

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ребодия Слим, 0,25 мг/доза, раствор для подкожного введения

Ребодия Слим, 0,5 мг/доза, раствор для подкожного введения

Ребодия Слим, 1 мг/доза, раствор для подкожного введения

Ребодия Слим, 1,7 мг/доза, раствор для подкожного введения

Ребодия Слим, 2,4 мг/доза, раствор для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: семаглутид*

Ребодия Слим, 0,25 мг/доза, раствор для подкожного введения

Каждый мл раствора содержит 0,68 мг семаглутида. Каждая предварительно заполненная шприц-ручка содержит 2,04 мг семаглутида в 3 мл раствора, что соответствует 8 дозам по 0,25 мг семаглутида.

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

Ребодия Слим, 0,5 мг/доза, раствор для подкожного введения

Каждый мл раствора содержит 0,68 мг семаглутида. Каждая предварительно заполненная шприц-ручка содержит 2,04 мг семаглутида в 3 мл раствора, что соответствует 4 дозам по 0,5 мг семаглутида.

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

Ребодия Слим, 1 мг/доза, раствор для подкожного введения

Каждый мл раствора содержит 1,34 мг семаглутида. Каждая предварительно заполненная шприц-ручка содержит 4 мг семаглутида в 3 мл раствора, что соответствует 4 дозам по 1 мг семаглутида.

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

Ребодия Слим, 1,7 мг/доза, раствор для подкожного введения

Каждый мл раствора содержит 2,27 мг семаглутида. Каждая предварительно заполненная шприц-ручка содержит 6,8 мг семаглутида в 3 мл раствора, что соответствует 4 дозам по 1,7 мг семаглутида.

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

Ребодия Слим, 2,4 мг/доза, раствор для подкожного введения

Каждый мл раствора содержит 3,2 мг семаглутида. Каждая предварительно заполненная шприц-ручка содержит 9,6 мг семаглутида в 3 мл раствора, что соответствует 4 дозам по 2,4 мг семаглутида.

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

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачная бесцветная или слегка коричневатого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Взрослые

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

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

Для результатов исследований в отношении снижения сердечно-сосудистого риска, сердечной недостаточности, связанной с ожирением, и изученные популяции см. раздел 5.1.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

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

Таблица 1. График увеличения дозы

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

Увеличение дозы	Еженедельная доза
Поддерживающая доза	2,4 мг

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа

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

Пропущенная доза

В случае пропуска дозы препарат Ребодия Слим следует ввести как можно быстрее в течение 5 дней с момента запланированного введения дозы. Если продолжительность пропуска составляет более 5 дней, пропущенную дозу не нужно вводить. Следующую дозу препарата Ребодия Слим следует ввести в обычный запланированный день. В каждом случае пациенты могут возобновить их обычный однократный еженедельный график введения. Если пропущено больше доз, следует рассмотреть возможность снижения начальной дозы для повторного начала лечения.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Коррекция дозы в зависимости от возраста не требуется. Опыт лечения пациентов в возрасте ≥ 85 лет ограничен.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Опыт применения семаглутида у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени ограничен. Препарат Ребодия Слим не рекомендуется применять пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени ($\text{pСКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$), включая пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (см. разделы 4.4., 4.8. и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

Безопасность и эффективность препарата Ребодия Слим у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены.

Способ применения

Для подкожного введения.

Препарат Ребодия Слим вводят один раз в неделю в любое время суток, независимо от приема пищи.

Препарат Ребодия Слим следует вводить подкожно в область живота, бедра или плеча. Место инъекции необходимо менять.

Препарат Ребодия Слим не следует вводить внутривенно или внутримышечно.

День еженедельного введения может быть изменен при необходимости, при условии, что промежуток времени между двумя введениями составляет не менее 3 дней (> 72 ч.). После выбора нового дня введения следует продолжить введение препарата один раз в неделю.

При введении препарата предварительно заполненной шприц-ручкой, шприц-ручку следует плотно прижимать к коже до тех пор, пока полоска не перестанет двигаться. Пациентам следует рекомендовать внимательно ознакомиться с инструкцией по применению шприц-ручки, прилагаемой к листку-вкладышу, перед введением лекарственного средства. Дополнительная информация по применению размещена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к семаглутиду или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- медулярный рак щитовидной железы в анамнезе, в том числе в семейном;
- множественная эндокринная неоплазия (МЭН) 2 типа;
- сахарный диабет 1 типа (СД1); диабетический кетоацидоз;
- 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

Прослеживаемость

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

Аспирация, связанная с общей анестезией или глубокой седацией

При проведении оперативных вмешательств под общей анестезией или глубокой седацией у пациентов, получающих агонисты ГПП-1, возможен риск развития аспирации или аспирационной пневмонии из-за задержки опорожнения желудка и присутствия остаточного желудочного содержимого (см. раздел 4.8), что следует учитывать при проведении вмешательств под общей анестезией или глубокой седацией.

Дегидратация

Применение агонистов рецепторов ГПП-1 может быть связано с нежелательными реакциями (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые могут вызвать обезвоживание, что в редких случаях может привести к ухудшению функции почек. Пациенты должны быть проинформированы о потенциальном риске обезвоживания в связи с НР со стороны ЖКТ и принимать меры предосторожности, чтобы избежать дегидратации.

Острый панкреатит

При применении агонистов рецепторов ГПП-1 наблюдались случаи развития острого панкреатита (см. раздел 4.8).

Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах острого панкреатита. При подозрении на панкреатит терапия семаглутидом должна быть прекращена; в случае подтверждения острого панкреатита терапию семаглутидом возобновлять не следует. Следует

соблюдать осторожность у пациентов с панкреатитом в анамнезе. При отсутствии других признаков и симптомов острого панкреатита повышение активности ферментов поджелудочной железы не является прогностическим фактором развития острого панкреатита.

Неартериитная передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва (НАПИН)

Данные эпидемиологических исследований указывают на увеличение риска возникновения неартериитной передней ишемической нейропатии зрительного нерва (НАПИН) у пациентов, применяющих семаглутид. Временной интервал, в течение которого может развиться ПИН после начала лечения семаглутидом, не установлен. Внезапная потеря зрения должна сопровождаться офтальмологическим обследованием. При подтверждении НАПИН лечение семаглутидом следует прекратить (см. раздел 4.8).

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 агонистами рецепторов ГПП-1. Исследований с применением семаглутида и других агонистов рецепторов ГПП-1 не проводили. Считается вероятным повышенный риск НР, связанных с передозировкой.

Гипогликемия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Известно, что препараты инсулина и производные сульфонилмочевины могут вызывать гипогликемию. Пациенты, получающие семаглутид в комбинации с препаратами сульфонилмочевины или инсулина, имеют повышенный риск развития гипогликемии. Риск гипогликемии может быть снижен путем снижения доз препаратов сульфонилмочевины или инсулина в начале лечения агонистами рецепторов ГПП-1.

Диабетическая ретинопатия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

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

Неизученные популяции

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

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

С осторожностью следует применять семаглутид у следующих пациентов:

- старше 85 лет;
- с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести;

- с воспалительным заболеванием кишечника;
- с диабетическим парезом желудка.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на одну дозу (2,4 мг), 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 средств. При применении семаглутида в дозе 2,4 мг клинически значимого влияния на скорость опорожнения желудка не наблюдалось, вероятно, из-за возникновения толерантности. Семаглутид следует применять с осторожностью пациентам, получающим пероральные лекарственные средства, требующие быстрого всасывания в ЖКТ.

Парацетамол

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

Пероральные гормональные контрацептивные средства

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

Аторвастатин

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

Дигоксин

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

Метформин

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

Варфарин и другие производные кумарина

Семаглутид не изменял системную экспозицию или C_{max} R- и S-изомеров варфарина после применения однократной дозы варфарина (25 мг). На основании определения международного нормализованного отношения (МНО), клинически значимых изменений фармакодинамических эффектов варфарина также не наблюдалось. Однако сообщалось о случаях снижения МНО при одновременном применении аценокумарола и семаглутида.

После начала терапии семаглутидом у пациентов, получающих варфарин или другие производные кумарина, рекомендуется частый мониторинг МНО.

Дети

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины с детородным потенциалом должны применять средства контрацепции при терапии семаглутидом (см. раздел 4.5).

Беременность

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

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

Лактация

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

Фертильность

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

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

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

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В четырех исследованиях фазы 3а 2650 взрослых пациентов применяли семаглутид. Продолжительность исследований составила 68 недель. Наиболее частыми НР, о которых

сообщалось, были желудочно-кишечные расстройства, включая тошноту, диарею, запор и рвоту.

Резюме нежелательных реакций

В Таблица 2 перечислены НР, выявленные в клинических исследованиях у взрослых и спонтанных сообщениях. Частота НР определялась на основании объединенных данных исследований фазы 3а.

Лечение семаглутидом может сопровождаться развитием нежелательных реакций, частота которых представлена в таблице. Нежелательные реакции классифицированы по системам органов и частоте возникновения (очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 2. Частота нежелательных реакций семаглутида

Классы систем органов MedDRA	
Частота	Нежелательные реакции
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Редко	Анафилактические реакции
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Часто	Гипогликемия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто	Головная боль
Часто	Головокружение, дисгевзия, дизэстезия
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Часто	Диабетическая ретинопатия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа
Очень редко	Неартериитная передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва (НАПИН)
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Нечасто	Гипотензия, ортостатическая гипотензия, увеличение частоты сердечных сокращений
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Очень часто	Тошнота, диарея, запор, рвота, боль в животе
Часто	Гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диспепсия, отрыжка, метеоризм, вздутие живота
Нечасто	Острый панкреатит, задержка опорожнения желудка
Частота неизвестна	Кишечная непроходимость
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Часто	Холелитиаз
Частота неизвестна	Холангит, холестатическая желтуха
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Часто	Потеря волос
Редко	Ангионевротический отек

<i>Общие нарушения и реакции вместе введения</i>	
Очень часто	Усталость
Часто	Реакции в месте инъекции
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Нечасто	Повышение активности липазы, повышение активности амилазы

Описание отдельных нежелательных реакций

Приведенная ниже информация об отдельных НР, если не указано иное, относится к исследованиям фазы 3а.

Нежелательные реакции со стороны ЖКТ

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

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью ($\text{pСКФ} \geq 30$ до < 60 мл/мин/1,73 м²) при лечении семаглутидом могут наблюдаться более выраженные желудочно-кишечные эффекты.

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

Острый панкреатит

Частота острого панкреатита, о котором сообщалось в клинических испытаниях фазы 3а, составила 0,2 % для семаглутида и $< 0,1$ % для плацебо, соответственно. В исследовании сердечно-сосудистых исходов SELECT частота острого панкреатита, подтвержденного документально, составила 0,2 % для семаглутида и 0,3 % для плацебо.

Желчнокаменная болезнь / холелитиаз

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

Потеря волос

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

Увеличение частоты сердечных сокращений

В исследованиях фазы 3а у пациентов, получавших семаглутид, наблюдалось среднее увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 3 удара в минуту 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 в течение периода лечения составила 67,0 % в группе семаглутида против 50,1 % в группе плацебо.

Иммуногенность

Вследствие потенциальных иммуногенных свойств белковых и пептидных лекарственных препаратов, у пациентов могут появиться антитела к семаглутиду после терапии

семаглутидом. В конце клинических исследований доля пациентов, у которых были обнаружены антитела к семаглутиду в любой момент времени, была низкой (2,9 %), и ни у одного пациента не было обнаружено нейтрализующих антител к семаглутиду или антител с нейтрализующим эндогенный ГПП-1 эффектом. Во время лечения высокие концентрации семаглутида могли снизить чувствительность анализов, следовательно, нельзя исключать риск ложноотрицательных результатов. Однако у пациентов с положительным результатом теста на антитела во время и после лечения присутствие антител было временным и не оказывало явного влияния на эффективность и безопасность.

Гипогликемия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

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

В исследовании STEP-HFrEF-DM у взрослых с сердечной недостаточностью, связанной с ожирением с сохраненной фракцией выброса (heart failure with preserved ejection fraction (HFrEF)) и СД2, клинически значимая гипогликемия наблюдалась у 4,2 % пациентов, получавших как семаглутид, так и плацебо при одновременном применении препаратов – производных сульфонилмочевины и/или инсулина (0,065 случаев на пациенто-год для семаглутида и 0,098 случаев на пациенто-год для плацебо).

Диабетическая ретинопатия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

В 2-летнем клиническом исследовании, в котором исследовали семаглутид в дозах 0,5 мг и 1 мг по сравнению с плацебо у пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском, длительным течением сахарного диабета и неадекватным контролем гликемии, подтвержденные случаи осложнений диабетической ретинопатии развивались у большего количества пациентов, получавших семаглутид (3,0 %), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (1,8 %). Осложнения наблюдались у пациентов с подтвержденным анамнезом диабетической ретинопатии, получавших инсулин. Разница между группами лечения появлялась рано и сохранялась на протяжении всего исследования. В исследовании STEP 2 о нарушениях со стороны сетчатки сообщили 6,9 % пациентов, получавших семаглутид в дозе 2,4 мг, 6,2 % пациентов, получавших семаглутид в дозе 1 мг, и 4,2 % пациентов, получавших плацебо. В большинстве случаев сообщалось о диабетической ретинопатии (4,0 %, 2,7 % и 2,7 % соответственно) и непролиферативной ретинопатии (0,7 %, 0 % и 0 %, соответственно).

Дизестезия

О явлениях, связанных с изменениями кожной чувствительности, таких как парестезия, усиление болевой чувствительности (гипералгезия), повышенная чувствительность кожи (гиперестезия), дизестезия и ощущение жжения, сообщалось у 2,1 % пациентов, получавших семаглутид в дозе 2,4 мг, и у 1,2 % пациентов, получавших плацебо. Явления были легкой или умеренной степени тяжести и у большинства пациентов исчезали самостоятельно несмотря на продолжение лечения.

Неартериитная передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва (НАПИИ)

Результаты нескольких крупных эпидемиологических исследований показывают, что воздействие семаглутида на взрослых с диабетом 2 типа связано примерно с двукратным

увеличением относительного риска развития НАПИН, что соответствует примерно одному дополнительному случаю на 10 000 пациенто-лет лечения.

Особые группы пациентов

В исследованиях SELECT и SUSTAIN 6 у взрослых с установленным сердечно-сосудистым заболеванием профиль нежелательных реакций был аналогичен тому, который наблюдался в исследованиях фазы 3а по контролю массы тела.

В исследованиях HFpEF у взрослых с сердечной недостаточностью, связанной с ожирением с сохраненной фракцией выброса, профиль нежелательных реакций был аналогичен тому, который наблюдался в исследованиях фазы 3а по контролю массы тела.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск». 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

Тел: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

При передозировке семаглутида могут наблюдаться желудочно-кишечные расстройства, которые могут привести к обезвоживанию организма.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: A10BJ06

Механизм действия

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

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

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

Исследования на животных показали, что семаглутид действует в головном мозге через рецептор ГПП-1. Семаглутид оказывает прямое воздействие на участки головного мозга, участвующие в гомеостатической регуляции потребления пищи в гипоталамусе и стволе головного мозга.

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

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

Семаглутид уменьшает предпочтение продуктов с высоким содержанием жира. Семаглутид регулирует потребление калорий, аппетит, пищевое вознаграждение и выбор пищи, координируя гомеостатические и гедонистические механизмы с исполнительными функциями мозга.

Кроме того, в клинических исследованиях было показано, что семаглутид снижает концентрацию глюкозы в крови глюкозозависимым образом, стимулируя секрецию инсулина и снижая секрецию глюкагона при высокой концентрации глюкозы в крови. Механизм снижения концентрации глюкозы в крови также включает незначительную задержку опорожнения желудка в раннюю постприандиальную фазу. Во время гипогликемии семаглутид уменьшает секрецию инсулина и не нарушает секрецию глюкагона.

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

Механизм действия семаглутида для снижения сердечно-сосудистых рисков, вероятно, является многофакторным, частично обусловленным потерей массы тела и влиянием на известные сердечно-сосудистые факторы риска (снижение артериального давления, улучшение липидного профиля и метаболизма глюкозы и противовоспалительные эффекты, продемонстрированные с помощью снижения уровня высокочувствительного С-реактивного белка). Точный механизм снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний не установлен.

Фармакодинамические эффекты

Аппетит, потребление энергии и выбор продуктов питания

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

Липидный профиль натощак и после приема пищи

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

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность применения семаглутида для снижения массы тела в сочетании со сниженным потреблением калорий и повышенной физической активностью были оценены в четырех 68-недельных двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях фазы 3a (STEP 1–4). В общей сложности в эти исследования были включены 4684 взрослых пациента (2652 рандомизированных для применения семаглутида). Кроме того, двухлетняя эффективность и безопасность семаглутида по сравнению с плацебо были оценены в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы 3b (STEP 5), включавшем 304 пациента (152 получали семаглутид).

Лечение семаглутидом продемонстрировало клинически значимую и устойчивую потерю массы тела по сравнению с плацебо у пациентов с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) или избыточной массой тела (ИМТ от $\geq 27 \text{ кг/м}^2$ до $< 30 \text{ кг/м}^2$) и по крайней мере одним сопутствующим заболеванием, связанным с массой тела. Кроме того, во всех исследованиях более высокая доля пациентов достигла снижения массы тела на $\geq 5 \%$, $\geq 10 \%$, $\geq 15 \%$ и $\geq 20 \%$ при введении семаглутида по сравнению с плацебо. Снижение массы тела происходило независимо от наличия желудочно-кишечных симптомов, таких как тошнота, рвота или диарея.

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

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

Исследование STEP 1: контроль массы тела

В 68-недельном двойном слепом исследовании (STEP 1) 1961 пациент с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) или избыточной массой тела (ИМТ от $\geq 27 \text{ кг/м}^2$ до $< 30 \text{ кг/м}^2$) и по крайней мере одним сопутствующим заболеванием, связанным с повышенным ИМТ, были рандомизированы для применения семаглутида или плацебо. Все пациенты соблюдали низкокалорийную диету и увеличивали физическую активность на протяжении всего исследования. Потеря массы тела начиналась рано и продолжалась на протяжении всего исследования. В конце лечения (68-я неделя) потеря массы тела была клинически значимой по сравнению с плацебо (Рисунок 1). Кроме того, более высокая доля пациентов достигла снижения массы тела на $\geq 5 \%$, $\geq 10 \%$, $\geq 15 \%$ и $\geq 20 \%$ при введении семаглутида по сравнению с плацебо (Таблица 3). Среди пациентов с предиабетом на исходном этапе более высокая доля пациентов имела нормогликемический статус в конце лечения семаглутидом по сравнению с плацебо (84,1 % против 47,8 %).

Таблица 3. Результаты 68-недельного исследования STEP 1

	Семаглутид 2,4 мг	Плацебо
Количество пациентов (N)	1306	655

Масса тела		
Исходное значение (кг)	105,4	105,2
Изменение (%) по сравнению с исходным уровнем	-14,9	-2,4
Различие (%) с плацебо [ДИ 95 %]	-12,4 [-13,4; -11,5]	–
Изменение (кг) по сравнению с исходным уровнем	-15,3	-2,6
Различие (кг) с плацебо [ДИ 95 %]	-12,7 [-13,7; -11,7]	–
% пациентов, достигших снижения массы тела ≥ 5 %	83,5	31,1
% пациентов, достигших снижения массы тела ≥ 10 %	66,1	12,0
% пациентов, достигших снижения массы тела ≥ 15 %	47,9	4,8
Окружность талии (см)		
Исходное значение	114,6	114,8
Изменение по сравнению с исходным уровнем	-13,5	-4,1
Различие с плацебо [ДИ 95 %]	-9,4 [-10,3; -8,5]	–
Систолическое давление (мм.рт.ст.)		
Исходное значение	126	127
Изменение по сравнению с исходным уровнем	-6,2	-1,1
Различие с плацебо [ДИ 95 %]	-5,1 [-6,3; -3,9]	–

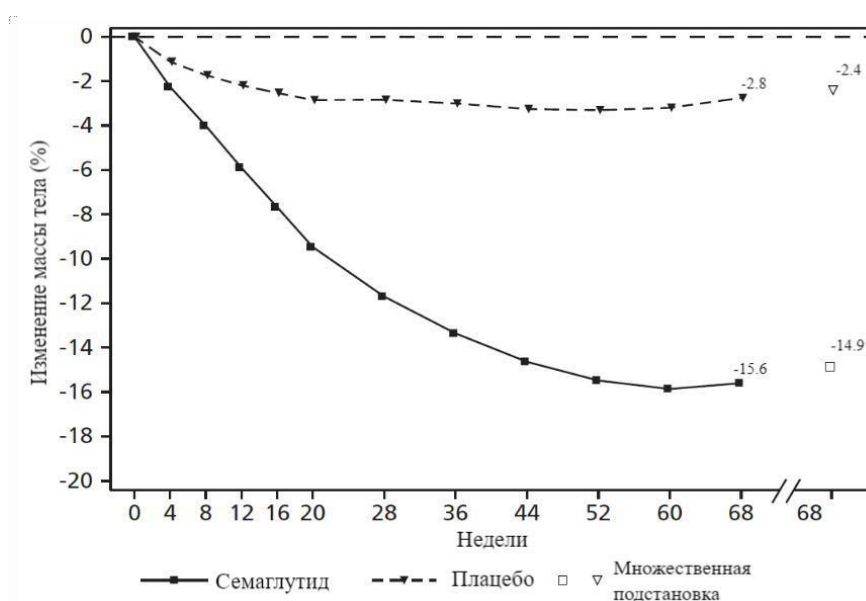


Рисунок 1. Среднее изменение массы тела в исследовании STEP 1

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

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

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

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

Лечение семаглутидом в течение 68 недель привело к превосходному и клинически значимому снижению массы тела и уровня HbA_{1c} по сравнению с плацебо (Таблица 4 и Рисунок 2).

Таблица 4. Результаты 68-недельного исследования STEP 2

	Семаглутид 2,4 мг	Плацебо
Количество пациентов (N)	404	403
Масса тела		
Исходное значение (кг)	99,9	100,5
Изменение (%) по сравнению с исходным уровнем	–9,6	–3,4
Различие (%) с плацебо [ДИ 95 %]	–6,2 [–7,3; –5,2]	–
Изменение (кг) по сравнению с исходным уровнем	–9,7	–3,5
Различие (кг) с плацебо [ДИ 95 %]	–6,1 [–7,2; –5,0]	–
% пациентов, достигших снижения массы тела $\geq$ 5 %	67,4	30,2
% пациентов, достигших снижения массы тела $\geq$ 10 %	44,5	10,2
% пациентов, достигших снижения массы тела $\geq$ 15 %	25,0	4,3
Окружность талии (см)		
Исходное значение	114,5	115,5
Изменение по сравнению с исходным уровнем	–9,4	–4,5
Различие с плацебо [ДИ 95 %]	–4,9 [–6,0; –3,8]	–
Систолическое давление (мм.рт.ст.)		
Исходное значение	130	130
Изменение по сравнению с исходным уровнем	–3,9	–0,5
Различие с плацебо [ДИ 95 %]	–3,4 [–5,6; –1,3]	–
HbA_{1c} (ммоль/моль (%))		
Исходное значение	65,3 (8,1)	65,3 (8,1)
Изменение по сравнению с исходным уровнем	–17,5 (–1,6)	–4,1 (–0,4)
Различие с плацебо [ДИ 95 %]	–13,5 [–15,5; –11,4] (–1,2 [–1,4; –1,1])	–

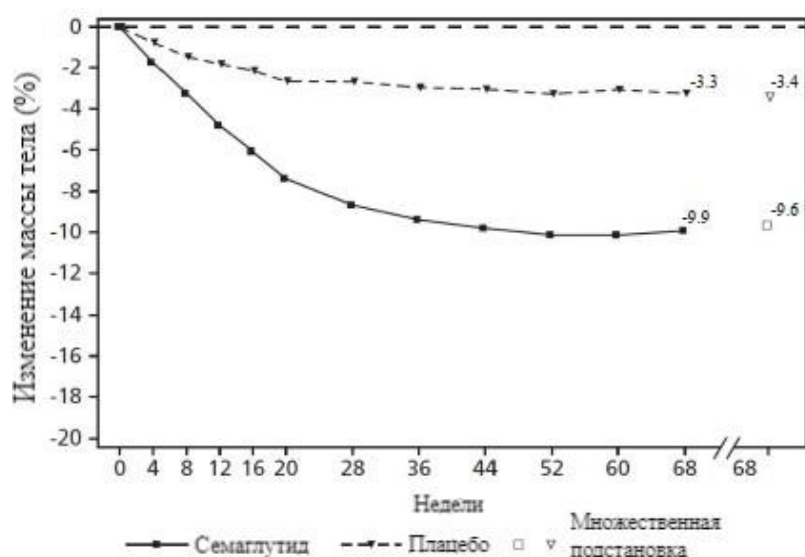


Рисунок 2. Среднее изменение массы тела в исследовании STEP 2

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

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

Таблица 5. Результаты 68-недельного исследования STEP 3

	Семаглутид 2,4 мг	Плацебо
Количество пациентов (N)	407	204
Масса тела		
Исходное значение (кг)	106,9	103,7
Изменение (%) по сравнению с исходным уровнем	-16,0	-5,7
Различие (%) с плацебо [ДИ 95 %]	-10,3 [-12,0; -8,6]	—
Изменение (кг) по сравнению с исходным уровнем	-16,8	-6,2
Различие (кг) с плацебо [ДИ 95 %]	-10,6 [-12,5; -8,8]	—
% пациентов, достигших снижения массы тела ≥ 5 %	84,8	47,8
% пациентов, достигших снижения массы тела ≥ 10 %	73,0	27,1
% пациентов, достигших снижения массы тела ≥ 15 %	53,5	13,2
Окружность талии (см)		
Исходное значение	113,6	111,8
Изменение по сравнению с исходным уровнем	-14,6	-6,3
Различие с плацебо [ДИ 95 %]	-8,3 [-10,1; -6,6]	—
Систолическое давление (мм.рт.ст.)		
Исходное значение	124	124
Изменение по сравнению с исходным уровнем	-5,6	-1,6

Различие с плацебо [ДИ 95 %]	–3,9 [–6,4; –1,5]	–
------------------------------	-------------------	---

Исследование STEP 4: устойчивый контроль массы тела

В 68-недельное двойное слепое исследование (STEP 4) были включены 902 пациента с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) или с избыточной массой тела (ИМТ от $\geq 27 \text{ кг/м}^2$ до $< 30 \text{ кг/м}^2$) и по крайней мере одной сопутствующей патологией, связанной с массой тела. Все пациенты соблюдали низкокалорийную диету и увеличивали физическую активность на протяжении всего исследования. С 0-й по 20-ю неделю (контрольная) все пациенты получали семаглутид. На 20-й неделе (исходный уровень) пациенты, достигшие поддерживающей дозы 2,4 мг, были рандомизированы для продолжения лечения или перехода на плацебо. На 0-й неделе (начало терапии) средняя масса тела пациентов составляла 107,2 кг, а средний ИМТ – 38,4 кг/м². Пациенты, достигшие поддерживающей дозы 2,4 мг на 20-й неделе (исходный уровень) и продолжавшие лечение семаглутидом в течение 48 недель (20–68-я неделя), продолжали терять массу тела и имели превосходное и клинически значимое снижение массы тела по сравнению с теми, кто перешел на плацебо (Таблица 6). Масса тела неуклонно увеличивалась с 20-й по 68-ю неделю у пациентов, переходивших на плацебо на 20-й неделе (исходный уровень). Тем не менее, наблюдаемая средняя масса тела была ниже на 68-й неделе, чем в начале терапии (неделя 0) (Рисунок 3). У пациентов, получавших семаглутид с 0-й недели (начало лечения) по 68-ю неделю (окончание лечения), среднее изменение массы тела составило –17,4 %, при этом потеря массы тела ≥ 5 % была достигнута у 87,8 %, ≥ 10 % – у 78,0 %, ≥ 15 % – у 62,2 % и ≥ 20 % достигнута у 38,6 % этих пациентов.

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

	Семаглутид 2,4 мг	Плацебо
Количество пациентов (N)	535	268
Масса тела		
Исходное значение (кг)	96,5	95,4
Изменение (%) по сравнению с исходным уровнем	–7,9	6,9
Различие (%) с плацебо [ДИ 95 %]	–14,8 [–16,0; –13,5]	–
Изменение (кг) по сравнению с исходным уровнем	–7,1	6,1
Различие (кг) с плацебо [ДИ 95 %]	–13,2 [–14,3; –12,0]	–
Окружность талии (см)		
Исходное значение	105,5	104,7
Изменение по сравнению с исходным уровнем	–6,4	3,3
Различие с плацебо [ДИ 95 %]	–9,7 [–10,9; –8,5]	–
Систолическое давление (мм.рт.ст.)		
Исходное значение	121	121
Изменение по сравнению с исходным уровнем	0,5	4,4
Различие с плацебо [ДИ 95 %]	–3,9 [–5,8; –2,0]	–

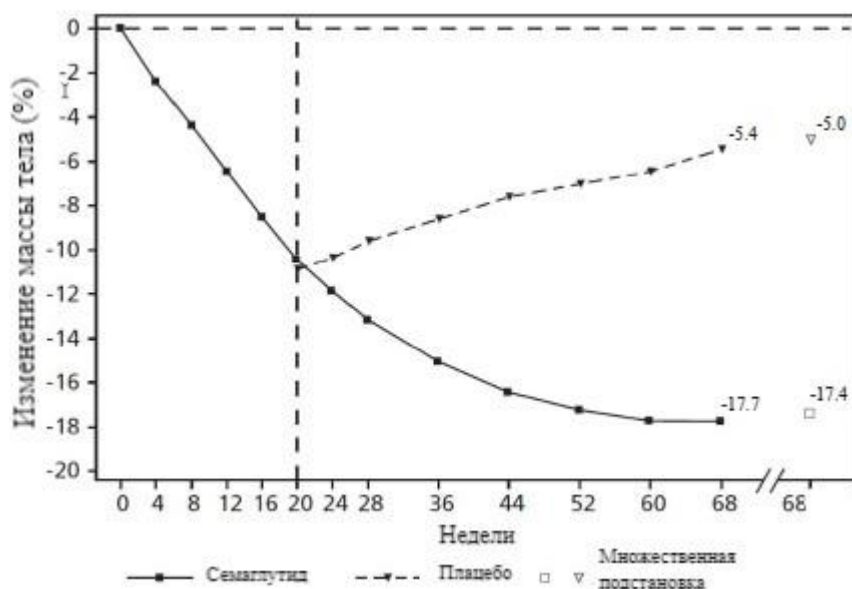


Рисунок 3. Среднее изменение массы тела в исследовании STEP 4

Исследование STEP 5: двухлетнее исследование

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

Таблица 7. Результаты 104-недельного исследования STEP 5

	Семаглютид	Плацебо
Количество пациентов (N)	152	152
Масса тела		
Исходное значение (кг)	105,6	106,5
Изменение (%) по сравнению с исходным уровнем	-15,2	-2,6
Различие (%) с плацебо [ДИ 95 %]	-12,6 [-15,3; -9,8]	–
Изменение (кг) по сравнению с исходным уровнем	-16,1	-3,2
Различие (кг) с плацебо [ДИ 95 %]	-12,9 [-16,1; -9,8]	–
% пациентов, достигших снижения массы тела ≥ 5 %	74,7	37,3
% пациентов, достигших снижения массы тела ≥ 10 %	59,2	16,8
% пациентов, достигших снижения массы тела ≥ 15 %	49,7	9,2
Окружность талии (см)		
Исходное значение	115,8	115,7

	Семаглутид	Плацебо
Изменение по сравнению с исходным уровнем	-14,4	5,2
Различие с плацебо [ДИ 95 %]	-9,2 [-12,2; -6,2]	–
Систолическое давление (мм.рт.ст.)		
Исходное значение	126	125
Изменение по сравнению с исходным уровнем	-5,7	-1,6
Различие с плацебо [ДИ 95 %]	-4,2 [-7,3; -1,0]	–

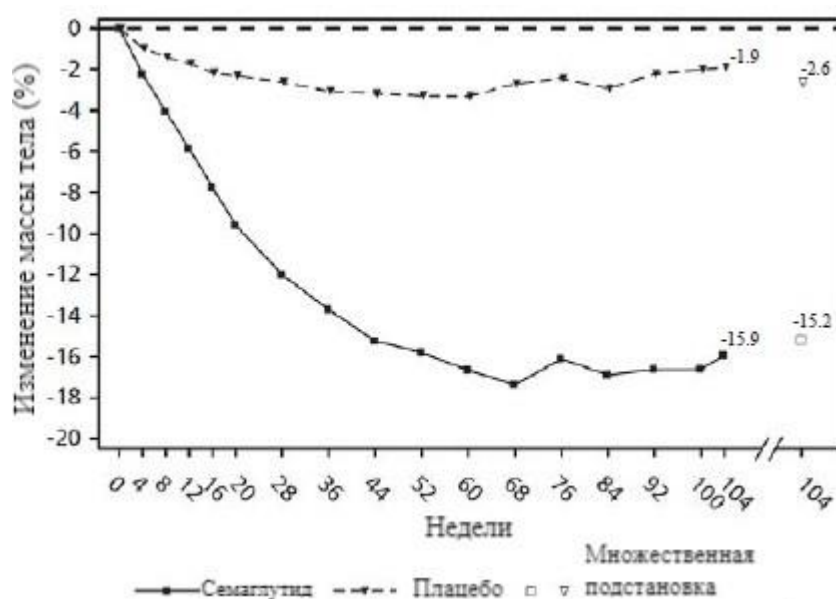


Рисунок 4. Среднее изменение массы тела в исследовании STEP 5

Исследование STEP 8: семаглутид в сравнении с лираглутидом

В 68-недельном рандомизированном открытом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (STEP 8) 338 пациентов с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) или избыточной массой тела (ИМТ от $\geq 27 \text{ кг/м}^2$ до $< 30 \text{ кг/м}^2$) и по крайней мере одним сопутствующим заболеванием, связанным с массой тела, были рандомизированы для применения семаглутида один раз в неделю, лираглутида по 3 мг один раз в день или плацебо. Семаглутид один раз в неделю и лираглутид в дозе 3 мг были открытыми, но в каждой группе активного лечения проводилось двойное слепое сравнение с плацебо, вводимым с одинаковой частотой дозирования. Все пациенты соблюдали низкокалорийную диету и повышенную физическую активность на протяжении всего исследования. Исходно средний ИМТ пациентов составлял $37,5 \text{ кг/м}^2$, средняя масса тела – 104,5 кг. Лечение семаглутидом один раз в неделю в течение 68 недель привело к значительному и клинически значимому снижению массы тела по сравнению с лираглутидом. Средняя масса тела снизилась с исходного уровня до 68-й недели введения семаглутида. При применении лираглутида средняя масса тела снижалась меньше: 37,4 % пациентов, получавших семаглутид, потеряли $\geq 20 \%$ массы тела по сравнению с 7,0 %, получавших лираглутид. В Таблица 8 приведены результаты подтверждающих конечных точек потери массы тела на $\geq 10 \%$, $\geq 15 \%$ и $\geq 20 \%$.

Таблица 8. Результаты 68-недельного исследования STEP 8

	Семаглутид 2,4 мг	Плацебо
Количество пациентов (N)	126	127
Масса тела		

	Семаглутид 2,4 мг	Плацебо
Исходное значение (кг)	102,5	103,7
Изменение (%) по сравнению с исходным уровнем	–15,8	–6,4
Различие (%) с лираглутидом [ДИ 95 %]	–9,4 [–12,0; –6,8]	–
Изменение (кг) по сравнению с исходным уровнем	–15,3	–6,8
Различие (кг) с лираглутидом [ДИ 95 %]	–8,5 [–11,2; –5,7]	–
% пациентов, достигших снижения массы тела ≥ 10 %	69,4	27,2
% пациентов, достигших снижения массы тела ≥ 15 %	54,0	13,4
% пациентов, достигших снижения массы тела ≥ 20 %	37,4	7,0

Исследование STEP 9: контроль массы тела у пациентов с остеоартритом коленного сустава

В 68-недельном двойном слепом исследовании (STEP 9) 407 пациентов с ожирением и умеренным остеоартритом коленного сустава (ОА) одного или обоих колен были рандомизированы для применения семаглутида или плацебо как дополнение к консультированию по соблюдению низкокалорийной диеты и повышенной физической активности. Лечебный эффект в отношении болевого синдрома, связанного с ОА, оценивался по индексу остеоартрита 3.1 Университета Западного Онтарио и МакМастера (WOMAC). Этот индекс предназначен для оценки изменений в симптомах и функционировании нижних конечностей, связанных с лечением у пациентов, страдающих ОА тазобедренного или коленного суставов. На исходном уровне пациенты имели средний ИМТ 40,3 кг/м² и среднюю массу тела 108,6 кг. У всех пациентов был клинический диагноз ОА коленного сустава со средним начальным баллом боли WOMAC 70,9 (по шкале 0–100).

Лечение семаглутидом в течение 68 недель привело к превосходному и клинически значимому снижению массы тела по сравнению с плацебо (Таблица 9). Лечение семаглутидом продемонстрировало клинически значимое уменьшение боли, связанной с ОА, по сравнению с плацебо (Таблица 9). Уменьшение боли, связанной с ОА, при помощи семаглутида было достигнуто без увеличения использования обезболивающих препаратов.

Таблица 9. Результаты 68-недельного исследования STEP 9

	Семаглутид 2,4 мг	Плацебо
Количество пациентов (N)	271	136
Масса тела		
Исходное значение (кг)	108,7	108,5
Изменение (%) по сравнению с исходным уровнем	–13,7	–3,2
Различие (%) с плацебо [ДИ 95 %]	–10,5 [–12,3; –8,6]	–
% пациентов, достигших снижения массы тела ≥ 5 %	85,2	33,6
Шкала боли WOMAC		
Исходное значение	72,8	67,2
Изменение по сравнению с исходным уровнем	–41,7	–27,5
Различие с плацебо [ДИ 95 %]	–14,1 [–20,0, –8,3]	–
% пациентов, достигших клинически значимых улучшений*	59,0	35,0

*–Изменение $\leq -37,3$ баллов по шкале боли WOMAC использовалось в качестве порога для значимого улучшения

Влияние на состав тела

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

Улучшение физического функционирования

Применение семаглутида приводило к небольшому улучшению в показателях физического функционирования. Физическое функционирование оценивалось с использованием как общего опросника, связанного с качеством жизни (SF-36), так и опросника качества жизни, специфичного для ожирения (IWQOL- Lite-CT).

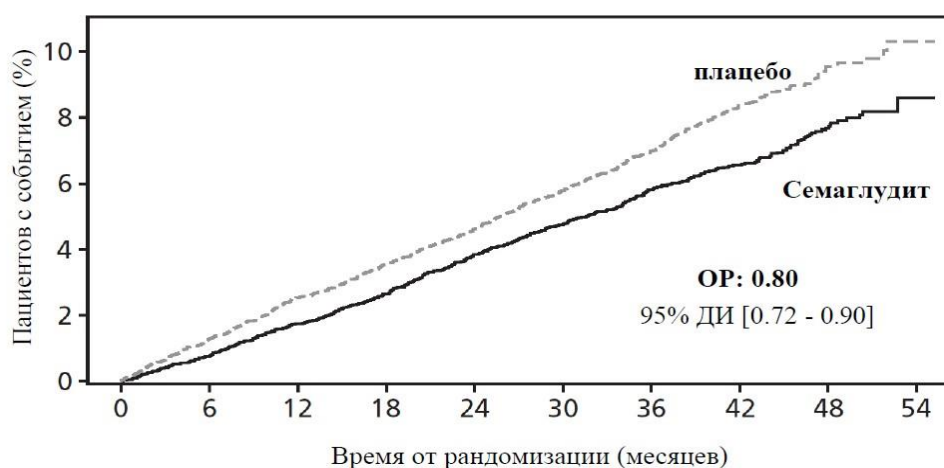
Исследование SELECT: снижение рисков больших сердечно-сосудистых событий у пациентов с избыточной массой тела или ожирением

Исследование SELECT было рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым, связанным с исходом исследованием, которое включало 17604 пациента с установленным сердечно-сосудистым заболеванием и ИМТ ≥ 27 кг/м². Пациенты были рандомизированы в группу семаглутида 2,4 мг (n = 8803) или плацебо (n = 8801) в дополнение к стандартной терапии. Среднее время участия в исследовании составило 41,8 месяца. Жизненный статус был доступен для 99,4 % пациентов. Исследуемая популяция состояла из 27,7 % женщин и 72,3 % мужчин со средним возрастом 61,6 года, в том числе 38,2 % пациентов ≥ 65 лет (n = 6728) и 7,8 % пациентов ≥ 75 лет (n = 1366). Средний ИМТ составлял 33,3 кг/м², а средняя масса тела – 96,7 кг. Пациенты с СД1 и СД2 в анамнезе были исключены.

Первичной конечной точкой служило время от рандомизации до наступления первого случая больших сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular events – MACE), определяемых как составная точка, состоящая из смерти от сердечно-сосудистых причин (в том числе смерти от неустановленных причин), нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта.

Первичная конечная точка, первое MACE произошло у 1270 из 17604 пациентов, включенных в исследование SELECT: у 569 из 8803 пациентов (6,5 %) в группе семаглутида и у 701 из 8801 пациента (8,0 %) в группе плацебо. В общей сложности 63 (11,1 %) первых MACE в группе семаглутида и 80 (11,4 %) в группе плацебо была смерть от неустановленных причин.

Расчетное отношение рисков составило 0,80 (0,72, 0,90) (95 % ДИ от 0,72 до 0,90; p < 0,001). Семаглутид значительно снизил риск наступления первого MACE на 20 % по сравнению с плацебо (Рисунок 5). Вклад каждого компонента в снижение MACE показан в Таблица 10.



Пациентов с риском

Семаглютид	8803	8695	8561	8427	8254	7229	5777	4126	1734	71
Плацебо	8801	8652	8487	8326	8164	7101	5660	4015	1672	59

Рисунок 5. Время до первого события MACE в исследовании SELECT

Таблица 10. Результаты исследования SELECT: первичные и вторичные конечные точки эффективности

	Пациенты с событием N(%)		Отношение рисков
	Плацебо N = 8801	Семаглютид, 2,4 мг N = 8803	(95 % ДИ)
Первичная конечная точка и ее компоненты			
Сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт	701 (8,0 %)	569 (6,5 %)	0,80 (0,72; 0,90)
Смерть от сердечно-сосудистых событий	262 (3,0 %)	223 (2,5 %)	0,85 (0,71; 1,01)
Нефатальный инфаркт миокарда	322 (3,7 %)	234 (2,7 %)	0,72 [0,61; 0,85]
Нефатальный инсульт	165 (1,9 %)	154 (1,7 %)	0,93 [0,74; 1,15]
Вторичные подтверждающие конечные точки			
Сердечная недостаточность (СН) (составная конечная точка, состоящая из госпитализации по поводу СН, неотложного вызова по поводу СН или сердечно-сосудистой смерти)	361 (3,8 %)	300 (2,8 %)	0,82 [0,71; 0,96]
Смерть от любых причин	458 (5,2 %)	375 (4,3 %)	0,81 [0,71; 0,93]

Исследование SUSTAIN 6: снижение рисков больших сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

В исследовании SUSTAIN 6, 3297 пациентов с недостаточно контролируемым СД2 и высоким риском сердечно-сосудистых событий были рандомизированы для применения семаглютида 0,5 мг или 1 мг подкожно один раз в неделю или плацебо в дополнение к стандартному лечению. Продолжительность лечения составила 104 недели. Средний возраст составил 65 лет, а средний ИМТ составил 33 кг/м². Первичной конечной точкой было время от рандомизации до первого случая больших сердечно-сосудистых событий: сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта. Общее количество MACE составило 254, в том числе 108 (6,6 %) в группе семаглютида и 146 (8,9 %) в группе плацебо. Расчетное отношение рисков для семаглютида в дозах 0,5 или 1 мг по сравнению с плацебо составило 0,74 [95 % ДИ 0,58; 0,95], что обусловлено снижением частоты

нефатальных инсультов и нефатального инфаркта миокарда на фоне отсутствия различий в смертности от сердечно-сосудистых причин (Рисунок 6).

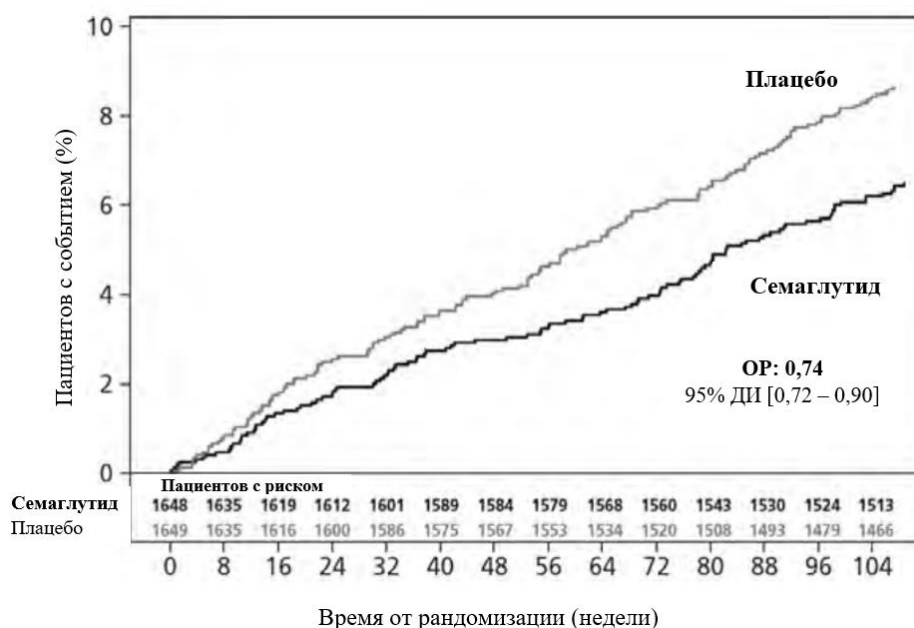


Рисунок 6. Время до первого события MACE в исследовании SUSTAIN 6

Исследования STEP-HFrEF и STEP-HFrEF-DM: функциональные исследования у пациентов с сердечной недостаточностью с сохранившейся фракцией выброса без сахарного диабета и с диабетом типа 2

В двух 52-недельных двойных слепых клинических исследованиях 529 пациентов с сердечной недостаточностью, связанной с ожирением с сохраненной фракцией выброса (STEP-HFrEF), и 616 пациентов с сердечной недостаточностью, связанной с ожирением с сохраненной фракцией выброса и СД2 (STEP-HFrEF-DM), были рандомизированы для лечения семаглутидом в дозе 2,4 мг или плацебо один раз в неделю в дополнение к стандартному лечению. На исходном уровне 66,2 % и 70,6 % пациентов были отнесены к классу II по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), 33,6 % и 29,2 % – к классу III NYHA, а 0,2 % и 0,2 % – к классу IV NYHA для исследований STEP-HFrEF и STEP-HFrEF-DM соответственно. Средний возраст составлял 68 лет в обоих исследованиях, средняя фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) составляла 57,0 % и 56,0 %, а средний ИМТ составлял 38,5 кг/м² и 37,9 кг/м². Исследование STEP-HFrEF включало 56,1 % женщин, а исследование STEP-HFrEF-DM включало 44,3 % женщин. Большая часть пациентов принимала сердечно-сосудистые препараты, в том числе ~ 81 % диуретики, ~ 81 % бета-блокаторы, ~ 34 % ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и ~ 45 % блокаторы рецепторов ангиотензина II. В исследовании STEP-HFrEF-DM пациенты также получали стандартное лечение по снижению уровня глюкозы, из которых 32,8 % принимали ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, а 20,8 % получали инсулин. Эффективность лечения семаглутидом в дозе 2,4 мг в отношении симптомов сердечной недостаточности оценивалась с помощью суммарного клинического показателя Канзасского опросника для больных кардиомиопатией (KCCQ-CSS), который включает в себя домены симптомов (частота и время) и ограничение физической функции. Оценка колеблется в диапазоне от 0 до 100, причем более высокие баллы соответствуют лучшему состоянию здоровья. Эффект лечения семаглутидом 2,4 мг оценивался также с помощью теста 6-минутной ходьбы (6MX). Начальные значения KCCQ-CSS и 6MX хорошо отражают состояние исследуемой популяции. В обоих исследованиях лечение семаглутидом 2,4 мг приводило к превосходящему влиянию по сравнению с плацебо как на KCCQ-CSS, так и на 6MX (Таблица 11). Преимущества были

значимыми как в отношении симптомов сердечной недостаточности, так и в отношении физического функционирования.

Таблица 11. Результаты 2-х 52-недельных исследований STEP-HFrEF и STEP-HFrEF-DM

	STEP-HFrEF		STEP-HFrEF-DM	
	Семаглутид 2,4 мг	Плацебо	Семаглутид 2,4 мг	Плацебо
Количество пациентов (N)	263	266	310	306
KCCQ-CSS (баллы)				
Исходное значение (среднее)	57,9	55,5	58,8	56,4
Изменение по сравнению с исходным уровнем	16,6	8,7	13,7	6,4
Различие с плацебо [ДИ 95 %]	7,8 [4,8; 10,9]		7,3 [4,1; 10,4]	
% пациентов, достигших значимых изменений	43,2	32,5	42,7	30,5
6MX (метры)				
Исходное значение (среднее)	319,6	314,6	279,7	276,7
Изменение по сравнению с исходным уровнем	21,5	1,2	12,7	-1,6
Различие с плацебо [ДИ 95 %]	20,3 [8,6; 32,1]		14,3 [3,7; 24,9]	
% пациентов, достигших значимых изменений	47,9	34,7	43,8	30,6
Массы тела				
Исходное значение (кг)	108,3	108,4	106,4	105,2
Изменение (%) по сравнению с исходным уровнем	-13,3	-2,6	-9,8	-3,4
Различие (%) с плацебо [ДИ 95 %]	-10,7 [-11,9; -9,4]		-6,4 [-7,6; -5,2]	

Превосходство семаглутида над плацебо наблюдалось во всех субпопуляциях, определенных по возрасту, полу, ИМТ, расе, этнической принадлежности, региону, систолическому артериальному давлению, фракции выброса левого желудочка и сопутствующей терапии сердечной недостаточности.

5.2. Фармакокинетические свойства

По сравнению с нативным ГПП-1 семаглутид имеет длительный период полувыведения, составляющий около 1 недели, что позволяет вводить препарат подкожно один раз в неделю. Основным механизмом увеличения периода полувыведения является связывание с альбумином, что приводит к снижению почечного клиренса и защите от метаболической деградации.

Кроме того, семаглутид стабилизируется против деградации ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4).

Абсорбция

Средняя равновесная концентрация семаглутида после подкожного введения поддерживающей дозы семаглутида составляла приблизительно 75 нмоль/л у пациентов с избыточной массой тела (ИМТ от ≥ 27 кг/м² до < 30 кг/м²) или ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) на основании данных исследований фазы 3а, где у 90 % пациентов средняя концентрация

составляла от 51 до 110 нмоль/л. Равновесное воздействие семаглутида пропорционально увеличивалось при приеме доз от 0,25 мг до 2,4 мг один раз в неделю. Равновесное воздействие было стабильным со временем, по оценкам, до 68-й недели. Аналогичное воздействие было достигнуто при подкожном введении семаглутида в область живота, бедра или предплечья. Абсолютная биодоступность семаглутида составила 89 %.

Распределение

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

Биотрансформация

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

Элиминация

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

Возраст

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

Пол, раса и этническая принадлежность

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

Масса тела

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

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

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

Предиабет и сахарный диабет

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

Иммуногенность

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

5.3 Данные доклинической безопасности

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

Нелетальные С-клеточные опухоли щитовидной железы, наблюдаемые у грызунов, являются классовым эффектом для агонистов рецепторов ГПП-1. В 2-летних исследованиях канцерогенности у крыс и мышей семаглутид вызвал опухоли С-клеток щитовидной железы при клинически значимой экспозиции. Других опухолей, связанных с лечением, не наблюдалось. Опухоли С-клеток грызунов вызваны негенотоксичным, специфическим механизмом, связанным с рецептором ГПП-1, к которому грызуны особенно чувствительны. Значимость для человека считается низкой, но не может быть полностью исключена.

В исследованиях фертильности у крыс семаглутид не влиял на производительность самок или фертильность самцов. У самок крыс наблюдалось увеличение продолжительности эстрального цикла и небольшая редукция желтых тел (овуляции) в дозах, связанных с потерей массы тела матери. В исследованиях эмбриофетального развития у крыс семаглутид вызвал эмбриотоксичность ниже клинически значимых воздействий. Семаглутид вызвал заметное снижение массы тела матери и уменьшение эмбриональной выживаемости и роста. У плодов наблюдались основные скелетные и висцеральные пороки развития, в том числе трубчатых костей, ребер, позвонков, хвоста, кровеносных сосудов и желудочков мозга. Механистические оценки показали, что эмбриотоксичность включала ГПП-1 рецептор-опосредованное нарушение доставки питательных веществ к эмбриону через желточный мешок крысы. Из-за видовых различий в анатомии и физиологии желточного мешка, а также из-за отсутствия экспрессии рецептора ГПП-1 в желточном мешке нечеловекообразных приматов, этот механизм вряд ли будет иметь отношение к человеку. Однако прямое влияние семаглутида на плод не может быть исключено.

В исследованиях токсичности развития у кроликов и обезьян *cynomolgus* наблюдались увеличение случаев потери беременности и немного повышенная частота аномалий плода при клинически значимых воздействиях. Результаты совпали с заметной потерей массы тела матери до 16 %. Неизвестно, связаны ли эти эффекты со снижением потребления пищи матерями вследствие прямого эффекта ГПП-1.

Постнатальный рост и развитие оценивались у обезьян *cynomolgus*. Новорожденные были немного меньше сразу после родов, но восстановились в течение периода лактации. У ювенильных крыс семаглутид вызвал отсроченное половое созревание как у самок, так и у самцов. Задержка полового развития не оказала влияния на фертильность и репродуктивную способность, а также на способность самок вынашивать беременность.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ребодия Слим, 0,25 мг/доза, 0,5 мг/доза, 1 мг/доза, 1,7 мг/доза, 2,4 мг/доза, раствор для подкожного введения

Динатрия гидрофосфата дигидрат

Пропиленгликоль

Фенол

1 М раствор хлороводородной кислоты (для коррекции pH)

1 М раствор натрия гидроксида (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)

До первого использования

2 года.

После первого использования

8 недель при температуре не выше 30 °C или при температуре от 2 до 8 °C (в холодильнике).

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике при температуре от 2 до 8 °C (не рядом с морозильной камерой) в оригинальной упаковке (пачке картонной) для защиты от света. Не замораживать. Используемую или переносимую в качестве запасной шприц-ручку с препаратом хранить при температуре не выше 30 °C или при температуре от 2 до 8 °C (в холодильнике). Не замораживать.

После использования закрывать шприц-ручку колпачком для защиты от света. Предохранять от воздействия избыточного тепла.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 3 мл препарата в картридж из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса, укупоренный плунжерной пробкой из бромбутиловой резины с одной стороны, и колпачком алюминиевым комбинированным с элементом эластомерным бромбутиловым с другой стороны.

Картридж вмонтирован в многодозовую шприц-ручку одноразового применения.

На многодозовую шприц-ручку одноразового применения наклеивают самоклеящуюся этикетку.

1 многодозовую шприц-ручку одноразового применения с картриджем и 1 пачку с 4 одноразовыми иглами, с листком-вкладышем и карточкой-вкладышем для контроля введения препарата помещают в пачку из картона.

Для контроля первого вскрытия на пачку наклеивают стикеры.

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

Нет особых требований к утилизации.

Препарат Ребодия Слим не следует использовать, если раствор не выглядит прозрачным и бесцветным или слегка коричневатым.

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

Неиспользованное лекарственное средство или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

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

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

Ручка предназначена только для индивидуального использования одним человеком.

Инструкция по применению предварительно заполненной шприц-ручки с препаратом Ребодия Слим, 0,25 мг/доза, 0,5 мг/доза, 1 мг/доза, 1,7 мг/доза, 2,4 мг/доза, раствор для подкожного введения.

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

Необходимо проконсультироваться с лечащим врачом (специалистом) по применению шприц-ручки. Попросите продемонстрировать правильное использование шприц-ручки. Первую инъекцию препарата необходимо провести под контролем врача или медсестры.

Внимательно прочитайте этикетку на шприц-ручке и убедитесь в том, что Вы используете именно тот лекарственный препарат, который Вам назначил врач, в нужной Вам дозировке, а также проверьте срок годности препарата. Затем посмотрите на представленные ниже иллюстрации, чтобы ознакомиться с характеристиками и составными частями шприц-ручки.

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

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

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

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

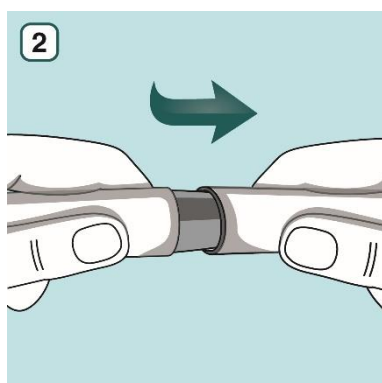
Предварительно заполненная шприц-ручка с препаратом Ребодия Слим



Внешний вид предварительно заполненной шприц-ручки

I. Подготовка шприц-ручки с новой иглой к использованию

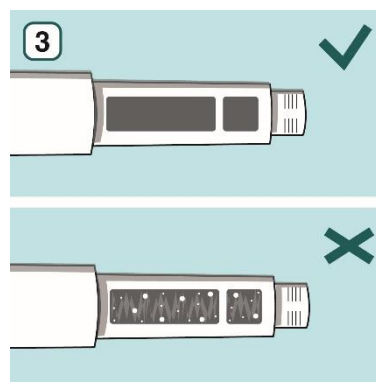
1. Проверьте название на этикетке шприц-ручки. Необходимо убедиться, что в ручке содержится препарат Ребодия Слим 0,25 мг/доза, 0,5 мг/доза, 1 мг/доза, 1,7 мг/доза, 2,4 мг/доза. Это особенно важно, если Вы применяете более одного инъекционного препарата.

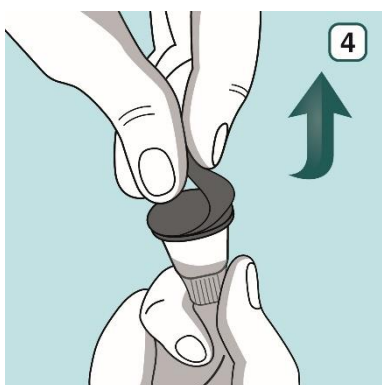


2. Удерживайте шприц-ручку одной рукой и снимите колпачок со шприц-ручки, потянув за него другой рукой.

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

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

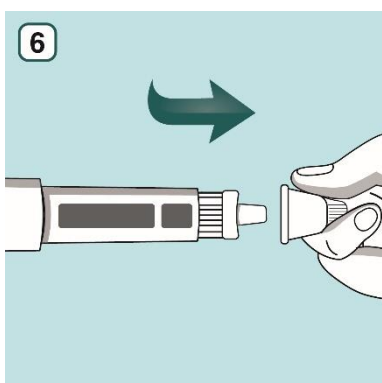
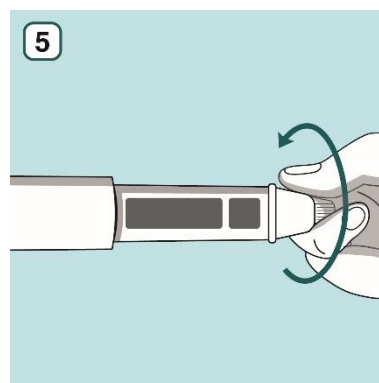




4. Возьмите новую иглу и удалите защитную наклейку с внешней насадки иглы.

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

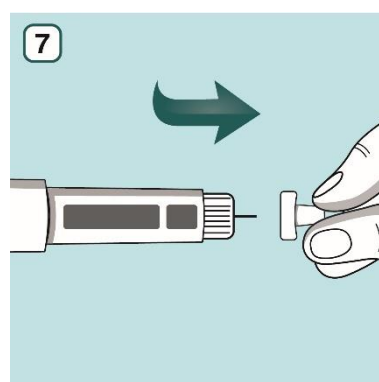
5. При помощи внешней насадки иглы установите ее точно на держатель картриджа. Надежно закрутите ее, чтобы игла плотно держалась на шприц-ручке.



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

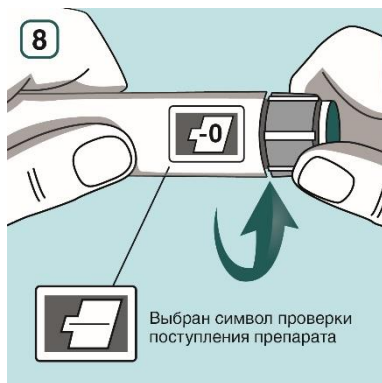
7. Снимите внутреннюю насадку и выбросьте. Удерживайте шприц-ручку иглой вверх. Слегка постучите пальцем по держателю картриджа, чтобы пузырьки воздуха поднялись вверх. Наличие мелкодисперсных пузырьков допустимо.

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



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

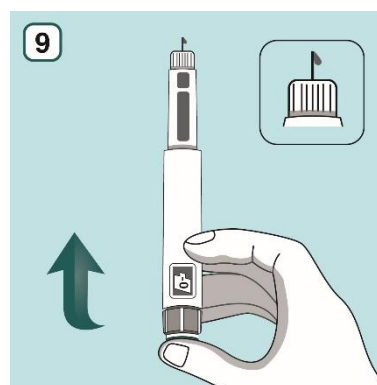
II. Проверка прохождения (поступления) препарата через иглу



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

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

9. Удерживая шприц-ручку иглой вверх, нажимайте на пусковую кнопку и удерживайте ее в этом положении; селектор дозирования издаст щелчок, в дозировочном окне появится значение ноль «0». На конце иглы должна появиться 1 (2) капля препарата.

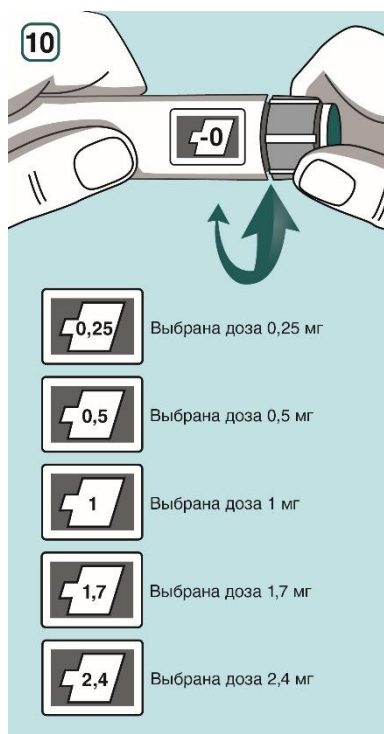


Если после проверки прохождения (поступления) препарата капля не появилась на конце иглы, необходимо повторить действия пункта «II», но не более 6 раз. Если капля препарата так и не появилась, необходимо заменить иглу и повторить действия пункта «II. Проверка прохождения (поступления) препарата через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

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

III. Установка дозы

Перед каждой инъекцией необходимо проверять, какую дозу препарата (мг) пациент набрал по счетчику дозы и указателю дозы. Не ориентируйтесь на щелчки шприц-ручки, не следует их считать. На каждой шприц-ручке Ребодия Слим можно выбрать только одну дозу: 0,25 мг или 0,5 мг, или 1 мг, или 1,7 мг, или 2,4 мг. Выбор осуществляют селектором дозы. При правильном наборе дозы счетчик дозы и указатель дозы покажут «-0,25», «-0,5», «-1», «-1,7», «-2,4», что соответствует выбранной дозе 0,25 мг, 0,5 мг, 1 мг, 1,7 мг и 2,4 мг.



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

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

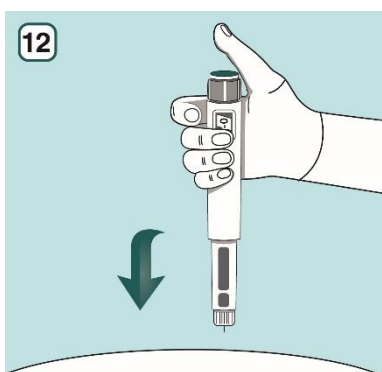
11. Для определения остаточного количества препарата необходимо использовать счетчик дозы, поворачивая селектор дозы до остановки счетчика дозы. Если в дозировочном окне он показывает

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



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

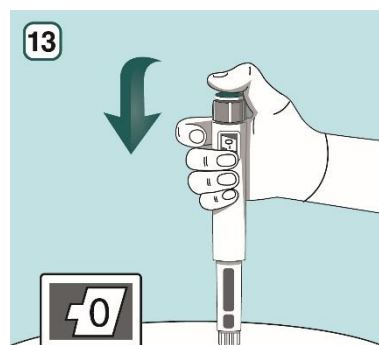
IV. Введение препарата



12. Одним непрерывным движением руки введите иглу под кожу, расположив шприц-ручку перпендикулярно поверхности кожи.

Примечание: используйте технику инъекций, рекомендованную врачом или средним медицинским персоналом.

13. Убедитесь, что дозировочное окно находится в поле зрения человека, проводящего инъекцию. Нажмите на пусковую кнопку и удерживайте ее, пока значение «0» не совпадет с указателем дозы. При нажатии на кнопку пациент может услышать или ощутить щелчок. Нельзя дотрагиваться пальцами до счетчика дозы в дозировочном окне – это может прервать инъекцию.

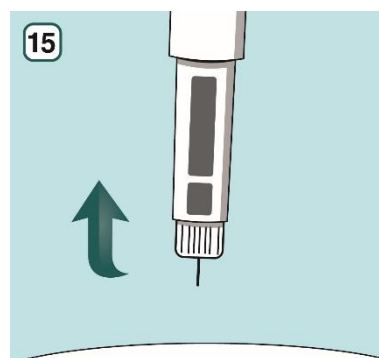


14. Удерживайте иглу под кожей после того, как счетчик дозы вернулся к «0», и медленно считайте до 6.

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

15. Осторожно извлеките иглу из-под кожи.

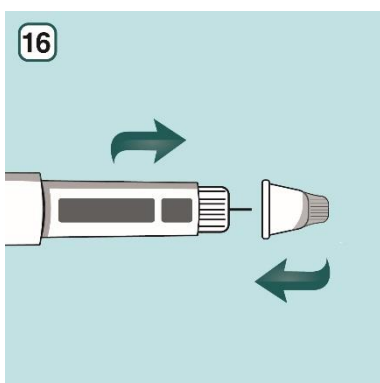
Примечание: если в месте инъекции появилась кровь, необходимо слегка прижать к месту укола ватный тампон. Не следует массировать место укола. После завершения инъекции пациент может увидеть каплю раствора на конце иглы. Это нормально и не влияет на дозу препарата, которая введена.



V. Утилизация иглы

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

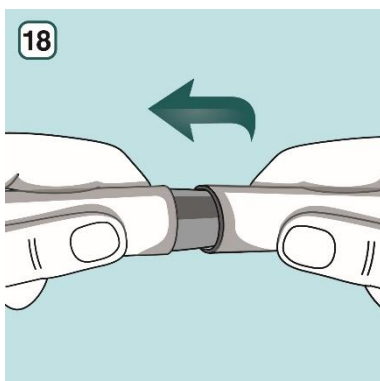
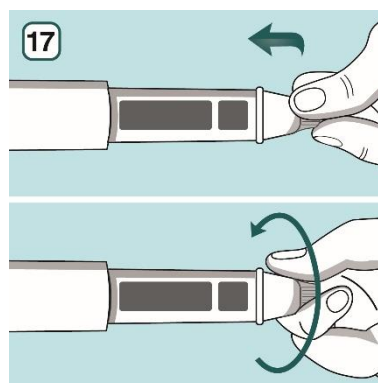
Хранить и транспортировать шприц-ручку необходимо без иглы!



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

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

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



18. Наденьте колпачок шприц-ручки и храните шприц-ручку до следующего использования согласно условиям хранения, указанным в инструкции по применению препарата.

VI. Уход за шприц-ручкой

Со шприц-ручкой следует обращаться аккуратно. Небрежное или неправильное обращение может стать причиной неправильного дозирования препарата Ребодия Слим, что может привести к слишком высокой или слишком низкой концентрации глюкозы в крови или вызвать дискомфорт в области живота (тошнота или рвота).

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

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

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

Использованную (пустую) шприц-ручку необходимо выбросить. Выбрасывать пустую

шприц-ручку с отсоединенной иглой необходимо в соответствии с рекомендациями, данными врачом, медсестрой, фармацевтом или местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»

450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28

Тел./факс: (347) 272-92-85

Адрес электронной почты: info@pharmstd.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»

450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28

Тел./факс: (347) 272-92-85

Адрес электронной почты: info@pharmstd.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Ребодия Слим доступна в едином реестре лекарственных средств Евразийского экономического союза <http://eec.eaunion.org/> и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации).