

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Велгия, 0,25 мг/доза, раствор для подкожного введения

Велгия, 0,5 мг/доза, раствор для подкожного введения

Велгия, 1 мг/доза, раствор для подкожного введения

Велгия, 1,7 мг /доза, раствор для подкожного введения

Велгия, 2,4 мг /доза, раствор для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Семаглутид является агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1Р), аналогом человеческого ГПП-1, полученным химическим синтезом.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: семаглутид.

Велгия, 0,25 мг/доза, раствор для подкожного введения

В одной предварительно заполненной шприц-ручке содержится 1 мг семаглутида в 1,5 мл раствора препарата, что соответствует 4 дозам по 0,25 мг семаглутида.

Каждый мл раствора содержит 0,68 мг семаглутида.

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

Велгия, 0,5 мг/доза, раствор для подкожного введения

В одной предварительно заполненной шприц-ручке содержится 2 мг семаглутида в 1,5 мл раствора препарата, что соответствует 4 дозам по 0,5 мг семаглутида.

Каждый мл раствора содержит 1,34 мг семаглутида.

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

Велгия, 1 мг/доза, раствор для подкожного введения

В одной предварительно заполненной шприц-ручке содержится 4 мг семаглутида в 3 мл раствора препарата, что соответствует 4 дозам по 1 мг семаглутида.

Каждый мл раствора содержит 1,34 мг семаглутида.

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

Велгия, 1,7 мг/доза, раствор для подкожного введения

В одной предварительно заполненной шприц-ручке содержится 6,8 мг семаглутида в 3 мл раствора препарата, что соответствует 4 дозам по 1,7 мг семаглутида.

Каждый мл раствора содержит 2,27 мг семаглутида.

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

Велгия, 2,4 мг /доза, раствор для подкожного введения

В одной предварительно заполненной шприц-ручке содержится 9,6 мг семаглутида в 3 мл раствора препарата, что соответствует 4 дозам по 2,4 мг семаглутида.

Каждый мл раствора содержит 3,2 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.

Прозрачный бесцветный или со слегка коричневатым оттенком раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Взрослые

Препарат Велгия показан в качестве дополнения к низкокалорийной диете и повышенной физической активности для контроля массы тела, включая снижение и поддержание массы тела, у взрослых от 18 лет с исходным индексом массы тела (ИМТ):

- $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ (ожирение) или
- $\geq 27 \text{ кг/м}^2$ до $< 30 \text{ кг/м}^2$ (избыточная масса тела) при наличии хотя бы одного связанного с избыточной массой тела сопутствующего заболевания, такого как

предиабет или сахарный диабет 2 типа (СД2), гипертензия, дислипидемия, синдром обструктивного апноэ во сне или сердечно-сосудистые заболевания.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая начальная доза составляет 0,25 мг 1 раз в неделю.

Максимальная поддерживающая (терапевтическая) доза семаглутида составляет 2,4 мг 1 раз в неделю.

Чтобы снизить вероятность возникновения желудочно-кишечных нежелательных реакций, дозу следует увеличивать в течение 16 недель, начиная с дозы 0,25 мг до поддерживающей терапевтической дозы 2,4 мг 1 раз в неделю по следующей схеме увеличения дозы (см. Таблицу 1). В случае возникновения серьезных желудочно-кишечных симптомов следует рассмотреть возможность отсрочки увеличения дозы или снижения до предыдущей дозы до тех пор, пока симптомы не исчезнут. Не рекомендуется введение более 2,4 мг в неделю.

Таблица 1. Схема увеличения дозы

Неделя терапии	Доза в неделю/одна инъекция
Неделя 1–4	0,25 мг
Неделя 5–8	0,5 мг
Неделя 9–12	1 мг
Неделя 13–16	1,7 мг
17 неделя и далее / Поддерживающая (терапевтическая) доза	2,4 мг

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа

При назначении семаглутида пациентам с СД2 следует рассмотреть возможность снижения дозы инсулина или препаратов, повышающих секрецию инсулина (например, производных сульфонилмочевины), чтобы снизить риск развития гипогликемии (см. раздел 4.4).

Пропущенная доза

В случае пропуска дозы препарат Велгия следует ввести как можно быстрее в течение 5 дней с момента запланированного введения дозы. Если продолжительность пропуска составляет более 5 дней, пропущенную дозу вводить не нужно. Следующую дозу препарата Велгия следует ввести как обычно в запланированный день. В каждом случае пациенты могут возобновить их обычный однократный еженедельный график введения. Если пропущено большее количество доз, следует рассмотреть возможность снижения

дозы до начальной дозы для повторного начала лечения.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Коррекция дозы не требуется. Опыт применения препарата у пациентов в возрасте ≥ 75 лет ограничен. Нельзя исключать повышенную чувствительность к семаглутиду у некоторых людей пожилого возраста.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с легкой или умеренной степенью почечной недостаточности коррекция дозы не требуется.

Опыт применения семаглутида у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью ограничен. Семаглутид не рекомендуется применять пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) < 30 мл/мин/1,73 м²), включая пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (см. разделы 4.4, 4.8 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с легкой или умеренной степенью печеночной недостаточности коррекция дозы не требуется.

Опыт применения семаглутида у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью ограничен. Семаглутид не рекомендуется применять пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью и следует с осторожностью назначать пациентам с легкой или умеренной печеночной недостаточностью (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность семаглутида у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Велгия предназначен для подкожного введения. Препарат Велгия нельзя вводить внутривенно или внутримышечно.

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

Препарат следует вводить подкожно в область живота, бедра или верхней части плеча.

Место инъекции можно менять.

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.

Следует рекомендовать пациентам перед введением лекарственного препарата внимательно ознакомиться с инструкцией по применению шприц-ручки, указанной в листке-вкладыше, прилагаемому к упаковке.

Дополнительную информацию перед введением смотрите 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
- Возраст до 18 лет

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

- Печеночная недостаточность тяжелой степени
- Терминальная стадия почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) < 15 мл/мин)
- Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация))

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Препарат Велгия рекомендуется применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью, у пациентов с наличием панкреатита в анамнезе, в возрасте 75 лет и старше (см. раздел 4.2), у пациентов с легкой и умеренной степенью печеночной недостаточности (см. раздел 4.2), при диабетическом гастропарезе.

Особые указания

Обезвоживание

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

Пациенты должны быть проинформированы о возможном риске обезвоживания в связи с НР со стороны желудочно-кишечного тракта и принимать меры предосторожности, чтобы избежать потерю жидкости.

Острый панкреатит

При применении агонистов ГПП-1Р наблюдались случаи развития острого панкреатита (см. раздел 4.8). Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах острого панкреатита. При подозрении на панкреатит применение семаглутида следует прекратить. В случае, если диагноз острого панкреатита подтвердится, применение семаглутида не следует возобновлять. Пациентам с панкреатитом в анамнезе следует соблюдать осторожность.

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

Холецистит

Лечение семаглутидом может увеличить риск развития холецистита и, как следствие, привести к развитию холангита и холестатической желтухи. Во время лечения семаглутидом следует контролировать симптомы, связанные с развитием холецистита.

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа

Семаглутид не следует применять в качестве заменителя инсулина у пациентов с СД2.

Семаглутид не следует применять в комбинации с другими препаратами-агонистами рецепторов ГПП-1. Эффективность семаглутида в комбинации с другими агонистами ГПП-1 не оценивалась. Существует повышенный риск развития НР, связанных с передозировкой.

Гипогликемия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Известно, что инсулин и препараты сульфонилмочевины вызывают гипогликемию. У пациентов, получающих семаглутид в комбинации с препаратами сульфонилмочевины или инсулином, может повыситься риск развития гипогликемии. Риск развития гипогликемии можно снизить, уменьшив дозу препаратов сульфонилмочевины или инсулина в начале лечения препаратом Велгия.

Диабетическая ретинопатия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Наблюдался повышенный риск развития осложнений диабетической ретинопатии у пациентов с диабетической ретинопатией, получавших терапию семаглутидом (см. раздел 4.8). Быстрое улучшение гликемического контроля было ассоциировано с временным ухудшением состояния диабетической ретинопатии, однако при этом нельзя исключать и другие причины. Пациенты с диабетической ретинопатией, получающие семаглутид, должны находиться под постоянным наблюдением и получать лечение в соответствии с клиническими рекомендациями.

Опыт применения семаглутида у пациентов с СД2 с неконтролируемой или потенциально нестабильной диабетической ретинопатией отсутствует. Применение препарата Велгия у таких пациентов не рекомендуется.

Вспомогательные вещества

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Семаглутид задерживает опорожнение желудка и потенциально может влиять на всасывание одновременно принимаемых пероральных лекарственных препаратов. При приеме семаглутида в дозе 2,4 мг клинически значимого влияния на скорость опорожнения желудка не наблюдалось. Семаглутид следует с осторожностью применять пациентам, получающим пероральные лекарственные препараты, требующие быстрого всасывания в желудочно-кишечном тракте.

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 в крови (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 контрацептивные препараты

Не предполагается, что семаглутид снижает эффективность пероральных гормональных контрацептивных средств. При одновременном применении комбинированного

перорального гормонального контрацептивного препарата (0,03 мг этинилэстрадиола/0,15 мг левоноргестрела) и семаглутида последний не оказывал клинически значимого влияния на общую экспозицию этинилэстрадиола и левоноргестрела. Экспозиция этинилэстрадиола не была затронута. Наблюдалось увеличение на 20 % экспозиции левоноргестрела в равновесном состоянии. $C_{\max}$ не изменилась ни для одного из компонентов.

Аторвастатин

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

Дигоксин

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

Метформин

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

Варфарин и другие производные кумарина

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

Дети

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

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

Беременность

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3). Данные о применении семаглутида у беременных женщин ограничены. Поэтому семаглутид не должен применяться 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 планируемой беременности (см. раздел 5.2).

Лактация

В исследованиях на животных у лактирующих крыс семаглутид выделялся в молоко. Нельзя исключить риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Семаглутид не должен применяться в период грудного вскармливания.

Фертильность

Влияние семаглутида на фертильность у человека неизвестно. Семаглутид не влиял на фертильность самцов крыс. У самок крыс наблюдалось увеличение продолжительности эстрального цикла и незначительное снижение количества овуляций в дозах, связанных со снижением массы тела самки.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Семаглутид не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами. Однако в период увеличения дозы может возникать головокружение. При возникновении головокружения следует соблюдать осторожность при вождении автомобиля или работе с механизмами.

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа

При применении семаглутида в комбинации с препаратами сульфонилмочевины или инсулином пациентам следует рекомендовать принимать меры предосторожности во избежание гипогликемии при управлении транспортным средством и работе с механизмами (см. раздел 4.4).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В четырех клинических исследованиях (КИ) 3а фазы 2650 взрослых пациентов получали лечение семаглутидом 1 раз в неделю. Продолжительность исследований составила 68 недель. Наиболее частыми НР, о которых сообщалось, были желудочно-кишечные расстройства, включая тошноту, рвоту, диарею и запор.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, классифицированные по органам и системам, перечислены ниже

в порядке убывания частоты возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 2. Нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе контролируемых исследований 3а фазы у взрослых пациентов

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>				
		Гиперчувствительность	Анафилактическая реакция	
<i>Нарушения со стороны метаболизма и питания</i>				
	Гипогликемия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа ^a			
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>				
Головная боль ^b	Головокружение ^b	Дисгевзия		
<i>Нарушение со стороны органа зрения</i>				
	Диабетическая ретинопатия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа ^a			
<i>Нарушения со стороны сердца</i>				
		Увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) ^{a, c}		
<i>Нарушение со стороны сосудов</i>				
		Гипотензия Ортостатическая гипотензия		
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>				
Рвота ^{a, b} Диарея ^{a, b} Запор ^{a, b} Тошнота ^{a, b} Боль в животе ^{b, c}	Гастрит ^{b, c} Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь ^b Диспепсия ^b Отрыжка ^b Метеоризм ^b Вздутие живота ^b	Острый панкреатит ^a Задержка опорожнения желудка		Кишечная непроходимость
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>				
	Холелитиаз ^a			Холангит Холестатическая

				желтуха
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>				
	Выпадение волос а		Ангioneвротический отек	
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>				
Усталость ^{b, c}	Реакции в месте инъекции ^c			
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>				
		Увеличение амилазы ^c Увеличение липазы ^c		

а) см. описание отдельных нежелательных реакций ниже

б) наблюдается преимущественно в период повышения дозы

с) сгруппированные предпочтительные термины

Описание отдельных нежелательных реакций

Нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта

В течение 68-недельного периода исследования тошнота наблюдалась у 43,9 % пациентов, получавших семаглутид (16,1 % в группе плацебо), диарея – у 29,7 % (15,9 % в группе плацебо) и рвота – у 24,5 % (6,3 % в группе плацебо). Большинство реакций были легкой или умеренной степени тяжести и кратковременными. Запор возник у 24,2 % пациентов, получавших семаглутид (11,1 % в группе плацебо), был легкой или умеренной степени тяжести и продолжался дольше. У пациентов, получавших семаглутид, средняя продолжительность тошноты составила 8 дней, рвоты – 2 дня, диареи – 3 дня и запора – 47 дней.

Пациенты с умеренной почечной недостаточностью ($\text{pСКФ} \geq 30$ мл/мин/1,73 м²) могут испытывать более выраженные НР со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при лечении семаглутидом.

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

Острый панкреатит

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

Острая желчнокаменная болезнь/Холелитиаз

Холелитиаз был зарегистрирован у 1,6 % и привел к холециститу у 0,6 % пациентов, получавших семаглутид. Холелитиаз и холецистит были зарегистрированы у 1,1 % и 0,3 % пациентов, получавших плацебо соответственно.

Выпадение волос

Сообщалось о выпадении волос у 2,5 % пациентов, получавших семаглутид, и у 1,0 % пациентов, получавших плацебо. Случаи были в основном легкой степени тяжести, и к завершению терапии большинство пациентов восстанавливались. О выпадении волос сообщалось чаще у пациентов с большей потерей массы тела (≥ 20 %).

Учащенное сердцебиение

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

Иммуногенность

Вследствие потенциальных иммуногенных свойств белковых и пептидных лекарственных препаратов, у пациентов могут появиться антитела к семаглутиду после терапии. Доля пациентов с положительным результатом теста на антитела к семаглутиду в любой момент времени после начала исследования была низкой (2,9 %), и ни у одного пациента не было антител, нейтрализующих семаглутид, или антител с нейтрализующим эндогенный ГПП-1 эффектом в конце исследования. Во время лечения высокие концентрации семаглутида могли снизить чувствительность анализов, следовательно, нельзя исключать риск ложноотрицательных результатов. Однако у пациентов с положительным результатом теста на антитела во время и после лечения присутствие антител было временным и не оказывало существенного влияния на эффективность и безопасность.

Гипогликемия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

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

Диабетическая ретинопатия у пациентов с сахарным диабетом

В 2-летнем клиническом исследовании изучалось применение семаглутида в дозах 0,5 мг/доза и 1 мг/доза по сравнению с плацебо у 3297 пациентов с СД2 с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР), длительной продолжительностью сахарного диабета и плохо контролируемым уровнем глюкозы в крови. В этом исследовании подтвержденные случаи осложнений диабетической ретинопатии имели место у большего числа пациентов, получавших семаглутид (3,0 %), по сравнению с плацебо (1,8 %). Случаи наблюдались у пациентов, получавших инсулин с известной диабетической ретинопатией. Разница в лечении проявилась на ранней стадии и сохранялась на протяжении всего исследования. В исследовании STEP 2 о нарушениях сетчатки сообщили 6,9 % пациентов, получавших семаглутид в дозировке 2,4 мг 1 раз в неделю, 6,2 % пациентов, получавших семаглутид в дозе 1 мг/доза, и 4,2 % пациентов, получавших плацебо. Большинство случаев были зарегистрированы как диабетическая ретинопатия (4,0 %, 2,7 % и 2,7 % соответственно) и непролиферативная ретинопатия (0,7 %, 0 % и 0 % соответственно).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения
«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, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в
здравоохранении»

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

Телефон: +375 17 231 85 14

Электронная почта: rceth@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика
Э. Габриеляна»

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

Телефон: +374 60 83 00 73

Электронная почта: info@ampra.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
здравоохранения Кыргызской Республики

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

Телефон: 0800 800 26 26

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка семаглутидом может проявиться желудочно-кишечными расстройствами, которые могут привести к обезвоживанию организма.

Лечение

В случае передозировки пациент должен находиться под наблюдением для выявления клинических признаков и начала соответствующего симптоматического лечения.

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 представляет собой аналог ГПП-1, имеющий 94 % гомологичности с человеческим ГПП-1. Семаглутид действует как агонист рецептора ГПП-1, который избирательно связывается с рецептором ГПП-1 (мишенью нативного ГПП-1) и активирует его.

ГПП-1 является физиологическим регулятором аппетита и потребления калорий. Рецепторы ГПП-1 локализируются в различных областях головного мозга, участвующих в регуляции аппетита.

Исследования на животных показали, что семаглутид воздействует на центральную нервную систему (ЦНС) через рецептор ГПП-1. Семаглутид оказывает прямое воздействие на участки головного мозга, участвующие в гомеостатической регуляции потребления пищи в гипоталамусе и стволе мозга. Семаглутид может влиять на ощущение удовольствия от употребления пищи (гедонистическую регуляцию пищевого поведения) через прямое или опосредованное воздействие на структуры головного мозга, включая перегородку, таламус и миндалевидное тело.

Клинические исследования показали, что семаглутид снижает потребление калорий, усиливает чувство сытости, насыщения и контроля за приемом пищи, уменьшает чувство голода, а также частоту и интенсивность тяги к еде. Кроме того, семаглутид снижает предпочтение пищи с высоким содержанием жиров.

Семаглутид влияет на гомеостатическую и гедоническую регуляцию пищевого поведения, посредством снижения аппетита, тяги к потреблению калорийной пищи, удовольствия от потребления пищи и изменения пищевых предпочтений.

Кроме того, в клинических исследованиях было показано, что семаглутид снижает уровень глюкозы в крови посредством глюкозозависимой стимуляции секреции инсулина и снижения секреции глюкагона при повышенном уровне глюкозы в крови. Механизм снижения уровня глюкозы в крови также включает незначительную задержку опорожнения желудка на ранней стадии после приема пищи. Во время гипогликемии семаглутид снижает секрецию инсулина и не влияет на секрецию глюкагона.

Рецепторы ГПП-1 также представлены в сердце, сосудистой системе, иммунной системе и почках. В клинических исследованиях семаглутид оказывал благоприятное влияние на уровень липидов в плазме крови, снижал систолическое артериальное давление и уменьшал воспаление. Исследования на животных показали, что семаглутид подавляет развитие атеросклероза и оказывает противовоспалительное действие на сердечно-сосудистую систему.

Фармакодинамические эффекты

Аппетит, потребление энергии и выбор продуктов питания

Семаглутид снижает аппетит, усиливая чувство сытости, одновременно снижая чувство голода и предполагаемое потребление пищи. В ходе исследования 1 фазы потребление калорий во время приема пищи в неограниченном количестве было на 35 % ниже при приеме семаглутида по сравнению с плацебо после 20 недель приема. Это было подтверждено улучшением контроля за приемом пищи, уменьшением тяги к еде и относительным снижением предпочтения пищи с высоким содержанием жиров. В исследовании STEP 5 тягу к еде более подробно оценивали с помощью опросника по контролю питания (CoEQ). На 104-й неделе полученные результаты показали значительное улучшение в группе терапии семаглутидом, как в отношении контроля аппетита, так и в отношении тяги к соленой и острой пище, в то время как в отношении тяги к сладкой пище выраженного эффекта не наблюдалось.

Уровень липидов натощак и после приема пищи

Семаглутид в дозе 1 мг по сравнению с плацебо снижал концентрацию триглицеридов натощак и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) на 12 % и 21 % соответственно. Уровень триглицеридов и ЛПОНП после приема пищи у пациентов при приеме пищи с высоким содержанием жира снижался более чем на 40 %.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность семаглутида для снижения массы тела в сочетании со снижением потребления калорий и повышением физической активности оценивались в четырех двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях фазы IIIa продолжительностью 68 недель (STEP 1–4). Всего в исследования были включены 4684 взрослых пациента (2652 из них были рандомизированы для лечения семаглутидом). Кроме того, в ходе двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования фазы IIIb (STEP 5), включавшего 304 пациента (152 пациента принимали семаглутид) были оценены эффективность и безопасность применения семаглутида по сравнению с плацебо в течение 2-х лет.

Было продемонстрировано превосходство терапии семаглутидом, клинически значимое и устойчивое снижение массы тела по сравнению с плацебо у пациентов с ожирением (ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$) или избыточной массой тела (ИМТ от $> 27 \text{ кг/м}^2$ до $< 30 \text{ кг/м}^2$) и, по крайней мере, одним сопутствующим заболеванием, связанным с избыточной массой тела. Кроме того, во всех исследованиях семаглутид позволил пациентам добиться снижения массы тела на $> 5 \%$, $> 10 \%$, $> 15 \%$ и $> 20 \%$ по сравнению с плацебо. Снижение массы тела происходило независимо от наличия желудочно-кишечных симптомов, таких как тошнота, рвота или диарея.

Лечение семаглутидом также показало статистически значимое уменьшение окружности талии, улучшение показателей систолического артериального давления и физического состояния по сравнению с плацебо.

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

STEP 1: Контроль массы тела

В ходе 68-недельного двойного слепого исследования 1961 пациенты с ожирением (ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$) или избыточной массой тела (ИМТ от $> 27 \text{ кг/м}^2$ до $< 30 \text{ кг/м}^2$) и, по крайней мере, одной сопутствующей патологией, связанной с избыточной массой тела, были рандомизированы в группы с применением семаглутида или плацебо. Все пациенты на протяжении всего исследования соблюдали низкокалорийную диету и повышенную физическую активность.

Снижение массы тела произошло быстро и продолжалось на протяжении всего исследования. К концу лечения (68-я неделя) снижение массы тела в группе семаглутида превосходило и было клинически значимым по сравнению с группой плацебо (см. таблицу 3 и рисунок 1). На фоне терапии семаглутидом пациентам удалось добиться снижения массы тела на $> 5\%$, $> 10\%$, $> 15\%$ и на $> 20\%$ по сравнению с группой плацебо (см. Таблицу 4 и Рисунок 1). У большей части пациентов с предиабетом в начале исследования в конце лечения семаглутидом уровень гликемии был нормальным по сравнению с плацебо (84,1 % против 47,8 %).

Таблица 3. STEP 1 результаты на 68-й неделе

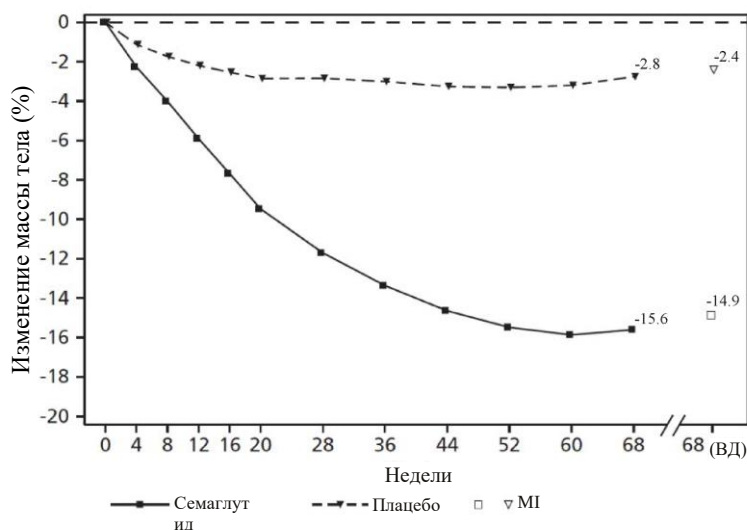
	Семаглутид	Плацебо
Популяция для анализа (N)	1306	655
Масса тела		
Исходные данные (кг)	105,4	105,2
Изменение (%) от исходных данных ^{1,2}	-14,9	-2,4
Отличие (%) от плацебо ¹ [95 % ДИ]	-12,4 [-13,4; -11,5]*	-
Изменение (кг) от исходного уровня	-15,3	-2,6
Отличие (кг) от плацебо ¹ [95 % ДИ]	-12,7 [-13,7; -11,7]	-
Пациенты (%), достигшие потери массы тела $\geq 5\%$ ³	83,5*	31,1
Пациенты (%), достигшие потери массы тела $\geq 10\%$ ³	66,1*	12,0
Пациенты (%), достигшие потери массы тела $\geq 15\%$ ³	47,9*	4,8
Окружность талии (см)		
Исходные данные	114,6	114,8
Изменение от исходных данных ¹	-13,5	-4,1
Отличие от плацебо ¹ [95 % ДИ]	-9,4 [-10,3; -8,5]*	-
Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)		
Исходные данные	126	127
Изменение от исходных данных ¹	-6,2	-1,1
Отличие от плацебо ¹ [95 % ДИ]	-5,1 [-6,3; -3,9]*	-

* $p < 0,0001$ (нескорректированный 2-сторонний) для доказательства превосходства.

¹ Оценено с помощью модели ANCOVA с использованием MI (multiple imputation) на основе всех данных, независимо от прекращения исследуемой терапии или начала приема других препаратов для лечения ожирения или бариатрической хирургии.

² В ходе исследования исследуемый препарат полностью прекратили 17,1 % и 22,4 % пациентов, рандомизированных в группы приема семаглутида в дозе 2,4 мг и плацебо, соответственно. При условии, что все рандомизированные пациенты продолжали лечение и не получали дополнительной терапии для лечения ожирения, расчетные изменения массы тела от момента рандомизации до 68-й недели на основе анализа MMRMs, включающей все наблюдения до первого прекращения лечения, составили -16,9 % и -2,4 % для семаглутида в дозе 2,4 мг и плацебо, соответственно.

³ Оценено по модели бинарной регрессии на основе того же метода восстановления данных, что и в первичном анализе.



Наблюдаемые значения для пациентов, посетивших каждый плановый прием, и оценки с MI на основе данных о выбывших пациентах

Рисунок 1. ЭТАП 1: среднее изменение массы тела (%) с исходного уровня до 68-й недели

После проведения исследования продолжительностью 68 недель было проведено дополнительное исследование без лечения продолжительностью 52 недели, в которое были включены 327 пациентов, завершивших основной период исследования на поддерживающей дозе семаглутида или плацебо. В отсутствие лечения с 68-й по 120-ю неделю средняя масса тела увеличилась в обеих группах лечения. При этом у пациентов, получавших семаглутид в течение основного периода исследования, масса тела оставалась на 5,6 % ниже исходного уровня по сравнению с 0,1 % в группе плацебо.

STEP 2: контроль массы тела у пациентов с СД2

В двойном слепом исследовании продолжительностью 68 недель 1210 пациентов с избыточной массой тела или ожирением ($\text{ИМТ} \geq 27 \text{ кг/м}^2$) с СД2 были рандомизированы в группы с применением семаглутида в дозе 2,4 мг один раз в неделю, семаглутида в дозе 1 мг один раз в неделю или плацебо. Включенные в исследование пациенты имели недостаточно контролируемый сахарный диабет (HbA_{1c} 7–10 %) и получали лечение либо только в виде диеты и физических упражнений, либо 1–3 пероральных гипогликемических препаратов. Все пациенты соблюдали диету с пониженным содержанием калорий и сохраняли повышенную физическую активность на протяжении всего исследования.

Применение семаглутида в течение 68 недель привело к клинически значимому снижению массы тела и уровня HbA_{1c} по сравнению с плацебо (см. Таблицу 4 и Рисунок 2).

Таблица 4. STEP 2: результаты на 68-й неделе

	Семаглутид	Плацебо
Популяция для анализа (N)	404	403
Масса тела		
Исходные данные (кг)	99,9	100,5
Изменение (%) от исходных данных ^{1,2}	-9,6	-3,4
Отличие (%) от плацебо ¹ [95 % ДИ]	-6,2 [-7,3; -5,2]*	-
Изменение (кг) от исходного уровня	-9,7	-3,5
Отличие (кг) от плацебо ¹ [95 % ДИ]	-6,1 [-7,2; -5,0]	-
Пациенты (%), достигшие потери массы тела $\geq 5\%$ ³	67,4*	30,2
Пациенты (%), достигшие потери массы тела $\geq 10\%$ ³	44,5*	10,2
Пациенты (%), достигшие потери массы тела $\geq 15\%$ ³	25,0*	4,3
Окружность талии (см)		
Исходные данные	114,5	115,5
Изменение от исходных данных ¹	-9,4	-4,5
Отличие от плацебо ¹ [95 % ДИ]	-4,9 [-6,0; -3,8]*	-
Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)		
Исходные данные	130	130
Изменение от исходных данных ¹	-3,9	-0,5
Отличие от плацебо ¹ [95 % ДИ]	-3,4 [-5,6; -1,3]**	-
HbA_{1c} (ммоль/моль (%))		
Исходные данные	65,3 (8,1)	65,3 (8,1)
Изменение от исходных данных ¹	-17,5 (-1,6)	-4,1 (-0,4)
Отличие от плацебо ¹ [95 % ДИ]	-13,5 [-15,5; -11,4] (-1,2 [-1,4; -1,1])*	-

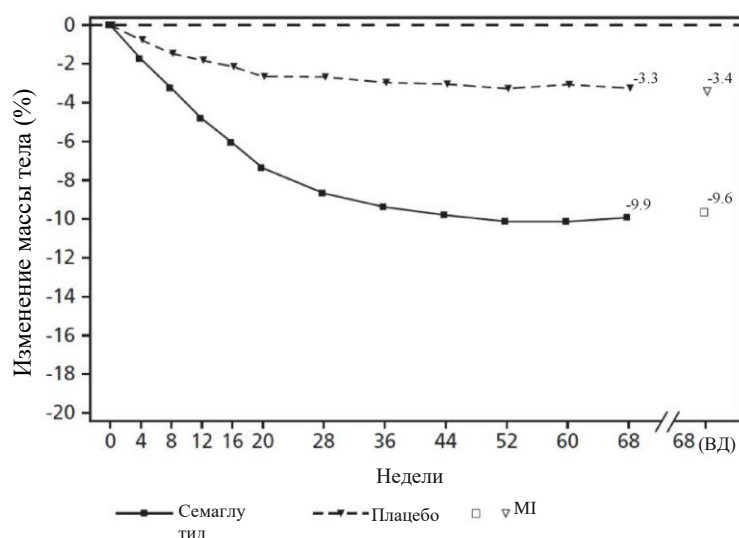
* $p < 0,0001$ (нескорректированный 2-сторонний) для доказательства превосходства;

** $p < 0,05$ (нескорректированный 2-сторонний) для доказательства превосходства.

¹ Оценено с помощью модели ANCOVA с использованием MI с учетом всех данных, независимо от прекращения исследуемой терапии или начала приема других препаратов для лечения ожирения или бариатрической хирургии.

² В ходе исследования рандомизированное лечение полностью прекратили 11,6 % и 13,9 % пациентов, рандомизированных в группы с применением семаглутида в дозе 2,4 мг и плацебо, соответственно. При условии, что все рандомизированные пациенты продолжали лечение и не получали дополнительной терапии для лечения ожирения, рассчитанные изменения массы тела от момента рандомизации до 68-й недели с применением MMRMs, включающей все наблюдения до первого прекращения лечения, составили -10,6 % и -3,1 % для семаглутида в дозе 2,4 мг и плацебо, соответственно.

³ Оценено по модели бинарной регрессии на основе того же метода восстановления данных, что и в первичном анализе.



Наблюдаемые значения для пациентов, посетивших каждый плановый прием, и оценки с MI на основе данных о выбывших пациентах

Рисунок 2. STEP 2: среднее изменение массы тела (%) с исходного уровня по 68-ю неделю

STEP 3: контроль массы тела с помощью бихевиоральной психотерапии

В двойном слепом исследовании продолжительностью 68 недель 611 пациентов с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) или с избыточной массой тела (ИМТ от $\geq 27 \text{ кг/м}^2$ до $< 30 \text{ кг/м}^2$) и наличием хотя бы одного связанного с избыточной массой тела сопутствующего заболевания были рандомизированы в группы с применением семаглутида или плацебо. В ходе исследования все пациенты проходили курс бихевиоральной психотерапии, включающую очень строгую диету, повышенную физическую активность и коррекцию поведения. Применение семаглутида и бихевиоральной психотерапии в течение 68 недель показали превосходство и привели к клинически значимому снижению массы тела в группе терапии семаглутидом по сравнению с приемом плацебо (см. Таблицу 5).

Таблица 5. STEP 3: результаты на 68-й неделе

	Семаглутид	Плацебо
Популяция для анализа (N)	407	204
Масса тела		
Исходные данные (кг)	106,9	103,7
Изменение (%) от исходных данных ^{1,2}	-16,0	-5,7
Отличие (%) от плацебо ¹ [95 % ДИ]	-10,3 [-12,0;-8,6]*	-
Изменение (кг) от исходного уровня	-16,8	-6,2
Отличие (кг) от плацебо ¹ [95 % ДИ]	-10,6 [-12,5;-8,8]	-
Пациенты (%), достигшие потери массы тела $\geq 5 \%$ ³	84,8*	47,8
Пациенты (%), достигшие потери массы тела $\geq 10 \%$ ³	73,0*	27,1
Пациенты (%), достигшие потери массы тела $\geq 15 \%$ ³	53,5*	13,2
Окружность талии (см)		
Исходные данные	113,6	111,8
Изменение от исходных данных ¹	-14,6	-6,3
Отличие от плацебо ¹ [95 % ДИ]	-8,3 [-10,1; -6,6]*	-
Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)		
Исходные данные	124	124
Изменение от исходных данных ¹	-5,6	-1,6
Отличие от плацебо ¹ [95 % ДИ]	-3,9 [-6,4; -1,5]*	-

* $p < 0,005$ (нескорректированный 2-сторонний) для доказательства превосходства.

¹ Оценено с помощью модели ANCOVA с использованием метода MI с учетом всех данных, независимо от прекращения исследуемой терапии или начала приема других препаратов для лечения ожирения или бариатрической хирургии.

² В ходе исследования исследуемую терапию полностью прекратили 16,7 % и 18,6 % пациентов, рандомизированных в группы семаглутида в дозе 2,4 мг и плацебо, соответственно. При условии, что все рандомизированные пациенты продолжали лечение и не получали дополнительной терапии для лечения ожирения, рассчитанные изменения массы тела от момента рандомизации до 68-й недели методом MMRMs, включающей все наблюдения до первого прекращения лечения, составили -17,6 % и -5,0 % для семаглутида в дозе 2,4 мг и плацебо, соответственно.

³ Оценено по модели бинарной регрессии на основе того же метода восстановления данных, что и в первичном анализе.

STEP 4: контроль массы тела на поддерживающей терапии

В двойное слепое исследование продолжительностью 68 недель было включено 902 пациента с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) или с избыточной массой тела (ИМТ от $\geq 27 \text{ кг/м}^2$ до $< 30 \text{ кг/м}^2$) и наличием хотя бы одного связанного с избыточной массой тела сопутствующего заболевания. Все пациенты соблюдали диету с пониженным содержанием калорий и сохраняли повышенную физическую активность на протяжении

всего исследования. Все пациенты получали семаглутид с 0-й по 20-ю неделю (вводная фаза). На 20-й неделе (исходный уровень) пациенты, достигшие поддерживающей дозы 2,4 мг, были рандомизированы в группы продолжения лечения или перехода на плацебо. На 0-й неделе (начало вводной фазы) средняя масса тела пациентов составляла 107,2 кг, а средний ИМТ – 38,4 кг/м².

Пациенты, достигшие поддерживающей дозы 2,4 мг на 20-й неделе (исходный уровень) и продолжившие применение семаглутида в течение 48 недель (20-68-я недели), продолжали снижать массу тела, было показано превосходство и клинически значимое снижение массы тела по сравнению с получающими плацебо пациентами (см. Таблицу 6 и Рисунок 3). Масса тела стабильно увеличивалась с 20-й по 68-ю неделю у перешедших на плацебо на 20-й неделе (исходный уровень) пациентов. При этом средняя масса тела на 68-й неделе была ниже, чем в начале вводной фазы (0-я неделя) (см. Рисунок 3). У получавших семаглутид пациентов с 0-й недели (вводная фаза) по 68-ю неделю (завершение лечения) среднее изменение массы тела составило – 17,4 %, при этом снижение массы тела на ≥ 5 % было достигнуто 87,8 %, на ≥ 10 % – 78,0 %, на ≥ 15 % – 62,2 % и на ≥ 20 % – 38,6 % пациентов.

Таблица 6. STEP 4: результаты с 20-й по 68-ю недели

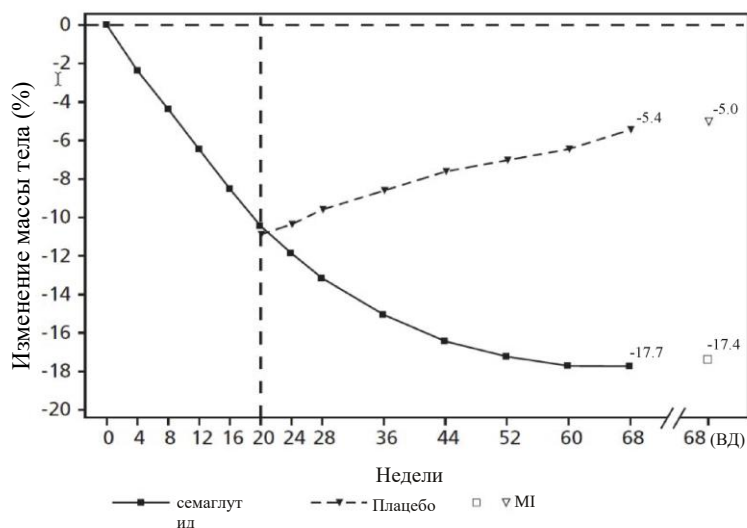
	Семаглутид	Плацебо
Популяция для анализа (N)	535	268
Масса тела		
Исходные данные ¹ (кг)	96,5	95,4
Изменение (%) от исходных данных ^{1,2,3}	-7,9	6,9
Отличие (%) от плацебо ² [95 % ДИ]	-14,8 [-16,0; -13,5]*	-
Изменение (кг) от исходного уровня	-7,1	6,1
Отличие (кг) от плацебо ² [95 % ДИ]	-13,2 [-14,3; -12,0]	-
Окружность талии (см)		
Исходные данные	105,5	104,7
Изменение от исходных данных ¹	-6,4	3,3
Отличие от плацебо ² [95 % ДИ]	-9,7 [-10,9; -8,5]*	-
Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)		
Исходные данные ¹	121	121
Изменение от исходных данных ^{1,2}	0,5	4,4
Отличие от плацебо ² [95 % ДИ]	-3,9 [-5,8; -2,0]*	-

* $p < 0,0001$ (нескорректированный 2-сторонний) для доказательства превосходства.

¹ Исходные данные = неделя 20

² Оценено с помощью модели ANCOVA с использованием метода MI с учетом всех данных, независимо от прекращения исследуемой терапии или начала приема других препаратов для лечения ожирения или бариатрической хирургии.

³ В ходе исследования исследуемую терапию полностью прекратили 5,8 % и 11,6 % пациентов, рандомизированных в группы семаглутида в дозе 2,4 мг и плацебо, соответственно. При условии, что все рандомизированные пациенты продолжали лечение и не получали дополнительной терапии для лечения ожирения, рассчитанные изменения массы тела от момента рандомизации до 68-й недели на основе смешанной модели повторных измерений, включающей все наблюдения до первого прекращения лечения, составили -8,1 % и 6,5 % для семаглутида в дозе 2,4 мг и плацебо соответственно.



Наблюдаемые значения для пациентов, посетивших каждый плановый прием, и оценки методом MI на основе данных о выбывших пациентах

Рисунок 3. STEP 4: среднее изменение массы тела (%) с 0-й по 68-ю неделю

STEP 5: 2-годовичное исследование

В двойном слепом исследовании продолжительностью 104 недели в группы семаглутида или плацебо было рандомизировано 304 пациента с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) или с избыточной массой тела (ИМТ от $\geq 27 \text{ кг/м}^2$ до $< 30 \text{ кг/м}^2$) и наличием хотя бы одного связанного с избыточной массой тела сопутствующего заболевания. Все пациенты соблюдали диету с пониженным содержанием калорий и сохраняли повышенную физическую активность на протяжении всего исследования. На исходном уровне средний ИМТ пациентов составлял $38,5 \text{ кг/м}^2$, средняя масса тела – 106,0 кг.

Применение семаглутида в течение 104 недель показало превосходство терапии и клинически значимое снижение массы тела по сравнению с применением плацебо. Средняя масса тела снижалась с исходного уровня до 68-й недели в группе семаглутида, после чего наступало плато. При применении плацебо средняя масса тела снижалась медленнее, и плато было достигнуто примерно через 20 недель лечения (см. Таблицу 7 и Рисунок 4). У принимавших семаглутид пациентов среднее изменение массы тела составило – 15,2 %, при этом снижение массы тела на $\geq 5 \%$ было достигнуто 74,7 %, на $\geq 10 \%$ – 59,2 %, на $\geq 15 \%$ – 49,7 % пациентов.

Среди пациентов, у которых на начальном этапе исследования наблюдался предиабет, у 80 % и 37 % был показан нормальный гликемический статус к концу применения семаглутида и плацебо соответственно.

Таблица 7. STEP 5: результаты на 104 неделе

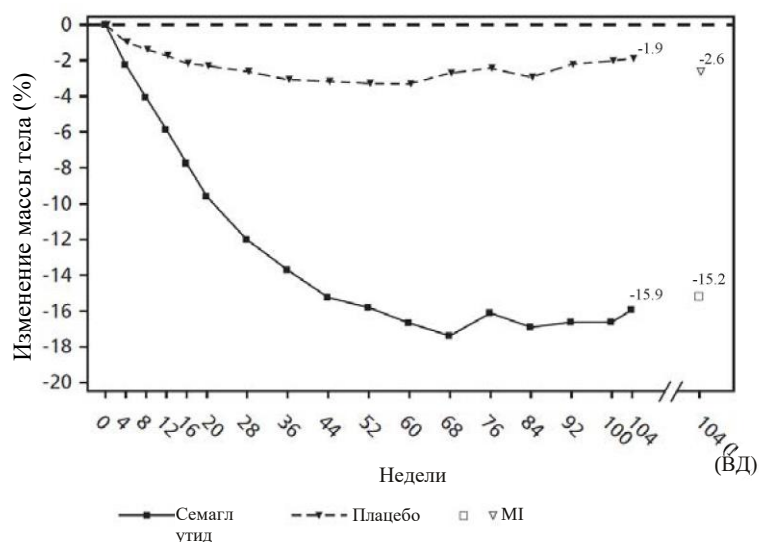
	Семаглутид	Плацебо
Популяция для анализа (N)	152	152
Масса тела		
Исходные данные (кг)	105,6	106,5
Изменение (%) от исходных данных ^{1, 2}	-15,2	-2,6
Отличие (%) от плацебо ¹ [95 % ДИ]	-12,6 [-15,3; -9,8]*	-
Изменение (кг) от исходного уровня	-16,1	-3,2
Отличие (кг) от плацебо ¹ [95 % ДИ]	-12,9 [-16,1; -9,8]	-
Пациенты (%), достигшие потери массы тела $\geq 5\%$ ³	74,7*	37,3
Пациенты (%), достигшие потери массы тела $\geq 10\%$ ³	59,2*	16,8
Пациенты (%), достигшие потери массы тела $\geq 15\%$ ³	49,7*	9,2
Окружность талии (см)		
Исходные данные	115,8	115,7
Изменение от исходных данных ¹	-14,4	5,2
Отличие от плацебо ¹ [95 % ДИ]	-9,2 [-12,2; -6,2]*	-
Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)		
Исходные данные	126	125
Изменение от исходных данных ¹	-5,7	-1,6
Отличие от плацебо ¹ [95 % ДИ]	-4,2 [-7,3; -1,0]*	-

* $p < 0,0001$ (нескорректированный 2-сторонний) для доказательства превосходства.

1 Оценено с помощью модели ANCOVA с использованием МІ с учетом всех данных, независимо от прекращения исследуемой терапии или начала приема других препаратов для лечения ожирения или бариатрической хирургии.

2 В ходе исследования исследуемую терапию полностью прекратили 13,2 % и 27,0 % пациентов, рандомизированных в группы семаглутида и плацебо, соответственно. При условии, что все рандомизированные пациенты продолжали лечение и не получали дополнительной терапии лечения ожирения, рассчитанные изменения массы тела от момента рандомизации до 68-й недели на основе MMRMs, включающей все наблюдения до первого прекращения лечения, составили -16,7 % и -0,6 % для семаглутида и плацебо, соответственно.

3 Оценено по модели бинарной регрессии на основе того же метода восстановления данных, что и в первичном анализе.



Наблюдаемые значения для пациентов, посетивших каждый плановый прием, и оценки МІ на основе данных о выбывших пациентах

Рисунок 4. STEP 5: среднее изменение массы тела (%) с 0-й по 104-ю неделю

STEP 6: семаглутид в сравнении с лираглутидом

В рандомизированном открытом парном плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 68 недель 338 пациентов с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) или с избыточной массой тела (ИМТ от ≥ 27 до $< 30 \text{ кг/м}^2$) и наличием хотя бы одного связанного с избыточной массой тела сопутствующего заболевания были рандомизированы в группы семаглутида один раз в неделю, лираглутида в дозе 3 мг один

раз в день или плацебо. Исследование с применением семаглутида один раз в неделю и лираглутида в дозе 3 мг было открытым, но в каждой группе лечения активным препаратом проводилось двойное слепое сравнение с плацебо, назначенным с той же частотой применения. Все пациенты соблюдали диету с пониженным содержанием калорий и сохраняли повышенную физическую активность на протяжении всего исследования. На исходном уровне средний ИМТ пациентов составлял 37,5 кг/м², средняя масса тела – 104,5 кг.

Применение семаглутида один раз в неделю в течение 68 недель показало превосходство терапии и клинически значимое снижение массы тела по сравнению с применением лираглутида. Средняя масса тела снижалась с исходного уровня до 68-й недели с применением семаглутида. В группе лираглутида средняя масса тела снижалась медленнее (см. Таблицу 8). 37,4 % получавших семаглутид пациентов потеряли ≥ 20 % массы тела по сравнению с 7,0 % пациентов, получавших лираглутид. В Таблице 8 представлены результаты подтверждающих конечных точек ≥ 10 %, ≥ 15 % и ≥ 20 % потери массы тела.

Таблица 8. STEP 6: результаты исследования по сравнению семаглутида с лираглутидом продолжительностью 68 недель

	Семаглутид	Лираглутид 3 мг
Популяция для анализа (N)	126	127
Масса тела		
Исходные данные (кг)	102,5	103,7
Изменение (%) от исходных данных ^{1, 2}	-15,8	-6,4
Отличие (%) от лираглутида ¹ [95 % ДИ]	-9,4 [-12,0;-6,8]*	-
Изменение (кг) от исходного уровня	-15,3	-6,8
Отличие (кг) от лираглутида ¹ [95 % ДИ]	-8,5 [-11,2;-5,7]	-
Пациенты (%), достигшие потери массы тела ≥ 10 % ³	69,4*	27,2
Пациенты (%), достигшие потери массы тела ≥ 15 % ³	54,0*	13,4
Пациенты (%), достигшие потери массы тела ≥ 20 % ³	37,4*	7,0

* $p < 0,005$ (нескорректированный 2-сторонний) для доказательства превосходства.

¹ Оценено с помощью модели ANCOVA с использованием MI с учетом всех данных, независимо от прекращения исследуемой терапии или начала приема других препаратов для лечения ожирения или бариатрической хирургии.

² В ходе исследования исследуемую терапию полностью прекратили 13,5 % и 27,6 % пациентов, рандомизированных в группы семаглутида и лираглутида, соответственно.

При условии, что все рандомизированные пациенты продолжали лечение и не получали дополнительной терапии для лечения ожирения, рассчитанные изменения массы тела от момента рандомизации до 68-й недели на основе анализа MMRMs, включающей все наблюдения до первого прекращения лечения, составили -16,7 % и -6,7 % для семаглутида и лираглутида, соответственно.

³ Оценено по модели бинарной регрессии на основе того же метода восстановления данных, что и в первичном анализе.

Влияние на состав тела

В дополнительном исследовании STEP 1 (N = 140) состав тела оценивался с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA). Результаты оценки DEXA показали, что лечение семаглутидом сопровождалось большим снижением жировой массы, чем мышечной, что привело к улучшению состава тела по сравнению с плацебо через 68 недель. Кроме того, это снижение общей жировой массы сопровождалось

уменьшением количества висцерального жира. Данные результаты свидетельствуют о том, что снижение общей массы тела было обусловлено уменьшением жировой ткани, включая висцеральный жир.

Улучшение физических функций

Семаглутид продемонстрировал небольшое улучшение показателей физических функций. Физические функции оценивались с использованием как общего опросника качества жизни, связанного со здоровьем «Краткая форма-36v2 Health Survey, (SF-36)», так и опросника для клинических испытаний, связанного с ожирением «Влияние массы тела на качество жизни» (IWQOL-Lite-CT).

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы

В исследовании SUSTAIN 6, 3297 пациентов с недостаточным контролем СД2 и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений были рандомизированы в группу с применением семаглутида в дозе 0,5 мг или 1 мг 1 раз в неделю или плацебо в дополнение к стандартной терапии. Продолжительность лечения составила 104 недели. Средний возраст пациентов составил 65 лет, а средний ИМТ – 33 кг/м².

Первичной конечной точкой было время от рандомизации до первого серьезного сердечно-сосудистого события (СССС), такого как смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда без смертельного исхода или инсульт без смертельного исхода. Общее количество СССС составило 254, в том числе 108 (6,6 %) с применением семаглутида и 146 (8,9 %) с плацебо.

Безопасность лечения семаглутидом в дозе 0,5 или 1 мг для сердечно-сосудистой системы была подтверждена: коэффициент риска (КР) для семаглутида в сравнении с плацебо составил 0,74, [0,58, 0,95] [95 % ДИ], что обусловлено снижением частоты возникновения инфаркт миокарда без смертельного исхода или инсульта без смертельного исхода при отсутствии разницы в смерти от сердечно-сосудистых осложнений (см. Рисунок 5).

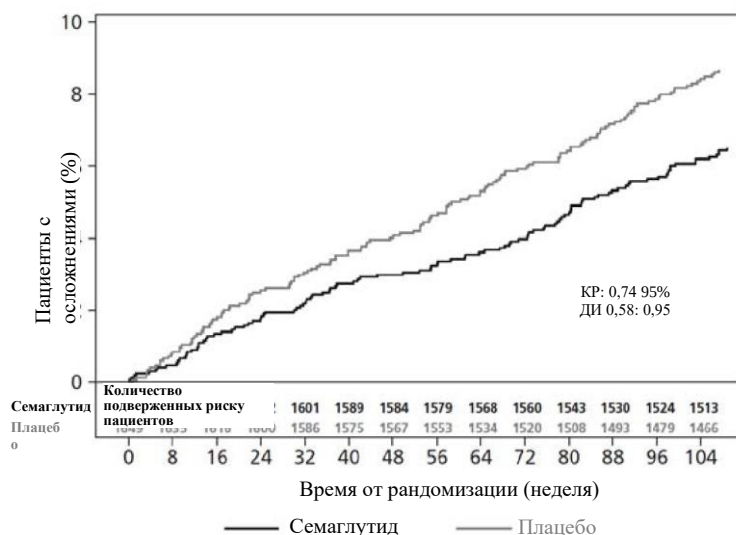


Рисунок 5. График Каплана-Майера по времени до первого наступления комбинированного исхода: смерть от сердечно-сосудистых осложнений, инфаркт миокарда без смертельного исхода или инсульт без смертельного исхода (клиническое исследование SUSTAIN 6)

5.2 Фармакокинетические свойства

В отличие от нативного ГПП-1, семаглутид имеет длительный период полувыведения около 1 недели, что позволяет применять его подкожно (п/к) 1 раз в неделю.

Основным механизмом длительного действия семаглутида является связывание с альбумином, что приводит к снижению выведения его почками и защищает от метаболического распада.

Кроме того, семаглутид обладает гидролитической стабильностью ввиду его физико-химических свойств, что защищает его от гидролиза ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4).

Абсорбция

После п/к введения поддерживающей терапевтической дозы семаглутида его средняя равновесная концентрация составляла приблизительно 75 нмоль/л у пациентов с избыточной массой тела (ИМТ от $> 27 \text{ кг/м}^2$ до $< 30 \text{ кг/м}^2$) или ожирением (ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$) на основании данных исследований фазы IIIa, где у 90 % пациентов средняя концентрация составляла от 51 нмоль/л до 110 нмоль/л. При применении доз от 0,25 мг до 2,4 мг один раз в неделю экспозиция семаглутида увеличивалась пропорционально дозе. Экспозиция препарата была стабильной, по оценкам, вплоть до 68-й недели. Влияние места введения на экспозицию семаглутида не выявлено, так при п/к введении семаглутида в переднюю брюшную стенку, бедро или плечо достигались схожие фармакокинетические параметры.

Абсолютная биодоступность семаглутида составила 89 %.

Распределение

После п/к введения у пациентов с избыточной массой тела или ожирением средний объем распределения семаглутида составил приблизительно 12,4 л. Семаглутид в значительной степени связывается с альбумином плазмы (> 99 %).

Биотрансформация

Семаглутид интенсивно метаболизируется путем протеолитического расщепления пептидной цепи и последовательного бета-окисления жирной кислоты боковой цепи с последующей элиминацией из организма. Большая часть семаглутида метаболизируется за счет нейтральной эндопептидазы (НЭП).

Элиминация

Основные пути выведения производных семаглутида почечная и энтерогепатическая элиминация. Приблизительно 3 % семаглутида от введенной дозы выводилось с мочой в неизмененном виде.

У пациентов с избыточной массой тела (ИМТ от ≥ 27 кг/м² до < 30 кг/м²) или ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) клиренс семаглутида составлял примерно 0,05 л/ч. При периоде полувыведения продолжительностью около 1 недели следы семаглутида присутствуют в кровообращении в течение около 7 недель после введения последней дозы 2,4 мг.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Почечная недостаточность не влияет на фармакокинетику семаглутида клинически значимым образом.

По результатам клинических исследований, в которых семаглутид применялся в однократной дозе 0,5 мг у пациентов с различной степенью почечной недостаточности (легкая, умеренная, тяжелая или пациенты на диализе), не было выявлено клинически значимого влияния семаглутида на фармакокинетику у пациентов с почечной недостаточностью по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

Данные результаты так же были подтверждены в клинических исследованиях фазы IIIa у пациентов с избыточной массой тела (ИМТ ≥ 27 кг/м² до < 30 кг/м²) или ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) и легкой или умеренной почечной недостаточностью.

Лица пожилого возраста

В клинических исследованиях фазы III, включавших пациентов в возрасте от 18 до 86 лет, было показано отсутствие влияния возраста на фармакокинетику семаглутида.

Пол, раса и этническая принадлежность

Данные, полученные в ходе клинических исследований фазы IIIa, показали отсутствие влияния на фармакокинетику семаглутида пола, расы (европеоидная, негроидная или монголоидная), а также этнической принадлежности (испанского или латиноамериканского происхождения, не испанского или не латиноамериканского происхождения).

Масса тела

Клинические исследования показали значимое влияние массы тела на экспозицию семаглутида. Так, более высокая масса тела приводит к более низкой экспозиции; разница в массе тела в 20 % между пациентами приводит к разнице в экспозиции примерно в 18 %. Еженедельная доза семаглутида 2,4 мг обеспечивает достаточную системную экспозицию в диапазоне массы тела 54,4–245,6 кг, которая оценивалась с учетом ответной реакции на экспозицию в клинических исследованиях.

Печеночная недостаточность

Печеночная недостаточность не влияла на экспозицию семаглутида. Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетические параметры семаглутида оценивалось в клинических исследованиях при однократном введении семаглутида в дозе, равной 0,5 мг у пациентов с различной степенью печеночной недостаточности (легкой, средней, тяжелой) в сравнении с пациентами с нормальной функцией печени.

Предиабет и сахарный диабет

В клинических исследованиях фазы IIIa наличие у пациентов предиабета или сахарного диабета не оказывало клинически значимого влияния на экспозицию семаглутида.

Иммуногенность

При лечении семаглутидом образование антител к семаглутиду наблюдалось редко (см. раздел 4.8), и данная реакция не влияла на фармакокинетику семаглутида.

Дети

Безопасность и эффективность применения семаглутида у детей и подростков (младше 18 лет) не установлены.

5.3. Данные доклинической безопасности

Проведенные доклинические исследования по оценке токсичности при многократном введении, фармакологической безопасности и генотоксичности не выявили рисков для человека.

Наблюдаемые только у грызунов доброкачественные новообразования С-клеток щитовидной железы являются характерным эффектом для класса агонистов рецептора ГПП-1.

В исследовании канцерогенности при многократном, длительном введении (2 года) семаглутида крысам и мышам в дозах, значительно превышающих терапевтические, наблюдалось возникновение С-клеточных доброкачественных новообразований щитовидной железы.

Важно отметить, что других новообразований, связанных с применением семаглутида, выявлено не было.

Возникновение доброкачественных новообразований щитовидной железы у грызунов обусловлено специфическим негенотоксическим ГПП-1-рецептор-опосредованным механизмом, к которому частично чувствительны грызуны.

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

В исследованиях репродуктивной токсичности при оценке фертильности у крыс влияния семаглутида на фертильность у самцов или способность к спариванию выявлено не было.

В дозах, сопровождавшихся снижением массы тела, наблюдалось увеличение эстрального цикла и незначительное снижение числа желтых тел (овуляций).

В исследованиях эмбриональной токсичности было выявлено эмбриотоксическое действие при экспозиции, которая была ниже терапевтически значимого уровня. Семаглутид оказывал влияние на развитие эмбриона и плода.

Семаглутид вызывал заметное снижение массы тела самок и уменьшение показателей выживаемости и роста эмбрионов. У плодов наблюдались серьезные скелетные и висцеральные пороки развития, включая изменения в длинных костях, ребрах, позвоночнике, костях хвоста, кровяносных сосудах и желудочках головного мозга. Выявленная эмбриотоксичность вызвана нарушением поступления питательных веществ к эмбриону через желточный мешок крысы, опосредованным рецептором ГПП-1. Из-за видовых различий в анатомии и функции желточного мешка, а также из-за недостаточной экспрессии рецепторов ГПП-1 в желточном мешке у нечеловеческих приматов, этот механизм считается маловероятным для человека. Однако возможность непосредственного влияния семаглутида на плод исключить нельзя.

В исследованиях эмбриотоксического действия семаглутида в терапевтических дозах на развитие плодов кроликов и яванских макаков наблюдалось увеличение частоты случаев потери беременности и некоторое увеличение частоты аномалий плода с заметной

потерей массы тела у самок, достигающей 16 %. Неизвестно, связаны ли данные эффекты с уменьшением потребления самками пищи вследствие непосредственного воздействия ГПП-1.

В исследованиях по изучению эмбриотоксического действия семаглутида у яванских макаков оценивали развитие потомства в постнатальном периоде. Следует отметить, что у яванских макаков, получавших семаглутид, масса тела потомства при рождении была несколько меньше, чем в контроле, однако их масса тела восстанавливалась в течение периода грудного вскармливания.

У крыс ювенильного возраста семаглутид вызывал задержку полового созревания, как у самцов, так и у самок, однако это не оказало влияния на фертильность и репродуктивную функцию обоих полов, а также на способность самок сохранять беременность.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия гидрофосфата дигидрат

Фенол

Пропиленгликоль

1 М раствор натрия гидроксида или 1 М раствор хлороводородной кислоты (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года при температуре (2–8) °C.

После первого вскрытия

От момента первого использования шприц-ручку с препаратом хранить при температуре не выше 30 °C или при температуре от 2 до 8 °C (в холодильнике) в течение 6 недель. Не замораживать.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

От момента первого использования шприц-ручку с препаратом хранить при температуре не выше 30° С или при температуре от 2 до 8 °С (в холодильнике) в течение 6 недель. Не замораживать.

После использования закрывать шприц-ручку колпачком для защиты от света.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1,5 мл препарата, содержащего 1 мг или 2 мг семаглутида (для дозировки 0,25 мг/доза или для дозировки 0,5 мг/доза) или 3 мл препарата, содержащего 4 мг, 6,8 мг или 9,6 мг семаглутида (для дозировки 1 мг/доза или 1,7 мг/доза, или 2,4 мг/доза) в картриджи из стекла 1-го гидролитического класса для лекарственных средств с плунжерами резиновыми бромбутилкаучуковыми, укупоренные обкатанными комбинированными алюминиевыми колпачками с резиновой бромбутилкаучуковой прокладкой для картриджей.

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

По 1 пластиковой мультидозовой одноразовой шприц-ручке для многократных инъекций в контурной ячейковой упаковке или без контурной ячейковой упаковки вместе с листком-вкладышем и памяткой для пациента помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия или без него.

Дополнительно картонная пачка с пластиковой мультидозовой одноразовой шприц-ручкой для многократных инъекций может комплектоваться стерильными одноразовыми иглами в количестве 5 штук или картонной пачкой, содержащей 5 стерильных одноразовых игл, установленных в картонный держатель для игл или без него.

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

Не следует использовать препарат, если раствор помутнел или в нем образовался осадок.

Не используйте препарат Велгия, если он был заморожен.

Не следует использовать шприц-ручку, если она была заморожена.

Препарат Велгия в шприц-ручке содержит 4 дозы.

Пациент должен быть проинформирован о том, что использованную иглу следует выбрасывать после каждой инъекции, а также о том, что нельзя хранить шприц-ручку с присоединенной иглой. Такая мера позволит предотвратить загрязнение, инфицирование и утечку препарата из шприц-ручки и гарантирует точность дозирования.

Шприц-ручка предназначена только для индивидуального использования.

Утилизация

Не выбрасывайте (не выливайте) препарат в канализацию. Уточните у работника аптеки, как следует утилизировать (уничтожать) препарат, который больше не потребуется. Эти меры позволят защитить окружающую среду.

Инструкция по использованию шприц-ручки

Прежде чем начать использовать одноразовую шприц-ручку препарата Велгия, обязательно внимательно прочитайте эту инструкцию и проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Велгия – это дозирующая шприц-ручка, которая содержит четыре из назначенных Вам доз препарата, что соответствует четырехкратному использованию один раз в неделю.

Пожалуйста, используйте таблицу в памятке для пациента, вложенной в пачку, чтобы отслеживать, сколько инъекций Вы сделали и сколько доз осталось в Вашей ручке.

Велгия выпускается в пяти разных шприц-ручках, каждая из которых содержит одну из следующих назначенных доз семаглутида: 0,25 мг/доза, 0,5 мг/доза, 1 мг/доза, 1,7 мг/доза, 2,4 мг/доза.

Всегда начинайте с проверки этикетки на шприц-ручке, чтобы убедиться, что на ней указана назначенная Вам доза препарата Велгия.

Шприц-ручка предназначена для использования с одноразовыми иглами, Велгия совместима с любыми иглами для шприц-ручек. Внимание! Иглы могут не входить в комплект с препаратом.

В упаковке содержится:

- Шприц-ручка Велгия
- 5 игл (в зависимости от комплектации, в случае отсутствия приобретаются отдельно)
- Листок-вкладыш
- Памятка для пациента

Пример шприц-ручки препарата Велгия

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

Данные инструкции применимы ко всем шприц-ручкам препарата Велгия.



Рис. 1

1. Подготовка к применению

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

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

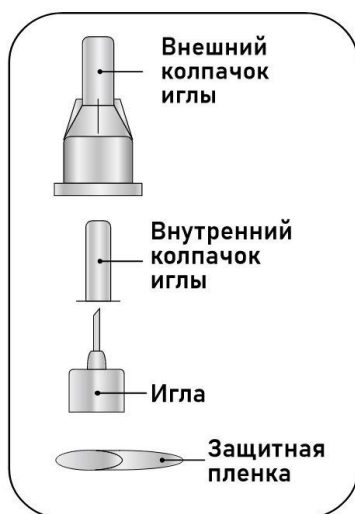


Рис. 2. Части иглы

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

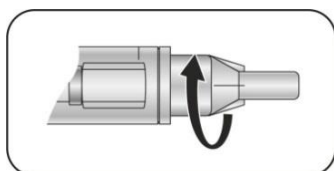


Рис. 3

Снимите внешний, затем внутренний колпачки иглы (рис. 4). Не выбрасывайте внешний колпачок.

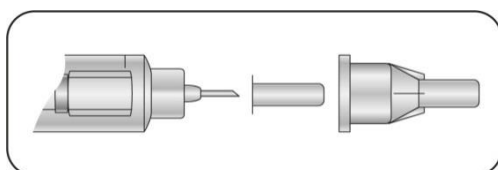


Рис. 4

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

картриджа и иглы.

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

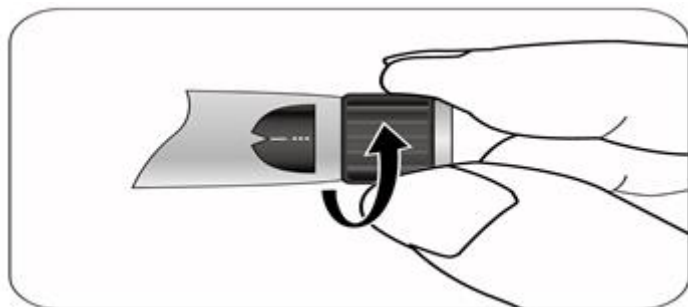


Рис. 5

Держите шприц-ручку иглой вверх. Нажмите спусковую кнопку и продолжайте давить на нее до тех пор, пока не появится капля препарата или нулевая отметка в окне селектора дозы не совместится с указателем на корпусе шприц-ручки. Если после этого на конце иглы не появился препарат, то повторите действия согласно пункту 1.В до появления препарата на конце иглы (рис. 6).



Рис. 6

Теперь шприц-ручка готова к применению.

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

2. Введение дозы

А. Убедитесь, что указатель на корпусе предварительно заполненной шприц-ручки показывает на нулевую отметку в окне селектора дозы. Поворачивая селектор дозы, установите числовое значение, соответствующее дозе шприц-ручки. Для каждой шприц-ручки соответствует одна из доз: 0,25 мг или 0,5 мг, или 1 мг, или 1,7 мг, или 2,4 мг. Не устанавливайте дозу, подсчитывая количество щелчков, которые слышны при повороте селектора дозы. Не ориентируйтесь на щелчки, пока в окошке не появится назначенная Вам доза.

Для примера на рис. 7 указано числовое значение «2,4», которое соответствует шприц-ручке с дозой 2,4 мг/доза.

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

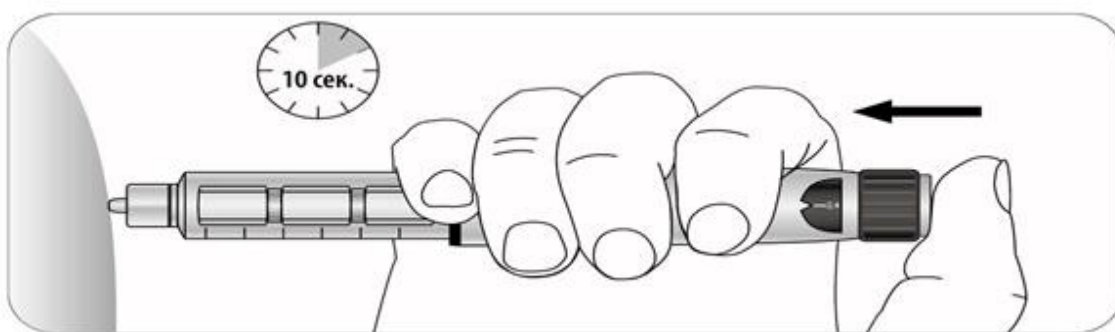


Рис. 7

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

Если селектор дозы остановится до того, как нулевая отметка совместится с указателем, это означает, что Вы не получили необходимую дозу препарата, при этом количество препарата, которое необходимо ввести из следующей шприц-ручки, будет отображаться в окне селектора дозы.

3. Удаление иглы

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

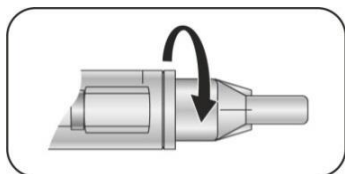


Рис. 8

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

4. Замена иглы

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

Меры предосторожности

- Шприц-ручка должна использоваться только после консультации с Вашим лечащим врачом.
- Для предотвращения инфицирования шприц-ручка должна использоваться только одним пациентом и не передаваться другому лицу.
- В случае загрязнения резинового диска картриджа продезинфицируйте его антисептиком, дождитесь полного высыхания диска перед установкой иглы.
- Если есть подозрения, что используемый экземпляр шприц-ручки поврежден, следует использовать новую шприц-ручку.
- Перед каждой инъекцией убедитесь, что шприц-ручка содержит нужный препарат, прописанный Вашим лечащим врачом.
- Прочитайте и следуйте листку-вкладышу препарата. Всегда проверяйте, что шприц-ручка подготовлена к использованию в соответствии с руководством. Нарушение процедуры подготовки шприц-ручки к использованию может привести к введению неточной дозы препарата.
- Для каждой инъекции используйте новую иглу. Сразу после инъекции игла должна быть снята и утилизирована безопасным способом. Если игла останется на шприц-ручке, это может привести к ее засорению и повлиять на точность введения дозы.
- Если после отсоединения иглы от шприц-ручки Вы обнаружили утечку препарата, возможно, Вы ввели требуемое количество препарата не полностью. Не пытайтесь восполнить недополученную дозу препарата второй инъекцией, так как в этом случае повышается риск передозировки препарата.

Хранение и утилизация

- Шприц-ручка должна всегда храниться со снятой иглой и в колпачке.
- Шприц-ручку нельзя использовать, если она находилась вне холодильника больше времени, указанного в листке-вкладыше.
- От момента первого использования шприц-ручку с препаратом хранить при температуре не выше 30 °С или при температуре от 2 до 8 °С (в холодильнике) в течение 6 недель. Не замораживать. После использования закрывать шприц-ручку колпачком для защиты от света.
- Очищайте шприц-ручку влажной тканью. Не погружайте шприц-ручку в воду.
- Шприц-ручки, которые не находятся в употреблении, должны храниться в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С, но не рядом с морозильной камерой.

Защищайте от света. Не замораживайте.

- Храните шприц-ручки в местах, недоступных для детей.
- Утилизируйте использованные иглы в их защитных от прокалывания колпачках или как рекомендовано лечащим врачом.

Пустые шприц-ручки не должны использоваться повторно. Утилизируйте использованные шприц-ручки без прикрепленных к ним игл и в соответствии с рекомендациями лечащего врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация и Республика Армения

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: Российская Федерация, 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно)

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, armenia@drugsafety.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ДАСМЕД»

Адрес: Кыргызская Республика, 720040, г. Бишкек, ул. Токтогула, д. 108

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно); + (996) 703-699-466

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, pv@dasmed.kg

Республика Беларусь

ООО «МЕДТЕХПРОМ»

Адрес: Республика Беларусь, 220118, г. Минск, ул. Машиностроителей, д. 29, пом. 1

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно); + (375) 17-336-04-51,

+ (375) 17-336-04-20

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, belarus@drugsafety.ru

Республика Казахстан

ТОО «Decalog» (ДЕКАЛОГ)

Адрес: Республика Казахстан, 050050, г. Алматы, ул. Глазунова, 41А-4

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно); +7 (701) 731-52-18

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, decalog@nur.kz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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