

Внимательно прочитайте эту Инструкцию, перед тем как начать прием этого лекарства.

- *Сохраните Инструкцию, она может потребоваться вновь.*
- *Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.*

Это лекарство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения
БАЕТА®

Регистрационный номер: ЛС-002221

Торговое название препарата: БАЕТА®

Международное непатентованное название (МНН): Эксенатид

Лекарственная форма

Раствор для подкожного введения.

Состав

1 мл раствора содержит:

активное вещество: эксенатид 250 мкг;

вспомогательные вещества: натрия ацетата тригидрат 1,59 мг, уксусная кислота 1,10 мг, маннитол 43,0 мг, метакрезол 2,20 мг, вода для инъекций q.s. до 1 мл.

Описание

Бесцветный прозрачный раствор.

Фармакотерапевтическая группа

Гипогликемическое средство – агонист рецепторов глюкагоноподобного полипептида.

Код АТХ: [A10BX04]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Эксенатид (эксендин-4) представляет собой агонист рецепторов глюкагоноподобного полипептида и является 39-аминокислотным амидопептидом. Инкретины, такие как глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), усиливают глюкозозависимую секрецию инсулина, улучшают функцию бета-клеток, подавляют неадекватно повышенную секрецию глюкагона и замедляют опорожнение желудка после попадания их в общий кровоток из кишечника.

Эксенатид является мощным миметиком инкретина, который вызывает усиление глюкозозависимой секреции инсулина и оказывает другие гипогликемические эффекты, присущие инкретинам, что позволяет улучшать гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Аминокислотная последовательность эксенатида частично соответствует последовательности человеческого ГПП-1, в результате чего он связывается и активирует рецепторы ГПП-1 у человека, что приводит к усилению глюкозозависимого синтеза и секреции инсулина из бета-клеток поджелудочной железы с участием циклического АМФ и/или других внутриклеточных сигнальных путей. Эксенатид стимулирует высвобождение инсулина из бета-клеток в присутствии повышенной концентрации глюкозы.

По химической структуре и фармакологическому действию эксенатид отличается от инсулина, производных сульфонилмочевины, производных D-фенилаланина и меглитинидов, бигуанидов, тиазолидиндионов и ингибиторов альфа-глюкозидазы.

Эксенатид улучшает гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа за счёт следующих механизмов.

Глюкозозависимая секреция инсулина: при гипергликемических состояниях эксенатид усиливает глюкозозависимую секрецию инсулина из бета-клеток поджелудочной железы. Эта секреция инсулина прекращается по мере снижения концентрации глюкозы в крови и приближения её к норме, тем самым уменьшается потенциальный риск гипогликемии.

Первая фаза инсулинового ответа: секреция инсулина в течение первых 10 минут, известная как «первая фаза инсулинового ответа», отсутствует у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Кроме того, утрата первой фазы инсулинового ответа является ранним нарушением функции бета-клеток при сахарном диабете 2 типа.

Введение эксенатида восстанавливает или значительно усиливает как первую, так и вторую фазу инсулинового ответа у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Секреция глюкагона: у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне гипергликемии введение эксенатида подавляет избыточную секрецию глюкагона. Однако, эксенатид не нарушает нормального глюкагонового ответа на гипогликемию.

Потребление пищи: введение эксенатида приводит к снижению аппетита и уменьшению потребления пищи.

Опорожнение желудка: было показано, что введение эксенатида подавляет моторику желудка, что приводит к замедлению его опорожнения. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа терапия эксенатидом в монотерапии и в сочетании с метформином и/или препаратами сульфонилмочевины приводит к снижению концентрации глюкозы в крови натощак, постпрандиальной концентрации глюкозы крови, а также показателя HbA_{1c} улучшая тем самым гликемический контроль у данных пациентов.

Фармакокинетика

Всасывание

После подкожного введения пациентам с сахарным диабетом 2 типа эксенатид быстро всасывается и достигает средних максимальных концентраций в плазме через 2,1 часа. Средняя максимальная концентрация (C_{max}) составляет 211 пг/мл и полная площадь под кривой «концентрация-время» (AUC_{0-int}) составляет 1036 пг·ч/мл после подкожного введения дозы 10 мкг эксенатида. При воздействии эксенатида AUC возрастает пропорционально увеличению дозы с 5 мкг до 10 мкг, при этом не наблюдается пропорциональное возрастание C_{max}. Одинаковое воздействие наблюдалось при подкожном введении эксенатида в область живота, бедра или плеча.

Распределение

Объём распределения эксенатида после подкожного введения составляет 28,3 л.

Метаболизм и выведение

Эксенатид преимущественно выводится за счёт клубочковой фильтрации с последующим протеолитическим распадом. Клиренс эксенатида равен 9,1 л/ч и конечный период полувыведения составляет 2,4 часа. Эти фармакокинетические характеристики эксенатида не зависят от дозы.

Измеряемые концентрации эксенатида определяются приблизительно в течение 10 часов после введения дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов со слабо или умеренно выраженным нарушением почечной функции (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) клиренс эксенатида значимо не отличается от клиренса у субъектов с нормальной почечной функцией; поэтому проводить коррекцию дозы препарата не требуется. Однако, у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе, средний клиренс снижен до 0,9 л/ч (по сравнению с 9,1 л/ч у здоровых субъектов).

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку эксенатид в основном выводится почками, считается, что нарушение печёночной функции не изменяет концентрации эксенатида в крови.

Пожилые

Возраст не оказывает влияния на фармакокинетические характеристики эксенатида. Поэтому пожилым пациентам не требуется проводить коррекцию дозы.

Дети

Фармакокинетика эксенатида у детей не изучалась.

Подростки (от 12 до 16 лет)

В фармакокинетическом исследовании, проводившемся с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа в возрастной категории от 12 до 16 лет, назначение эксенатида в дозе 5 мкг сопровождалось фармакокинетическими показателями, сходными с таковыми, наблюдавшимися во взрослой популяции.

Пол

Между мужчинами и женщинами клинически значимых различий в фармакокинетике эксенатида не наблюдается.

Раса

Раса не оказывает заметного влияния на фармакокинетику эксенатида. Коррекцию дозы с учётом этнического происхождения проводить не требуется.

Пациенты с ожирением

Не наблюдается заметной корреляции между индексом массы тела (ИМТ) и фармакокинетикой эксенатида.

Коррекцию дозы с учётом ИМТ проводить не требуется.

Показания к применению

Монотерапия

Сахарный диабет 2 типа в качестве монотерапии в дополнение к диете и физической нагрузке для достижения адекватного гликемического контроля.

Комбинированная терапия

Сахарный диабет 2 типа в качестве дополнительной терапии к метформину, производному сульфонилмочевины, тиазолидиндиону, комбинации метформина и производного сульфонилмочевины или метформина и тиазолидиндиона в случае отсутствия адекватного гликемического контроля.

Сахарный диабет 2 типа в качестве дополнительной терапии к комбинации препаратов базального инсулина и метформина для улучшения гликемического контроля.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к эксенатиду или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата
- Сахарный диабет 1 типа или наличие диабетического кетоацидоза
- Тяжелая степень почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин)
- Наличие тяжелых заболеваний желудочно-кишечного тракта с сопутствующим парезом желудка
- Беременность и грудное вскармливание
- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность препарата БАЕТА® у детей не установлена)
- Острый панкреатит

С осторожностью: панкреатит в анамнезе.

Способ применения и дозы

Препарат БАЕТА® вводится подкожно в область бедра, живота или плеча.

Начальная доза составляет 5 мкг, которую вводят два раза в сутки в любой момент в течение 60-минутного периода времени перед утренним и вечерним приёмом пищи. Не следует вводить препарат после приёма пищи. В случае пропуска инъекции препарата лечение продолжается без изменения дозы.

Через 1 месяц после начала лечения дозу препарата БАЕТА® можно увеличить до 10 мкг два раза в сутки.

При совместном назначении препарата БАЕТА® с метформином, тиазолидиндионом или с комбинацией этих препаратов, исходная доза метформина и/или тиазолидиндиона может не меняться. В случае комбинации препарата БАЕТА® с производным сульфонилмочевины может потребоваться снижение дозы производного сульфонилмочевины с целью снижения риска гипогликемии.

В случае комбинации препарата БАЕТА® с препаратом инсулина может потребоваться снижение дозы препарата инсулина с целью снижения риска гипогликемии.

Побочное действие

Монотерапия

Побочные реакции, встречавшиеся чаще, чем в единичных случаях, перечислены в соответствии со следующей градацией: *очень часто* ($\geq 10\%$); *часто* ($\geq 1\%$, $< 10\%$); *нечасто* ($> 0,1\%$, $< 1\%$); *редко* ($> 0,01\%$, $< 0,1\%$); *очень редко* ($< 0,01\%$).

Очень часто – кожная реакция в месте инъекции (зуд);

Часто – тошнота, рвота, диарея, диспепсия, снижение аппетита, головокружение;

Редко – кожные реакции в месте инъекции (сыпь, покраснение).

При применении препарата БАЕТА® в качестве монотерапии, частота возникновения случаев гипогликемии составляла 5% по сравнению с 1% плацебо.

Большинство эпизодов гипогликемии по интенсивности были слабыми или умеренными.

Комбинированная терапия

Побочные реакции, встречавшиеся чаще, чем в единичных случаях, перечислены в соответствии со следующей градацией: *очень часто* ($\geq 10\%$); *часто* ($\geq 1\%$, $< 10\%$); *нечасто* ($> 0,1\%$, $< 1\%$); *редко* ($> 0,01\%$, $< 0,1\%$); *очень редко* ($< 0,01\%$).

Очень часто – тошнота, рвота, диарея, гипогликемия (в комбинации с производным сульфонилмочевины), кожная реакция в месте инъекции (зуд);

Часто – диспепсия, дрожь, головокружение, головная боль, снижение аппетита, слабость, гастроэзофагеальный рефлюкс;

Нечасто – боли в животе, вздутие живота, отрыжка, запоры, нарушение вкусовых ощущений, метеоризм;

Редко – сонливость, кожные реакции в месте инъекции (сыпь, покраснение), дегидратация (в большинстве случаев связанная с тошнотой, рвотой и/или диареей), ангионевротический отек, острый панкреатит, нарушение функции почек (включая острую почечную недостаточность, усугубление течения хронической почечной недостаточности, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови);

Очень редко – анафилактическая реакция.

Сообщалось о нескольких случаях повышения времени свёртывания крови при одновременном применении варфарина и эксенатида, нечасто сопровождающегося кровотечениями.

Так как частота гипогликемии увеличивается при совместном назначении препарата БАЕТА® с производным сульфонилмочевины, необходимо предусмотреть снижение дозы производного сульфонилмочевины при увеличении риска гипогликемии. Большинство эпизодов гипогликемии по интенсивности были слабыми или умеренными и купировались пероральным приёмом углеводов.

В целом, побочные эффекты по интенсивности были слабыми или умеренными и не приводили к отмене лечения. Чаще всего регистрируемая тошнота слабой или умеренной интенсивности была дозозависимой и уменьшалась с течением времени, не мешая повседневной активности.

Спонтанные постмаркетинговые сообщения

Нарушения со стороны иммунной системы:

анафилактическая реакция (очень редко).

Нарушения питания и обмена веществ:

дегидратация, обычно ассоциированная с тошнотой, рвотой и/или диареей, снижение массы тела.

Нарушения со стороны нервной системы:

дисгевзия, сонливость.

Нарушения со стороны пищеварительной системы:

отрыжка, запор, метеоризм, острый панкреатит (редко; в том числе, в очень редких случаях – некротизирующий или геморрагический).

Нарушения со стороны мочевыделительной системы:

изменение функции почек, в том числе острая почечная недостаточность, усугубление хронической почечной недостаточности, нарушение функции почек, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:

макулезные кожные высыпания, папулезные кожные высыпания, кожный зуд, крапивница, ангионевротический отек, алопеция.

Отклонения от нормы, выявленные в лабораторных исследованиях:

повышение международного нормализованного отношения (при комбинировании с варфарином), в некоторых случаях ассоциировавшееся с развитием кровотечений.

Передозировка

При передозировке (доза в 10 раз выше максимальной рекомендованной дозы) наблюдались следующие симптомы: тяжёлая тошнота и рвота, а также быстрое снижение концентрации глюкозы в крови (гипогликемия).

Лечение: симптоматическое, включая внутривенное введение раствора декстрозы в случае выраженной гипогликемии.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Препарат БАЕТА® необходимо применять с осторожностью у пациентов, принимающих перорально препараты, требующие быстрого всасывания в желудочно-кишечном тракте, так как БАЕТА® может вызывать задержку опорожнения желудка.

Пациентам следует рекомендовать принимать пероральные препараты, действие которых зависит от их пороговой концентрации (например, антибиотики), не менее чем за 1 час до введения эксенатида. Если такие препараты нужно принимать с пищей, следует принимать их во время тех приёмов пищи, когда БАЕТА® не вводится.

Дигоксин

При одновременном назначении дигоксина (0,25 мг один раз в сутки) с препаратом БАЕТА® снижается C_{max} дигоксина на 17 %, а T_{max} увеличивается на 2,5 часа. Однако, общее фармакокинетическое воздействие при равновесном состоянии (AUC) не изменяется.

Ловастатин

На фоне введения препарата БАЕТА® AUC и C_{max} ловастатина снижались приблизительно на 40 % и 28 % соответственно, а T_{max} увеличивалось приблизительно на 4 часа. Совместное назначение препарата БАЕТА® с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы не сопровождалось изменениями липидного состава (ЛПВП-холестерина, ЛПНП-холестерина, общего холестерина и триглицеридов).

Лизиноприл

У пациентов с лёгкой или умеренной артериальной гипертензией, стабилизируемой лизиноприлом (5-20 мг/сутки), препарат БАЕТА® не изменял AUC и C_{max} лизиноприла при равновесном состоянии.

T_{max} лизиноприла при равновесном состоянии увеличивалось на 2 часа. Не наблюдалось изменений показателей среднесуточного систолического и диастолического артериального давления крови.

Варфарин

Отмечено, что при введении варфарина через 35 минут после препарата БАЕТА® T_{max} увеличивалось примерно на 2 часа. Клинически значимого влияния на C_{max} или AUC не наблюдалось.

Другие гипогликемические препараты

Применение препарата БАЕТА® в сочетании с производными D-фенилаланина, меглитинидами или ингибиторами альфа-глюкозидазы не изучалось.

Особые указания

Препарат БАЕТА® не следует вводить после приёма пищи. Не рекомендуется внутривенное или внутримышечное введение препарата.

Препарат БАЕТА® не следует применять, если в растворе обнаруживаются частицы, если раствор мутный или имеет окрашивание.

Ввиду потенциальной иммуногенности лекарственных средств, содержащих белки и пептиды, на фоне терапии препаратом БАЕТА® возможна выработка антител к эксенатиду. У большинства пациентов, у которых отмечалась продукция таких антител, их титр снижался по мере продолжения терапии и оставался низким в течение 82 недель.

Пациенты должны быть информированы о том, что лечение препаратом БАЕТА® может привести к снижению аппетита и/или массы тела, и что из-за этих эффектов нет необходимости изменять режим дозирования. Потеря массы тела более чем на 1,5 кг в неделю наблюдалась примерно у 5% пациентов, принимавших эксенатид в клинических исследованиях. Такая интенсивность потери массы тела может быть опасной.

В доклинических исследованиях на мышах и крысах не выявлено канцерогенного действия эксенатида. При применении у крыс дозы, в 128 раз превышающую дозу у человека, отмечено численное увеличение С-клеточных аденом щитовидной железы без каких-либо признаков малигнизации, что было связано с увеличением продолжительности жизни подопытных животных, получающих эксенатид.

Сообщалось о редких случаях нарушения функции почек, включающих повышение сывороточной концентрации креатинина, развитие почечной недостаточности, усугубление течения хронической и острой почечной недостаточности; при этом иногда требовалось проведение гемодиализа. Некоторые из указанных явлений наблюдались у пациентов, получавших один или более фармакологических препаратов, оказывающих влияние на почечную функцию/водный обмен и/или на фоне других нежелательных явлений,

способствующих нарушению гидратации, таких как тошнота, рвота и/или диарея. Сопутствующие медикаменты включали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, нестероидные противовоспалительные средства, мочегонные препараты. При назначении симптоматической терапии и отмене препарата, предположительно являвшегося причиной патологических изменений, нарушенная функция почек восстанавливалась. При проведении доклинических и клинических исследований эксенатида данных, свидетельствующих о его непосредственной нефротоксичности, не обнаружено.

Сообщалось о редких случаях острого панкреатита на фоне применения препарата БАЕТА®. Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах острого панкреатита: непрекращающиеся сильные боли в области живота. В случае подозрения на панкреатит, лечение эксенатидом должно быть остановлено.

При назначении симптоматической терапии наблюдалось разрешение острого панкреатита, но отмечались также очень редкие случаи некротизирующего или геморрагического панкреатита. Лечение эксенатидом не рекомендуется при наличии у пациента подтвержденного панкреатита.

Пациенты перед началом лечения препаратом БАЕТА® должны ознакомиться с прилагаемым к препарату «Руководством по использованию шприц-ручки».

Форма выпуска

Раствор для подкожного введения, 250 мкг/мл.

По 1,2 мл или 2,4 мл препарата в картридж из нейтрального стекла типа I (Ф. США), встроенный в шприц-ручку. По одной шприц-ручке вместе с инструкцией по применению препарата и руководством по использованию шприц-ручки в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

При температуре 2-8 °С.

Находящийся в употреблении препарат в шприц-ручке хранить при температуре не выше 25 °С не более 30 дней. Не замораживать. Предохранять от воздействия света.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

НАИМЕНОВАНИЕ И ЮРИДИЧЕСКИЙ АДРЕС ДЕРЖАТЕЛЯ (ВЛАДЕЛЬЦА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания

1 Френсис Крик Авеню, Кембридж Биомедикал Кампус, Кембридж, Великобритания CB2 0AA

AstraZeneca UK Limited, United Kingdom

1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, United Kingdom CB2 0AA

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Бакстер Фармасьютикал Солюшнс ЭлЭлСи, США

927 Саут Карри Пайк, Блумингтон, Индиана, 47403, США

Baxter Pharmaceutical Solutions LLC, USA

927 South Curry Pike, Bloomington, Indiana 47403, USA

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)

1. Бакстер Фармасьютикал Солюшнс ЭлЭлСи, США
927 Саут Карри Пайк, Блумингтон, Индиана, 47403, США
Baxter Pharmaceutical Solutions LLC, USA
927 South Curry Pike, Bloomington, Indiana 47403, USA
(заполнение картриджа)
2. Шарп Корпорейшн, США
7451 Киблер Вей, Аллентаун, Пенсильвания, 18106, США
Sharp Corporation, USA
7451 Keebler Way, Allentown, Pennsylvania, 18106, USA
(сборка картриджа в шприц-ручку)

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА)

Энестия Бельджиум Эн-Ви, Бельгия
Клокнерстраат 1, Хамонт-Ахель, В-3930, Бельгия
Enestia Belgium NV, Belgium
Klocknerstraat 1, Hamont-Achel, B-3930, Belgium

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания
Силк Роуд Бизнес Парк, Макклсфилд, Чешир, SK10 2NA, Великобритания
AstraZeneca UK Limited, United Kingdom
Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom

**Наименование, адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем
регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского
применения на принятие претензий от потребителя:**

Представительство АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, в г. Москве и
ООО АстраЗенека Фармасьютикалз
125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1
тел. +7 (495) 799 56 99
факс: +7 (495) 799 56 98