ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА
НовоНорм® (NovoNorm®)

Регистрационный номер

Торговое название: НовоНорм®

МНН: Репаглинид

Лекарственная форма таблетки

Состав

В 1 таблетке содержится:
Активное вещество: репаглинид - 0,5; 1; 2 мг.
Вспомогательные вещества: полоксамер 188, повидон, меглумин, крахмал кукурузный, кальция гидрофосфат безводный, целлюлоза микрокристаллическая (Е460), глицерин 85% (глицерол), калия полакрилин (полиакрилат калия), магния стеарат, оксид железа (Е172) желтый (для таблеток дозировкой 1 мг), оксид железа (Е172) красный (для таблеток дозировкой 2 мг).

Описание

Таблетки дозировкой 0,5 мг:
Круглые, белые, двояковыпуклые таблетки; одна сторона маркирована символом Компании (бык Апис).
Таблетки дозировкой 1 мг:
Круглые, желтые, двояковыпуклые таблетки; одна сторона маркирована символом Компании (бык Апис).
Таблетки дозировкой 2 мг:
Круглые, коричневато-розовые, двояковыпуклые таблетки; одна сторона маркирована символом Компании (бык Апис).

Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство для перорального применения.
Код АТХ: А10ВХ02.

Фармакологические свойства

НовоНорм® - пероральный гипогликемический препарат нового поколения короткого действия. Быстро снижает содержание глюкозы в крови, стимулируя выделение инсулина поджелудочной железой. Связывается на мембране β-клеток со специфическим для данного препарата белком-рецептором. Это приводит к блокированию АТФ-зависимых калиевых каналов и деполяризации клеточной мембраны, что, в свою очередь, способствует открытию кальциевых каналов. Поступление кальция внутрь β-клетки стимулирует секрецию инсулина. У больных сахарным диабетом 2 типа инсулинотропная реакция наблюдается в течение 30 минут после приема препарата внутрь. Это обеспечивает снижение уровня глюкозы в крови в течение всего периода приема пищи. При этом уровень репаглинида в плазме быстро снижается, и через 4 часа после приема препарата в плазме

пациентов с диабетом 2 типа обнаруживаются низкие концентрации препарата. Дозозависимое снижение уровня глюкозы в крови отмечается у пациентов с диабетом 2 типа при назначении репаглинида в диапазоне доз от 0,5 до 4 мг.
Репаглинид следует принимать перед приемом пищи за 0-30 минут (препрандиальное дозирование).

Фармакокинетика

Репаглинид быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, что сопровождается быстрым повышением концентрации препарата в плазме. Максимальная концентрация препарата в плазме достигается в течение одного часа после приема. После достижения максимальной концентрации (C_{max}) содержание в плазме быстро снижается, и препарат полностью выводится из организма в течение 4-6 часов. Период полувыведения препарата ($t_{½}$) составляет приблизительно 1 час. Фармакокинетика репаглинида характеризуется средней абсолютной биодоступностью, равной 63% (коэффициент вариабельности равен 11%), низким объемом распределения (30 л), - в соответствии с распределением во внутриклеточной жидкости, а также быстрой элиминацией из крови.
Репаглинид в организме человека характеризуется высокой степенью связывания с белками плазмы (более 98%).

Репаглинид полностью метаболизируется, преимущественно под воздействием CYP2C8, но также, хотя и в меньшей степени - CYP3A4, и при этом не было идентифицировано метаболитов, оказывающих клинически значимое гипогликемическое действие.

Репаглинид и его метаболиты выводятся преимущественно с желчью. Менее 2% препарата обнаруживается в кале в неизменном виде. Небольшая часть (приблизительно 8%) от введенной дозы обнаруживается в моче, преимущественно в форме метаболитов.

Почечная недостаточность:

Фармакокинетические параметры репаглинида при однократном введении и в состоянии равновесия оценивали у пациентов с диабетом 2 типа и нарушением функции почек различной степени тяжести. Значения площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и C_{max} были одинаковыми у пациентов с нормальной функцией почек и у пациентов с нетяжелым или умеренным снижением функции почек (средние значения составляли 56,7 нг/мл • час по сравнению с 57,2 нг/мл • час, и 37,5 нг/мл по сравнению с 37,7 нг/мл, соответственно). У пациентов с тяжелым нарушением функции почек отмечались повышенные значения AUC и C_{max} (98,0 нг/мл • час и 50,7 нг/мл, соответственно), однако это исследование выявило наличие лишь слабой корреляции между концентрацией репаглинида и клиренсом креатинина. Представляется, что пациентам с нарушенной функцией почек нет необходимости проводить корректировку начальной дозы. Однако, последующее увеличение дозы у пациентов с диабетом 2 типа в сочетании с тяжелым нарушением функции почек, при котором требуется проведение гемодиализа, следует проводить с осторожностью.

Печеночная недостаточность:

Было проведено открытое исследование, предусматривавшее однократный прием репаглинида 12 здоровыми добровольцами, а также 12 пациентами с хроническим заболеванием печени (ХЗП), которое классифицировалось по шкале Child-Pugh, а

также по значению клиренса креатинина. У пациентов со среднетяжелым или тяжелым нарушением функции печени выявлялись более высокие и сохранявшиеся более продолжительное время концентрации общего и несвязанного репаглинида в сыворотке., чем у здоровых добровольцев (AUC у здоровых добровольцев = 91,6 нг/мл • час; AUC у пациентов с ХЗП = 368,9 нг/мл • час; C_{max} у здоровых добровольцев = 46,7 нг/мл, C_{max} у пациентов с ХЗП = 105,4 нг/мл). Значение AUC статистически коррелировало с клиренсом кофеина. Различий в профилях глюкозы между этими группами не выявлялось. Таким образом, при приеме обычных доз репаглинида у пациентов с нарушенной функцией печени будут достигаться более высокие концентрации репаглинида и его метаболитов, чем у пациентов с нормальной функцией печени. Следовательно, у пациентов с нарушенной функцией печени репаглинид нужно применять с осторожностью. Также следует увеличивать интервалы между корректировками дозы, чтобы более точно оценить ответ на терапию.

Показания к применению
Сахарный диабет 2 типа при неэффективности диетотерапии, снижения массы тела и физических нагрузок.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа репаглинид также может применяться в комбинации с метформином в случаях; когда не удается добиться удовлетворительного контроля гликемии с помощью монотерапии репаглинидом или метформином.

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
- Беременность и период кормления грудью

Клинических исследований у пациентов в возрасте моложе 18 лет и старше 75 лет не проводилось.

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

Беременность и период грудного вскармливания
Исследования у беременных женщин и кормящих матерей не проводились. Поэтому безопасность применения препарата НовоНорм® у беременных женщин не изучена. Исследования на животных показали, что он не оказывал тератогенного действия. Препарат обнаруживался в молоке экспериментальных животных. Принимать НовоНорм® при беременности и в период кормления грудью не рекомендуется.

Способ применения и дозы
Данный препарат назначается в качестве дополнения к диете и физическим нагрузкам для снижения уровня глюкозы крови, его введение должно быть приурочено к приемам пищи.

Препарат принимают внутрь перед основными приемами пищи. Рекомендуется принимать препарат за 15 минут до основного приема пищи. Допускается прием препарата в интервале от 0 до 30 минут. Пациенты, у которых возможны пропуски приема пищи (или дополнительные приемы пищи), должны получить инструкцию соответственно, о пропуске (или дополнительном приеме) дозы препарата. Доза подбирается индивидуально для каждого пациента в зависимости от уровня глюкозы в крови. Помимо контроля уровня глюкозы в крови, который осуществляет сам пациент, также необходимо, чтобы уровень глюкозы в крови периодически определял врач, что позволит установить минимальную эффективную дозу для данного пациента. Уровень гликозилированного гемоглобина также является показателем ответа пациента на терапию. У пациентов с диабетом 2 типа, у которых сахарный диабет обычно хорошо контролируется с помощью диеты, в периоды временной потери гликемического контроля может оказаться достаточным проведение короткого курса терапии репаглинидом.

Начальная доза
Рекомендуемая начальная разовая доза перед основным приемом пищи составляет 0,5 мг. Коррекция дозы проводится 1 раз в неделю или 1 раз в 2 недели (при этом ориентируются на уровень глюкозы в крови как на показатель ответа на терапию). Если пациент переходит с приема другого перорального гипогликемического средства на лечение препаратом НовоНорм, то рекомендованная начальная доза перед каждым основным приемом пищи должна быть 1 мг.

Максимальные дозы
Рекомендуемая максимальная разовая доза перед основными приемами пищи составляет 4 мг. Суммарная максимальная суточная доза не должна превышать 16 мг.

Пациенты, которые уже получали ранее другие пероральные гипогликемические препараты:
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 для пациентов, которые переводятся на репаглинид, составляет 1 мг перед каждым основным приемом пищи.

Комбинированная терапия
В случае неадекватного контроля глюкозы в крови на монотерапии метформином или репаглинидом, репаглинид может назначаться в комбинации с метформином. При этом используется такая же начальная доза репаглинида, как и при монотерапии. Затем дозу каждого препарата корректируют в зависимости от достигнутого уровня глюкозы в крови.

Особые группы пациентов
(см. раздел «Особые указания»).

Побочное действие
Наиболее частыми побочными эффектами являются изменения уровня глюкозы в крови, т.е., гипогликемия. Частота таких реакций зависит, как и при применении любого вида терапии сахарного диабета, от индивидуальных факторов, таких как пищевые привычки, дозировка препарата, физическая нагрузка и стресс.

Аллергические реакции

Могут выявляться реакции гиперчувствительности, такие как зуд, сыпь, крапивница.

Очень редко могут отмечаться реакции генерализованной гиперчувствительности или иммунологические реакции, такие как васкулиты.

Нарушения со стороны обмена веществ

Гипогликемия.

Как и при применении других гипогликемических средств, при применении репаглинида может развиваться гипогликемия. Гипогликемия может проявляться следующими симптомами: ощущение тревоги, головокружение, потливость, тремор, голод, трудность сконцентрировать внимание. Эти реакции в большинстве случаев бывают нетяжелыми и их можно устранить приемом углеводов. При тяжелых реакциях (гипогликемия с потерей сознания, гипогликемическая кома) может потребоваться медицинская помощь, в частности, внутривенное введение декстрозы (глюкозы). Однако, такие реакции встречаются крайне редко, невозможно определить их частоту, исходя из имеющихся данных. Риск развития гипогликемии может возрастать при взаимодействиях репаглинида с другими лекарственными средствами (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).

Нарушения со стороны органа зрения

Расстройства зрения.

Изменения уровня 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 пищеварительной системы

Возможно появление болей в животе, диареи, тошноты, рвоты и запора. Однако, частота и тяжесть этих симптомов не отличались от таковых при применении других пероральных препаратов, стимулирующих секрецию инсулина.

Нарушения со стороны печени и желчных путей

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

Изменения биохимических показателей

Повышение активности печеночных ферментов.

На фоне лечения репаглинидом были отмечены отдельные случаи повышения активности печеночных ферментов. В большинстве случаев эти повышения были незначительными и носили преходящий характер, и лишь очень небольшое число пациентов прекращали терапию из-за повышения активности печеночных ферментов.

Передозировка

В случае передозировки препарата НовоНорм возможно появление симптомов гипогликемии: чувство голода, повышенное потоотделение, сердцебиение, тремор, тревожность, головная боль, бессонница, раздражительность, депрессия, нарушение речи и зрения.
Лечение: если пациент в сознании, внутрь принять декстрозу; при потере сознания ее вводят внутривенно. После восстановления сознания – прием легкоусвояемых углеводов (во избежание повторного развития гипогликемии).

Взаимодействия с другими лекарственными средствами
Необходимо принимать во внимание возможное взаимодействие репаглинида с препаратами, влияющими на метаболизм глюкозы.
Репаглинид метаболизируется преимущественно под влиянием ферментов CYP2C8 и CYP3A4. Наиболее важным ферментом, участвующим в метаболизме репаглинида, является CYP2C8, а сильные ингибиторы CYP3A4 имеют лишь ограниченное значение, однако их относительный вклад может повышаться в случаях, когда происходит ингибирование CYP2C8. Последующий 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. Исследования по лекарственным взаимодействиям у здоровых добровольцев показали, что одновременное назначение гемфиброзила (по 600 мг 2 раза в сутки) – ингибитора CYP2C8, и репаглинида (однократно в дозе 0,25 мг) приводило к увеличению значения AUC репаглинида в 8,1 раз, значения C_{max} – в 2,4 раза, а также к увеличению $t_{½}$ с 1,3 до 3,7 часов, что могло приводить к усилению и пролонгации гипогликемического действия репаглинида. В связи с этим, рекомендуется избегать одновременного назначения гемфиброзила и репаглинида. Однако, если врач все же считает, что такая комбинация необходима, следует осуществлять тщательный контроль уровня глюкозы в крови, и, при необходимости, снизить дозу репаглинида. Было также установлено, что одновременное назначение итраконазола – ингибитора CYP3A4 – с гемфиброзилом и репаглинидом, приводило к еще более выраженному эффекту: площадь под кривой концентрации репаглинида увеличивалась в 19,4 раз, а $t_{½}$ возрастал с 1,3 до 6,1 часов. При одновременном назначении триметоприма (по 160 мг 2 раза в сутки) - слабого ингибитора CYP2C8, и репаглинида (однократно, в дозе 0,25 мг) отмечалось незначительное увеличение AUC, C_{max} и $t_{½}$ (в 1,6 раз, в 1,4 раза и в 1,2 раза, соответственно), но при этом не регистрировалось статистически значимого влияния на уровень глюкозы в крови. Однако, подобное отсутствие фармакодинамического эффекта выявлялось при субтерапевтических дозах репаглинида. Поскольку профиль безопасности подобной комбинации не оценивался при дозах, превышающих 0,25 мг для репаглинида и 320 мг – для триметоприма, при одновременном назначении этих препаратов следует соблюдать осторожность. Если все же возникла необходимость в одновременном назначении этих препаратов, следует осуществлять тщательный контроль уровня глюкозы в крови, а также клиническое наблюдение. Рифампицин, являющийся мощным индуктором CYP3A4, а также, CYP2C8, является одновременно стимулятором и ингибитором метаболизма репаглинида. Когда в ходе исследования пациенты сначала получали рифампицин (600 мг) в течение 7 дней, а затем, на 7-й день, к терапии добавили репаглинид (4 мг однократно), было зарегистрировано снижение

AUC на 50% (последствия сочетания индукции и ингибирования). В том случае, когда репаглинид назначался через 24 часа после последней дозы рифампицина, регистрировалось снижение AUC репаглинида на 80% (т.е. проявлялось только индуцирующее влияние).

При одновременном назначении рифампицина и репаглинида может потребоваться коррекция дозы репаглинида, которая должна основываться на результатах тщательного контроля уровня глюкозы в крови; контроль должен проводиться в начале терапии рифампицином (острое ингибирование); после введения дозы (смешанное влияние – ингибирование и индукция); затем при отмене рифампицина (только индукция), и, наконец, примерно через одну неделю после отмены рифампицина, когда индуцирующее действие рифампицина уже более не проявляется.

При одновременном назначении кларитромицина (по 250 мг 2 раза в сутки), который вследствие механизма действия является мощным ингибитором CYP3A4, и репаглинида (однократное введение в дозе 0,25 мг), отмечалось незначительное увеличение системного воздействия репаглинида (AUC увеличивалась в 1,4 раза, а C_{max} – в 1,7 раз), при этом среднее значение AUC инсулина в сыворотке увеличивалось в 1,5 раза, а C_{max} – в 1,6 раз.

При назначении кетоконазола (по 200 мг в сутки), являющегося мощным ингибитором CYP3A4, одновременно с репаглинидом (в дозе 4 мг однократно), было зарегистрировано незначительное увеличение среднего системного воздействия репаглинида (AUC увеличивалась в 1,2 раза, а C_{max} – в 1,6 раз), при этом профили концентрации глюкозы в крови снижались менее чем на 8%.

Одновременное назначение циметидина, нифедипина или симвастатина (все эти препараты являются субстратами CYP3A4) с репаглинидом не оказывало значимого неблагоприятного влияния на фармакокинетические параметры репаглинида.

Исследования взаимодействий лекарственных средств, произведенные у здоровых добровольцев, показали, что репаглинид не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетические свойства дигоксина, теофиллина и варфарина. В связи с этим, не требуется производить коррекцию дозы при назначении репаглинида одновременно с дигоксином, теофиллином или варфарином.

Исследования клинической фармакокинетики у здоровых добровольцев показали, что одновременное применение пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол/левоноргестрел) не приводит к ухудшению общей биодоступности репаглинида в клинически значимой степени, хотя максимальные уровни репаглинида достигаются раньше. Репаглинид не оказывает клинически значимого воздействия на биодоступность левоноргестрела, однако, нельзя исключить возможность воздействия на биодоступность этинилэстрадиола.

Следующие вещества могут усиливать и/или пролонгировать гипогликемическое действие репаглинида:

Гемфиброзил, кларитромицин, кетоконазол, итраконазол, триметоприм, другие гипогликемические препараты, ингибиторы моноаминоксидазы, неселективные бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, салицилаты, нестероидные противовоспалительные препараты, октреотид,

алкоголь и анаболические стероиды.

Следующие вещества могут ослаблять гипогликемическое действие репаглинида:

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

Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии.

В связи с этим, в период назначения или отмены этих препаратов, пациенты, которые уже получают репаглинид, должны находиться под тщательным наблюдением для своевременного выявления нарушений гликемического контроля.

Особые указания

Репаглинид не рекомендуется назначать одновременно с гемфиброзилом. Однако, если такая комбинированная терапия необходима, при ее проведении следует осуществлять тщательный контроль уровня глюкозы в крови, поскольку может потребоваться снижение дозы репаглинида.

Репаглинид показан при неудовлетворительном контроле гликемии и сохранении симптомов сахарного диабета на фоне диетотерапии и физических упражнений, его введение должно быть приурочено к приемам пищи..

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

У пациента с достигнутой стабилизацией сахарного диабета с помощью какого-либо гипогликемического препарата воздействие какого-либо стрессорного фактора, например, лихорадки, травмы, инфекции, или хирургического вмешательства может привести к ухудшению контроля гликемии. В таких случаях может потребоваться отмена репаглинида и временное назначение инсулинотерапии.

Сахароснижающий эффект пероральных гипогликемических препаратов у многих пациентов со временем ослабевает. Это может быть обусловлено как прогрессированием тяжести течения сахарного диабета, так и ослаблением ответа на препарат. Данный феномен известен как «вторичная резистентность», и его следует отличать от «первичной резистентности», при которой препарат оказывается неэффективен у конкретного пациента уже при первом назначении. Перед тем, как расценивать ситуацию у пациента как «вторичную резистентность», следует произвести коррекцию дозы, а также проверить точность выполнения пациентом рекомендаций по диете и физическим нагрузкам.

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

Особые группы пациентов

Печеночная недостаточность. Назначение обычных доз репаглинида у пациентов с нарушенной функцией печени может приводить к более высоким концентрациям репаглинида и его метаболитов, чем у пациентов с нормальной функцией печени.

В связи с этим, пациентам с нарушенной функцией печени репаглинид следует

назначать с осторожностью. Чтобы в полной мере оценить ответ на терапию, следует удлинить интервалы коррекции дозы (см. раздел «Фармакокинетика»).

Почечная недостаточность. Хотя выявляется лишь слабая связь между концентрацией репаглинида и клиренсом креатинина, общий клиренс препаратов в плазме у пациентов с тяжелым поражением почек снижается. Поскольку у пациентов с сахарным диабетом и поражением почек чувствительность к инсулину повышена, подбор дозы таким пациентам следует производить с осторожностью (см. раздел «Фармакокинетика»).

Влияние на способность управлять автомобилем 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 автомобилем или работе с машинами и механизмами). Пациентам необходимо рекомендовать предпринимать меры для предупреждения развития гипогликемии и гипергликемии при вождении автомобиля и работе с механизмами. Это особенно важно для пациентов с отсутствием или снижением выраженности симптомов-предвестников развивающейся гипогликемии или страдающих частыми эпизодами гипогликемии. В этих случаях следует рассмотреть целесообразность выполнения подобных работ.

Форма выпуска
Таблетки 0,5; 1; 2 мг.
По 15 таблеток в блистерную упаковку из фольги алюминиевой с обеих сторон. По 2 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения
Список Б. В недоступном для детей месте. В сухом месте при температуре 15 - 25°С.

Срок годности
5 лет.
Не использовать после истечения срока годности.

Отпуск из аптек
По рецепту врача

Производитель:
Ново Нордиск А/С
DK-2880 Багсваерд, Дания

Представительство
Ново Нордиск А/С
119330, Москва,
Ломоносовский проспект, 38, офис 11
Тел.: (495)956-11-32

Факс: (495) 956-50-13

НовоНорм® - торговая марка, являющаяся собственностью Ново Нордиск А/С, Дания.

И.о. директора ИДКЭЛС А.Н. Васильев

Представитель фирмы И.С. Краснокутская