МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ПN015435/01-200513
СОГЛАСОВАНО

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 № 3

Дата внесения Изменения «____» 200513 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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	**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

Старая редакция	Новая редакция
каналов. Поступление кальция внутрь β-клетки стимулирует секрецию инсулина.	каналов. Поступление кальция внутрь β-клетки стимулирует секрецию инсулина.
Фармакодинамика	***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 препарата.	У больных сахарным диабетом 2 типа инсулинотропная реакция наблюдается в течение 30 минут после приема препарата внутрь. Это обеспечивает снижение концентрации 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 сахарным диабетом 2 типа обнаруживается низкая концентрация препарата.
Клиническая эффективность и безопасность	*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).	Дозозависимое снижение концентрации глюкозы в крови отмечается у пациентов с сахарным 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	***Фармакокинетика***
Абсорбция	*Абсорбция*
Репаглинид быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, что сопровождается быстрым повышением его концентрации в плазме. Максимальная концентрация репаглинида в плазме	Репаглинид быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, что сопровождается быстрым повышением его концентрации в плазме. Максимальная концентрация (C_{max}) репаглинида в плазме достигается в течение одного часа после

Старая редакция	Новая редакция
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%). 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	приема, после чего концентрация репаглинида 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%). 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%). *Метаболизм* Репаглинид полностью метаболизируется,

Старая редакция	Новая редакция
(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. 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	преимущественно изоферментом CYP2C8, но также, хотя и в меньшей степени - изоферментом CYP3A4, и при этом не было идентифицировано метаболитов, оказывающих клинически значимое гипогликемическое действие. *Выведение* Период полувыведения препарата ($t_{½}$) составляет приблизительно один час. Репаглинид полностью выводится из организма в течение 4-6 часов. Метаболиты репаглинида выводятся преимущественно через кишечник, 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).

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 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 =

Старая редакция	Новая редакция
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. *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,	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. ***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.

Старая редакция	Новая редакция
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 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, проведённых на животных, представлены в разделе *Фармакокинетика.*	**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, проведённых на животных, представлены в подразделе *Доклинические данные по безопасности.*
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	**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

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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. Периодический контроль 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

Старая редакция	Новая редакция
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 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*	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 концентрации 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 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*

Старая редакция	Новая редакция
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. *Дети и подростки* Эффективность и безопасность лечения репаглинидом лиц моложе 18 лет не исследовались. Данные отсутствуют.	*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. *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	**Побочное действие** Наиболее частым побочным эффектом является снижение концентрации глюкозы в крови, т.е., гипогликемия. Частота таких

Старая редакция	Новая редакция
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 (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	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 (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

Старая редакция	Новая редакция
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»).	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	***Нарушения со стороны органа зрения***
Очень редко: расстройства 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.	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	***Нарушения со стороны пищеварительной системы***
Часто: боль в животе, диарея	Часто: боль в животе, диарея
Очень редко: рвота, запор	Очень редко: рвота, запор
Неизвестно: тошнота	Неизвестно: тошнота
Жалобы на нарушения со стороны пищеварительной системы – боль в животе, диарея, тошнота, рвота и запор отмечались в ходе клинических исследований. Однако	Жалобы на нарушения со стороны пищеварительной системы – боль в животе, диарея, тошнота, рвота и запор отмечались в ходе клинических исследований. Однако

Старая редакция	Новая редакция
частота и тяжесть этих симптомов не отличались от таковых при применении других пероральных препаратов, стимулирующих секрецию инсулина.	частота и тяжесть этих симптомов не отличались от таковых при применении других пероральных препаратов, стимулирующих секрецию инсулина.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей***
Очень редко: нарушения функции печени	Очень редко: нарушения функции печени
В очень редких случаях, сообщалось о тяжелых нарушениях функции печени, однако причинно-следственная связь с репаглинидом установлена не была.	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».	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 «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».
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей***
Неизвестно: гиперчувствительность	Неизвестно: гиперчувствительность
Могут выявляться реакции гиперчувствительности, такие как покраснение, зуд, сыпь и крапивница.	Могут выявляться реакции гиперчувствительности, такие как покраснение, зуд, сыпь и крапивница.

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