

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ  
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Баета® Лонг**

наименование лекарственного препарата

**Регистрационный номер:** ЛП-004205

**Торговое наименование:** Баета® Лонг

**Международное непатентованное наименование (МНН):** эксенатид

**Лекарственная форма:** порошок для приготовления суспензии для подкожного введения пролонгированного действия

**Состав**

*Одна шприц-ручка содержит (в одной дозе):*

*Порошок:*

Действующее вещество: эксенатид 2,0 мг

Вспомогательные вещества: полимер 50:50 DL 4AP (сополи-[D,L-лактид-гликолид]) 37,2 мг, сахараза 0,8 мг

*Растворитель:*

Кармеллоза натрия 19 мг (количество может варьировать для достижения целевой вязкости), натрия хлорид 4,1 мг, полисорбат 20 0,63 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат 0,61 мг, натрия гидрофосфата гептагидрат 0,51 мг, 1 М раствор натрия гидроксида 0,36 мг, вода для инъекций 604 мг

**Описание**

Порошок белого или почти белого цвета.

Растворитель: прозрачная, бесцветная или с желтоватым, или с коричневатым оттенком жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство – аналог глюкагоноподобного пептида-1

**Код АТХ:** A10BJ01

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

*Механизм действия*

Эксенатид является агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), демонстрирующим отдельные антигипергликемические эффекты ГПП-1. Аминокислотная последовательность эксенатида частично совпадает с последовательностью ГПП-1 человека. В условиях *in vitro* было показано, что эксенатид связывается с рецепторами ГПП-1 человека и активирует их, а в механизме его действия задействованы циклический аденозинмонофосфат и/или другие внутриклеточные сигнальные пути.

Эксенатид глюкозозависимо усиливает секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы. При снижении концентрации глюкозы в крови происходит снижение секреции инсулина. В том случае, если эксенатид применялся в комбинации с метформином и/или тиазолидиндионом, частота эпизодов гипогликемии не превышала частоту, наблюдавшуюся в группе плацебо с метформином и/или тиазолидиндионом, что может быть связано с глюкозозависимым инсулиноотропным механизмом действия (см. раздел «Особые указания»).

Эксенатид подавляет секрецию глюкагона, концентрация которого, как известно, неадекватно повышена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Снижение концентрации глюкагона в крови приводит к снижению скорости высвобождения глюкозы печенью. При этом эксенатид не нарушает нормальную секрецию глюкагона и других гормонов в ответ на снижение концентрации глюкозы в крови.

Эксенатид замедляет процесс опорожнения желудка, снижая тем самым скорость поступления глюкозы из пищи в кровоток.

Было показано, что применение эксенатида снижает объем потребляемой пищи вследствие снижения аппетита и усиления чувства насыщения.

### ***Фармакодинамические эффекты***

Эксенатид улучшает гликемический контроль за счет долгосрочного снижения постпрандиальной глюкозы и глюкозы в крови натощак у пациентов с СД2. В отличие от эндогенного ГПП-1, фармакокинетический и фармакодинамический профили препарата Баета® Лонг обеспечивают возможность его применения один раз в неделю.

В фармакодинамическом исследовании эксенатида с участием пациентов с СД2 (n=13) было показано восстановление первой фазы секреции инсулина и улучшение второй фазы секреции инсулина в ответ на внутривенное болюсное введение глюкозы.

### ***Клиническая эффективность и безопасность***

В долгосрочных клинических исследованиях, результаты которых представлены ниже, эксенатид пролонгированного действия получали 1356 пациентов; 52% составляли

мужчины, 48% – женщины; возраст 230 пациентов (17%) был  $\geq 65$  лет.

### *Гликемический контроль*

В двух исследованиях (продолжительностью 24 и 30 недель) препарат Баета<sup>®</sup> Лонг 2 мг один раз в неделю сравнивался с эксенатидом 2 раза в сутки. В обоих исследованиях уже при первом после начала терапии измерении концентрации гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) в крови (через 4 или 6 недель) отмечалось снижение этого показателя. Применение препарата Баета<sup>®</sup> Лонг обеспечивало статистически значимое снижение концентрации HbA<sub>1c</sub> в сравнении с пациентами, получавшими эксенатид 2 раза в сутки. Клинически значимый эффект препарата Баета<sup>®</sup> Лонг в отношении концентрации HbA<sub>1c</sub> наблюдался независимо от базовой гипогликемической терапии в обоих исследованиях. В обеих группах (препарат Баета<sup>®</sup> Лонг и эксенатид 2 раза в сутки (препарат Баета<sup>®</sup>)) отмечалось снижение массы тела относительно исходных показателей, хотя между группами лечения различие не было статистически значимым.

Дополнительное снижение концентрации HbA<sub>1c</sub> и стабильное снижение массы тела отмечалось, как минимум, в течение 52 недель у пациентов, завершивших 30-недельную контролируемую фазу и 22-недельную неконтролируемую продленную фазу исследования. У пациентов, получавших препарат Баета<sup>®</sup> Лонг, в конце открытой фазы исследования отмечалось снижение концентрации HbA<sub>1c</sub> на 2,0% по сравнению с исходными показателями.

В 26-недельном исследовании препарат Баета<sup>®</sup> Лонг в дозе 2 мг обеспечивал более эффективное снижение концентрации HbA<sub>1c</sub>, статистически значимое снижение средней массы тела и более редкое возникновение эпизодов гипогликемии по сравнению с инсулином гларгин один раз в сутки. Данные, полученные в продленной фазе этого исследования (156 недель), согласовывались с результатами, полученными после 26 недель лечения.

В 26-недельном двойном слепом исследовании препарат Баета<sup>®</sup> Лонг сравнивался с ситаглиптином и пиоглитазоном в максимальных суточных дозах у пациентов, также получавших метформин. Препарат Баета<sup>®</sup> Лонг продемонстрировал превосходство над ситаглиптином и пиоглитазоном по снижению концентрации HbA<sub>1c</sub> относительно исходных значений. Препарат Баета<sup>®</sup> Лонг статистически значимо лучше, чем ситаглиптин, обеспечивал снижение массы тела, в то время как в группе пиоглитазона было отмечено увеличение массы тела.

В 28-недельном двойном слепом исследовании препарат Баета<sup>®</sup> Лонг в комбинации с дапаглифлозином сравнивался с препаратом Баета<sup>®</sup> Лонг и с дапаглифлозином у

пациентов, получавших метформин. Во всех терапевтических группах было отмечено снижение концентрации HbA<sub>1c</sub> по сравнению с исходной концентрацией. В группе комбинированной терапии препаратом Баета® Лонг и дапаглифлозином отмечено более выраженное снижение концентрации HbA<sub>1c</sub> от исходной концентрации, а также более выраженное снижение массы тела по сравнению с группами препаратов Баета® Лонг и дапаглифлозина.

В 28-недельном двойном слепом исследовании препарат Баета® Лонг в комбинации с инсулином гларгин и с метформином или без метформина сравнивался с инсулином гларгин в комбинации с метформином или без метформина. Дозу инсулина гларгин подбирали для достижения концентрации глюкозы плазмы натощак в диапазоне 4,0-5,5 ммоль/л (72-99 мг/дл). В группе комбинированной терапии препаратом Баета® Лонг и инсулином гларгин с метформином или без метформина отмечено более выраженное снижение концентрации HbA<sub>1c</sub> от исходной концентрации к 28 неделе, а также более выраженное снижение массы тела.

#### *Масса тела*

Во всех исследованиях препарата Баета® Лонг отмечалось снижение массы тела относительно исходных значений. В 4 исследованиях с активным контролем уменьшение массы тела на фоне применения препарата Баета® Лонг наблюдалось независимо от того, возникала ли у пациентов тошнота или нет, хотя снижение массы тела было более заметным в группе пациентов, у которых возникала тошнота (среднее снижение на 2,9-5,2 кг у пациентов с тошнотой, в сравнении со снижением на 2,2-2,9 кг у пациентов без тошноты).

Доля пациентов, у которых отмечалось снижение массы тела и снижение концентрации HbA<sub>1c</sub> в 4 исследованиях с активным контролем, колебалась от 70 до 79% (доля пациентов, у которых отмечалось снижение концентрации HbA<sub>1c</sub>, составляла 88-96%).

#### *Концентрация глюкозы в плазме/сыворотке крови*

Терапия препаратом Баета® Лонг обеспечивала существенное снижение концентрации глюкозы в плазме/сыворотке крови натощак. Данное снижение наблюдалось уже через 4 недели терапии. В плацебо-контролируемом исследовании совместного применения препарата Баета® Лонг и инсулина гларгин концентрация глюкозы плазмы натощак снизилась к 28 неделе на 0,7 ммоль/л в группе препарата Баета® Лонг и на 0,1 ммоль/л в группе плацебо по сравнению с исходными значениями. Отмечалось также снижение постпрандиальной глюкозы. Улучшение концентрации глюкозы в крови натощак было

стабильным на протяжении 52 недель терапии.

#### *Функция бета-клеток*

Результаты клинических исследований свидетельствуют об улучшении функции бета-клеток, оценка которой производилась с использованием гомеостатической модели оценки (НОМА-В). Влияние на функцию бета-клеток было стабильным на протяжении 52 недель терапии.

#### *Артериальное давление*

В 4 исследованиях препарата Баета<sup>®</sup> Лонг с активным контролем отмечалось снижение систолического артериального давления (САД) на 2,9-4,7 мм рт. ст. В 30-недельном сравнительном исследовании препарата Баета<sup>®</sup> Лонг и эксенатида 2 раза в сутки (препарат Баета<sup>®</sup>) оба вида лечения обеспечивали существенное снижение САД относительно исходных значений (на  $4,7 \pm 1,1$  мм рт. ст. и  $3,4 \pm 1,1$  мм рт. ст., соответственно) без статистически значимого различия между группами лечения. Улучшение по показателю САД сохранялось на протяжении 52 недель лечения.

В плацебо-контролируемом исследовании совместного применения препарата Баета<sup>®</sup> Лонг и инсулина гларгин САД снизилось к 28 неделе на 2,6 мм рт. ст. в группе препарата Баета<sup>®</sup> Лонг и на 0,7 мм рт. ст. в группе плацебо по сравнению с исходными значениями. Комбинированная терапия дапаглифлозином 10 мг и препаратом Баета<sup>®</sup> Лонг приводила к значительно большему снижению САД на 28 неделе терапии (на  $4,3 \pm 0,8$  мм рт. ст.) по сравнению со снижением САД на фоне терапии препаратом Баета<sup>®</sup> Лонг (на  $1,2 \pm 0,8$  мм рт. ст.,  $p < 0,01$ ) и дапаглифлозином (на  $1,8 \pm 0,8$  мм рт. ст.,  $p < 0,05$ ).

#### *Липидный профиль*

Препарат Баета<sup>®</sup> Лонг не оказывал неблагоприятного воздействия на липидный профиль.

#### **Фармакокинетика**

Показатели всасывания эксенатида обуславливают способность препарата Баета<sup>®</sup> Лонг к длительному действию. После попадания в кровоток эксенатид распределяется и выводится в соответствии с известными фармакокинетическими свойствами (описаны в данном разделе).

#### *Всасывание*

В ходе применения препарата Баета<sup>®</sup> Лонг в дозе 2 мг один раз в неделю средняя

концентрация эксенатида превышала минимальную эффективную концентрацию (~50 пг/мл) уже через 2 недели терапии с последующим возрастанием средней концентрации эксенатида в плазме крови в течение 6-7 недель. В последующие недели концентрация эксенатида сохранялась на уровне 300 пг/мл, что свидетельствует о достижении равновесного состояния. Равновесная концентрация эксенатида сохранялась при введении с частотой один раз в неделю с минимальными колебаниями между максимальной и минимальной концентрациями.

#### *Распределение*

Средний кажущийся объем распределения эксенатида после подкожного введения однократной дозы составляет 28 л.

#### *Метаболизм и выведение*

В доклинических исследованиях было показано, что эксенатид выводится преимущественно почками в процессе клубочковой фильтрации с последующим протеолитическим расщеплением. Средний кажущийся клиренс эксенатида составляет 9 л/ч. Данные фармакокинетические характеристики не зависят от дозы эксенатида. Средняя концентрация эксенатида в плазме крови снижается ниже предела обнаружения примерно через 10 недель после прекращения терапии препаратом Баета® Лонг.

#### ***Фармакокинетика в особых клинических ситуациях***

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

Фармакокинетический анализ в популяции пациентов с нарушением функции почек, получавших Баета® Лонг в дозе 2 мг, показал, что при нарушении функции почек средней (n=10) и легкой (n=56) степени тяжести возможно повышение системного уровня экспозиции эксенатида, соответственно, на 74% и 23% по сравнению с пациентами с нормальной почечной функцией (n=84).

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

Фармакокинетическое исследование у пациентов с нарушением функции печени не проводилось. Эксенатид выводится преимущественно почками, поэтому нарушение функции печени, скорее всего, не будет влиять на концентрацию эксенатида в крови.

##### *Пол, расовая принадлежность и масса тела*

Пол, расовая принадлежность и масса тела не оказывают клинически значимого влияния

на фармакокинетические параметры эксенатида.

### *Пожилые пациенты*

Данные по пожилым пациентам ограничены, но имеющиеся данные не предполагают существенных изменений уровня экспозиции эксенатида при увеличении возраста до 75 лет.

При введении эксенатида в дозе 10 мкг 2 раза в сутки пациентам с СД2 в возрасте 75-85 лет отмечалось увеличение AUC (площади под фармакокинетической кривой), в среднем, на 36% по сравнению с пациентами в возрасте 45-65 лет, что, вероятно, связано со снижением функции почек в пожилом возрасте (см. раздел «Способ применения и дозы»).

### **Показания к применению**

Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов (в возрасте 18 лет и старше) в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами: метформином, комбинацией метформина и/или производного сульфонилмочевины, метформина и/или тиазолидиндиона (пиоглитазона), дапаглифлозина и метформина, базального инсулина и/или метформина.

### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к эксенатиду или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата
- Сахарный диабет 1 типа или наличие диабетического кетоацидоза
- Нарушение функции почек тяжелой степени и терминальная стадия почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин)
- Наличие тяжелых заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с сопутствующим парезом желудка
- Беременность и период грудного вскармливания
- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность препарата Баета® Лонг не установлена)
- Острый панкреатит или наличие панкреатита в анамнезе
- Медуллярный рак щитовидной железы в личном или семейном анамнезе
- Синдром множественной эндокринной неоплазии (МЭН) II типа

Применение препарата Баета® Лонг у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести не рекомендуется (ввиду очень ограниченного опыта применения

препарата у данной категории пациентов).

## **Применение в период беременности и грудного вскармливания**

### *Беременность*

Данные о применении препарата Баета® Лонг у беременных женщин ограничены. В исследованиях на животных было установлено наличие репродуктивной токсичности. Применение препарата Баета® Лонг в период беременности противопоказано.

### *Грудное вскармливание*

Нет данных о том, способен ли препарат Баета® Лонг проникать в грудное молоко. Применение препарата Баета® Лонг в период грудного вскармливания противопоказано.

## **Способ применения и дозы**

### *Дозы*

Рекомендуемая доза составляет 2 мг эксенатида один раз в неделю.

При переходе пациентов с терапии эксенатидом 2 раза в сутки (препарат Баета®) на терапию препаратом Баета® Лонг может наблюдаться кратковременное повышение концентрации глюкозы в крови, которое нормализуется, чаще всего, в течение двух недель после начала терапии.

При совместном назначении препарата Баета® Лонг с метформином, тиазолидиндионом или с комбинацией этих препаратов, исходная доза метформина и/или тиазолидиндиона может не меняться. В случае комбинации препарата Баета® Лонг с производным сульфонилмочевины может потребоваться снижение дозы производного сульфонилмочевины с целью снижения риска гипогликемии (см. раздел «Особые указания»).

Препарат Баета® Лонг следует применять один раз в неделю в один и тот же день недели. При необходимости, день недели может быть изменен, при этом следующая доза вводится не ранее 24 ч после введения предыдущей дозы. Препарат Баета® Лонг можно применять в любое время суток независимо от приема пищи.

В случае пропуска дозы, ее следует ввести в кратчайшие сроки. Далее пациенты могут вернуться к еженедельному графику применения. Не следует выполнять две инъекции препарата Баета® Лонг в течение одних суток.

Применение препарата Баета® Лонг не требует дополнительного самостоятельного контроля концентрации глюкозы в крови. Самостоятельный контроль концентрации глюкозы в крови может потребоваться для коррекции дозы препарата



сульфонилмочевины.

Если после прекращения терапии препаратом Баета® Лонг начинается применение других гипогликемических препаратов, следует учитывать пролонгированное действие препарата Баета® Лонг (см. раздел «Фармакокинетика»).

### ***Применение у особых групп пациентов***

#### *Пациенты пожилого возраста*

Коррекция дозы в зависимости от возраста не требуется, но при назначении препарата пациентам пожилого возраста следует учитывать возможность снижения функции почек с возрастом (см. далее по тексту раздела – «Пациенты с нарушением функции почек»). Опыт клинического применения препарата у пациентов старше 75 лет очень ограничен (см. раздел «Фармакокинетика»).

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Пациентам с нарушением функции почек легкой степени тяжести (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Применение препарата Баета® Лонг у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) не рекомендуется в связи с очень ограниченным клиническим опытом (см. раздел «Фармакокинетика»). Препарат Баета® Лонг противопоказан пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности или с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин) (см. разделы «Особые указания» и «Противопоказания»).

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Коррекция дозы пациентам с нарушением функции печени не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

#### *Дети*

Безопасность и эффективность препарата Баета® Лонг у детей и подростков младше 18 лет не установлены.

### ***Способ применения***

Препарат Баета® Лонг предназначен для самостоятельного применения пациентами. Шприц-ручка должна использоваться только одним пациентом и только однократно. Перед приготовлением суспензии следует убедиться, что растворитель прозрачный и не

содержит видимых частиц. Приготовленную суспензию следует сразу же использовать для инъекции, не хранить.

Если препарат был заморожен, его нельзя применять.

Пациенту или его родственнику/ухаживающему за пациентом, не имеющему медицинского образования, рекомендуется пройти обучение правилам проведения самостоятельной инъекции препарата. Необходимо строго следовать рекомендациям Руководства по использованию шприц-ручки препарата Баета® Лонг, вложенного в картонную пачку.

Препарат следует вводить подкожно в область живота, бедра или плеча сразу после смешивания порошка с растворителем.

При совместном применении с препаратом инсулина препарат Баета® Лонг и препарат инсулина следует вводить в виде двух отдельных инъекций.

Инструкция по приготовлению суспензии лекарственного препарата представлена в Руководстве по использованию шприц-ручки препарата Баета® Лонг.

## **Побочное действие**

### ***Обзор профиля безопасности***

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР), отмеченными при применении препарата Баета® Лонг, были реакции со стороны ЖКТ (тошнота и диарея). Самой частой НР была тошнота, которая возникала в начале лечения и постепенно прекращалась в ходе применения препарата. К другим реакциям относятся реакции в месте введения (зуд, образование уплотнений, эритема), гипогликемия (при совместном применении с препаратом сульфонилмочевины) и головная боль. Большинство НР, возникавших на фоне применения препарата Баета® Лонг, были легкими или средней степени тяжести.

При пострегистрационном применении эксенатида 10 мкг (препарат Баета®) были получены редкие сообщения о развитии острого панкреатита и острой почечной недостаточности (см. раздел «Особые указания»).

Ниже представлены данные о НР препарата Баета® Лонг, которые возникали в клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении. В клинических исследованиях препарат Баета® Лонг применялся на фоне диеты и физических упражнений, метформина, препаратов сульфонилмочевины, тиазолидиндиона, комбинации пероральных гипогликемических препаратов или базального инсулина.

Нежелательные реакции представлены с использованием предпочтительных терминов по системно-органному классам и с указанием абсолютной частоты. Частота возникновения реакций представлена в следующей градации: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),

нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), неуточненной частоты (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

*Со стороны иммунной системы:* редко – анафилактическая реакция<sup>1</sup>.

*Со стороны обмена веществ и питания:* очень часто – гипогликемия<sup>1</sup> (в случае комбинации с препаратом сульфонилмочевины); часто – гипогликемия<sup>2,3</sup> (в случае комбинации с препаратом инсулина), снижение аппетита<sup>1</sup>; нечасто – обезвоживание<sup>1</sup>.

*Со стороны нервной системы:* часто – головная боль<sup>1</sup>, головокружение<sup>1</sup>, нечасто – дисгевзия<sup>1</sup>, сонливость<sup>1</sup>.

*Со стороны ЖКТ:* очень часто – тошнота<sup>1</sup>, диарея<sup>1</sup>; часто – рвота<sup>1</sup>, диспепсия<sup>1</sup>, боль в животе<sup>1</sup>, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь<sup>1</sup>, вздутие живота<sup>1</sup>, запор<sup>1</sup>, метеоризм<sup>1</sup>; нечасто – кишечная непроходимость<sup>1</sup>, отрыжка<sup>1</sup>; неуточненной частоты – острый панкреатит<sup>4</sup> (см. раздел «Особые указания»).

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* часто – зуд и/или крапивница<sup>1</sup>; нечасто – гипергидроз<sup>1</sup>, алопеция<sup>1</sup>; неуточненной частоты – макулярная и папулярная сыпь<sup>4</sup>, ангионевротический отек<sup>4</sup>, абсцессы в месте инъекции и целлюлит<sup>4</sup>.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* нечасто – нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность, утяжеление хронической почечной недостаточности, почечную недостаточность, повышение концентрации креатинина в сыворотке<sup>1</sup> (см. раздел «Особые указания»).

*Общие нарушения и осложнения в месте введения:* часто – зуд в месте введения<sup>1</sup>, утомляемость<sup>1</sup>, эритема в месте введения<sup>1</sup>, астения<sup>1</sup>; нечасто – сыпь в месте введения<sup>1</sup>; редко – ощущение беспокойства<sup>1</sup>.

*Лабораторные и инструментальные данные:* неуточненной частоты – увеличение международного нормализованного отношения (МНО)<sup>4</sup> (см. раздел «Особые указания»).

<sup>1</sup> Частота определена на основании данных 12 завершенных долгосрочных исследований эффективности и безопасности эксенатида пролонгированного действия, общее количество пациентов – 2868 (в том числе, 1002 пациента, принимавших препарат сульфонилмочевины).

<sup>2</sup> На основании частоты эпизодов гипогликемии, которые привели к потере сознания, судорогам или коме, разрешившимся после введения глюкагона или глюкозы; либо потребовали помощи третьих лиц из-за нарушения сознания или поведения, при этом концентрация глюкозы была менее 54 мг/дл (3,0 ммоль/л); либо привели к симптомам, соответствующим гипогликемии, при этом концентрация глюкозы была менее 54 мг/дл (3,0 ммоль/л) до начала терапии.

- <sup>3</sup> Частота по данным 28-недельного контролируемого периода наблюдения в исследовании совместного применения эксенатида пролонгированного действия с инсулином гларгин (N=232).
- <sup>4</sup> Частота определена на основании спонтанных сообщений при применении эксенатида пролонгированного действия в популяции неутонченного размера.

### ***Характеристика отдельных нежелательных реакций***

#### *Гипогликемия*

В случае применения препарата Баета® Лонг в комбинации с препаратом сульфонилмочевины отмечалась более высокая частота гипогликемии (24,0% в сравнении с 5,4%) (см. раздел «Особые указания»). Для снижения риска развития гипогликемии на фоне комбинированной терапии может потребоваться коррекция дозы препарата сульфонилмочевины (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Терапия препаратом Баета® Лонг была связана со значительно более низкой частотой эпизодов гипогликемии по сравнению с терапией базальным инсулином у пациентов, получавших метформин (3% в сравнении с 19%), и у пациентов, также получавших метформин и препарат сульфонилмочевины (20% в сравнении с 42%).

Большинство эпизодов гипогликемии, зарегистрированных в 12 клинических исследованиях эксенатида пролонгированного действия (99,9%, n=649), были легкими и устранялись после перорального приема углеводов. У одного пациента был отмечен эпизод тяжелой гипогликемии, поскольку у него была отмечена низкая концентрация глюкозы в крови (2,2 ммоль/л), и потребовалась посторонняя помощь для приема углеводов для купирования гипогликемии.

При добавлении препарата Баета® Лонг к базальному инсулину не требовалась коррекция исходной дозы препарата инсулина. Добавление препарата Баета® Лонг к базальному инсулину не сопровождалось существенным различием частоты эпизодов гипогликемии по сравнению с терапией базальным инсулином. В группе терапии препаратом Баета® Лонг в сочетании с базальным инсулином не было отмечено эпизодов тяжелой гипогликемии.

#### *Тошнота*

Наиболее частой НР была тошнота. В целом, у 20% пациентов, получавших препарат Баета® Лонг, был отмечен хотя бы один эпизод тошноты. Большинство случаев тошноты были легкой или средней степени тяжести. У большинства пациентов, испытывавших тошноту на начальном этапе лечения, частота возникновения тошноты в ходе лечения

постепенно снижалась.

Частота случаев отмены терапии из-за НР в 30-недельном плацебо-контролируемом исследовании составила 6% у пациентов, получавших препарат Баета® Лонг. Наиболее частыми НР, потребовавшими прекращения терапии в любой из групп лечения, были тошнота и рвота. Отмена терапии вследствие тошноты или рвоты произошла у < 1% пациентов из группы препарата Баета® Лонг.

#### *Реакции в месте инъекции*

В пяти исследованиях с активным контролем продолжительностью 24-30 недель реакции в месте инъекции отмечались у 17,1% пациентов, получавших препарат Баета® Лонг.

В целом, эти реакции были слабо выраженными и, чаще всего, не приводили к отмене исследуемого препарата. Пациенты могут получать симптоматическое лечение на фоне продолжения терапии препаратом Баета® Лонг. Следует выбирать новые места для введения препарата при каждой последующей инъекции.

В клинических исследованиях очень часто отмечалось образование небольших подкожных уплотнений в местах инъекций, что является следствием наличия в составе препарата полимерных микросфер, в состав которых входит полимер 50:50 DL 4AP (сополи-[D,L-лактид-гликолид]). Большинство отдельных уплотнений были бессимптомными, не мешали участию в исследовании и исчезали через 4-8 недель. При пострегистрационном применении сообщалось о случаях абсцесса и целлюлита.

#### *Образование антител*

Лекарственные препараты, в состав которых входят белки и пептиды, могут обладать иммуногенными свойствами, поэтому после введения препарата Баета® Лонг возможно образование антител к эксенатиду. У большинства пациентов, у которых были выявлены антитела, их титр снижался со временем.

Наличие антител (высокий или низкий титр) не коррелировало с уровнем гликемического контроля. В клинических исследованиях препарата Баета® Лонг примерно у 45% пациентов в конечной точке исследования обнаруживался низкий титр антител к эксенатиду. В целом, процент пациентов с наличием антител был примерно одинаковым во всех клинических исследованиях. В среднем, в клинических исследованиях 3 фазы у 12% пациентов отмечался высокий титр антител. У части этих пациентов гликемический ответ на терапию препаратом Баета® Лонг отсутствовал к моменту окончания контролируемого периода исследований; у 2,6% пациентов с высоким титром антител гликемический контроль не улучшился, а у 1,6% пациентов улучшения не наблюдалось и

при отсутствии антител.

У пациентов с наличием антител к эксенатиду отмечалось больше реакций в месте инъекции (например, покраснение кожи и зуд), но в то же время, частота и тип нежелательных явлений у этих пациентов были примерно такими же, как у пациентов, не имевших антител к эксенатиду.

У пациентов, получавших препарат Баета® Лонг, частота потенциально иммуногенных реакций в месте инъекции (чаще всего, зуд с эритемой или без нее) в 30-недельном и двух 26-недельных исследованиях составила 9%. Эти реакции менее часто возникали у пациентов с отрицательной реакцией на антитела (4%) по сравнению с пациентами с положительной реакцией (13%), с более высокой частотой реакций у пациентов с высоким титром антител.

Анализ образцов антител не выявил значительной перекрестной реактивности со схожими эндогенными пептидами (глюкагон или ГПП-1).

#### *Быстрое снижение массы тела*

В 30-недельном исследовании примерно у 3% пациентов (n=4/148), получавших препарат Баета® Лонг, был зарегистрирован, как минимум, один временной период быстрого снижения массы тела (снижение массы тела между двумя последовательными визитами более чем на 1,5 кг в неделю).

#### *Увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС)*

В объединенной популяции пациентов, получавших препарат Баета® Лонг в клинических исследованиях, было отмечено увеличение ЧСС на 2,6 удара в минуту относительно исходного показателя (74 удара в минуту). У 15% пациентов из группы препарата Баета® Лонг средняя ЧСС увеличивалась на  $\geq 10$  ударов в минуту, повышение средней ЧСС на  $\geq 10$  ударов в минуту в других группах лечения отмечалось у 5-10% пациентов.

#### **Передозировка**

Симптомы передозировки эксенатида (согласно результатам клинических исследований эксенатида, применяемого 2 раза в сутки) включают сильную тошноту и рвоту, а также быстрое снижение концентрации глюкозы в крови. В случае передозировки следует назначить поддерживающую симптоматическую терапию.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия**

Результаты исследования с использованием парацетамола в качестве маркера опорожнения желудка показали, что препарат Баета® Лонг незначительно замедляет процесс опорожнения желудка, и поэтому не предполагается, что данный препарат способен вызывать клинически значимое снижение скорости и степени всасывания пероральных лекарственных средств, применяемых одновременно с препаратом Баета® Лонг. Таким образом, коррекция доз лекарственных средств, чувствительных к скорости опорожнения желудка, не требуется.

При приеме таблеток парацетамола в дозе 1000 мг натощак или после приема пищи, после 14 недель терапии препаратом Баета® Лонг, не отмечалось значительных изменений показателя AUC парацетамола по сравнению с контрольным периодом.  $C_{\max}$  (максимальная концентрация) парацетамола снижалась на 16% (натощак) и на 5% (после приема пищи), а  $t_{\max}$  (время достижения максимальной концентрации) увеличивалось с примерно 1 часа в контрольном периоде до 1,4 часов (натощак) и 1,3 часов (после приема пищи).

#### *Препараты сульфонилмочевины*

В связи с повышенным риском развития гипогликемии на фоне терапии препаратами сульфонилмочевины, может потребоваться коррекция дозы препарата сульфонилмочевины (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Представленные ниже результаты исследований по взаимодействию были получены при применении эксенатида (препарата Баета®) в дозе 10 мкг.

#### *Ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы*

AUC и  $C_{\max}$  ловастатина снижались соответственно на 40% и 28%, а  $t_{\max}$  увеличивалось примерно до 4 часов в случае применения эксенатида вместе с однократной дозой ловастатина (40 мг) по сравнению с показателями, наблюдающимися при приеме только ловастатина. В 30-недельных плацебо-контролируемых клинических исследованиях эксенатида одновременное применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы не вызывало стойких изменений липидного профиля (см. раздел «Фармакодинамика»). Предварительной коррекции дозы не требуется, однако при необходимости, следует контролировать липидный профиль.

#### *Варфарин*

Если варфарин принимался через 35 минут после введения эксенатида, отмечалось

увеличение  $t_{max}$  примерно на 2 часа. Клинически значимые изменения  $C_{max}$  или AUC не наблюдались. Имеются сообщения об увеличении МНО при одновременном применении варфарина и эксенатида. У пациентов, принимающих варфарин и/или производные кумарина, необходимо контролировать МНО на начальной стадии терапии препаратом Баета® Лонг (см. раздел «Побочное действие»).

#### *Дигоксин и лизиноприл*

В исследованиях лекарственного взаимодействия эксенатид не оказывал клинически значимого влияния на  $C_{max}$  или AUC дигоксина и лизиноприла, однако отмечалось увеличение  $t_{max}$  примерно на 2 часа.

#### *Этинилэстрадиол и левоноргестрел*

После применения комбинированного перорального контрацептива (30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг левоноргестрела) за один час перед введением эксенатида, не было отмечено изменения показателей AUC,  $C_{max}$  или  $C_{min}$  (минимальная концентрация) этинилэстрадиола и левоноргестрела. При применении комбинированного перорального контрацептива через 35 минут после приема эксенатида, AUC оставалась неизменной, однако отмечалось снижение  $C_{max}$  этинилэстрадиола на 45% и  $C_{max}$  левоноргестрела на 27-41%, а также увеличение  $t_{max}$  на 2-4 часа вследствие задержки опорожнения желудка. Снижение  $C_{max}$  не имеет клинической значимости, поэтому коррекция дозы пероральных контрацептивов не требуется.

### **Особые указания**

Препарат Баета® Лонг противопоказан пациентам с сахарным диабетом 1 типа и при наличии диабетического кетоацидоза.

Препарат Баета® Лонг не рекомендуется в качестве первой линии терапии сахарного диабета 2 типа у пациентов с недостаточным гликемическим контролем на фоне диеты и физических нагрузок.

Препарат Баета® Лонг не является заменой инсулина.

Препарат Баета® Лонг не следует вводить внутривенно или внутримышечно.

В одной дозе данного лекарственного продукта содержится менее 1 ммоль натрия (23 мг), т.е. препарат практически не содержит натрия.

#### *Риск С-клеточных опухолей щитовидной железы*

Введение эксенатида пролонгированного действия лабораторным животным (крысам) в



клинически значимых дозировках сопровождалось увеличением частоты С-клеточных опухолей щитовидной железы по сравнению с контрольной группой. По результатам доклинических и клинических исследований исключить аналогичный риск С-клеточных опухолей (включая медуллярный рак) щитовидной железы не представляется возможным. Препарат противопоказан пациентам с медуллярным раком щитовидной железы в личном или семейном анамнезе, а также с синдромом МЭН II типа.

Кальцитонин в сыворотке крови является биологическим маркером медуллярного рака щитовидной железы. Целесообразность рутинного контроля концентрации кальцитонина в сыворотке крови или ультразвукового исследования щитовидной железы для раннего выявления медуллярного рака у пациентов, получающих препарат Баета® Лонг, не установлена. Подобный мониторинг может увеличить риск проведения ненужных процедур из-за низкой специфичности определения сывороточного кальцитонина для диагностики медуллярного рака и высокой фоновой заболеваемости заболеваниями щитовидной железы. Значительно повышенная концентрация кальцитонина сыворотки может указывать на медуллярный рак, а пациенты с медуллярным раком обычно имеют концентрации > 50 нг/л. Если концентрация сывороточного кальцитонина определяется и является повышенной, пациент подлежит дальнейшему обследованию. Пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы, установленными в ходе физикального обследования или томографии шеи, также следует дообследовать. Следует информировать пациентов о риске опухолей щитовидной железы и их симптомах (см. раздел «Противопоказания»).

#### *Нарушение функции почек*

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, применение эксенатида немедленного высвобождения сопровождалось повышенной частотой нежелательных реакций со стороны ЖКТ, поэтому препарат Баета® Лонг противопоказан пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности или с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин). Применение препарата Баета® Лонг у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) не рекомендуется в связи с очень ограниченным клиническим опытом.

Сообщалось о редких случаях нарушения функции почек при пострегистрационном применении препарата, включающих повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, развитие почечной недостаточности, утяжеление хронической почечной недостаточности, острую почечную недостаточность. В некоторых из этих случаев

требовалось проведение гемодиализа. Некоторые из этих явлений могли быть следствием обезвоживания из-за тошноты, рвоты и/или диареи, и/или следствием приема лекарственных препаратов с известной способностью нарушать функцию почек/водный обмен. Сопутствующие препараты включали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, нестероидные противовоспалительные средства, диуретики. При назначении симптоматической терапии и отмене препарата, предположительно являвшегося причиной патологических изменений, в том числе, эксенатида, нарушенная функция почек восстанавливалась. По результатам клинических и доклинических исследований, нефротоксичность эксенатида не была подтверждена.

#### *Тяжелые заболевания ЖКТ*

Препарат Баета<sup>®</sup> Лонг не изучался у пациентов с тяжелыми заболеваниями ЖКТ, включая парез желудка. Применение препарата Баета<sup>®</sup> Лонг часто вызывает такие НР со стороны ЖКТ, как тошнота, рвота и диарея, поэтому применение этого препарата у пациентов с тяжелыми заболеваниями ЖКТ противопоказано.

#### *Острый панкреатит*

Сообщалось о редких случаях острого панкреатита на фоне применения препарата Баета<sup>®</sup> Лонг. При назначении поддерживающей терапии панкреатит разрешался, однако в очень редких случаях отмечалось развитие некротического или геморрагического панкреатита и/или летальный исход. Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах острого панкреатита: непрекращающиеся сильные боли в области живота. В случае подозрения на панкреатит лечение эксенатидом должно быть прекращено. Если у пациента диагностирован острый панкреатит, не следует назначать препарат Баета<sup>®</sup> Лонг повторно. Препарат Баета<sup>®</sup> Лонг противопоказан пациентам с панкреатитом в анамнезе.

#### *Сопутствующие лекарственные препараты*

Одновременное применение препарата Баета<sup>®</sup> Лонг с производными D-фенилаланина (меглитинидами), ингибиторами альфа-глюкозидазы, ингибиторами дипептидилпептидазы-4 и другими агонистами рецепторов ГПП-1 не изучалось. Одновременное применение препарата Баета<sup>®</sup> Лонг и эксенатида (препарат Баета<sup>®</sup>) не изучалось и не рекомендуется.

#### *Гипогликемия*

В случае применения препарата Баета<sup>®</sup> Лонг в комбинации с препаратом сульфонилмочевины отмечалась более высокая частота гипогликемии. Также, в

клинических исследованиях было показано, что у пациентов с нарушением функции почек легкой степени, получавших комбинированную терапию с препаратом сульфонилмочевины, была выше частота гипогликемических эпизодов по сравнению с пациентами с нормальной почечной функцией. Для снижения риска возникновения гипогликемии, связанной с применением препарата сульфонилмочевины, следует рассмотреть возможность снижения дозы этого препарата.

#### *Быстрое снижение массы тела*

Сообщалось о быстром снижении массы тела со скоростью  $> 1,5$  кг в неделю у пациентов, получавших эксенатид. Такое снижение массы тела может иметь неблагоприятные последствия. При быстром снижении массы тела у пациентов необходимо контролировать симптомы холелитиаза.

#### *Взаимодействие с варфарином*

Сообщалось о случаях повышения МНО, в некоторых случаях связанного с кровотечением, при совместном применении варфарина и эксенатида (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»).

#### *Отмена терапии*

Эффект препарата Баета<sup>®</sup> Лонг после отмены его приема может сохраняться длительное время, поскольку концентрация эксенатида в плазме крови снижается в течение 10 недель. Соответственно, при назначении других лекарственных средств и выборе их дозировок следует учитывать данный факт, поскольку возникновение НР и оказываемые эффекты, хотя бы частично, могут быть обусловлены наличием эксенатида в плазме крови.

#### *Образование антител*

У пациентов, получающих препарат Баета<sup>®</sup> Лонг, возможно образование антител к эксенатиду.

Антитела к эксенатиду определяли у всех пациентов, получавших препарат Баета<sup>®</sup> Лонг, в 5 контролируемых клинических исследованиях с активным препаратом сравнения продолжительностью 24-30 недель. У 6% пациентов, получавших препарат Баета<sup>®</sup> Лонг, образование антител ассоциировалось со сниженным гликемическим ответом. В случае ухудшения гликемического ответа или при недостижении целевого уровня гликемического контроля следует оценить целесообразность альтернативной

гипогликемической терапии (см. раздел «Побочное действие»).

#### *Реакции гиперчувствительности*

При пострегистрационном применении эксенатида сообщалось о случаях серьезных реакций гиперчувствительности (таких как анафилактические реакции и ангионевротический отек). При развитии реакций гиперчувствительности следует прекратить применение препарата Баета® Лонг и других препаратов, применение которых могло вызвать реакцию гиперчувствительности, и немедленно обратиться за медицинской помощью (см. раздел «Побочное действие»).

#### *Реакции в месте введения*

При пострегистрационном применении препарата Баета® Лонг сообщалось о случаях серьезных реакций в месте введения (таких как абсцессы, целлюлит и некроз), в том числе, с образованием подкожных уплотнений. В отдельных случаях потребовалось хирургическое вмешательство (см. раздел «Побочное действие»).

#### *Фертильность*

Исследования влияния препарата Баета® Лонг на фертильность у людей не проводились.

#### *Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом*

Поскольку препарат Баета® Лонг характеризуется длительным периодом выведения, женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом должны применять средства контрацепции во время терапии этим препаратом. Применение препарата Баета® Лонг следует прекратить, как минимум, за 3 месяца до планируемого зачатия.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Исследования по оценке влияния препарата Баета® Лонг на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводились. В случае применения препарата Баета® Лонг в комбинации с препаратом сульфонилмочевины пациентам необходимо соблюдать меры предосторожности, чтобы не допустить возникновения гипогликемии при управлении транспортными средствами и механизмами.

#### **Форма выпуска**

*Порошок для приготовления суспензии для подкожного введения пролонгированного действия, 2 мг*

Количество порошка, эквивалентное 2 мг действующего вещества, в передней камере и по 0,65 мл растворителя в задней камере картриджа из прозрачного стекла (Тип I Евр. Ф.), встроенного в шприц-ручку. По 1 шприц-ручке с 1 стерильной иглой в запечатанной контурной ячейковой упаковке. По 4 контурные ячейковые упаковки с 1 стерильной запасной иглой, инструкцией по применению препарата и руководством по использованию шприц-ручки препарата Баета® Лонг в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

### **Условия хранения**

В защищенном от света месте, в оригинальной упаковке при температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать. После вскрытия картонной пачки лекарственный препарат в запечатанных контурных ячейковых упаковках может храниться в этой картонной пачке при температуре не выше 30 °С не более 4-х недель.

Хранить в местах, недоступных для детей.

### **Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

### **Наименование и юридический адрес держателя (владельца) регистрационного удостоверения**

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

*AstraZeneca UK Limited, 1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, United Kingdom CB2 0AA*

### **Производитель**

***Производство готовой лекарственной формы, фасовщик (первичная упаковка), упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка)***

Амилин Огайо ЭлЭлСи, США

8814 Трейд Порт Драйв, Уэст Честер, Огайо 45071, США

*Amylin Ohio LLC, USA*

*8814 Trade Port Drive, West Chester, Ohio 45071, USA*

***Выпускающий контроль качества***

АстраЗенека АБ, Гартунаваген, 151 85 Содерталье, Швеция

*AstraZeneca AB, Gartunavagen, 151 85 Sodertalje, Sweden*

Амилин Огайо ЭлЭлСи, США

8814 Трейд Порт Драйв, Уэст Честер, Огайо 45071, США

*Amylin Ohio LLC, USA*

*8814 Trade Port Drive, West Chester, Ohio 45071, USA*

**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

123100, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14

тел. +7 (495) 799 56 99

факс: +7 (495) 799 56 98