

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Оземпик, 1,34 мг/мл (шприц-ручка 0,25 мг или 0,5 мг/доза), раствор для подкожного введения

Оземпик, 1,34 мг/мл (шприц-ручка 1 мг/доза), раствор для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: семаглутид

Оземпик, 1,34 мг/мл (шприц-ручка 0,25 мг или 0,5 мг/доза), раствор для подкожного введения

Один мл раствора содержит 1,34 мг семаглутида*. Одна предварительно заполненная шприц-ручка содержит 2 мг семаглутида* в 1,5 мл раствора.

Каждая доза содержит 0,25 мг семаглутида в 0,19 мл раствора или 0,5 мг семаглутида в 0,37 мл раствора.

Оземпик, 1,34 мг/мл (шприц-ручка 1 мг/доза), раствор для подкожного введения

Один мл раствора содержит 1,34 мг семаглутида*. Одна предварительно заполненная шприц-ручка содержит 4 мг семаглутида* в 3,0 мл раствора.

Каждая доза содержит 1 мг семаглутида в 0,74 мл раствора.

Вспомогательное вещество, наличие которого надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, менее 1 ммоль (23 мг) на дозу, т.е. практически «не содержит натрий».

*Аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), полученный с использованием клеток *Saccharomyces cerevisiae* по технологии рекомбинантной ДНК.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения

Прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор, без помутнения, практически свободный от механических включений.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Оземпик показан для применения у взрослых пациентов с неудовлетворительным контролем сахарного диабета 2 типа в качестве дополнения к диете и физическим упражнениям

- в качестве монотерапии при нецелесообразности назначения метформина в связи с непереносимостью или противопоказаниями
- в дополнение к другим лекарственным препаратам для лечения диабета.

Данные результатов исследования сочетанного применения, влияния на контроль гликемии и явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, а также данные об исследованных популяциях представлены в разделах 4.4, 4.5 и 5.1.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Начальная доза составляет 0,25 мг семаглутида один раз в неделю. Через 4 недели дозу следует увеличить до 0,5 мг один раз в неделю. По крайней мере, через 4 недели введения 0,5 мг один раз в неделю, дозу можно будет увеличить до 1 мг один раз в неделю для последующего улучшения гликемического контроля. По истечении как минимум 4 недель приема препарата в дозе 1 мг 1 раз в неделю доза может быть увеличена до 2 мг 1 раз в неделю для дальнейшего улучшения гликемического контроля.

Семаглутид 0,25 мг не является поддерживающей терапевтической дозой. Применение препарата в дозе больше 2 мг в неделю не рекомендуется.

При добавлении препарата Оземпик к существующей терапии метформином и/или тиазолидиндионом или ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2), текущие дозы метформина и/или тиазолидиндиона или ингибитора НГЛТ-2 можно не изменять.

При добавлении препарата Оземпик к существующей терапии препаратами сульфонилмочевины или инсулином следует учитывать снижение дозы препаратов сульфонилмочевины или инсулина с целью минимизации риска возникновения гипогликемии (смотрите разделы 4.4 и 4.8).

Для коррекции дозы препарата Оземпик самостоятельный мониторинг уровня глюкозы в крови не требуется. Для коррекции дозы препаратов сульфонилмочевины или инсулина, в особенности в начале приема препарата Оземпик и при снижении дозы инсулина требуется самостоятельный контроль уровня глюкозы крови. Рекомендуется поэтапный подход к снижению инсулина.

Пропущенная доза

В случае пропуска, дозу вводят как можно быстрее в течение 5 дней после пропущенной дозы. Если прошло более 5 дней, то пропущенную дозу следует пропустить, а следующую дозу ввести в обычный запланированный день. В каждом случае пациенты могут возобновить обычный однократный еженедельный график введения.

Изменение дня дозирования

При необходимости, день еженедельного введения можно изменять так, чтобы интервал времени между двумя инъекциями составлял не менее 3 дней (>72 часов). После выбора нового дня введения препарата следует продолжить введение один раз в неделю.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы в зависимости от возраста. Опыт применения препарата у пациентов ≥ 75 лет ограничен (смотрите раздел 5.2).

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени коррекция дозы не требуется.

Опыт применения семаглутида у пациентов с тяжелым нарушением функции почек ограничен.

Семаглутид не рекомендуется применять у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (смотрите раздел 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции печени коррекция дозы не требуется. Опыт применения семаглутида у пациентов с тяжелым нарушением функции печени ограничен. У данных пациентов применять семаглутид следует с осторожностью (смотрите раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Оземпик у детей и подростков моложе 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

Способ применения

Подкожно.

Оземпик следует вводить подкожно в область живота, в бедро или предплечье. Место инъекции можно менять без коррекции дозы. Оземпик нельзя вводить внутривенно или внутримышечно.

Оземпик следует вводить один раз в неделю в любое время суток независимо от приема пищи.

Дополнительную информацию по введению смотрите в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Отслеживаемость

Для улучшения отслеживаемости биологических лекарственных препаратов, следует четко записывать наименование и серию применяемого препарата.

Общие

Семаглутид не следует применять у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза. Семаглутид не является заменителем инсулина. Сообщалось о диабетическом кетоацидозе у инсулин-зависимых пациентов, которые резко прекратили или снизили прием инсулина, после начала лечения агонистами рецептора ГПП-1 (смотрите раздел 4.2).

Семаглутид не рекомендуется применять у пациентов с хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса (по классификации NYHA), т.к. опыт применения отсутствует.

Аспирация при общей анестезии или глубокой седации

Сообщалось о случаях легочной аспирации у пациентов, применяющих агонисты рецепторов ГПП-1, находящихся под общей анестезией или глубокой седацией. Поэтому перед проведением процедур с общей анестезией или глубокой седацией следует учитывать повышенный риск остаточного желудочного содержимого вследствие замедленного опорожнения желудка (смотрите раздел 4.8).

Воздействие на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ)

Применение агонистов рецептора ГПП-1 может ассоциироваться с нежелательными реакциями со стороны ЖКТ. Это следует учитывать при лечении пациентов с нарушением функции почек, поскольку тошнота, рвота и диарея могут стать причиной обезвоживания, что может способствовать ухудшению функции почек (смотрите раздел 4.8).

Острый панкреатит

Острый панкреатит был отмечен при применении агонистов рецептора ГПП-1. Паци-

ентам следует сообщить о характерных симптомах острого панкреатита. При подозрении на панкреатит семаглутид необходимо отменить. При подтверждении панкреатита терапию семаглутидом возобновлять не следует. У пациентов с панкреатитом в анамнезе препарат следует применять с осторожностью.

Гипогликемия

Пациенты, получающие семаглутид в комбинации с препаратами сульфонилмочевины или инсулином, подвержены более высокому риску развития гипогликемии. Во время начала лечения семаглутидом риск развития гипогликемии может быть снижен за счет уменьшения дозы препаратов сульфонилмочевины или инсулина (смотрите раздел 4.8).

Диабетическая ретинопатия

У пациентов с диабетической ретинопатией, получавших инсулин и семаглутид, наблюдалось увеличение риска развития диабетической ретинопатии (смотрите раздел 4.8). У пациентов с диабетической ретинопатией, получающих инсулин, применять семаглутид следует с осторожностью. Данных пациентов необходимо тщательно наблюдать и проводить лечение в соответствии с клиническими рекомендациями. Быстрое улучшение контроля уровня глюкозы ассоциировалось с временным ухудшением диабетической ретинопатии, но нельзя исключить и другие механизмы ее развития.

Содержание натрия

Доза препарата содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), т.е. препарат считается «свободным от натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Семаглутид вызывает задержку опорожнения желудка и потенциально влияет на скорость всасывания сопутствующих пероральных лекарственных препаратов. У пациентов, принимающих пероральные лекарственные препараты, которые требуют быстрого всасывания из желудочно-кишечного тракта, семаглутид следует применять с осторожностью.

Парацетамол

Оценка фармакокинетики парацетамола во время теста стандартизованного приема пищи показала, что семаглутид вызывает задержку опорожнения желудка. При сов-

местном применении с семаглутидом 1 мг $AUC_{0-60\text{мин}}$ и C_{max} парацетамола снизились на 27% и 23%, соответственно. При этом общая экспозиция парацетамола ($AUC_{0-5ч}$) не изменилась.

Пероральные контрацептивы

Семаглутид не снижает эффективность пероральных контрацептивов, поскольку семаглутид не оказал клинически значимого влияния на общую экспозицию этинилэстрадиола и левоноргестрела при совместном применении комбинированного перорального контрацептивного препарата (0,03 мг этинилэстрадиола/0,15 мг левоноргестрела) и семаглутида. Препарат не повлиял на экспозицию этинилэстрадиола, в равновесной уровня наблюдалось повышение экспозиции левоноргестрела на 20%. C_{max} не изменилась ни для одного из компонентов.

Аторвастатин

Семаглутид не изменил общую экспозицию аторвастатина после введения однократной дозы аторвастатина (40 мг). C_{max} аторвастатина снизилась на 38%. Данное снижение было расценено как клинически не значимое.

Дигоксин

Семаглутид не изменил общую экспозицию или C_{max} дигоксина после приема однократной дозы дигоксина (0,5 мг).

Метформин

Семаглутид не изменил общую экспозицию или C_{max} метформина после приема в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 3,5 дней.

Варфарин и другие производные кумарина

Семаглутид не изменил общую экспозицию или C_{max} R- и S-варфарина после приема однократной дозы варфарина (25 мг), также клинически значимое воздействие на фармакодинамический эффект варфарина, измеренный с применением международного нормализованного отношения (МНО), не было отмечено. Однако сообщалось о случаях снижения МНО при одновременном применении аценокумарола и семаглутида. После начала терапии семаглутидом у пациентов, получающих варфарин или другие производные кумарина, рекомендуется более частый мониторинг МНО.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность (смотрите раздел 5.3). Существует ограниченный опыт применения семаглутида у беременных женщин. Таким образом, семаглутид не следует применять во время беременности. При планировании или наступлении беременности лечение семаглутидом следует прекратить. Лечение семаглутидом следует прекратить, по крайней мере, за 2 месяца до запланированной беременности ввиду длительного периода полувыведения (смотрите раздел 5.2).

Лактация

Во время грудного вскармливания у крыс семаглутид выделялся с молоком. Поскольку нельзя исключить риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, то во время грудного вскармливания семаглутид применять не следует.

Фертильность

Воздействие семаглутида на фертильность у людей не установлено. Семаглутид не воздействовал на фертильность самцов крыс. При введении самкам крыс доз, сопровождавшихся снижением массы тела, наблюдалось увеличение продолжительности эстрального цикла и незначительное снижение количества овуляций (смотрите раздел 5.3).

Женщины детородного возраста

Женщинам репродуктивного возраста, при лечении семаглутидом рекомендуется применять средства контрацепции.

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

Семаглутид не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. При применении в комбинации с препаратами сульфонилмочевины или инсулином пациентам следует рекомендовать соблюдать меры предосторожности во избежание развития гипогликемии во время вождения транспортных средств и управления механизмами (смотрите раздел 4.4).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В 8 исследованиях 3а фазы семаглутид в дозировке до 1 мг вводился 4 792 пациентам. Наиболее часто в клинических исследованиях сообщалось о таких нежелательных реакциях, как нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, включая тошноту (очень часто), диарею (очень часто) и рвоту (часто). В общем, данные реакции были легкой и средней степени тяжести и непродолжительными.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 1 приведены нежелательные реакции, выявленные во всех исследованиях 3а фазы (долгосрочные включая исследования сердечно-сосудистых исходов) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (дальнейшее описание представлено в разделе 5.1). Показатели частоты развития нежелательных реакций (за исключением осложнений диабетической ретинопатии, смотрите сноску Таблицы 1) основаны на объединенных данных по исследованиям 3а фазы, за исключением исследования сердечно-сосудистых исходов (более подробная информация представлена в тексте под таблицей).

Нижеперечисленные реакции приведены по системно-органным классам и по абсолютной частоте. Показатели частоты определены следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$) очень редко ($< 1/10000$) и неизвестно (не возможно оценить на основании имеющихся данных). В каждой группе частоты развития нежелательные реакции представлены по снижению степени серьезности.

Таблица 1 Частота побочных реакций при применении семаглутида

Системно-органная классификация согласно MedDRA	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Неизвестно
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность ^c	Анафилактическая реакция	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипогликемия ^a при применении с инсулином или препаратами	Гипогликемия ^a при применении с другими ПССП (перо-			

	сульфонилмо- чевины	ральные са- хароснижаю- щие препара- ты) Снижение аппетита			
Нарушения со стороны нерв- ной системы		Головокру- жение	Дисгевзия		
Нарушения со стороны органов зрения		Осложнения диабетиче- ской ретино- патии ^b			
Нарушения со стороны сердца			Увеличение частоты сердечных сокращений		
Нарушения со стороны желу- дочно- кишечного тракта	Тошнота Диарея	Рвота Боль в животе Вздутие живота Запор Диспепсия Гастрит Гастро- эзофагеальная рефлюксная болезнь Отрыжка Метеоризм	Острый панкреатит Задержка опорожне- ния желудка		Кишечная непрохо- димость ^d
Нарушения со стороны печени и желчевыво- дящих путей		Холелитиаз			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тка- ней					Ангио- невроти- ческий отек ^d
Общие рас- стройства и нарушения в месте введения		Слабость	Реакции в месте вве- дения		

Лабораторные и инструментальные данные		Увеличение концентрации липазы			
		Увеличение концентрации амилазы			
		Снижение массы тела			

- ^{a)} Гипогликемия, определенная как тяжелая (требующая помощи другого человека) или симптоматическая в комбинации с уровнем глюкозы крови $<3,1$ ммоль/л
- ^{b)} Осложнения диабетической ретинопатии включают в себя: необходимость в фотокоагуляции сетчатки, лечение интравитреальными препаратами, кровоизлияние в стекловидное тело, развитие слепоты, связанной с диабетом (нечасто). Частота основана на исследовании сердечно-сосудистых исходов.
- ^{c)} Сгруппированный термин, охватывающий также нежелательные реакции, связанные с гиперчувствительностью, такие как сыпь и крапивница.
- ^{d)} Из пост-маркетинговых отчетов.

2-летнее исследование сердечно-сосудистых исходов и безопасности

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Гипогликемия

При применении семаглутида в монотерапии эпизоды гипогликемии тяжелой степени не наблюдались. Гипогликемия тяжелой степени в основном наблюдалась при применении семаглутида в комбинации с препаратами сульфонилмочевины (1,2% пациентов, 0,03 явлений на пациенто-лет) или инсулином (1,5% пациентов, 0,02 явлений на пациенто-лет). Наблюдалось несколько эпизодов (0,1% пациентов, 0,001 явлений на пациенто-лет) при применении семаглутида в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами, за исключением сульфонилмочевины.

При добавлении семаглутида 1,0 мг к ингибитору НГЛТ-2 в исследовании SUSTAIN 9 гипогликемия, в соответствии с классификацией Американской Диабетической Ассоциации (ADA), возникла у 11,3% (0,3 случая / пациенто-лет) по сравнению с 2,0% (0,04 события / пациенто-лет) у пациентов, получавших плацебо. О тяжелой гипогликемии сообщалось у 0,7% (0,01 события / пациенто-лет) и 0% пациентов, соответственно.

В 40-недельном исследовании фазы 3b у пациентов, получавших семаглутид 1 мг и 2 мг, большинство гипогликемических эпизодов (45 из 49) возникало при использовании семаглутида в комбинации с сульфонилмочевинной или инсулином.

Нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта

Тошнота отмечалась у 17% и 19,9% пациентов, получавших семаглутид 0,5 мг и 1 мг, соответственно, диарея – у 12,2% и 13,3% и рвота – у 6,4% и 8,4%. Большинство явлений были легкой и средней степени тяжести и непродолжительными. Явления стали причиной преждевременного прекращения лечения у 3,9% и 5% пациентов. Чаще всего о явлениях сообщалось в первые месяцы лечения.

При лечении семаглутидом нежелательные явления со стороны ЖКТ могут чаще развиваться у пациентов с низкой массой тела.

В 40-недельном исследовании фазы 3b у пациентов, получавших семаглутид в дозе 1 мг и 2 мг соответственно, тошнота возникала в аналогичных пропорциях у пациентов, получавших семаглутид в дозе 1 мг и 2 мг соответственно. Диарея и рвота наблюдались у большего числа пациентов, получавших семаглутид в дозе 2 мг по сравнению с семаглутидом в дозе 1 мг. Побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта привели к прекращению лечения в аналогичных пропорциях в группах, получавших семаглутид в дозе 1 мг и семаглутид в дозе 2 мг.

При одновременном применении с ингибитором НГЛТ-2 в исследовании SUSTAIN 9 запор и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь наблюдались у 6,7% и 4% пациентов, получавших семаглутид 1,0 мг, соответственно, по сравнению с отсутствием событий у пациентов, получавших плацебо. Распространенность этих событий со временем не уменьшалась.

Острый панкреатит

Сообщалось о частоте подтвержденного острого панкреатита в фазе 3a клинических исследований, 0,3% для семаглутида и 0,2% для группы сравнения, соответственно. В 2-летнем исследовании сердечно-сосудистых исходов, подтвержденная частота острого панкреатита, составляла 0,5% для семаглутида и 0,6% для плацебо (смотрите раздел 4.4).

Осложнения диабетической ретинопатии

В ходе 2-летнего клинического исследования наблюдали 3297 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, длительным течением диабета и неадекватным контролем глюкозы крови. В данном исследовании подлежащие оценке явления осложнений диабетической ретинопатии развились у большего числа пациентов, получавших семаглутид (3%) по сравнению с плацебо (1,8%). Они наблюдались у пациентов, получавших инсулин, с диабетической ретинопатией в анамнезе. Разница между видами лечения появилась рано и сохранялась на протяжении всего исследования. Систематическая оценка осложнений диабетической ретинопатии выполнялась только в исследовании сердечно-сосудистых исходов. В клинических исследованиях продолжительностью до 1 года с участием 4807 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, связанные с диабетической ретинопатией не-

желательные явления регистрировались с аналогичной частотой, у получавших семаглутид (1,7%) и препараты сравнения (2,0%).

Преждевременное прекращение по причине нежелательного явления

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

Реакции в месте введения

Реакции в месте введения (т.е. сыпь, покраснение в месте введения) были зарегистрированы у 0,6% и 0,5% пациентов, получавших семаглутид 0,5 мг и 1 мг, соответственно. Данные реакции обычно были незначительными.

Иммуногенность

В соответствии с потенциальными иммуногенными свойствами лекарственных препаратов, содержащих протеины или пептиды, у пациентов после лечения семаглутидом могут образоваться антитела. Доля пациентов с положительными результатами анализа на антитела к семаглутиду в любой период времени после начального этапа была низкой (1–2%), ни у одного пациента не были выявлены антитела, нейтрализующие семаглутид, или антитела с нейтрализующим действием в отношении эндогенного ГПП-1 в конце исследования.

Увеличение частоты сердечных сокращений

Увеличение ЧСС наблюдается при применении аналогов ГПП-1. В исследованиях 3а фазы, среднее увеличение от 1 до 6 ударов в минуту от исходного уровня от 72 до 76 ударов в минуту наблюдались у пациентов, получавших Оземпик. В долгосрочных исследованиях у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, 16% пациентов, получавших Оземпик, имели увеличение в ЧСС >10 ударов в минуту, в сравнении с 11% в группе плацебо после 2 лет лечения.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здра-

воохранения Республики Казахстан
010000, Республика Казахстан, г. Астана, район Байконур,
ул. А. Иманова 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)
Тел.: +7 (7172) 235 135
Эл. почта: farm@dari.kz
Веб-сайт: <http://www.ndda.kz>

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)
109012, Российская Федерация, г. Москва, Славянская площадь д. 4, стр. 1
Тел.: +7 800 550 99 03, +7 (499) 578 02 20
Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
220037, Республика Беларусь, г. Минск, пер. Товарищеский 2а
Тел.: +375-17-299-55-14, +375-17-242-00-29
Эл. почта: rcpl@rceth.by
Веб-сайт: www.rceth.by

Республика Армения
«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО
0051, Республика Армения, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5
Тел.: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-08-96, (+374 10) 23-16-82
Эл. почта: vigilance@pharm.am
Веб-сайт: www.pharm.am

Кыргызская Республика
Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики
720044, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. 3-я линия 25
Тел.: +996 312 21 92 78
Эл. почта: pharm@dlsmi.kg
Веб-сайт: www.dlsmi.kg

4.9. Передозировка

В клинических исследованиях сообщалось о передозировке до 4 мг в однократной дозе и до 4 мг в неделю. Наиболее часто регистрируемым нежелательным явлением была тошнота. Все пациенты выздоровели без осложнений.

Специфического антидота при передозировке семаглутида не существует. В случае

передозировки необходимо проводить соответствующую симптоматическую терапию, в зависимости от клинических проявлений и симптомов, у пациента. Учитывая длительный период полувыведения семаглутида, составляющий около 1 недели, может потребоваться длительный период наблюдения и лечения этих симптомов (смотрите раздел 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Лекарственные препараты, применяемые при диабете. Препараты, снижающие уровень глюкозы в крови, исключая инсулины. Глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) аналоги. Семаглутид.

Код АТХ: A10BJ06

Механизм действия

Семаглутид является аналогом ГПП-1, имеющим 94% гомологичности с человеческим ГПП-1. Семаглутид действует как агонист рецептора ГПП-1, который селективно связывается и активирует рецептор ГПП-1, являющегося мишенью для нативного ГПП-1.

ГПП-1 — это физиологический гормон, который обладает многокомпонентным действием на регулирование уровня глюкозы и аппетита, а также на сердечно-сосудистую систему. Действие на уровень глюкозы и аппетит специфически опосредовано через рецепторы ГПП-1 в поджелудочной железе и в головном мозге.

Семаглутид снижает уровень глюкозы в крови глюкозозависимым образом, стимулируя секрецию инсулина и снижая секрецию глюкагона, при повышении уровня глюкозы. Механизм снижения уровня глюкозы в крови также включает незначительную поддержку 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 посредством снижения потребления калорий, в том числе за счет снижения аппетита. Более того, семаглутид снижает предпочтение к приему пищи с высоким содержанием жиров.

Также рецепторы ГПП-1 экспрессируются в сердце, сосудистой системе, иммунной системе и почках. В клинических исследованиях семаглутид оказывал положительный эффект на уровень липидов в плазме, снижал систолическое артериальное давление и уменьшал воспаление. В исследованиях на животных, семаглутид ослаблял развитие атеросклероза, предотвращая прогрессирование аортальных бляшек и уменьшая воспалительные процессы в них.

Фармакодинамические эффекты

Все данные фармакодинамики оценивали через 12 недель лечения (включая повыше-
ние дозы) в равновесной концентрации семаглутида 1 мг один раз в неделю.

Уровень глюкозы натощак и после приема пищи

Семаглутид снижает уровень глюкозы натощак и после приема пищи. У пациентов с диабетом 2 типа лечение семаглутидом 1 мг приводило к абсолютному изменению концентрации глюкозы по сравнению с исходным уровнем (ммоль/л) и относительно-
му снижению по сравнению с плацебо (%) для показателей глюкозы натощак (1,6 ммоль/л, снижение на 22%), через 2 часа после приема пищи (4,1 ммоль/л, снижение на 37%), средней суточной концентрации (1,7 ммоль/л, снижение на 22%) и пиков пост-
приандиальной глюкозы после 3 приемов пищи (0,6–1,1 ммоль/л). Семаглутид снижал уровень глюкозы натощак после приема первой дозы.

Функция бета-клеток и секреция инсулина

Семаглутид улучшает функцию бета-клеток. По сравнению с плацебо, семаглутид улучшал первую и вторую фазу секреции инсулина с трехкратным и двукратным по-
вышением, соответственно, и повышал максимальную секреторную способность бета-
клеток у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Более того, лечение семаглутидом повышало концентрацию инсулина натощак по сравнению с плацебо.

Секреция глюкагона

Семаглутид снижает концентрацию глюкагона натощак и после еды. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа семаглутид способствовал последующему относительному снижению концентрации глюкагона по сравнению с плацебо: глюкагона натощак (8–
21%), постприандиального глюкагонового ответа (14–15%) и средней суточной концен-
трации глюкагона (12%).

Глюкозозависимая секреция инсулина и глюкагона

Семаглутид снижал высокий уровень глюкозы в крови посредством стимуляции секре-
ции инсулина и снижения секреции глюкагона глюкозозависимым образом. При лече-
нии семаглутидом скорость секреции инсулина у пациентов с сахарным диабетом 2
типа была сопоставима с таковой у здоровых пациентов.

Во время индуцированной гипогликемии семаглутид по сравнению с плацебо не изме-
нял ответной регуляторной реакции повышения концентрации глюкагона и не ослаб-
лял снижение концентрации С-пептида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Опорожнение желудка

Семаглутид вызывал незначительную задержку раннего постприандиального опорожне-
ния желудка, и таким образом приводил к снижению скорости поступления постприан-
диальной глюкозы в циркуляторное русло.

Аппетит, потребляемая калорийность и выбор пищи

Семаглутид по сравнению с плацебо снижал потребляемую калорийность 3 последовательных (по желанию) приемов пищи на 18–35%. Этому способствовали подавление аппетита, вызванное семаглутидом, как при приеме натошак, так и после приема пищи, повышенный контроль приема пищи, меньшая тяга к определенному виду пищи и относительно более низкое предпочтение пищи с высоким содержанием жиров.

Концентрация липидов при приеме натошак и после еды

По сравнению с плацебо семаглутид способствовал снижению концентрации триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) натошак на 12% и 21%, соответственно. После еды с высоким содержанием жиров концентрации триглицеридов и ЛПОНП снижались более чем на 40%.

Кардиоэлектрофизиология (QTc)

Воздействие семаглутида на сердечную реполяризацию изучали в исследовании мониторингирования интервала QTc. Семаглутид не удлинял интервал QTc при сверхтерапевтических уровнях доз вплоть до 1,5 мг в равновесной концентрации.

Клинические данные по эффективности и безопасности

Неотъемлемой частью лечения диабета 2 типа является улучшение контроля гликемии и снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Эффективность и безопасность применения семаглутида 0,5 мг и 1 мг один раз в неделю оценивалась в 6 рандомизированных контролируемых исследованиях 3а фазы, в которых принимали участие 7 215 пациентов с диабетом 2 типа (4 107 пациентов получали семаглутид). В пяти исследованиях (SUSTAIN 1–5) основной целью являлась оценка эффективности гликемического контроля, а в одном исследовании (SUSTAIN 6) основной целью являлась оценка сердечно-сосудистых исходов.

Кроме того, было проведено исследование фазы 3b (SUSTAIN 7) с участием 1 201 пациента для сравнения эффективности и безопасности препарата Оземпик 0,5 мг и 1 мг один раз в неделю с дулаглутидом 0,75 мг и 1,5 мг один раз в неделю, соответственно. Исследование фазы 3b (SUSTAIN 9) было проведено для изучения эффективности и безопасности семаглутида в качестве дополнения к лечению ингибитором НГЛТ-2.

Лечение семаглутидом показало устойчивое, статистически превосходящее и клинически значимое снижение концентрации гликированного гемоглобина HbA_{1c} и снижение массы тела, вплоть до 2 лет по сравнению с плацебо и препаратами активного контроля (ситаглиптин, инсулин гларгин, эксенатид с замедленным высвобождением и дулаглутидом).

Возраст, пол, расовая или этническая принадлежность, ИМТ (индекс массы тела) и масса тела (кг) на исходном уровне, длительность сахарного диабета и степень нару-

шения функции почек не повлияли на эффективность семаглутида. Результаты относятся к периоду лечения у всех рандомизированных испытуемых (анализ на основе смешанных моделей для повторных измерений или множественной интерполяции).

Кроме того, было проведено исследование фазы 3b (SUSTAIN 11), в котором изучался эффект семаглутида в сравнении с инсулином аспарт, как в качестве дополнения к метформину, так и к оптимизированному инсулину гларгин (U100). Детальная информация предоставлена ниже.

SUSTAIN 1 – Монотерапия

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании длительностью 30 недель с участием 388 пациентов с ненадлежащим контролем заболевания с помощью диеты и физических упражнений были рандомизированы для лечения препаратом семаглутид 0,5 мг или семаглутид 1 мг один раз в неделю или плацебо.

Таблица 2 SUSTAIN 1: Результаты на 30 неделе

	Семаглутид 0,5 мг	Семаглутид 1 мг	Плацебо
Все включенные в исследование пациенты, принявшие хотя бы одну дозу препарата (N)	128	130	129
Гликированный гемоглобин HbA_{1c} (%)			
Исходный показатель (среднее)	8,1	8,1	8,0
Изменение относительно исходного показателя к 30 неделе	-1,5	-1,6	0
Разница с плацебо [95% ДИ]	-1,4 [-1,7, -1,1] ^a	-1,5 [-1,8, -1,2] ^a	-
Пациенты (%), достигшие концентрации гликированного гемоглобина HbA_{1c} <7%	74	72	25
ГПН (ммоль/л)			
Исходный показатель (среднее)	9,7	9,9	9,7
Изменение относительно исходного показателя к 30 неделе	-2,5	-2,3	-0,6
Масса тела (кг)			
Исходный показатель (среднее)	89,8	96,9	89,1
Изменение относительно исходного показателя к 30 неделе	-3,7	-4,5	-1,0
Разница с плацебо [95% ДИ]	-2,7 [-3,9, -1,6] ^a	-3,6 [-4,7, -2,4] ^a	-

^ap <0,0001 (2-сторонний) для превосходящей эффективности

SUSTAIN 2 – Семаглутид по сравнению с ситаглиптином в комбинации с 1–2 пероральными сахароснижающими препаратами: метформин и/или тиазолидиндионы

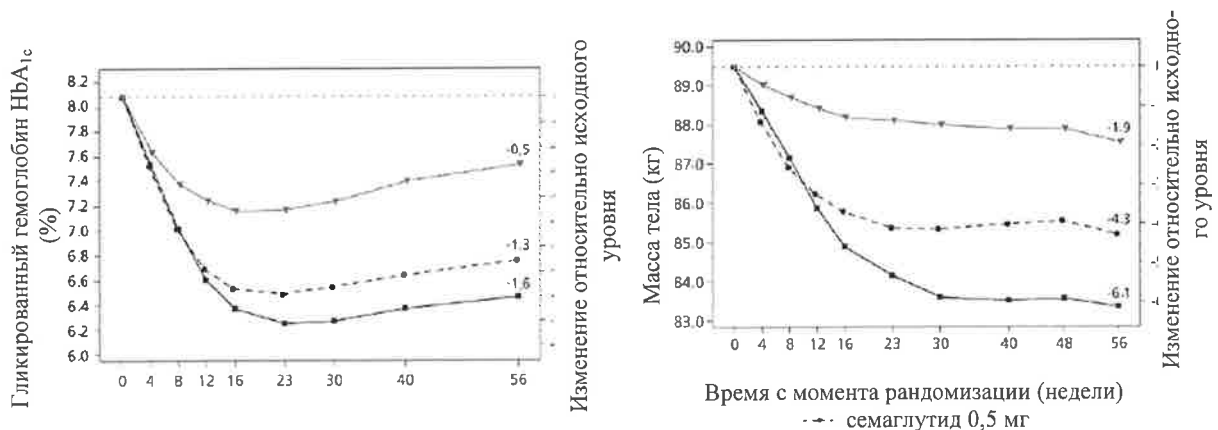
В 56-недельном двойном слепом исследовании с активным контролем 1 231 пациента

рандомизировали для лечения семаглутидом 0,5 мг один раз в неделю, семаглутид 1 мг один раз в неделю или ситаглиптином 100 мг один раз в сутки, все в комбинации с метформином (94%) и/или тиазолидиндионами (6%).

Таблица 3 SUSTAIN 2: Результаты на 56 неделе

	Семаглутид 0,5 мг	Семаглутид 1 мг	Ситаглип- тин 100 мг
Все включенные в исследование пациен- ты, принявшие хотя бы одну дозу препа- рата (N)	409	409	407
Гликированный гемоглобин HbA_{1c} (%)			
Исходный показатель (среднее)	8,0	8,0	8,2
Изменение относительно исходного пока- зателя к 56 неделе	-1,3	-1,6	-0,5
Разница с ситаглиптином [95% ДИ]	-0,8 [-0,9, -0,6] ^a	-1,1 [-1,2, -0,9] ^a	-
Пациенты (%), достигшие concentra- ции гликированного гемоглобина HbA_{1c} <7%	69	78	36
ГПН (ммоль/л)			
Исходный показатель (среднее)	9,3	9,3	9,6
Изменение относительно исходного пока- зателя к 56 неделе	-2,1	-2,6	-1,1
Масса тела (кг)			
Исходный показатель (среднее)	89,9	89,2	89,3
Изменение относительно исходного пока- зателя к 56 неделе	-4,3	-6,1	-1,9
Разница с ситаглиптином [95% ДИ]	-2,3 [-3,1, -1,6] ^a	-4,2 [-4,9, -3,5] ^a	-

^a p < 0,0001 (2-сторонний) для превосходящей эффективности



Время с момента рандомизации (недели)
 --- семаглутид 0,5 мг
 — семаглутид 1 мг — Ситаглиптин

Рисунок 1 Среднее изменение гликированного гемоглобина HbA_{1c} (%) и массы тела (кг) от исходного уровня к 56 неделе

SUSTAIN 7 – семаглутид по сравнению с дулаглутидом, оба в комбинации с метформин

В 40-недельном открытом исследовании 1 201 пациентов, получавшие метформин, были рандомизированы 1:1:1:1 для лечения один раз в неделю препаратом семаглутид 0,5 мг, дулаглутидом 0,75 мг, семаглутид 1 мг и дулаглутидом 1,5 мг, соответственно. В исследовании сравнивались семаглутид 0,5 мг с дулаглутидом 0,75 мг и семаглутид 1 мг с дулаглутидом 1,5 мг.

Нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта являлись наиболее частыми и происходили в одинаковом соотношении у пациентов получавших семаглутид 0,5 мг (129 пациентов [43%]), семаглутид 1 мг (133 [44%]) и дулаглутид 1,5 мг (143 [48%]), небольшое количество пациентов получавших дулаглутид 0,75 мг (100 [33%]). На 40-й неделе учащение пульса 2,4, 4,0 и 1,6, 2,1 ударов/мин наблюдалось у семаглутид (0,5 мг и 1 мг) и дулаглутид (0,75 мг и 1,5 мг), соответственно.

Таблица 4 SUSTAIN 7: Результаты на 40 неделе

	Семаглутид 0,5 мг	Семаглутид 1 мг	Дулаглутид 0,75 мг	Дулаглутид 1,5 мг
Все включенные в исследование пациенты, принявшие хотя бы одну дозу препарата (N)	301	300	299	299
Гликированный гемоглобин HbA_{1c} (%)				
Исходный показатель (среднее)	8,3	8,2	8,2	8,2
Изменение относительно исходного показателя к 40 неделе	-1,5	-1,8	-1,1	-1,4
Разница с дулаглутидом [95% ДИ]	-0,4 ^b [-0,6, -0,2] ^a	-0,4 ^c [-0,6, -0,3] ^a	-	-
Пациенты (%), достигшие концентрации гликированного гемоглобина HbA_{1c} <7%	68	79	52	67
ГПН (ммоль/л)				
Исходный показатель (среднее)	9,8	9,8	9,7	9,6
Изменение относительно исходного показателя к 30 неделе	-2,2	-2,8	-1,9	-2,2
Масса тела (кг)				

Исходный показатель (среднее)	96,4	95,5	95,6	93,4
Изменение относительно исходного показателя к 30 неделе	-4,6	-6,5	-2,3	-3,0
Разница с инсулином гларгин [95% ДИ]	-2,3 ^b [-3,0, -1,5] ^a	-3,6 ^c [-4,3, -2,8] ^a	-	-

^a $p < 0,0001$ (2-сторонний) для превосходящей эффективности

^b семаглутид 0,5 мг в сравнении с дулаглутидом 0,75 мг

^c семаглутид 1 мг в сравнении с дулаглутидом 1,5 мг

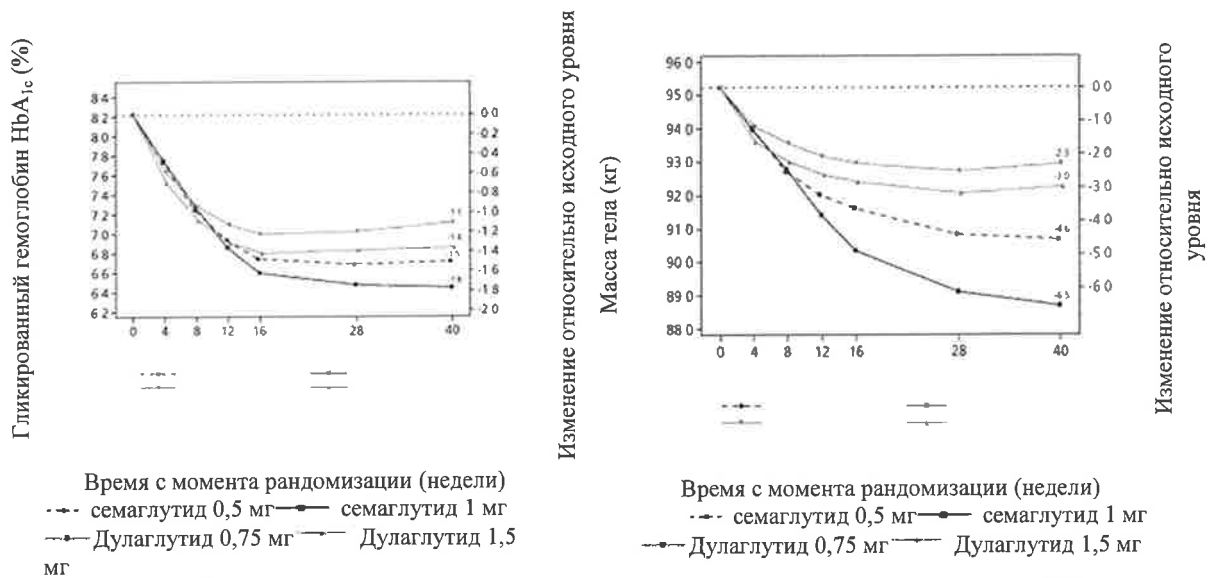


Рисунок 2 Среднее изменение гликированного гемоглобина HbA_{1c} (%) и массы тела (кг) от исходного уровня к 40 неделе

SUSTAIN 3 – семаглутид по сравнению с эксенатидом в комбинации с метформином или с метформином и препаратами сульфонилмочевины

В 56-недельном открытом исследовании 813 пациентов, получавшие только метформин (49%), метформин с препаратами сульфонилмочевины (45%) или другие препараты (6%), были рандомизированы для лечения семаглутидом 1 мг один раз в неделю или эксенатидом с замедленным высвобождением 2 мг 1 раз в неделю.

Таблица 5 SUSTAIN 3: Результаты на 56 неделе

	Семаглутид 1 мг	Эксенатид с замедленным высвобождением 2 мг
Все включенные в исследование пациенты, принявшие хотя бы одну дозу препарата (N)	404	405

Гликированный гемоглобин HbA_{1c} (%)		
Исходный показатель (среднее)	8,4	8,3
Изменение относительно исходного показателя к 56 неделе	-1,5	-0,9
Разница с эксенатидом [95% ДИ]	-0,6 [-0,8, -0,4] ^a	-
Пациенты (%), достигшие концентрации гликированного гемоглобина HbA_{1c} <7%	67	40
ГПН (ммоль/л)		
Исходный показатель (среднее)	10,6	10,4
Изменение относительно исходного показателя к 56 неделе	-2,8	-2,0
Масса тела (кг)		
Исходный показатель (среднее)	96,2	95,4
Изменение относительно исходного показателя к 56 неделе	-5,6	-1,9
Разница с эксенатидом [95% ДИ]	-3,8 [-4,6, -3,0] ^a	-

^ap <0,0001 (2-сторонний) для превосходящей эффективности

SUSTAIN 4 – Семаглутид по сравнению с инсулином гларгин в комбинации с 1–2 пероральными сахароснижающими препаратами: метформин или метформин и препараты сульфонилмочевины

В 30-недельном открытом сравнительном исследовании 1 089 пациентов были рандомизированы для лечения семаглутидом 0,5 мг один раз в неделю, семаглутид 1 мг один раз в неделю или инсулином гларгин один раз в сутки на фоне терапии метформином (48%) или метформином и препаратами сульфонилмочевины (51%).

Таблица 6 SUSTAIN 4: Результаты на 30 неделе

	Семаглутид 0,5 мг	Семаглутид 1 мг	Инсулин гларгин
Все включенные в исследование пациенты, принявшие хотя бы одну дозу препарата (N)	362	360	360
Гликированный гемоглобин HbA_{1c} (%)			
Исходный показатель (среднее)	8,1	8,2	8,1
Изменение относительно исходного показателя к 30 неделе	-1,2	-1,6	-0,8
Разница с инсулином гларгин [95% ДИ]	-0,4 [-0,5, -0,2] ^a	-0,8 [-1,0, -0,7] ^a	-
Пациенты (%), достигшие концентрации гликированного гемоглобина HbA_{1c} <7 %	57	73	38
ГПН (ммоль/л)			
Исходный показатель (среднее)	9,6	9,9	9,7

Изменение относительно исходного показателя к 30 неделе	-2,0	-2,7	-2,1
Масса тела (кг)			
Исходный показатель (среднее)	93,7	94,0	92,6
Изменение относительно исходного показателя к 30 неделе	-3,5	-5,2	+1,2
Разница с инсулином гларгин [95 % ДИ]	-4,6 [-5,3, -4,0] ^a	-6,34 [-7,0, -5,7] ^a	-

^ap <0,0001 (2-сторонний) для превосходящей эффективности

SUSTAIN 5 – Семаглутид по сравнению с плацебо в комбинации с базальным инсулином

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании длительностью 30 недель 397 пациентов с недостаточным контролем заболевания на базальном инсулине с метформином или без него, были рандомизированы для получения семаглутида 0,5 мг один раз в неделю или семаглутида 1 мг один раз в неделю или плацебо.

Таблица 7 SUSTAIN 5: Результаты на 30 неделе

	Семаглутид 0,5 мг	Семаглутид 1 мг	Плацебо
Все включенные в исследование пациенты, принявшие хотя бы одну дозу препарата (N)	132	131	133
Гликированный гемоглобин HbA_{1c} (%)			
Исходный показатель (среднее)	8,4	8,3	8,4
Изменение относительно исходного показателя к 30 неделе	-1,4	-1,8	-0,1
Разница с плацебо [95% ДИ]	-1,4 [-1,6,-1,1] ^a	-1,8 [-2,0,-1,5] ^a	-
Пациенты (%), достигшие концентрации гликированного гемоглобина HbA_{1c} <7%	61	79	11
ГПН (ммоль/л)			
Исходный показатель (среднее)	8,9	8,5	8,6
Изменение относительно исходного показателя к 30 неделе	-1,6	-2,4	-0,5
Масса тела (кг)			
Исходный показатель (среднее)	92,7	92,5	89,9
Изменение относительно исходного показателя к 30 неделе	-3,7	-6,4	-1,4
Разница с плацебо [95% ДИ]	-2,3 [-3,3,-1,3] ^a	-5,1 [-6,1,-4,0] ^a	-

^ap <0,0001 (2-сторонний) для превосходящей эффективности

«SUSTAIN FORTE» – семаглутид 2 мг по сравнению с семаглутидом 1 мг

В 40-недельном двойном слепом исследовании 961 пациент с недостаточным контро-

лем на фоне приема метформина с сульфонилмочевинной или без нее были рандомизированы для приема семаглутида 2 мг 1 раз в неделю или семаглутида 1 мг 1 раз в неделю. Лечение семаглутидом 2 мг привело к статистически достоверному снижению уровня HbA_{1c} через 40 недель лечения по сравнению с семаглутидом 1 мг.

Таблица 8 SUSTAIN FORTE: Результаты на 40-й неделе лечения

	Семаглутид 1 мг	Семаглутид 2 мг
Все включенные в исследование пациенты, принявшие хотя бы одну дозу препарата (N)	481	480
Гликированный гемоглобин HbA_{1c} (%)		
Исходный показатель (среднее)	8,8	8,9
Изменение относительно исходного показателя к 40 неделе	-1,9	-2,2
Разница с семаглутидом 1 мг [95% ДИ]	-	-0,2 [-0,4, -0,1] ^a
Пациенты (%), достигшие концентрации гликированного гемоглобина HbA_{1c} <7%	58	68
ГПН (ммоль/л)		
Исходный показатель (среднее)	10,9	10,7
Изменение относительно исходного показателя к 40 неделе	-3,1	-3,4
Масса тела (кг)		
Исходный показатель (среднее)	98,6	100,1
Изменение относительно исходного показателя к 40 неделе	-6,0	-6,9
Разница с семаглутидом 1 мг [95% ДИ]		-0,9 [-1,7, -0,2] ^b

^ap <0,001 (2-сторонний) для превосходящей эффективности

^bp <0,05 (2-сторонний) для превосходящей эффективности

SUSTAIN 9 – Семаглутид по сравнению с плацебо в качестве дополнения к ингибитору НГЛТ-2 ± метформину или сульфонилмочевина

В 30-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 302 пациента, с недостаточным контролем на ингибиторе НГЛТ-2 с метформином или без него, либо с сульфонилмочевинной или без нее, были рандомизированы для получения семаглутида в дозе 1,0 мг один раз в неделю или плацебо.

Таблица 9 SUSTAIN 9: результаты на 30 неделе

	Семаглутид 1 мг	Плацебо
Все включенные в исследование пациенты,	151	151

принявшие хотя бы одну дозу препарата (N)		
Гликированный гемоглобин HbA_{1c} (%)		
Исходный показатель (среднее)	8,0	8,1
Изменение относительно исходного показателя к 30 неделе	-1,5	-0,1
Разница с плацебо [95% ДИ]	-1,4 [-1,6, -1,2] ^a	-
Пациенты (%), достигшие концентрации гликированного гемоглобина HbA_{1c} <7%	78,7	18,7
ГПН (ммоль/л)		
Исходный показатель (среднее)	9,1	8,9
Изменение относительно исходного показателя к 30 неделе	-2,2	0,0
Масса тела (кг)		
Исходный показатель (среднее)	89,6	93,8
Изменение относительно исходного показателя к 30 неделе	-4,7	-0,9
Разница с плацебо [95% ДИ]	-3,8 [-4,7, -2,9] ^a	-

^ap<0,0001 (двусторонний) для превосходящей эффективности, скорректированный с учетом множественности на основе иерархического тестирования значения HbA_{1c} и массы тела

SUSTAIN 11 – Семаглутид по сравнению с инсулином аспарт в качестве дополнения к инсулину гларгин + метформин

В 52-недельном открытом исследовании 1 748 пациентов с недостаточно контролируемым СД2 после 12-недельного периода приема инсулина гларгин и метформина были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения либо семаглутида один раз в неделю (0,5 мг или 1,0 мг), либо инсулина аспарт три раза в день. Средняя продолжительность диабета у включенных в исследование пациентов составила 13,4 года, средний уровень HbA_{1c} 8,6%, а целевой уровень HbA_{1c} 6,5–7,5%.

Лечение семаглутидом привело к снижению уровня HbA_{1c} на 52-й неделе (-1,5% для семаглутида против -1,2% для инсулина аспарт).

Количество тяжелых гипогликемических эпизодов в обеих группах было низким (4 эпизода при применении семаглутида против 7 эпизодов при применении инсулина аспарт).

Средняя исходная масса тела уменьшилась на фоне приема семаглутида (-4,1 кг) и увеличилась на фоне приема инсулина аспарт (+2,8 кг), а разница в оценке результатов лечения составила -6,99 кг (95% ДИ от -7,41 до -6,57) на 52-й неделе.

Комбинированное применение с монотерапией препаратами сульфонилмочевины

В исследовании SUSTAIN 6 (смотрите подраздел о заболеваниях сердечно-сосудистой системы) исходно 123 пациента получали монотерапию препаратами сульфонилмочевины. Исходная концентрация гликированного гемоглобина HbA_{1c} составляла 8,2%,

8,4% и 8,4% для пациентов, получавших семаглутид 0,5 мг, семаглутид 1 мг и плацебо, соответственно. На 30 неделе изменение концентрации гликированного гемоглобина HbA_{1c} составляло -1,6%, -1,5% и 0,1% среди пациентов, получавших семаглутид 0,5 мг, семаглутид 1 мг и плацебо, соответственно.

Комбинированное применение с двухфазным инсулином ± 1–2 ПССП

В исследовании SUSTAIN 6 (смотрите подраздел о заболеваниях сердечно-сосудистой системы) 867 пациентов исходно получали двухфазный инсулин (с ПССП или без них). Исходная концентрация гликированного гемоглобина HbA_{1c} составляла 8,8%, 8,9% и 8,9% у пациентов, получавших семаглутид 0,5 мг, семаглутид 1 мг и плацебо, соответственно. На 30 неделе изменение концентрации гликированного гемоглобина HbA_{1c} составляло -1,3%, -1,8% и -0,4% у пациентов, получавших семаглутид 0,5 мг, семаглутид 1 мг и плацебо, соответственно.

Сердечно-сосудистые заболевания

В двойном слепом исследовании продолжительностью 104 недели (SUSTAIN 6) 3 297 пациентов с диабетом 2 типа и высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний были рандомизированы для лечения препаратом семаглутид 0,5 мг 1 раз в неделю, семаглутид 1 мг 1 раз в неделю или соответствующим плацебо в дополнение к стандартной терапии с последующим 2-летним наблюдением. Всего исследование завершили 98% пациентов и до конца исследования был известен жизненный статус 99,6% пациентов.

Исследуемая популяция была распределена по возрасту следующим образом: 1 598 пациентов (48,5%) ≥65 лет, 321 (9,7%) ≥75 лет и 20 (0,6%) ≥85 лет. У 2 358 пациентов была нормальная функция почек или нарушение легкой степени, у 832 пациентов было нарушение функции почек средней степени и у 107 пациентов – тяжелой степени или терминальная стадия. В исследовании принимали участие 61% мужчин, средний возраст пациентов составлял 65 лет, а средний ИМТ – 33 кг/м². Средняя длительность сахарного диабета составляла 13,9 лет.

Первичной конечной точкой был период времени от рандомизации до развития первого серьезного нежелательного явления со стороны сердечно-сосудистой системы (MACE): смерть от сердечно-сосудистой патологии, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт.

Общее число основных комбинированных конечных точек MACE составляло 254, включая 108 (6,6%) для семаглутида и 146 (8,9%) для плацебо. Результаты по основным и дополнительным конечным показателям со стороны сердечно-сосудистой системы представлены на рисунке 4. Лечение семаглутидом привело к 26% снижению риска первичного комбинированного исхода в виде смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта. Всего было зарегистрировано 90 смертей от сердечно-сосудистых заболеваний, 111 нефаталь-

ных инфарктов миокарда и 71 нефатальный инсульт, включая 44 (2,7%), 47 (2,9%) и 27 (1,6%) явлений, соответственно, при лечении семаглутидом (рисунок 4). Снижение риска первичного комбинированного исхода было обусловлено, преимущественно, снижением частоты развития нефатального инсульта (39%) и нефатального инфаркта миокарда (26%) (рисунок 3).

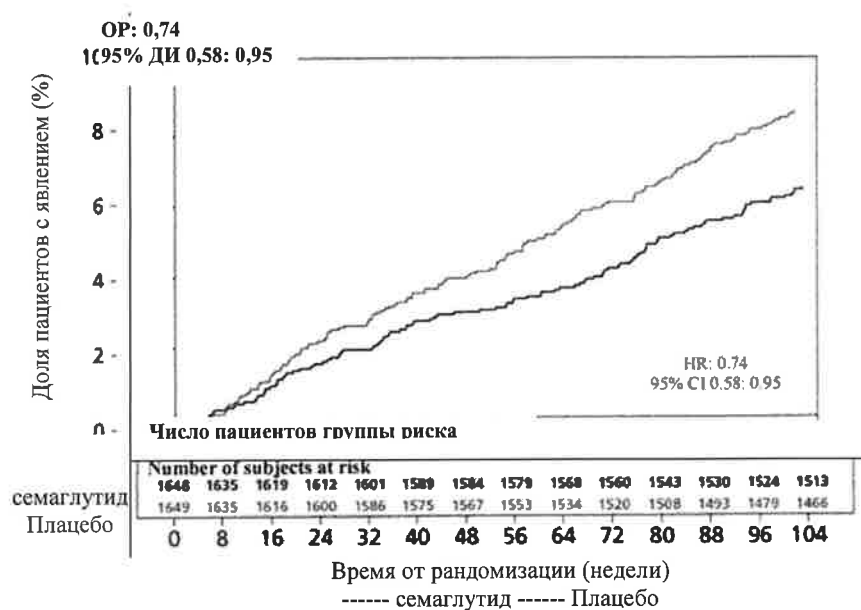


Рисунок 3 График Каплана-Майера времени до развития первого составного исхода: смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт (SUSTAIN 6)

		Относительный риск (ДИ 95%)	Семаглутид N (%)	Плацебо N (%)
Полный набор анализа данных			1648 (100)	1649 (100)
Основной конечный показатель - MACE		0,74 (0,58–0,95)	108 (6,6)	146 (8,9)
Отдельные компоненты MACE				
Смерть по причине сердечно-сосудистой патологии		0,98 (0,65–1,48)	44 (2,7)	46 (2,8)
Нефатальный инсульт		0,61 (0,38–0,99)	27 (1,6)	44 (2,7)
Нефатальный инфаркт миокарда		0,74 (0,51–1,08)	47 (2,9)	64 (3,9)
Другие дополнительные конечные показатели				
Летальный исход по любой		1,05	62	60



Рисунок 4 Форест-диаграмма: анализ времени до развития первого составного исхода, его компонентов и случаев смерти по любой причине (SUSTAIN 6)

Было зарегистрировано 158 новых случаев нефропатии или ухудшения ее течения. Относительный риск [95% ДИ] для времени до нефропатии (новый эпизод персистирующей макроальбуминурии, устойчивое повышение креатинина в сыворотке крови в два раза, необходимость в постоянной заместительной почечной терапии и смерть от заболевания почек) составил 0,64 [0,46; 0,88] за счет впервые выявленной персистирующей макроальбуминурии.

Масса тела

Через один год лечения снижение массы тела $\geq 5\%$ и $\geq 10\%$ было достигнуто у большего числа пациентов, получавших семаглутид 0,5 мг (46% и 13%) и 1 мг (52–62% и 21–24%), по сравнению с пациентами, получавшими активные препараты сравнения ситаглиптин (18 % и 3%) и эксенатид с замедленным высвобождением (17% и 4%).

В 40-недельном исследовании сравнения с дулаглутидом снижение массы тела $\geq 5\%$ и $\geq 10\%$ было достигнуто у большего числа пациентов, получавших семаглутид 0,5 мг (44% и 14%) по сравнению с пациентами, получавшими дулаглутид 0,75 мг (23% и 3%) и семаглутид 1 мг (до 63% и 27%) по сравнению с дулаглутидом 1,5 мг (30% и 8%).

В исследовании SUSTAIN 6 наблюдалось значимое и устойчивое снижение массы тела относительно исходного уровня до 104 недели при лечении семаглутидом 0,5 мг и 1 мг по сравнению с плацебо 0,5 мг и 1 мг в дополнение к стандартной терапии (-3,6 кг и -4,9 кг по сравнению с -0,7 кг и -0,5 кг, соответственно).

Артериальное давление

Значительное снижение среднего показателя систолического артериального давления наблюдалось при лечении семаглутид 0,5 мг (3,5–5,1 мм рт.ст.) и 1 мг (5,4–7,3 мм рт.ст.) в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами или базальным инсулином. Что касается диастолического артериального давления, то значительные отличия между семаглутидом и препаратами сравнения выявлены не были.

Наблюдаемое снижение систолического артериального давления для семаглудид 2 мг и 1 мг на 40 неделе составило 5,3 мм рт.ст. и 4,5 мм рт.ст. соответственно.

Педиатрическая группа пациентов

Европейское Медицинское Агентство отложило обязательство предоставлять резуль-

таты исследования семаглутида в одной или более подгруппах пациентов детского возраста с сахарным диабетом 2 типа (смотрите раздел 4.2 для информации по применению у детей).

5.2. Фармакокинетические свойства

По сравнению с нативным ГПП-1, семаглутид имеет пролонгированный период полувыведения около недели, что делает его возможным для подкожного введения 1 раз в неделю. Основной механизм продленного действия – связывание с альбумином, которое приводит к снижению выведения почками и защите от метаболического распада. Кроме этого, семаглутид стабилен по отношению к распаду ферментом ДПП-4.

Абсорбция

Максимальная концентрация достигалась через 1–3 дня после введения дозы. Экспозиция в равновесной концентрации достигалась через 4–5 недель при введении 1 раз в неделю. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа средние равновесные концентрации после подкожного введения 0,5 мг и 1 мг семаглутида приблизительно составляли 16 нмоль/л и 30 нмоль/л, соответственно. В исследовании, где сравнивались семаглутид 1 мг и 2 мг, средняя стабильная концентрация составила 27 нмоль/л и 54 нмоль/л, соответственно. Экспозиция доз семаглутида 0,5 мг, 1 мг и 2 мг увеличивалась пропорционально введенной дозе. Аналогичная экспозиция достигалась при подкожном введении семаглутида в область живота, бедра или плеча. Абсолютная биодоступность после подкожного введения семаглутида составляла 89%.

Распределение

Средний объем распределения семаглутида после подкожного введения пациентам с сахарным диабетом 2 типа составлял приблизительно 12,5 л. Семаглутид в значительной степени связывался с альбумином плазмы крови (>99%).

Биотрансформация

Перед выведением семаглутид интенсивно метаболизируется посредством протеолитического расщепления пептидной цепи и последующего бета-окисления боковой цепи жирной кислоты. Считается, что в метаболизме семаглутида участвует фермент нейтральная эндопептидаза.

Элиминация

В исследовании введения однократной подкожной дозы меченного семаглутида было показано, что основные пути выведения производных семаглутида – с мочой и калом. Примерно 2/3 производных семаглутида выводилось с мочой и примерно 1/3 – с калом.

Приблизительно 3% дозы семаглутида выводилось в неизменном виде с мочой. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа клиренс семаглутида составлял примерно 0,05 л/ч. С периодом полувыведения, приблизительно составляющим 1 неделю, семаглутид будет присутствовать в кровообращении около 5 недель после введения последней дозы.

Особая группа пациентов

Лица пожилого возраста

На основании данных исследований 3а фазы было показано, что возраст не влиял на фармакокинетику семаглутида, включая пациентов в возрасте от 20 до 86 лет.

Пол, расовая и этническая принадлежность

Пол, раса (европеоидная, негроидная или афроамериканцы, азиаты) и этническая принадлежность (испанцы или латиноамериканцы, не испанцы или не латиноамериканцы) не влияли на фармакокинетику семаглутида.

Масса тела

Масса тела влияла на экспозицию семаглутида. Более высокая масса тела приводит к более низкой экспозиции, 20% разница в массе тела отдельных людей приведет примерно к 16% разнице в экспозиции. Дозы семаглутида 0,5 мг и 1 мг обеспечивают адекватное системное воздействие в диапазоне массы тела от 40 до 198 кг.

Почечная недостаточность

Нарушение функции почек не оказывало клинически значимое влияние на фармакокинетику семаглутида. Это было показано при сравнении введения однократной дозы семаглутида 0,5 мг пациентам с нарушениями функции почек разной степени тяжести (легкая, средняя, тяжелая или пациенты на гемодиализе) и пациентам с нормальной функцией почек. Это также было доказано на основании данных, полученных у пациентов с диабетом 2 типа и нарушением функции почек в исследованиях 3а фазы. При этом опыт применения у пациентов с терминальной почечной недостаточностью ограничен.

Печеночная недостаточность

Нарушение функции печени не оказывало воздействие на экспозицию семаглутида. Фармакокинетику семаглутида оценивали у пациентов с нарушениями функции печени разной степени тяжести (легкая, средняя, тяжелая) по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени в исследовании однократной дозы семаглутида 0,5 мг.

Дети

Применение семаглутида у детей не изучали.

Иммуногенность

Развитие антисемаглутидных антител при лечении семаглутидом 1 мг и 2,4 мг происходило нечасто (смотрите раздел «Побочные действия»), и эта реакция, по-видимому, не влияла на фармакокинетику семаглутида.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлен.

Нелетальные опухоли С-клеток щитовидной железы, наблюдавшиеся у грызунов, соответствуют эффекту класса агонистов рецептора ГПП-1. В 2-летних исследованиях канцерогенности у крыс и мышей семаглутид стал причиной развития опухолей С-клеток щитовидной железы при клинически значимых концентрациях. Другие виды опухолей, связанные с лечением, не наблюдались. Опухоли С-клеток у грызунов вызваны негенотоксическим, специфическим механизмом, обусловленным рецептором ГПП-1, к которому грызуны особенно чувствительны. Эти данные имеют небольшую значимость для человека, которую нельзя исключить полностью.

В исследованиях фертильности крыс семаглутид не воздействовал на способность к спариванию или на фертильность самцов. При введении самкам крыс доз, сопровождавшихся снижением массы тела, наблюдалось увеличение продолжительности эстрального цикла и незначительное снижение количества *желтых тел* (овуляций).

В исследованиях развития эмбриона-плода у крыс семаглутид стал причиной эмбриотоксичности при менее чем клинически значимом воздействии. Семаглутид стал причиной выраженного снижения массы тела самки и снижения выживаемости и роста эмбриона. У плодов наблюдались значительные дефекты развития скелета и внутренних органов, включая воздействие на длинные кости, ребра, позвонки, хвост, кровяные сосуды и желудочки мозга. Оценка механизма действия показала, что эмбриотоксичность предусматривала нарушение поступления питательных веществ, обусловленное рецептором ГПП-1, к эмбриону через желточный мешок крыс. Ввиду отличий видов по анатомии желточного мешка и его функции, а также ввиду нехватки экспрессии рецептора ГПП-1 в желточном мешке приматов, отличных от человека, считается, что данный механизм малозначим для человека. Однако, нельзя исключить прямое воздействие семаглутида на плод.

В исследованиях токсического воздействия на развитие у кроликов и *яванских* макак

при клинически значимой экспозиции наблюдалось увеличение случаев смерти плода во время беременности и незначительное повышение случаев патологии плода. Полученные результаты совпадали с выраженной потерей массы тела самок вплоть до 16%. Не известно, связаны ли данные эффекты со сниженным приемом пищи самкой как прямым эффектом ГПП-1.

Постнатальный рост и развитие оценивали у яванских макаков. При родах младенцы были слегка меньше, но во время грудного вскармливания они восстанавливались.

И у самцов, и у самок неполовозрелых крыс семаглутид вызвал задержку полового созревания. Данные задержки не повлияли на фертильность и репродуктивную функцию у крыс обоих полов, а также не повлияли на сохранение беременности у самок.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Динатрия фосфата дигидрат

Пропиленгликоль

Фенол

Кислота хлороводородная (для коррекции pH)

Натрия гидроксид (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Исследования совместимости не проводились, данный препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Перед первым использованием

3 года.

После первого использования

Срок годности при использовании: 6 недель.

Хранить при температуре ниже 30°C. Допускается хранение в холодильнике (2°C-8°C). Не замораживать. Держите колпачок на ручке, когда она не используется, чтобы защитить ее от света.

Дата окончания срока хранения означает последний день указанного месяца.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2°C до 8°C (в холодильнике), но не рядом с охлаждающим элементом. Не замораживать.

Хранить шприц-ручку с закрытым колпачком для защиты от света.

Не хранить шприц-ручку с присоединенной иглой.

Условия хранения после первого использования лекарственного средства приведены в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Оземпик, 1,34 мг/мл (шприц-ручка 0,25 мг/доза или 0,5 мг/доза), раствор для подкожного введения

По 1,5 мл препарата в картриджи из стекла класса I, укупоренные поршнями из хлорбутиловой резины с одной стороны и алюминиевыми колпачками с дисками из бромбутиловой резины/полиизопрена, с другой стороны. Картридж встроен в многодозовую шприц-ручку для многократных инъекций.

По 1 шприц-ручке вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках и 6 одноразовыми иглами НовоФайн Плюс помещают в пачку из картона.

Оземпик, 1,34 мг/мл (шприц-ручка 1 мг/доза), раствор для подкожного введения

По 3 мл препарата в картриджи из стекла класса I, укупоренные поршнями из хлорбутиловой резины с одной стороны и алюминиевыми колпачками с дисками из бромбутиловой резины/полиизопрена, с другой стороны. Картридж встроен в многодозовую шприц-ручку для многократных инъекций.

По 1 шприц-ручке вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках и 4 одноразовыми иглами НовоФайн Плюс помещают в пачку из картона.

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

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

Шприц-ручка предназначена только для индивидуального использования.

Оземпик не следует использовать в случае, если он не выглядит прозрачным и бесцветным или почти бесцветным.

Оземпик не следует использовать, если он был заморожен.

Оземпик можно вводить с применением одноразовых игл 30G, 31G и 32G длиной до 8 мм.

Любое неиспользованное лекарственное средство и другие отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Ново Нордиск А/С

Ново Алле, ДК-2880 Багсваерд, Дания

Тел.: +45 4444 8888

Факс: +45 4444 8889

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Казахстан, Республика Армения, Кыргызская Республика

ТОО «Ново Нордиск Казахстан»

Республика Казахстан, г. Алматы, Бостандыкский район, проспект Абая 42, бизнес-центр «BAYKONYR», 7 этаж, почтовый индекс 050022

тел.: +7 (727) 330 77 88,

эл. почта: eaeu-safety@novonordisk.com

Российская Федерация, Республика Беларусь

ООО «Ново Нордиск», 123112 Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Пресненский, наб. Пресненская, дом 10

тел.: +7 (495) 956-11-32

факс: +7 (495) 956-50-13

эл. почта: eaeu-safety@novonordisk.com

Подавая жалобу по качеству лекарственных средств, Вы подтверждаете ТОО «Ново Нордиск Казахстан» свое согласие на сбор и обработку (любыми способами, включая, но не ограничиваясь, накопление, хранение, изменение, дополнение, использование, распространение (в т.ч. трансграничная передача), обезличивание, блокирование и уничтожение в базах данных Ново Нордиск) Ваших персональных данных, содержащихся в Вашей жалобе, в целях рассмотрения и принятия мер. Срок действия Вашего согласия неограничен, но Вы имеете право отозвать свое согласие, отправив уведомление на адрес: eaeu-safety@novonordisk.com.

8. НОМЕРА РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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

ТИП ЛЕН, НОМЕР ЛЕН ЖӘНЕ МӨРМЕН
БЕКІТІЛГЕН /
ПРОШИТО, ПРОНУМЕРОВАНО И СКРЕПЛЕНО
ПЕЧАТЬЮ

ПАРАК / ЛИСТОВ _____
(на 34 листах)
КУНИ / ДАТА 14.07.26

