16,50 мг, хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М* до pH 7,2-7,6, натрия гидроксида раствор 0,1 М** до pH 7,2-7,6, вода для инъекций до 1 мл/3 мл.

* 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты готовят из хлористоводородной кислоты концентрированной и воды для инъекций.

** 0,1 М раствор натрия гидроксида готовят из натрия гидроксида и воды для инъекций.

В одной предварительно заполненной шприц-ручке объемом 3 мл содержится семаглутида 4,02 мг.

Описание

Прозрачный бесцветный раствор.

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

Код АТХ: A10BJ06

Фармакологические свойства

Семаглутид является агонистом рецепторов ГПП-1 (ГПП-1 Р), произведенным химическим синтезом, т. е. представляет собой синтетический аналог ГПП-1, имеющий 94 % гомологичности с человеческим ГПП-1. Семаглутид действует как агонист ГПП-1 Р, который селективно связывается и активирует ГПП-1 Р, который 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. Влияние на концентрацию глюкозы в крови и аппетит специфически опосредовано ГПП-1 Р, расположенными в поджелудочной железе и головном мозге. Фармакологические концентрации семаглутида снижают концентрацию глюкозы в крови и массу тела посредством сочетания эффектов, описанных ниже. ГПП-1 Р представлены также в специфических областях сердца, сосудов, иммунной системы и почек, где их активация может оказывать сердечно-сосудистые и микроциркуляторные эффекты.

В отличие от нативного ГПП-1, продленный период полувыведения ($T_{1/2}$) семаглутида (около 1 недели) позволяет применять его подкожно один 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 (ДПП-4).

Семаглутид снижает концентрацию глюкозы в крови посредством глюкозозависимых стимуляции секреции инсулина и подавления секреции глюкагона. Таким образом, при повышении концентрации глюкозы в 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 счет уменьшения массы тела. Помимо этого, семаглутид снижает предпочтение к приему пищи с высоким содержанием жиров. В исследованиях на животных было показано, что семаглутид поглощается специфическими областями головного мозга, 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 (САД) и уменьшал воспаление.

В исследованиях на животных семаглутид подавлял 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 в дозе 1 мг один раз в неделю.

Уровень гликемии натощак и постприандиальный уровень гликемии

Семаглутид снижает концентрацию глюкозы в крови натощак и концентрацию постприандиальной глюкозы. По сравнению с плацебо терапия семаглутидом в дозе 1 мг у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа 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 в крови натощак (1,6 ммоль/л; 22 %), концентрации глюкозы в крови через 2 часа после приема пищи (4,1 ммоль/л; 37 %), средней суточной концентрации глюкозы (1,7 ммоль/л; 22 %) и постприандиальных пиков концентрации глюкозы за 3 приема пищи (0,6–1,1 ммоль/л). Семаглутид снижал концентрацию глюкозы в крови 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 сахарным диабетом 2-го типа

семаглутид по сравнению с плацебо улучшал первую и вторую фазу инсулинового ответа с трехкратным 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 увеличивала концентрацию инсулина натощак.

Секреция глюкагона

Семаглутид снижает концентрацию глюкагона натощак и постпрандиальную концентрацию глюкагона. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа семаглутид приводил 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 сахарным диабетом 2-го типа 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 сахарным диабетом 2-го типа.

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, ситаглиптин, эксенатидом замедленного высвобождения, дулаглутидом и инсулином гларгин) (см. подраздел «Клиническая эффективность и безопасность»). Потеря массы тела при применении семаглутида происходила преимущественно за счет потери жировой ткани, превышающей потерю мышечной массы в три раза.

Аппетит, потребление калорий и выбор продуктов питания

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

Липиды натощак и постпрандиальные липиды

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

Электрофизиологическое исследование (ЭФИ) сердца

Действие семаглутида на процесс реполяризации в сердце было протестировано в ЭФИ. 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 сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности являются неотъемлемой частью лечения сахарного диабета 2-го типа.

Эффективность и безопасность семаглутида в дозах 0,5 мг и 1 мг оценивались в шести рандомизированных контролируемых КИ 3а фазы. Из них в пяти КИ в качестве основной цели оценивалась эффективность гликемического контроля, в то время как в одном КИ в качестве основной цели оценивался сердечно-сосудистый исход. В дополнение были проведены два КИ семаглутида 3 фазы с участием японских пациентов.

В дополнение было проведено исследование 3b 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 3b фазы с целью изучения эффективности и безопасности семаглутида в качестве дополнения к лечению ингибитором натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа (SGLT2).

Терапия семаглутидом продемонстрировала устойчивые, статистически превосходящие и клинически значимые улучшение показателя HbA1c и снижение массы тела на срок до 2 лет по сравнению с плацебо и лечением с активным контролем (ситаглиптином, инсулином гларгин, эксенатидом замедленного высвобождения и дулаглутидом).

Возраст, пол, раса, этническая принадлежность, исходные значения массы тела (кг) и индекса массы тела (ИМТ), длительность сахарного диабета и почечная недостаточность не повлияли на эффективность семаглутида. Также было проведено КИ 3b 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 один раз в неделю в течение 30 недель по сравнению с плацебо привела к статистически более значимому снижению следующих показателей: HbA1c (-1,5 %, -1,6 % против 0 % соответственно), концентрация глюкозы в плазме крови натощак (-2,5 ммоль/л, -2,3 ммоль/л против -0,6 ммоль/л соответственно) и масса 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 (метформин и (или) препаратами группы тиазолидиндиона)

Терапия семаглутидом 0,5 мг и 1 мг один раз в неделю в течение 56 недель по сравнению с ситаглиптином приводила к устойчивому и статистически более значимому снижению следующих показателей: HbA1c (-1,3 %, -1,6 % против -0,5 % соответственно), концентрация глюкозы в плазме крови натощак (-2,1 ммоль/л, -2,6 ммоль/л против -1,1 ммоль/л соответственно) и масса 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 САД от исходного значения 132,6 мм рт. ст. (-5,1 мм рт. ст., -5,6 мм рт. ст. против -2,3 мм рт. ст. соответственно). Изменений диастолического артериального давления (ДАД) не происходило.

Семаглутид по сравнению с дулаглутидом, оба в комбинации с метформин

Терапия семаглутидом 0,5 мг по сравнению с дулаглутидом 0,75 мг, оба один раз в неделю на протяжении 40 недель, приводила к устойчивому и статистически превосходящему снижению следующих показателей: HbA1c (-1,5 % против -1,1 % соответственно), концентрация глюкозы в плазме крови натощак (-2,2 ммоль/л против -1,9 ммоль/л соответственно) и масса тела (-4,6 кг против -2,3 кг соответственно).

Терапия семаглутидом 1 мг по сравнению с дулаглутидом 1,5 мг, оба один раз в неделю на протяжении 40 недель, приводила к устойчивому и статистически превосходящему снижению следующих показателей: HbA1c (-1,8 % против -1,4 % соответственно), концентрация глюкозы в плазме крови натощак (-2,8 ммоль/л против -2,2 ммоль/л соответственно) и масса тела (-6,5 кг против -3,0 кг соответственно).

Семаглутид по сравнению с эксенатидом замедленного высвобождения, оба в комбинации с метформином или метформином совместно с производным сульфонилмочевины

Терапия семаглутидом 1 мг один раз в неделю на протяжении 56 недель по сравнению с эксенатидом замедленного высвобождения 2,0 мг приводила к устойчивому и статистически более значимому снижению следующих показателей: HbA1c (-1,5 % против -0,9 % соответственно), концентрация глюкозы в плазме крови натощак (-2,8 ммоль/л против -2,0 ммоль/л соответственно) и масса тела (-5,6 кг против -1,9 кг соответственно).

Семаглутид по сравнению с инсулином гларгин, оба в комбинации с 1–2 пероральными гипогликемическими препаратами (монотерапия метформином или метформином с производным сульфонилмочевины)

Терапия семаглутидом в дозах 0,5 мг и 1 мг один раз в неделю по сравнению с инсулином гларгин в течение 30 недель приводила к статистически более значимому снижению следующих показателей: HbA1c (-1,2 %, -1,6 % против -0,8 % соответственно) и масса тела (-3,5 кг, -5,2 кг против +1,2 кг соответственно).

Снижение показателя глюкозы плазмы крови натощак 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 значимого снижения концентрации глюкозы в плазме крови натощак для семаглутида 0,5 мг (-2,0 ммоль/л против -2,1 ммоль/л). Доля пациентов, у которых наблюдались тяжелые или подтвержденные ($< 3,1$ 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 $HbA1c < 7\%$ без тяжелых или подтвержденных 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 следующих показателей: $HbA1c$ (-1,4 %, -1,8 % против -0,1 % соответственно), концентрация глюкозы в плазме крови натощак (-1,6 ммоль/л, -2,4 ммоль/л против -0,5 ммоль/л соответственно) и масса тела (-3,7 кг, -6,4 кг против -1,4 кг соответственно). Частота тяжелых или подтвержденных эпизодов гипогликемии существенно не различалась при применении семаглутида и плацебо. Доля пациентов с показателем $HbA1c \leq 8\%$ на скрининге, сообщивших о тяжелых или подтвержденных ($< 3,1$ ммоль/л) эпизодах гипогликемии, была выше при применении семаглутида по сравнению с плацебо и сопоставима у пациентов с показателем $HbA1c > 8\%$ на скрининге.

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

Терапия семаглутидом в дозе 1 мг один 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 следующих показателей: $HbA1c$ (-1,5 % против -0,1 % соответственно), концентрация глюкозы в плазме крови натощак (-2,2 ммоль/л против 0 ммоль/л соответственно) и масса 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 1 748 пациентов в соотношении 1:1 с неадекватно контролируемым сахарным диабетом 2-го типа после 12-недельного подготовительного периода на терапии инсулином гларгин и метформином для применения семаглутида (0,5 мг или 1,0 мг) один раз в неделю или инсулина аспарт три

раза в сутки. Включенная популяция имела среднюю продолжительность сахарного диабета 13,4 года и средний показатель HbA1c 8,6 % с целевым показателем HbA1c 6,5–7,5 %.

На 52-й неделе показатель HbA1c снизился на 1,5 % при применении семаглутида и на 1,2 % на терапии инсулином аспарт. Количество эпизодов тяжелой гипогликемии 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. пункт «Оценка влияния на сердечно-сосудистую систему») была произведена оценка подгруппы из 123 пациентов, находящихся на монотерапии производным сульфонилмочевины. На 30-й неделе показатель HbA1c 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 ± 1–2 пероральных гипогликемических препаратов

На 30-й неделе КИ (см. пункт «Оценка влияния на сердечно-сосудистую систему») была произведена оценка подгруппы из 867 пациентов, находящихся на терапии предварительно смешанным инсулином (в комбинации или без двух пероральных гипогликемических препаратов). На 30-й неделе показатель HbA1c 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 HbA1c

До 79 % пациентов достигли целей лечения в отношении снижения показателя HbA1c < 7%; доля таких пациентов была значительно больше при применении семаглутида по сравнению с пациентами, получавшими ситаглиптин, эксенатид замедленного высвобождения, инсулин гларгин, дулаглутид и плацебо.

Доля пациентов, достигших показателя HbA1c менее 7 % без тяжелых или подтвержденных 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 замедленного высвобождения (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 замедленного высвобождения, инсулином гларгин или дулаглутидом. Снижение массы тела было устойчивым на срок до 2 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 замедленного высвобождения (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 сердечно-сосудистых 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 %).

Концентрация глюкозы в плазме крови натощак и постпрандиальное увеличение концентрации глюкозы

Во время всех трех ежедневных приемов пищи семаглутид 0,5 мг и 1 мг показал значительное снижение концентрации глюкозы в плазме крови натощак 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 трех приемов пищи).

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).

Липиды

Во время КИ семаглутида наблюдалось улучшение профиля липидов крови натошак, преимущественно в группе, получавшей дозу 1 мг.

Оценка влияния на сердечно-сосудистую систему

3 297 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и высоким сердечно-сосудистым риском были рандомизированы в двойное слепое КИ длительностью 104 недели на получение семаглутида 0,5 мг или 1 мг один раз в неделю либо плацебо 0,5 мг или 1 мг в дополнение к стандартной терапии сердечно-сосудистых заболеваний в течение последующих двух лет.

Терапия семаглутидом привела к снижению на 26 % риска первичного комбинированного исхода, включающего смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда 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 развития инфаркта миокарда без смертельного исхода (26 %), но без изменений в частоте смерти по причине сердечно-сосудистой 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 сердечно-сосудистых 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 HbA1c (-1,1 % и -1,4 % против -0,4 % и -0,4 % соответственно).

Артериальное давление

Наблюдалось значительное снижение среднего САД 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 пероральными гипогликемическими препаратами или базальным инсулином. Не отмечалось значительной разницы по показателям ДАД между семаглутидом и препаратами сравнения.

Фармакокинетика

$T_{1/2}$ семаглутида, равный приблизительно 1 неделе, делает возможным режим дозирования один раз в неделю.

Абсорбция

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

Равновесная концентрация препарата ($AUC_{t/24}$) достигалась спустя 4–5 недель однократного еженедельного применения препарата. После подкожного введения семаглутида в дозах 0,5 мг и 1 мг средние показатели его равновесной концентрации у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа составили около 16 нмоль/л и 30 нмоль/л соответственно.

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

Абсолютная биодоступность семаглутида после подкожного введения составила 89 %.

Распределение

Средний объем распределения семаглутида в тканях после подкожного введения пациентам с сахарным диабетом 2-го типа 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 введенной дозы семаглутида выводится почками, 1/3 — через кишечник.

Приблизительно 3 % от введенной дозы выводится почками в виде неизмененного семаглутида.

У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа клиренс семаглутида составил около 0,05 л/ч. С $T_{1/2}$, составляющим примерно 1 неделю, 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 печеночной 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

Принадлежность к той или иной расовой группе (европеоидной, негроидной, афроамериканской, азиатской) 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 (легкой, средней, тяжелой), а также 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 сахарным диабетом 2-го типа и почечной недостаточностью, хотя опыт применения у пациентов с терминальной стадией заболевания почек был ограничен.

Печеночная недостаточность

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

Иммуногенность

Выработка антител к семаглутиду при лечении семаглутидом в дозах 1 мг и 2,4 мг наблюдалась нечасто (см. раздел «Побочное действие»), и реакция, по-видимому, не влияла на фармакокинетику семаглутида.

Дети и подростки

Исследования семаглутида у детей и подростков до 18 лет не проводились.

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 из С-клеток щитовидной железы без смертельного исхода. Опухоли из 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 исключен.

Показания к применению

Препарат Селмиджи показан для применения у взрослых (в возрасте от 18 лет) пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на фоне диеты и физических упражнений для улучшения гликемического контроля в качестве:

- монотерапии;

- комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими препаратами (метформином, метформином и производным 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.

Препарат Селмиджи показан для снижения риска развития больших сердечно-сосудистых событий* у пациентов с сахарным диабетом 2-го 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. пункт «Оценка влияния на сердечно-сосудистую систему» раздела «Фармакологические свойства»).

*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;
- медулярный рак щитовидной железы в анамнезе, в том числе в семейном;
- множественная эндокринная неоплазия 2-го типа;
- сахарный диабет 1-го типа;
- диабетический кетоацидоз.

Противопоказано применение препарата Селмиджи 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;
- печеночная недостаточность тяжелой степени;
- терминальная стадия почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) < 15 мл/мин);

- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV функционального класса (в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)).

С осторожностью

Препарат Селмиджи 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 семаглутида (см. подраздел «Доклинические данные по безопасности» раздела «Фармакологические свойства»).

Данные по применению семаглутида у беременных женщин ограничены. Противопоказано применять семаглутид во время беременности. Женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом рекомендуется использовать надежные методы контрацепции во время терапии семаглутидом. Если пациентка готовится к беременности, либо беременность уже наступила, терапию семаглутидом необходимо прекратить. Из-за длительного T_{1/2} терапию семаглутидом необходимо прекратить как минимум за 2 месяца до планируемого наступления беременности (см. подраздел «Фармакокинетика» раздела «Фармакологические свойства»).

Период грудного вскармливания

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

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.

Способ применения и дозы

Режим дозирования

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

Доза препарата Селмиджи 0,25 мг не является терапевтической.

Препарат Селмиджи может применяться в виде монотерапии или в комбинации с одним или более гипогликемическими препаратами (см. подраздел «Клиническая эффективность и безопасность» раздела «Фармакологические свойства»).

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

Применение препарата Селмиджи не требует проведения самоконтроля концентрации глюкозы в крови. При применении препарата Селмиджи в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином такой самоконтроль глюкозы в крови может потребоваться для коррекции дозы производного сульфонилмочевины или инсулина.

Пропущенная доза

В случае пропуска дозы препарат Селмиджи 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 Селмиджи следует ввести в обычный запланированный день. В каждом случае пациенты могут возобновить их обычный однократный еженедельный график введения.

Применение 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 печеночной недостаточностью

Не требуется коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью (см. подраздел «Фармакокинетика» раздела «Фармакологические свойства»). Опыт применения семаглутида у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени ограничен; применение препарата Селмиджи 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 Селмиджи у таких пациентов противопоказано.

Дети и подростки

Эффективность и безопасность семаглутида у детей и подростков от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Стерильно. Для подкожного введения. Препарат Селмиджи применяют один раз в неделю в любое время, независимо от приема пищи. Препарат Селмиджи вводят подкожно в живот, бедро или плечо. Место инъекции может меняться без коррекции дозы. Препарат Селмиджи нельзя вводить внутривенно и внутримышечно.

При необходимости день еженедельного введения можно менять при условии, что интервал времени между двумя инъекциями составляет не менее 3 дней (> 72 часов). После выбора нового дня введения следует продолжить введение препарата один 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 легкой или средней степени тяжести и краткосрочными.

НР, возможные при применении семаглутида, распределены по системно-органным классам (СОК) с указанием следующей частоты их 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 ($< 1/10\,000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). НР внутри каждого СОК расположены в порядке убывания их серьезности.

Таблица 1. НР, выявленные при применении семаглутида

СОК	НР	Частота встречаемости
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность ^c	Нечасто
	Анафилактические реакции	Редко
Нарушения метаболизма и питания	Гипогликемия ^a при совместном применении с инсулином или производным сульфонилмочевины	Очень часто
	Гипогликемия ^a при совместном применении с другими пероральными гипогликемическими препаратами Снижение аппетита	Часто
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Часто
	Дисгевзия	Нечасто
Нарушения со стороны органа зрения	Осложнения диабетической ретинопатии ^b	Часто

Нарушения со стороны сердца	Увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС)	Нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота Диарея	Очень часто
	Рвота Боль в животе Вздутие живота Запор Диспепсия Гастрит Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь Отрыжка Метеоризм	Часто
	Острый панкреатит Задержка опорожнения желудка	Нечасто
	Кишечная непроходимость	Частота неизвестна
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Холелитиаз	Часто
	Холангит Холестатическая желтуха	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Ангioneвротический отек ^d	Частота неизвестна
Общие нарушения и реакции в месте введения	Утомляемость	Часто
	Реакции в месте введения	Нечасто

Лабораторные и инструментальные данные	Повышение сывороточной активности липазы Повышение сывороточной активности амилазы Снижение массы тела	Часто
---	--	-------

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

^b Осложнения диабетической ретинопатии — это сочетание необходимости в фотокоагуляции сетчатки глаза, необходимости в интравитреальном введении препаратов, кровоизлияния в стекловидное тело, развития слепоты, связанной с сахарным диабетом.

Частота основана на исследовании сердечно-сосудистых исходов.

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

^d НР из пострегистрационных источников.

2-летнее исследование сердечно-сосудистых исходов и безопасности

В популяции пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний профиль НР был аналогичным таковому в других КИ 3а фазы (описаны в подразделе «Клиническая эффективность и безопасность» раздела «Фармакологические свойства»).

Описание отдельных НР

Гипогликемия

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

Наблюдалось несколько эпизодов тяжелой гипогликемии при применении семаглутида в комбинации с другими пероральными гипогликемическими препаратами, за исключением производного сульфонилмочевины.

Гипогликемия по классификации Американской диабетической ассоциации наблюдалась у 11,3 % (0,3 случая/пациенто-год) пациентов при добавлении семаглутида в дозе 1,0 мг к терапии ингибитором SGLT2 по сравнению с 2,0 % (0,04 события/пациенто-год) пациентов, получавших плацебо. О тяжелой

гипогликемии сообщалось у 0,7 % (0,01 события/пациенто-год) и 0 % пациентов соответственно.

НР со стороны ЖКТ

Во время терапии семаглутидом в дозах 0,5 мг и 1 мг у пациентов отмечались тошнота, диарея и рвота. Большинство реакций были от легкой 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 ЖКТ. 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. Распространенность этих событий со временем не уменьшалась.

Острый панкреатит

Частота развития острого панкреатита, подтвержденного 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, подтвержденная 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 сахарным диабетом 2-го типа и высоким сердечно-сосудистым риском, длительным течением сахарного диабета и неадекватным контролем гликемии, подтвержденные случаи осложнений диабетической ретинопатии развивались у большего количества пациентов, получавших семаглутид (3,0 %), 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 подтвержденного 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 8,7 % для пациентов, получавших семаглутид 1 мг. 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 мг соответственно. Эти реакции носили, как правило, легкий характер.

Иммуногенность

Вследствие потенциальных иммуногенных свойств белковых и пептидных лекарственных препаратов, после терапии у пациентов могут появиться антитела к семаглутиду. 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 ЧСС

На фоне применения агонистов рецепторов ГПП-1 отмечалось увеличение ЧСС. У пациентов, получавших семаглутид в исследовании 3а фазы, наблюдалось среднее увеличение на 1–6 ударов в минуту с 72 (в начале лечения) до 76 ударов в минуту. В долгосрочном исследовании с участием пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска 16 % пациентов, получавших лечение семаглутидом, имели увеличение ЧСС > 10 ударов в минуту 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 приема пищи было выявлено, что семаглутид задерживает опорожнение желудка. При одновременном применении семаглутида в дозе 1 мг $AUC_{0-60 \text{ мин}}$ и $C_{\text{пик}}$ парацетамола снизились на 27 % и 23 % соответственно. Общая экспозиция парацетамола ($AUC_{0-5 \text{ ч}}$) при этом не изменялась. При одновременном приеме семаглутида и парацетамола коррекция дозы последнего не требуется.

Пероральные гормональные контрацептивы

Не предполагается, что семаглутид снижает эффективность пероральных гормональных контрацептивов. При одновременном применении комбинированного перорального гормонального контрацептива (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. $C_{\text{пик}}$ не изменилась ни для одного из компонентов.

Аторвастатин

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

Дигоксин

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

Метформин

Семаглутид не изменял системную экспозицию или $C_{\text{пик}}$ метформина после применения метформина в дозе 500 мг два раза в день в течение 3,5 дней.

Варфарин

Семаглутид не изменял системную экспозицию или $C_{\text{пик}}$ R- и S-изомеров варфарина после применения однократной дозы варфарина (25 мг). На основании определения международного нормализованного отношения клинически значимых изменений фармакодинамических эффектов варфарина также не наблюдалось.

Несовместимость

Семаглутид нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, в том числе с инфузионными растворами. Вещества, добавленные к семаглутиду, могут вызывать его деградацию.

Особые указания

Применение семаглутида противопоказано у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа 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-1 Р (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Аспирация, связанная с общей анестезией или глубокой седацией

У пациентов при проведении оперативных вмешательств под общей анестезией или глубокой седацией из-за задержки опорожнения желудка и присутствия остаточного желудочного содержимого существует риск аспирации или развития аспирационной пневмонии.

Реакции со стороны ЖКТ

Применение агонистов ГПП-1 Р 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-1 Р 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.

Гипогликемия

Пациенты, получающие семаглутид в комбинации с производными 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 Селмиджи у таких пациентов противопоказано.

Заболевания щитовидной железы

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

Значительное повышение концентрации кальцитонина в плазме крови может указать на медуллярный рак щитовидной железы (у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы 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 ультразвукового исследования щитовидной железы, также должны быть дополнительно обследованы.

Применение семаглутида у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы в личном или семейном анамнезе или с множественной эндокринной неоплазией типа 2 противопоказано.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Семаглутид не влияет или незначительно влияет на способность управлять транспортными средствами, 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 препаратом Селмиджи (раствор для подкожного введения, 0,25/0,5/1 мг/доза) шприц-ручка позволяет вводить дозы 0,25 мг, 0,5 мг и 1 мг соответственно.

Одна шприц-ручка содержит 3 мл раствора для подкожного введения.

Шприц-ручка предназначена только для индивидуального применения.

Препарат Селмиджи нельзя применять, если он выглядит иначе, чем прозрачный бесцветный раствор.

Препарат Селмиджи нельзя применять, если он был заморожен.

Шприц-ручка предназначена для использования с одноразовыми инъекционными иглами длиной до 5 мм.

Всегда после каждой инъекции удаляйте иглу и храните шприц-ручку с отсоединенной иглой. Это поможет предотвратить закупорку игл, их загрязнение, попадание инфекции, вытекание раствора и введение неправильной дозы препарата. Использованную инъекционную иглу после каждой инъекции следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Форма выпуска

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

3 мл препарата помещают в стеклянные картриджи из прозрачного стекла (тип 1) с плунжерами резиновыми из хлорбутилкаучука (тип 1), обкатанные алюминиевым колпачком с дисками из ламинированной резины (полиизопрен + бромбутил), сторона, контактирующая с препаратом, из бромбутилкаучука (тип 1).

Картридж устанавливают в пластиковую мультидозовую одноразовую шприц-ручку для многократных инъекций. На корпус шприц-ручки наклеивают этикетку.

1 предварительно заполненную мультидозовую одноразовую шприц-ручку для многократных инъекций помещают в пачку картонную, содержащую 4 одноразовых иглы, установленные в картонный держатель для игл, вместе с инструкцией по применению лекарственного препарата, включающей инструкцию по применению предварительно заполненной мультидозовой одноразовой шприц-ручки для многократных инъекций.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2 °C до 8 °C, не держать рядом с морозильной камерой. Защищать от света. Не замораживать.

Используемую или переносимую в качестве запасной шприц-ручку с препаратом хранить при температуре не выше 30 °C или при температуре от 2 °C до 8 °C (в

холодильнике) в течение 6 недель. Не замораживать. После использования закрыть шприц-ручку колпачком для защиты от света.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

1 год.

Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Производитель

Нанкин Кинг-Френд Биохемикал Фармасьютикал Ко., Лтд., Китай

Фасовщик (первичная упаковка)

Нанкин Кинг-Френд Биохемикал Фармасьютикал Ко., Лтд., Китай

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка)

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл. г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7(495) 994 70 70, факс: +7(495) 994 70 78

Выпускающий контроль качества

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл. г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7(495) 994 70 70, факс: +7(495) 994 70 78

Наименование и адрес организации, принимающей претензии потребителей

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70, факс: +7 (495) 994 70 78

**Инструкция по применению мультидозовой одноразовой шприц-ручки для
многократных инъекций, предварительно заполненной препаратом Селмиджи
(0,25/0,5/1 мг/доза, раствор для подкожного введения)**

Данная шприц-ручка представляет собой предварительно заполненную мультидозовую одноразовую шприц-ручку для многократных инъекций, содержащую семаглутид.

Шприц-ручка, предварительно заполненная препаратом Селмиджи (0,25/0,5/1 мг/доза, раствор для подкожного введения), объемом 3 мл, позволяет вводить дозы 0,25 мг, 0,5 мг, 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 для подкожного введения.

Варианты применения шприц-ручки (0,25/0,5/1 мг/доза)*

- 4 дозы по 0,25 мг (начальная доза), 3 дозы по 0,5 мг

или

- 7 доз по 0,5 мг

или

- 4 дозы по 0,5 мг и 2 дозы по 1 мг

или

- 4 дозы по 1 мг.

*Количество доз указано с учетом срока хранения используемой шприц-ручки, который составляет 6 недель (см. раздел «Условия хранения»).

Используйте таблицу, которая находится под крышкой пачки, чтобы отслеживать, когда и сколько инъекций Вы ввели.

Шприц-ручка предназначена для использования с одноразовыми инъекционными иглами (32G, 31G или 32.5G) длиной до 5 мм. В упаковку препарата Селмиджи включены четыре одноразовые иглы.

Для каждой инъекции необходимо использовать новую иглу. После инъекции хранить и транспортировать шприц-ручку необходимо без иглы! Это предотвращает закупорку игл, их загрязнение, попадание инфекции, вытекание раствора и введение некорректной дозы препарата.

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

Шприц-ручка должна использоваться только одним человеком и не передаваться для использования другим людям.

Если препарат Селмиджи в шприц-ручке выглядит иначе, чем бесцветный прозрачный раствор, то его применять нельзя.

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

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

Храните шприц-ручку и иглы в недоступных для всех, в особенности для детей, местах. Не пытайтесь самостоятельно ремонтировать шприц-ручку. В случае поломки сообщите в организацию, принимающую претензии потребителей, указанную в инструкции по медицинскому применению препарата.

Перед первой инъекцией внимательно прочитайте и изучите данную инструкцию по применению предварительно заполненной мультидозовой одноразовой шприц-ручки. Проконсультируйтесь с лечащим врачом по вопросам применения шприц-ручки. Попросите продемонстрировать Вам, как правильно с ней обращаться. Первая инъекция препарата должна проводиться под контролем врача или медицинской сестры.

Внимательно прочитайте этикетку на шприц-ручке и убедитесь в том, что в ней содержится препарат Селмиджи, 0,25/0,5/1 мг/доза. Убедитесь, что Вы используете именно тот лекарственный препарат, который Вам назначил врач, в нужной Вам дозировке, а также проверьте срок годности препарата. Затем посмотрите представленные ниже иллюстрации, чтобы ознакомиться с характеристиками и составными частями шприц-ручки и иглы.

Перед началом использования шприц-ручки внимательно рассмотрите ее, чтобы убедиться в отсутствии видимых механических повреждений и подтеков (свидетельствующих о нарушении герметичности картриджа). Не используйте шприц-ручку, если Вы сомневаетесь в ее исправности и (или) подозреваете наличие у нее повреждений. Всегда проверяйте шприц-ручку перед каждой инъекцией.

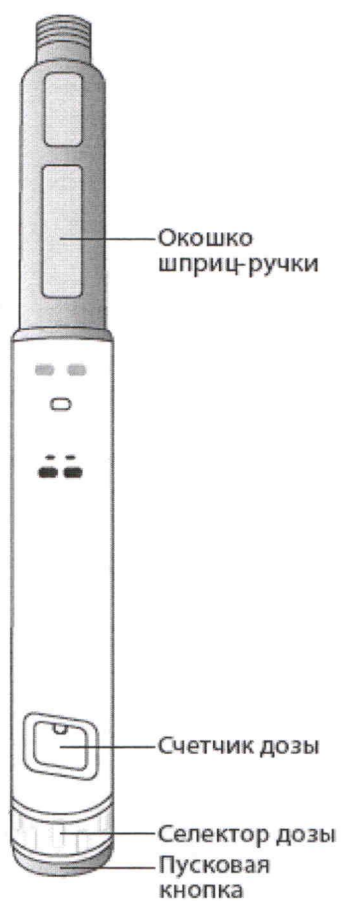
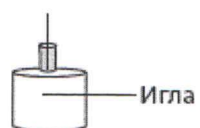
Если у Вас имеются проблемы со зрением и Вы не можете различить цифры на счетчике

дозы, то Вам следует использовать шприц-ручку под контролем медицинского персонала, родственников или человека с хорошим зрением, прошедших обучение по использованию предварительно заполненной шприц-ручки с препаратом Селмиджи.

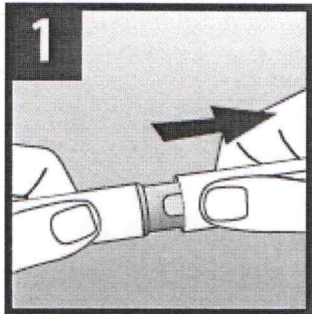
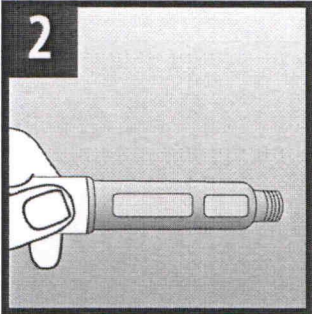
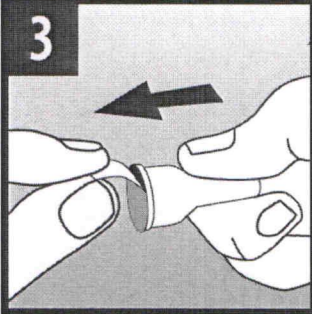
Тщательно следуйте инструкции по использованию шприц-ручки: не допускайте падения шприц-ручки и влияния прочих внешних факторов (например, воздействия слишком высокой и слишком низкой температуры, прямых солнечных лучей, механического повреждения и др.). Если произошло повреждение, то следует использовать новую шприц-ручку.

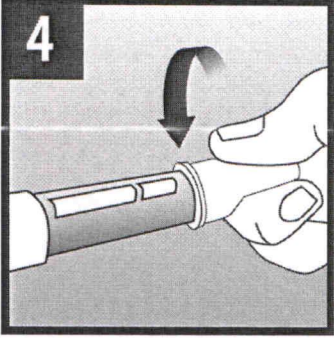
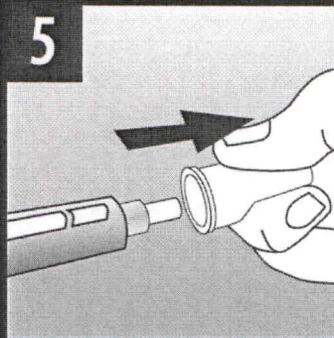
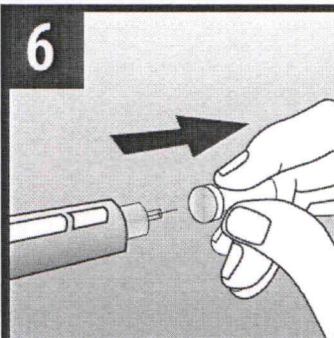
С использованными иглами следует обращаться с особой осторожностью, чтобы предотвратить уколы иглой и перекрестное инфицирование.

Внешний вид шприц-ручки, предварительно заполненной препаратом Селмиджи



I. Подготовка шприц-ручки с новой иглой к использованию

Проверьте название препарата на этикетке шприц-ручки. Убедитесь, что в шприц-ручке содержится препарат Селмиджи 0,25/0,5/1 мг/доза. Это особенно важно, если Вы применяете более одного инъекционного препарата. Применение неправильного препарата может нанести серьезный вред Вашему здоровью.	
Удерживайте шприц-ручку одной рукой и снимите колпачок шприц-ручки, потянув за него другой рукой (рис. 1).	
Посмотрите в окошко шприц-ручки и убедитесь, что раствор в шприц-ручке бесцветный и прозрачный (рис. 2). Если раствор мутный, не бесцветный или есть посторонние примеси, такую шприц-ручку использовать нельзя!	
Возьмите новую иглу и удалите защитную наклейку с наружного колпачка иглы (рис. 3). Если защитная наклейка повреждена, не используйте иглу, так как в этом случае стерильность не гарантируется. Для каждой инъекции используйте новую иглу, это поможет предотвратить закупорку игл, их загрязнение, попадание инфекции, вытекание раствора и введение неправильной дозы препарата.	

При помощи наружного колпачка иглы установите иглу на шприц-ручку. Надежно закрутите ее, чтобы игла плотно держалась на шприц-ручке (рис. 4). Игла закрыта двумя колпачками — наружным и внутренним. Вы должны снять оба колпачка. Если Вы забудете их снять, Вы не сможете ввести раствор.	
Снимите наружный колпачок иглы, но не выбрасывайте его (рис. 5). Он понадобится после завершения инъекции, чтобы безопасно снять иглу со шприц-ручки.	
Снимите внутренний колпачок иглы и выбросьте его (рис. 6). Если Вы попытаетесь надеть его обратно, Вы можете случайно уколаться иглой. При установке иглы на шприц-ручку может появиться капля препарата, это нормальное явление, однако все равно необходимо проверить поступление препарата через иглу, если шприц-ручка используется в первый раз. Присоединяйте новую иглу к шприц-ручке непосредственно перед инъекцией, когда будете готовы к введению препарата. Всегда используйте новую иглу для каждой инъекции. Никогда не используйте иглу, если она изогнута или повреждена.	

II. Проверка поступления препарата через иглу

Перед первым применением каждой новой шприц-ручки обязательно проверяйте поступление препарата через иглу. Если шприц-ручка уже находится в использовании, то перейдите к пункту III «Установка дозы».

Поворачивайте селектор дозы до символа проверки поступления препарата таким образом, чтобы символ проверки поступления препарата появился в счетчике дозы (рис. 7). При наборе символа проверки поступления препарата Вы должны услышать два щелчка.

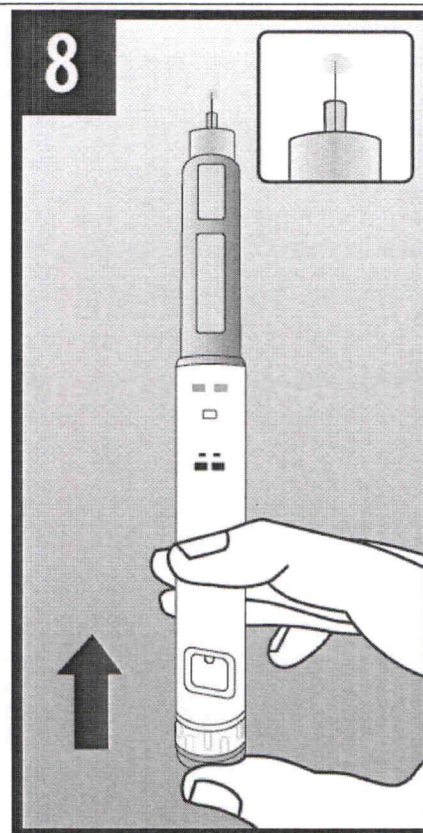
Если селектор дозы проскочил необходимый символ, прокрутите его в противоположном направлении, чтобы скорректировать положение символа проверки поступления препарата.



Удерживая шприц-ручку иглой вверх, нажмите на пусковую кнопку и удерживайте ее в этом положении, селектор дозы издаст щелчок, в счетчике дозы появится значение «0» (рис. 8). На конце иглы должна появиться капля раствора.

Небольшая капля может остаться на кончике иглы, но она не будет введена.

Если после проверки поступления препарата капля раствора не появилась на конце иглы, необходимо повторить действия, описанные в пункте II «Проверка поступления препарата через иглу», но не более 6 раз. Если капля препарата так и не появилась, необходимо заменить иглу и повторить действия, описанные в пункте II «Проверка 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 убедиться, что на конце иглы появилась капля раствора. Это гарантирует поступление препарата. Если игла повреждена или закупорена, капля раствора не появится и препарат не будет введен, даже если селектор дозы будет двигаться, а значения в счетчике дозы будут меняться. Если Вы не проверите поступление препарата, Вы можете не ввести необходимую дозу и ожидаемый эффект препарата Селмиджи не будет достигнут.

Обязательно проверяйте поступление препарата через иглу перед первой инъекцией в каждой новой шприц-ручке.

III. Установка дозы

Перед каждой инъекцией необходимо проверять по счетчику дозы какая доза (мг) препарата набрана. Не ориентируйтесь на щелчки шприц-ручки, не следует их считать.

На шприц-ручке с помощью селектора дозы можно выбрать дозы 0,25 мг, 0,5 мг или 1 мг. При правильном наборе дозы счетчик дозы покажет количество (мг) препарата в выбранной дозе.

Пациент может выбрать до 1 мг препарата на дозу. Если в шприц-ручке содержится менее 1 мг, счетчик дозы остановится прежде, чем появится значение «1.0 mg».

Поворачивайте селектор дозы до тех пор, пока счетчик дозы не покажет необходимую дозу — 0,25 мг, 0,5 мг или 1 мг (рис. 9).

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



Для определения остаточного количества препарата, необходимо использовать счетчик дозы (рис. 10) — поворачивайте селектор дозы до остановки. Если счетчик дозы показывает «1.0 mg», в шприц-ручке осталось не менее 1 мг препарата. Если счетчик дозы остановился до того, как появилось значение «1.0 mg», то это означает, что в шприц-ручке осталось недостаточное количество препарата, чтобы ввести полную дозу 1 мг.

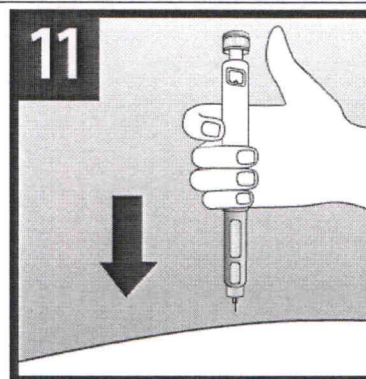
Важно! Не используйте шприц-ручку, если осталось недостаточное количество препарата для введения полной дозы. Используйте новую шприц-ручку.



IV. Введение препарата

Одним непрерывным движением руки введите иглу под кожу (рис. 11).

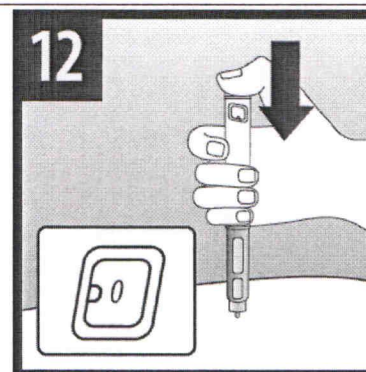
Используйте ту технику инъекции, которую Вам рекомендовал врач или медицинская сестра.



Убедитесь, что счетчик дозы находится в поле Вашего зрения.

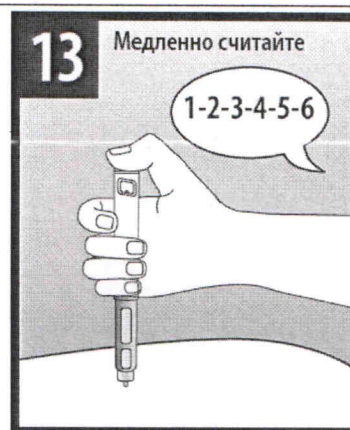
Нажмите на пусковую кнопку до упора. Счетчик дозы должен вернуться к значению «0» (рис. 12). При этом Вы можете услышать или ощутить щелчок.

Не дотрагивайтесь до счетчика дозы — это может прервать инъекцию.



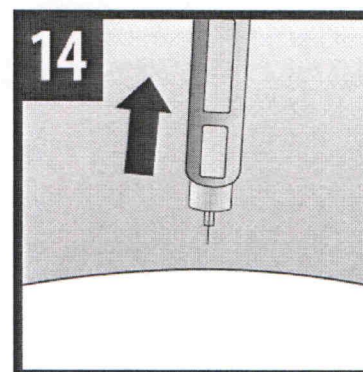
Удерживая пусковую кнопку нажатой и не извлекая иглу из-под кожи (после того, как счетчик дозы вернулся к значению «0») медленно считайте до 6 (рис. 13).

Если Вы извлечете иглу раньше, Вы можете увидеть, как препарат вытекает из иглы. В этом случае будет введена неполная доза препарата.



Осторожно извлеките иглу из-под кожи (рис. 14). Затем Вы можете отпустить пусковую кнопку.

Если в месте инъекции появилась кровь, слегка прижмите к месту укола ватный тампон. Не массируйте место укола. После завершения инъекции можно увидеть каплю раствора на конце иглы. Это нормально и не влияет на дозу препарата, которая введена.



Всегда следите за счетчиком дозы, чтобы знать, сколько мг препарата Вы ввели.

Удерживайте пусковую кнопку дозы нажатой, пока счетчик доз не вернется к значению «0» и Вы не посчитаете до 6.

Как определить закупорку или повреждение иглы

Если после непрерывного нажатия на пусковую кнопку на счетчике дозы не появляется значение «0», это может означать, что игла закупорена или повреждена. В этом случае Вы не получили препарат, даже если счетчик дозы изменил положение относительно исходной дозы, которую Вы установили.

Что делать с закупоренной иглой

Замените иглу (как описано в пункте V «Утилизация иглы») и повторите все действия, начиная с пункта I «Подготовка шприц-ручки с новой иглой к использованию». Убедитесь, что Вы установили полную необходимую Вам дозу.

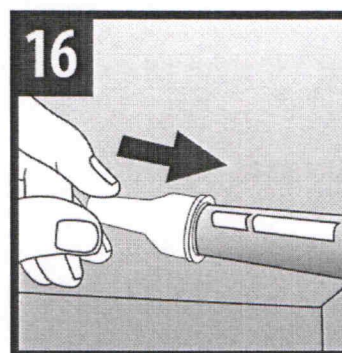
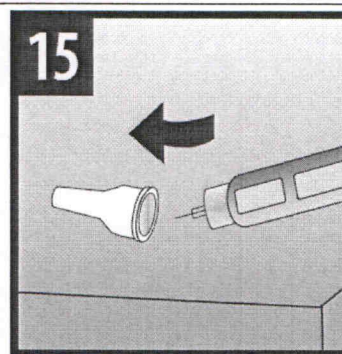
Никогда не дотрагивайтесь до счетчика дозы во время введения препарата. Это может прервать инъекцию.

V. Утилизация иглы

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

Хранить и транспортировать шприц-ручку необходимо без иглы!

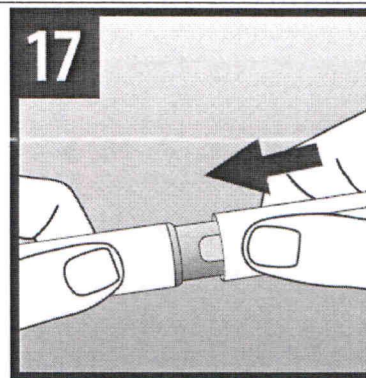
После завершения инъекции введите кончик иглы в наружный колпачок иглы (лежащий на плоской поверхности), не касаясь его и иглы, и наденьте наружный колпачок на иглу до упора (рис. 15, 16).



Открутите иглу и выбросьте ее вместе с наружным колпачком, соблюдая меры предосторожности.

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

Наденьте колпачок на шприц-ручку, чтобы защитить содержащийся в ней препарат от воздействия света (рис. 17). Храните шприц-ручку до следующего использования согласно условиям хранения, указанным в инструкции по применению препарата.



Никогда не пытайтесь надеть внутренний колпачок иглы обратно на иглу. Вы можете уколаться иглой.

После каждой инъекции сразу удаляйте иглу со шприц-ручки. Это поможет предотвратить закупорку игл, их загрязнение, попадание инфекции, вытекание раствора и введение неправильной дозы препарата.

Дополнительная важная информация

- Всегда храните шприц-ручку и иглы в месте, недоступном для других людей, особенно для детей.
- Никогда не передавайте свою шприц-ручку или иглы к ней другим людям.
- Лица, осуществляющие уход за пациентом, должны быть очень осторожны при обращении с использованными иглами, чтобы не допустить травмирования иглой и перекрестного инфицирования.

VI. Уход за шприц-ручкой

Аккуратно обращайтесь со шприц-ручкой. Небрежное обращение или неправильное использование может привести к введению неправильной дозы препарата. Если это произойдет, Вы не получите ожидаемого эффекта от применения препарата.

- **Не оставляйте шприц-ручку в автомобиле или любом другом месте, где она может подвергаться воздействию слишком высоких или слишком низких температур.**
- **Не применяйте препарат, если он был заморожен.** В этом случае ожидаемый эффект от применения препарата не будет достигнут.
- **Не применяйте препарат, если он подвергался воздействию прямых солнечных лучей.** В этом случае ожидаемый эффект от применения препарата не будет достигнут.
- **Предохраняйте шприц-ручку от попадания на нее пыли, загрязнений или жидкости.**
- **Не мойте шприц-ручку, не погружайте ее в жидкость и не смазывайте ее.** Шприц-ручку можно очищать влажной тканью, смоченной мягким моющим средством.

- **Не роняйте шприц-ручку и не допускайте, чтобы она ударялась о твердые поверхности.** Если Вы ее уронили или сомневаетесь в ее исправности, присоедините новую иглу и проверьте поступление препарата перед тем, как сделать инъекцию.
- **Не пытайтесь повторно заправить шприц-ручку.** Пустую шприц-ручку необходимо утилизировать.
- **Не пытайтесь отремонтировать шприц-ручку или разобрать ее.**

Представитель фирмы

Тамкович Т. В.