

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Семвелика, 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 предварительно заполненная шприц-ручка (3 мл) содержит 4 мг семаглутида.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Бесцветный или почти бесцветный прозрачный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Семвелика показан для применения у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 (СД2) типа на фоне диеты и физических упражнений для улучшения гликемического контроля в качестве:

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

Препарат Семвелика показан для снижения риска развития больших сердечно-сосудистых событий (ССС)* у пациентов с СД2 типа и высоким сердечно-сосудистым (СС) риском в качестве дополнения к стандартному лечению СС заболеваний (на основании анализа времени наступления первого большого ССС – см. раздел 5.1, подраздел «Оценка влияния на ССС»).

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Препарат Семвелика может применяться в виде монотерапии или в комбинации с одним или более гипогликемическими препаратами (см. раздел 5.1, подраздел «Клиническая эффективность и безопасность»).

При добавлении препарата Семвелика к предшествующей терапии метформином и/или тиазолидиндионом, или ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГКТ-2) терапию метформином и/или тиазолидиндионом, или иНГКТ-2 можно продолжить в прежних дозах.

При добавлении препарата Семвелика 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 Семвелика не требует проведения самоконтроля концентрации глюкозы крови.

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

Пропущенная доза

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

Изменение дня дозирования

При необходимости можно изменить день еженедельного введения препарата, если промежуток между двумя применениями составляет не менее 3 дней (>72 часов). После выбора нового дня применения следует продолжить применение препарата один раз в неделю.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью. Опыт применения препарата у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности отсутствует; применение препарата Семвелика у таких пациентов противопоказано.

Дети

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

Способ применения

Подкожное введение.

Препарат Семвелика применяется один раз в неделю в любое время суток, независимо от приема пищи.

Препарат Семвелика вводится подкожно в живот, в бедро или в плечо. Место инъекции может быть изменено. Препарат нельзя вводить внутривенно или внутримышечно.

Инструкция для пациентов по применению предварительно заполненной шприц-ручки для препарата Семвелика, 0,25/0,5/1 мг/доза, раствор для подкожного введения

Внимательно прочтите данную инструкцию перед применением предварительно заполненной шприц-ручки с препаратом Семвелика.

Семвелика (0,25/0,5/1 мг/доза) – раствор для подкожного введения в предварительно заполненной шприц-ручке, которая позволяет вводить дозы 0,25, 0,5 и 1 мг. Шприц-ручка

предназначена для титрации дозы 0,25 мг и поддержания терапевтических доз 0,5 и 1 мг. Одна шприц-ручка содержит 3 мл раствора.

Варианты использования шприц-ручки при введении препарата Семвелика:

1. Титрация дозы:
 - 4 инъекции по 0,25 мг;
 - 4 инъекции по 0,5 мг;
 - 1 инъекция по 1 мг.
2. Поддержание терапевтической дозы:
 - 4 инъекции по 1 мг.

Шприц-ручка предназначена для использования с одноразовыми инъекционными иглами длиной до 8 мм. В упаковку препарата Семвелика включены иглы. Шприц-ручка совместима с любыми иглами для шприц-ручек. Иглы могут не входить в комплект с препаратом.

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.

Шприц-ручка должна использоваться только одним человеком и не должна передаваться третьим лицам.

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

Не подвергайте шприц-ручку воздействию низких (ниже 2 °C) и высоких (выше 30 °C) температур. Не помещайте ее в морозильную камеру. Шприц-ручку нельзя замораживать! Использованная шприц-ручка подлежит утилизации и не должна повторно эксплуатироваться (нельзя повторно заполнять шприц-ручку).

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

Храните шприц-ручку и иглы в недоступном месте.

Не пытайтесь самостоятельно ремонтировать шприц-ручку или разбирать ее на части.

Необходимо проконсультироваться с лечащим врачом (специалистом) по поводу применения 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 это именно тот лекарственный препарат, который Вам назначил врач, и в нужной Вам дозировке, а также проверьте срок годности препарата. Затем посмотрите на представленные ниже иллюстрации, чтобы ознакомиться с характеристиками и составными частями шприц-ручки.

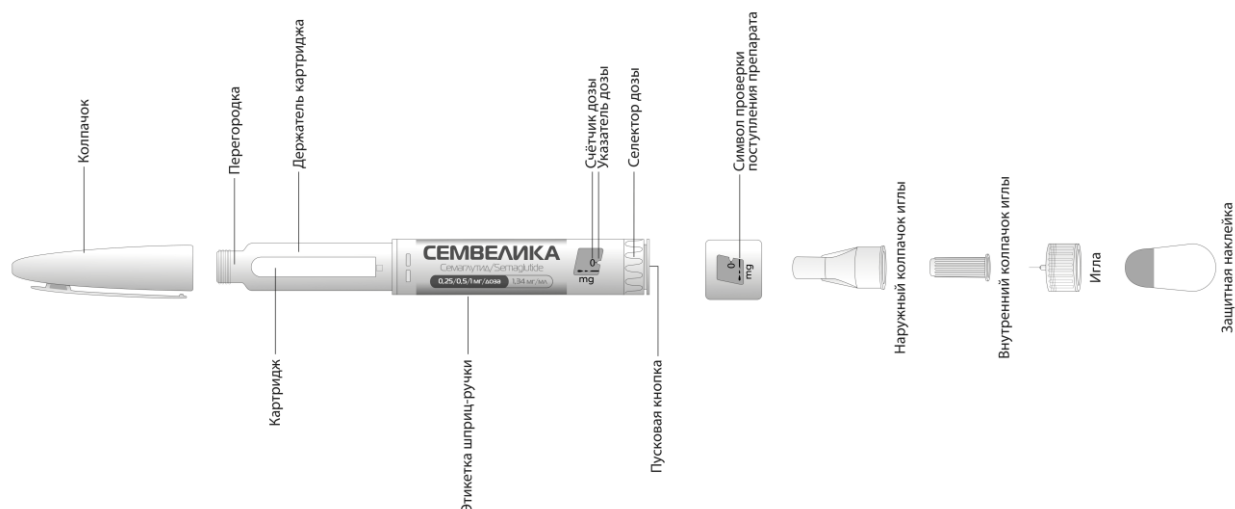
Перед началом использования шприц-ручки необходимо исследовать ее на наличие видимых механических повреждений и подтеков (свидетельствующих о нарушении герметичности картриджа). Если Вы не уверены, что шприц-ручка исправна и что у нее нет повреждений, не используйте ее! Проверяйте шприц-ручку перед каждой инъекцией.

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

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

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

Предварительно заполненная шприц-ручка с препаратом Семвелика и игла



I. Подготовка шприц-ручки с новой иглой к использованию

Проверьте название на этикетке шприц-ручки. Необходимо убедиться, что внутри содержится препарат Семвелика (0,25/0,5/1 мг/доза).

Это особенно важно, если Вы применяете более одного инъекционного препарата.

Удерживая шприц-ручку одной рукой, другой снимите колпачок со шприц-ручки, потянув за него.

Убедитесь, что раствор в шприц-ручке бесцветный или почти бесцветный и прозрачный. Посмотрите в окошко держателя картриджа шприц-ручки.

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

Возьмите новую иглу и удалите защитную наклейку.

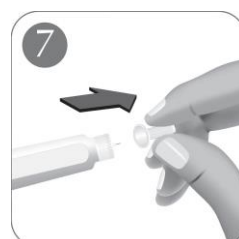
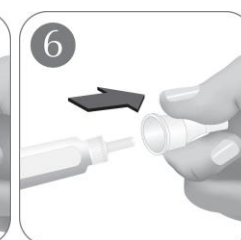
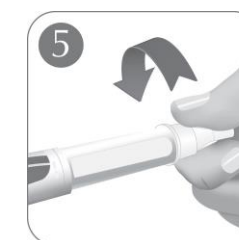
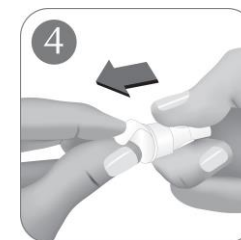
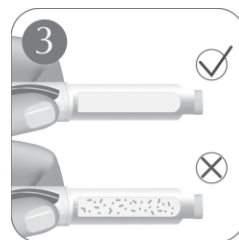
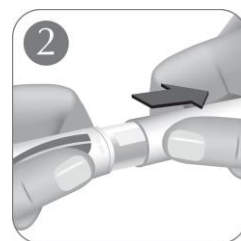
Примечание: используйте иглы строго в соответствии с рекомендациями врача. Для каждой инъекции используйте новую иглу, чтобы свести к минимуму риск введения неправильной дозы препарата, инфицирования и травмирования тканей.

При помощи наружного колпачка иглы установите ее точно на держатель картриджа. Надежно прикрутите иглу, чтобы она плотно держалась на шприц-ручке.

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

Снимите и выбросьте внутренний колпачок иглы. Удерживайте шприц-ручку иглой вверх.

Примечание: игла становится видимой по мере удаления внутреннего колпачка.



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

II. Проверка поступления препарата через иглу

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



Примечание: если селектор дозы проскочил необходимый символ, прокрутите его в противоположном направлении, чтобы скорректировать положение символа проверки.

Если шприц-ручка уже находится в использовании, начинайте использование с этапа III «Установка дозы».

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

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

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

III. Установка дозы

Перед каждой инъекцией необходимо проверять, какую дозу препарата (мг) 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, 0,5 или 1 мг. Выбор осуществляется селектором дозы. При правильном наборе дозы счетчик дозы и указатель дозы покажут количество мг препарата, соответствующее выбранной пациентом дозировке.

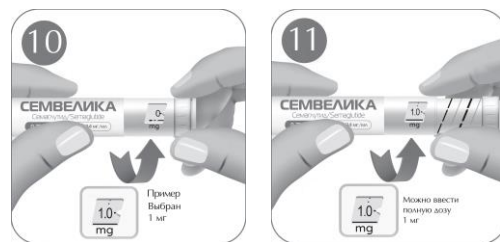
Пациент может выбрать до 1 мг препарата на дозу. Если в шприц-ручке содержится менее 1 мг, счетчик дозы остановится прежде, чем появится значение «1.0».

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

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

Для определения остаточного количества препарата необходимо использовать счетчик дозы, поворачивая селектор дозы до остановки счетчика. Если в дозирующем окне он показывает значение «1.0», в шприц-ручке осталось не менее 1 мг препарата. Если счетчик дозы остановился до значения «1.0», это означает, что в шприц-ручке осталось недостаточное количество препарата, чтобы ввести полную дозу 1 мг.

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



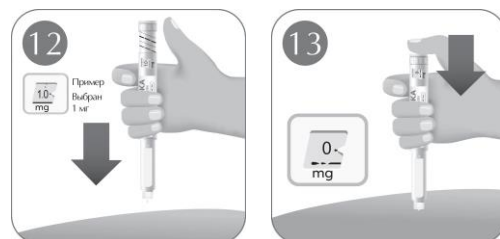
IV. Введение препарата

Одним движением руки введите иглу под кожу.

Примечание: используйте техники инъекций, рекомендованные врачом или медсестрой.

Убедитесь, что дозирующее 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.

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

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

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 введенную дозу препарата.



V. Утилизация иглы

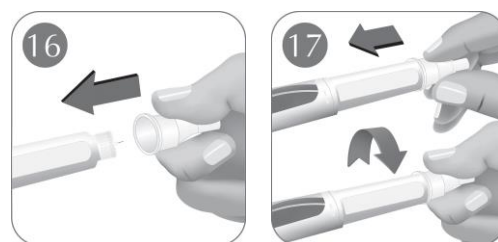
Важно! После каждой инъекции препарата всегда удаляйте иглу из шприц-ручки. Это может предотвратить закупорку игл, загрязнение, инфицирование, вытекание раствора и введение неверной дозы препарата.

Хранить и транспортировать шприц-ручку необходимо без иглы!

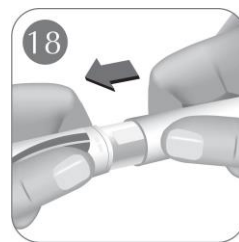
После завершения инъекции осторожно и плотно закройте наружным колпачком иглу.

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

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



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



VI. Уход за шприц-ручкой

Со шприц-ручкой следует обращаться аккуратно. Небрежное или неправильное обращение может стать причиной ошибки в дозировании препарата Семвелика.

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

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

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

Запрещается проводить инъекцию препаратом Семвелика, 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.

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Применение семаглутида противопоказано у пациентов с СД1 или для лечения диабетического кетоацидоза.

Препарат Семвелика не заменяет инсулин.

Диабетический кетоацидоз был зарегистрирован у инсулинозависимых пациентов, у которых отмечалось быстрое прекращение лечения или снижение дозы инсулина при

начале лечения агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1Р) (см. раздел 4.2).

Риск развития аспирации при проведении оперативных вмешательств под общей анестезией или глубокой седацией

Сообщалось о случаях аспирационной пневмонии у пациентов, получавших агонисты рецепторов ГПП-1Р при проведении оперативных вмешательств под общей анестезией или глубокой седацией.

Таким образом, следует учитывать повышенный риск присутствия остаточного желудочного содержимого из-за задержки опорожнения желудка перед выполнением процедуры под общим наркозом или глубокой седацией.

Реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

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

Острый панкреатит

При применении агонистов ГПП-1Р 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.

Реакция со стороны печени и желчевыводящих путей

При применении агонистов ГПП-1Р возможно развитие желчекаменной болезни, холецистита, холангита и холестатической желтухи. При появлении абдоминальных симптомов, таких как боли в животе, следует принять соответствующие меры, например, при необходимости провести детальное обследование с целью выяснения причины с помощью визуализирующих диагностических методов и т. д.

Гипогликемия

Пациенты, получающие семаглутид в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином, могут иметь повышенный риск развития гипогликемии. В начале лечения

семаглутидом риск развития гипогликемии можно снизить, уменьшив дозу производного сульфонилмочевины или инсулина.

Диабетическая ретинопатия

Наблюдалось повышение риска развития осложнений диабетической ретинопатии у пациентов с наличием диабетической ретинопатии, получающих терапию инсулином и семаглутидом (см. раздел 4.8.). Следует соблюдать осторожность при применении семаглутида у пациентов с диабетической ретинопатией, получающих инсулинотерапию. Такие пациенты должны находиться под постоянным наблюдением и получать лечение в соответствии с клиническими рекомендациями. Быстрое улучшение гликемического контроля было ассоциировано с временным ухудшением состояния диабетической ретинопатии, однако при этом нельзя исключать и другие причины.

Сердечная недостаточность

Отсутствует опыт применения семаглутида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) IV функционального класса в соответствии с классификацией NYHA. Применение семаглутида у таких пациентов противопоказано.

Заболевания щитовидной железы

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

Значительное повышение концентрации кальцитонина в плазме крови может указывать на МРЩЖ (у пациентов с МРЩЖ 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 МРЩЖ или с синдромом МЭН типа 2 противопоказано.

Вспомогательные вещества

Препарат Семвелика содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 дозу, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования семаглутида *in vitro* показали очень небольшую вероятность ингибирования или индукции ферментов системы цитохрома P450 (CYP) и ингибирования транспортеров лекарственных препаратов.

Задержка опорожнения желудка при применении семаглутида может оказывать влияние на всасывание сопутствующих пероральных лекарственных препаратов.

Семаглутид следует применять с осторожностью у пациентов, получающих пероральные лекарственные препараты, для которых необходима быстрая абсорбция в ЖКТ.

Парацетамол

При оценке фармакокинетики парацетамола во время теста стандартизированного приема пищи было выявлено, что семаглутид задерживает опорожнение желудка. При одновременном применении семаглутида в дозе 1 мг площадь под кривой «концентрация-время» ($AUC_{0-60\text{мин}}$) и максимальная концентрация (C_{max}) парацетамола снизились на 27 и 23 % соответственно. Общая экспозиция парацетамола ($AUC_{0-5\text{ч}}$) при этом не изменялась. При одновременном приеме семаглутида и парацетамола коррекция дозы последнего не требуется.

Пероральные гормональные контрацептивные средства

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

Аторвастатин

Семаглутид не изменял AUC аторвастатина после применения однократной дозы аторвастатина (40 мг). C_{max} аторвастатина уменьшилась на 38 %. Это изменение было оценено как клинически незначимое.

Дигоксин

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

Метформин

Семаглутид не изменял AUC 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 AUC или C_{\max} R- и S-изомеров варфарина после применения однократной дозы варфарина (25 мг). На основании определения международного нормализованного отношения (МНО) клинически значимых изменений фармакодинамических эффектов варфарина также не наблюдалось. Однако сообщалось о случаях снижения МНО при одновременном применении аценокумарола и семаглутида. После начала терапии семаглутидом у пациентов, принимающих варфарин или другие производные кумарина, рекомендуется проводить частый мониторинг МНО.

Несовместимость

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

Дети

Исследования взаимодействия семаглутида проведены только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность препарата (см. раздел 5.3).

Данные по применению семаглутида у беременных женщин ограничены. Противопоказано применять семаглутид во время беременности. Женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом рекомендуется использовать контрацепцию во время терапии семаглутидом.

Если пациентка готовится к беременности, либо беременность уже наступила, терапию семаглутидом необходимо прекратить. Из-за длительного периода полувыведения терапию семаглутидом необходимо прекратить как минимум за 2 месяца до планируемого наступления беременности (см. раздел 5.2).

Лактация

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

Фертильность

Женщинам с детородным потенциалом рекомендуется использовать средства контрацепции при лечении семаглутидом.

Влияние семаглутида на фертильность у людей неизвестно. Семаглутид не влиял на фертильность самцов крыс. У самок крыс наблюдалось увеличение продолжительности

периода овуляции и небольшое снижение количества овуляций при дозах, сопровождающихся снижением массы тела самки (см. раздел 5.3).

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

Препарат Семвелика не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами. При применении препарата в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином, 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 (см. раздел 4.4).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто регистрируемыми 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 легкой или средней степени тяжести и краткосрочными.

Табличное резюме нежелательных реакций

НР разделены по системно-органным классам согласно классификации Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA) с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В каждой группе частоты развития НР представлены по снижению степени серьезности.

Таблица 1. Частота НР при применении семаглутида

Система органов MedDRA	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность ^a	Анафилактические реакции	
Нарушения метаболизма и питания	Гипогликемия ^b при совместном применении с инсулином или производным сульфонилмочевины	Гипогликемия ^b при совместном применении с другими ПГП Снижение аппетита			
Нарушения со стороны нервной системы		Головокружение	Дисгевзия		
Нарушения со стороны органа зрения		Осложнения диабетической ретинопатии ^c			
Нарушения со стороны сердца			Увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС)		
Желудочно-	Тошнота	Рвота	Острый панкреатит		Кишечная

Система органов MedDRA	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
кишечные нарушения	Диарея	Боль в животе Вздутие живота Запор Диспепсия Гастрит Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь Отрыжка Метеоризм	Задержка опорожнения желудка		непроходимость ^d
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	Реакция в месте введения		
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение активности липазы Повышение активности амилазы Снижение массы тела			

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

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

^cОсложнения диабетической ретинопатии – это одновременно необходимость в фотокоагуляции сетчатки глаза, необходимость в интравитреальном введении препаратов, кровоизлияние в стекловидное тело, развитие слепоты, связанной с СД. Частота основана на исследовании СС исходов.

^dНР из постмаркетинговых исследований.

2-летнее исследование СС исходов и безопасности

В популяции пациентов с высоким риском развития СС заболеваний профиль НР был аналогичным таковому в других КИ 3а фазы (см. раздел 5.1, подраздел «Клиническая эффективность и безопасность»).

Описание отдельных НР

Гипогликемия

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

Наблюдалось несколько эпизодов тяжелой гипогликемии при применении семаглутида в комбинации с другими, за исключением производных сульфонилмочевины, ПГПП.

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

НР со стороны ЖКТ

Во время терапии семаглутидом в дозах 0,5 мг и 1 мг у пациентов отмечалась тошнота, диарея и рвота. Большинство реакций были от легкой до средней степени тяжести и

краткосрочными. 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 в дозе 1,0 мг, соответственно, по сравнению с отсутствием явлений у пациентов, получавших плацебо. Распространенность этих явлений со временем не уменьшалась.

Острый панкреатит

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

Осложнения диабетической ретинопатии

В 2-летнем КИ, в котором участвовали пациенты с СД2 и высоким СС риском, длительным течением СД и неадекватным контролем гликемии, подтвержденные случаи осложнений диабетической ретинопатии развивались у большего количества пациентов, получавших семаглутид (3,0 %), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (1,8 %). У пациентов с анамнезом диабетической ретинопатии в начале КИ возрастание абсолютного риска развития осложнений было выше. У пациентов с отсутствием подтвержденного анамнеза диабетической ретинопатии количество событий было одинаковым при применении семаглутида и плацебо.

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

Прекращение лечения по причине НР

Частота прекращения лечения по причине НР составила 6,1 % и 8,7 % для пациентов, получавших семаглутид в дозах 0,5 мг и 1 мг, соответственно, по сравнению с 1,5 % для пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми НР, приводившими к прекращению лечения, были нарушения со стороны ЖКТ.

Реакции в месте введения

Сообщалось о реакциях в месте введения (таких, как сыпь в месте введения, покраснение) у 0,6 % и 0,5 % пациентов, получавших семаглутид в дозах 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 %), и ни у одного пациента не было обнаружено нейтрализующих антител к семаглутиду или антител с нейтрализующим эндогенный ГПП-1 эффектом.

Увеличение частоты сердечных сокращений

На фоне применения агонистов ГПП-1Р отмечалось увеличение частоты сердечных сокращений. У пациентов, получавших семаглутид в исследованиях 3а фазы, наблюдалось среднее увеличение на 1–6 ударов в минуту (уд./мин.) с 72 в начале исследования до 76 уд./мин. В долгосрочном исследовании участием пациентов с СС 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.

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 лекарственного препарата через национальные сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: + 375 17 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

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

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13

Телефон: + 7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

ГНКО «ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ»

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

Телефон: + 374 60 83 00 73

Электронная почта: info@ampra.am

Сайт: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

Телефон: + 996 312 21 92 86

Электронная почта: pharm@dlsmi.kg

Сайт: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

В ходе КИ сообщалось о передозировках до 4 мг в однократной дозе и до 4 мг в неделю.

Наиболее частой НР, о которой сообщалось, была тошнота. Все пациенты выздоровели без осложнений.

Лечение

Специфического антидота при передозировке семаглутидом не существует. В случае передозировки рекомендуется проведение соответствующей симптоматической терапии.

Учитывая длительный период выведения препарата (примерно 1 неделя), может потребоваться продолжительный период наблюдения и лечения симптомов передозировки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: A10BJ06.

Механизм действия

Семаглутид является агонистом ГПП-1R, произведенным методом твердофазного химического синтеза. Семаглутид представляет собой аналог ГПП-1, имеющий 94 % гомологичности с человеческим ГПП-1. Семаглутид действует как агонист ГПП-1R, который селективно связывается и активирует ГПП-1R. ГПП-1R служит мишенью для нативного ГПП-1.

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

В отличие от нативного ГПП-1, продленный период полувыведения семаглутида (около 1 недели) позволяет применять его подкожно (п/к) 1 раз в неделю. Связывание с альбумином является основным механизмом длительного действия семаглутида, что приводит к снижению выведения его почками и защищает от метаболического распада. Кроме того, семаглутид стабилен в отношении расщепления ферментом дипептидилпептидазой-4.

Семаглутид снижает концентрацию глюкозы крови посредством глюкозозависимых стимуляций 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 счет уменьшения массы тела. Помимо этого, семаглутид снижает предпочтение к приему пищи с высоким содержанием жиров. В исследованиях на животных было показано, что семаглутид поглощается специфическими областями головного мозга 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 (САД) и уменьшал воспаление.

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

Фармакодинамические эффекты

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

Уровень 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 приема пищи (4,1 ммоль/л; 37 %); средней суточной концентрации глюкозы (1,7 ммоль/л; 22 %) и постпрандиальных пиков концентрации глюкозы за 3 приема пищи (0,6–1,1 ммоль/л). Семаглутид снижал концентрацию глюкозы натощак после введения первой дозы.

Функция бета-клеток поджелудочной железы и секреция инсулина

Семаглутид улучшает функцию бета-клеток поджелудочной железы. После внутривенного струйного введения глюкозы пациентам с СД2 семаглутид по сравнению с

плацебо улучшал первую и вторую фазу инсулинового ответа с трехкратным и двукратным повышением, соответственно, и увеличивал максимальную секреторную активность бета-клеток поджелудочной железы после теста стимуляции аргинином. Кроме того, по сравнению с плацебо терапия семаглутидом увеличивает концентрации инсулина натощак.

Секреция глюкагона

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

Глюкозозависимая секреция инсулина и глюкозозависимая секреция глюкагона

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

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

Опорожнение желудка

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

Масса тела и состав тела

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

Аппетит, потребление калорий и выбор продуктов питания

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

Липиды натощак и постпрандиальные липиды

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

Электрофизиология сердца (ЭФс)

Действие семаглутида на процесс реполяризации в сердце было протестировано в исследовании ЭФс.

Применение семаглутида в дозах, превышающих терапевтические (в равновесной концентрации до 1,5 мг), не приводило к удлинению скорректированного интервала QT.

Клиническая эффективность и безопасность

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

Эффективность и безопасность 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 улучшения показателя HbA1c и снижение массы тела на срок до 2 лет по сравнению с плацебо и лечением с активным контролем (ситаглиптином, инсулином гларгин, эксенатидом 3В и дулаглутидом).

Возраст, пол, раса, этническая принадлежность, исходные значения индекса массы тела (ИМТ) и массы тела (кг), длительность 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 метформин 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 HbA1c (-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 ПГПП (метформином и/или препаратами группы тиазолидиндиона)

Терапия семаглутидом 0,5 мг и 1 мг 1 раз в неделю в течение 56 недель по сравнению с ситаглиптином привела к устойчивому и статистически более значимому снижению показателей HbA1c (-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 САД 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 (ДАД) не происходило.

Семаглутид по сравнению с дулаглутидом, оба в комбинации с метформином

Терапия семаглутидом 0,5 мг по сравнению с дулаглутидом 0,75 мг, оба 1 раз в неделю на протяжении 40 недель, привела к устойчивому и статистически превосходящему снижению показателей HbA1c (-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 HbA1c (-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 ЗВ, оба в комбинации с метформином или метформином совместно с производным сульфонилмочевины

Терапия семаглутидом 1 мг 1 раз в неделю на протяжении 56 недель по сравнению с эксенатидом ЗВ 2,0 мг привела к устойчивому и статистически более значимому снижению показателей HbA1c (-1,5 % против -0,9 %), ГПН (-2,8 ммоль/л против -2,0 ммоль/л) и массы тела (-5,6 кг против -1,9 кг), соответственно.

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

Терапия семаглутидом в дозах 0,5 мг и 1 мг 1 раз в неделю по сравнению с инсулином гларгин в течение 30 недель привела к статистически более значимому снижению

показателей HbA1c (-1,2 %, -1,6 % против -0,8 %, соответственно) и массы тела (-3,5 кг, -5,2 кг против +1,2 кг, соответственно).

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

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

Больше пациентов достигли показателя HbA1c <7 % без тяжелых или подтвержденных эпизодов гипогликемии и без набора веса при применении семаглутида 0,5 мг (47 %) и семаглутида 1 мг (64 %) по сравнению с инсулином гларгин (16 %).

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

Терапия семаглутидом в дозах 0,5 мг и 1 мг по сравнению с плацебо в течение 30 недель привела к статистически более значимому снижению показателей HbA1c (-1,4 %, -1,8 % против -0,1 %, соответственно), ГПН (-1,6 ммоль/л, -2,4 ммоль/л против -0,5 ммоль/л, соответственно) и массы тела (-3,7 кг, -6,4 кг против -1,4 кг, соответственно). Частота тяжелых или подтвержденных эпизодов гипогликемии существенно не различалась при применении семаглутида и плацебо. Доля пациентов с показателем HbA1c ≤ 8 % на скрининге, сообщивших о тяжелых или подтвержденных (<3,1 ммоль/л) эпизодах гипогликемии, была выше при применении семаглутида по сравнению с плацебо и сопоставима у пациентов с показателем HbA1c >8 % на скрининге.

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

Терапия семаглутидом в дозе 1 мг 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 HbA1c (-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 HbA1c 8,6 % с целевым показателем HbA1c 6,5–7,5 %.

На 52-й неделе показатель HbA1c снизился на 1,5 % при применении семаглутида и на 1,2 % на терапии инсулином аспарт.

Количество эпизодов тяжёлых гипогликемий в обеих группах терапии было низким (4 эпизода при применении семаглутида и 7 эпизодов на терапии инсулин аспарт).

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

Комбинация с монотерапией производным сульфонилмочевины

На 30-й неделе КИ (см. раздел 5.1, подраздел «Оценка влияния на ССС») была произведена оценка подгруппы из 123 пациентов, находящихся на монотерапии производным сульфонилмочевины. На 30-й неделе показатель HbA1c снизился на 1,6 % и на 1,5 % при применении семаглутида в дозах 0,5 мг и 1 мг, соответственно, и увеличился на 0,1 % при применении плацебо.

Комбинация с предварительно смешанным инсулином \pm 1–2 ПГП

На 30-й неделе КИ (см. раздел 5.1., подраздел «Оценка влияния на ССС») была произведена оценка подгруппы из 867 пациентов, находящихся на терапии предварительно смешанным инсулином (в комбинации или без 2-х ПГП). На 30-й неделе показатель HbA1c снизился на 1,3 % и на 1,8 % при применении семаглутида в дозах 0,5 мг и 1 мг, соответственно, и снизился на 0,4 % при применении плацебо.

Соотношение пациентов, достигших целевого снижения показателя HbA1c

До 79 % пациентов достигли целей лечения в отношении снижения показателя HbA1c <7 %, 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 HbA1c менее 7 % без тяжелых или подтвержденных эпизодов гипогликемии и без набора веса, была значительно больше при применении семаглутида в дозах 0,5 мг и 1 мг (до 66 и 74 %, соответственно) по сравнению с пациентами, получавшими ситаглиптин (27 %), эксенатид 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 ЗВ, инсулином гларгин или дулаглутидом. Снижение массы тела было устойчивым на срок до 2-х лет.

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

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

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

ГПН и постпрандиальное увеличение концентрации глюкозы

Во время всех трех ежедневных приемов пищи семаглутид 0,5 мг и 1 мг показал значительное снижение концентрации ГПН до 2,8 ммоль/л и снижение постпрандиального прироста концентрации глюкозы до 1,2 ммоль/л (разница между значениями до и после еды, полученная после трех приемов пищи) (в дополнение см. раздел 5.1.).

Функция бета-клеток поджелудочной железы и инсулинорезистентность

В ходе терапии семаглутидом 0,5 мг и 1 мг произошло улучшение функции бета-клеток поджелудочной железы и уменьшение инсулинорезистентности, что подтверждается оценкой гомеостатических моделей функции бета-клеток поджелудочной железы (НОМА-В) и инсулинорезистентности (НОМА-IR) (в дополнение см. раздел 5.1).

Липиды

Во время КИ семаглутида наблюдалось улучшение профиля липидов крови натошак, преимущественно в группе, получавшей дозу 1 мг (в дополнение см. раздел 5.1).

Оценка влияния на ССС

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

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

Значительно снизился риск реваскуляризации миокарда или периферических артерий, в то время как риск нестабильной стенокардии, требующей госпитализации, и риск госпитализации по причине сердечной недостаточности снизились незначительно.

Микроциркуляторные исходы включали в себя 158 новых или ухудшившихся случаев нефропатии. Относительный риск в отношении времени до возникновения нефропатии (новые случаи развития персистирующей макроальбуминурии, персистирующее удвоение сывороточной концентрации креатинина, необходимость в постоянной заместительной почечной терапии и смерть по причине болезни почек) составил 0,64.

В дополнение к стандартной терапии СС заболеваний терапия семаглутидом в дозах 0,5 мг и 1 мг по сравнению с плацебо 0,5 мг и 1 мг в течение 104 недель привела к значительному и устойчивому снижению от исходных значений показателя HbA1c (-1,1 % и -1,4 % против -0,4 % и -0,4 %, соответственно).

Артериальное давление

Наблюдалось значительное снижение среднего САД при применении семаглутида 0,5 мг (3,5–5,1 мм рт.ст.) и семаглутид 1 мг (5,4–7,3 мм рт.ст.) в комбинации с ПГТП или базальным инсулином. Не отмечалось значительной разницы по показателям ДАД между семаглутидом и препаратами сравнения.

5.2 Фармакокинетические свойства

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

Абсорбция

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

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

Абсолютная биодоступность семаглутида после п/к введения составила 89 %.

Распределение

Средний объем распределения семаглутида в тканях после п/к введения пациентам с СД2 составил приблизительно 12,5 л.

Семаглутид в значительной степени связывается с альбумином плазмы крови (> 99 %).

Биотрансформация

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

Элиминация

ЖКТ и почки являются основными путями выведения семаглутида и его метаболитов. 2/3 введенной дозы семаглутида выводится почками, 1/3 – через кишечник.

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

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

Фармакокинетика у особых групп пациентов

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

Возраст

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

Пол

Пол не влиял на фармакокинетику семаглутида.

Раса

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 (легкой, средней, тяжелой или у пациентов, находящихся на диализе) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек в исследовании однократной дозы семаглутида равной 0,5 мг. Это также было показано на основании данных КИ 3а фазы для пациентов с СД2 и почечной недостаточностью, хотя опыт применения у пациентов с терминальной стадией заболевания почек был ограничен.

Печеночная недостаточность

Печеночная недостаточность не влияла на экспозицию семаглутида.

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

Дети

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

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные, основанные на исследованиях фармакологической безопасности, токсичности повторных доз и генотоксичности, не выявили какой-либо опасности для человека.

В 2-летних исследованиях канцерогенности у крыс и мышей при клинически значимых концентрациях семаглутид стал причиной развития опухолей С-клеток щитовидной железы без смертельного исхода. Опухоли С-клеток щитовидной железы без смертельного исхода, наблюдаемые у крыс, характерны для группы аналогов ГПП-1.

Считается, что в отношении людей данный риск является низким, но не может быть полностью исключен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Динатрия гидрофосфата дигидрат

Пропиленгликоль

Фенол

Хлороводородная кислота 1М раствор (для коррекции pH) или натрия гидроксид 1М раствор (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте, при температуре от 2 °С до 8 °С (в холодильнике), но не рядом с морозильной камерой. Не замораживать.

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

6.5. Характер и содержание упаковки

Шприц-ручка для введения доз 0,25 мг, 0,5 мг и 1 мг:

По 3 мл препарата в картриджи из стекла 1-го гидролитического класса, укупоренные поршнями из бромбутиловой резины с одной стороны и алюминиевыми колпачками с дисками из бромбутиловой резины с другой стороны.

Картридж встроен в пластиковую мультидозовую одноразовую шприц-ручку для многократных инъекций.

По 1 шприц-ручке и 4, 6, 9, 10 или 12 одноразовых игл, установленных в картонный держатель для игл (или без картонного держателя), с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

По 2 шприц-ручки и 8, 12 или 18 одноразовых игл, установленных в картонный держатель для игл (или без картонного держателя), с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

По 3 шприц-ручки и 12, 18 или 27 одноразовых игл, установленных в картонный держатель для игл (или без картонного держателя), с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

Иглы могут не входить в комплект с препаратом.

Шприц-ручка совместима с любыми иглами для шприц-ручек.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Аксельген», Россия

Телефон: +7 925 756 01 24

Электронная почта: luizamukhamatgaleeva@gmail.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Кыргызская Республика, Республика Армения, Республика Беларусь

ООО «Изварино Фарма», Россия

Телефон: +7 495 232 56 55

Факс: +7 495 232 56 54

Электронная почта: info@izvarino-pharma.ru

Республика Казахстан

ТОО «LEKARSTVENNAYA BEZOPASNOST»(Лекарственная безопасность), Казахстан

Телефон: +7 777 064 27 02; +7 499 504 15 19

Электронная почта: adversereaction@drugsafety.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

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