Баета



Код АТХ:

- A10X

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Эксенатид

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Раствор для п/к введения бесцветный, прозрачный.

	1 мл
эксенатид	250 мкг

Вспомогательные вещества: натрия ацетата тригидрат 1.59 мг, уксусная кислота 1.1 мг, маннитол 43 мг, метакрезол 2.2 мг, вода д/и (q.s. до 1 мл).

1.2 мл - шприц-ручки (1) - пачки картонные.
2.4 мл - шприц-ручки (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Метаболики

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Гипогликемический препарат. Эксенатид (эксендин-4) представляет собой миметик инкретина и является 39-аминокислотным амидопептидом. Инкретины, такие как глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), усиливают глюкозозависимую секрецию инсулина, улучшают функцию β-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 β-клеток поджелудочной железы с участием циклического АМФ и/или других внутриклеточных сигнальных путей. Эксенатид стимулирует высвобождение инсулина из β-клеток в

присутствии повышенных концентраций 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 счет следующих механизмов.

При гипергликемических состояниях эксенатид усиливает глюкозозависимую секрецию инсулина из β-клеток поджелудочной железы. Эта секреция инсулина прекращается по мере снижения концентраций глюкозы в крови и приближения ее к норме, тем самым уменьшается потенциальный риск гипогликемии.

Секреция инсулина в течение первых 10 минут (в ответ на повышение гликемии), известная как "первая фаза инсулинового ответа", специфично отсутствует у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Кроме того, утрата первой фазы инсулинового ответа является ранним нарушением функции β-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.

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.

Было показано, что введение эксенатида приводит к снижению аппетита и уменьшению потребления пищи; подавляет моторику желудка, что ведет к замедлению его опорожнения.

У больных сахарным диабетом 2 типа терапия эксенатидом в сочетании с метформином, тиазолидиндионом и/или препаратами сульфонилмочевины приводит к снижению концентрации глюкозы в крови натощак, постпрандиальной глюкозы крови, а также показателя HbA_{1c}, улучшая тем самым гликемический контроль у данных пациентов.

Фармакокинетика

Всасывание

После п/к введения эксенатида в дозе 10 мкг пациентам с сахарным диабетом 2 типа эксенатид быстро всасывается и достигает средних C_{max} через 2.1 ч, которая составляет 211 пг/мл, AUC_{o-inf} составляет 1036 пг × ч/мл. 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 п/к введении эксенатида в область живота, бедра или предплечья.

Распределение

V_d эксенатида после п/к введения составляет 28.3 л.

Метаболизм и выведение

Эксенатид преимущественно выводится за счет клубочковой фильтрации с последующим протеолитическим распадом. Клиренс эксенатида равен 9.1 л/ч. Конечный $T_{1/2}$ составляет 2.4 ч. Эти фармакокинетические характеристики эксенатида не зависят от дозы. Измеряемые концентрации эксенатида определяются приблизительно в течение 10 ч после введения дозы.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов со слабо или умеренно выраженным нарушением функции почек (КК 30-80 мл/мин) клиренс эксенатида значимо не отличается от клиренса у пациентов с нормальной функцией почек; 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).

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

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

Фармакокинетика эксенатида у детей младше 12 лет не изучалась.

В фармакокинетическом исследовании у подростков в возрасте от 12 до 16 лет с сахарным диабетом 2 типа при назначении эксенатида в дозе 5 мкг значения фармакокинетических параметров были сходны с таковыми у взрослых.

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

Фармакокинетика эксенатида у представителей разных рас практически не изменяется. Коррекцию дозы с учетом этнического происхождения проводить не требуется.

Не наблюдается заметной корреляции между индексом массы тела (ИМТ) и фармакокинетикой эксенатида. Коррекцию дозы с учетом 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 тиазолдиндиона в случае недостижения адекватного гликемического контроля.

Относится к болезням:

- Сахарный диабет
- ТИА

Противопоказания:

— сахарный диабет 1 типа или наличие диабетического кетоацидоза;

— почечная недостаточность тяжелой степени (КК<30 мл/мин);

— наличие тяжелых заболеваний ЖКТ с сопутствующим гастропарезом;

— беременность;

— период лактации (грудное вскармливание);

— детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность препарата у детей не установлена);

— повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Способ применения и дозы:

Препарат вводят п/к в область бедра, живота или предплечья.

Начальная доза составляет 5 мкг, которую вводят 2 раза/сут в любой момент в течение 60-минутного периода перед утренним и вечерним приемом пищи. Не следует вводить препарат после приема пищи. В случае пропуска инъекции препарата лечение продолжается без изменения дозы.

Через 1 месяц после начала лечения дозу препарата можно увеличить до 10 мкг 2 раза/сут.

При совместном назначении с метформином, тиазолидиндионом или с комбинацией этих препаратов, исходную дозу метформина и/или тиазолидиндиона можно не менять. В случае комбинации препарата Баета с производными сульфонилмочевины может потребоваться снижение дозы производного сульфонилмочевины с целью снижения риска гипогликемии.

Побочное действие:

Монотерапия

Побочные реакции, встречавшиеся чаще, чем в единичных случаях, перечислены в соотвествии со следующей градацией: очень часто (≥10%), часто (≥1%, но <10%), нечасто (≥0.1%, но <1%), редко (≥0.01%, но <0.1%), очень редко (<0.01%).

Местные реакции: очень часто - зуд в месте инъекции; редко - сыпь, покраснение в месте инъекции.

Со стороны пищеварительной системы: часто - тошнота, рвота, диарея, диспепсия, снижение аппетита.

Со стороны ЦНС: часто - головокружение.

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 умеренно выраженными.

Комбинированная терапия

Побочные реакции, встречавшиеся чаще, чем в единичных случаях, перечислены в соотвествии со следующей градацией: очень часто (≥10%), часто (≥1%, но <10%), нечасто (≥0.1%, но <1%), редко (≥0.01%, но <0.1%), очень редко (<0.01%).

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, рвота, диарея; часто - снижение аппетита, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс; нечасто - боли в животе, вздутие живота, отрыжка, запоры, нарушение вкусовых ощущений, метеоризм; редко - острый панкреатит. Чаще всего регистрируемая тошнота слабой или умеренной интенсивности была дозозависимой и уменьшалась с течением времени, не мешая повседневной активности.

Со стороны ЦНС: часто - головокружение, головная боль; редко – сонливость.

Со стороны эндокринной системы: очень часто - гипогликемия (в комбинации с производным сульфонилмочевины). Т.к. частота гипогликемии увеличивается при совместном назначении препарата Баета с производными сульфонилмочевины, необходимо предусмотреть снижение дозы производных сульфонилмочевины при увеличении риска гипогликемии. Большинство эпизодов гипогликемии по интенсивности были слабыми или умеренными, и купировались пероральным приемом углеводов.

Со стороны обмена веществ: часто - гипергидроз; редко - дегидратация (связанная с тошнотой, рвотой и/или диареей).

Со стороны мочевыделительной системы: редко - нарушение функции почек, в т.ч. острая почечная недостаточность, усугубление течения хронической почечной недостаточности, повышение содержания сывороточного креатинина.

Аллергические реакции: редко - ангионевротический отек; очень редко - анафилактическая реакция.

Местные реакции: часто - зуд в месте инъекции; редко - сыпь, покраснение в месте инъекции.

Прочие: часто - дрожь, слабость.

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

В целом, побочные эффекты по интенсивности были слабыми или умеренными и не приводили к отмене лечения.

Спонтанные (постмаркетинговые) сообщения

Аллергические реакции: очень редко - анафилактическая реакция.

Нарушения питания и обмена веществ: очень редко - дегидратация, обычно ассоциированная с тошнотой, рвотой и/или диареей, снижение массы тела.

Со стороны нервной системы: дисгевзия, сонливость.

Со стороны пищеварительной системы: отрыжка, запор, метеоризм; редко - острый панкреатит.

Со стороны мочевыделительной системы: изменение функции почек, в т.ч. острая почечная недостаточность, усугубление хронической почечной недостаточности, нарушение функции почек, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови.

Дерматологические реакции: макуло-папулезная сыпь, кожный зуд, крапивница, ангионевротический отек, алопеция.

Лабораторные исследования: повышение МНО (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:* тяжелая тошнота и рвота, а также быстрое развитие гипогликемии.

Лечение: проводят симптоматическую терапию, включая парентеральное введение глюкозы в случае выраженной гипогликемии.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Препарат противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Препарат Баета необходимо применять с осторожностью у пациентов, принимающих внутрь препараты, требующие быстрого всасывания из ЖКТ, т.к. Баета может вызывать задержку опорожнения желудка. Пациентам следует рекомендовать принимать внутрь препараты, действие которых зависит от их пороговой концентрации (например, антибиотики), не менее чем за 1 ч до введения эксенатида. Если такие препараты необходимо принимать с пищей, то следует принимать их во время тех приемов пищи, когда эксенатид не вводят.

При одновременном назначении дигоксина (0.25 мг 1 раз/сут) с препаратом Баета снижается C_{max} дигоксина на 17%, а T_{max} увеличивается на 2.5 ч. Однако AUC в равновесном состоянии не изменяется.

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

У пациентов с легкой или умеренной артериальной гипертензией, стабилизирующейся на фоне приема лизиноприла (5-20 мг/сут), препарат Баета не изменял AUC и C_{max} лизиноприла при равновесном состоянии. T_{max} лизиноприла при равновесном состоянии увеличивалось на 2 ч. Не наблюдалось изменений показателей среднесуточного систолического и диастолического АД.

Отмечено, что при введении варфарина через 30 мин после препарата Баета T_{max} увеличивалось примерно на 2 ч. Клинически значимого изменения C_{max} и AUC не наблюдалось.

Применение препарата Баета в сочетании с инсулином, производными D-фенилаланина, меглитинида или ингибиторами альфа-глюкозидазы не изучалось.

Особые указания и меры предосторожности:

Не следует вводить препарат после приема пищи. Не рекомендуется в/в или в/м введение препарата.

Препарат Баета не следует применять, если в растворе обнаруживаются частицы или 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. Наличие антител не влияет на частоту и типы регистрируемых побочных эффектов.

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.

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 содержания сывороточного 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 препараты включали ингибиторы АПФ, НПВС, 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 прямой нефротоксичности, не обнаружено.

Сообщалось о редких случаях острого панкреатита на фоне приема препарата Баета. Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах острого панкреатита: непрекращающиеся сильные боли в животе. При назначении симптоматической терапии наблюдалось разрешение острого панкреатита.

Пациенты перед началом лечения препаратом Баета должны ознакомиться с прилагаемым к препарату

"Руководством по использованию шприц-ручки".

При нарушениях функции почек

Препарат противопоказан при почечной недостаточности тяжелой степени (КК<30 мл/мин).

Применение в детском возрасте

Противопоказано: детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность препарата у детей не установлена).

Условия хранения:

Список Б. Препарат следует хранить при температуре от 2° до 8°С.

Находящийся в употреблении препарат в шприц-ручке следует хранить при температуре не выше 25°С не более 30 дней.

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, предохранять от воздействия света; не замораживать.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Baeta