МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

НовоНорм®

таблетки 0,5 мг; 1 мг; 2 мг

Ново Нордиск А/С, Дания

Регистрационный номер: П №015435/01 от 25.12.2008

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 07 12 12 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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).	**Состав** В 1 таблетке содержится: *Активное вещество:* репаглинид - 0,5 мг/ 1,0 мг/ 2,0 мг. *Вспомогательные вещества:* полоксамер 188 0,143 мг/ 0,286 мг/ 0,572 мг, повидон 1,543 мг/ 1,686 мг/ 1,972 мг, меглумин 0,250 мг/ 0,500 мг/ 1,000 мг, крахмал кукурузный 10,00 мг/ 10,00 мг/ 10,00 мг, кальция гидрофосфат безводный 38,20 мг/ 38,20 мг/ 38,20 мг, целлюлоза микрокристаллическая (Е460) 38,264 мг/ 36,928 мг/ 35,006 мг, глицерин 85% (глицерол) 1,400 мг/ 1,400 мг/ 1,400 мг, калия полакрилин (полиакрилат калия) 4,000 мг/ 4,000 мг/

Старая редакция	Новая редакция
	4,000 мг, магния стеарат 0,700 мг/ 0,700 мг/ 0,700 мг, оксид железа (Е172) желтый (для таблеток дозировкой 1,0 мг) 0,300 мг, оксид железа (Е172) красный (для таблеток дозировкой 2,0 мг) 0,150 мг.
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	**Фармакологические свойства** *Механизм действия* НовоНорм® - пероральный гипогликемический препарат 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. *Фармакодинамика* 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

Старая редакция	Новая редакция
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 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	препарата. *Клиническая эффективность и безопасность* 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. Результаты клинических исследований показали, что репаглинид следует принимать перед приемом пищи (препрандиальное дозирование). ***Фармакокинетика*** *Абсорбция* 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. Клинически значимых различий между фармакокинетикой репаглинида при его приёме непосредственно перед едой, за 15 минут или 30 минут до приёма пищи или натощак не выявлялось. Фармакокинетика репаглинида характеризуется средней абсолютной биодоступностью, равной 63% (коэффициент вариабельности (CV) равен 11%).

Старая редакция	Новая редакция
репаглинида проводится в зависимости от ответа на терапию, межиндивидуальная вариабельность не влияет на эффективность терапии. Репаглинид в организме человека характеризуется высокой степенью 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	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 клинического ответа пациента на терапию, межиндивидуальная вариабельность не влияет на эффективность терапии. *Распределение* Фармакокинетика репаглинида характеризуется низким объёмом распределения 30 л (в соответствии с распределением во внутриклеточной жидкости), а также высокой степенью связывания с белками плазмы человека (более 98%). *Выведение* После достижения максимальной концентрации (C_{max}) содержание в плазме быстро снижается. Период полувыведения препарата ($t_{½}$) составляет приблизительно один час. Репаглинид полностью выводится из организма в течение 4-6 часов. 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.

Старая редакция	Новая редакция
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 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	Метаболиты репаглинида выводятся преимущественно кишечником, при этом менее 2% препарата обнаруживается в кале в неизменённом виде. Небольшая часть (приблизительно 8%) от введённой 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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. *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 кофеина. 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

Старая редакция	Новая редакция
	пациентов с нарушенной функцией печени репаглинид нужно применять с осторожностью. Также следует увеличивать интервалы между коррекциями дозы, чтобы более точно оценить ответ на терапию. *Доклинические данные по безопасности* Доклинические данные, основанные на исследованиях фармакологической безопасности, токсичности повторных доз, генотоксичности и канцерогенного потенциала не выявили какой-либо опасности для человека.Исследования на животных показали, что репаглинид не оказывает тератогенного действия. Аномалии развития конечностей не тератогенного характера наблюдались у эмбрионов и новорожденных крыс, родившихся от самок крыс, получавших высокие дозы репаглинида в последней трети беременности и в период лактации. Репаглинид обнаруживался в молоке животных.
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	**Беременность и период грудного вскармливания** Исследования у беременных и у женщин в период грудного вскармливания не проводились. Поэтому безопасность применения репаглинида у беременных и у женщин в период грудного вскармливания не изучена. Информация об исследованиях репродуктивной токсичности репаглинида,

Старая редакция	Новая редакция
НовоНорм® при беременности и в период кормления грудью не рекомендуется.	проведённых на животных, представлены в разделе *Фармакокинетика.*
Способ применения и дозы Данный препарат назначается в качестве дополнения к диете и физическим нагрузкам для снижения концентрации 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,	**Способ применения и дозы** НовоНорм® назначается в качестве дополнения к диете и физическим нагрузкам для снижения концентрации глюкозы в крови, его введение должно быть приурочено к приемам пищи. Препарат принимают внутрь перед основными приемами пищи (т.е. препрандиально 2, 3 или 4 раза в день). 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 и/или моче, 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. Периодический контроль

Старая редакция	Новая редакция
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 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	концентрации глюкозы необходим для выявления неадекватного снижения концентрации глюкозы в крови при первом назначении пациенту репаглинида в рекомендуемой максимальной дозе (то есть наличие у пациента «первичной резистентности»), а также с целью обнаружения ослабления гипогликемического ответа на данный препарат после проводимой ранее эффективной терапии (то есть наличие у пациента «вторичной резистентности»). 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* Доза препарата определяется врачом в зависимости от уровня глюкозы в крови. Для пациентов, которые никогда раньше не получали другие пероральные гипогликемические препараты рекомендуемая начальная разовая доза перед основным приемом пищи составляет 0,5 мг. Коррекция дозы проводится 1 раз в

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 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

Старая редакция	Новая редакция
	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. *Дети и подростки* Эффективность и безопасность лечения репаглинидом лиц моложе 18 лет не исследовались. Данные отсутствуют.
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***	**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***

Старая редакция	Новая редакция
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 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	Очень редко: аллергические реакции Могут выявляться реакции генерализованной гиперчувствительности (например, анафилактическая реакция) или иммунологические реакции, такие как васкулиты. ***Нарушения со стороны обмена веществ и питания*** 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 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 может потребоваться медицинская помощь, в частности, внутривенное введение декстрозы (глюкозы). Риск развития гипогликемии может возрастать при взаимодействии репаглинида с другими лекарственными средствами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). ***Нарушения со стороны органа зрения*** Очень редко: расстройства зрения

Старая редакция	Новая редакция
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 установлена. ***Нарушения со стороны пищеварительной системы*** Часто: боль в животе, диарея Очень редко: рвота, запор Неизвестно: тошнота	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 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». В большинстве случаев эти повышения были незначительными и носили преходящий характер, и лишь очень небольшое число пациентов прекращали терапию из-за повышения активности

Старая редакция	Новая редакция
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».	«печеночных ферментов». ***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*** Неизвестно: гиперчувствительность Могут выявляться реакции гиперчувствительности, такие как покраснение, зуд, сыпь и крапивница.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами Необходимо принимать во внимание возможное взаимодействие репаглинида с препаратами, влияющими на метаболизм глюкозы. Репаглинид метаболизируется	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** Имеется ряд препаратов, влияющих на клиренс репаглинида. Врач должен учитывать возможные взаимодействия. *In vitro:* Репаглинид метаболизируется преимущественно под влиянием

Старая редакция	Новая редакция
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 P-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. *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,	изоферментов CYP2C8 и CYP3A4. Клинические исследования с участием здоровых добровольцев показали, что 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 P-450. Особую осторожность следует соблюдать при одновременном применении с репаглинидом ингибиторов изоферментов CYP2C8 и CYP3A4. На основании данных in vitro и in vivo репаглинид активно поглощается печенью (анион-транспортирующий белок OATP1B1). Ингибиторы 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-

Старая редакция	Новая редакция
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. Поскольку профиль безопасности подобной комбинации не	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 из-за значительного повышения концентрации репаглинида в плазме крови. Исследования по лекарственным взаимодействиям репаглинида с *фенофибратом* не проводились. 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

Старая редакция	Новая редакция
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	влияния на концентрацию глюкозы в крови. Однако подобное отсутствие фармакодинамического эффекта выявлялось в субтерапевтических дозах репаглинида. 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).

Старая редакция	Новая редакция
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. 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	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 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

Старая редакция	Новая редакция
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 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,	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 однократно) в 1,8 раз и AUC в 2,5 раза в исследованиях на здоровых добровольцах. Поскольку взаимодействие препаратов не оценивалось при дозах, превышающих 0,25 мг для репаглинида, рекомендуется избегать одновременного назначения циклоспорина и репаглинида. Если все же возникла необходимость в одновременном назначении этих препаратов, следует осуществлять тщательный контроль концентрации глюкозы в крови, а также клиническое наблюдение пациентов (см. раздел «Особые указания»). Исследование взаимодействий на здоровых добровольцах показало, что одновременное

Старая редакция	Новая редакция
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.	назначение *деферазирокса* (30 мг/кг/день, 4 дня), являющегося слабым ингибитором CYP2C8 и CYP3A4, и репаглинида (однократно, 0,5 мг) приводило к увеличению системного воздействия репаглинида (AUC увеличивалась в 2,3 раза, а C_{max} – на 62%); при этом происходило 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. β-Адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии. Одновременное применение *циметидина, нифедипина, эстрогенов или симвастатина* (все эти препараты 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 лекарственных препаратов при их совместном применении с репаглинидом. *Следующие вещества могут ослаблять гипогликемическое действие репаглинида:*

Старая редакция	Новая редакция
	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 показан при неудовлетворительном контроле гликемии и сохранении симптомов 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.	**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.

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

Старая редакция	Новая редакция
гипогликемических реакций (См. раздел «Способ применения и дозы»). 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	гипогликемических реакций (См. раздел «Способ применения и дозы»). 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

Старая редакция	Новая редакция
«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 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.	«Фармакокинетика»). *Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.* Способность пациентов к концентрации внимания и скорость реакции могут нарушаться во время гипогликемии, что может представлять опасность в тех ситуациях, когда эта способность особенно необходима (например, при управлении транспортными средствами или работе с механизмами). Пациентам необходимо рекомендовать предпринимать меры для предупреждения развития гипогликемии 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.

Руководитель отдела регистрации
медицинской продукции и качества
Представительства Ново Нордиск А/С,
Дания в РФ _____ Моргунова Н.Г.

ФГБУ НЦЭСМП
МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 8