

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

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

Один комплект 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, сахароза 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, вода для инъекций до 0,63 г

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, сахароза 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 – агонист рецепторов глюкагоноподобного полипептида

Код АТХ: A10BX04

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 клинических исследованиях препарата Баета® Лонг участвовали 1628 пациентов (804 пациента получали препарат Баета® Лонг), 54% составляли мужчины, 46% – женщины; возраст 281 пациента (из которых 141 пациент получал препарат Баета® Лонг) был ≥ 65 лет.

Гликемический контроль

В двух исследованиях (продолжительностью 24 и 30 недель) препарат Баета® 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 гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в крови (через 4 или 6 недель) отмечалось снижение этого показателя. Применение препарата Баета® Лонг обеспечивало статистически значимое снижение концентрации HbA_{1c} в сравнении с пациентами, получавшими эксенатид 2 раза в сутки. Клинически значимый эффект препарата Баета® Лонг в отношении концентрации HbA_{1c} наблюдался независимо от базовой сахароснижающей терапии в обоих исследованиях. В обеих группах (препарат Баета® Лонг и эксенатид 2 раза в сутки (препарат Баета®)) отмечалось снижение массы тела относительно исходных показателей, хотя между группами лечения различие не было статистически значимым.

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

В 26-недельном исследовании препарат Баета® Лонг в дозе 2 мг обеспечивал более эффективное снижение концентрации HbA_{1c}, 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® Лонг сравнивался с ситаглиптином и пиоглитазоном в максимальных суточных дозах у пациентов, также получавших метформин. Препарат Баета® Лонг продемонстрировал превосходство над ситаглиптином и пиоглитазоном по снижению концентрации HbA_{1c} относительно исходных значений. Препарат Баета® Лонг статистически значимо лучше, чем ситаглиптин, обеспечивал снижение массы тела, в то время как в группе пиоглитазона было отмечено увеличение массы тела.

Масса тела

Во всех исследованиях препарата Баета® Лонг отмечалось снижение массы тела относительно исходных значений. 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_{1c}, колебалась от 70 до 79% (доля пациентов, у которых отмечалось снижение концентрации HbA_{1c}, 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. 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 исследованиях препарата Баета® Лонг отмечалось снижение систолического артериального давления (САД) на 2,9-4,7 мм рт. ст. В 30-недельном сравнительном исследовании препарата Баета® Лонг и эксенатида 2 раза в сутки (препарат Баета®) 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.

Липидный профиль

Препарат Баета® Лонг не оказывал неблагоприятного воздействия на липидный профиль.

Фармакокинетика

Показатели всасывания эксенатида обуславливают способность препарата Баета® 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® 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 в качестве дополнительной терапии к метформину, производному сульфонилмочевины, тиазолидиндиону, комбинации метформина и

производного сульфонилмочевины или метформина и тиазолидиндиона в случае отсутствия адекватного гликемического контроля (на фоне применения этих препаратов в максимальных переносимых дозах).

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 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
- Совместное применение с инсулином
- 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 В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

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.

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. Препарат Баета® Лонг не следует применять в период грудного вскармливания.

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. Комплект для инъекции или шприц-ручка должны 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 или Руководства по использованию комплекта препарата Баета® Лонг, вложенного в картонную пачку.

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

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

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Обзор профиля безопасности

Наиболее частыми побочными эффектами, отмеченными при применении препарата Баета® Лонг, были реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота и диарея). Самым частым побочным эффектом была тошнота, которая возникала в начале лечения и постепенно прекращалась в ходе применения препарата. К другим явлениям относятся реакции в месте введения (зуд, образование уплотнений, эритема), гипогликемия (при совместном применении с препаратом сульфонилмочевины) и головная боль. Большинство побочных эффектов, возникавших на фоне применения препарата Баета® Лонг, были легкими или средней степени тяжести.

При пострегистрационном применении эксенатида 2 раза в сутки были получены редкие сообщения о развитии острого панкреатита и острой почечной недостаточности (см. раздел «Особые указания»).

Ниже представлены данные о побочных эффектах препарата Баета® Лонг, которые возникали в клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении.

Нежелательные реакции представлены с использованием предпочтительных терминов по системно-органному классам и с указанием абсолютной частоты. Частота возникновения явлений 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 реакция¹.

Со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гипогликемия¹ (в случае комбинации с препаратом сульфонилмочевины); часто – снижение аппетита¹, нечасто – обезвоживание¹.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль¹, головокружение¹, нечасто – дисгевзия¹, сонливость¹.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота¹, диарея¹; часто –

рвота¹, диспепсия¹, боль в животе¹, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь¹, вздутие живота¹, запор¹, метеоризм¹; нечасто – кишечная непроходимость¹, отрыжка¹; неуточненной частоты – острый панкреатит² (см. раздел «Особые указания»).

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – зуд и/или крапивница¹; нечасто – гипергидроз¹, алопеция¹; неуточненной частоты – макулярная и папулярная сыпь², ангионевротический отек², абсцессы в месте инъекции и целлюлит².

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность, усиление хронической почечной недостаточности, почечную недостаточность, повышение концентрации креатинина в сыворотке¹ (см. раздел «Особые указания»)

Общие нарушения и осложнения в месте введения: часто – зуд в месте введения¹, утомляемость¹, эритема в месте введения¹, астения¹; нечасто – сыпь в месте введения¹; редко – ощущение беспокойства¹.

Изменения лабораторных показателей: неуточненной частоты – увеличение международного нормализованного отношения (МНО) (см. раздел «Особые указания»).

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

² Частота определена на основании спонтанных сообщений при применении эксенатида пролонгированного действия в популяции неуточненного 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 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 инсулином гларгин 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 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.

Тошнота

Наиболее частой нежелательной реакцией 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 нежелательных реакций в 30-недельном плацебоконтролируемом исследовании составила 6% у пациентов, получавших препарат Баета® Лонг. Наиболее частыми нежелательными явлениями, 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.

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 этап быстрого снижения массы тела (снижение массы тела между двумя последовательными визитами более чем на 1,5 кг в неделю).

Увеличение частоты сердечных сокращений

В объединенной популяции пациентов, получавших препарат Баета® Лонг в клинических исследованиях, было отмечено увеличение частоты сердечных сокращений на 2,6 удара в минуту относительно исходного показателя (74 удара в минуту). У 15% пациентов из

группы препарата Баета® Лонг средняя частота сердечных сокращений увеличивалась на ≥ 10 ударов в минуту, повышение средней частоты сердечных сокращений на ≥ 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 использовании эксенатида в дозе 10 мкг 2 раза в сутки.

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 два раза в день вместе с однократной дозой ловастатина (40 мг) по сравнению с показателями, наблюдающимися при приеме только ловастатина. В 30-недельных плацебоконтролируемых клинических исследованиях эксенатида 2 раза в сутки 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 (2 раза в сутки), 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 (2 раза в сутки) 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 (два раза в сутки), 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 (два раза в сутки), 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; совместное применение с инсулином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

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 2 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 2 раза в сутки сопровождалось повышенной частотой нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, 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, усугубление течения 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 желудочно-кишечного тракта

Препарат Баета® Лонг не изучался у пациентов с тяжелыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта, включая парез желудка. Применение препарата Баета® Лонг часто вызывает такие побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, как тошнота, рвота и диарея, поэтому применение этого препарата у пациентов с тяжелыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта противопоказано.

Острый панкреатит

Сообщалось о редких случаях острого панкреатита на фоне применения препарата Баета® 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® Лонг повторно. Препарат Баета® Лонг противопоказан пациентам с панкреатитом в анамнезе.

Сопутствующие лекарственные препараты

Одновременное применение препарата Баета® Лонг с инсулином, производными D-фенилаланина (меплитиниды), ингибиторами альфа-глюкозидазы, ингибиторами дипептидилпептидазы-4 и другими агонистами рецепторов ГПП-1 не изучалось. Одновременное применение препарата Баета® Лонг и эксенатида 2 раза в сутки (препарат Баета®) не изучалось и не рекомендуется.

Гипогликемия

В случае применения препарата Баета® 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® 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 побочных реакций и оказываемые эффекты, хотя бы частично, могут быть обусловлены наличием эксенатида в плазме крови.

Образование антител

У пациентов, получающих препарат Баета® Лонг, возможно образование антител к эксенатиду.

Антитела к эксенатиду определяли у всех пациентов, получавших препарат Баета® Лонг, в 5 контролируемых клинических исследованиях с активным препаратом сравнения продолжительностью 24-30 недель. У 6% пациентов, получавших препарат Баета® 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.

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

Комплект

Количество порошка, эквивалентное 2 мг активного вещества, во флаконе из прозрачного стекла (Тип I Евр.Фарм.) вместимостью 3 мл, закрытом хлорбутиловой резиновой пробкой, закрытой сверху алюминиевым колпачком с полипропиленовой крышкой («флип-офф»). По 0,65 мл растворителя в шприце из прозрачного стекла (Тип I Евр.Фарм.) вместимостью 1,5 мл с полипропиленовым поршнем с бромбутиловым резиновым плунжером и коннектором Люэра, закрытым бромбутиловым резиновым колпачком и полипропиленовым колпачком с контролем первого вскрытия (система V-OVS® 10.6).

По 1 флакону с порошком, 1 шприцу с растворителем, 1 адаптеру и 2 стерильные иглы в запечатанной контурной ячейковой упаковке (в комплекте). По 4 контурные ячейковые упаковки с инструкцией по применению и руководством по использованию комплекта препарата Баета® Лонг в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Шприц-ручка

Количество порошка, эквивалентное 2 мг активного вещества, в передней камере и по 0,65 мл растворителя в задней камере картриджа из прозрачного стекла (Тип I Евр.Фарм.), 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 и руководством по использованию шприц-ручки препарата Баета® Лонг в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

ХРАНЕНИЕ

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

Комплект – 3 года.

Шприц-ручка – 2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

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

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

Веттер Фарма-Фертигун ГмбХ и Ко. КГ, Германия (*растворитель в составе комплекта*)

Айзенбанштрассе 2-4, 88085 Лангенарген, Германия

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Germany

Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Germany

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ 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

Веттер Фарма-Фертигун ГмбХ и Ко. КГ, Германия (*растворитель в составе комплекта*)

Айзенбанштрассе 2-4, 88085 Лангенарген, Германия

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Germany

Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Germany

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА)

Амилин Огайо ЭлЭлСи, США (*шприц-ручка*)

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

Amylin Ohio LLC, USA

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

Энестия Бельджиум Эн-Ви, Бельгия (*комплект*)

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

Амилин Огайо ЭлЭлСи, США (*шприц-ручка*)

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

125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1

тел. +7 (495) 799 56 99
факс: +7 (495) 799 56 98