

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам 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 СЛИМ, 0,25 мг/доза, раствор для подкожного введения.
СЕГЛУРИЯ СЛИМ, 0,5 мг/доза, раствор для подкожного введения.
СЕГЛУРИЯ СЛИМ, 1 мг/доза, раствор для подкожного введения.
СЕГЛУРИЯ СЛИМ, 1,7 мг/доза, раствор для подкожного введения.
СЕГЛУРИЯ СЛИМ, 2,4 мг/доза, раствор для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: семаглутид*.

СЕГЛУРИЯ СЛИМ, 0,25 мг/доза, раствор для подкожного введения

Каждый мл раствора содержит 0,68 мг семаглутида. Каждая предварительно заполненная шприц-ручка содержит 1,02 мг семаглутида в 1,5 мл раствора (4 дозы по 0,25 мг).

СЕГЛУРИЯ СЛИМ, 0,5 мг/доза, раствор для подкожного введения

Каждый мл раствора содержит 1,34 мг семаглутида. Каждая предварительно заполненная шприц-ручка содержит 2,01 мг семаглутида в 1,5 мл раствора (4 дозы по 0,5 мг).

СЕГЛУРИЯ СЛИМ, 1 мг/доза, раствор для подкожного введения

Каждый мл раствора содержит 1,34 мг семаглутида. Каждая предварительно заполненная шприц-ручка содержит 4,02 мг семаглутида в 3 мл раствора (4 дозы по 1 мг).

СЕГЛУРИЯ СЛИМ, 1,7 мг/доза, раствор для подкожного введения

Каждый мл раствора содержит 2,27 мг семаглутида. Каждая предварительно заполненная шприц-ручка содержит 6,81 мг семаглутида в 3 мл раствора (4 дозы по 1,7 мг).

СЕГЛУРИЯ СЛИМ, 2,4 мг/доза, раствор для подкожного введения

Каждый мл раствора содержит 3,2 мг семаглутида. Каждая предварительно заполненная шприц-ручка содержит 9,6 мг семаглутида в 3 мл раствора (4 дозы по 2,4 мг).

Вспомогательные 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 СЛИМ показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет в дополнение к низкокалорийной диете и физической нагрузке для контроля массы тела, включая снижение и поддержание массы тела, у взрослых с исходным индексом массы тела (ИМТ), равным:

- ≥ 30 кг/м² (ожирение) или
- ≥ 27 кг/м², но < 30 кг/м² (повышенная масса тела) при наличии по крайней мере одной сопутствующей патологии, связанной с массой тела, например дисгликемии (предиабет или сахарный диабет 2-го типа (СД2)), артериальной гипертензии, дислипидемии, обструктивного апноэ во сне или сердечно-сосудистых заболеваний.

Препарат СЕГЛУРИЯ СЛИМ показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет с установленным сердечно-сосудистым заболеванием и ожирением или избыточной массой тела для снижения риска развития больших сердечно-сосудистых событий*.

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Поддерживающая доза препарата СЕГЛУРИЯ СЛИМ в размере 2,4 мг один раз в неделю достигается начиная с дозы 0,25 мг. Чтобы снизить вероятность возникновения желудочно-кишечных симптомов, дозу следует увеличивать в течение 16 недель до поддерживающей дозы 2,4 мг один раз в неделю (табл. 1). В случае значительных желудочно-кишечных симптомов следует рассмотреть возможность отсрочки увеличения дозы до тех пор, пока состояние не улучшится. Еженедельные дозы, превышающие 2,4 мг, не рекомендуются.

Таблица 1. График увеличения дозы

Увеличение дозы	Еженедельная доза
Неделя 1–4	0,25 мг
Неделя 5–8	0,5 мг
Неделя 9–12	1 мг
Неделя 13–16	1,7 мг
Поддерживающая доза	2,4 мг

Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа

При применении препарата СЕГЛУРИЯ СЛИМ у пациентов с СД2 следует рассмотреть возможность снижения дозы одновременно вводимого инсулина или гипогликемических средств, усиливающих секрецию инсулина (таких как препараты сульфонилмочевины), чтобы снизить риск развития гипогликемии (см. раздел 4.4).

Пропущенная доза

В случае пропуска дозы препарат СЕГЛУРИЯ СЛИМ 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 СЕГЛУРИЯ СЛИМ следует ввести в обычный запланированный день. И в том, и в другом случае пациенты могут возобновить обычный однократный еженедельный график введения.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется. Опыт лечения пациентов в возрасте 75 лет и старше ограничен, и нельзя исключать более высокую чувствительность некоторых пожилых людей.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. Опыт применения семаглутида у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени ограничен. Препарат СЕГЛУРИЯ СЛИМ не рекомендуется применять пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени (расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) <30 мл/мин/1,73 м²), включая пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (см. разделы 4.4, 4.8 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. Опыт применения семаглутида у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени ограничен. Препарат СЕГЛУРИЯ СЛИМ не рекомендуется применять пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени и должен применяться с осторожностью у пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность семаглутида у детей от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для подкожного введения.

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

Препарат СЕГЛУРИЯ СЛИМ следует вводить подкожно в область живота, бедра или предплечья. Место инъекции необходимо менять.

Препарат СЕГЛУРИЯ СЛИМ не следует вводить внутривенно или 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 приема следует продолжить введение препарата один раз в неделю.

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

Пациентам следует рекомендовать внимательно ознакомиться с инструкцией по использованию шприц-ручки, прилагаемой к листку-вкладышу, перед введением лекарственного средства.

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 глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) – семаглутид.

Лекарственный препарат СЕГЛУРИЯ СЛИМ (0,25 мг/доза, 0,5 мг/доза, 1 мг/доза, 1,7 мг/доза, 2,4 мг/доза) представляет собой раствор для подкожного введения в предварительно заполненной шприц-ручке.

Одна шприц-ручка содержит 1,5 или 3 мл раствора препарата.

На каждой шприц-ручке СЕГЛУРИЯ СЛИМ есть возможность выбрать только одну дозу: 0,25; 0,5; 1; 1,7 или 2,4 мг соответственно.

Шприц-ручка предназначена для использования с одноразовыми инъекционными иглами длиной до 8 мм. Каждая упаковка для игл укомплектована пачкой картонной, содержащей 5 одноразовых инъекционных игл, установленных в картонный держатель для игл и совместимых с предварительно заполненной мультидозовой одноразовой шприц-ручкой для многократных инъекций, содержащей лекарственный препарат СЕГЛУРИЯ СЛИМ.

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, 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-ручки с лекарственным препаратом СЕГЛУРИЯ СЛИМ совместно с другими лицами. Они предназначены только для индивидуального использования. Совместное использование шприц-ручек может вызвать развитие инфекции.

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

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

Использованные шприц-ручки подлежат утилизации, и их нельзя использовать повторно (нельзя повторно заполнять шприц-ручку).

Транспортировать шприц-ручки 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 СЛИМ, раствор для подкожного введения,
0,25 мг/доза, 0,5 мг/доза, 1 мг/доза, 1,7 мг/доза, 2,4 мг/доза**

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

Необходимо проконсультироваться с лечащим врачом (специалистом) по применению шприц-ручки. Попросите продемонстрировать правильное использование шприц-ручки. Первая инъекция препарата должна проводиться под контролем врача или медсестры. Внимательно прочитайте этикетку на шприц-ручке и убедитесь в том, что Вы используете именно тот лекарственный препарат, который Вам назначил врач, в нужной Вам дозировке, а также проверьте срок годности препарата. Затем посмотрите на представленные ниже иллюстрации, чтобы ознакомиться с характеристиками и составными частями шприц-ручки.

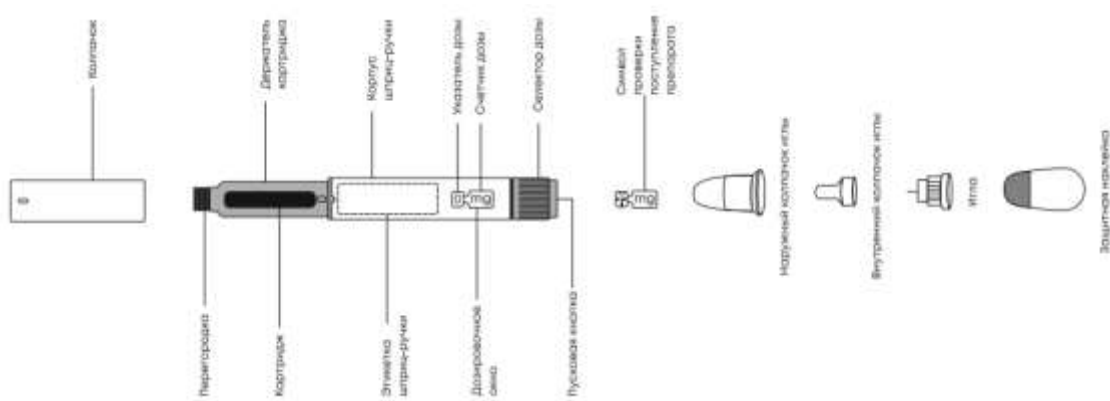
Перед началом использования шприц-ручки необходимо осмотреть ее на наличие видимых механических повреждений и подтеков (свидетельствующих о нарушении герметичности картриджа). Если Вы не уверены, что шприц-ручка исправна и у нее отсутствуют повреждения, никогда не пользуйтесь шприц-ручкой. Всегда проверяйте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

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

Слабовидящий пациент или пациент, у которого имеются серьезные проблемы со зрением и который не может различить цифры на счетчике дозы, должен использовать шприц-ручку под контролем медицинского персонала, родственников или человека с хорошим зрением, прошедших обучение по использованию предварительно заполненной шприц-ручки, содержащей лекарственный препарат СЕГЛУРИЯ СЛИМ.

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

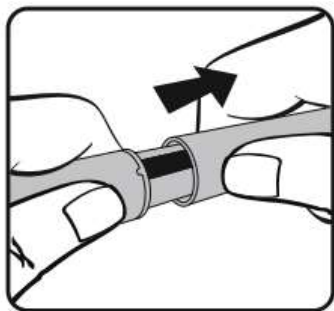
**Предварительно заполненная мультидозовая одноразовая шприц-ручка
для многократных инъекций, содержащая лекарственный препарат
СЕГЛУРИЯ СЛИМ, раствор для подкожного введения,
0,25 мг/доза, 0,5 мг/доза, 1 мг/доза, 1,7 мг/доза, 2,4 мг/доза**



Внешний вид предварительно заполненной шприц-ручки

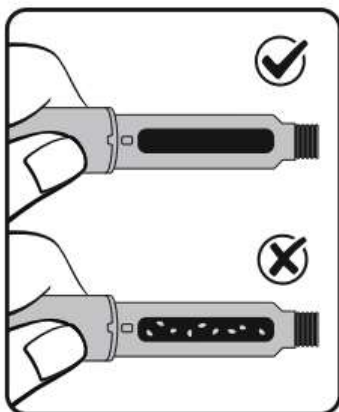
I. Подготовка шприц-ручки с новой иглой к использованию

1. Проверьте название на этикетке шприц-ручки. Необходимо убедиться, что в ручке содержится лекарственный препарат СЕГЛУРИЯ СЛИМ (0,25 мг/доза, 0,5 мг/доза, 1 мг/доза, 1,7 мг/доза или 2,4 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.



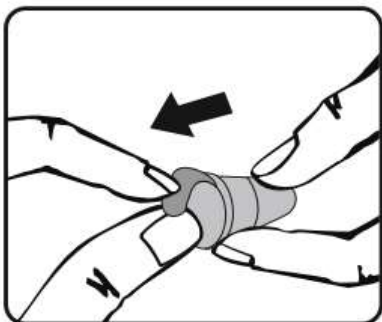
3. Убедитесь, что находящийся в шприц-ручке лекарственный препарат является прозрачным бесцветным или почти бесцветным раствором. Посмотрите в окошко держателя картриджа шприц-ручки.

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

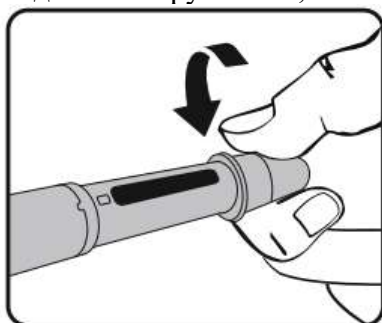


4. Возьмите новую иглу и удалите защитную наклейку с внешней насадки иглы.

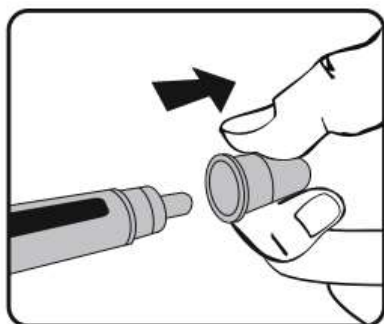
Примечание: Используйте иглы строго в соответствии с рекомендациями врача. При каждой инъекции используйте новую иглу, чтобы свести к минимуму риск введения неправильной дозы препарата, инфицирования и травматизации тканей.



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

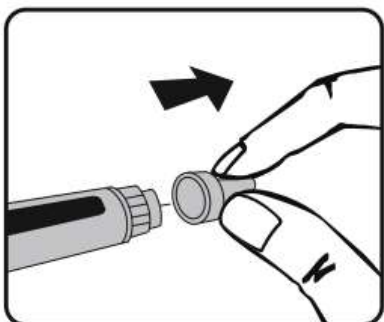


6. Снимите наружный колпачок иглы, но не выбрасывайте его. Он понадобится после завершения инъекции, чтобы безопасно снять иглу со шприц-ручки.



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

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



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

II. Проверка прохождения (поступления) препарата через иглу

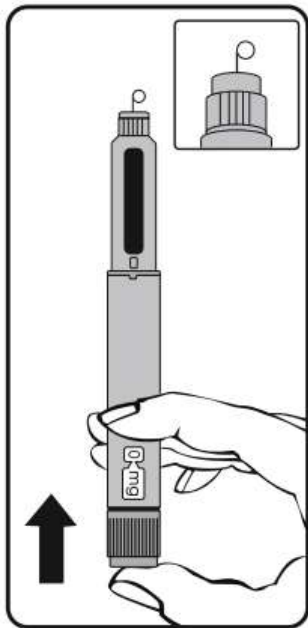
8. Перед первым применением шприц-ручки необходимо проверить прохождение (поступление) препарата через иглу. Прокрутите селектор дозировки до символа проверки прохождения (поступления) препарата таким образом, чтобы символ совпадал с указателем дозы. При наборе символа проверки вы должны услышать 2 (два) щелчка.

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



9. Удерживая шприц-ручку иглой вверх, нажимайте на пусковую кнопку и удерживайте ее в этом положении; селектор дозировки издаст щелчок,

в дозировочном окне появится значение ноль («0»). На конце иглы должна появиться 1 или 2 капли препарата.



Если после проверки прохождения (поступления) препарата капля не появилась на конце иглы, необходимо повторить действия II пункта, но не более 6 раз. Если капля препарата так и не появилась, необходимо заменить иглу и повторить действия II пункта 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, препарат не будет введен, даже если селектор дозировки и счетчик дозы будут двигаться. Пациент может не ввести необходимую дозу, и эффект препарата СЕГЛУРИЯ СЛИМ не будет достигнут. Необходимо обязательно проверять прохождение препарата через иглу перед первой инъекцией.

III. Установка дозы

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

На каждой шприц-ручке СЕГЛУРИЯ СЛИМ есть возможность выбрать только одну дозу: 0,25; 0,5; 1; 1,7 или 2,4 мг. Выбор осуществляется при помощи селектора дозы. При правильном наборе дозы счетчик дозы и указатель дозы покажут «0,25 mg», «0,5 mg», «1 mg», «1,7 mg» или «2,4 mg», что соответствует выбранной дозе 0,25 мг, 0,5 мг, 1 мг, 1,7 мг или 2,4 мг лекарственного препарата соответственно.

10. Поворачивайте селектор дозы до тех пор, пока он не покажет необходимый индикатор – «0,25 mg», «0,5 mg», «1 mg», «1,7 mg» или «2,4 mg», – соответствующий дозе 0,25 мг, 0,5 мг, 1 мг, 1,7 мг или 2,4 мг. Выбранный индикатор дозы должен находиться точно напротив указателя дозы.

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



11. Для определения остаточного количества препарата необходимо использовать счетчик дозы, поворачивая селектор дозы до остановки счетчика дозы. Если счетчик дозы в дозировочном окне показывает «0,25 mg», или «0,5 mg», или «1 mg», или «1,7 mg», или «2,4 mg», в шприц-ручке осталось не менее указанной дозы.

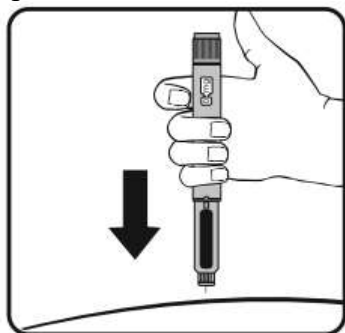
Если счетчик дозы остановился до того, как в дозировочном окне появилось значение «0,25 mg», или «0,5 mg», или «1 mg», или «1,7 mg», или «2,4 mg», то это означает, что в шприц-ручке осталось недостаточное количество препарата, чтобы ввести полную дозу.

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

IV. Введение препарата

12. Одним непрерывным движением руки введите иглу под кожу.

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



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

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

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

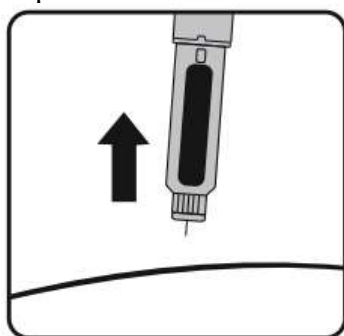
14. Удерживайте иглу под кожей после того, как счетчик дозы вернулся к «0», и медленно считайте до 6.

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



15. Осторожно извлеките иглу из-под кожи.

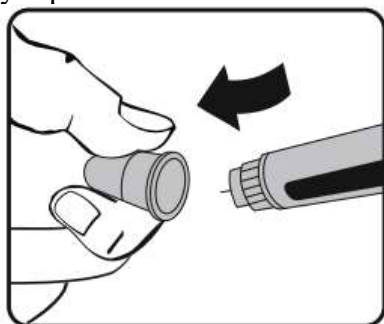
Примечание: Если в месте инъекции появилась кровь, необходимо слегка прижать к месту укола ватный тампон. Не следует массировать место укола. После завершения инъекции пациент может увидеть каплю раствора на конце иглы. Это нормально и не влияет на дозу препарата, которая введена.



V. Утилизация иглы

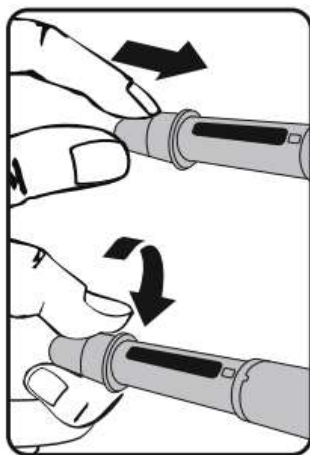
Важно! Используйте новую иглу при каждой инъекции лекарственного препарата. Нельзя хранить или транспортировать шприц-ручку с накрученной иглой! После инъекции иглу необходимо снять, это поможет предотвратить непроходимость игл, загрязнение, заражение, вытекание раствора и введение некорректной дозы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

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



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

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



18. Наденьте колпачок шприц-ручки и храните шприц-ручку 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 неправильной дозировки препарата СЕГЛУРИЯ СЛИМ, что может привести к слишком высокой или слишком низкой концентрации глюкозы крови или вызвать дискомфорт в области живота (тошнота или рвота).

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

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

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

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

Дополнительная информация по применению размещена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

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

Дегидратация

Применение агонистов рецепторов ГПП-1 может быть связано с нежелательными реакциями (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые могут вызвать обезвоживание, что в редких случаях может привести к ухудшению функции почек.

Пациенты должны быть проинформированы о потенциальном риске обезвоживания в связи с НР со стороны ЖКТ и принимать меры предосторожности, чтобы избежать дегидратации.

Острый панкреатит

При применении агонистов рецепторов 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; в случае подтверждения острого панкреатита терапию семаглутидом возобновлять не следует. Следует соблюдать осторожность у пациентов с панкреатитом в анамнезе. При отсутствии других признаков и симптомов острого панкреатита повышение активности ферментов поджелудочной железы не является прогностическим фактором развития острого панкреатита.

Холецистит

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

Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа

Семаглутид не следует применять в качестве заменителя инсулина у пациентов с СД2. Семаглутид не следует применять в комбинации с другими агонистами рецепторов ГПП-1. Исследования с применением семаглутида и других агонистов рецепторов ГПП-1 не проводились. Считается вероятным повышенный риск НР, связанных с передозировкой.

Гипогликемия у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Известно, что инсулин и препараты сульфонилмочевины могут вызывать гипогликемию. Пациенты, получающие семаглутид в комбинации с препаратами сульфонилмочевины или инсулином, имеют повышенный риск развития гипогликемии. Риск гипогликемии может быть снижен путем снижения дозы препаратов сульфонилмочевины или инсулина в начале лечения агонистами рецепторов ГПП-1. Применение семаглутида у пациентов, получавших инсулин, не оценивалось.

Диабетическая ретинопатия у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

У пациентов с диабетической ретинопатией, получавших семаглутид, наблюдался повышенный риск развития осложнений диабетической ретинопатии (см. раздел 4.8). Быстрое улучшение контроля уровня глюкозы было связано с временным ухудшением диабетической ретинопатии, но нельзя исключать и другие механизмы. Такие пациенты должны находиться под постоянным наблюдением и получать лечение в соответствии с клиническими рекомендациями. Клинического опыта применения семаглутида у пациентов с СД2 и неконтролируемой или потенциально нестабильной диабетической ретинопатией нет. Таким пациентам лечение семаглутидом не рекомендуется.

Риск аспирации или аспирационной пневмонии

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

Неизученные популяции

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

- дети до 18 лет;
- применение других препаратов для снижения массы тела;
- сахарный диабет 1-го типа;
- печеночная недостаточность тяжелой степени;
- терминальная стадия почечной недостаточности;
- хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA).

С осторожностью следует применять семаглутид у следующих категорий пациентов:

- возраст старше 75 лет;
- с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести;
- с воспалительным заболеванием кишечника;
- с диабетическим парезом желудка.

Прослеживаемость

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

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу (2,4 мг), т.е., по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Семаглутид задерживает опорожнение желудка и потенциально может влиять на всасывание одновременно принимаемых пероральных лекарственных средств. При приеме семаглутида в дозе 2,4 мг клинически значимого влияния на скорость опорожнения желудка не наблюдалось, вероятно, из-за возникновения толерантности. Семаглутид следует применять с осторожностью пациентам, получающим пероральные лекарственные средства, требующие быстрого всасывания 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 общая экспозиция (AUC) $AUC_{0-60\text{мин}}$

и максимальная концентрация ($C_{\max}$) парацетамола снизились на 27 и 23% соответственно. $AUC_{0-5ч}$ парацетамола при этом не изменялась. При одновременном применении 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 (0,15 мг левоноргестрела + 0,03 мг этинилэстрадиола) и семаглутида последний не оказывал клинически значимого влияния на общую экспозицию левоноргестрела и этинилэстрадиола. Экспозиция этинилэстрадиола не изменилась; наблюдалось увеличение на 20% экспозиции левоноргестрела в равновесном состоянии. $C_{\max}$ не изменилась ни для одного из компонентов.

Аторвастатин

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

Дигоксин

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

Метформин

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

Варфарин и другие производные кумарина

Семаглутид не изменял системную экспозицию или $C_{\max}$ R- и S-изомеров варфарина после применения однократной дозы варфарина (25 мг). На основании определения международного нормализованного отношения (МНО) клинически значимых изменений фармакодинамических эффектов варфарина также не наблюдалось. Однако после начала терапии семаглутидом у пациентов, получающих варфарин или другие производные кумарина, рекомендуется частый мониторинг МНО.

Дети

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность препарата. Женщины с детородным потенциалом должны применять средства контрацепции при терапии семаглутидом (см. раздел 4.5).

Данные по применению семаглутида у беременных женщин ограничены. Противопоказано применять семаглутид во время беременности. В случае наступления беременности или при подготовке к беременности терапию семаглутидом необходимо прекратить. Из-за длительного периода полувыведения терапию семаглутидом необходимо прекратить как минимум за 2 месяца до планируемой беременности (см. раздел 5.2).

Лактация

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

Фертильность

Влияние семаглутида на фертильность людей неизвестно. Семаглутид не влиял на фертильность самцов крыс. У самок крыс наблюдалось увеличение длины эструса и небольшое уменьшение числа овуляций при дозах, связанных с потерей массы тела матери.

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

Семаглутид не влияет или незначительно влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Однако головокружение может наблюдаться в основном в период увеличения дозы. При возникновении головокружения следует соблюдать осторожность при управлении транспортным средством или работе с механизмами.

Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа

Если семаглутид применяется в комбинации с препаратами сульфонилмочевины или инсулином, пациентам следует рекомендовать принимать меры предосторожности, чтобы избежать гипогликемии во время управления транспортными средствами и работы с механизмами (см. раздел 4.4).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В четырех исследованиях фазы 3а 2650 взрослых пациентов применяли семаглутид. Продолжительность исследований составила 68 недель. Наиболее частыми НР, о которых сообщалось, были желудочно-кишечные расстройства, включая тошноту, диарею, запор и рвоту.

Табличное резюме нежелательных реакций

Представленные в таблице 2 возможные НР на фоне терапии семаглутидом распределены в соответствии с системно-органными классами 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 $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$).

Таблица 2. Возможные НР при применении семаглутида

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Нарушения со стороны иммунной системы				Анафилактические реакции
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Гипогликемия у пациентов с СД2		
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение Дисгевзия		
Нарушения со стороны органа зрения		Диабетическая ретинопатия у пациентов с СД2		
Нарушения со стороны сердца			Гипотензия Ортостатическая гипотензия Увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС)	
Нарушения со стороны ЖКТ	Тошнота Диарея Запор Рвота Боль в животе	Гастрит Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь Диспепсия Отрыжка Метеоризм Вздутие живота	Острый панкреатит Задержка опорожнения желудка	Кишечная непроходимость
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Холелитиаз		Холангит Холестатическая желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Потеря волос		Ангioneвротический отек
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Усталость	Реакции в месте инъекции		
Изменения в лабораторных показателях			Повышение активности липазы Повышение активности амилазы	

Описание отдельных нежелательных реакций

Нежелательные реакции со стороны ЖКТ

В течение 68-недельного периода исследования тошнота наблюдалась у 43,9% пациентов, получавших семаглутид (16,1% в группе плацебо), диарея – у 29,7% (15,9% в группе плацебо) и рвота – у 24,5% (6,3% в группе плацебо). Большинство осложнений были легкой или умеренной степени тяжести и кратковременными. Запор возник у 24,2% пациентов, получавших семаглутид (11,1% в группе плацебо), был легкой или умеренной степени

тяжести и продолжался дольше, чем у пациентов в группе плацебо. У пациентов, получавших семаглутид, средняя продолжительность тошноты составила 8 дней, рвоты – 2 дня, диареи – 3 дня и запора – 47 дней.

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью ($\text{pСКФ} \geq 30$ мл/мин/1,73 м²) при лечении семаглутидом могут наблюдаться более выраженные желудочно-кишечные НР.

Желудочно-кишечные осложнения привели к окончательному прекращению лечения у 4,3% пациентов.

Острый панкреатит

Частота острого панкреатита, о котором сообщалось в клинических испытаниях фазы 3а, составила 0,2% для семаглутида и <0,1% для плацебо соответственно.

Желчнокаменная болезнь/холелитиаз

Желчнокаменная болезнь была зарегистрирована у 1,6% и привела к холециститу у 0,6% пациентов, получавших семаглутид. Желчнокаменная болезнь и холецистит были зарегистрированы у 1,1 и 0,3% пациентов, получавших плацебо, соответственно.

Потеря волос

Сообщалось о выпадении волос у 2,5% пациентов, получавших семаглутид, и у 1,0% пациентов, получавших плацебо. Случаи были в основном легкой степени тяжести, и большинство пациентов выздоравливали при продолжении лечения. О выпадении волос сообщалось чаще у пациентов с большей потерей массы тела ($\geq 20\%$).

Увеличение частоты сердечных сокращений

В исследованиях фазы 3а у пациентов, получавших семаглутид, наблюдалось среднее увеличение ЧСС на 3 уд./мин по сравнению с исходным средним значением 72 уд./мин. Доля пациентов с учащением пульса по сравнению с исходным уровнем ≥ 10 уд./мин в любой момент времени в течение периода лечения составила 67,0% в группе семаглутида против 50,1% в группе плацебо.

Иммуногенность

Вследствие потенциальных иммуногенных свойств белковых и пептидных лекарственных препаратов после терапии семаглутидом у пациентов могут появиться антитела к нему. В конце клинических исследований доля пациентов, у которых были обнаружены антитела к семаглутиду в любой момент времени, была низкой (1–2%) и ни у одного пациента не было обнаружено нейтрализующих антител к семаглутиду или антител с нейтрализующим эндогенный ГПП-1 эффектом. Во время лечения высокие концентрации семаглутида могли снизить чувствительность анализов, следовательно, нельзя исключать риск ложноотрицательных результатов. Однако у пациентов с положительным результатом теста на антитела во время и после лечения присутствие антител было временным и не оказывало явного влияния на эффективность и безопасность.

Гипогликемия у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

В исследовании STEP 2 клинически значимая гипогликемия наблюдалась у 6,2% (0,1 случая на пациенто-год) пациентов, получавших семаглутид, по сравнению с 2,5% (0,03 случая на пациенто-год) пациентов, получавших плацебо. Гипогликемия при применении семаглутида наблюдалась как при одновременном применении с препаратами – производными сульфонилмочевины, так и без них. Один эпизод (0,2% испытуемых, 0,002 события на пациенто-год) был зарегистрирован как тяжелый у пациента, не получавшего производные сульфонилмочевины. Риск развития гипогликемии повышался при одновременном применении семаглутида с препаратами – производными сульфонилмочевины.

Диабетическая ретинопатия у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

В 2-летнем клиническом исследовании с участием пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском, длительным течением сахарного диабета и неадекватным контролем гликемии подтвержденные случаи осложнений диабетической ретинопатии развивались у большего количества пациентов, получавших семаглутид (3,0%), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (1,8%). У пациентов с анамнезом диабетической ретинопатии в начале клинического исследования увеличение абсолютного риска развития осложнений было выше. У пациентов с отсутствием подтвержденного анамнеза диабетической ретинопатии количество событий было одинаковым при применении семаглутида и плацебо. В исследовании STEP 2 о нарушениях со стороны сетчатки сообщили 6,9% пациентов, получавших семаглутид в дозе 2,4 мг, 6,2% пациентов, получавших семаглутид в дозе 1 мг, и 4,2% пациентов, получавших плацебо. В большинстве случаев сообщалось о диабетической ретинопатии (4,0, 2,7 и 2,7% соответственно) и непролиферативной ретинопатии (0,7, 0 и 0% соответственно).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Z00T6E5, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.rceth.by>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: info@ampra.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.pharm.am/index.php/ru>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий Министерства
здравоохранения Кыргызской Республики

720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Телефон: (996) 312 21-92-86

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.pharm.kg/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка семаглутидом может быть связана с желудочно-кишечными расстройствами, которые могут привести к обезвоживанию организма.

Лечение

В случае передозировки следует наблюдать за пациентом на предмет клинических признаков и начать соответствующее поддерживающее лечение.

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.

Семаглутид является гибридным лекарственным препаратом.

Механизм действия

Семаглутид является аналогом ГПП-1 с 94% гомологией последовательности к человеческому ГПП-1.

Семаглутид действует как агонист рецептора ГПП-1, который избирательно связывается с рецептором ГПП-1, мишенью для нативного ГПП-1, и активирует его.

ГПП-1 является физиологическим регулятором аппетита и потребления калорий, а рецептор ГПП-1 присутствует в нескольких областях мозга, участвующих в регуляции аппетита.

Исследования на животных показывают, что семаглутид действует в головном мозге через рецептор ГПП-1. Семаглутид оказывает прямое воздействие на участки головного мозга,

участвующие в гомеостатической регуляции потребления пищи в гипоталамусе и стволе головного мозга.

Семаглутид может влиять на систему гедонистического вознаграждения посредством прямого и косвенного воздействия на области мозга, включая перегородку, таламус и миндалевидное тело.

Клинические исследования показывают, что семаглутид снижает потребление энергии, усиливает чувство сытости, насыщения и контроля за приемом пищи, уменьшает чувство голода, а также частоту и интенсивность тяги к еде.

Семаглутид уменьшает предпочтение продуктов с высоким содержанием жира. Семаглутид управляет гомеостатическим и гедонистическим вознаграждением с помощью исполнительных функций, регулирующих потребление калорий, аппетит, вознаграждение и выбор пищи.

Кроме того, в клинических исследованиях было показано, что семаглутид снижает концентрацию глюкозы в крови глюкозозависимым образом, стимулируя секрецию инсулина и снижая секрецию глюкагона при высокой концентрации глюкозы в крови.

Механизм снижения концентрации глюкозы в крови также включает незначительную задержку опорожнения желудка в раннюю постпрандиальную фазу. Во время гипогликемии семаглутид уменьшает секрецию инсулина и не нарушает секрецию глюкагона.

Рецепторы ГПП-1 также экспрессируются в сердце, сосудистой сети, иммунной системе и почках. В клинических исследованиях семаглутид оказывает благотворное влияние на концентрацию липидов плазмы крови, снижает систолическое артериальное давление и уменьшает воспаление. Кроме того, исследования на животных показали, что семаглутид замедляет развитие атеросклероза и оказывает противовоспалительное действие на сердечно-сосудистую систему.

Фармакодинамические эффекты

Аппетит, потребление энергии и выбор продуктов питания

Семаглутид снижает аппетит за счет усиления чувства сытости, одновременно снижая чувство голода и предполагаемое потребление пищи. В исследовании фазы 1 потребление энергии во время приема пищи *ad libitum* было на 35% ниже при приеме семаглутида по сравнению с плацебо после 20 недель приема. Это было подтверждено улучшением контроля за приемом пищи, уменьшением тяги к еде и относительным снижением предпочтения пищи с высоким содержанием жиров. Тяга к еде была дополнительно оценена в исследовании STEP 5 с помощью опросника контроля за питанием (CoEQ). На 104-й неделе предполагаемая разница в лечении как в отношении контроля тяги к еде, так и в отношении контроля тяги к острой пище значительно благоприятствовала семаглутиду, тогда как явного эффекта в отношении контроля тяги к сладкой пище не наблюдалось.

Липидный профиль натощак и после приема пищи

Семаглутид в дозе 1 мг по сравнению с плацебо снижал концентрацию триглицеридов натощак и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) на 12 и 21% соответственно. Постпрандиальный уровень триглицеридов и ЛПОНП в ответ на прием пищи с высоким содержанием жиров был снижен более чем на 40%.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность применения семаглутида для снижения массы тела в сочетании со сниженным потреблением калорий и повышенной физической активностью были оценены в четырех 68-недельных двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях фазы 3а (STEP 1–4). В общей сложности в эти исследования были включены 4684 взрослых пациента (2652 рандомизированных для

применения семаглутида). Кроме того, двухлетняя эффективность и безопасность семаглутида по сравнению с плацебо были оценены в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы 3b (STEP 5), включавшем 304 пациентов (152 получали семаглутид).

Лечение семаглутидом продемонстрировало клинически значимую и устойчивую потерю массы тела по сравнению с плацебо у пациентов с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) или избыточной массой тела (ИМТ от ≥ 27 до < 30 кг/м²) и по крайней мере одним сопутствующим заболеванием, связанным с массой тела. Кроме того, во всех исследованиях более высокая доля пациентов достигла снижения массы тела на $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ и $\geq 20\%$ при приеме семаглутида по сравнению с плацебо. Снижение массы тела происходило независимо от наличия желудочно-кишечных симптомов, таких как тошнота, рвота или диарея.

Лечение семаглутидом также показало клинически значимое снижение длины окружности талии, систолического артериального давления и физического функционирования по сравнению с плацебо.

Эффективность была продемонстрирована независимо от возраста, пола, расы, этнической принадлежности, исходной массы тела, ИМТ, наличия СД2 и функции почек. Различия в эффективности наблюдались во всех подгруппах. Относительно большая потеря массы тела наблюдалась у женщин и у пациентов без СД2, а также у пациентов с более низкой по сравнению с пациентами с более высокой исходной массой тела.

Исследование STEP 1: контроль массы тела

В 68-недельном двойном слепом исследовании (STEP 1) 1961 пациент с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) или избыточной массой тела (ИМТ от ≥ 27 до < 30 кг/м²) и по крайней мере одним сопутствующим заболеванием, связанным с повышенным ИМТ, были рандомизированы для применения семаглутида или плацебо. Все пациенты соблюдали низкокалорийную диету и увеличивали физическую активность на протяжении всего исследования. Потеря массы тела начиналась рано и продолжалась на протяжении всего исследования. В конце лечения (68-я неделя) потеря массы тела была клинически значимой по сравнению с плацебо (рис. 1). Кроме того, более высокая доля пациентов достигла снижения массы тела на $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ и $\geq 20\%$ при введении семаглутида по сравнению с плацебо (табл. 3). Среди пациентов с предиабетом на исходном этапе более высокая доля пациентов имела нормогликемический статус в конце лечения семаглутидом по сравнению с плацебо (84,1% против 47,8%).

Таблица 3. Результаты 68-недельного исследования STEP 1

	Семаглутид	Плацебо
Количество пациентов (n)	1306	655
Масса тела		
Исходное значение (кг)	105,4	105,2
Изменение (%) по сравнению с исходным уровнем	-14,9	-2,4
Различие (%) с плацебо [ДИ 95%]	-12,4 [-13,4; -11,5]	–
Изменение (кг) по сравнению с исходным уровнем	-15,3	-2,6
Различие (кг) с плацебо [ДИ 95%]	-12,7 [-13,7; -11,7]	–
Процент пациентов, достигших снижения массы тела $\geq 5\%$	83,5	31,1
Процент пациентов, достигших снижения массы тела $\geq 10\%$	66,1	12,0
Процент пациентов, достигших снижения массы тела $\geq 15\%$	47,9	4,8
Окружность талии (см)		
Исходное значение	114,6	114,8
Изменение по сравнению с исходным уровнем	-13,5	-4,1

Различие с плацебо [ДИ 95%]	-9,4 [-10,3; -8,5]	-
Систолическое давление (мм рт.ст.)		
Исходное значение	126	127
Изменение по сравнению с исходным уровнем	-6,2	-1,1
Различие с плацебо [ДИ 95%]	-5,1 [-6,3; -3,9]	-

Примечание. Здесь и далее: ДИ 95% – 95% доверительный интервал.

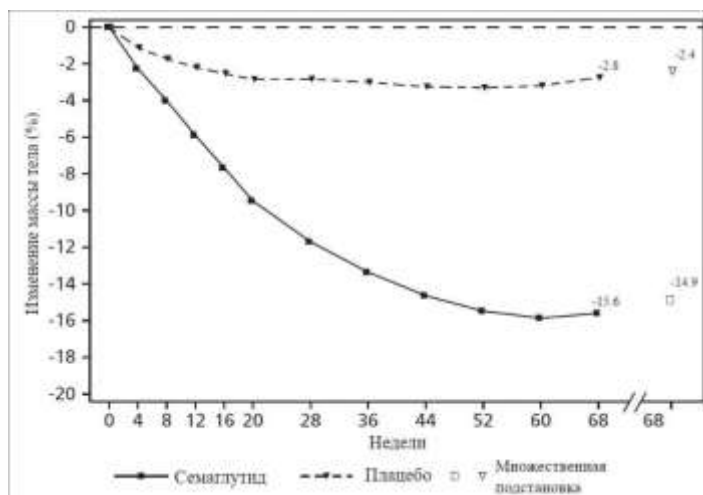


Рисунок 1. Среднее изменение массы тела в исследовании STEP 1.

После 68-недельного исследования было проведено продление перерыва в лечении на 52 недели, включавшее 327 пациентов, которые завершили основной период исследования на поддерживающей дозе семаглутида или плацебо. В период после прекращения лечения, с 68-й по 120-ю неделю, средняя масса тела увеличилась в обеих группах лечения. Однако у пациентов, получавших семаглутид в течение основного периода исследования, масса тела оставалась на 5,6% ниже исходного уровня по сравнению с 0,1% в группе плацебо.

Исследование STEP 2: контроль массы тела у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

В 68-недельном двойном слепом исследовании (STEP 2) 1210 пациентов с избыточной массой тела или ожирением ($\text{ИМТ} \geq 27 \text{ кг/м}^2$) и СД2 были рандомизированы для введения семаглутида в дозе 2,4 мг, семаглутида в дозе 1 мг один раз в неделю или плацебо.

Пациенты, включенные в исследование, имели недостаточно контролируемый сахарный диабет ($\text{HbA1c } 7\text{--}10\%$) и получали лечение либо диетой и физическими упражнениями, либо 1–3 пероральными гипогликемическими препаратами. Все пациенты придерживались низкокалорийной диеты и увеличивали физическую активность на протяжении всего исследования.

Лечение семаглутидом в течение 68 недель привело к превосходному и клинически значимому снижению массы тела и уровня HbA1c по сравнению с плацебо (табл. 4 и рис. 2).

Таблица 4. Результаты 68-недельного исследования STEP 2

	Семаглутид	Плацебо
Количество пациентов (n)	404	403
Масса тела		
Исходное значение (кг)	99,9	100,5
Изменение (%) по сравнению с исходным уровнем	-9,6	-3,4
Различие (%) с плацебо [ДИ 95%]	-6,2 [-7,3; -5,2]	-
Изменение (кг) по сравнению с исходным уровнем	-9,7	-3,5
Различие (кг) с плацебо [ДИ 95%]	-6,1 [-7,2; -5,0]	-
Процент пациентов, достигших снижения массы тела $\geq 5\%$	67,4	30,2

Процент пациентов, достигших снижения массы тела $\geq 10\%$	44,5	10,2
Процент пациентов, достигших снижения массы тела $\geq 15\%$	25,0	4,3
Окружность талии (см)		
Исходное значение	114,5	115,5
Изменение по сравнению с исходным значением	-9,4	-4,5
Различие с плацебо [ДИ 95%]	-4,9 [-6,0; -3,8]	-
Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.)		
Исходное значение	130	130
Изменение по сравнению с исходным уровнем	-3,9	-0,5
Различие с плацебо [ДИ 95%]	-3,4 [-5,6; -1,3]	-
HbA1c (ммоль/моль (%))		
Исходное значение	65,3 (8,1)	65,3 (8,1)
Изменение по сравнению с исходным уровнем	-17,5 (-1,6)	-4,1 (-0,4)
Различие с плацебо [ДИ 95%]	-13,5 [-15,5; -11,4] (-1,2 [-1,4; -1,1])	-

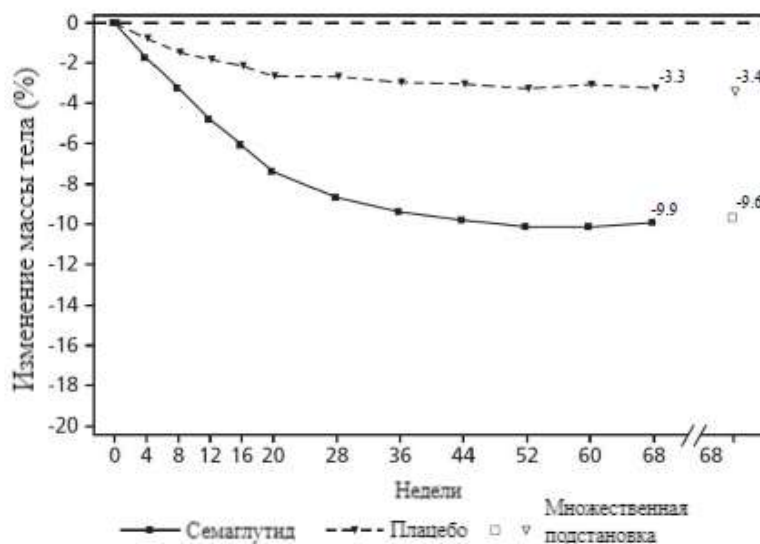


Рисунок 2. Среднее изменение массы тела в исследовании STEP 2.

Исследование STEP 3: контроль массы тела у пациентов с интенсивной поведенческой терапией

В 68-недельном двойном слепом исследовании (STEP 3) 611 пациентов с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) или избыточной массой тела (ИМТ от ≥ 27 до <30 кг/м²) и по крайней мере одним сопутствующим заболеванием, связанным с массой тела, были рандомизированы в группы применения семаглутида или плацебо. Во время исследования все пациенты получали интенсивную поведенческую терапию (ИПТ), состоящую из очень строгой диеты, повышенной физической активности и поведенческого консультирования. Лечение семаглутидом и ИПТ в течение 68 недель привело к клинически значимому снижению массы тела по сравнению с плацебо (табл. 5).

Таблица 5. Результаты 68-недельного исследования STEP 3

	Семаглутид	Плацебо
Количество пациентов (n)	407	204
Масса тела		
Исходное значение (кг)	106,9	103,7
Изменение (%) по сравнению с исходным уровнем	-16,0	-5,7

Различие (%) с плацебо [ДИ 95%]	-10,3 [-12,0; -8,6]	–
Изменение (кг) по сравнению с исходным уровнем	-16,8	-6,2
Различие (кг) с плацебо [ДИ 95%]	-10,6 [-12,5; -8,8]	–
Процент пациентов, достигших снижения массы тела $\geq 5\%$	84,8	47,8
Процент пациентов, достигших снижения массы тела $\geq 10\%$	73,0	27,1
Процент пациентов, достигших снижения массы тела $\geq 15\%$	53,5	13,2
Окружность талии (см)		
Исходное значение	113,6	111,8
Изменение по сравнению с исходным уровнем	-14,6	-6,3
Различие с плацебо [ДИ 95%]	-8,3 [-10,1; -6,6]	–
Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.)		
Исходное значение	124	124
Изменение по сравнению с исходным уровнем	-5,6	-1,6
Различие с плацебо [ДИ 95%]	-3,9 [-6,4; -1,5]	–

Исследование STEP 4: устойчивый контроль массы тела

В 68-недельное двойное слепое исследование (STEP 4) были включены 902 пациента с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) или с избыточной массой тела (ИМТ от ≥ 27 до $<30 \text{ кг/м}^2$) и по крайней мере одной сопутствующей патологией, связанной с массой тела. Все пациенты соблюдали низкокалорийную диету и увеличивали физическую активность на протяжении всего исследования. С 0-й по 20-ю неделю (контрольная) все пациенты получали семаглутид. На 20-й неделе (исходный уровень) пациенты, достигшие поддерживающей дозы 2,4 мг, были рандомизированы для продолжения лечения или перехода на плацебо. На 0-й неделе (начало терапии) средняя масса тела пациентов составляла 107,2 кг, а средний ИМТ – $38,4 \text{ кг/м}^2$. Пациенты, достигшие поддерживающей дозы 2,4 мг на 20-й неделе (исходный уровень) и продолжавшие лечение семаглутидом в течение 48 недель (20–68-я неделя), продолжали терять массу тела и имели превосходное и клинически значимое снижение массы тела по сравнению с теми, кто перешел на плацебо (табл. 6). Масса тела неуклонно увеличивалась с 20-й по 68-ю неделю у пациентов, переходивших на плацебо на 20-й неделе (исходный уровень). Тем не менее, наблюдаемая средняя масса тела была ниже на 68-й неделе, чем в начале терапии (неделя 0) (рис. 3).

У пациентов, получавших семаглутид с 0-й недели (начало лечения) по 68-ю неделю (окончание лечения), среднее изменение массы тела составило $-17,4\%$, при этом потеря массы тела $\geq 5\%$ была достигнута у $87,8\%$, $\geq 10\%$ – у $78,0\%$, $\geq 15\%$ – у $62,2\%$ и $\geq 20\%$ – достигнута у $38,6\%$ этих пациентов.

Таблица 6. Результаты 68-недельного исследования STEP 4 с 20-й по 68-ю неделю

	Семаглутид	Плацебо
Количество пациентов (n)	535	268
Масса тела		
Исходное значение (кг)	96,5	95,4
Изменение (%) по сравнению с исходным уровнем	-7,9	-6,9
Различие (%) с плацебо [ДИ 95%]	-14,8 [-16,0; -13,5]	–
Изменение (кг) по сравнению с исходным уровнем	-7,1	-6,1
Различие (кг) с плацебо [ДИ 95%]	-13,2 [-14,3; -12,0]	–
Окружность талии (см)		
Исходное значение	105,5	104,7
Изменение по сравнению с исходным уровнем	-6,4	-3,3
Различие с плацебо [ДИ 95%]	-9,7 [-10,9; -8,5]	–

Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.)		
Исходное значение	121	121
Изменение по сравнению с исходным уровнем	0,5	4,4
Различие с плацебо [ДИ 95%]	-3,9 [-5,8; -2,0]	–

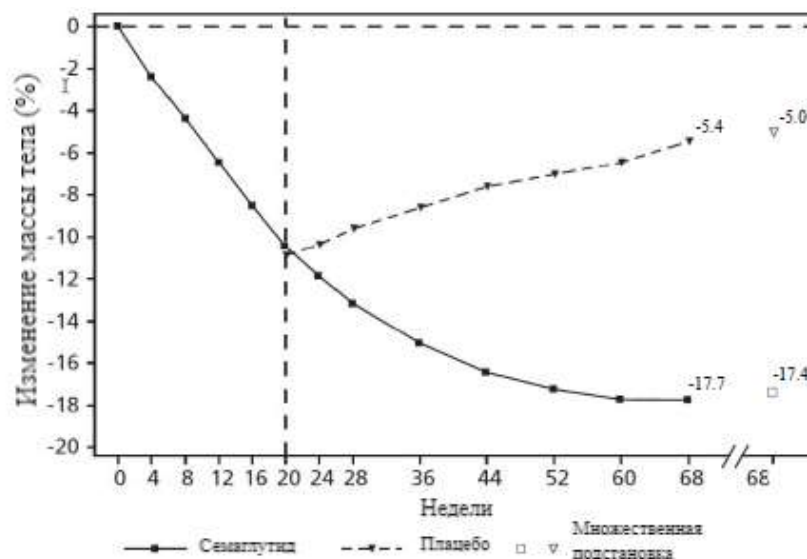


Рисунок 3. Среднее изменение массы тела в исследовании STEP 4.

Исследование STEP 5: двухлетнее исследование

В 104-недельном двойном слепом исследовании (STEP 5) 304 пациента с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) или с избыточной массой тела (ИМТ от ≥ 27 до <30 кг/м²) и по крайней мере одним сопутствующим заболеванием, связанным с массой тела, были рандомизированы для применения семаглутида или плацебо. Все пациенты соблюдали низкокалорийную диету и увеличивали физическую активность на протяжении всего исследования. Исходно средний ИМТ пациентов составлял 38,5 кг/м², средняя масса тела – 106,0 кг. Лечение семаглутидом в течение 104 недель привело к клинически значимому снижению массы тела по сравнению с плацебо. Средняя масса тела снижалась от исходного уровня до 68-й недели введения семаглутида, после чего достигалось плато. При введении плацебо средняя масса тела снижалась меньше, и плато было достигнуто примерно через 20 недель лечения (табл. 7 и рис. 4). У пациентов, получавших семаглутид, среднее изменение массы тела составило – 15,2%, при этом потеря массы тела $\geq 5\%$ была достигнута у 74,7%, $\geq 10\%$ – у 59,2% и $\geq 15\%$ – у 49,7% этих пациентов. Среди пациентов с предиабетом на исходном этапе 80 и 37% достигли нормогликемического статуса к концу лечения семаглутидом и плацебо соответственно.

Таблица 7. Результаты 104-недельного исследования STEP 5

	Семаглутид	Плацебо
Количество пациентов (n)	152	152
Масса тела		
Исходное значение (кг)	105,6	106,5
Изменение (%) по сравнению с исходным уровнем	-15,2	-2,6
Различие (%) с плацебо [ДИ 95%]	-12,6 [-15,3; -9,8]	–
Изменение (кг) по сравнению с исходным уровнем	-16,1	-3,2
Различие (кг) с плацебо [ДИ 95%]	-12,9 [-16,1; -9,8]	–
Процент пациентов, достигших снижения массы тела $\geq 5\%$	74,7	37,3
Процент пациентов, достигших снижения массы тела $\geq 10\%$	59,2	16,8

Процент пациентов, достигших снижения массы тела $\geq 15\%$	49,7	9,2
Окружность талии (см)		
Исходное значение	115,8	115,7
Изменение по сравнению с исходным уровнем	-14,4	-5,2
Различие с плацебо [ДИ 95%]	-9,2 [-12,2; -6,2]	–
Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.)		
Исходное значение	126	125
Изменение по сравнению с исходным уровнем	-5,7	-1,6
Различие с плацебо [ДИ 95%]	-4,2 [-7,3; -1,0]	–

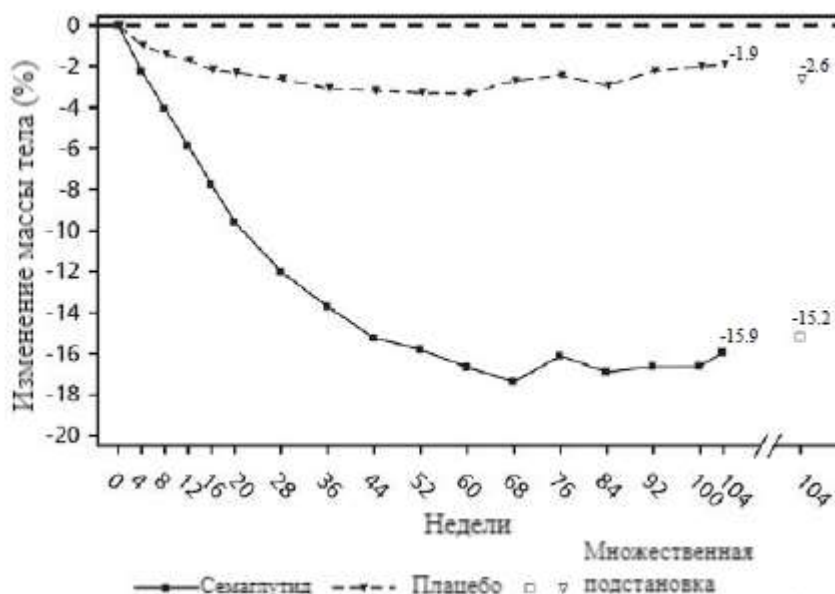


Рисунок 4. Среднее изменение массы тела в исследовании STEP 5.

Исследование STEP 8: семаглутид в сравнении с лираглутидом

В 68-недельном рандомизированном открытом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (STEP 8) 338 пациентов с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) или избыточной массой тела (ИМТ от ≥ 27 до $<30 \text{ кг/м}^2$) и по крайней мере одним сопутствующим заболеванием, связанным с массой тела, были рандомизированы для применения семаглутида один раз в неделю, лираглутида по 3 мг один раз в день или плацебо.

Применение семаглутида один раз в неделю и лираглутида в дозе 3 мг было открытым, но в каждой группе активного лечения проводилось двойное слепое сравнение с плацебо, вводимым с одинаковой частотой дозирования. Все пациенты соблюдали низкокалорийную диету и повышенную физическую активность на протяжении всего исследования. Исходно средний ИМТ пациентов составлял $37,5 \text{ кг/м}^2$, средняя масса тела – 104,5 кг. Лечение семаглутидом один раз в неделю в течение 68 недель привело к значительному и клинически значимому снижению массы тела по сравнению с лираглутидом. Средняя масса тела снизилась с исходного уровня до 68-й недели введения семаглутида. При применении лираглутида средняя масса тела снижалась меньше: 37,4% пациентов, получавших семаглутид, потеряли $\geq 20\%$ массы тела по сравнению с 7,0%, получавших лираглутид. В таблице 8 приведены результаты подтверждающих конечных точек потери массы тела на $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ и $\geq 20\%$.

Таблица 8. Результаты 68-недельного исследования STEP 8

	Семаглутид	Плацебо
Количество пациентов (n)	126	127
Масса тела		
Исходное значение (кг)	102,5	103,7

Изменение (%) по сравнению с исходным уровнем	-15,8	-6,4
Различие (%) с плацебо [ДИ 95%]	-9,4 [-12,0; -6,8]	–
Изменение (кг) по сравнению с исходным уровнем	-15,3	-6,8
Различие (кг) с плацебо [ДИ 95%]	-8,5 [-11,2; -5,7]	–
Процент пациентов, достигших снижения массы тела $\geq 10\%$	69,4	27,2
Процент пациентов, достигших снижения массы тела $\geq 15\%$	54,0	13,4
Процент пациентов, достигших снижения массы тела $\geq 20\%$	37,4	7,0

Влияние на состав тела

В исследовании STEP 1 (n=140) состав тела измеряли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА). Результаты оценки ДЭРА показали, что применение семаглутида сопровождалось большим снижением жировой массы, чем мышечной, что привело к улучшению состава тела по сравнению с плацебо через 68 недель. Более того, снижение общей жировой массы сопровождалось уменьшением висцерального жира.

Исследование SELECT: снижение рисков больших сердечно-сосудистых событий у пациентов без сахарного диабета

В многонациональном, многоцентровом, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании SELECT (ClinicalTrials.gov NCT03574597) оценивали эффективность семаглутида в снижении частоты случаев больших сердечно-сосудистых событий (**major adverse cardiovascular events – MACE**), определяемых как смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт. 17 604 пациента с исходным ИМТ 27 кг/м^2 или выше и установленным сердечно-сосудистым заболеванием были рандомизированы в группы семаглутида (n=8803) или плацебо (n=8801). Семаглутид в дозе 2,4 мг вводили 1 раз в неделю в качестве дополнения к стандартной терапии в течение периода до 5 лет (средняя продолжительность наблюдения 39,8 месяца).

Исследование достигло своей основной цели, продемонстрировав статистически значимое превосходство в снижении рисков MACE на 20% у пациентов, получавших семаглутид, по сравнению с плацебо. Первое сердечно-сосудистое событие произошло у 569 (6,5%) из 8803 пациентов в группе семаглутида и у 701 (8,0%) из 8801 пациента в группе плацебо.

Расчетное отношение рисков составило 0,80 (0,72, 0,90) (95% ДИ от 0,72 до 0,90; $p < 0,001$). Семаглутид значительно снизил риск первого возникновения большого сердечно-сосудистого события (MACE) по сравнению с плацебо. В таблице 9 приведены результаты подтверждающих конечных точек исследования. На рисунке 5 приведена кумулятивная функция времени до первого события MACE.

Таблица 9. Результаты исследования SELECT: первичные и вторичные конечные точки эффективности

	Пациентов с событием n (%)		Отношение рисков (95% ДИ)
	плацебо (n=8801)	семаглутид (n=8803)	
Составная первичная конечная точка			
Сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт	701 (8,0%)	569 (6,5%)	0,80 (0,72; 0,90)
Ключевые вторичные конечные точки			
Смерть от сердечно-сосудистых событий	262 (3,0%)	223 (2,5%)	0,85 (0,71; 1,01)
Смерть от любых причин	458 (5,2%)	375 (4,3%)	0,81 (0,71; 0,93)

Другие конечные точки			
Фатальный или нефатальный инфаркт миокарда	334 (3,8%)	243 (2,8%)	0,72 (0,61; 0,85)
Фатальный или нефатальный инсульт	178 (2,0%)	160 (1,8%)	0,89 (0,72; 1,11)

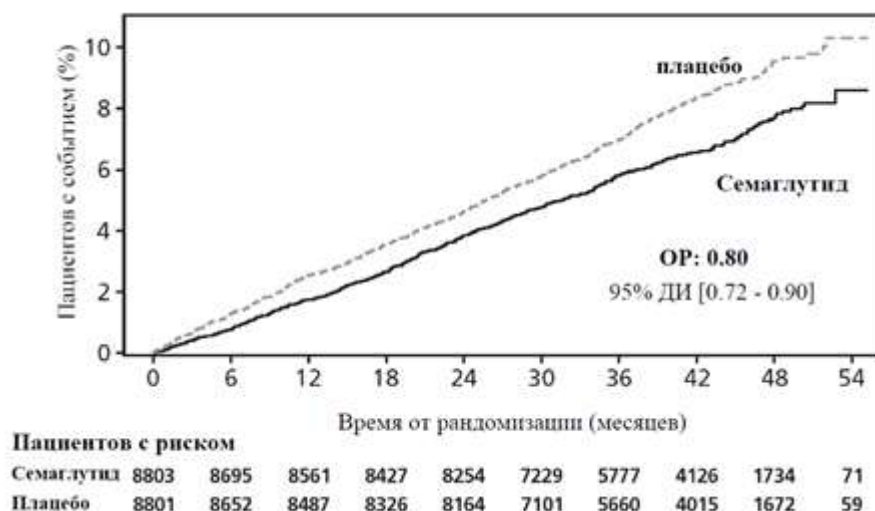


Рисунок 5. Время до первого события MACE в исследовании SELECT.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Средняя равновесная концентрация семаглутида после подкожного введения поддерживающей дозы семаглутида составляла приблизительно 75 нмоль/л у пациентов с избыточной массой тела (ИМТ от ≥ 27 до < 30 кг/м²) или ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) на основании данных исследований фазы 3а, в которых у 90% пациентов средняя концентрация семаглутида составляла от 51 до 110 нмоль/л. Равновесное воздействие семаглутида пропорционально увеличивалось при применении доз от 0,25 до 2,4 мг один раз в неделю.

Равновесное воздействие было стабильным со временем, по оценкам, до 68-й недели.

Аналогичное воздействие было достигнуто при подкожном введении семаглутида в область живота, бедра или предплечья. Абсолютная биодоступность семаглутида составила 89%.

Распределение

Средний объем распределения семаглутида после подкожного введения у пациентов с избыточной массой тела или ожирением составил приблизительно 12,4 л. Семаглутид в значительной степени связывается с альбумином плазмы (>99%).

Биотрансформация

Перед выведением семаглутид интенсивно метаболизируется посредством протеолитического расщепления пептидной основы и последовательного бета-окисления боковой цепи жирных кислот. Фермент нейтральная эндопептидаза (НЭП) был идентифицирован как один из активных метаболических ферментов.

Элиминация

Основными путями выведения семаглутида и его метаболитов являются почки и кишечник. Приблизительно 3% поглощенной дозы выводилось почками в виде интактного семаглутида. Клиренс семаглутида у пациентов с избыточной массой тела (ИМТ от ≥ 27 до < 30 кг/м²) или ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) составлял приблизительно 0,05 л/ч. При периоде полувыведения приблизительно 1 неделя семаглутид будет присутствовать в кровотоке в течение приблизительно 7 недель после применения последней дозы 2,4 мг.

Особые группы пациентов

Возраст

Возраст не оказывал влияния на фармакокинетику семаглутида, на основании данных, полученных в исследованиях 3-й фазы, включавших пациентов в возрасте 18–86 лет.

Пол, раса и этническая принадлежность

Пол, раса (европеоидная, негроидная или монголоидная) и этническая принадлежность не оказывали влияния на фармакокинетику семаглутида, на основании данных исследований фазы 3а.

Масса тела

Масса тела влияла на экспозицию семаглутида. Более высокая масса тела приводит к снижению экспозиции (разница в массе тела между пациентами 20% приводит к разнице в экспозиции приблизительно 18%). Недельная доза семаглутида 2,4 мг обеспечивала адекватную системную экспозицию в диапазоне массы тела от 54,4 до 245,6 кг, оцениваемую по реакции на воздействие в клинических испытаниях.

Почечная недостаточность

Нарушение функции почек не оказывало клинически значимого влияния на фармакокинетику семаглутида. Это было показано при однократном введении семаглутида в дозе 0,5 мг у пациентов с различной степенью нарушения функции почек (легкая, среднетяжелая, тяжелая или пациенты, находящиеся на диализе) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Это также было показано для пациентов с избыточной массой тела (ИМТ от ≥ 27 до < 30 кг/м²) или ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) и почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести на основании данных исследований фазы 3а.

Печеночная недостаточность

Нарушение функции печени не оказывало никакого влияния на экспозицию семаглутида. Фармакокинетику семаглутида оценивали у пациентов с различной степенью печеночной недостаточности (легкая, средняя, тяжелая) и сравнивали с таковой у пациентов с нормальной функцией печени в исследовании с однократным применением семаглутида в дозе 0,5 мг.

Предиабет и сахарный диабет

Предиабет и сахарный диабет не оказывали какого-либо клинически значимого влияния на экспозицию семаглутида, на основании данных исследований 3-й фазы.

Иммуногенность

Выработка антител к семаглутиду при лечении семаглутидом наблюдалась нечасто (см. раздел 4.8), и ответная реакция, по-видимому, не влияла на фармакокинетику семаглутида.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Динатрия гидрофосфат безводный

Пропиленгликоль

Фенол

1М раствор хлороводородной кислоты или 1М раствор натрия гидроксида (при необходимости регулирования 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)

1 год.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

До первого использования храните при температуре от 2 до 8 °C (в холодильнике), но не рядом с морозильной камерой, в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света. Не замораживать.

После первого использования храните используемую или переносимую в качестве запасной шприц-ручку с препаратом при температуре не выше 30 °C или при температуре от 2 до 8 °C (в холодильнике) не более 6 недель. Не замораживайте препарат. После использования закрывайте шприц-ручку колпачком для защиты от света.

Предохраняйте препарат от воздействия избыточного тепла.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Прозрачный бесцветный или почти бесцветный раствор.

По 1,5 или 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 корпус каждой шприц-ручки наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 предварительно наполненной мультидозовой одноразовой шприц-ручке для многократных инъекций и 1 пачке картонной, содержащей 5 одноразовых игл, установленных в картонный держатель для игл, с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Ручка предназначена только для индивидуального использования (одним человеком).

Шприц-ручка предназначена для многократного использования. В ней содержатся несколько доз лекарственного препарата.

Семаглутид не следует использовать, если раствор не выглядит прозрачным и/или бесцветным.

Шприц-ручку не следует использовать, если она была заморожена.

Пациенту следует рекомендовать утилизировать инъекционную иглу в соответствии с местными требованиями после каждой инъекции и хранить шприц-ручку без прикрепленной инъекционной иглы. Это может предотвратить закупорку игл, загрязнение, инфекцию, утечку 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, Республика Армения, Кыргызская Республика
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

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Казахстан
ТОО «Р-Фарм Казахстан»
Республика Казахстан, город Алматы, Бостандыкский район, Проспект Аль-Фараби, дом 17/1, (ПФЦ «Нурлы-Тау» блок 5Б) н.п №18, почтовый индекс 050059
Телефон: +7 (727) 325-01-00 (4024)
Факс: +7 (727) 325-02-00, +7 (727) 325-03-00
Электронная почта: safety_KZ@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Беларусь
220035, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Тимирязева, д. 72, оф. 1210
Телефон: +375-17-336-00-81
Электронная почта: safety_BY@rpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата СЕГЛУРИЯ СЛИМ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <http://eec.eaeunion.org>.