

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: семаглутид*.

Каждый мл раствора для подкожного введения содержит 1,34 мг семаглутида.

Одна шприц-ручка объемом 3 мл содержит 4,02 мг семаглутида.

Каждая доза содержит 0,25 мг семаглутида в 0,19 мл раствора для подкожного введения.

Каждая доза содержит 0,5 мг семаглутида в 0,37 мл раствора для подкожного введения.

Каждая доза содержит 1 мг семаглутида в 0,75 мл раствора для подкожного введения.

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

* Семаглутид – аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), полученный с использованием клеток *Escherichia coli* по технологии рекомбинантной ДНК.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачный бесцветный или почти бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат СЕГЛУРИЯ показан к применению у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) на фоне диеты и физических упражнений для улучшения гликемического контроля в качестве:

- монотерапии;
- комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими препаратами (ПГПП) – 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 СЕГЛУРИЯ показан для снижения риска развития больших сердечно-сосудистых (СС) событий* у пациентов с СД2 и высоким СС риском в качестве дополнения к стандартному лечению СС заболеваний (на основании анализа времени наступления первого большого СС события – см. раздел 5.1).

* Большие СС события включают: смерть по причине СС патологии, инфаркт миокарда без смертельного исхода, инсульт без смертельного исхода.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Схема терапии препаратом СЕГЛУРИЯ представлена ниже в таблице 1.

Таблица 1. Схема увеличения дозы препарата СЕГЛУРИЯ

Неделя терапии	Доза в неделю/одна инъекция
Неделя 1–4 (начальная доза)	0,25 мг
Неделя 5–8	0,5 мг
Поддерживающая (терапевтическая) доза Неделя 9 и далее	1 мг

Препарат СЕГЛУРИЯ может применяться в виде монотерапии или в комбинации с одним или более гипогликемическими препаратами (см. раздел 5.1).

При добавлении препарата СЕГЛУРИЯ к предшествующей терапии метформином и/или тиазолидиндионом либо ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) терапию метформином и/или тиазолидиндионом либо ингибитором SGLT2 можно продолжить в прежних дозах (см. разделы 4.4 и 4.8).

При добавлении препарата СЕГЛУРИЯ к проводимой терапии производным сульфонилмочевины или инсулином следует предусмотреть снижение дозы производного сульфонилмочевины или инсулина с целью снижения риска возникновения гипогликемий (см. раздел 4.4).

Применение препарата СЕГЛУРИЯ не требует проведения самоконтроля концентрации глюкозы крови. Самостоятельный мониторинг концентрации глюкозы крови необходим для коррекции дозы производного сульфонилмочевины и инсулина, особенно в начале лечения препаратом СЕГЛУРИЯ и при снижении дозы инсулина. Рекомендуется использовать поэтапный подход к снижению дозы инсулина.

Пропуск дозы

В случае пропуска дозы препарат СЕГЛУРИЯ следует ввести как можно быстрее в течение 5 дней с момента запланированного введения дозы. Если продолжительность пропуска составляет более 5 дней, пропущенную дозу вводить не нужно. Следующую дозу препарата СЕГЛУРИЯ следует ввести как обычно, в запланированный день. В каждом случае пациент может возобновить обычный однократный еженедельный график введения. Если пропущено большее количество доз, следует рассмотреть возможность повторного начала лечения, т.е. снижения дозы до начальной и постепенного увеличения дозы до 1 мг в неделю.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы в зависимости от возраста. Опыт применения семаглутида у пациентов в возрасте 75 лет и старше ограничен (см. раздел 5.2).

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 семаглутида у таких пациентов противопоказано (см. раздел 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Не требуется коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью (см. раздел 5.2). Опыт применения семаглутида у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени ограничен; применение семаглутида у таких пациентов противопоказано (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата СЕГЛУРИЯ у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для подкожного введения.

Препарат СЕГЛУРИЯ вводят 1 раз в неделю в любое время суток, независимо от приема пищи.

Препарат СЕГЛУРИЯ следует вводить подкожно (п/к) в область живота, бедра или предплечья. Место инъекции необходимо менять.

Препарат СЕГЛУРИЯ не следует вводить внутривенно и внутримышечно.

День еженедельного введения при необходимости может быть изменен, при условии, что промежуток времени между двумя введениями составляет не менее 3 дней (более 72 часов).

После выбора нового дня введения следует продолжить введение препарата 1 раз в неделю.

При введении препарата предварительно заполненной шприц-ручкой шприц-ручку следует плотно прижимать к коже до тех пор, пока полоска в окошке шприц-ручки не перестанет двигаться.

Пациентам следует рекомендовать внимательно ознакомиться с инструкцией по использованию шприц-ручки, представленной в листке-вкладыше, перед введением лекарственного средства.

Инструкцию по использованию шприц-ручки см. в разделе 6.6.

Дополнительная информация по утилизации шприц-ручки размещена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

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

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

- печеночная недостаточность тяжелой степени;
- терминальная стадия почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) <15 мл/мин);
- хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Семаглутид рекомендуется применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью и у пациентов с наличием панкреатита в анамнезе.

Применение семаглутида противопоказано у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа или для лечения диабетического кетоацидоза. Семаглутид не заменяет инсулин. Диабетический кетоацидоз был зарегистрирован у инсулинозависимых пациентов, которые быстро прекращали лечение или снижали дозу инсулина при начале лечения агонистом рецепторов ГПП-1 (см. раздел 4.2).

Реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

Применение агонистов рецептора ГПП-1 может быть ассоциировано с нежелательными реакциями со стороны ЖКТ. Это следует учитывать при лечении пациентов с почечной недостаточностью, поскольку тошнота, рвота и диарея могут привести к дегидратации и ухудшению функции почек (см. раздел 4.8).

Острый панкреатит

При применении агонистов рецептора ГПП-1 наблюдались случаи развития острого панкреатита. Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах острого панкреатита. При подозрении на панкреатит терапия семаглутидом должна быть прекращена. При подтверждении диагноза терапию семаглутидом возобновлять не следует. Следует соблюдать осторожность при назначении семаглутида у пациентов с панкреатитом в анамнезе.

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

Гипогликемия

Пациенты, получающие семаглутид в комбинации с препаратами сульфонилмочевины или инсулином, могут иметь повышенный риск развития гипогликемии. В начале лечения семаглутидом риск развития гипогликемии можно снизить, уменьшив дозу препарата сульфонилмочевины или инсулина (см. раздел 4.8).

Диабетическая ретинопатия

Наблюдалось повышение риска развития осложнений диабетической ретинопатии у пациентов с наличием диабетической ретинопатии, получающих терапию инсулином и семаглутидом (см. раздел 4.8). 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 течения диабетической ретинопатии, однако при этом нельзя исключать и другие причины.

Сердечная недостаточность

Отсутствует опыт применения семаглутида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса по классификации NYHA. Применение препарата у таких пациентов противопоказано.

Заболевания щитовидной железы

В пострегистрационном периоде применения другого аналога ГПП-1, лираглутида, были отмечены случаи МРЩЖ. Имеющихся данных недостаточно для установления или исключения причинно-следственной связи возникновения МРЩЖ с применением аналогов ГПП-1. Необходимо проинформировать пациента о риске МРЩЖ и о симптомах опухоли щитовидной железы (появление уплотнения в области шеи, дисфагии, одышки, непроходящей охриплости голоса). Значительное повышение концентрации кальцитонина в плазме крови может указывать на МРЩЖ (у пациентов с МРЩЖ концентрация 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 МРЩЖ или с синдромом множественной эндокринной неоплазии 2-го типа противопоказано.

Реакции со стороны печени и желчевыводящих путей

При применении антагонистов рецепторов ГПП-1 возможно развитие желчнокаменной 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.

Холецистит

Возможен риск развития холецистита как триггерного состояния, обуславливающего развитие холангита и холестатической желтухи.

Риск аспирации или аспирационной пневмонии

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

Прослеживаемость

Для улучшения прослеживаемости лекарственного препарата необходимо записывать серии и срок годности партии введенного препарата.

Неартериитная передняя ишемическая оптическая нейропатия (НПИОН)

Данные эпидемиологических исследований указывают на повышенный риск развития НПИОН во время лечения семаглутидом. Не установлен временной интервал, через который может развиться НПИОН после начала лечения. Внезапная потеря зрения требует офтальмологического обследования, а при подтверждении НПИОН лечение семаглутидом следует прекратить (см. раздел 4.8).

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу, т.е., по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования семаглутида *in vitro* показали очень небольшую вероятность ингибирования или индукции изоферментов 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 площадь под кривой «концентрация–время» ($AUC_{0-60\text{мин}}$) и максимальная концентрация (C_{max}) парацетамола в крови снизились на 27 и 23% соответственно. Общая экспозиция парацетамола ($AUC_{0-5ч}$) при этом не изменялась. При одновременном приеме семаглутида и парацетамола коррекции дозы последнего не требуется.

Пероральные гормональные контрацептивные средства

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

Аторвастатин

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

Дигоксин

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

Метформин

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

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), также клинически значимое воздействие на фармакодинамический эффект варфарина, измеренный с применением международного нормализованного отношения (МНО), не было отмечено. Однако сообщалось о случаях снижения МНО при одновременном применении аценокумарола и семаглутида. После начала терапии семаглутидом у пациентов, получающих варфарин или другие производные кумарина, рекомендуется более частый мониторинг.

Несовместимость

Другие вещества, добавленные к семаглутиду, могут вызвать деградацию семаглутида. Семаглутид нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, в том числе с инфузионными растворами.

Дети

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам с детородным потенциалом рекомендовано использовать надежные методы контрацепции во время терапии семаглутидом (см. раздел 4.5).

Беременность

Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность препарата (см. раздел 5.3). Данные по применению семаглутида у беременных женщин ограничены. Противопоказано применять семаглутид во время беременности.

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 5.2).

Лактация

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

Фертильность

Влияние семаглутида на фертильность у людей неизвестно. Семаглутид не влиял на фертильность самцов крыс. У самок крыс наблюдалось увеличение продолжительности эстрального цикла и незначительное снижение количества овуляций при введении доз, вызывавших снижение массы тела самки.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Табличное резюме нежелательных реакций

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 ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Таблица 2. Частота НР, зарегистрированных при применении семаглутида

Системно - органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушени я со стороны иммунной системы			Гиперчувс твительно сть ¹	Анафилак тические реакции		
Нарушени я метаболиз ма и питания	Гипоглике мия ² при совместно м применен ии с инсулин ом или производн ым сульфони лмочевин ы	Гипоглике мия ² при совместно м применен ии с другими ПГП Снижение аппетита				
Нарушени я со стороны нервной системы		Головокру жение	Дисгевзия			
Нарушени я со стороны органа зрения		Осложнен ия диабетиче ской ретинопат ии ³			НПИОН	
Нарушени я со стороны сердца			Увеличен ие частоты сердечных сокращен ий			
Нарушени я со стороны желудочн	Тошнота Диарея	Рвота Боль в животе	Острый панкреати т			Кишечная непроходимость

Системно - органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
о- кишечного тракта		Вздутие живота Запор Диспепсия Гастрит Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь Отрыжка Метеоризм	Задержка опорожнения желудка			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Холелитиаз				Холангит Холестатическая желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей						Ангioneвротический отек ⁴
Общие нарушения и реакции в месте введения		Утомляемость	Реакция в месте введения			
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение активности и липазы Повышение активности и амилазы Снижение массы тела				

¹ Групповой термин, включающий также НР, связанные с гиперчувствительностью, такие как сыпь и крапивница.

² Гипогликемия, определенная как тяжелая (требующая помощи другого человека) или симптоматическая, в сочетании с концентрацией глюкозы в плазме крови <3,1 ммоль/л.

³ Осложнения диабетической ретинопатии – это одновременно необходимость в фотокоагуляции сетчатки глаза, необходимость в интравитреальном введении препаратов, кровоизлияние в стекловидное тело и развитие слепоты, связанной с сахарным диабетом (нечасто).

⁴ НР из пострегистрационных источников.

Двухлетнее исследование СС исходов и безопасности

В популяции пациентов с высоким риском развития СС заболеваний профиль НР был аналогичен таковому в других исследованиях IIIa фазы (см. раздел 5.1).

Описание отдельных нежелательных реакций

Гипогликемия

Во время монотерапии семаглутидом не наблюдалось эпизодов тяжелой гипогликемии. Гипогликемия тяжелой степени наблюдалась в основном при применении семаглутида в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином. Было несколько эпизодов тяжелой гипогликемии при применении семаглутида в комбинации с другими препаратами, за исключением производного сульфонилмочевины, ПГПП. Гипогликемия по классификации Американской диабетической ассоциации наблюдалась у 11,3% (0,3 случая на 1 пациента в год) пациентов при добавлении семаглутида в дозе 1 мг к терапии ингибитором SGLT2 по сравнению с 2% (0,04 случая на 1 пациента в год) пациентов, получавших плацебо. О тяжелой гипогликемии сообщалось у 0,7% (0,01 случая на 1 пациента в год) и 0% пациентов соответственно.

Нежелательные реакции со стороны ЖКТ

Во время терапии семаглутидом в дозах 0,5 и 1 мг у пациентов отмечались тошнота, диарея и рвота. Большинство реакций были от легкой до средней степени тяжести и краткосрочными. НР стали причиной преждевременного выбывания из КИ 3,9 и 5,9% пациентов соответственно. Чаще всего о НР сообщалось в первые месяцы терапии. У пациентов с низкой массой тела при лечении семаглутидом может возникать больше НР со стороны ЖКТ. В КИ при одновременном применении ингибитора SGLT2 и семаглутида запор и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь наблюдались у 6,7 и 4% пациентов, получавших семаглутид в дозе 1 мг, и пациентов, получавших только ингибитор SGLT2, соответственно. Распространенность этих событий со временем не уменьшалась.

Острый панкреатит

Частота развития острого панкреатита, подтвержденного по результатам экспертной оценки, в исследованиях фазы IIIa составила 0,3% при применении семаглутида и 0,2% при применении препарата сравнения. В двухлетнем исследовании СС исходов частота развития острого панкреатита, подтвержденная по результатам экспертной оценки, составила 0,5% при применении семаглутида и 0,6% при применении плацебо (см. раздел 4.4).

Осложнения диабетической ретинопатии

В двухлетнем КИ с участием пациентов с СД2 и высоким СС риском, длительным течением сахарного диабета и неадекватным контролем гликемии подтвержденные случаи осложнений диабетической ретинопатии развивались у большего количества пациентов, получавших семаглутид (3,0%), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (1,8%). У пациентов с анамнезом диабетической ретинопатии в начале КИ абсолютный риск развития осложнений был выше. У пациентов с отсутствием подтвержденного анамнеза диабетической ретинопатии количество событий было одинаковым при применении семаглутида и плацебо. В КИ продолжительностью до 1 года частота НР, связанных с диабетической ретинопатией, была одинаковой в группе семаглутида и препаратов сравнения.

Преждевременное прекращение лечения по причине НР

Частота преждевременного прекращения лечения по причине развития НР составила 6,1 и 8,7% для пациентов, получавших семаглутид 0,5 и 1 мг соответственно, по сравнению с 1,5%

у пациентов, получавших плацебо. Наиболее часто к прекращению лечения приводили НР 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 и 1 мг, соответственно. Эти реакции, как правило, носили легкий характер.

Иммуногенность

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

Увеличение частоты сердечных сокращений

На фоне применения агонистов рецепторов ГПП-1 отмечалось увеличение частоты сердечных сокращений. У пациентов, получавших семаглутид в исследованиях фазы IIIa, наблюдалось среднее увеличение частоты сердечных сокращений на 1–6 уд/мин по сравнению с исходным уровнем 72–76 уд/мин. В долгосрочном исследовании с участием пациентов с СС факторами риска у 16% пациентов, получавших лечение семаглутидом, отмечалось увеличение частоты сердечных сокращений >10 уд/мин по сравнению с 11% пациентов, получавших плацебо, после 2 лет лечения.

Неартериитная передняя ишемическая оптическая нейропатия

Результаты нескольких крупных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что применение семаглутида у взрослых с СД2 связано с примерно двукратным увеличением относительного риска развития НПИОН, что соответствует примерно одному дополнительному случаю на 10 000 человеко-лет лечения.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: A10BJ06.

СЕГЛУРИЯ является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).

Механизм действия

Семаглутид является агонистом рецепторов ГПП-1, произведенным методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Escherichia coli* с последующей модификацией и очисткой. Семаглутид представляет собой аналог ГПП-1, имеющий 94% гомологичности с человеческим ГПП-1. Семаглутид действует как агонист рецепторов ГПП-1, который селективно связывается и активирует эти рецепторы. Рецепторы ГПП-1 служат мишенями для нативного ГПП-1. ГПП-1 является физиологическим гормоном, оказывающим сразу несколько эффектов на регуляцию концентрации глюкозы и аппетит, а также на СС систему. Влияние на концентрацию глюкозы и аппетит специфически опосредовано рецепторами ГПП-1, расположенными в поджелудочной железе и головном мозге. Фармакологические концентрации семаглутида снижают концентрацию глюкозы крови и массу тела посредством сочетания эффектов, описанных ниже. Рецепторы ГПП-1 представлены также в специфических областях сердца, сосудов, иммунной системы и почек, где их активация может оказывать сердечно-сосудистые и микроциркуляторные эффекты. В отличие от нативного ГПП-1, продленный период полувыведения семаглутида (около 1 недели) позволяет применять его п/к 1 раз в неделю. Связывание с альбумином является основным механизмом длительного действия семаглутида, что приводит к снижению выведения его почками и защищает от метаболического распада. Кроме того, семаглутид стабилен в отношении расщепления ферментом дипептидилпептидазой-4. Семаглутид снижает концентрацию глюкозы крови посредством 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 глюкозы включает также небольшую задержку опорожнения желудка в ранней постпрандиальной фазе. Во время гипогликемии семаглутид уменьшает секрецию инсулина и не снижает секрецию глюкагона. Семаглутид снижает общую массу тела и массу жировой ткани, уменьшая потребление энергии. Данный механизм затрагивает общее снижение аппетита, включая усиление сигналов насыщения и ослабление сигналов голода, а также улучшение контроля потребления пищи и снижение тяги к пище. Снижается также инсулинорезистентность, возможно, за счет уменьшения массы тела. Помимо этого, семаглутид снижает предпочтение к приему пищи с высоким содержанием жиров. В исследованиях на животных было показано, что семаглутид поглощается специфическими областями головного мозга, усиливает ключевые сигналы насыщения и ослабляет ключевые сигналы голода. Воздействуя на изолированные участки тканей головного мозга, семаглутид активирует нейроны, связанные с чувством сытости, и подавляет нейроны, связанные

с чувством голода. В 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.

Фармакодинамические эффекты

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

Уровень глюкозы натощак и постпрандиальный уровень глюкозы

Семаглутид снижает концентрацию глюкозы натощак и концентрацию постпрандиальной глюкозы. По сравнению с плацебо терапия семаглутидом 1 мг у пациентов с СД2 привела к снижению концентрации глюкозы с точки зрения абсолютного изменения от исходного значения (ммоль/л) и относительного снижения по сравнению с плацебо (%) в отношении следующих параметров:

- 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%);
- 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 фазы инсулинового ответа с трех- 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 натощак (8–21%), постпрандиального глюкагонового ответа (14–15%) и средней суточной концентрации глюкагона (12%) по сравнению с плацебо.

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. подраздел «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 постприандиальные липиды

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

Электрофизиология сердца

Влияние семаглутида на процесс реполяризации в сердце было протестировано в исследовании электрофизиологии сердца. Применение семаглутида в дозах, превышающих терапевтические (в равновесной концентрации до 1,5 мг), не приводило к удлинению скорректированного интервала QT.

Клиническая эффективность и безопасность

Как улучшение гликемического контроля, так и снижение СС заболеваемости и смертности являются неотъемлемой частью лечения СД2. Эффективность и безопасность семаглутида в дозах 0,5 и 1 мг оценивались в 6 рандомизированных контролируемых КИ фазы IIIa. Из них в 5 КИ в качестве основной цели оценивали эффективность гликемического контроля, в то время как в 1 КИ в качестве основной цели оценивали СС исход. В дополнение были проведены 2 КИ семаглутида III фазы с участием японских пациентов. В дополнение было проведено исследование фазы IIIb для сравнения эффективности и безопасности семаглутида в дозах 0,5 и 1 мг 1 раз в неделю с дулаглутидом в дозах 0,75 и 1,5 мг 1 раз в неделю соответственно. Также было проведено КИ фазы IIIb с целью изучения эффективности и безопасности семаглутида в качестве дополнения к лечению SGLT2. Терапия семаглутидом продемонстрировала устойчивое, статистически превосходящее и клинически значимое улучшение показателя гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и снижение массы тела на срок до 2 лет по сравнению с плацебо и лечением с активным контролем (ситаглиптином, инсулином гларгин, эксенатидом ЗВ и дулаглутидом). Возраст, пол, раса, этническая принадлежность, исходные значения индекса массы тела (ИМТ) и массы тела (кг), длительность сахарного диабета и наличие почечной недостаточности не повлияли на эффективность семаглутида.

Кроме того, было проведено КИ фазы IIIb 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 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 и –1,6% против 0% соответственно), глюкозы плазмы натощак (ГПН) (–2,5 и –2,3 ммоль/л против –0,6 ммоль/л соответственно) и массы тела (–3,7 и –4,5 кг против –1,0 кг соответственно).

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

Терапия семаглутидом 0,5 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 и –1,6% против –0,5% соответственно), ГПН (–2,1 и –2,6 ммоль/л против –1,1 ммоль/л соответственно) и массы тела (–4,3 и –6,1 кг против –1,9 кг соответственно).

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

Семаглутид по сравнению с дулаглутидом, оба в комбинации с метформином

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

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

Семаглутид по сравнению с эксенатидом 3В, 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 3В 2,0 мг привела к устойчивому и статистически более значимому снижению показателей HbA_{1c} (–1,5% против –0,9%), ГПН (–2,8 ммоль/л против –2,0 ммоль/л) и массы тела (–5,6 кг против –1,9 кг) соответственно.

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

Терапия семаглутидом в дозах 0,5 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 и –1,6% против –0,8% соответственно) и массы тела (–3,5 и –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 значимого снижения 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 семаглутида 0,5 мг (4,4%) и семаглутида 1 мг (5,6%) по сравнению с инсулином гларгин (10,6%). Больше пациентов достигли показателя $HbA_{1c} <7\%$ без тяжелых или подтвержденных эпизодов гипогликемии и без набора веса при применении семаглутида 0,5 мг (47%) и 1 мг (64%) по сравнению с инсулином гларгин (16%).

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

Терапия семаглутидом в дозах 0,5 и 1 мг по сравнению с плацебо в течение 30 недель привела к статистически более значимому снижению показателей HbA_{1c} (–1,4 и –1,8% против –0,1% соответственно), ГПН (–1,6 и –2,4 ммоль/л против –0,5 ммоль/л соответственно) и массы тела (–3,7 и –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 $HbA_{1c} <8\%$ на скрининге, сообщивших о тяжелых или подтвержденных ($<3,1$ ммоль/л) эпизодах гипогликемии, была выше при применении

семаглутида по сравнению с плацебо и сопоставима с долей пациентов с показателем HbA_{1c} >8% на скрининге.

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

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

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

В 52-недельное 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} 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% доверительный интервал 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 СС систему») была произведена оценка подгруппы из 123 пациентов, находящихся на монотерапии производным сульфонилмочевины. На 30-й неделе показатель HbA_{1c} снизился на 1,6 и 1,5% при применении семаглутида в дозах 0,5 и 1 мг соответственно и увеличился на 0,1% при применении плацебо.

Комбинация с предварительно смешанным инсулином ±1–2 ПГП

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

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

До 79% пациентов достигли целей лечения в отношении снижения показателя HbA_{1c} <7%, и доля таких пациентов была значительно больше при применении семаглутида по сравнению с пациентами, получавшими ситаглиптин, эксенатид 3В, инсулин гларгин, дулаглутид и плацебо. Доля пациентов, достигших показателя HbA_{1c} <7% без тяжелых или подтвержденных эпизодов гипогликемии и без набора веса, была значительно больше при применении семаглутида в дозах 0,5 и 1 мг (до 66 и 74% соответственно) по сравнению с пациентами, получавшими ситаглиптин (27%), эксенатид 3В (29%), инсулин гларгин (16%), дулаглутид 0,75 мг (44%) и дулаглутид 1,5 мг (58%).

Масса тела

Монотерапия семаглутидом 1 мг или терапия в комбинации с 1–2 лекарственными препаратами приводила к статистически большему снижению массы тела (потеря составляла до 6,5 кг) по сравнению с терапией плацебо, ситаглиптином, эксенатидом 3В, инсулином гларгин или дулаглутидом. Снижение массы тела было устойчивым на срок до 2 лет. После одного года терапии потери массы ≥ 5 и $\geq 10\%$ достигло большее количество пациентов, получавших семаглутид 0,5 мг (46 и 13%) и 1 мг (до 62 и 24%), по сравнению с пациентами, находившимися на терапии активными препаратами сравнения, – ситаглиптином и эксенатидом 3В (до 18 и до 4%). В КИ длительностью 40 недель потери массы тела ≥ 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 тела $\geq 5\%$ 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 ≥ 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 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).

Функция бета-клеток поджелудочной железы и инсулинорезистентность

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

Липиды

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

Оценка влияния на СС систему

3297 пациентов с СД2 и высоким СС риском были рандомизированы в двойное слепое КИ длительностью 104 недели на получение семаглутида 0,5 или 1 мг 1 раз в неделю либо плацебо 0,5 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 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 инфаркта миокарда 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 и 1 мг по сравнению с плацебо 0,5 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 1 мг ($5,4$ – $7,3$ мм рт. ст.) в комбинации с ПГПП или базальным инсулином. Не отмечалось значительной разницы по показателям диастолического АД между семаглутидом и препаратами сравнения.

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Абсорбция

Время достижения 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 $0,5$ и 1 мг средние показатели его равновесной концентрации у пациентов с СД2 составили около 16 и 30 нмоль/л соответственно. Экспозиция для доз семаглутида $0,5$ 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 ($>99\%$).

Биотрансформация

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

Элиминация

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 примерно 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 фазы IIIa, 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, монголоидная) 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 и 1 мг, обеспечивают достаточную экспозицию препарата в диапазоне массы тела от 40 до 198 кг.

Почечная недостаточность

Показано, что почечная недостаточность не оказывала клинически значимого эффекта на фармакокинетику семаглутида 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 с применением однократной дозы семаглутида, равной 0,5 мг. Сходные результаты были получены в КИ фазы IIIa 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

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

5.3. Данные доклинической безопасности

По доклиническим данным, полученным в исследованиях фармакологической безопасности, токсичности повторных доз и генотоксичности, не выявлено какой-либо опасности для человека.

В 2-летних исследованиях канцерогенности у крыс и мышей при клинически значимых концентрациях семаглутид стал причиной развития опухолей С-клеток щитовидной железы без смертельного исхода. Опухоли С-клеток щитовидной железы без смертельного исхода, наблюдаемые у крыс, характерны для группы аналогов ГПП-1. Считается, что в отношении людей данный риск является низким, но не может быть полностью исключен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Фенол

Пропиленгликоль

Динатрия гидрофосфат безводный

Раствор хлороводородной кислоты 1 М (для коррекции pH)

Раствор натрия гидроксида 1 М (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

До первого использования хранить в защищенном от света месте, при температуре от 2 до 8 °С (в холодильнике). Не замораживать.

После первого использования используемую или переносимую в качестве запасной шприц-ручку с препаратом хранить при температуре не выше 30 °С или при температуре от 2 до 8 °С (в холодильнике) в течение 6 недель. Не замораживать. После использования закрывать шприц-ручку колпачком для защиты от света.

Препарат СЕГЛУРИЯ следует предохранять от избыточного воздействия тепла и света.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 3 мл препарата в картриджи из боросиликатного стекла, укупоренные пробками из бромбутилкаучука и алюминиевыми колпачками.

Картридж встроен в пластиковую мультидозовую одноразовую шприц-ручку для многократных инъекций. На шприц-ручку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

По 1 шприц-ручке и 1 пачке картонной, содержащей 4 одноразовых иглы, установленных в картонный держатель для игл или без него (при упаковке на ООО «Р-Опра»), вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Шприц-ручка предназначена только для индивидуального использования (одним человеком). Шприц-ручка предназначена для многократного использования. В ней содержится несколько доз лекарственного препарата.

Семаглутид представляет собой прозрачный бесцветный или почти бесцветный раствор, если препарат в шприц-ручке выглядит иначе, то его не следует использовать.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ШПРИЦ-РУЧКИ

Пен-инъектор представляет собой предварительно заполненную мультидозовую одноразовую шприц-ручку для многократных инъекций (далее – шприц-ручка), содержащую гипогликемическое средство, аналог ГПП-1 семаглутид.

Лекарственный препарат СЕГЛУРИЯ (0,25/0,5/1 мг/доза) представляет собой раствор для подкожного введения в предварительно заполненной шприц-ручке.

Каждая шприц-ручка содержит 4,02 мг семаглутида в 3 мл раствора препарата и позволяет выбрать для введения необходимую дозу – 0,25, 0,5 или 1 мг соответственно.

Шприц-ручка предназначена для титрации дозы 0,25 мг и поддержания терапевтических доз 0,5 и 1 мг.

Варианты использования шприц-ручки при введении препарата СЕГЛУРИЯ

1. Титрация дозы:

- 4 инъекции по 0,25 мг;
- 4 инъекции по 0,5 мг;
- 1 инъекция по 1 мг.

2. Поддержание терапевтической дозы:

- 4 инъекции по 1 мг.

Шприц-ручка предназначена для использования с одноразовыми инъекционными иглами длиной до 8 мм. В каждой упаковке для игл находится картонная пачка с 4 одноразовыми иглами для инъекций, совместимыми с предварительно заполненной мультидозовой одноразовой шприц-ручкой с лекарственным препаратом СЕГЛУРИЯ.

Используйте новую иглу при каждой инъекции лекарственного препарата. Нельзя хранить или транспортировать шприц-ручку с накрученной иглой! После инъекции иглу необходимо снять, это поможет предотвратить непроходимость игл, их загрязнение, заражение, вытекание раствора и введение некорректной дозы препарата.

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

Никогда не используйте шприц-ручку с лекарственным препаратом СЕГЛУРИЯ совместно с другими лицами. Она предназначена только для индивидуального использования. Совместное использование шприц-ручки может вызвать развитие инфекции.

Если находящийся в шприц-ручке лекарственный препарат СЕГЛУРИЯ выглядит иначе, чем прозрачный бесцветный или почти бесцветный раствор, то его применять нельзя.

Не подвергайте шприц-ручку воздействию низких (ниже 2 °С) и высоких (выше 30 °С) температур. Не помещайте шприц-ручку в морозильную камеру. Лекарственный препарат СЕГЛУРИЯ нельзя замораживать!

Использованная шприц-ручка подлежит утилизации, и ее нельзя использовать повторно (нельзя повторно заполнять шприц-ручку).

Транспортировать шприц-ручку при высоких/низких температурах воздуха лучше в специальной термосумке или термопенале.

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

Не пытайтесь самостоятельно ремонтировать шприц-ручку. В случае поломки сообщите в организацию, принимающую претензии потребителей, указанную в листке-вкладыше, вложенном в пачку с лекарственным препаратом.

Инструкция по использованию предварительно заполненной мультидозовой одноразовой шприц-ручки для многократных инъекций, содержащей лекарственный препарат СЕГЛУРИЯ, 0,25/0,5/1 мг/доза, раствор для подкожного введения

Перед первой инъекцией лекарственного препарата необходимо внимательно прочитать и изучить настоящую инструкцию по использованию предварительно заполненной одноразовой шприц-ручки.

Необходимо проконсультироваться с лечащим врачом (специалистом) по поводу применения шприц-ручки. Попросите его продемонстрировать, как правильно использовать шприц-ручку. Первая инъекция препарата должна проводиться под контролем врача или медсестры.

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

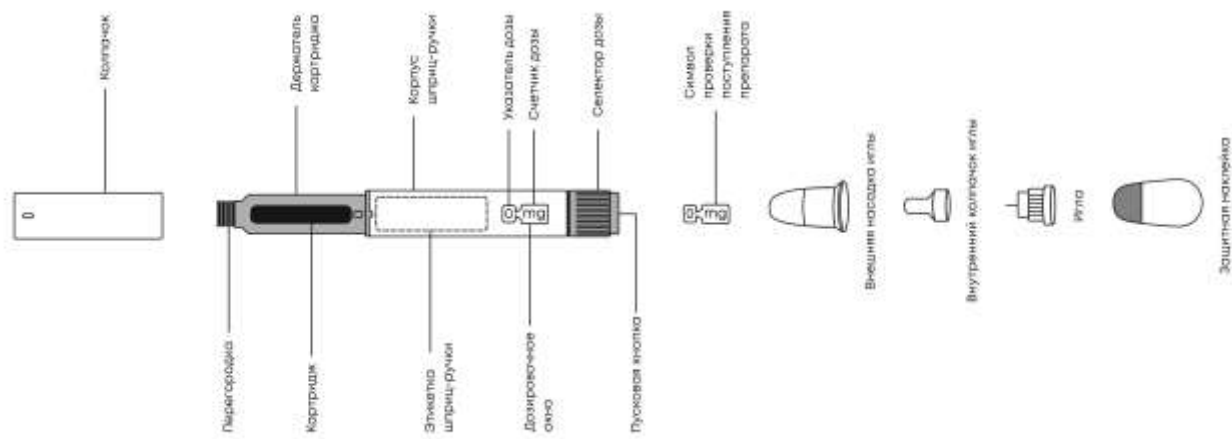
Перед началом использования шприц-ручки необходимо осмотреть ее на предмет наличия видимых механических повреждений и подтеков (свидетельствующих о нарушении герметичности картриджа). Если Вы не уверены, что шприц-ручка исправна и что она не повреждена, не используйте ее! Всегда проверяйте шприц-ручку перед каждой инъекцией.

Тщательно следуйте инструкции по использованию шприц-ручки – предотвращайте ее падение и влияние на нее прочих внешних факторов (температурное воздействие, прямые солнечные лучи, механическое повреждение и др.). Если шприц-ручка повреждена, Вы должны утилизировать ее и начать использовать новую.

Если Вы не можете различить цифры на счетчике дозы, Вы должны использовать шприц-ручку под контролем медицинского персонала или других людей с хорошим зрением, прошедших обучение по введению препарата предварительно заполненной шприц-ручкой.

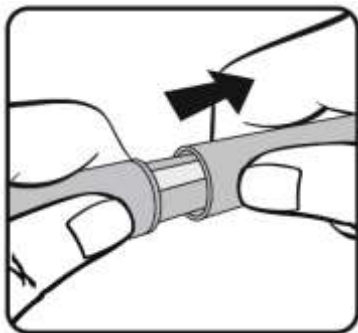
Лица, осуществляющие уход за пациентом, должны обращаться с использованными иглами с особой осторожностью, чтобы предотвратить случайный укол и перекрестное инфицирование.

**Предварительно заполненная мультидозовая одноразовая шприц-ручка
для многократных инъекций, содержащая лекарственный препарат СЕГЛУРИЯ,
0,25/0,5/1 мг/доза, раствор для подкожного введения**



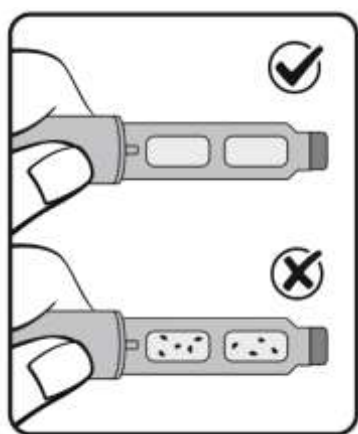
I. Подготовка шприц-ручки с новой иглой к использованию

1. Проверьте название на этикетке шприц-ручки. Необходимо убедиться, что внутри содержится препарат СЕГЛУРИЯ (0,25/0,5/1 мг/доза). Это особенно важно, если Вы применяете более одного инъекционного препарата.
2. Удерживайте шприц-ручку одной рукой и снимите колпачок со шприц-ручки, потянув за него другой рукой.



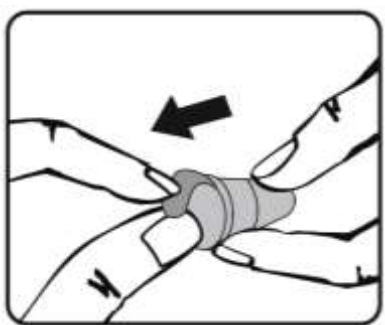
3. Убедитесь, что находящийся в шприц-ручке лекарственный препарат выглядит как прозрачный бесцветный или почти бесцветный раствор. Посмотрите в окошко держателя картриджа шприц-ручки.

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

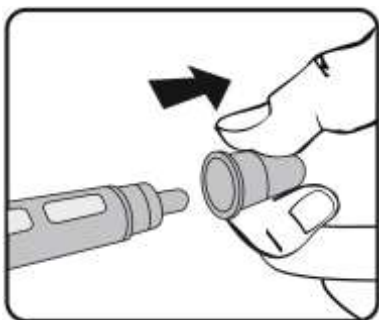


4. Возьмите новую иглу и удалите защитную наклейку с внешней насадки иглы.

Примечание: используйте иглы строго в соответствии с рекомендациями врача. При каждой инъекции используйте новую иглу, чтобы свести к минимуму риск введения неправильной дозы препарата, инфицирования и травмирования тканей.

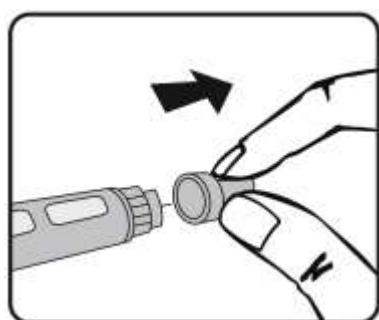


5. При помощи внешней насадки иглы установите ее точно на держатель картриджа. Надежно прикрутите иглу, чтобы она плотно держалась на шприц-ручке.
6. Снимите внешнюю насадку с иглы, но не выбрасывайте ее. Она понадобится после завершения инъекции, чтобы безопасно снять иглу со шприц-ручки.



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

Примечание: игла становится видимой (обнажается) по мере удаления внутреннего колпачка.



При установке иглы на держатель картриджа на конце иглы может появиться капля препарата – это нормальное явление, однако, если шприц-ручка используется в первый раз, все равно необходимо проверить поступление препарата через иглу. Присоединяйте новую иглу к шприц-ручке непосредственно перед инъекцией, когда будете готовы к введению препарата.

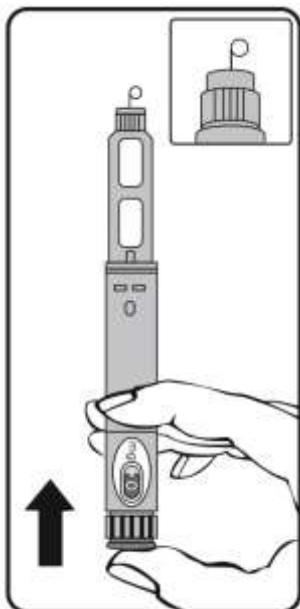
II. Проверка поступления препарата через иглу

1. Перед первым применением шприц-ручки необходимо проверить поступление препарата через иглу. Прокрутите селектор дозы до символа проверки поступления препарата таким образом, чтобы символ совпадал с указателем дозы.

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



2. Держа шприц-ручку иглой вверх, нажимайте и удерживайте пусковую кнопку в этом положении; селектор дозы издаст щелчок, в дозировочном окне появится значение «0». На конце иглы должна появиться капля препарата.



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

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

III. Установка дозы

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

На шприц-ручке есть возможность выбора дозы 0,25, 0,5 или 1 мг. Выбор осуществляется селектором дозы. При правильном наборе дозы счетчик дозы и указатель дозы покажут количество мг препарата, соответствующее выбранной Вами дозе.

Если в шприц-ручке содержится меньшее количество лекарственного препарата, счетчик дозы остановится прежде, чем появится значение дозы, которую Вам необходимо ввести.

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

Примечание: если дозировка была выбрана неверно, поворотным движением селектора дозы вперед или назад установите нужную дозу.



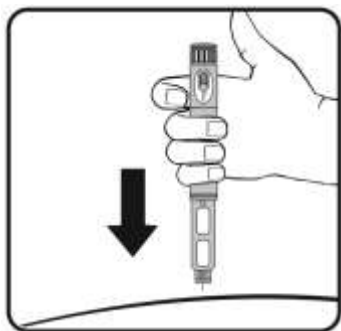
2. Для определения остаточного количества препарата необходимо использовать счетчик дозы, поворачивая селектор дозы до остановки счетчика. Если счетчик дозы в дозировочном окне показывает «0.25», или «0.5», или «1.0», в шприц-ручке осталось не менее указанной дозы препарата. Если счетчик дозы остановился до того, как в дозировочном окне появилось значение «0.25», или «0.5», или «1.0», это означает, что в шприц-ручке осталось недостаточное количество препарата, чтобы ввести полную дозу.

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

IV. Введение препарата

1. Одним движением руки введите иглу под кожу.

Примечание: используйте техники инъекций, рекомендованные врачом или медсестрой.



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

Нажмите на пусковую кнопку и удерживайте ее, пока значение «0» не совпадет с указателем дозы. При нажатии на кнопку Вы можете услышать или ощутить щелчок. Нельзя дотрагиваться пальцами до счетчика дозы в дозировочном окне – это может прервать инъекцию.

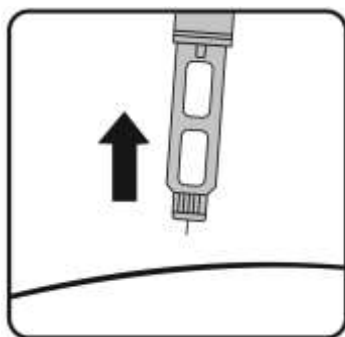
3. Удерживайте иглу под кожей после того, как счетчик дозы вернется к значению «0», и медленно считайте от одного до шести.

Примечание: если извлечь иглу из-под кожи раньше, Вы можете увидеть, как препарат вытекает из иглы. Это будет означать, что введена неполная доза препарата.



4. Осторожно извлеките иглу из-под кожи.

Примечание: если в месте инъекции появилась кровь, необходимо слегка прижать к месту укола ватный тампон. Не следует массировать место укола. После завершения инъекции Вы можете увидеть каплю раствора на конце иглы. Это нормально и не влияет на введенную дозу препарата.

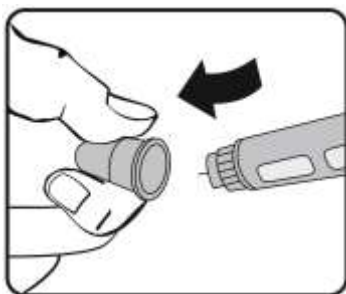


V. Утилизация иглы

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

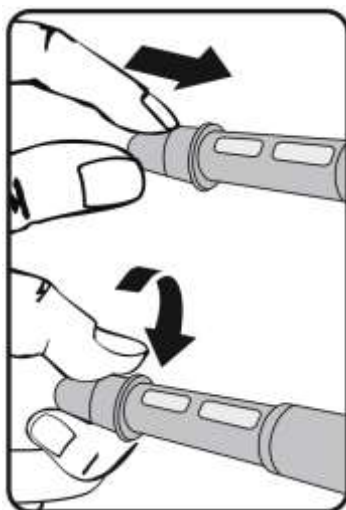
Хранить и транспортировать шприц-ручку необходимо без иглы!

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



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

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



3. Закройте шприц-ручку колпачком и храните ее до следующего использования согласно условиям хранения, указанным в листке-вкладыше.

VI. Уход за шприц-ручкой

Со шприц-ручкой следует обращаться аккуратно. Небрежное или неправильное обращение может стать причиной ошибки в дозировании препарата СЕГЛУРИЯ, что может привести к слишком высокой или слишком низкой концентрации глюкозы в крови или вызвать дискомфорт в животе (тошнота или рвота).

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

Если шприц-ручка подверглась физическому воздействию (удар, вибрация, температурные воздействия и т.п.) или Вы сомневаетесь в ее исправности, необходимо присоединить новую иглу и проверить поступление препарата перед тем, как сделать инъекцию.

Запрещается оставлять шприц-ручку в местах, где она может подвергаться воздействию слишком высоких или слишком низких температур (в автомобиле, на подоконнике и т.д.).

Запрещается проводить инъекцию препаратом СЕГЛУРИЯ, если он был заморожен.

Использованную (пустую) шприц-ручку необходимо выбросить. Выбрасывать пустую шприц-ручку с отсоединенной иглой необходимо в соответствии с рекомендациями, данными врачом или медсестрой, или местными требованиями по утилизации отходов.

Пациенту следует рекомендовать утилизировать инъекционные иглы в соответствии с местными требованиями после каждой инъекции и хранить шприц-ручку без прикрепленной инъекционной иглы. Это может предотвратить закупорку игл, их загрязнение, инфицирование, вытекание раствора и неточное дозирование.

Неиспользованное лекарственное средство или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
АО «Р-Фарм»
123154, г. Москва, ул. Берзарины, д. 19, к. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956-79-38
Электронная почта: info@rpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
АО «Р-Фарм»
123154, г. Москва, ул. Берзарины, д. 19, к. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956-79-38
Электронная почта: info@rpharm.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата СЕГЛУРИЯ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.