МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ДИАГЛИНИД®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-001261- 020217
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Диаглинид®

Международное непатентованное наименование: репаглинид

Лекарственная форма: таблетки

Состав

Одна таблетка содержит:

Действующее вещество: репаглинид в пересчете на 100 % вещество – 0,5 мг, 1 мг и 2 мг;

Вспомогательные вещества: полоксамер (тип 188) 3 мг, 3 мг или 3 мг; меглюмин 10 мг, 10 мг или 13 мг; лактозы моногидрат 47,8 мг, 47,55 мг или 61,7 мг; целлюлоза микрокристаллическая 33,7 мг, 33,45 мг или 45 мг; полакрилин калия 4 мг, 4 мг или 4 мг; кремния диоксид коллоидный 0,5 мг, 0,5 мг или 0,7 мг; магния стеарат 0,5 мг, 0,5 мг или 0,6 мг соответственно.

Описание

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого с сероватым или желтоватым оттенком цвета с фаской. Таблетки с дозировкой 1 мг имеют риску.

Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство для перорального применения

Код АТХ: A10BX02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Пероральный гипогликемический препарат короткого действия. Стимулирует высвобождение инсулина из функционирующих бета-клеток поджелудочной железы. Блокирует АТФ-зависимые каналы в мембранах бета-клеток при посредстве белков-мишеней, что приводит к деполяризации бета-клеток и открытию кальциевых каналов. Повышенный приток ионов кальция индуцирует секрецию инсулина. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа инсулинотропный ответ на прием пищи наблюдается в течение

30 мин после приема препарата внутрь. Это обеспечивает снижение концентрации глюкозы в крови в течение всего периода приема пищи. При этом концентрация репаглинида в плазме быстро снижается, и через 4 часа после приема препарата в плазме пациентов с диабетом 2 типа обнаруживаются низкая концентрация репаглинида. При применении репаглинида в диапазоне доз от 0,5 до 4 мг отмечается дозозависимое снижение концентрации глюкозы.

Фармакокинетика

Всасывание

При приеме внутрь абсорбция репаглинида из желудочно-кишечного тракта – высокая. Время достижения максимальной концентрации – 1 ч. Средняя биодоступность репаглинида составляет 63 % (коэффициент вариабельности равен 11 %). Поскольку титрация дозы репаглинида проводится в зависимости от ответа на терапию, межиндивидуальная вариабельность не влияет на эффективность терапии.

Распределение

Объем распределения – 30 л. Связь с белками плазмы – 98 %.

Метаболизм

Полностью метаболизируется в печени под воздействием CYP3A4 до неактивных метаболитов.

Выведение

Выводится преимущественно через кишечник, почками – 8 % в виде метаболитов, через кишечник – 1 %. Период полувыведения – 1 ч.

Печеночная недостаточность

Применение репаглинида в обычных дозах у пациентов с нарушением функции печени может приводить к более высокой концентрации репаглинида и его метаболитов, чем у пациентов с нормальной функцией печени. В связи с этим, применение репаглинида противопоказано пациентам с тяжелым нарушением функции печени, а у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени репаглинид следует применять с осторожностью. Также следует увеличивать интервалы между проведением коррекции дозы, чтобы более точно оценить ответ на терапию.

Почечная недостаточность

Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) и максимальная концентрация репаглинида в плазме (C_{max}) одинаковы у пациентов с нормальной функцией почек и у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек отмечалось повышение AUC и C_{max}, однако выявлено наличие лишь слабой корреляции между концентрацией репаглинида и

клиренсом креатинина. Представляется, что пациентам с нарушенной функцией почек нет необходимости проводить коррекцию начальной дозы. Однако, последующее увеличение дозы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с тяжелым нарушением функции почек, при котором требуется проведение гемодиализа, следует проводить с осторожностью.

Показания к применению

Сахарный диабет 2 типа (при неэффективности диетотерапии, снижения массы тела и физических нагрузок) в монотерапии или в комбинации с метформином или тиазолидиндионами в случаях, когда не удается добиться удовлетворительного контроля гликемии с помощью монотерапии репаглинидом или метформином или тиазолидиндионами.

Противопоказания

- известная повышенная чувствительность к репаглиниду или к любому из компонентов препарата;
- сахарный диабет 1 типа;
- диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома и кома;
- инфекционные заболевания, большие хирургические вмешательства и другие состояния, требующие проведения инсулинотерапии;
- тяжелое нарушение функции печени;
- одновременное назначение гемфиброзила (см. *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность и период кормления грудью;
- детский возраст до 18 лет.

Клинические исследования у пациентов в возрасте моложе 18 лет и старше 75 лет не проводились.

С осторожностью (необходимость более тщательного наблюдения) следует применять при нарушениях функции печени легкой и средней степени, лихорадочном синдроме, хронической почечной недостаточности, алкоголизме, общем тяжелом состоянии, неполноценном питании.

Беременность и период грудного вскармливания

Беременность

Исследования по применению репаглинида у беременных женщин не проводились. Поэтому, безопасность репаглинида у беременных женщин не изучена.

Период грудного вскармливания

Исследования по применению репаглинида у женщин в период грудного вскармливания не проводились. При необходимости применения препарата в период грудного вскармливания, кормление грудью следует прекратить.

Способ применения и дозы

Препарат Диаглинид® назначается в качестве дополнения к диетотерапии и физическим нагрузкам для снижения концентрации глюкозы в крови, его введение должно быть приурочено к приемам пищи.

Препарат принимают внутрь перед основными приемами пищи 2, 3 или 4 раза в сутки, обычно, за 15 минут до начала приема пищи, но можно также принимать в интервале от 30 минут перед едой до непосредственного момента приема пищи.

Доза препарата подбирается индивидуально для каждого пациента в зависимости от концентрации глюкозы в крови.

Начальная доза – 0,5 мг/сутки (если пациент принимал другое пероральное гипогликемическое лекарственное средство – 1 мг). Коррекция дозы проводится 1 раз в неделю или 1 раз в 2 недели (при этом ориентируются на концентрацию глюкозы в крови как на показатель ответа на терапию). Максимальная разовая доза составляет 4 мг. Максимальная суточная доза составляет 16 мг.

Перевод пациентов с терапии другими пероральными гипогликемическими препаратами на терапию репаглинидом можно осуществлять сразу. Вместе с тем, не выявлено точного соотношения между дозой репаглинида и дозой других гипогликемических препаратов. Рекомендованная максимальная начальная доза репаглинида при переводе с других гипогликемических препаратов, составляет 1 мг перед основным приемом пищи.

Комбинированная терапия

Репаглинид может назначаться в комбинации с метформином или тиазолидиндионами в случае неадекватного контроля глюкозы в крови на монотерапии метформином, тиазолидиндионами или репаглинидом. При этом используется такая же начальная доза репаглинида, как и при монотерапии. Затем проводят коррекцию дозы каждого препарата в зависимости от достигнутой концентрации глюкозы в крови.

Особые группы пациентов

(см. раздел «Особые указания»).

Не рекомендуется применять репаглинид лицам моложе 18 лет в связи с отсутствием достаточного объема данных по его безопасности и эффективности у этой группы пациентов.

Побочное действие

Наиболее частым побочным эффектом является гипогликемия, частота которой зависит, как и при применении любого вида терапии сахарного диабета, от индивидуальных факторов, таких как пищевые привычки, доза препарата, физические нагрузки и стресс.

Ниже приведены побочные эффекты, наблюдавшиеся при применении репаглинида и других пероральных гипогликемических средств. Все побочные эффекты распределены по группам согласно частоте развития, определенной, как: часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); редко (≥1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000) и неизвестно (невозможно оценить на основе имеющихся данных).

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: аллергические реакции. Могут развиваться реакции генерализованной гиперчувствительности (например, анафилактические реакции) или иммунологические реакции, такие как васкулиты.

Неизвестно: реакции гиперчувствительности, такие как зуд, сыпь, крапивница.

Нарушения со стороны обмена веществ

Часто: гипогликемия.

Неизвестно: гипогликемическая кома, гипогликемия с потерей сознания.

Как и при применении других гипогликемических средств, при применении репаглинида может развиваться гипогликемия. Эти реакции в большинстве случаев бывают нетяжелыми и их можно устранить приемом углеводов. При тяжелых реакциях может потребоваться медицинская помощь, в частности, внутривенное введение декстрозы (глюкозы). Риск развития гипогликемии может возрастать при взаимодействиях репаглинида с другими лекарственными средствами (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).

Нарушения со стороны органа зрения

Очень редко: расстройства зрения.

Изменения концентрации глюкозы в крови могут приводить к расстройствам зрения, особенно на начальном этапе терапии гипогликемическими препаратами. Однако, обычно эти изменения носят преходящий характер.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Редко: сердечно-сосудистые заболевания.

Риск сердечно-сосудистых заболеваний повышается при сахарном диабете 2 типа. Был выявлен повышенный риск острого коронарного синдрома у пациентов, получавших репаглинид, по сравнению с пациентами, получавшими производное сульфонилмочевины, но не по сравнению с пациентами, получавшими метформин или акарбозу. Однако, причинно-следственная связь не установлена.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: боль в животе, диарея.

Очень редко: рвота, запор.

Неизвестно: тошнота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко: нарушения функции печени.

В очень редких случаях, сообщалось о тяжелых нарушениях функции печени, однако, причинная связь с репаглинидом установлена не была.

Очень редко: повышение активности «печеночных» ферментов.

Передозировка

При передозировке возможно развитие гипогликемии. *Симптомы*: чувство голода, повышенное потоотделение, сердцебиение, тремор, тревожность, головная боль, бессонница, раздражительность, депрессия, нарушение речи и зрения.

При применении репаглинида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в еженедельно увеличивающейся дозе от 4 до 20 мг 4 раза в день (с каждым приемом пищи) в течение 6 недель наблюдалась относительная передозировка, проявляющаяся чрезмерным снижение концентрации глюкозы с развитием симптомов гипогликемии.

В случае появления симптомов гипогликемии следует принять соответствующие меры по повышению концентрации глюкозы в крови (принять внутрь декстрозу или продукты, богатые углеводами). При тяжелой гипогликемии (потеря сознания, кома) внутривенно вводят декстрозу. После восстановления сознания – прием легкоусвояемых углеводов (во избежание повторного развития гипогликемии).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Необходимо принимать во внимание возможное взаимодействие репаглинида с препаратами, влияющими на метаболизм глюкозы.

Метаболизм, и, таким образом, клиренс репаглинида, могут изменяться под воздействием

препаратов, которые оказывают влияние, подавляя или активизируя ферменты из группы цитохрома Р-450. Особую осторожность следует соблюдать при одновременном назначении с репаглинидом ингибиторов CYP2C8 и CYP3A4. В исследованиях показано, что одновременное назначение деферазирокса, являющегося слабым ингибитором CYP2C8 и CYP3A4, и репаглинида приводит к увеличению системного воздействия репаглинида; при этом происходит небольшое, но значимое снижение концентрации глюкозы в крови. При одновременном назначении деферазирокса и репаглинида необходимо рассмотреть уменьшение дозы репаглинида и осуществлять тщательный контроль концентрации глюкозы в крови.

При одновременном применении клопидогрела, ингибитора CYP2C8, и репаглинида наблюдалось увеличение системного воздействия репаглинида и небольшое снижение концентрации глюкозы в крови. Если репаглинид и клопидогрел применяются одновременно, следует осуществлять тщательный контроль концентрации глюкозы и клиническое наблюдение.

Ингибиторы анионтранспортирующего белка OATP1B1 (например, циклоспорин) также могут повышать концентрацию репаглинида в плазме.

Следующие лекарственные средства могут усиливать и/или пролонгировать гипогликемическое действие репаглинида:

Гемфиброзил, триметоприм, рифампицин, кларитромицин, кетоконазол, итраконазол, циклоспорин, другие гипогликемические препараты, ингибиторы моноаминооксидазы, неселективные бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, салицилаты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), октреотид, этанол и анаболические стероиды.

Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии.

Одновременное назначение циметидина, нифедипина или симвастатина (являющихся субстратами CYP3A4) с репаглинидом не оказывает значимого влияния на фармакокинетические параметры репаглинида.

Репаглинид клинически значимо не влияет на фармакокинетические свойства дигоксина, теофиллина или варфарина при применении у здоровых добровольцев. Таким образом, нет необходимости в коррекции дозы этих препаратов при совместном применении с репаглинидом.

Следующие лекарственные средства могут ослаблять гипогликемическое действие репаглинида:

Пероральные контрацептивы, рифампицин, барбитураты, карбамазепин, тиазиды, глюкокортикостероиды, даназол, гормоны щитовидной железы и симпатомиметики.

Совместное применение *пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол/ левоноргестрел)* не приводит к клинически значимому изменению общей биодоступности репаглинида, хотя максимальная концентрация репаглинида достигается раньше. Репаглинид клинически значимо не влияет на биодоступность левоноргестрела, однако не может быть исключено его влияние на биодоступность этинилэстрадиола.

В связи с этим, в период назначения или отмены вышеуказанных препаратов, пациенты, уже получающие репаглинид, должны находиться под тщательным наблюдением для своевременного выявления нарушения гликемического контроля.

Особые указания

Репаглинид показан при неудовлетворительном контроле гликемии и сохранении симптомов сахарного диабета на фоне диетотерапии, физических упражнений и уменьшения массы тела.

Поскольку репаглинид является препаратом, стимулирующим секрецию инсулина, он может вызывать гипогликемию. При комбинированной терапии риск гипогликемии повышается.

Большие хирургические вмешательства и травмы, обширные ожоги, инфекционные заболевания с лихорадочным синдромом могут потребовать отмены пероральных гипогликемических лекарственных средств и временного назначения инсулинотерапии.

Необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови натощак и после приема пищи. Следует предупредить пациента о повышенном риске возникновения гипогликемии в случаях приема алкоголя, НПВП, а также при голодании.

Необходима коррекция дозы при физическом и эмоциональном перенапряжении, изменении режима питания.

У пациентов с истощением, а также пациентов, получающих неполноценное питание, необходима осторожность при выборе начальной и поддерживающей дозы, и ее титрации, во избежание гипогликемии.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Подбор дозы у пациентов с диабетом 2 типа в сочетании с тяжелым нарушением функции почек следует проводить с осторожностью.

Печеночная недостаточность

Назначение обычных доз репаглинида у пациентов с нарушением функции печени может приводить к более высокой концентрации репаглинида и его метаболитов, чем у пациентов с нормальной функцией печени. В связи с этим, назначение репаглинида

противопоказано пациентам с тяжелым нарушением функции печени (См. раздел «Противопоказания»), а у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени репаглинид следует применять с осторожностью. Также следует увеличивать интервалы между проведением коррекции дозы, чтобы более точно оценить ответ на терапию.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Способность пациентов к концентрации внимания и скорость реакции могут нарушаться во время гипогликемии и гипергликемии, что может представлять опасность в тех ситуациях, когда эта способность особенно необходима (например, при управлении транспортными средствами или работе с машинами и механизмами). Пациентам необходимо рекомендовать предпринимать меры для предупреждения развития гипогликемии и гипергликемии при управлении транспортными средствами и работе с механизмами. Это особенно важно для пациентов с отсутствием или снижением выраженности симптомов-предвестников развивающейся гипогликемии или с частыми эпизодами гипогликемии. В этих случаях следует рассмотреть целесообразность выполнения подобных работ.

Форма выпуска

Таблетки 0,5 мг, 1 мг и 2 мг.

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке. 3 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель/ Организация, принимающая претензии потребителей

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»

(АО «АКРИХИН»), Россия

142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29.

Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03.

Руководитель отдела регистрации **Е.В. Скрынникова**