

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Семаглутид Медсинтез

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Семаглутид Медсинтез

Международное непатентованное наименование: семаглутид

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения

Состав на 1 мл:

Действующее вещество: семаглутид 1,34 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидрофосфата дигидрат, фенол, пропиленгликоль, 1 М раствор натрия гидроксида или 1 М раствор хлористоводородной кислоты, вода для инъекций.

В одной предварительно заполненной шприц-ручке 1,5 мл содержится 2 мг семаглутида.

Описание

Прозрачный бесцветный или со слегка коричневатым оттенком раствор

Фармакотерапевтическая группа

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

Код АТХ

A10BJ06

Фармакологические свойства

Препарат Семаглутид Медсинтез содержит в качестве действующего вещества семаглутид, который представляет собой химически синтезированный пептид и является агонистом рецепторов ГПП-1 (ГПП-1Р). Семаглутид представляет собой аналог человеческого ГПП-1, имеющий 94 % гомологий с аминокислотной последовательностью эндогенного 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 одновременно несколько эффектов, включая регуляцию концентрации глюкозы и аппетита, а также влияние 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, длительный 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 (ДПП-4).

Семаглутид снижает концентрацию глюкозы крови посредством глюкозозависимой 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. Также снижается инсулинорезистентность. Помимо этого, семаглутид снижает предпочтение к выбору 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 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 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 приема пищи (4,1 ммоль/л; 37 %); средней суточной концентрации глюкозы (1,7 ммоль/л; 22 %) и постпрандиальных пиков концентрации глюкозы за 3 приема 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 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 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 счет 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 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 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 препарата семаглутид 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

препарата семаглутид 3 фазы с участием японских пациентов.

В дополнение было проведено исследование 3b фазы для сравнения эффективности и безопасности препарата семаглутид 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 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 3В 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 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 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).

Препарат семаглутид по сравнению с ситаглиптином, оба в комбинации с 1-2 пероральными гипогликемическими препаратами (ПГП) (метформин 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.

Препарат 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.

Препарат семаглутид по сравнению с эксенатидом ЗВ, оба в комбинации с метформином или метформином 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.

Препарат семаглутид по сравнению с инсулином гларгин, оба в комбинации с 1-2 ПГПП (монотерапия метформином 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 тяжелые или подтвержденные (< 3,1 ммоль/л) эпизоды гипогликемии, была ниже при применении препарата семаглутид 0,5 мг (4,4 %) и семаглутид 1 мг (5,6 %) по сравнению с инсулином гларгин (10,6 %).

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

Препарат 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 тяжелых или подтвержденных эпизодов гипогликемии существенно не различалась при применении семаглутида и плацебо. Доля пациентов с показателем $HbA_{1c} \leq 8\%$ 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 $HbA_{1c} > 8\%$ на скрининге.

Препарат 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 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).

Препарат 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. Включенная 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 тяжелых 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 ЗВ, инсулин гларгин, дулаглутид и плацебо.

Доля пациентов, достигших показателя HbA_{1c} 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 ЗВ (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 ЗВ, 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 ЗВ (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 трех ежедневных приемов 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 трех приемов 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 натощак, 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 макроальбинурии, 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 препаратом семаглутид и препаратами сравнения.

Фармакокинетика

Период полувыведения ($T_{1/2}$) семаглутида, равен приблизительно 1 неделе, поэтому возможен режим дозирования препарата Семаглутид Медсинтез 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_{0-24}) 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 введенной 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 объем 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 %).

Метаболизм (биотрансформация)

Семаглутид метаболизируется посредством протеолитического расщепления пептидной

основы белка и последующего бета-окисления жирной кислоты боковой цепи.

Выведение (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 СД2 клиренс семаглутида составил около 0,05 л/ч. С элиминационным периодом полувыведения, равным примерно 1 неделе, семаглутид будет присутствовать в общем кровотоке в течение около 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

Расовая группа (европеоидная, негроидная 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 оказывала клинически значимого эффекта на фармакокинетику семаглутида. Это было показано у пациентов с различной степенью почечной недостаточности (легкой, средней, тяжелой 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.

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.

Дети и подростки

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

Показания к применению

Препарат Семаглутид Медсинтез 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 (ПГГП) — 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 Семаглутид Медсинтез показан для снижения риска развития серьезных 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 серьезного сердечно-сосудистого события — см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Оценка влияния на ССС»).

*серьезные 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 препарата.

- Медулярный 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 препарата Семаглутид Медсинтез у следующих групп пациентов и при следующих состояниях/заболеваниях в связи с 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 NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)).

С осторожностью

Препарат Семаглутид Медсинтез 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 сохраненным 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

В исследованиях на животных у лактирующих крыс семаглутид проникал в молоко. Нельзя исключить риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Противопоказано применение семаглутида в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Способ применения

Препарат Семаглутид Медсинтез применяют 1 раз в неделю в любое время, независимо от приема пищи.

Препарат Семаглутид Медсинтез вводят п/к в живот, бедро или плечо. Место инъекции может изменяться без коррекции дозы. Препарат Семаглутид Медсинтез 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 применению».

Режим дозирования

Начальная доза препарата Семаглутид Медсинтез 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 Семаглутид Медсинтез 0,25 мг не является терапевтической. Не рекомендуется введение более 1 мг в неделю.

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

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

Применение препарата Семаглутид Медсинтез 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 Семаглутид Медсинтез и при снижении дозы инсулина. Рекомендуется использовать поэтапный подход к снижению дозы инсулина.

Пропущенная доза

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

Особые группы 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. раздел «Фармакокинетика»). Опыт применения семаглутида у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени ограничен; применение препарата Семаглутид Медсинтез 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 Семаглутид Медсинтез у таких пациентов противопоказано.

Дети и подростки

Применение препарата Семаглутид Медсинтез у детей и подростков в возрасте до 18 лет противопоказано в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности.

Побочное действие

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями (НР) во время КИ являлись нарушения со стороны ЖКТ, включая тошноту, диарею и рвоту. В целом, данные реакции были легкой 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 ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень

редко (< 1/10000) и неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

В каждой группе частоты развития НР представлены по снижению степени серьезности.

Таблица 1. Нежелательные реакции, выявленные при проведении КИ 3а фазы

Система органов MedDRA	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность ^a	Анафилактические реакции	
Нарушения метаболизма и питания	Гипогликемия ^b при совместном применении с инсулином или производным сульфонилмочевины	Гипогликемия ^b при совместном применении с другими ПГГП Снижение аппетита			
Нарушения со стороны нервной системы		Головокружение	Дисгевзия		
Нарушения со стороны органа зрения		Осложнения диабетической ретинопатии ^c			
Нарушения со стороны сердца			Увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС)		
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота Диарея	Рвота Боль в животе Вздутие живота Запор Диспепсия Гастрит Гастроэзофагиальная рефлюксная болезнь Отрыжка Метеоризм	Острый панкреатит Задержка опорожнения желудка		Кишечная непроходимость
Нарушения со стороны печени и желчевыво-		Холелитиаз			Холангит Холестатическая желтуха

дующих путей					
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей					Ангионевротический 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			

^a Групповой термин, включающий также нежелательные реакции, связанные с гиперчувствительностью, такие как сыпь и крапивница.

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

^c Осложнения диабетической ретинопатии — это одновременно необходимость в фотокоагуляции сетчатки глаза, необходимость в интравитреальном введении препаратов, кровоизлияние в стекловидное тело и развитие слепоты, связанной с СД.

^d Нежелательные реакции из постмаркетинговых исследований.

Двухлетнее исследование СС исходов и безопасности

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Гипогликемия

Во время монотерапии препаратом семаглутид 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, за исключением производного сульфонилмочевины, ПГПП.

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 тяжелой гипогликемии сообщалось у 0,7 % (0,01 случая/пациента в год) и 0 % пациентов, соответственно.

Нежелательные реакции со стороны ЖКТ

Во время терапии семаглутидом в дозах 0,5 мг и 1 мг у пациентов отмечалась тошнота, диарея и рвота. Большинство реакций были от легкой до средней степени тяжести и краткосрочными. Нежелательные реакции стали причиной преждевременного выбывания из КИ 3,9 % и 5,9 % пациентов, соответственно. Чаще всего о нежелательных реакциях сообщалось в первые месяцы терапии.

Пациенты с низкой массой тела при лечении семаглутидом могут испытывать больше нежелательных реакций 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. 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 СД2 и высоким СС риском, длительным течением СД и неадекватным контролем гликемии, подтвержденные 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 подтвержденного анамнеза диабетической ретинопатии количество событий было одинаковым при применении семаглутида и плацебо.

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

Прекращение лечения по причине нежелательных реакций

Частота прекращения лечения по причине нежелательных реакций составила 6,1 % и 8,7 % для пациентов, получавших семаглутид в дозах 0,5 мг и 1 мг, соответственно, по сравнению с 1,5 % для пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми нежелательными реакциями, 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, у пациентов могут появиться антитела к семаглутиду после терапии препаратом Семаглютид Медсинтез. 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

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

Специфического антидота при передозировке препаратом Семаглютид Медсинтез 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 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. $C_{\text{пик}}$ 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 2 раза в день в течение 3,5 дней.

Варфарин и другие производные кумарина

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 (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 препарату Семаглутид Медсинтез, могут вызвать деградацию семаглутида. Препарат Семаглутид Медсинтез нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, в том числе с инфузионными растворами.

Особые указания

Применение препарата Семаглутид Медсинтез противопоказано у пациентов с СД1 или для лечения диабетического кетоацидоза. Препарат Семаглутид Медсинтез 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 нежелательными реакциями 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 препаратом Семаглутид Медсинтез должна быть прекращена; в случае подтверждения острого панкреатита терапию препаратом Семаглутид Медсинтез 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 препарат Семаглутид Медсинтез в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином, могут иметь повышенный риск развития гипогликемии. В начале лечения препаратом Семаглутид Медсинтез 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 двухлетних 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 исключен.

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 и работу с 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 препарата Семаглутид Медсинтез в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином.

Руководство по применению

Предварительно заполненная пластиковая одноразовая шприц-ручка с механическим дозатором для инъекций лекарственного препарата «Семаглутид Медсинтез», раствор для подкожного введения, 0,25/0,5 мг/доза позволяет вводить дозы 0,25 мг или 0,5 мг.

Данная шприц-ручка предназначена для постепенного увеличения дозы от начальной — 0,25 мг и поддержания терапевтической дозы — 0,5 мг. Одна шприц-ручка содержит 1,5 мл раствора.

Форма выпуска

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

По 1,5 мл (для дозировок 0,25 мг/доза, 0,5 мг/доза) или 3,0 мл (для дозировок 0,25 мг/доза, 0,5 мг/доза, 1 мг/доза) в картриджи из стекла I гидролитического класса для лекарственных средств с плунжерами резиновыми из бромбутилкаучука для шприцев и картриджей, укупоренные обкатанными комбинированными алюминиевыми колпачками с резиновой прокладкой из хлорбутилкаучука или бромбутилкаучука для картриджей.

Картридж помещают в пластиковую одноразовую шприц-ручку с автоматическим или механическим дозатором для инъекций лекарственного препарата «Семаглутид Медсинтез», раствор для подкожного введения 0,25/0,5/1 мг/доза (предварительно заполненная одноразовая шприц-ручка). На предварительно заполненную одноразовую шприц-ручку наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По одной предварительно заполненной одноразовой шприц-ручке вместе со стерильными одноразовыми иглами в упаковке производителя в количестве 5 штук (для номинального объема 1,5 мл) или 7 штук (для номинального объема 3 мл) помещают в блистер для упаковки шприц-ручки из поливинилхлорида. Один блистер вместе с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата помещают в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

По пять предварительно заполненных одноразовых шприц-ручек вместе с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата помещают в пачку картонную.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2 до 8 °С (в холодильнике), но не рядом с морозильной камерой. Хранить в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света. Не замораживать.

После первого вскрытия

Находящийся в употреблении препарат хранить при температуре не выше 30 °С не более 6 недель. Не замораживать. После использования закрывать шприц-ручку колпачком для защиты от света. Предохранять от прямых солнечных лучей и нагревания.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Завод Медсинтез»

(ООО «Завод Медсинтез»)

620028, Свердловская обл., г.о. город Екатеринбург, г. Екатеринбург, ул. Кирова, стр. 28Б/2, помещ. 1, офис 205

Тел.: 8(34370) 2-50-61, 8-800-200-8434

medsintez@mail.ru

Производитель:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Завод Медсинтез»

(ООО «Завод Медсинтез»)

624130, Свердловская обл., г. Новоуральск, ул. Торговая, зд. 15, стр. 3

Организация, принимающая претензии от потребителей:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Завод Медсинтез»

(ООО «Завод Медсинтез»)

624130, Свердловская обл., г. Новоуральск, ул. Торговая, зд. 15, стр. 3

Тел.: 8(34370) 2-50-61, 8-800-200-8434

medsintez@mail.ru

Руководство по использованию

предварительно заполненной одноразовой шприц-ручки с механическим дозатором для инъекций лекарственного препарата «Семаглутид Медсинтез», раствор для подкожного введения 0,25/0,5 мг/доза

Предварительно заполненная пластиковая одноразовая шприц-ручка с механическим дозатором для инъекций лекарственного препарата «Семаглутид Медсинтез», раствор для подкожного введения 0,25/0,5 мг/доза (далее «шприц-ручка») предназначена для подкожного введения лекарственного препарата Семаглутид Медсинтез. Совместима с любыми иглами для шприц-ручек. Внимание! Иглы могут входить в комплект с препаратом.

Прежде чем начать использовать одноразовую шприц-ручку препарата Семаглутид Медсинтез, обязательно внимательно прочитайте это руководство и проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Тщательное соблюдение этих рекомендаций поможет избежать ошибок и обеспечить точную дозу препарата.



Рис. 1

1. Подготовка к применению

А. Потяните колпачок шприц-ручки, чтобы снять его. Не снимайте этикетку с шприц-ручки.

Б. Снимите защитную пленку с новой иглы (рис. 2).



Рис. 2. Части иглы

Прикрутите иглу непосредственно к держателю картриджа (рис. 3).

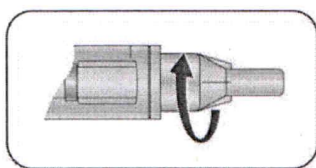


Рис. 3

Снимите внешний, затем внутренний колпачки иглы (рис. 4). Не выбрасывайте колпачки, они потребуются для утилизации шприц-ручки.

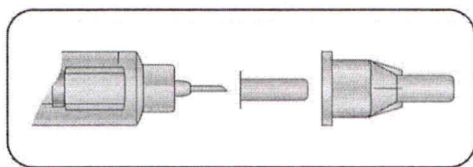


Рис. 4

В. Важно перед применением подготовить предварительно заполненную шприц-ручку к использованию, чтобы удалить весь воздух, который может быть внутри картриджа и иглы.

Медленно поворачивая селектор дозы, установите в окне селектора дозы символ «-...», следующий после отметки 0 (рис. 5).

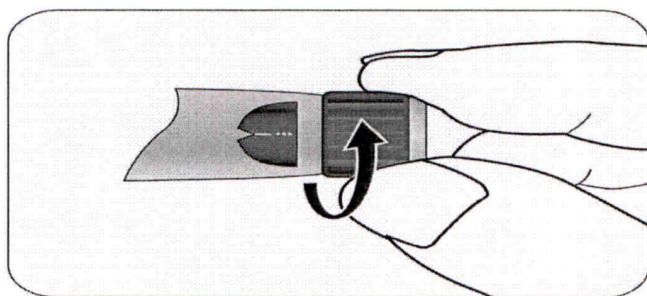


Рис. 5

Держите шприц-ручку иглой вверх. Нажмите спусковую кнопку и продолжайте давить на нее до тех пор, пока не появится капля препарата или нулевая отметка в окне селектора дозы не совместится с указателем на корпусе шприц-ручки. Если после этого на конце иглы не появился препарат, то повторите действия согласно пункту 1.В до появления

препарата на конце иглы (рис. 6).

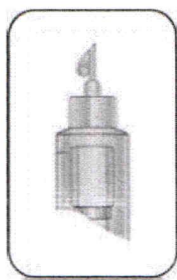


Рис. 6

Теперь шприц-ручка готова к применению.

Если селектор дозы не вернется к нулевой отметке и препарат не появится на кончике иглы, то возможно, что используемая игла шприц-ручки непроходима. В этом случае следует удалить старую иглу и заменить на новую. Затем повторите действия пункта 1.В.

2. Введение дозы

А. Убедитесь, что указатель на корпусе предварительно заполненной шприц-ручки показывает на нулевую отметку в окне селектора дозы. Наберите необходимую дозировку: 0,25 мг или 0,5 мг.

Перед инъекцией убедитесь, что указатель на корпусе показывает на нужное число единиц в окне селектора дозы.

Б. Введите иглу, пользуясь техникой инъекции, рекомендованной Вашим лечащим врачом. Нажмите спусковую кнопку и продолжайте давить на нее до тех пор, пока нулевая отметка в окне селектора дозы не совместится с указателем на корпусе шприц-ручки. Посчитайте до 10 и вытащите иглу из кожи (рис. 7).

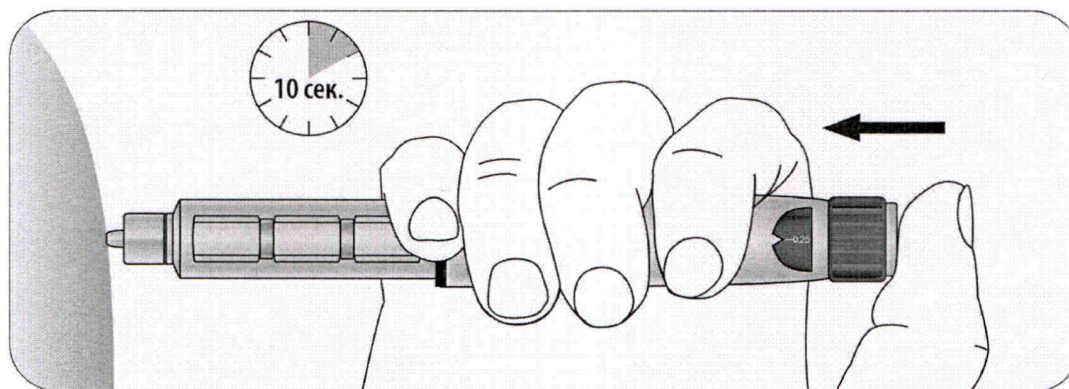


Рис. 7

Во время введения набранной дозы осуществляйте давление на спусковую кнопку большим пальцем кисти руки строго вдоль продольной оси шприц-ручки, не касаясь вращающихся деталей шприц-ручки, в т.ч. селектора дозы.

Если селектор дозы остановится до того, как нулевая отметка совместится с указателем – это означает, что Вы не получили необходимую дозу препарата, при этом количество

препарата, которое необходимо ввести из следующей ручки, будет отображаться в окне селектора дозы.

3. Удаление иглы

Осторожно наденьте на иглу внешний колпачок и открутите иглу от шприц-ручки (рис. 8).

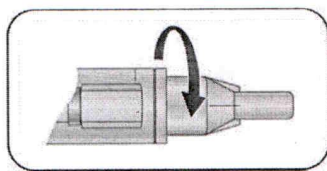


Рис. 8

Всегда проверяйте, чтобы игла была отсоединена. Наденьте колпачок шприц-ручки на место. Утилизация использованных игл должна производиться в соответствии с санитарно-эпидемиологическими нормами.

4. Замена иглы

При каждой замене иглы следуйте пунктам 1.Б и 1.В.

Меры предосторожности

- Шприц-ручка должна использоваться только после консультации с Вашим лечащим врачом.
- Для предотвращения инфицирования шприц-ручка должна использоваться только одним пациентом и не передаваться другому лицу.
- В случае загрязнения резинового диска картриджа продезинфицируйте его антисептиком, дождитесь полного высыхания диска перед установкой иглы.
- Если есть подозрения, что используемый экземпляр шприц-ручки поврежден, следует использовать новую шприц-ручку.
- Перед каждой инъекцией убедитесь, что шприц-ручка содержит нужный препарат, прописанный Вашим лечащим врачом.
- Прочитайте и следуйте инструкции по медицинскому применению препарата. Всегда проверяйте, что шприц-ручка подготовлена к использованию в соответствии руководством. Нарушение процедуры подготовки шприц-ручки к использованию может привести к введению неточной дозы препарата.
- Для каждой инъекции используйте новую иглу. Сразу после инъекции игла должна быть снята и утилизирована безопасным способом. Если игла останется на шприц-ручке, это может привести к ее засорению и повлиять на точность введения дозы.

- Если после отсоединения иглы от шприц-ручки Вы обнаружили утечку препарата, возможно, Вы ввели требуемое количество препарата не полностью. Не пытайтесь восполнить недополученную дозу препарата второй инъекцией, так как в этом случае повышается риск передозировки препарата (см. раздел «Передозировка»).

Хранение и утилизация

- Шприц-ручка должна всегда храниться со снятой иглой и в колпачке.
- Шприц-ручку нельзя использовать, если она находилась вне холодильника больше времени, указанного в инструкции по медицинскому применению.
- Используемую или переносимую в качестве запасной шприц-ручку с препаратом храните при температуре не выше 30 °С или при температуре от 2 до 8 °С (в холодильнике) в течение 6 недель. Не замораживайте. После использования закрывайте шприц-ручку колпачком для защиты от света.
- Очищайте шприц-ручку влажной тканью. Не погружайте шприц-ручку в воду.
- Шприц-ручки, которые не находятся в употреблении, должны храниться в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С, но не рядом с морозильной камерой. Защищайте от света. Не замораживайте.
- Храните шприц-ручки в местах, недоступных для детей.
- Утилизируйте использованные иглы в их защитных от прокалывания колпачках, или как рекомендовано лечащим врачом.
- Пустые шприц-ручки не должны использоваться повторно. Утилизируйте использованные шприц-ручки без прикрепленных к ним игл и в соответствии с рекомендациями лечащего врача.



ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Семаглутид Медсинтез

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Семаглутид Медсинтез

Международное непатентованное наименование: семаглутид

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения

Состав на 1 мл:

Действующее вещество: семаглутид 1,34 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидрофосфата дигидрат, фенол, пропиленгликоль, 1 М раствор натрия гидроксида или 1 М раствор хлористоводородной кислоты, вода для инъекций.

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

Описание

Прозрачный бесцветный или со слегка коричневатым оттенком раствор

Фармакотерапевтическая группа

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

Код АТХ

A10BJ06

Фармакологические свойства

Препарат Семаглутид Медсинтез содержит в качестве действующего вещества семаглутид, который представляет собой химически синтезированный пептид и является агонистом рецепторов ГПП-1 (ГПП-1Р). Семаглутид представляет собой аналог человеческого ГПП-1, имеющий 94 % гомологий с аминокислотной последовательностью эндогенного 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 одновременно несколько эффектов, включая регуляцию концентрации глюкозы и аппетита, а также влияние 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, длительный 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 (ДПП-4).

Семаглутид снижает концентрацию глюкозы крови посредством глюкозозависимой 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. Также снижается инсулинорезистентность. Помимо этого, семаглутид снижает предпочтение к выбору 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 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 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 приема пищи (4,1 ммоль/л; 37 %); средней суточной концентрации глюкозы (1,7 ммоль/л; 22 %) и постпрандиальных пиков концентрации глюкозы за 3 приема 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 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 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 счет 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 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 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 препарата семаглутид 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

препарата семаглутид 3 фазы с участием японских пациентов.

В дополнение было проведено исследование 3b фазы для сравнения эффективности и безопасности препарата семаглутид 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 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 3В 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 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 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).

Препарат семаглутид по сравнению с ситаглиптином, оба в комбинации с 1-2 пероральными гипогликемическими препаратами (ПГГП) (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.

Препарат 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.

Препарат семаглутид по сравнению с эксенатидом ЗВ, оба в комбинации с метформином или метформином 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.

Препарат семаглутид по сравнению с инсулином гларгин, оба в комбинации с 1-2 ПГПП (монотерапия метформином 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 тяжелые или подтвержденные ($< 3,1$ ммоль/л) эпизоды гипогликемии, была ниже при применении препарата семаглутид 0,5 мг (4,4 %) и семаглутид 1 мг (5,6 %) по сравнению с инсулином гларгин (10,6 %).

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

Препарат 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 тяжелых или подтвержденных эпизодов гипогликемии существенно не различалась при применении семаглутида и плацебо. Доля пациентов с показателем $HbA_{1c} \leq 8\%$ 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 $HbA_{1c} > 8\%$ на скрининге.

Препарат 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 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).

Препарат 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. Включенная 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 тяжелых 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 ПГПП

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 ПГПП). 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 ЗВ, инсулин гларгин, дулаглутид и плацебо.

Доля пациентов, достигших показателя HbA_{1c} 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 ЗВ (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 ЗВ, 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 ЗВ (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 трех ежедневных приемов 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 трех приемов 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 ПГТП или базальным инсулином. Не отмечалось значительной разницы по показателям диастолического АД между препаратом семаглутид и препаратами сравнения.

Фармакокинетика

Период полувыведения ($T_{1/2}$) семаглутида, равен приблизительно 1 неделе, поэтому возможен режим дозирования препарата Семаглутид Медсинтез 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_{0-24}) 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 введенной 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 объем 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 %).

Метаболизм (биотрансформация)

Семаглутид метаболизируется посредством протеолитического расщепления пептидной

основы белка и последующего бета-окисления жирной кислоты боковой цепи.

Выведение (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 СД2 клиренс семаглутида составил около 0,05 л/ч. С элиминационным периодом полувыведения, равным примерно 1 неделе, семаглутид будет присутствовать в общем кровотоке в течение около 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

Расовая группа (европеоидная, негроидная 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 оказывала клинически значимого эффекта на фармакокинетику семаглутида. Это было показано у пациентов с различной степенью почечной недостаточности (легкой, средней, тяжелой 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.

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.

Дети и подростки

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

Показания к применению

Препарат Семаглутид Медсинтез 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 (ПГП) — 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 Семаглутид Медсинтез показан для снижения риска развития серьезных 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 серьезного сердечно-сосудистого события — см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Оценка влияния на ССС»).

*серьезные 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 препарата.

- 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 препарата Семаглутид Медсинтез у следующих групп пациентов и при следующих состояниях/заболеваниях в связи с 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 NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)).

С осторожностью

Препарат Семаглутид Медсинтез 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 сохраненным 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

В исследованиях на животных у лактирующих крыс семаглутид проникал в молоко. Нельзя исключить риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Противопоказано применение семаглутида в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Способ применения

Препарат Семаглутид Медсинтез применяют 1 раз в неделю в любое время, независимо от приема пищи.

Препарат Семаглутид Медсинтез вводят п/к в живот, бедро или плечо. Место инъекции может изменяться без коррекции дозы. Препарат Семаглутид Медсинтез 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 применению».

Режим дозирования

Начальная доза препарата Семаглутид Медсинтез 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 Семаглутид Медсинтез 0,25 мг не является терапевтической. Не рекомендуется введение более 1 мг в неделю.

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

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

Применение препарата Семаглутид Медсинтез 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 Семаглутид Медсинтез и при снижении дозы инсулина. Рекомендуется использовать поэтапный подход к снижению дозы инсулина.

Пропущенная доза

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

Особые группы 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. раздел «Фармакокинетика»). Опыт применения семаглутида у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени ограничен; применение препарата Семаглутид Медсинтез 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 Семаглутид Медсинтез у таких пациентов противопоказано.

Дети и подростки

Применение препарата Семаглутид Медсинтез у детей и подростков в возрасте до 18 лет противопоказано в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности.

Побочное действие

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями (НР) во время КИ являлись нарушения со стороны ЖКТ, включая тошноту, диарею и рвоту. В целом, данные реакции были легкой 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 ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень

редко (< 1/10000) и неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).
В каждой группе частоты развития НР представлены по снижению степени серьезности.

Таблица 1. Нежелательные реакции, выявленные при проведении КИ 3а фазы

Система органов MedDRA	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность ^a	Анафилактические реакции	
Нарушения метаболизма и питания	Гипогликемия ^b при совместном применении с инсулином или производным сульфонилмочевины	Гипогликемия ^b при совместном применении с другими ПТПП Снижение аппетита			
Нарушения со стороны нервной системы		Головокружение	Дисгевзия		
Нарушения со стороны органа зрения		Осложнения диабетической ретинопатии ^c			
Нарушения со стороны сердца			Увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС)		
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота Диарея	Рвота Боль в животе Вздутие живота Запор Диспепсия Гастрит Гастроэзофагальная рефлюксная болезнь Отрыжка Метеоризм	Острый панкреатит Задержка опорожнения желудка		Кишечная непроходимость
Нарушения со стороны печени и желчевыво-		Холелитиаз			Холангит Холестатическая желтуха

дящих путей					
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей					Ангионевротический 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			

^a Групповой термин, включающий также нежелательные реакции, связанные с гиперчувствительностью, такие как сыпь и крапивница.

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

^c Осложнения диабетической ретинопатии — это одновременно необходимость в фотокоагуляции сетчатки глаза, необходимость в интравитреальном введении препаратов, кровоизлияние в стекловидное тело и развитие слепоты, связанной с СД.

^d Нежелательные реакции из постмаркетинговых исследований.

Двухлетнее исследование СС исходов и безопасности

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Гипогликемия

Во время монотерапии препаратом семаглутид 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, 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 тяжелой гипогликемии сообщалось у 0,7 % (0,01 случая/пациента в год) и 0 % пациентов, соответственно.

Нежелательные реакции со стороны ЖКТ

Во время терапии семаглутидом в дозах 0,5 мг и 1 мг у пациентов отмечалась тошнота, диарея и рвота. Большинство реакций были от легкой до средней степени тяжести и краткосрочными. Нежелательные реакции стали причиной преждевременного выбывания из КИ 3,9 % и 5,9 % пациентов, соответственно. Чаще всего о нежелательных реакциях сообщалось в первые месяцы терапии.

Пациенты с низкой массой тела при лечении семаглутидом могут испытывать больше нежелательных реакций 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. 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 СД2 и высоким СС риском, длительным течением СД и неадекватным контролем гликемии, подтвержденные 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 подтвержденного анамнеза диабетической ретинопатии количество событий было одинаковым при применении семаглутида и плацебо.

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

Прекращение лечения по причине нежелательных реакций

Частота прекращения лечения по причине нежелательных реакций составила 6,1 % и 8,7 % для пациентов, получавших семаглутид в дозах 0,5 мг и 1 мг, соответственно, по сравнению с 1,5 % для пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми нежелательными реакциями, 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, у пациентов могут появиться антитела к семаглутиду после терапии препаратом Семаглутид Медсинтез. 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

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

Специфического антидота при передозировке препаратом Семаглутид Медсинтез 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 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. $C_{\text{пик}}$ 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 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 препарату Семаглутид Медсинтез, могут вызвать деградацию семаглутида. Препарат Семаглутид Медсинтез нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, в том числе с инфузионными растворами.

Особые указания

Применение препарата Семаглутид Медсинтез противопоказано у пациентов с СД1 или для лечения диабетического кетоацидоза. Препарат Семаглутид Медсинтез 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 нежелательными реакциями 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 препаратом Семаглутид Медсинтез должна быть прекращена; в случае подтверждения острого панкреатита терапию препаратом Семаглутид Медсинтез 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 препарат Семаглутид Медсинтез в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином, могут иметь повышенный риск развития гипогликемии. В начале лечения препаратом Семаглутид Медсинтез 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 двухлетних 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 исключен.

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 и работу с 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 препарата Семаглутид Медсинтез в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином.

Руководство по применению

Предварительно заполненная пластиковая одноразовая шприц-ручка с автоматическим дозатором для инъекций лекарственного препарата «Семаглутид Медсинтез», раствор для подкожного введения, 0,25/0,5/1 мг/доза позволяет вводить дозы 0,25 мг, 0,5 мг или 1 мг. Данная шприц-ручка предназначена для постепенного увеличения дозы от начальной — 0,25 мг и поддержания терапевтической дозы — 0,5 мг или 1 мг. Одна шприц-ручка содержит 3 мл раствора.

Форма выпуска

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

По 1,5 мл (для дозировок 0,25 мг/доза, 0,5 мг/доза) или 3,0 мл (для дозировок 0,25 мг/доза, 0,5 мг/доза, 1 мг/доза) в картриджи из стекла I гидролитического класса для лекарственных средств с плунжерами резиновыми из бромбутилкаучука для шприцев и картриджей, укупоренные обкатанными комбинированными алюминиевыми колпачками с резиновой прокладкой из хлорбутилкаучука или бромбутилкаучука для картриджей.

Картридж помещают в пластиковую одноразовую шприц-ручку с автоматическим или механическим дозатором для инъекций лекарственного препарата «Семаглутид Медсинтез», раствор для подкожного введения 0,25/0,5/1 мг/доза (предварительно заполненная одноразовая шприц-ручка). На предварительно заполненную одноразовую шприц-ручку наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По одной предварительно заполненной одноразовой шприц-ручке вместе со стерильными одноразовыми иглами в упаковке производителя в количестве 5 штук (для номинального объема 1,5 мл) или 7 штук (для номинального объема 3 мл) помещают в блистер для упаковки шприц-ручки из поливинилхлорида. Один блистер вместе с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата помещают в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

По пять предварительно заполненных одноразовых шприц-ручек вместе с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата помещают в пачку картонную.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2 до 8 °С (в холодильнике), но не рядом с морозильной камерой. Хранить в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света. Не замораживать.

После первого вскрытия

Находящийся в употреблении препарат хранить при температуре не выше 30 °С не более 6 недель. Не замораживать. После использования закрывать шприц-ручку колпачком для защиты от света. Предохранять от прямых солнечных лучей и нагревания.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Завод Медсинтез»

(ООО «Завод Медсинтез»)

620028, Свердловская обл., г.о. город Екатеринбург, г. Екатеринбург, ул. Кирова, стр. 28Б/2, помещ. 1, офис 205

Тел.: 8(34370) 2-50-61, 8-800-200-8434

medsintez@mail.ru

Производитель:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Завод Медсинтез»

(ООО «Завод Медсинтез»)

624130, Свердловская обл., г. Новоуральск, ул. Торговая, зд. 15, стр. 3

Организация, принимающая претензии от потребителей:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Завод Медсинтез»

(ООО «Завод Медсинтез»)

624130, Свердловская обл., г. Новоуральск, ул. Торговая, зд. 15, стр. 3

Тел.: 8(34370) 2-50-61, 8-800-200-8434

medsintez@mail.ru

Руководство по использованию
предварительно заполненной одноразовой шприц-ручки с автоматическим
дозатором для инъекций лекарственного препарата «Семаглутид Медсинтез»,
раствор для подкожного введения 0,25/0,5/1 мг/доза

Предварительно заполненная пластиковая одноразовая шприц-ручка с автоматическим дозатором для инъекций лекарственного препарата Семаглутид Медсинтез, раствор для подкожного введения 0,25/0,5/1 мг/доза (далее «шприц-ручка») предназначена для подкожного введения лекарственного препарата Семаглутид Медсинтез. Совместима с любыми иглами для шприц-ручек. Внимание! Иглы могут входить в комплект с препаратом.

Прежде чем начать использовать одноразовую шприц-ручку препарата Семаглутид Медсинтез, обязательно внимательно прочитайте это руководство и проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Тщательное соблюдение этих рекомендаций поможет избежать ошибок и обеспечить точную дозу препарата.

Пожалуйста, обратите внимание, размер и цвет этикетки на шприц-ручке могут отличаться от образца, показанного на данных картинках.

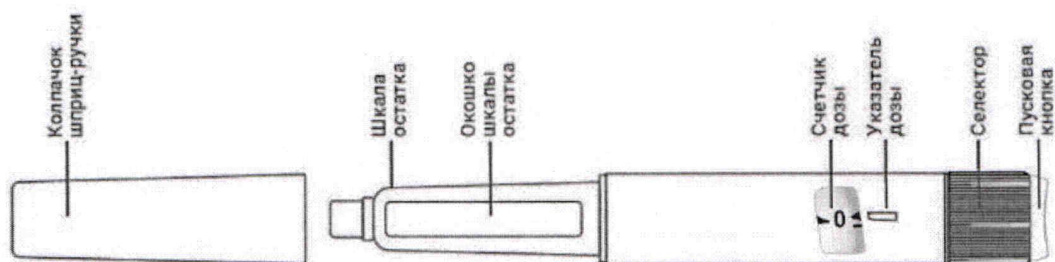


Рис. 1

1) Перед использованием

Проверьте этикетку и срок годности, чтобы убедиться в пригодности препарата к использованию.

Снимите колпачок и проверьте наличие лекарства через окошко. Убедитесь, что препарат Семаглутид Медсинтез в шприц-ручке прозрачный бесцветный или со слегка коричневатым оттенком (Рис.2).

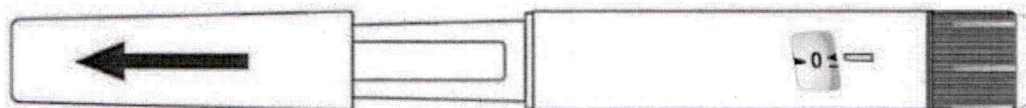


Рис. 2

2) Подготовка и установка иглы

Возьмите новую иглу для шприц-ручки, снимите защитную наклейку (Рис. 3).

- Перед тем, как снять защитную наклейку, убедитесь, что защитная наклейка и

колпачок на игле полностью закрыты, избегайте использования нестерильных игл.

- Вам следует использовать новую иглу, так как иглы одноразовые и не могут использоваться повторно. Повторное использование может привести к инфицированию и невозможности введения необходимой дозы препарата.

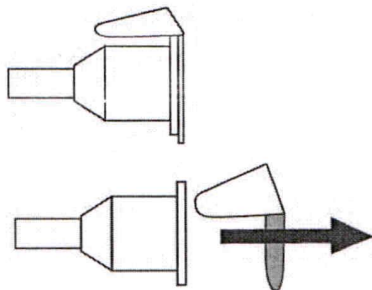


Рис. 3

Совместите внешний колпачок иглы со шприц-ручкой и установите его, как показано на Рис. 4.

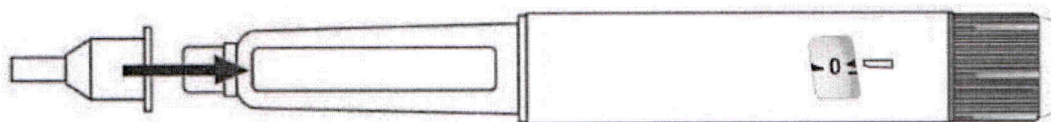


Рис. 4

Направьте внешний колпачок иглы донышком к резьбе шприц-ручки и прикрутите иглу непосредственно к держателю картриджа (Рис. 5, 6).

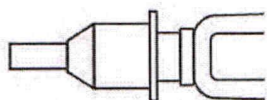


Рис. 5

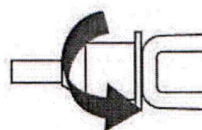


Рис. 6

Снимите внешний, а затем и внутренний колпачки иглы (Рис. 7)

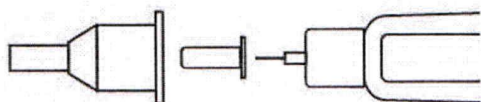


Рис. 7

- Сохраните внешний колпачок иглы таким образом, чтобы его можно было использовать после инъекции.
- Выбросьте внутренний колпачок иглы так, чтобы дети не съели его по ошибке.
- Не пытайтесь надеть внутренний колпачок на иглу снова, чтобы избежать случайного укола иглой.

3) Удаление воздуха из иглы и проверка ее проходимости

Поверните селектор дозы на шприц-ручке так, чтобы в окне счетчика дозы появился символ «...», и выровняйте ее по указателю (Рис. 8, 9).

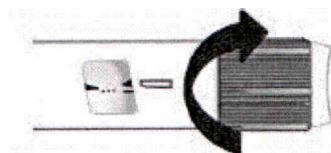


Рис. 8

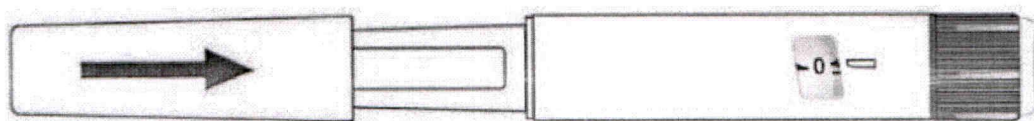


Рис. 9

Держите шприц-ручку иглой вверх, затем нажмите пусковую кнопку и удерживайте ее до тех пор, пока в окне счетчика дозы не появится «0» (Рис. 10, 11).

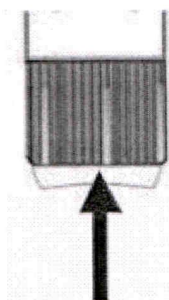


Рис. 10

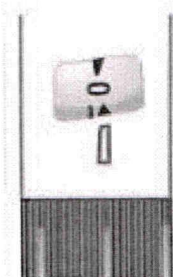


Рис. 11

Проверьте, появились ли капли на кончике иглы. Если капли не появились, повторите действия по удалению воздуха до тех пор, пока на кончике иглы не появятся капли (Рис. 12, 13).

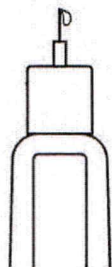


Рис. 12



Рис. 13

- Если капли не появились после того, как воздух удалили три раза, то возможно, что используемая игла шприц-ручки непроходима. Вам следует выбросить эту иглу, заменить ее новой и снова повторить действия, описанные в п.3.
- Допустимо наличие пузырька воздуха в растворе препарата, видимом в окошке. Это не является препятствием для введения препарата.

4) Установка дозы

Убедитесь, что указатель на корпусе предварительно заполненной шприц-ручки показывает на нулевую отметку в окне селектора дозы. Наберите необходимую дозировку: 0,25 мг или 0,5 мг, или 1 мг (Рис. 14).

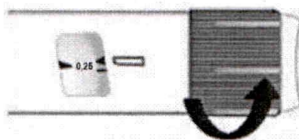


Рис. 14

Если Вы повернули селектор дозы шприц-ручки за необходимое числовое значение дозы, которую Вы хотите ввести, Вы можете повернуть селектор дозы шприц-ручки в обратном направлении для возвращения к нужной дозе.

- Не устанавливайте дозу, подсчитывая количество щелчков, которые слышны при

повороте селектора дозы. Не ориентируйтесь на щелчки, ждите, пока в окошке не появится назначенная Вам доза.

5) Инъекция

Выберите место, в которое Вы хотите сделать инъекцию, в соответствии с Рис. 15, и освободите от одежды место для инъекции.

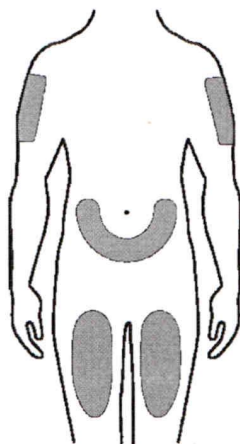


Рис. 15

Введите иглу, пользуясь техникой инъекции, рекомендованной Вашим лечащим врачом. Нажмите пусковую кнопку шприц-ручки (Рис. 16, 17).

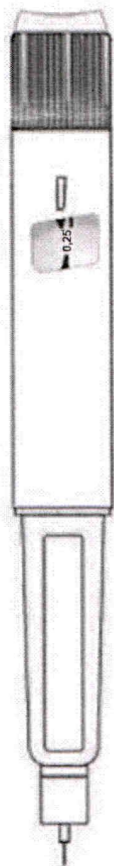


Рис. 16



Рис. 17

Отсчитайте 6–8 секунд после того, как в окне счетчика дозы на шкале отобразится «0». Затем отпустите пусковую кнопку шприц-ручки и извлеките иглу из кожи (Рис. 18).

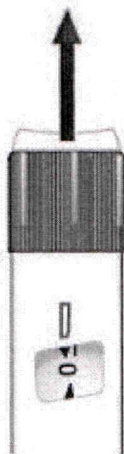


Рис. 18

- Слишком раннее извлечение иглы может помешать Вам получить полную дозу препарата.
- Не отпускайте пусковую кнопку шприц-ручки до тех пор, пока на индикаторе дозы не

появится значение «0». Если счетчик дозы остановится до того, как нулевая отметка совместится с указателем — это означает, что Вы не получили необходимую дозу препарата.

- Пожалуйста, не определяйте, завершена ли инъекция, по звуку щелчка.

6) После инъекции

Положите внешний колпачок иглы на стол, затем совместите кончик иглы с внешним колпачком иглы и вставьте его (Рис. 19).

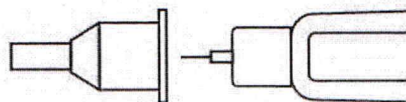


Рис. 19

После того, как игла войдет во внешний колпачок, осторожно надавите на внешний колпачок до тех пор, пока игла полностью не зафиксируется (Рис. 20, 21).

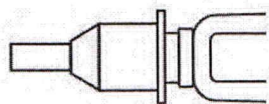


Рис. 20

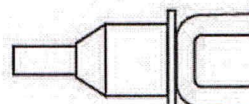


Рис. 21

Поверните наружный колпачок иглы и отвинтите иглу (Рис. 22).

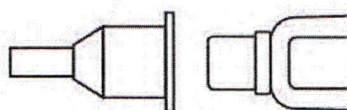


Рис. 22

Снова наденьте колпачок на шприц-ручку и храните ее в защищенном от света месте (Рис. 23).

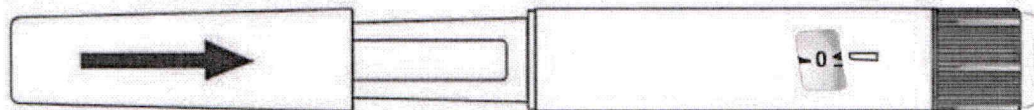


Рис. 23

- Извлекайте иглу сразу после инъекции.
- Иглы следует утилизировать в соответствии с рекомендациями работников здравоохранения и санитарно-эпидемиологическими нормами.

Другие предупреждения

- Не замораживайте шприц-ручку.
- Избегайте падения шприц-ручки. После падения утилизируйте шприц-ручку и используйте новую.
- Не помещайте шприц-ручку в среду с высокой температурой или жидкостью.
- Не пытайтесь снова наполнить шприц-ручку.
- Не пытайтесь отремонтировать шприц-ручку.