МИНЗДРАВ РОССИИ
П N015435/01- 210815
СОГЛАСОВАНО

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 N015435/01 от 25.12.2008

Изменение № 5

Дата внесения Изменения «____» 210815 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Взаимодействие с другими лекарственными средствами Имеется ряд препаратов, влияющих на клиренс репаглинида. Врач должен учитывать возможные взаимодействия. *In vitro:* Репаглинид метаболизируется преимущественно под влиянием 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	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** Имеется ряд препаратов, влияющих на клиренс репаглинида. Врач должен учитывать возможные взаимодействия. *In vitro:* Репаглинид метаболизируется преимущественно под влиянием 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
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.	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-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, салицилаты, нестероидные противовоспалительные препараты, октреотид, алкоголь и анаболические стероиды.	*Следующие лекарственные средства могут усиливать и/или пролонгировать гипогликемическое действие репаглинида:* гемфиброзил, триметоприм, рифампицин, кларитромицин, кетоконазол, итраконазол, циклоспорин, деферазирокс, клопидогрел, другие гипогликемические препараты, ингибиторы моноаминооксидазы, неселективные бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, салицилаты, нестероидные противовоспалительные препараты, октреотид, алкоголь и анаболические стероиды.
Исследования по лекарственным взаимодействиям у здоровых добровольцев показали, что одновременное применение	Исследования по лекарственным взаимодействиям у здоровых добровольцев показали, что одновременное применение

Старая редакция	Новая редакция
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.	*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.	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 влияния на концентрацию глюкозы в крови. Однако подобное отсутствие фармакодинамического эффекта выявлялось в субтерапевтических дозах репаглинида. Поскольку профиль безопасности подобной	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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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,	*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,

Старая редакция	Новая редакция
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.	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%.	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	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
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»).	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»).

Старая редакция	Новая редакция
Исследование взаимодействий на здоровых добровольцах показало, что одновременное 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.	Исследование взаимодействий на здоровых добровольцах показало, что одновременное 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.	Исследование взаимодействий на здоровых добровольцах показало, что одновременное применение *клопидогрела* (300 мг в 1-й день, затем 75 мг ежедневно в течение двух последовательных дней), ингибитора CYP2C8, и репаглинида (однократно 0,25 мг в 1-й и 3-й дни) привело к увеличению системного воздействия репаглинида ($AUC_{0-\infty}$) в 5,1 и 3,9 раза, соответственно, и небольшому снижению концентрации глюкозы в крови. Если репаглинид и клопидогрел применяются одновременно, следует осуществлять тщательный контроль концентрации глюкозы в крови и клиническое наблюдение.
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	

Старая редакция	Новая редакция
добровольцев. Таким образом, нет необходимости в коррекции доз этих лекарственных препаратов при их 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.	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:* 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

Старая редакция	Новая редакция
	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.
Производитель и владелец регистрационного удостоверения: Ново Нордиск А/С Ново Алле DK-2880 Багсваерд, Дания www.novonordisk.com **Претензии потребителей направлять по адресу:** ООО «Ново Нордиск» 119330, Москва, Ломоносовский проспект, 38, офис 11 Тел.: (495) 956-11-32, Факс: (495) 956-50-13 Тел. Горячей линии: 8-800-333-37-06 www.novonordisk.ru	**Производитель и владелец регистрационного удостоверения:** Ново Нордиск А/С Ново Алле DK-2880 Багсваерд, Дания www.novonordisk.com **Претензии потребителей направлять по адресу:** ООО «Ново Нордиск» 119330, Москва, Ломоносовский проспект, 38, офис 11 Тел.: (495) 956-11-32, Факс: (495) 956-50-13 www.novonordisk.ru

Менеджер по регистрации
медицинской продукции
ООО «Ново Нордиск» Краснокутская И.С.

Общество с ограниченной ответственностью «Ново Нордиск» Novo Nordisk LLC для документов Москва 1037729013928