ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению

ПРЕПАРАТА
НовоНорм®
таблетки 0,5 мг, 1 мг, 2 мг
Регистрационный номер: П № 015435/01
Изменение № 1

Срок введения изменений с "03" декабря 2010 г.

Старая редакция	Новая редакция
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%	***Фармакокинетика*** Репаглинид быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, что сопровождается быстрым повышением его концентрации в плазме. Максимальная концентрация репаглинида в плазме достигается в течение одного часа после приема. После достижения максимальной концентрации (C_{max}) содержание в плазме быстро снижается, и репаглинид полностью выводится из организма в течение 4-6 часов. Период полувыведения репаглинида ($t_{½}$) 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. В клинических исследованиях была выявлена высокая межиндивидуальная вариабельность (60%) концентрации репаглинида в плазме. Внутрииндивидуальная вариабельность находится в пределах от низкой до умеренной (35%). Поскольку титрация дозы репаглинида проводится в зависимости от ответа на терапию, межиндивидуальная вариабельность не влияет на эффективность терапии. Репаглинид в организме человека характеризуется высокой степенью

62725

Старая редакция	Новая редакция
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	связывания с белками плазмы (более 98%). Репаглинид полностью метаболизируется, преимущественно изоферментом CYP2C8, но также, хотя и в меньшей степени - изоферментом CYP3A4, и при этом не было идентифицировано метаболитов, оказывающих клинически значимое гипогликемическое действие. Репаглинид и его метаболиты выводятся преимущественно кишечником. Менее 2% репаглинида обнаруживается в кале в неизмененном виде. Небольшая часть (приблизительно 8%) от введенной дозы обнаруживается в моче, преимущественно в форме метаболитов. *Почечная недостаточность:* Фармакокинетические параметры репаглинида при однократном приеме и в состоянии равновесия оценивали у пациентов с сахарным 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 легкой и средней степени тяжести почечной недостаточностью (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 коррекцию начальной дозы. Однако, последующее увеличение дозы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с тяжелым нарушением

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 по концентрации 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 коррекциями дозы, чтобы более точно оценить ответ на терапию.
Показания к применению Сахарный диабет 2 типа при неэффективности диетотерапии, снижения массы тела и физических	**Показания к применению** Сахарный диабет 2 типа при неэффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы

Старая редакция	Новая редакция
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.	тела. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа репаглинид также может применяться в комбинации с метформином или тиазолидиндионами в случаях, когда не удается добиться удовлетворительного контроля гликемии с помощью монотерапии репаглинидом, 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 - 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.	**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 - Тяжелые нарушения функции печени - Одновременное назначение гемфиброзила (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Клинические исследования у пациентов в возрасте моложе 18 лет и старше 75 лет не проводились. **С осторожностью** (необходимость более тщательного наблюдения) следует применять при нарушении функции печени легкой и средней степени, лихорадочном синдроме, хронической почечной недостаточности, алкоголизме, общем тяжелом состоянии, неполноценном питании.
Способ применения и дозы Данный препарат назначается в качестве дополнения к диете и физическим нагрузкам для снижения уровня глюкозы	**Способ применения и дозы** Данный препарат назначается в качестве дополнения к диете и физическим нагрузкам для снижения концентрации

Старая редакция	Новая редакция
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*	глюкозы в 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 концентрации глюкозы в крови. Помимо контроля концентрации глюкозы в крови, который осуществляет сам пациент, также необходимо, чтобы концентрацию глюкозы в крови периодически определял врач, что позволит установить минимальную эффективную дозу для данного пациента. Концентрация гликозилированного гемоглобина также является показателем ответа пациента на терапию. У пациентов с сахарным 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. В случае одновременного применения с другими лекарственными средствами – см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания». *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 концентрацию глюкозы в крови как на показатель ответа на терапию). Если пациент переходит с приема другого

Старая редакция	Новая редакция
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»).	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* Репаглинид может назначаться в комбинации с метформином или тиазолидиндионами в случае неадекватного контроля концентрации глюкозы в крови на монотерапии метформином, тиазолидиндионами или репаглинидом. При этом используется такая же начальная доза репаглинида, как и при монотерапии. Затем дозу каждого препарата корректируют в зависимости от достигнутой концентрации глюкозы в крови. *Особые группы пациентов* (см. раздел «Особые указания»). Не рекомендуется назначать репаглинид лицам моложе 18 лет в связи с отсутствием достаточного объема данных по его безопасности и эффективности у этой группы пациентов.

Старая редакция	Новая редакция
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	**Побочное действие** Наиболее частыми побочными эффектами являются изменения концентрации 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 навыки, доза препарата, физическая нагрузка и стресс. Ниже приведены побочные эффекты, наблюдавшиеся при применении репаглинида и других пероральных гипогликемических средств. Все побочные эффекты распределены по группам согласно частоте развития, определённой, как: часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1,000 до <1/100); редко (≥1/10,000 до <1/1,000); очень редко (<1/10,000) и неизвестно (невозможно оценить на основе имеющихся данных). ***Нарушения со стороны иммунной системы*** Очень редко: аллергические реакции Могут выявляться реакции генерализованной гиперчувствительности или иммунологические реакции, такие как васкулиты. Неизвестно: гиперчувствительность Могут выявляться 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. Гипогликемия может проявляться следующими симптомами: ощущение

Старая редакция	Новая редакция
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.	тревоги, головокружение, повышенное потоотделение, тремор, чувство голода, 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*** 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. Данные одного эпидемиологического исследования предполагают повышенный риск развития 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

Старая редакция	Новая редакция
	установлена. ***Нарушения со стороны пищеварительной системы*** Часто: боль в животе, диарея Очень редко: рвота, запор Неизвестно: тошнота Жалобы на нарушения со стороны пищеварительной системы – боль в животе, диарея, тошнота, рвота и запор отмечались в ходе клинических исследований. Однако частота и тяжесть этих симптомов не отличались от таковых при применении других пероральных препаратов, стимулирующих секрецию инсулина. ***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*** Очень редко: нарушения функции печени В очень редких случаях, сообщалось о тяжелых нарушениях функции печени, однако, причинно-следственная связь с репаглинидом установлена не была. Очень редко: 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	***Передозировка*** В клиническом исследовании пациенты с сахарным диабетом 2 типа получали репаглинид в еженедельно увеличивающейся дозе от 4 до 20 мг 4 раза в день (с каждым приемом пищи) в течение 6 недель. Помимо желаемого снижения концентрации глюкозы в крови, наблюдались единичные побочные реакции, не влияющие на профиль безопасности препарата.

Старая редакция	Новая редакция
сознания ее вводят внутривенно. После восстановления сознания – прием легкоусвояемых углеводов (во избежание повторного развития гипогликемии).	Благодаря увеличению калорийности рациона в данном исследовании гипогликемия не наблюдалась, однако относительная передозировка может проявляться как чрезмерное снижение концентрации глюкозы в крови с развитием симптомов гипогликемии (головокружение, повышенное потоотделение, тремор, головная боль и др.). В случае появления этих симптомов 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.
Взаимодействие 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	***Взаимодействие с другими лекарственными средствами*** Необходимо принимать во внимание возможное взаимодействие репаглинида с препаратами, влияющими на метаболизм глюкозы. Репаглинид метаболизируется преимущественно под влиянием изоферментов CYP2C8 и CYP3A4. Репаглинид активно поглощается печенью (анион-транспортирующий белок OATP1B1). Наиболее важным изоферментом, участвующим в метаболизме репаглинида, является CYP2C8, а CYP3A4 играет меньшую роль, однако его относительный вклад может повышаться в случаях, когда происходит ингибирование изофермента CYP2C8. Следовательно, метаболизм, и, таким образом, клиренс репаглинида, могут изменяться под воздействием препаратов, которые оказывают влияние, ингибируя или индуцируя изоферменты цитохрома Р-450. Особую осторожность следует соблюдать при одновременном применении с репаглинидом ингибиторов изоферментов CYP2C8 и CYP3A4. Ингибиторы OATP1B1 (например, циклоспорин) также могут повышать концентрацию репаглинида в плазме.

Старая редакция	Новая редакция
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	*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 ангиотензин-превращающего фермента, салицилаты, нестероидные противовоспалительные препараты, октреотид, алкоголь и анаболические стероиды. Исследования по лекарственным взаимодействиям у здоровых добровольцев показали, что одновременное применение *гемфиброзила* (по 600 мг 2 раза в сутки) – ингибитора изофермента CYP2C8 и OATP1B1, 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, одновременное применение гемфиброзила и репаглинида противопоказано (См. раздел «Противопоказания»). При одновременном применении *триметоприма* (по 160 мг 2 раза в сутки) - слабого ингибитора изофермента 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 концентрацию глюкозы в крови. Однако подобное отсутствие фармакодинамического эффекта выявлялось в субтерапевтических дозах репаглинида.

Старая редакция	Новая редакция
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	Поскольку профиль безопасности подобной комбинации не оценивался в дозах, превышающих 0,25 мг для репаглинида и 320 мг – для триметоприма, при одновременном применении этих препаратов следует соблюдать осторожность. Если все же возникла необходимость в одновременном применении этих препаратов, следует осуществлять тщательный контроль концентрации глюкозы в крови, а также клиническое наблюдение. *Рифампицин*, являющийся мощным индуктором изофермента CYP3A4, а также изофермента CYP2C8, является одновременно индуктором 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 применении рифампицина и репаглинида может потребоваться коррекция дозы репаглинида, которая должна основываться на результатах тщательного контроля концентрации 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	проявляется. Влияние *кетоконазола*, являющегося прототипом мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, на фармакокинетику репаглинида изучалось на здоровых добровольцах. При назначении кетоконазола (по 200 мг в сутки), одновременно с репаглинидом (в дозе 4 мг однократно) было зарегистрировано увеличение среднего системного воздействия репаглинида (AUC и C_{max}) в 1,2 раза, при этом концентрации глюкозы в крови изменялись менее чем на 8%. Взаимодействие с *итраконазолом* (ингибитором изофермента CYP3A4) в дозе 100 мг также изучалось на здоровых добровольцах, и было показано увеличение AUC в 1,4 раза. При этом не наблюдалось сколько-нибудь значительного влияния на концентрацию глюкозы у здоровых добровольцев. При исследованиях на здоровых добровольцах совместное применение 250 мг *кларитромицина*, который вследствие механизма действия является мощным ингибитором изофермента CYP3A4, 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. Точный механизм этого взаимодействия неясен. *Циклоспорин* (100 мг), ингибитор изофермента CYP3A4 и мощный ингибитор OATP1B1, увеличивал C_{max} репаглинида (0,25 мг) в 1,8 раз и AUC в 2,5 раза в исследованиях на здоровых добровольцах. β-Адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии. Одновременное применение *циметидина, нифедипина, эстрогенов или симвастатина* (все эти препараты

Старая редакция	Новая редакция
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.	являются субстратами изофермента CYP3A4) с репаглинидом не оказывало значимого влияния на фармакокинетические параметры репаглинида. Репаглинид клинически значимо не влияет на фармакокинетические свойства *дигоксина, теофиллина или варфарина* в стабильном состоянии при применении у здоровых добровольцев. Таким образом, нет необходимости в коррекции доз этих компонентов при совместном применении с репаглинидом. *Следующие вещества могут ослаблять гипогликемическое действие репаглинида:* Пероральные контрацептивы, рифампицин, барбитураты, карбамазепин, производные тиазида, глюкокортикостероиды, даназол, гормоны щитовидной железы и симпатомиметики. Совместное применение *пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол/ левоноргестрел)* не приводит к клинически значимому изменению общей биодоступности репаглинида, хотя максимальные концентрации репаглинида достигаются 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 применения 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	***Особые указания*** Репаглинид показан при неудовлетворительном контроле гликемии и сохранении симптомов

Старая редакция	Новая редакция
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	сахарного диабета на фоне диетотерапии и физических упражнений. 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. Гипогликемический 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 (См. раздел «Способ применения и дозы»).

Старая редакция	Новая редакция
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	Отдельные клинические исследования с участием пациентов моложе 18 и старше 75 лет не проводились. *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 в плазме, чем у пациентов с нормальной функцией печени. В связи с этим, репаглинид не следует назначать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (См. раздел «Противопоказания»), а пациентам с прочими нарушениями функции печени репаглинид следует назначать с осторожностью. Чтобы в полной мере оценить ответ на терапию, следует удлинить интервалы между коррекциями 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 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.

Ведущий специалист отдела регистрации
медицинской продукции Представительства
компании Ново Нордиск А/С, Дания, к.ф.н. _____ И.С. Краснокутская

«___»_____ 20 г.

Novo Nordisk A/S * DK-2880 * Bagsvaerd-Denmark *

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 08
ФГУ НЦЭСМП