Инструкция по применению
Ребелсас Таблетки 3 мг 30 шт

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки
Страна: Дания
Производитель: Ново Нордиск
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Семаглутид
Количество в упаковке: 30
Дозировка действующего вещества: 3 мг

Описание

Овальные, двояковыпуклые таблетки от белого до светло-желтого цвета, с гравировкой "3" на одной стороне и "novo" на другой.

Действующее вещество

Семаглутид

Состав

1 таблетка препарата содержит: действующее вещество: семаглутид* 3 мг; вспомогательные вещества: натрия салкапрозат, повидон К90, целлюлозу микрокристаллическую, магния стеарат. *аналог глюкагоноподобного пептида-1 человека (ГПП-1), произведенный методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма Saccharomyces cerevisiae.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Абсорбция Семаглутид для перорального применения обладает низкой абсолютной биодоступностью и вариабельным всасыванием. Ежедневное применение препарата в соответствии с рекомендуемым режимом дозирования в комбинации с длительным периодом полувыведения уменьшает суточные колебания экспозиции.

Фармакокинетические свойства семаглутида были всесторонне изучены на здоровых добровольцах и пациентах с СД2. Максимальная концентрация семаглутида в плазме крови после приема внутрь достигалась через 1 час после применения препарата. Равновесная концентрация препарата была достигнута спустя 4-5 недель применения препарата один раз в сутки. У пациентов с СД2 средние равновесные концентрации составляли приблизительно 6,7 нмоль/л и 14,6 нмоль/л при применении семаглутида 7 мг и 14 мг, соответственно; при этом 90% пациентов, получавших терапию семаглутидом в дозе 7 мг, имели среднюю концентрацию между 1,7 и 22,7 нмоль/л, а 90% пациентов, получавших терапию семаглутидом в дозе 14 мг, имели среднюю концентрацию между 3,7 и 41,3 нмоль/л. Системная экспозиция семаглутида увеличивалась пропорционально введённой дозе. Основываясь на данных, полученных в условиях in vitro, натрия салкапрозат облегчает всасывание семаглутида. Всасывание семаглутида преимущественно происходит в желудке. Расчетная биодоступность семаглутида после приема внутрь составляет приблизительно 1%. Межиндивидуальная вариабельность абсорбции была высокой (коэффициент вариации составлял примерно 100%). Оценка внутрииндивидуальной вариабельности биодоступности не была достоверной. Абсорбция семаглутида снижается, если препарат принимается вместе с пищей или с большим количеством воды. Более длительный интервал между приемом препарата и приемом пищи приводит к увеличению всасывания. Распределение У пациентов с СД2 расчетный абсолютный объем распределения составляет приблизительно 8 л. Семаглутид в значительной степени связывается с белками плазмы крови (>99%). Метаболизм Семаглутид метаболизируется посредством протеолитического расщепления пептидной структуры с последующим бета-окислением жирной кислоты боковой цепи. В метаболизме семаглутида, по-видимому, участвует фермент нейтральная эндопептидаза (НЭП). Выведение Основными путями выведения производных семаглутида является выведение с мочой и калом. Приблизительно 3% от принятой дозы выводится с мочой в виде неизмененного семаглутида. С периодом полувыведения примерно 1 неделя семаглутид будет присутствовать в общем кровотоке в течение приблизительно 5 недель после того, как пациент примет последнюю дозу. У пациентов с СД2 клиренс семаглутида составляет примерно 0,04 л /ч. Переход между пероральным применением и подкожным (п/к) введением Влияние перехода между пероральным применением и п/к введением семаглутида трудно прогнозировать из-за высокой фармакокинетической вариабельности перорального семаглутида. Экспозиция после перорального применения семаглутида 14 мг один раз в сутки сравнима с таковой при применении семаглутида в дозе 0,5 мг для п/к введения один раз в неделю. Пероральная доза, эквивалентная 1,0 мг семаглутида для п/к введения, не была установлена. Особые группы пациентов Пациенты пожилого возраста На основании данных, полученных в ходе КИ, включавших

пациентов в возрасте до 92 лет, возраст не оказывал влияния на фармакокинетику. Пол Пол не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику семаглутида. Расовая и этническая принадлежность Расовая группа (европеоидная, негроидная или афроамериканская, монголоидная) и этническая принадлежность (испанцы или латиноамериканцы, не испанцы и не латиноамериканцы) не влияли на фармакокинетику семаглутида. Масса тела Масса тела влияла на экспозицию семаглутида. Более высокая масса тела приводит к более низкой экспозиции. Семаглутид обеспечивал надлежащую системную экспозицию в диапазоне массы тела от 40 до 188 кг по данным КИ. Почечная недостаточность Почечная недостаточность не оказывала клинически значимого эффекта на фармакокинетику семаглутида. Фармакокинетические свойства семаглутида оценивали у пациентов с легкой, средней или тяжелой почечной недостаточностью и пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, получавших в течение 10 дней подряд семаглутид один раз в сутки. Это также было показано для пациентов с СД2 и нарушением функции почек на основании данных исследований фазы IIIa. Печёночная недостаточность Печёночная недостаточность не оказывала клинически значимого эффекта на фармакокинетику семаглутида. Фармакокинетические свойства семаглутида оценивали у пациентов с легкой, средней или тяжелой печёночной недостаточностью по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени, получавших в течение 10 дней подряд семаглутид один раз в сутки. Заболевание верхних отделов ЖКТ Заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит и/или гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь) не оказывали клинически значимого эффекта на фармакокинетику семаглутида. Фармакокинетические свойства оценивали у пациентов с СД2 с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта или без них, получавших в течение 10 дней подряд семаглутид один раз в сутки. Это также было показано для пациентов с СД2 и заболеванием верхних отделов ЖКТ на основании данных исследований фазы IIIa. Дети и подростки Исследований семаглутида у детей и подростков до 18 лет не проводили.

Показания

Препарат Ребелсас® показан для применения у взрослых пациентов с неудовлетворительным контролем СД2 в дополнение к диете и физической нагрузке для улучшения контроля гликемии: - в качестве монотерапии, когда применение метформина невозможно по причине непереносимости или наличия противопоказаний; - в комбинированном применении с другими гипогликемическими лекарственными препаратами.

Способ применения и дозы

Препарат Ребелсас® представляет собой таблетки для приема внутрь один раз в сутки. Препарат следует принимать натощак в любое время суток. Таблетку необходимо проглатывать целиком, запивая водой (половина стакана воды, что эквивалентно 120 мл). Таблетки не следует делить, измельчать или разжевывать, так как неизвестно, влияет ли это на всасывание семаглутида. Пациенты должны подождать не менее 30 минут перед приемом пищи или напитков, или приемом других пероральных лекарственных препаратов. Несоблюдение данного условия приведет к снижению всасывания семаглутида (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Фармакокинетические свойства»). Дозы Начальная доза препарата Ребелсас® составляет 3 мг один раз в сутки в течение одного месяца. Через 1 месяц применения дозу следует увеличить до 7 мг один раз в сутки. Для дальнейшего улучшения гликемического контроля после, как минимум, 1 месяца применения в дозе 7 мг один раз в сутки, дозу можно увеличить до поддерживающей дозы 14 мг один раз в сутки. Максимальная рекомендуемая доза препарата Ребелсас® для приема один раз в сутки составляет 14 мг. Прием двух таблеток по 7 мг для достижения эффекта дозировки 14 мг не изучался и поэтому не рекомендуется. Информация о переходе между семаглутидом для перорального применения и для подкожного (п/к) введения представлена в разделе «Фармакокинетические свойства». При применении препарата Ребелсас® в комбинации с метформином и/или ингибитором SGLT2 или тиазолидиндионом терапию метформином и/или ингибитором SGLT2 или тиазолидиндионом можно продолжить в прежних дозах. При применении семаглутида в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином следует предусмотреть снижение дозы производного сульфонилмочевины или инсулина с целью снижения риска возникновения гипогликемии (см. разделы «Особые указания» и «Побочное действие»). Для коррекции дозы препарата Ребелсас® не требуется самостоятельный мониторинг концентрации глюкозы в крови. Самостоятельный мониторинг концентрации глюкозы в крови необходим для коррекции дозы сульфонилмочевины и инсулина, особенно в начале лечения семаглутидом и при снижении дозы инсулина. Рекомендуется использовать поэтапный подход к снижению дозы инсулина. Пропуск дозы В случае пропуска дозы препарата, пропущенную дозу дополнительно принимать не нужно, следует продолжить прием препарата в обычном режиме на следующий день. Применение в особых группах пациентов Пациенты пожилого возраста Не требуется коррекции дозы в зависимости от возраста. Опыт применения препарата Ребелсас® у пациентов в возрасте 75 лет и старше ограничен (см. раздел «Фармакокинетические свойства»). Пациенты с почечной недостаточностью Не требуется коррекция дозы у пациентов с легкой, средней или тяжелой почечной

недостаточностью. Опыт применения препарата у пациентов с тяжелой стадией почечной недостаточности ограничен. Препарат противопоказан пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности (см. раздел «Фармакокинетические свойства»). Пациенты с печёночной недостаточностью Не требуется коррекции дозы у пациентов с печёночной недостаточностью. Опыт применения семаглутида у пациентов с печёночной недостаточностью тяжёлой степени ограничен; применение препарата Ребелсас® у таких пациентов противопоказано (см. раздел "Фармакокинетика"). Дети и подростки Применение препарата Ребелсас® у детей и подростков в возрасте до 18 лет противопоказано в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности.

Противопоказания

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

Применение при беременности и кормлении грудью

Беременность Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность препарата. Данные по применению семаглутида у беременных женщин ограничены. В связи с этим применение семаглутида во время беременности противопоказано. Если пациентка готовится к беременности, либо беременность уже наступила, терапию семаглутидом необходимо прекратить. Лечение семаглутидом следует прекратить, как минимум, за 2 месяца до планируемой беременности по причине длительного периода полувыведения (см. раздел «Фармакокинетика»). Период грудного вскармливания У лактирующих крыс семаглутид, натрия салкапрозат и/или его метаболиты проникали в молоко. Нельзя исключить риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Противопоказано применять препарат Ребелсас® в период грудного вскармливания.

Побочные действия

Краткий отчет по профилю безопасности В 10 КИ IIIa фазы 5707 пациентов получали семаглутид (препарат Ребелсас®) в качестве монотерапии или в комбинации с другими гипогликемическими препаратами. Продолжительность лечения варьировалась от 26 недель до 78 недель. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями (НР) во время КИ являлись нарушения со стороны ЖКТ, включая тошноту (очень часто), диарею (очень часто) и рвоту (часто). Список нежелательных реакций в виде таблицы В Таблице 1 приведены НР, выявленные во всех исследованиях IIIa фазы у пациентов с СД2 (описаны в разделе «Фармакодинамические свойства»). Частота встречаемости данных НР основана на объединенных исследованиях фазы IIIa, за исключением исследования СС исходов. НР распределены по системно-органным классам в соответствии с MedDRA с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто (≥1 /10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1 000 до <1/100); редко (от ≥1/10 000 до <1/1 000) и очень редко (<1/10 000). В каждой группе частота развития НР представлена по снижению степени тяжести. Таблица 1 Нежелательные реакции из контролируемых исследований фазы IIIa Система органов MedDRA Очень часто Часто Нечасто Редко Нарушения со стороны иммунной системы Анафилактические реакции Нарушения со стороны обмена веществ и питания Гипогликемия при совместном применении с инсулином или производными сульфонилмочевиныа Гипогликемия при совместном применении с другими ПГГПа Снижение аппетита Нарушения со стороны органа зрения Осложнения диабетической ретинопатииb Нарушения со стороны сердца Увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Тошнота Диарея Рвота Боль в животе Вздутие живота Запор Диспепсия Гастрит Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь Метеоризм Отрыжка Острый панкреатит Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей Холелитиаз Общие расстройства и нарушения в месте введения Утомляемость Лабораторные и инструментальные данные Повышение активности липазы Повышение активности амилазы Снижение массы тела a) Гипогликемия, определяемая как концентрация глюкозы крови <3,0 ммоль/л или <54 г/дл b) Осложнения диабетической ретинопатии, включающие: необходимость в фотокоагуляции сетчатки глаза, необходимость в интравитреальном введении препаратов, кровоизлияние в стекловидное тело, развитие слепоты (нечасто), связанной с СД. Частота основана на исследовании СС исходов с применением семаглутида для п/к введения, но нельзя исключать, что риск выявленных осложнений диабетической ретинопатии также относится к препарату Ребелсас®. Описание отдельных НР Гипогликемия Тяжелая гипогликемия, в основном, наблюдалась при применении семаглутида в комбинации с производными сульфонилмочевины (<0,1 % пациентов, <0,001 явлений/пациенто-год) или с инсулином (1,1 % пациентов, 0,013 явлений/пациенто-год). Всего несколько эпизодов (0,1 % пациентов, 0,001 явлений

/пациенто-год) наблюдались при применении семаглутида в комбинации с ПГГП, за исключением производных сульфонилмочевины. НР со стороны ЖКТ Во время терапии препаратом Ребелсас® у пациентов отмечалась тошнота (15 %), диарея (10 %) и рвота (7 %). Большинство реакций были от лёгкой до средней степени тяжести и краткосрочными. НР стали причиной преждевременного выбывания из КИ у 4 % пациентов. Чаще всего о НР сообщалось в первые месяцы терапии. Острый панкреатит, подтвержденный по результатам экспертной оценки, был зарегистрирован в исследованиях IIIa фазы при применении семаглутида (<0,1 %) и препарата сравнения (0,2 %). В исследовании СС исходов частота развития острого панкреатита, подтвержденная по результатам экспертной оценки, составила 0,1 % при применении семаглутида и 0,2 % при применении плацебо (см. раздел «Особые указания».) Осложнения диабетической ретинопатии В 2-летнем КИ с применением семаглутида для п/к введения были изучены 3297 пациентов с СД2 и высоким СС риском, длительным стажем СД и неадекватным контролем гликемии. В данном КИ подтвержденные случаи диабетической ретинопатии развились у бóльшего количества пациентов, получавших терапию семаглутидом для п/к введения (3,0 %), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (1,8 %). Развитие событий наблюдалось у пациентов с уже выявленной диабетической ретинопатией, получавших терапию инсулином. Различия между видами терапии появлялись рано и сохранялись на протяжении всего исследования. Систематическая оценка осложнения диабетической ретинопатии была проведена только в исследовании СС исходов с применением семаглутида для п/к введения. В КИ препарата Ребелсас® длительностью до 18 месяцев с участием 6352 пациентов с СД2 частота НР, связанных с диабетической ретинопатией, была сходной в группе препарата Ребелсас® и препаратов сравнения (4,2 % и 3,8 %, соответственно). Иммуногенность Вследствие потенциальных иммуногенных свойств белковых и пептидных лекарственных препаратов, у пациентов могут появиться антитела к препарату Ребелсас®. В конце КИ доля пациентов, у которых были обнаружены антитела к препарату Ребелсас® в любой момент времени, была низкой (0,5 %), и ни у одного пациента не было обнаружено нейтрализующих антител к семаглутиду или антител с нейтрализующим эндогенный ГПП-1 эффектом. Увеличение частоты сердечных сокращений. На фоне применения агонистов рецепторов ГПП-1 отмечалось увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС). В исследованиях препарата Ребелсас® фазы IIIa наблюдались средние изменения ЧСС от 0 до 4 ударов в минуту (уд/мин) относительно исходного уровня, равного 69-76 уд/мин.

Передозировка

В ходе КИ передозировка препаратом Ребелсас® могла быть связана с нарушениями со стороны ЖКТ. В случае передозировки рекомендуется проведение соответствующей симптоматической терапии в зависимости от клинических проявлений и симптомов у пациента. Учитывая длительный период полувыведения семаглутида (примерно 1 неделя), может потребоваться продолжительный период наблюдения и лечения симптомов передозировки (см. раздел «Фармакокинетические свойства»). Специфического антидота при передозировке препарата Ребелсас® не существует.

Взаимодействие с другими препаратами

Задержка опорожнения желудка при применении семаглутида может оказывать влияние на всасывание сопутствующих пероральных лекарственных препаратов. Влияние семаглутида на другие лекарственные препараты Левотироксин натрия Общая экспозиция (AUC) тироксина (с поправкой на эндогенные уровни) повышалась на 33% после применения однократной дозы левотироксина натрия. Максимальная экспозиция (Cmax) не изменялась. Необходимо рассмотреть возможность проведения мониторинга показателей функции щитовидной железы при применении совместной терапии препаратом Ребелсас® с левотироксином натрия. Варфарин Препарат Ребелсас® не изменял общую экспозицию AUC или Cmax R- и S-изомеров варфарина после однократной дозы варфарина, и фармакодинамическое действие варфарина согласно измерению с использованием международного нормализованного отношения (МНО) не подвергалось клинически значимому воздействию. Однако после начала терапии семаглутидом у пациентов, принимающих варфарин или другие производные кумарина, рекомендуется проводить частый мониторинг МНО. Розувастатин AUC розувастатина увеличивалась на 41% [90% ДИ: 24; 60] при одновременном применении препарата Ребелсас®. В связи с широким терапевтическим окном розувастатина величина изменений экспозиции признана клинически не значимой. Дигоксин, пероральные контрацептивы, метформин, фуросемид При одновременном применении с семаглутидом не наблюдалось клинически значимых изменений AUC или Cmax дигоксина, пероральных гормональных контрацептивных средств (содержащих этинилэстрадиол и левоноргестрел), метформина или фуросемида. Взаимодействие с лекарственными препаратами с очень низкой биодоступностью (F: 1%) не оценивалось. Влияние других лекарственных препаратов на семаглутид Омепразол При приеме с омепразолом не наблюдалось клинически значимого изменения AUC или Cmax семаглутида. В исследовании фармакокинетики препарата Ребелсас®, применяемого вместе с пятью другими таблетками, AUC семаглутида снизилась на 34%, а Cmax - на 32%. Это говорит о том, что наличие нескольких таблеток в желудке влияет на всасывание семаглутида при одновременном применении. После приема препарата Ребелсас® пациентам следует подождать 30 минут, прежде чем принимать другие пероральные лекарственные препараты (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Особые указания

Общие положения Семаглутид противопоказан пациентам с СД1 или для лечения диабетического кетоацидоза. Диабетический кетоацидоз был зарегистрирован у инсулинозависимых пациентов, у которых отмечалось быстрое прекращение лечения или снижение дозы инсулина при начале лечения агонистом рГПП-1 (см. раздел

«Способ применения и дозы»). Опыт лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация) отсутствует, поэтому семаглутид противопоказан у этих пациентов. Терапевтический опыт применения семаглутида у пациентов, перенесших бариатрическую операцию, отсутствует. Реакции со стороны ЖКТ Применение агонистов рГПП-1 может быть ассоциировано с НР со стороны ЖКТ, которые могут вызвать обезвоживание, что в редких случаях может привести к ухудшению функции почек (см. раздел «Побочное действие»). Пациентов, получающих терапию препаратом Ребелсас®, необходимо проинформировать о потенциальном риске обезвоживания вследствие нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта и о необходимости принятия мер предосторожности во избежание потери жидкости. Острый панкреатит При применении агонистов рГПП-1 наблюдались случаи развития острого панкреатита. Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах острого панкреатита. При подозрении на панкреатит терапию семаглутидом необходимо прекратить. При подтверждении острого панкреатита терапию семаглутидом возобновлять не следует. Следует соблюдать осторожность у пациентов с панкреатитом в анамнезе. Гипогликемия Пациенты на терапии семаглутидом в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином могут иметь повышенный риск развития гипогликемии (см. раздел «Побочное действие»). В начале лечения семаглутидом риск развития гипогликемии можно снизить, уменьшив дозу производного сульфонилмочевины или инсулина (см. раздел «Способ применения и дозы»). Диабетическая ретинопатия Наблюдалось повышение риска развития осложнений диабетической ретинопатии у пациентов, получающих терапию инсулином и семаглутид для п/к применения. Данный риск нельзя исключить при лечении пероральным семаглутидом (см. раздел «Побочное действие»). Следует соблюдать осторожность при применении семаглутида у пациентов с диабетической ретинопатией. Такие пациенты должны находиться под постоянным наблюдением и получать лечение в соответствии с клиническими рекомендациям. Быстрое улучшение гликемического контроля было ассоциировано с временным ухудшением диабетической ретинопатии, однако при этом нельзя исключать другие причины. Длительный контроль гликемии снижает риск развития диабетической ретинопатии. Ответ на терапию Для достижения оптимального эффекта препарата Ребелсас® рекомендуется соблюдение режима дозирования. Если ответ на лечение семаглутидом менее выражен, чем ожидалось, лечащий врач должен быть проинформирован о том, что всасывание семаглутида очень вариабельно и может быть минимальным (у 2-4% пациентов вовсе не будет наблюдаться экспозиции), а также что абсолютная биодоступность семаглутида низка. Женщины с репродуктивным потенциалом Женщинам с репродуктивным потенциалом

рекомендуется использовать контрацепцию во время терапии семаглутидом. Доклинические данные по безопасности Доклинические данные, основанные на исследованиях фармакологической безопасности, токсичности повторных доз и генотоксичности, не выявили какой-либо опасности для человека. В 2-летних исследованиях канцерогенности у крыс и мышей при клинически значимых концентрациях семаглутид стал причиной развития опухолей С-клеток щитовидной железы без смертельного исхода. Опухоли С-клеток щитовидной железы без смертельного исхода, наблюдаемые у крыс, характерны для аналогов ГПП-1. Считается, что в отношении людей данный риск является низким, но не может быть полностью исключён. Фертильность Действие семаглутида на фертильность у людей неизвестно. Семаглутид не влиял на фертильность самцов крыс. Среди самок крыс увеличение эстрального цикла и незначительное снижение количества овуляций наблюдалось при дозах, сопровождавшихся снижением массы тела самки. Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.: Семаглутид не влияет или незначительно влияет на способность управлять транспортными средствами или работу с механизмами. При применении семаглутида в комбинации с производными сульфонилмочевины и/или инсулином пациенты должны быть предупреждены о том, что им следует соблюдать меры предосторожности во избежание развития у них гипогликемии во время управления транспортными средствами и при работе с механизмами (см. раздел «Особые указания»).

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C, в оригинальной упаковке (блистер) для защиты от влаги и света. Хранить в недоступном для детей месте.