

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НОВОНОРМ®
(NOVONORM®)

Склад:

діюча речовина: репаглінід;

1 таблетка містить:

таблетка 1 мг – репаглініду 1 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна (Е 460), кальцію гідрофосфат, крохмаль кукурудзяний, калію полакрилін, повідон К25, гліцерин 85 %, магнію стеарат, меглюмін, полоксамер 188, оксид заліза жовтий (Е 172) – барвник для таблеток 1 мг;

таблетка 2 мг – репаглініду 2 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна (Е 460), кальцію гідрофосфат, крохмаль кукурудзяний, калію полакрилін, повідон К25, гліцерин 85 %, магнію стеарат, меглюмін, полоксамер 188, оксид заліза червоний (Е 172) – барвник для таблеток 2 мг.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 1 мг: жовтого кольору, круглі, двоопуклі, один бік марковано символом компанії Ново Нордіск;

таблетки по 2 мг: коричнювато-рожевого кольору, круглі, двоопуклі, один бік марковано символом компанії Ново Нордіск.

Фармакотерапевтична група. Антидіабетичні препарати. Інші гіпоглікемізуючі препарати, за винятком інсулінів.
Код АТХ А10В Х02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Репаглінід – швидкодіючий пероральний стимулятор секреції інсуліну. Репаглінід швидко знижує рівень глюкози в крові, стимулюючи секрецію інсуліну підшлунковою залозою, причому ефект препарату залежить від кількості функціонуючих b-клітин в острівцях залози.

Репаглінід закриває АТФ-залежні калієві канали у мембрані b-клітин спеціальним білком, відмінним від інших стимуляторів секреції інсуліну. Це спричиняє деполяризацію b-клітин і призводить до відкриття кальцієвих каналів, що збільшує вхід у клітину іонів кальцію, які стимулюють секрецію інсуліну.

Ефекти, пов'язані з фармакодинамікою препарату. У хворих на цукровий діабет 2 типу підвищення концентрації інсуліну в крові відбувається протягом 30 хвилин після прийому всередину репаглініду. Це знижує рівень глюкози в крові протягом усього періоду засвоєння прийнятої їжі. Підвищений рівень інсуліну зберігається тільки протягом харчового навантаження. Концентрація репаглініду у плазмі крові швидко знижується, його низький рівень відзначається у хворих на цукровий діабет 2 типу протягом 4 годин після його прийому.

Клінічна ефективність та безпека. Після прийому від 0,5 до 4 мг репаглініду хворими на цукровий діабет 2 типу було показано дозозалежне зниження рівня глюкози. На підставі результатів клінічних досліджень рекомендується приймати репаглінід під час основних прийомів їжі (препрандіальний прийом). Препарат зазвичай слід приймати за 15 хвилин до їди, однак час прийому може варіювати від прийому безпосередньо перед їдою до 30 хвилин перед їдою. В одному епідеміологічному дослідженні було висловлено припущення щодо збільшення ризику гострого коронарного синдрому в пацієнтів, які приймали репаглінід, в порівнянні з пацієнтами, які приймали препарати сульфонілсечовини (дивіться розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Фармакокінетика.

Абсорбція. Репаглінід швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, що призводить до швидкого підвищення концентрації препарату у плазмі крові. Пік концентрації препарату у плазмі крові настає через 1 годину після прийому. Після досягнення піка концентрація препарату у плазмі крові швидко знижується. Фармакокінетика репаглініду характеризується середньою абсолютною біодоступністю 63 % (коефіцієнт варіації 11 %). Прийом репаглініду безпосередньо перед їдою, за 15 хвилин або 30 хвилин до їди або натще істотно не впливає на його фармакокінетику. У ході клінічних досліджень була відзначена висока (60 %) варіабельність концентрації репаглініду у плазмі крові різних хворих; в одного і того ж хворого її рівень коливається від низького до помірного (35 %). Оскільки підбір дози репаглініду ґрунтується на клінічній реакції хворого, висока варіабельність у різних хворих не впливає на ефективність препарату.

Розподіл. Фармакокінетика репаглініду характеризується низьким об'ємом розподілу – 30 л (що відповідає розподілу у внутрішньоклітинній рідині), репаглінід легко зв'язується (понад 98 %) з білками плазми крові людини.

Елімінація. Репаглінід швидко елімінується із крові протягом 4–6 годин. Час напіввиведення становить приблизно 1 годину. Репаглінід майже повністю метаболізується. Його метаболіти не спричиняють клінічно значущого цукрознижувального ефекту.

Репаглінід і його метаболіти виділяються в основному з жовчю. Невелика фракція (менше 8 %) введеної дози виявлена в сечі у вигляді метаболітів. Менше 1 % прийнятої дози виявлено у калі.

Особливі групи пацієнтів

Вплив репаглініду збільшується у хворих з печінковою недостатністю і у хворих на цукровий діабет 2 типу літнього віку. AUC (середня похибка) після одноразового прийому дози 2 мг (4 мг для пацієнтів з печінковою недостатністю) становив 31,4 нг/мл/год (28,3) у здорових добровольців, 304,9 нг/мл/год (228,0) у хворих з печінковою недостатністю та 117,9 нг/мл/год (83,8) у хворих на цукровий діабет 2 типу літнього віку.

Після 5 днів лікування репаглінідом (2 мг 3 рази на добу) у хворих з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 20–39 мл/хв) результати показали статистично значуще двократне збільшення експозиції (AUC) і періоду напіввиведення ($t_{1/2}$) порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок.

Діти.

Дані відсутні.

Дані з доклінічної безпеки.

Доклінічні дані, які базуються на дослідженнях фармакологічної безпеки, токсичності повторюваних доз, генотоксичності та канцерогенного впливу, не виявили ніякої небезпеки для людини.

У дослідях на тваринах було показано, що репаглінід не чинить тератогенної дії. Ембріотоксичність, вади розвитку кінцівок були виявлені у плодів і новонароджених щуренят, народжених щурами, яким на останній стадії вагітності та у період лактації вводили високі дози препарату. Репаглінід був виявлений у молоці експериментальних тварин.

Клінічні характеристики.

Показання.

Цукровий діабет 2 типу (інсулінонезалежний цукровий діабет), коли за допомогою дієти, зниження маси тіла і фізичних навантажень не вдається досягти задовільного контролю за рівнем глюкози в крові. Застосування репаглініду у комбінації з метформіном також показано хворим на цукровий діабет 2 типу, в яких не вдається досягти задовільного контролю за глікемією прийомом метформіну окремо.

Лікування слід розпочинати як доповнення до дієти або фізичних навантажень, щоб зменшити зумовлений прийомами їжі рівень глюкози в крові.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до репаглініду або до будь-якого компонента препарату НовоНорм®.
- Цукровий діабет 1 типу (інсулінозалежний цукровий діабет), С-пептид-негативний діабет.
- Діабетичний кетоацидоз з наявністю або відсутністю коматозного стану.

- Період вагітності або годування груддю.
- Тяжкі порушення функції печінки.
- Сумісне застосування з гемфіброзилом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Як відомо, ряд препаратів може впливати на метаболізм репаглініду. Можливість такої взаємодії має враховувати лікар при призначенні препарату.

За даними *in vitro*, у метаболізмі репаглініду в основному беруть участь ферменти CYP2C8 і CYP3A4. Дослідження з участю здорових добровольців показало, що найважливішим ферментом метаболізму репаглініду є CYP2C8, тоді як CYP3A4 відіграє незначну роль. Однак блокування CYP2C8 призводить до підвищення відносного внеску CYP3A4. Відповідно, метаболізм і кліренс репаглініду можуть змінюватися при застосуванні препаратів, які інгібують активність або індують синтез ферментів сімейства цитохромів P450. Особливу обережність слід проявляти при застосуванні репаглініду одночасно з інгібіторами CYP2C8 і CYP3A4. За даними *in vitro*, репаглінід активно надходить у клітини печінки з участю білка, що транспортує органічні аніони (OATP1B1 – organic anion transporting protein). Препарати, що інгібують OATP1B1 (наприклад циклоспорин), можуть також потенційно підвищувати у плазмі крові концентрацію репаглініду.

Препарати, що можуть посилювати та/або пролонгувати гіпоглікемічний ефект репаглініду.

Гемфіброзил, триметоприм, рифампіцин, кетоконазол, ітраконазол, кларитроміцин, циклоспорин, деферасирокс, клопідогрель, інші протидіабетичні засоби, інгібітори моноаміноксидази, неселективні бета-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, саліцилати, нестероїдні протизапальні засоби, октреотид, анаболічні стероїди, алкоголь.

Після одночасного прийому 2 рази на добу 600 мг *гемфіброзилу* (інгібітору CYP2C8 і OATP1B1) і репаглініду (одноразова доза 0,25 мг) значення площі під кривою «концентрація репаглініду – час» (AUC) у здорових добровольців збільшилося у 8,1 раза, а його максимальна концентрація (C_{max}) у крові – у 2,4 раза. Тривалість його напіввиведення ($t_{1/2}$) із крові збільшилася від 1,3 години до 3,7 години, що може підсилювати і пролонгувати цукрознижувальну дію репаглініду. При застосуванні гемфіброзилу концентрація репаглініду в плазмі крові протягом 7 годин збільшилась у 28,6 раза. Одночасне застосування гемфіброзилу і репаглініду протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Між *фенофібратом* і репаглінідом лікарської взаємодії не виявлено.

Після одночасного прийому 2 рази на добу по 160 мг *триметоприму* (слабкого інгібітору CYP2C8) і репаглініду (одноразова доза 0,25 мг) значення площі під кривою «концентрація репаглініду – час» (AUC) збільшилося у 1,6 раза, його C_{max} – у 1,4 раза, а $t_{1/2}$ – у 1,2 раза; при цьому статистично достовірного впливу на рівень глюкози у крові виявлено не було. Прийом субтерапевтичних доз репаглініду не спричинив фармакодинамічного ефекту. Оскільки безпека цієї комбінації не була встановлена для репаглініду у дозі вище 0,25 мг, а триметоприму в дозі 320 мг, одночасний прийом цих препаратів слід проводити з обережністю. При необхідності лікування комбінацією цих препаратів слід проводити ретельний моніторинг

рівня глюкози в крові, а також клінічного стану хворого.

Рифампіцин, потужний індуктор CYP3A4 і CYP2C8, діє як індуктор і інгібітор метаболізму репаглініду. Прийом протягом 7 діб рифампіцину у дозі 600 мг із додаванням на сьомий день репаглініду (одноразова доза 4 мг) призвело до зниження значення площі під кривою «концентрація репаглініду – час» (AUC) на 50 % (результат комбінованої індукції та інгібування). Якщо репаглінід приймали через 24 години після прийому останньої дози рифампіцину, значення площі під кривою «концентрація репаглініду – час» (AUC) зменшилося на 80 % (результат індукції). При одночасному лікуванні рифампіцином і репаглінідом необхідно підібрати дозу останнього, яка має ґрунтуватися на даних ретельного моніторингу концентрації глюкози в крові у такі терміни: на початку прийому рифампіцину (гостре інгібування), через кілька днів прийому рифампіцину (комбінована індукція та інгібування), після припинення прийому рифампіцину (тільки індукція) та через 2 тижні після припинення прийому рифампіцину, коли пройде його індуктивний ефект. Не виключено, що інші індуктори, такі як, наприклад, фенітоїн, карбамазетин, фенobarбітал, звіробій звичайний, можуть мати схожий ефект.

Вплив *кетоконазолу* (потужний конкурентний інгібітор CYP3A4) на фармакокінетику репаглініду досліджувався у здорових добровольців. Прийом *кетоконазолу* 2 рази на добу по 200 мг одночасно з репаглінідом (одноразова доза 4 мг) збільшує значення площі під кривою «концентрація репаглініду – час» (AUC) і $C_{\max}$ у 1,2 раза; при цьому профіль концентрації глюкози змінюється менш ніж на 8 %.

Сумісне застосування 100 мг *ітраконазолу* (інгібітор CYP3A4) також досліджували з участю здорових добровольців. Було показано, що при цьому значення площі під кривою «концентрація репаглініду – час» (AUC) збільшилося в 1,4 раза. Істотних змін рівня глюкози в крові в обстежених відзначено не було.

При одночасному застосуванні 250 мг *кларитроміцину* (інгібітор CYP3A4) і репаглініду у здорових добровольців значення площі під кривою «концентрація репаглініду – час» (AUC) збільшувалося у 1,4 раза, $C_{\max}$ – у 1,7 раза. При цьому значення площі під кривою «концентрація інсуліну в сироватці крові — час» (AUC) збільшилося у 1,5 раза ($C_{\max}$ – у 1,6 раза). Механізму цієї взаємодії поки не з'ясовано.

Дослідження з участю здорових добровольців, які приймали репаглінід (одноразова доза 0,25 мг), показало, що *циклоспорин* (повторні дози по 100 мг), який є інгібітором CYP3A4 і OATP1B1, у 1,8 раза підвищує максимальну концентрацію репаглініду та у 2,5 раза збільшує площу під кривою (AUC). Оскільки безпека цієї комбінації не була встановлена для репаглініду у дозі вище 0,25 мг, одночасного прийому цих препаратів слід уникати. При необхідності лікування комбінацією цих препаратів слід проводити ретельний моніторинг рівня глюкози в крові, а також клінічного стану хворого.

Одночасне призначення *деферасироксу* (помірний інгібітор CYP2C8 і CYP3A4) у дозах з розрахунку 30 мг/кг маси тіла на добу протягом 4 днів і репаглініду (одноразова доза 0,5 мг) у здорових добровольців призвело до підвищення тривалості впливу репаглініду (площі під кривою «концентрація – час» – AUC) у 2,3 раза (90 % довірчий інтервал [2,03–2,63]) і максимальної концентрації ($C_{\max}$) у 1,6 раза (90 % довірчий інтервал [1,42–1,84]), що призвело до незначного (але статистично достовірного) зниження рівня глюкози у крові. Оскільки взаємодії цих препаратів при дозах для репаглініду вище 0,5 мг встановлено не було, варто уникати їх одночасного призначення. При необхідності лікування комбінацією цих препаратів слід проводити ретельний моніторинг рівня глюкози в крові, а

також клінічного стану хворого (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування інгібітору CYP2C8 *клопідогрелю* (доза насичення 300 мг) збільшило значення площі під кривою «концентрація репаглініду – час» ($AUC_{0-\infty}$) у 5,1 раза, а продовження застосування (добова доза 75 мг) збільшило значення площі під кривою «концентрація репаглініду – час» ($AUC_{0-\infty}$) у 3,9 раза. Спостерігалось незначне статистично значуще зниження рівня глюкози в крові. Якщо репаглінід і клопідогрель застосовувати одночасно, необхідний ретельний моніторинг клінічного стану хворого та моніторинг рівня глюкози в крові (див. розділ «Особливості застосування»).

β -адреноблокатори можуть маскувати симптоми гіпоглікемії.

Одночасний прийом *циметидину*, *ніфедипіну*, *естрогену* або *симвастатину* (субстрати CYP3A4) з репаглінідом істотно не впливає на значення показників його фармакокінетики.

Дослідження взаємодії лікарських препаратів, які були проведені з участю здорових добровольців, показали, що репаглінід клінічно значуще не впливає на фармакокінетику *дигоксину*, *теофіліну* та *варфарину*. Тому при застосуванні цих засобів одночасно з репаглінідом не потрібно проводити підбору дози.

Препарати, що можуть послаблювати гіпоглікемічний ефект репаглініду.

Пероральні контрацептиви, рифампіцин, барбітурати, карбамазепін, тіазиди, кортикостероїди, даназол, тиреоїдні гормони і симпатоміметики. При призначенні або відміні цих препаратів у хворих, які приймають репаглінід, необхідно ретельно контролювати зміни рівня глікемії. Під час прийому репаглініду разом з іншими лікарськими засобами, які як і репаглінід в основному виділяються з жовчю, будь-які можливі взаємодії повинні бути розглянуті.

Діти

Жодних досліджень взаємодії лікарських засобів за участю дітей та підлітків не проводили.

Особливості застосування.

Репаглінід слід призначати у разі незадовільного контролю за рівнем глюкози у крові шляхом дотримання дієти, фізичних навантажень і зниження маси тіла.

Якщо хворий, у якого за допомогою пероральних цукрознижувальних препаратів досягнуто стабільного контролю за глікемією, піддається стресу (гарячка, травма, інфекційні захворювання або оперативні втручання), то в нього можливі порушення цього контролю. У таких випадках може виникнути необхідність припинити прийом репаглініду і тимчасово перейти на введення інсуліну.

Гіпоглікемія

Репаглінід, подібно до інших стимуляторів секреції інсуліну, може спричинити розвиток гіпоглікемії.

Комбінація з секретагогами інсуліну

У багатьох хворих зі збільшенням тривалості прийому пероральних цукрознижувальних

препаратів зменшується їхній гіпоглікемічний ефект. Це може бути пов'язане з прогресуванням тяжкості цукрового діабету або зі зниженням реакції організму на препарат. Цей феномен називається вторинною недостатністю, її слід відрізняти від первинної недостатності, при якій хворий не реагує на препарат, прийнятий вперше. Перш ніж поставити діагноз вторинної недостатності, необхідно спробувати змінити дозу, а також перевірити ретельність дотримування хворим рекомендацій щодо режиму харчування та фізичних навантажень.

Репаглінід діє через певну ділянку зв'язування з коротким впливом на b-клітини. Застосування репаглініду в разі вторинної недостатності до секретаторів інсуліну, не досліджували в клінічних випробуваннях.

Випробування, у яких досліджувалася б його комбінація з іншими секретаторами інсуліну не проводились.

Комбіноване лікування з нейтральним протаміном Хагедорна (НПХ-інсуліном) або тіазолідиндіонами.

Були проведені дослідження щодо комбінованого лікування з НПХ-інсуліном або тіазолідиндіонами. Проте необхідна оцінка співвідношення ризик/користь щодо інших видів комбінованого лікування.

Комбіноване лікування з метформіном.

При комбінованому лікуванні з метформіном ризик виникнення гіпоглікемії підвищується.

Гострий коронарний синдром.

Лікування репаглінідом може бути асоційоване з підвищеним ризиком розвитку гострого коронарного синдрому (наприклад інфаркту міокарда), дивіться розділи «Побічні реакції», «Фармакодинамічні властивості».

Комбіноване лікування

Пацієнтам, які отримують препарати, що впливають на метаболізм репаглініду, лікарський засіб слід застосовувати з обережністю або не приймати взагалі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо комбіноване лікування необхідне, слід проводити ретельний моніторинг рівня глюкози в крові, а також клінічного стану хворого.

Особливі групи хворих

Пацієнти літнього віку. Клінічних досліджень з участю пацієнтів віком від 75 років не проводили.

Ниркова недостатність. Ниркова недостатність не впливає на репаглінід. 8 % дози репаглініду виводиться нирками і загальний кліренс репаглініду при нирковій недостатності знижується. Оскільки у хворих на цукровий діабет, ускладнений нирковою недостатністю, чутливість до інсуліну підвищується, необхідно дотримуватися обережності при підборі дози препарату.

Печінкова недостатність. Клінічних досліджень за участю пацієнтів з печінковою недостатністю не проводили.

Ослаблені і виснажені хворі. Підбір початкової і підтримуючих доз, а також титрування препарату ослабленим і виснаженим хворим слід проводити особливо ретельно, щоб запобігти розвитку гіпоглікемії.

Хворі, які приймають інші пероральні гіпоглікемізуючі препарати

Хворих можна одразу перевести з інших пероральних цукрознижувальних препаратів на прийом репаглініду. Однак точного співвідношення між дозами репаглініду та інших пероральних цукрознижувальних препаратів не встановлено. Максимальна рекомендована початкова доза для хворих, яких переводять на прийом репаглініду, становить 1 мг перед основними прийомами їжі.

Якщо рівень глюкози в крові недостатньо ефективно контролюється прийомом метформіну, тіазолідиндіонів, до нього можна додати репаглінід. У цьому випадку дозу метформіну слід залишити без зміни і одночасно призначити репаглінід. Стартова доза репаглініду становить 0,5 мг. Титрування дози проводити відповідно до концентрації глюкози в крові.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Досліджень щодо застосування репаглініду вагітним не проводилося. Застосування репаглініду слід уникати у період вагітності.

Годування груддю. Досліджень щодо застосування репаглініду жінкам, які годують груддю, не проводили. Репаглінід не слід застосовувати жінкам, які годують груддю.

Фертильність. Інформація щодо досліджень репродуктивної токсичності на тваринах наведена у розділі «Дані з доклінічної безпеки».

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

НовоНорм® не має безпосереднього впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами, але може призвести до гіпоглікемії.

Хворим слід радити вживати попереджувальних заходів для запобігання гіпоглікемії під час керування транспортними засобами. Це особливо важливо для тих, у кого ослаблені симптоми-провісники гіпоглікемії, або тих, у кого часто виникають епізоди гіпоглікемії. У цих умовах слід оцінити доцільність керування транспортними засобами взагалі.

Спосіб застосування та дози.

Дози

Репаглінід приймають внутрішньо перед кожним основним прийомом їжі (тобто

препрандіально), при цьому слід індивідуально підбирати дозу, щоб оптимізувати контроль за глікемією. Крім самоконтролю пацієнтом рівня глюкози в крові і/або сечі, лікар періодично має проводити моніторинг концентрації глюкози в крові хворих для того, щоб визначити мінімальну ефективну дозу препарату. Рівень глікозильованого гемоглобіну також є інформативним показником при моніторингу реакції хворого на лікування. Проведення періодичного моніторингу необхідне для виявлення неадекватного зниження концентрації глюкози в крові при застосуванні максимальної рекомендованої дози (тобто первинної недостатності), а також для виявлення відсутності відповідного зниження рівня глюкози в крові після ефективного початкового періоду лікування (тобто вторинної недостатності).

Пацієнтам з цукровим діабетом 2 типу, які зазвичай добре контролюють рівень глюкози за допомогою дієти, але в яких відмічається тимчасова втрата контролю за глікемією, може бути достатнім проведення короткого курсу терапії репаглінідом.

Початкова доза

Підбір доз препарату здійснює лікар відповідно до реакції хворого. Рекомендована початкова доза становить 0,5 мг. Підбір дози починати через 1–2 тижні при цьому орієнтуються на рівень глюкози в крові, як на показник реакції на лікування). Якщо хворого переводять на репаглінід з іншого перорального цукрознижувального засобу, то рекомендована початкова доза становить 1 мг.

Підтримуюча терапія

Максимальна рекомендована однократна доза перед основними прийомами їжі становить 4 мг. Максимальна добова доза не має перевищувати 16 мг.

Спосіб застосування

Препарат слід приймати всередину зазвичай за 15 хвилин до початку прийому їжі, проте час прийому може варіювати від безпосередньо перед їдою до 30 хвилин до прийому їжі (тобто препрандіально при дво-, три- і чотириразовому харчуванні). Якщо хворий пропустив прийом їжі (або мав додатковий прийом їжі), він повинен відповідно пропустити (або додати) прийом дози препарату.

Діти.

Реваглінід не рекомендується застосовувати дітям (віком до 18 років) у зв'язку з недостатністю даних про безпеку та ефективність застосування препарату цієї групи хворих.

Передозування.

Протягом 6 тижнів репаглінід застосовували у наростаючих щотижня дозах від 4 до 20 мг чотири рази на добу. Ніяких застережень з безпеки не було зареєстровано. Оскільки у цьому

дослідженні можливості виникнення гіпоглікемії запобігали завдяки підвищеній калорійності їжі, відносно передозування могло призвести до вираженого зниження концентрації глюкози в крові та розвитку симптомів гіпоглікемії (запаморочення, пітливість, тремор, головний біль). При виникненні таких симптомів слід вжити адекватних заходів, спрямованих на нормалізацію рівня глюкози в крові (прийом вуглеводів). При більш тяжкій гіпоглікемії, що супроводжується судомами, втратою свідомості або коматозним станом, необхідно ввести глюкозу внутрішньовенно.

Побічні реакції.

Дані з безпеки

Найчастіше спостерігаються побічні ефекти, пов'язані зі змінами рівня глюкози в крові, наприклад гіпоглікемія. Частота виникнення таких реакцій залежить від індивідуальних особливостей хворого: звички у харчуванні, дози препарату, рівня фізичних навантажень і стресу.

Перелік небажаних реакцій

Спираючись на досвід застосування репаглініду та інших цукрознижувальних препаратів, можна виділити такі побічні ефекти, які виникають: часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$); частота виникнення не визначена (за наявними даними, дати оцінку неможливо).

З боку імунної системи

Дуже рідко: алергічні реакції.*

З боку обміну речовин

Часто: гіпоглікемія.

Частота не визначена: гіпоглікемія із втратою свідомості та гіпоглікемічна кома.

З боку органів зору

Дуже рідко: порушення рефракції.*

Кардіоваскулярні розлади

Рідко: серцево-судинні захворювання.

З боку шлунково-кишкового тракту

Часто: біль у животі, діарея.

Дуже рідко: блювання, запор.

Частота не визначена: нудота.

З боку гепатобіліарної системи

Дуже рідко: порушення функції печінки, підвищення рівня печінкових ферментів.*

З боку шкіри і підшкірної клітковини

Частота не визначена: реакції гіперчутливості.*

*Див. розділ «Опис окремих побічних реакцій».

Опис окремих побічних реакцій

Алергічні реакції.

Генералізовані реакції гіперчутливості (наприклад анафілактичні реакції) або імунні реакції, такі як васкуліти.

Порушення рефракції.

Коливання рівня глюкози в крові може призвести до тимчасових порушень гостроти зору, особливо на початку лікування. Про такі порушення повідомлялось лише в дуже невеликій кількості після початку лікування репаглінідом. В клінічних дослідженнях не було зареєстровано, щоб ці випадки приводили до припинення лікування репаглінідом.

Порушення функції печінки, підвищення рівня печінкових ферментів.

При лікуванні репаглінідом були відзначені поодинокі випадки підвищення рівня печінкових ферментів. У більшості випадків воно було помірним і короткочасним, і дуже мало хворих були змушені припинити лікування препаратом через підвищення рівня печінкових ферментів. Тяжкі порушення функції печінки спостерігалися дуже рідко. Реакції гіперчутливості.

Реакція гіперчутливості до препарату може проявлятися у вигляді почервоніння, свербіж, висипання і кропив'янки. У зв'язку з різною хімічною структурою не можна підозрювати можливу перехресну алергічну реакцію з препаратами сульфонілсечовини.

Термін придатності. 5 років.

Не приймати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 15 таблеток у блістері з алюмінієвої фольги з обох сторін; по 2 або 6 блістерів у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник/заявник. А/Т Ново Нордіск, Данія/Novo Nordisk A/S, Denmark.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності/місцезнаходження заявника.

Ново Алле, Багсваерд, 2880, Данія.