

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

Семавик, 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.

Каждая шприц-ручка объемом 3 мл содержит 4 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 0,74 мл раствора для подкожного введения.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

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

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Бесцветный или почти бесцветный прозрачный раствор; pH=7,4.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Семавик показан к применению у взрослых с сахарным диабетом 2 типа на фоне диеты и физических упражнений для улучшения гликемического контроля в качестве:

- монотерапии;
- комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими препаратами (ПГГП)-метформином, метформином и производным сульфонилмочевины, метформином и/или тиазолидиндионом, у пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля при проведении предшествующей терапии;
- комбинированной терапии с инсулином у пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на терапии семаглутидом и метформином.

Препарат Семавик показан для снижения риска развития больших сердечно-сосудистых событий* у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым

риском в качестве дополнения к стандартному лечению сердечно-сосудистых заболеваний (на основании анализа времени наступления первого большого сердечно-сосудистого события – см. раздел 5.1).

*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

Начальная доза препарата Семавик 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 Семавик 0,25 мг не является терапевтической.

Не рекомендуется введение более 1 мг в неделю.

Препарат Семавик может применяться в виде монотерапии или в комбинации с одним или более гипогликемическими препаратами (см. раздел 5.2).

При добавлении препарата Семавик к предшествующей терапии метформином и/или тиазолидиндионом, или ингибитором SGLT2 (ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа), терапию метформином и/или тиазолидиндионом, или ингибитором SGLT2 можно продолжить в прежних дозах (см. разделы 4.4 и 4.8).

При добавлении препарата Семавик 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 Семавик не требует проведения самоконтроля концентрации глюкозы в крови.

Самостоятельный мониторинг концентрации глюкозы в крови необходим для коррекции дозы сульфонилмочевины и инсулина, особенно в начале лечения препаратом Семавик и при снижении дозы инсулина. Рекомендуется использовать поэтапный подход к снижению дозы инсулина.

Пропущенная доза

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

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы в зависимости от возраста. Опыт применения препарата у пациентов 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 препарата Семавик у таких пациентов противопоказано (см. раздел 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Не требуется коррекции дозы у пациентов с печёночной недостаточностью (см. раздел 5.2). Опыт применения семаглутида у пациентов с печёночной недостаточностью тяжёлой степени ограничен, применение препарата Семавик у таких пациентов противопоказано (см. раздел 5.2).

Дети

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

Способ применения

Для подкожного применения.

Препарат Семавик применяют 1 раз в неделю в любое время, независимо от приёма пищи.

Препарат Семавик вводят подкожно в живот, бедро или плечо. Место инъекции может изменяться без коррекции дозы.

Препарат Семавик нельзя вводить внутривенно и внутримышечно.

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

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

Инструкции по способу применения лекарственного препарата см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к семаглутиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- медуллярный рак щитовидной железы в анамнезе, в том числе в семейном;
- множественная эндокринная неоплазия (МЭН) 2 типа;
- сахарный диабет 1 типа (СД1);
- диабетический кетоацидоз;
- у следующих групп пациентов и при следующих состояниях/заболеваниях в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности или ограниченным опытом применения:
 - беременность и период грудного вскармливания;
 - возраст до 18 лет;
 - печёночная недостаточность тяжёлой степени;
 - терминальная стадия почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) <15 мл/мин);
 - хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)).

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 СД1 или для лечения диабетического кетоацидоза. Препарат Семавик не заменяет инсулин. Диабетический кетоацидоз был зарегистрирован у инсулинозависимых пациентов, у которых отмечалось быстрое прекращение лечения или снижение дозы инсулина при начале лечения агонистом ГПП-1Р (см. раздел 4.2).

Прослеживаемость

Для улучшения прослеживаемости гибридных лекарственных препаратов необходимо записывать серии и срок годности партии введенного продукта.

Реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и дегидратация

Применение агонистов рецептора ГПП-1 может быть ассоциировано с нежелательными реакциями со стороны ЖКТ, которые могут вызвать обезвоживание, что в редких случаях может привести к ухудшению функции почек. 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). Пациенты должны быть проинформированы о потенциальном риске обезвоживания в связи с НР со стороны ЖКТ и принимать меры предосторожности.

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 панкреатита терапию семаглутидом возобновлять не следует. Следует соблюдать осторожность у пациентов с панкреатитом в анамнезе.

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

Гипогликемия

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

Диабетическая ретинопатия

Наблюдалось повышение риска развития осложнений диабетической ретинопатии у пациентов с диабетической ретинопатией, получающих инсулин и семаглутид, (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 ассоциировалось с временным ухудшением диабетической ретинопатии, но нельзя исключить и другие причины.

Сердечная недостаточность

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

Заболевания щитовидной железы

В пострегистрационном периоде применения другого аналога ГПП-1, лираглутида, были отмечены случаи медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ). Имеющихся данных

недостаточно для установления или исключения причинно-следственной связи возникновения МРЦЖ с применением аналогов ГПП-1. Необходимо проинформировать пациента о риске МРЦЖ и о симптомах опухоли щитовидной железы (появления уплотнения в области шеи, дисфагии, одышки, непроходящей охриплости голоса). Значительное повышение концентрации кальцитонина в плазме крови может указывать на МРЦЖ (у пациентов с МРЖЦ значения концентрации кальцитонина в плазме крови обычно >50 нг/л). При выявлении повышения концентрации кальцитонина в плазме крови следует провести дальнейшее обследование пациента. Пациенты с узлами в щитовидной железе, выявленными при медицинском осмотре или при проведении УЗИ щитовидной железы, также должны быть дополнительно обследованы. Применение семаглутида у пациентов с личным или семейным анамнезом МРЦЖ или с синдромом МЭН типа 2 противопоказано.

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 ГПП-1, возможен риск развития аспирации или аспирационной пневмонии из-за задержки опорожнения желудка и присутствия остаточного желудочного содержимого.

Неартериитная передняя ишемическая оптическая нейропатия (НПИОН)

Данные эпидемиологических исследований указывают на повышенный риск развития неартериитной передней ишемической оптической нейропатии (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).

Пациенты с гастропарезом

У пациентов с гастропарезом, получающих лечение семаглутидом, могут наблюдаться более серьезные или тяжелые желудочно-кишечные побочные эффекты. Семаглутид следует применять с осторожностью у таких пациентов, и его применение не рекомендуется при тяжелом гастропарезе (см. раздел 4.8).

Вспомогательные вещества

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

Данный лекарственный препарат содержит 2,6 мг пропиленгликоля на дозу 0,25 мг, что эквивалентно 14 мг/мл.

Данный лекарственный препарат содержит 5,25 мг пропиленгликоля на дозу 0,5 мг, что эквивалентно 14 мг/мл.

Данный лекарственный препарат содержит 10,5 мг пропиленгликоля на дозу 1 мг, что эквивалентно 14 мг/мл.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования семаглутида *in vitro* показали очень небольшую вероятность ингибирования или индукции ферментов системы цитохрома P450 (CYP) и ингибирования транспортёров 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 АUC_{0-60мин} мин и C_{max} парацетамола снизились на 27 % и 23 %, соответственно. Общая экспозиция парацетамола (AUC_{0-5ч}) при этом не изменялась. При одновременном приеме семаглутида и парацетамола коррекция дозы последнего не требуется.

Пероральные гормональные контрацептивные средства

Не предполагается, что семаглутид снижает эффективность пероральных гормональных контрацептивных средств. При одновременном применении комбинированного перорального гормонального контрацептивного препарата (0,03 мг этинилэстрадиола/0,15 мг левоноргестрела) и семаглутида последний не оказывал клинически значимого влияния на общую экспозицию этинилэстрадиола и левоноргестрела. Экспозиция этинилэстрадиола не была затронута; наблюдалось увеличение на 20 % экспозиции левоноргестрела в равновесном состоянии. C_{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 %. Данное снижение было расценено как клинически незначимое.

Дигоксин

Семаглутид не изменил 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 в дозе 500 мг 2 раза в сутки 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), 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, получавших варфарин и другие производные кумарина рекомендуется более частый мониторинг.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам с сохранённым репродуктивным потенциалом рекомендуется использовать контрацепцию во время терапии семаглутидом.

Беременность

Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность препарата.

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.

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

Семаглутид не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и 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 (очень часто), диарею (очень часто) и рвоту (часто). В целом, данные реакции были лёгкой или средней степени тяжести и краткосрочными.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 1 представлены НР, отмеченные при применении Семавика. НР представлены в соответствии с системно-органный классификацией, по терминам медицинского словаря нормативно-правовой деятельности (MedDRA) и частоте их возникновения: 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). Внутри каждой группы частоты встречаемости нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Таблица 1. Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении семаглутида

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность ^c	Анафилактическая реакция		
Нарушения метаболизма и питания	Гипогликемия ^a при применении с инсулином или препаратами сульфонилмочевины	Гипогликемия ^a при применении с другими ПТП Снижение аппетита				

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы		Головокружение Головная боль	Дисгевзия			Дизестезия
Нарушения со стороны органов зрения		Осложнения диабетической ретинопатии ^b			Неартериитная передняя ишемическая оптическая нейропатия (НПИОН)	
Нарушения со стороны сердца			Увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС)			
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота Диарея	Рвота Боль в животе Вздутие живота Запор Диспепсия Гастрит Гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь Отрыжка Метеоризм	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						Ангioneвротический отек ^d
Общие нарушения и реакции в месте введения		Утомляемость	Реакции в месте введения			
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение активности липазы Повышение активности амилазы Снижение массы тела				

^{a)} Гипогликемия, определенная как тяжелая (требующая помощи другого человека) или симптоматическая в комбинации с концентрацией глюкозы крови <3,1 ммоль/л.

^{b)} Осложнения диабетической ретинопатии – это сочетание из: необходимость в фотокоагуляции сетчатки, лечение интравитреальными препаратами, кровоизлияние в стекловидное тело, развитие слепоты, связанной с диабетом (нечасто).

с) Групповой термин, включающий нежелательные реакции, связанные с гиперчувствительностью, такие как сыпь и крапивница.

д) Из пост-маркетинговых источников.

2-летнее исследование сердечно-сосудистых исходов и безопасности

В группе пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний профиль нежелательных реакций был аналогичен таковому в других исследованиях 3а фазы (см. раздел 5.1).

Описание отдельных нежелательных реакций

Гипогликемия

Во время монотерапии семаглутидом не наблюдалось эпизодов тяжёлой гипогликемии. Гипогликемия тяжёлой степени, в основном, наблюдалась при применении семаглутида в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином. Наблюдалось несколько эпизодов тяжёлой гипогликемии при применении семаглутида в комбинации с другими препаратами, за исключением производного сульфонилмочевины, ПГПП.

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

Нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта

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

Пациенты с низкой массой тела при лечении семаглутидом могут испытывать больше НР со стороны ЖКТ. В КИ при одновременном применении ингибитора SGLT2 и семаглутида запор и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь наблюдались у 6,7 % и 4 % пациентов, получавших семаглутид 1,0 мг, соответственно, по сравнению с отсутствием событий у пациентов, получавших плацебо. Распространённость этих событий со временем не уменьшалась.

У пациентов с гастропарезом, получающих лечение семаглутидом, могут наблюдаться более серьезные или тяжелые НР со стороны ЖКТ.

Острый панкреатит

Частота развития острого панкреатита, подтверждённого по результатам экспертной оценки, в исследованиях 3а фазы составила 0,3 % при применении семаглутида и 0,2 % при применении препарата сравнения в 2-летнем исследовании сердечно-сосудистых исходов частота развития острого панкреатита, подтверждённая по результатам экспертной оценки, составила 0,5 % при применении семаглутида и 0,6 % при применении плацебо (см. раздел 4.4.).

Осложнения диабетической ретинопатии

В 2-летнем КИ, в котором участвовали пациенты с СД2 и высоким сердечно-сосудистым (СС) риском, длительным течением СД и неадекватным контролем гликемии, подтверждённые случаи осложнений диабетической ретинопатии развивались у большего количества пациентов, получавших семаглутид (3 %), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (1,8 %). У пациентов с анамнезом диабетической ретинопатии в начале КИ возрастание абсолютного риска развития осложнений было выше. У пациентов с отсутствием

подтверждённого анамнеза диабетической ретинопатии количество событий было одинаковым при применении семаглутида и плацебо. В КИ продолжительностью до 1 года частота НР, связанных с диабетической ретинопатией, была одинаковой в группе семаглутида и препаратов сравнения.

Неартериитная передняя ишемическая оптическая нейропатия (НПИОН)

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.

Прекращение лечения по причине нежелательной реакции

Частота преждевременного прекращения лечения в связи с развитием НР составила 6,1 % и 8,7 % у пациентов, получавших лечение семаглутидом 0,5 мг и 1 мг, соответственно, по сравнению с 1,5 % у пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми НР, ставшими причиной преждевременного прекращения, были явления со стороны ЖКТ.

Реакции в месте введения

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

Иммуногенность

Вследствие потенциальных иммуногенных свойств белковых и пептидных лекарственных препаратов, у пациентов могут появиться антитела к семаглутиду после терапии семаглутидом. В конце КИ доля пациентов, у которых были обнаружены антитела к семаглутиду в любой момент времени была низкой (1–3 %), ни у одного пациента не были выявлены антитела, нейтрализующие семаглутид, или антитела с нейтрализующим действием в отношении эндогенного ГПП-1 в конце исследования.

Увеличение частоты сердечных сокращений

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

Сообщения 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 лекарственного препарата Семавик через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, 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 Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: (+375 17) 231 85 14

Факс: (+375 17) 252 53 58

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <http://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <http://www.ndda.kz>

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: (+374 60) 83 00 73, (+374 10) 23 08 96, (+374 10) 23 16 82

Электронная почта: info@ampra.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.pharm.am>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий Министерства Здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Телефон: +996 312 21 92 86 или 0800 800 26 26

Электронная почта: pharm@dlsmi.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.dlsmi.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка семаглутидом может проявиться желудочно-кишечными расстройствами, которые могут привести к обезвоживанию организма. В ходе КИ сообщалось о передозировках до 4 мг в однократной дозе и до 4 мг в неделю. Наиболее частой нежелательной реакцией, о которой сообщалось, была тошнота. Все пациенты выздоровели без осложнений.

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.

Механизм действия

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

Семаглутид представляет собой аналог ГПП-1, имеющий 94 % гомологичности с человеческим ГПП-1. Семаглутид действует как агонист ГПП-1Р, который селективно связывается и активирует ГПП-1Р. ГПП-1Р служит мишенью для нативного ГПП-1.

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

В отличие от нативного ГПП-1, продлённый период полувыведения семаглутида (около 1 недели) позволяет применять его подкожно (п/к) 1 раз в неделю. Связывание с альбумином является основным механизмом длительного действия семаглутида, что приводит к снижению его выведения 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 гликемии включает также небольшую задержку опорожнения желудка в ранней постпрандиальной фазе. Во время гипогликемии семаглутид уменьшает секрецию инсулина и не снижает секрецию глюкагона.

Семаглутид снижает общую массу тела и массу жировой ткани, уменьшая потребление энергии. Данный механизм затрагивает общее снижение аппетита, включая усиление сигналов насыщения и ослабление сигналов голода, а также улучшение контроля потребления пищи и снижение тяги к пище. Снижается также инсулинорезистентность, возможно, за счёт уменьшения массы тела. Помимо этого, семаглутид снижает предпочтение к приёму пищи с высоким содержанием жиров. В исследованиях на животных было показано, что семаглутид поглощается специфическими областями головного мозга и усиливает ключевые сигналы насыщения, и ослабляет ключевые сигналы голода. Воздействуя на изолированные участки тканей головного мозга, семаглутид активирует нейроны, связанные с чувством сытости, и подавляет нейроны, связанные с чувством голода.

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

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

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 гликемии натощак и постпрандиальный уровень гликемии

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

Функция бета-клеток поджелудочной железы и секреция инсулина

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

Секреция глюкагона

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

Глюкозозависимая секреция инсулина и глюкозозависимая секреция глюкагона

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

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

Опорожнение желудка

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

Масса тела и состав тела

Наблюдалось большее снижение массы тела при применении семаглутида по сравнению с изученными препаратами сравнения (плацебо, ситаглиптином, эксенатидом замедленного высвобождения (ЗВ), дулаглутидом и инсулином гларгин) (см. подраздел «Клиническая эффективность и безопасность»). Потеря массы тела при применении семаглутида происходила преимущественно за счёт потери жировой ткани, превышающей потерю мышечной массы в 3 раза.

Аппетит, потребление калорий и выбор продуктов питания

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

Липиды натощак и постпрандиальные липиды

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

Электрофизиология сердца (ЭФс)

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

Клиническая эффективность и безопасность

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

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

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

Терапия семаглутидом продемонстрировала устойчивые, статистически превосходящие и клинически значимые улучшение показателя HbA_{1c} и снижение массы тела на срок до 2 лет по сравнению с плацебо и лечение с активным контролем (ситаглиптином, инсулином гларгин, эксенатидом 3В и дулаглутидом).

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

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

Монотерапия

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

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

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

(-4,3 кг, -6,1 кг против -1,9 кг, соответственно). Терапия семаглутидом 0,5 мг и 1 мг по сравнению с ситаглиптином значительно снижала систолическое АД от исходного значения в 132,6 мм рт.ст. (-5,1 мм рт.ст., -5,6 мм рт.ст. против -2,3 мм рт.ст., соответственно). Изменений диастолического АД не происходило.

Семаглутид по сравнению с дулаглутидом, оба в комбинации с метформин

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 метформин или метформин 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 метформин или метформин с производным сульфонилмочевины)

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

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

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

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

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

Терапия семаглутидом в дозах 0,5 мг и 1 мг по сравнению с плацебо в течение 30 недель привела к статистически более значимому снижению показателей HbA_{1c} (-1,4 %, -1,8 % против -0,1 %, соответственно), ГПН (-1,6 ммоль/л, -2,4 ммоль/л против -0,5 ммоль/л, соответственно) и массы тела (-3,7 кг, -6,4 кг против -1,4 кг, соответственно). Частота тяжёлых или подтверждённых эпизодов гипогликемии существенно не различалась при применении семаглутида и плацебо. Доля пациентов с показателем HbA_{1c} ≤8 % на скрининге, сообщивших о тяжёлых или подтверждённых (<3,1 ммоль/л) эпизодах гипогликемии, была выше при применении семаглутида по сравнению с плацебо и сопоставима у пациентов с показателем HbA_{1c} >8 % на скрининге.

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

или метформином)

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

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

В 52-недельное открытое КИ было рандомизировано 1748 пациентов в соотношении 1:1 с неадекватно контролируемым СД2 после 12-недельного подготовительного периода на терапии инсулином гларгин и метформином для применения семаглутида (0,5 мг либо 1,0 мг) 1 раз в неделю или инсулина аспарт 3 раза в сутки. Включённая популяция имела среднюю продолжительность диабета 13,4 года и средний показатель HbA_{1c} 8,6 % с целевым показателем HbA_{1c} 6,5–7,5 %. На 52-й неделе показатель HbA_{1c} снизился на 1,5 % при применении семаглутида и на 1,2 % на терапии инсулином аспарт. Количество эпизодов тяжёлых гипогликемий в обеих группах терапии было низким (4 эпизода при применении семаглутида и 7 эпизодов на терапии инсулином аспарт).

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

Комбинация с монотерапией производным сульфонилмочевины

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

Комбинация с предварительно смешанным инсулином ± 1–2 ПГПП

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

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

До 79 % пациентов достигли целей лечения в отношении снижения показателя HbA_{1c} <7 %, и доля таких пациентов была значительно больше при применении семаглутида по сравнению с пациентами, получавшими ситаглиптин, эксенатид 3В, инсулин гларгин, дулаглутид и плацебо.

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

Масса тела

Монотерапия семаглутидом 1 мг или терапия в комбинации с 1–2 лекарственными препаратами приводила к статистически большему снижению массы тела (потеря составляла до 6,5 кг) по сравнению с терапией плацебо, ситаглиптином, эксенатидом 3В, инсулином

гларгин или дулаглутидом. Снижение массы тела было устойчивым на срок до 2-х лет.

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

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

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

ГПН и постпрандиальное увеличение концентрации глюкозы

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

Функция бета-клеток поджелудочной железы и инсулинорезистентность

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

Липиды

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

Оценка влияния на сердечно-сосудистую систему

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

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

Значительно снизился риск реваскуляризации миокарда или периферических артерий, в то время как риск нестабильной стенокардии, требующей госпитализации, и риск госпитализации по причине сердечной недостаточности снизились незначительно. Микроциркуляторные исходы включали в себя 158 новых или ухудшившихся случаев нефропатии. Относительный риск в отношении времени до возникновения нефропатии (новые случаи развития персистирующей макроальбуминурии, персистирующее удвоение сывороточной концентрации креатинина, необходимость в постоянной заместительной почечной терапии и смерть по причине болезни почек) составил 0,64.

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

Артериальное давление

Наблюдалось значительное снижение среднего систолического АД при применении семаглутида 0,5 мг (3,5–5,1 мм рт.ст.) и семаглутида 1 мг (5,4–7,3 мм рт.ст.) в комбинации с ПГПГП 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 препарата Семавик 1 раз в неделю.

Абсорбция

Время достижения максимальной концентрации (C_{max}) в плазме составило от 1 до 3 дней после введения дозы препарата. Равновесная концентрация препарата ($AUC_{\tau/24}$) достигалась спустя 4–5 недель однократного еженедельного применения препарата. После п/к введения семаглутида в дозах 0,5 мг и 1 мг средние показатели его равновесной концентрации у пациентов с СД2 составили около 16 нмоль/л и 30 нмоль/л, соответственно. Экспозиция для доз семаглутида 0,5 мг и 1 мг увеличивается пропорционально введённой дозе.

При п/к введении семаглутида в переднюю брюшную стенку, бедро или плечо достигается сходная экспозиция. Абсолютная биодоступность семаглутида после п/к введения составила 89 %.

Распределение

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

Биотрансформация

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

Элиминация

Желудочно-кишечный тракт и почки являются основными путями выведения семаглутида и его метаболитов. 2/3 введённой дозы семаглутида выводится почками, 1/3 – через кишечник. Приблизительно 3 % от введённой дозы выводится почками в виде неизменённого семаглутида.

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

Особые группы пациентов

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

Возраст

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

Пол

Пол не влиял на фармакокинетику семаглутида.

Раса

Раса (европеоидная, негроидная или афроамериканская, азиатская) не влияла на фармакокинетику семаглутида.

Этническая принадлежность

Этническая принадлежность (латиноамериканская) не влияла на фармакокинетику семаглутида.

Масса тела

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

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

Печёночная 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 печёночной недостаточности (лёгкой, средней, тяжёлой) 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

Доклинические данные, основанные на исследованиях фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении и генотоксичности, не выявили какой-либо опасности для человека. В 2-летних исследованиях канцерогенности у крыс и мышей при клинически значимых концентрациях семаглутид стал причиной развития опухолей С-клеток щитовидной железы без смертельного исхода. Опухоли С-клеток щитовидной железы без смертельного исхода, наблюдаемые у крыс, характерны для группы аналогов ГПП-1. Считается, что в отношении людей данный риск является низким, но не может быть полностью исключён.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Динатрия гидрофосфата дигидрат

Пропиленгликоль

Фенол

Хлористоводородной кислоты раствор 10 % (для коррекции pH)

Натрия гидроксида раствор 10 % (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Вещества, добавленные к препарату Семавик, могут вызвать деградацию семаглутида. Данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами, в том числе с инфузионными растворами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

После первого вскрытия

После первого использования хранить не более 9 недель при температуре не выше 25 °С или в холодильнике (2–8 °С). Закрывать шприц-ручку колпачком для защиты от света.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2–8 °С). Не замораживать. Хранить шприц-ручку в картонной пачке для защиты от света.

Условия хранения после первого вскрытия лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 3 мл препарата в бесцветные стеклянные картриджи нейтрального стекла (1 гидролитический класс) с плунжерами резиновыми, обкатанные колпачками комбинированными из алюминия серебристого или золотистого цвета с дисками резиновыми.

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

По 1 предварительно заполненной мультидозовой одноразовой шприц-ручке для многократных инъекций и 1 пачке картонной, содержащей 4 или 9 одноразовых игл, с листком-вкладышем, включающим инструкцию по использованию шприц-ручки, 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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в установленном порядке.

Пациенту следует рекомендовать выбрасывать иглу после каждой инъекции и хранить шприц-ручку без присоединенной иглы. Это поможет предотвратить закупорку игл, заражение, развитие инфекции, вытекание раствора и введение неверной дозы препарата. Иглы и другие отходы должны утилизироваться согласно местным нормативным требованиям.

Шприц-ручка предназначена только для индивидуального использования (см. Инструкцию по использованию шприц-ручки).

Семавик не следует использовать в случае, если он не выглядит прозрачным и бесцветным

или почти бесцветным.

Семавик не следует использовать, если он был заморожен.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ШПРИЦ-РУЧЕК

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

Шприц-ручка позволяет вводить дозы 0,25 мг, 0,5 мг и 1 мг.

Шприц-ручка предназначена для титрации дозы (0,25 мг и 0,5 мг) и поддержания терапевтической дозы (0,5 мг и 1 мг). Одна шприц-ручка содержит 3 мл раствора.

Вариант 1 – титрация дозы 1 мг

4 инъекции по 0,25 мг

4 инъекции по 0,5 мг

1 инъекция по 1 мг

Вариант 2 – титрация и поддержание терапевтической дозы 0,5 мг

4 инъекции по 0,25 мг

6 инъекций по 0,5 мг

Вариант 3 – поддержание терапевтической дозы 0,5 мг

8 инъекций по 0,5 мг

Вариант 4 – поддержание терапевтической дозы 1 мг

4 инъекции по 1 мг

Шприц-ручка предназначена для использования с одноразовыми инъекционными иглами WellFine, Dexfine, Verifine или BD Micro-Fine Plus. В упаковку препарата Семавик включены иглы WellFine 4 mm 32G или Dexfine 4 mm 32G, или Verifine 4 mm 32G, или BD Micro-Fine Plus 4 mm 32 G в количестве 4 или 9 шт.

Препарат Семавик можно вводить при помощи игл длиной до 8 мм.

Перед каждой инъекцией необходимо использовать новую иглу.

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

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

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

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

Не подвергайте ручки воздействию низких (ниже +2 °C) и высоких (выше +25 °C) температур.

Не помещайте шприц-ручки в морозильную камеру. Шприц-ручки нельзя замораживать!

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

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

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

Необходимо проконсультироваться с лечащим врачом (специалистом) по применению шприц-ручки. **Попросите продемонстрировать правильное использование шприц-ручки.** Первая инъекция препарата должна проводиться под контролем врача или медсестры.

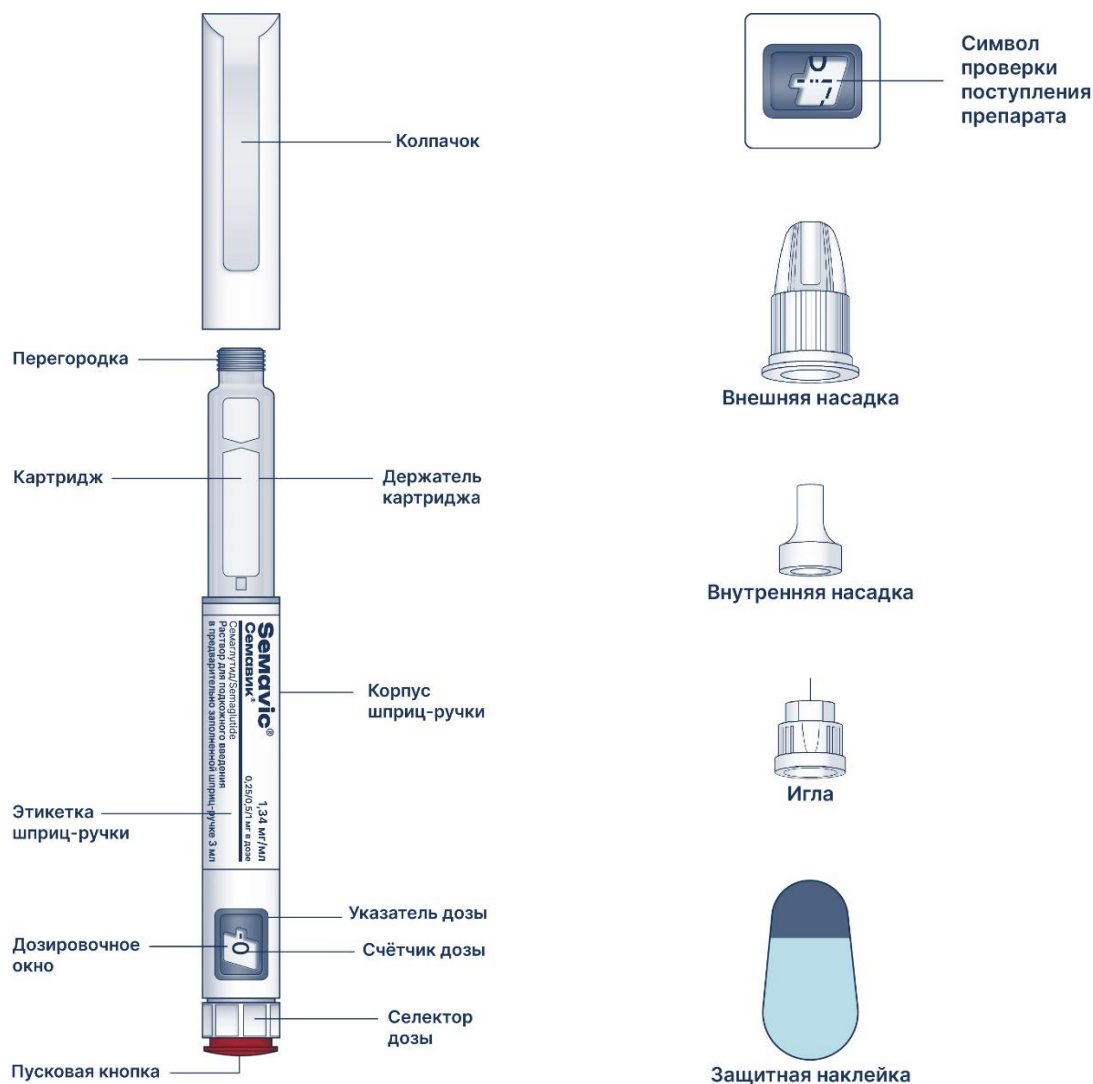
Внимательно прочитайте этикетку на шприц-ручке и убедитесь в том, что Вы используете именно тот лекарственный препарат, который Вам назначил врач, в нужной Вам дозировке, а также проверьте срок годности препарата. Затем посмотрите на представленные ниже иллюстрации, чтобы ознакомиться с характеристиками и составными частями шприц-ручки. Перед началом использования шприц-ручки необходимо исследовать ее на наличие видимых механических повреждений и подтеков (свидетельствующих о нарушении герметичности картриджа). Если Вы не уверены, что шприц-ручка исправна, и у нее отсутствуют повреждения, никогда не пользуйтесь шприц-ручкой. Всегда проверяйте шприц-ручку перед каждой инъекцией.

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

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

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

Предварительно заполненная шприц-ручка
с препаратом *Семавик*

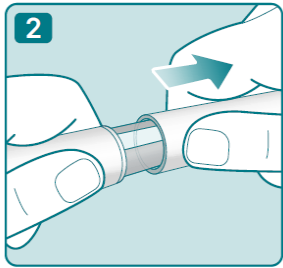
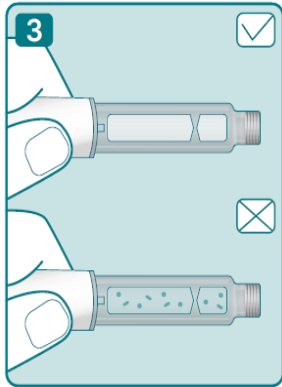
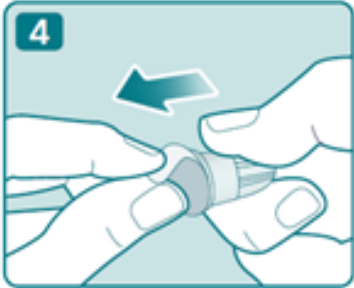
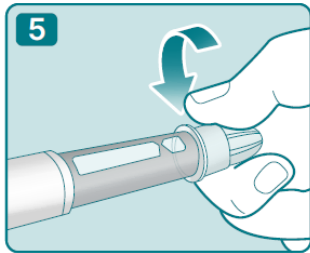
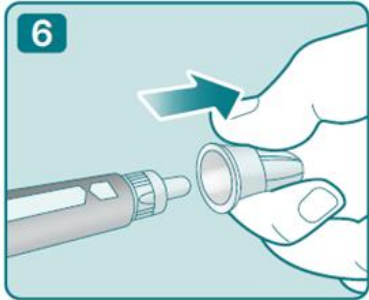


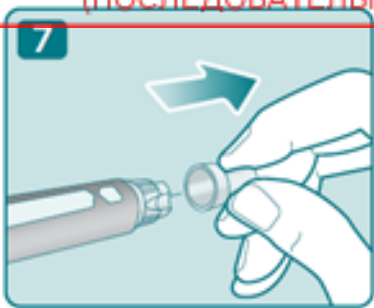
Внешний вид предварительно заполненной шприц-ручки

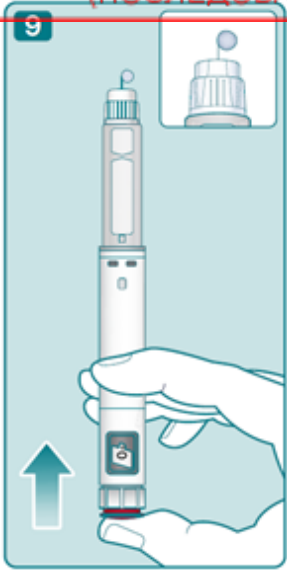
I. Подготовка шприц-ручки с новой иглой к использованию

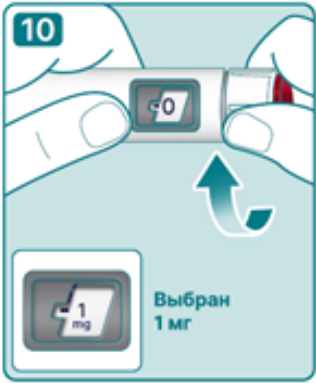
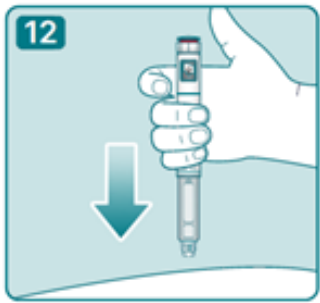
1. Проверьте название на этикетке шприц-ручки. Необходимо убедиться, что в ручке содержится препарат Семавик 0,25 мг/доза, 0,5 мг/доза, 1 мг/доза. Это особенно важно, если Вы применяете более одного инъекционного препарата.

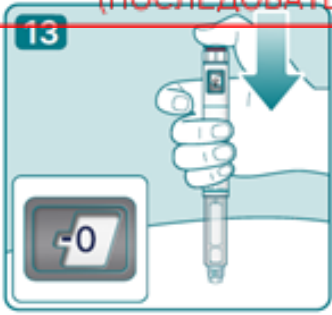
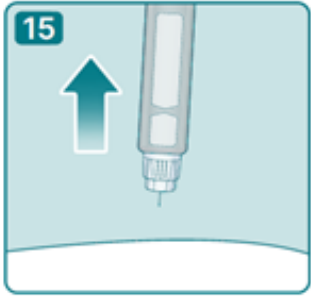


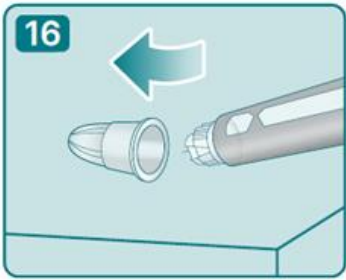
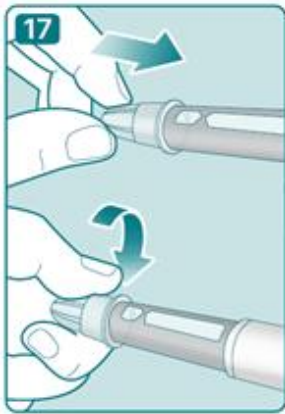
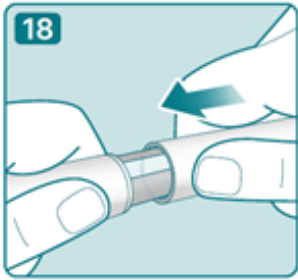
	2. Удерживайте шприц-ручку одной рукой и снимите колпачок со шприц-ручки, потянув за него другой рукой.
3. Убедитесь, что раствор в шприц-ручке бесцветный или почти бесцветный и прозрачный. Посмотрите в окошко держателя картриджа шприц-ручки. <i>Примечание: Если раствор мутный, не бесцветный или есть посторонние примеси, такую шприц-ручку использовать нельзя!</i>	
	4. Возьмите новую иглу и удалите защитную наклейку с внешней насадки иглы. <i>Примечание: Используйте иглы строго в соответствии с рекомендациями врача.</i> <i>При каждой инъекции используйте новую иглу, чтобы свести к минимуму риск введения неправильной дозы препарата, инфицирования и травматизации тканей.</i>
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. <i>Примечание: Игла становится видимой (обнажается) по мере удаления внутренней насадки.</i>	
Присоединяйте новую иглу к шприц-ручке непосредственно перед инъекцией, когда пациент будет готов к введению препарата. При установке иглы на держатель картриджа может появиться капля препарата, это нормальное явление, однако все равно необходимо проверить прохождение (поступление) препарата через иглу, перед каждой инъекцией.	
II. Проверка прохождения (поступления) препарата через иглу	
 Выбран символ проверки поступления препарата	8. Перед каждым применением шприц-ручки необходимо проверить прохождение (поступление) препарата через иглу. Прокрутите селектор дозы до символа проверки прохождения (поступления) препарата таким образом, чтобы символ совпадал с указателем дозы. При наборе символа проверки Вы должны услышать 2 (два) щелчка. <i>Примечание: Если селектор дозы проскочил необходимый символ, прокрутите его в противоположном направлении для того, чтобы скорректировать положение символа проверки. Если шприц-ручка уже находится в использовании, то начинайте использование с пункта «Установка дозы».</i>

9. Удерживая шприц-ручку иглой вверх, нажимайте на пусковую кнопку и удерживайте ее в этом положении, селектор дозы издаст щелчок, в дозировочном окне появится значение ноль «0». На конце иглы должны появиться 1–2 капли препарата.	
Если после проверки прохождения (поступления) препарата капля не появилась на конце иглы, необходимо повторить действия пункта «II», но не более 6 раз. Если капля препарата так и не появилась, необходимо заменить иглу и повторить действия пункта «II. Проверка прохождения (поступления) препарата через иглу» еще раз. Если капля раствора так и не появилась, необходимо утилизировать шприц-ручку и использовать новую. Перед каждым использованием шприц-ручки следует быть уверенным в том, что игла хорошо пропускает препарат, а на конце иглы появилась капля раствора. Это гарантирует введение препарата. Если игла повреждена или закупорена, капля раствора не появится, препарат не будет введен, даже если селектор дозы и счетчик дозы будут двигаться. Пациент может не ввести необходимую дозу, и эффект препарата Семавик не будет достигнут. Необходимо обязательно проверять прохождение препарата через иглу перед каждой инъекцией.	
III. Установка дозы	
Перед каждой инъекцией необходимо проверять, какую дозу препарата (мг) пациент набрал по счетчику дозы и указателю дозы. Не ориентируйтесь на щелчки шприц-ручки, не следует их считать. На шприц-ручке можно выбирать дозы 0,25 мг, 0,5 мг или 1 мг. Выбор осуществляется селектором дозы. При правильном наборе дозы счетчик дозы и указатель дозы покажут количество мг препарата в выбранной пациентом дозе. Пациент может выбрать до 1 мг препарата на дозу. Если в шприц-ручке содержится менее 1 мг, счетчик дозы остановится прежде, чем появится «1».	

	10. Поворачивайте селектор дозы до тех пор, пока счетчик дозы не покажет необходимую дозу 0,25 мг, 0,5 мг или 1 мг в дозировочном окне. Выбранная доза должна находиться точно напротив указателя дозы. <i>Примечание: Если доза была выбрана неправильно, поворотным движением селектора дозы вперед или назад установите правильную дозу.</i>
11. Для определения остаточного количества препарата необходимо использовать счетчик дозы: поворачивая селектор дозы до остановки счетчика дозы. Если в дозировочном окне он показывает «1», в шприц-ручке осталось не менее 1 мг препарата. Если счетчик дозы остановился до того, как появилось «1», то это означает, что в шприц-ручке осталось недостаточное количество препарата, чтобы ввести полную дозу 1 мг.	
<i>Важно! Не используйте шприц-ручку, если осталось недостаточное количество препарата для введения полной дозы. Используйте новую шприц-ручку.</i>	
IV. Введение препарата	
	12. Одним непрерывным движением руки введите иглу под кожу. <i>Примечание: Используйте техники инъекций, рекомендованные врачом или средним медицинским персоналом.</i>

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. <i>Примечание: Если извлечь иглу из-под кожи раньше, пациент может увидеть, как препарат вытекает из иглы. В этом случае будет введена неполная доза препарата.</i>
15. Осторожно извлеките иглу из-под кожи. <i>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.</i>	
V. Утилизация иглы	
<i>Важно! После каждой инъекции препарата всегда удаляйте иглу со шприц-ручки. Это может предотвратить закупорку игл, загрязнение, инфицирование, вытекание раствора и введение неправильной дозы препарата.</i> <i>Хранить и транспортировать шприц-ручку необходимо без иглы!</i>	

	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. <i>Примечание: При утилизации использованных игл соблюдайте местные требования, нормы и правила обращения с потенциально инфицированными материалами.</i>	
	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 Семавик, что может привести к слишком высокой или слишком низкой концентрации глюкозы крови или вызвать дискомфорт в области живота (тошнота или рвота). Необходимо предохранять шприц-ручку от попадания пыли, загрязнений и жидкости. Запрещается мыть шприц-ручку, погружать ее в жидкости. По мере загрязнения шприц-ручку можно протирать влажной тканью, смоченной мягким моющим средством. Если шприц-ручка подверглась физическому воздействию (удар, механическая вибрация, термические явления и пр.) или пациент сомневается в ее исправности, необходимо присоединить новую иглу и проверить прохождение (поступление) препарата перед тем, как сделать инъекцию. Запрещается оставлять шприц-ручку в местах, где она может подвергаться воздействию слишком высоких или слишком низких температур (в автомобиле,	

на подоконнике и пр.). Запрещается проводить инъекцию препарата Семавик, если он 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.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ГЕРОФАРМ»

191119, г. Санкт-Петербург, ул. Звенигородская, д. 9

Телефон: +7 (812) 703 79 75

Факс: +7 (812) 703 79 76

Адрес электронной почты: inform@geropharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Фарм-Холдинг»

Юридический адрес: 198515, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д.34А

Физический (фактический) адрес: 196608, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, г. Пушкин, Ячевский проезд, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (812) 703 79 75

Факс: +7 (812) 703 79 76

Адрес электронной почты: farmakonadzor@geropharm.com

Республика Беларусь

ЗАО «Фарм-Холдинг»

Юридический адрес: 198515, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д.34А

Физический (фактический) адрес: 196608, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, г. Пушкин, Ячевский проезд, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (812) 703 79 75

Факс: +7 (812) 703 79 76

Адрес электронной почты: farmakonadzor@geropharm.com

Республика Казахстан

ТОО «Registrarius Pharm Expert»

Юридический адрес: A15G7M6, Республика Казахстан, г. Алматы, Бостандыкский район, ул. Байзакова, зд. 280

Физический (фактический) адрес: A15D0D9, Республика Казахстан, г. Алматы, Бостандыкский район, микрорайон Мирас, Жилой комплекс «Тан Нуры», д. 128, кв. 19

Телефон: +7 (700) 178 67 67

Адрес электронной почты: farmakonadzor@geropharm.com, kz-pv@geropharm.com

Кыргызская Республика

ТОО «Registrarius Pharm Expert»

Юридический адрес: A15G7M6, Республика Казахстан, г. Алматы, Бостандыкский район, ул. Байзакова, зд. 280

Физический (фактический) адрес: 720017, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Табышалиева, 11, офис 21

Телефон: +996 312 963 106

Адрес электронной почты: farmakonadzor@geropharm.com, kg-pv@geropharm.com

Республика Армения

ТОО «Registrarius Pharm Expert»

Юридический адрес: A15G7M6, Республика Казахстан, г. Алматы, Бостандыкский район, ул. Байзакова, зд. 280

Физический (фактический) адрес: 0088, Республика Армения, г. Ереван, Сообщество Ваагни, ул. Раздана 13

Телефон: +374 96 303 000

Адрес электронной почты: farmakonadzor@geropharm.com, am-pv@geropharm.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(008022)-(ПГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

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