

**ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА  
НовоНорм® (NovoNorm®)**

**Регистрационный номер**

**Торговое название:** НовоНорм®

**МНН:** Репаглинид

**Лекарственная форма** таблетки

**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).

**Описание**

Таблетки дозировкой 0,5 мг:

Круглые, белые, двояковыпуклые таблетки; одна сторона маркирована символом Компании (бык Апис).

Таблетки дозировкой 1 мг:

Круглые, желтые, двояковыпуклые таблетки; одна сторона маркирована символом Компании (бык Апис).

Таблетки дозировкой 2 мг:

Круглые, коричневато-розовые, двояковыпуклые таблетки; одна сторона маркирована символом Компании (бык Апис).

**Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство для перорального применения.

**Код АТХ:** А10ВХ02.

**Фармакологические свойства**

НовоНорм® - пероральный гипогликемический препарат нового поколения короткого действия. Быстро снижает содержание глюкозы в крови, стимулируя выделение инсулина поджелудочной железой. Связывается на мембране  $\beta$ -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  $\beta$ -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 репаглинида в диапазоне доз от 0,5 до 4 мг. Репаглинид следует принимать перед приемом пищи за 0-30 минут (преприандиальное дозирование).

#### **Фармакокинетика**

Репаглинид быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, что сопровождается быстрым повышением концентрации препарата в плазме. Максимальная концентрация препарата в плазме достигается в течение одного часа после приема. После достижения максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) содержание в плазме быстро снижается, и препарат полностью выводится из организма в течение 4-6 часов. Период полувыведения препарата ( $t_{1/2}$ ) составляет приблизительно 1 час. Фармакокинетика репаглинида характеризуется средней абсолютной биодоступностью, равной 63% (коэффициент вариабельности равен 11%), низким объемом распределения (30 л), - в соответствии с распределением во внутриклеточной жидкости, а также быстрой элиминацией из крови.

Репаглинид в организме человека характеризуется высокой степенью связывания с белками плазмы (более 98%).

Репаглинид полностью метаболизируется, преимущественно под воздействием CYP2C8, но также, хотя и в меньшей степени - CYP3A4, и при этом не было идентифицировано метаболитов, оказывающих клинически значимое гипогликемическое действие.

Репаглинид и его метаболиты выводятся преимущественно с желчью. Менее 2% препарата обнаруживается в кале в неизменном виде. Небольшая часть (приблизительно 8%) от введенной дозы обнаруживается в моче, преимущественно в форме метаболитов.

#### **Почечная недостаточность:**

Фармакокинетические параметры репаглинида при однократном введении и в состоянии равновесия оценивали у пациентов с диабетом 2 типа и нарушением функции почек различной степени тяжести. Значения площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и  $C_{max}$  были одинаковыми у пациентов с нормальной функцией почек и у пациентов с нетяжелым или умеренным снижением функции почек (средние значения составляли 56,7 нг/мл • час по сравнению с 57,2 нг/мл • час, и 37,5 нг/мл по сравнению с 37,7 нг/мл, соответственно). У пациентов с тяжелым нарушением функции почек отмечались повышенные значения AUC и  $C_{max}$  (98,0 нг/мл • час и 50,7 нг/мл, соответственно), однако это исследование выявило наличие лишь слабой корреляции между концентрацией репаглинида и клиренсом креатинина. Представляется, что пациентам с нарушенной функцией почек нет необходимости проводить корректировку начальной дозы. Однако, последующее увеличение дозы у пациентов с диабетом 2 типа в сочетании с тяжелым нарушением функции почек, при котором требуется проведение гемодиализа, следует проводить с осторожностью.

#### **Печеночная недостаточность:**

Было проведено открытое исследование, предусматривавшее однократный прием репаглинида 12 здоровыми добровольцами, а также 12 пациентами с хроническим заболеванием печени (ХЗП), которое классифицировалось по шкале Child-Pugh, а

также по значению клиренса креатинина. У пациентов со среднетяжелым или тяжелым нарушением функции печени выявлялись более высокие и сохранявшиеся более продолжительное время концентрации общего и несвязанного репаглинида в сыворотке., чем у здоровых добровольцев (AUC у здоровых добровольцев = 91,6 нг/мл · час; AUC у пациентов с ХЗП = 368,9 нг/мл · час;  $C_{max}$  у здоровых добровольцев = 46,7 нг/мл,  $C_{max}$  у пациентов с ХЗП = 105,4 нг/мл). Значение AUC статистически коррелировало с клиренсом кофеина. Различий в профилях глюкозы между этими группами не выявлялось. Таким образом, при приеме обычных доз репаглинида у пациентов с нарушенной функцией печени будут достигаться более высокие концентрации репаглинида и его метаболитов, чем у пациентов с нормальной функцией печени. Следовательно, у пациентов с нарушенной функцией печени репаглинид нужно применять с осторожностью. Также следует увеличивать интервалы между корректировками дозы, чтобы более точно оценить ответ на терапию.

#### **Показания к применению**

Сахарный диабет 2 типа при неэффективности диетотерапии, снижения массы тела и физических нагрузок.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа репаглинид также может применяться в комбинации с метформином в случаях; когда не удается добиться удовлетворительного контроля гликемии с помощью монотерапии репаглинидом или метформином.

#### **Противопоказания**

- Известная повышенная чувствительность к репаглиниду или к любому из компонентов препарата
- Сахарный диабет 1 типа
- Диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома и кома
- Инфекционные заболевания, большие хирургические вмешательства и другие состояния, требующие проведения инсулинотерапии
- Беременность и период кормления грудью

Клинических исследований у пациентов в возрасте моложе 18 лет и старше 75 лет не проводилось.

С осторожностью (необходимость более тщательного наблюдения) следует применять при нарушении функции печени, лихорадочном синдроме, хронической почечной недостаточности, алкоголизме, общем тяжелом состоянии, неполноценном питании.

#### **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 НовоНорм® при беременности и в период кормления грудью не рекомендуется.

#### **Способ применения и дозы**

Данный препарат назначается в качестве дополнения к диете и физическим нагрузкам для снижения уровня глюкозы крови, его введение должно быть приурочено к приемам пищи.



Препарат принимают внутрь перед основными приемами пищи. Рекомендуется принимать препарат за 15 минут до основного приема пищи. Допускается прием препарата в интервале от 0 до 30 минут. Пациенты, у которых возможны пропуски приема пищи (или дополнительные приемы пищи), должны получить инструкцию соответственно, о пропуске (или дополнительном приеме) дозы препарата. Доза подбирается индивидуально для каждого пациента в зависимости от уровня глюкозы в крови. Помимо контроля уровня глюкозы в крови, который осуществляет сам пациент, также необходимо, чтобы уровень глюкозы в крови периодически определял врач, что позволит установить минимальную эффективную дозу для данного пациента. Уровень гликозилированного гемоглобина также является показателем ответа пациента на терапию. У пациентов с диабетом 2 типа, у которых сахарный диабет обычно хорошо контролируется с помощью диеты, в периоды временной потери гликемического контроля может оказаться достаточным проведение короткого курса терапии репаглинидом.

#### *Начальная доза*

Рекомендуемая начальная разовая доза перед основным приемом пищи составляет 0,5 мг. Коррекция дозы проводится 1 раз в неделю или 1 раз в 2 недели (при этом ориентируются на уровень глюкозы в крови как на показатель ответа на терапию). Если пациент переходит с приема другого перорального гипогликемического средства на лечение препаратом НовоНорм, то рекомендованная начальная доза перед каждым основным приемом пищи должна быть 1 мг.

#### *Максимальные дозы*

Рекомендуемая максимальная разовая доза перед основными приемами пищи составляет 4 мг. Суммарная максимальная суточная доза не должна превышать 16 мг.

#### *Пациенты, которые уже получали ранее другие пероральные гипогликемические препараты:*

Перевод пациентов с терапии другими пероральными гипогликемическими препаратами на терапию репаглинидом можно осуществлять сразу. Вместе с тем, не выявлено точного соотношения между дозой репаглинида и дозой других гипогликемических препаратов. Рекомендованная максимальная начальная доза для пациентов, которые переводятся на репаглинид, составляет 1 мг перед каждым основным приемом пищи.

#### *Комбинированная терапия*

В случае неадекватного контроля глюкозы в крови на монотерапии метформином или репаглинидом, репаглинид может назначаться в комбинации с метформином. При этом используется такая же начальная доза репаглинида, как и при монотерапии. Затем дозу каждого препарата корректируют в зависимости от достигнутого уровня глюкозы в крови.

#### *Особые группы пациентов*

(см. раздел «Особые указания»).

#### **Побочное действие**

Наиболее частыми побочными эффектами являются изменения уровня глюкозы в крови, т.е.; гипогликемия. Частота таких реакций зависит, как и при применении любого вида терапии сахарного диабета, от индивидуальных факторов, таких как пищевые привычки, дозировка препарата, физическая нагрузка и стресс.



### ***Аллергические реакции***

Могут выявляться реакции гиперчувствительности, такие как зуд, сыпь, крапивница.

Очень редко могут отмечаться реакции генерализованной гиперчувствительности или иммунологические реакции, такие как васкулиты.

### ***Нарушения со стороны обмена веществ***

Гипогликемия.

Как и при применении других гипогликемических средств, при применении репаглинида может развиваться гипогликемия. Гипогликемия может проявляться следующими симптомами: ощущение тревоги, головокружение, потливость, тремор, голод, трудность сконцентрировать внимание. Эти реакции в большинстве случаев бывают нетяжелыми и их можно устранить приемом углеводов. При тяжелых реакциях (гипогликемия с потерей сознания, гипогликемическая кома) может потребоваться медицинская помощь, в частности, внутривенное введение декстрозы (глюкозы). Однако, такие реакции встречаются крайне редко, невозможно определить их частоту, исходя из имеющихся данных. Риск развития гипогликемии может возрастать при взаимодействиях репаглинида с другими лекарственными средствами (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).

### ***Нарушения со стороны органа зрения***

Расстройства зрения.

Изменения уровня глюкозы в крови могут приводить к расстройствам зрения, особенно на начальном этапе терапии гипогликемическими препаратами. Однако, обычно эти изменения носят преходящий характер.

### ***Нарушения со стороны пищеварительной системы***

Возможно появление болей в животе, диареи, тошноты, рвоты и запора. Однако, частота и тяжесть этих симптомов не отличались от таковых при применении других пероральных препаратов, стимулирующих секрецию инсулина.

### ***Нарушения со стороны печени и желчных путей***

Нарушения функции печени в очень редких случаях, сообщалось о тяжелых нарушениях функции печени, однако, причинная связь с репаглинидом установлена не была.

### ***Изменения биохимических показателей***

Повышение активности печеночных ферментов.

На фоне лечения репаглинидом были отмечены отдельные случаи повышения активности печеночных ферментов. В большинстве случаев эти повышения были незначительными и носили преходящий характер, и лишь очень небольшое число пациентов прекращали терапию из-за повышения активности печеночных ферментов.

### ***Передозировка***



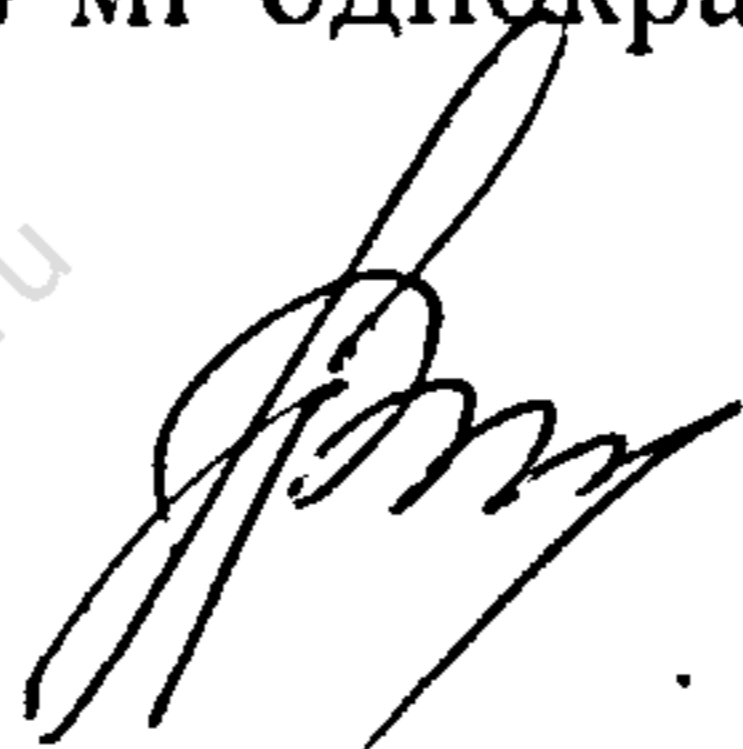
В случае передозировки препарата НовоНорм возможно появление симптомов гипогликемии: чувство голода, повышенное потоотделение, сердцебиение, тремор, тревожность, головная боль, бессонница, раздражительность, депрессия, нарушение речи и зрения.

Лечение: если пациент в сознании, внутрь принять декстрозу; при потере сознания ее вводят внутривенно. После восстановления сознания – прием легкоусвояемых углеводов (во избежание повторного развития гипогликемии).

#### **Взаимодействия с другими лекарственными средствами**

Необходимо принимать во внимание возможное взаимодействие репаглинида с препаратами, влияющими на метаболизм глюкозы.

Репаглинид метаболизируется преимущественно под влиянием ферментов CYP2C8 и CYP3A4. Наиболее важным ферментом, участвующим в метаболизме репаглинида, является CYP2C8, а сильные ингибиторы CYP3A4 имеют лишь ограниченное значение, однако их относительный вклад может повышаться в случаях, когда происходит ингибирование CYP2C8. Последующий метаболизм, и, таким образом, клиренс репаглинида, могут изменяться под воздействием препаратов, которые оказывают влияние, подавляя или активизируя ферменты из группы цитохрома P-450. Особую осторожность следует соблюдать при одновременном назначении с репаглинидом ингибиторов CYP2C8 и CYP3A4. Исследования по лекарственным взаимодействиям у здоровых добровольцев показали, что одновременное назначение гемфиброзила (по 600 мг 2 раза в сутки) – ингибитора CYP2C8, и репаглинида (однократно в дозе 0,25 мг) приводило к увеличению значения AUC репаглинида в 8,1 раз, значения  $C_{max}$  – в 2,4 раза, а также к увеличению  $t_{1/2}$  с 1,3 до 3,7 часов, что могло приводить к усилению и пролонгации гипогликемического действия репаглинида. В связи с этим, рекомендуется избегать одновременного назначения гемфиброзила и репаглинида. Однако, если врач все же считает, что такая комбинация необходима, следует осуществлять тщательный контроль уровня глюкозы в крови, и, при необходимости, снизить дозу репаглинида. Было также установлено, что одновременное назначение итраконазола – ингибитора CYP3A4 – с гемфиброзилом и репаглинидом, приводило к еще более выраженному эффекту: площадь под кривой концентрации репаглинида увеличивалась в 19,4 раз, а  $t_{1/2}$  возрастал с 1,3 до 6,1 часов. При одновременном назначении триметоприма (по 160 мг 2 раза в сутки) – слабого ингибитора CYP2C8, и репаглинида (однократно, в дозе 0,25 мг) отмечалось незначительное увеличение AUC,  $C_{max}$  и  $t_{1/2}$  (в 1,6 раз, в 1,4 раза и в 1,2 раза, соответственно), но при этом не регистрировалось статистически значимого влияния на уровень глюкозы в крови. Однако, подобное отсутствие фармакодинамического эффекта выявлялось при субтерапевтических дозах репаглинида. Поскольку профиль безопасности подобной комбинации не оценивался при дозах, превышающих 0,25 мг для репаглинида и 320 мг – для триметоприма, при одновременном назначении этих препаратов следует соблюдать осторожность. Если все же возникла необходимость в одновременном назначении этих препаратов, следует осуществлять тщательный контроль уровня глюкозы в крови, а также клиническое наблюдение. Рифампицин, являющийся мощным индуктором CYP3A4, а также, CYP2C8, является одновременно стимулятором и ингибитором метаболизма репаглинида. Когда в ходе исследования пациенты сначала получали рифампицин (600 мг) в течение 7 дней, а затем, на 7-й день, к терапии добавили репаглинид (4 мг однократно), было зарегистрировано снижение



AUC на 50% (последствия сочетания индукции и ингибирования). В том случае, когда репаглинид назначался через 24 часа после последней дозы рифампицина, регистрировалось снижение AUC репаглинида на 80% (т.е. проявлялось только индуцирующее влияние).

При одновременном назначении рифампицина и репаглинида может потребоваться коррекция дозы репаглинида, которая должна основываться на результатах тщательного контроля уровня глюкозы в крови; контроль должен проводиться в начале терапии рифампицином (острое ингибирование); после введения дозы (смешанное влияние – ингибирование и индукция); затем при отмене рифампицина (только индукция), и, наконец, примерно через одну неделю после отмены рифампицина, когда индуцирующее действие рифампицина уже более не проявляется.

При одновременном назначении кларитромицина (по 250 мг 2 раза в сутки), который вследствие механизма действия является мощным ингибитором CYP3A4, и репаглинида (однократное введение в дозе 0,25 мг), отмечалось незначительное увеличение системного воздействия репаглинида (AUC увеличивалась в 1,4 раза, а  $C_{\max}$  – в 1,7 раз), при этом среднее значение AUC инсулина в сыворотке увеличивалось в 1,5 раза, а  $C_{\max}$  – в 1,6 раз.

При назначении кетоконазола (по 200 мг в сутки), являющегося мощным ингибитором CYP3A4, одновременно с репаглинидом (в дозе 4 мг однократно), было зарегистрировано незначительное увеличение среднего системного воздействия репаглинида (AUC увеличивалась в 1,2 раза, а  $C_{\max}$  – в 1,6 раз), при этом профили концентрации глюкозы в крови снижались менее чем на 8%.

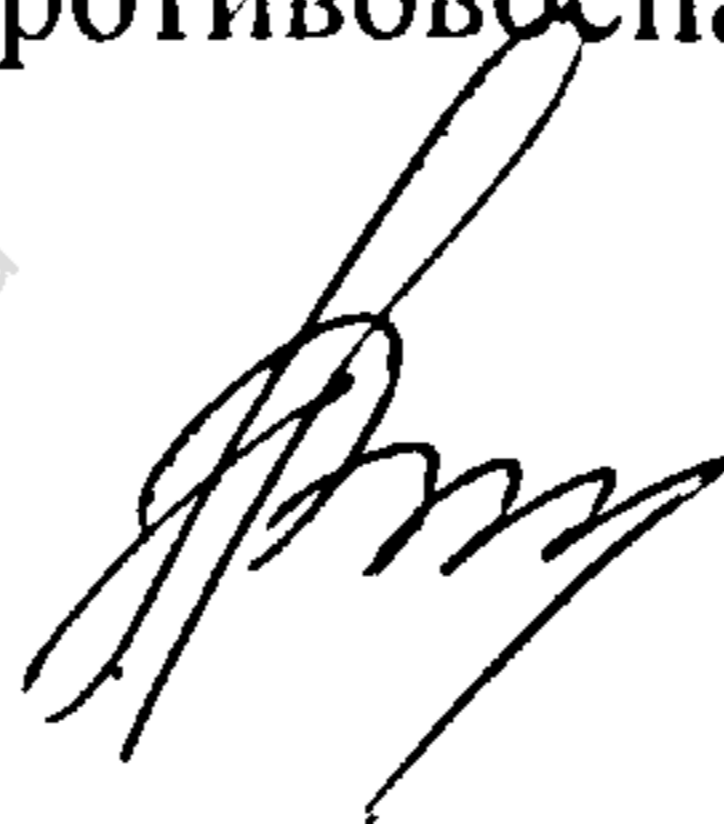
Одновременное назначение циметидина, нифедипина или симвастатина (все эти препараты являются субстратами CYP3A4) с репаглинидом не оказывало значимого неблагоприятного влияния на фармакокинетические параметры репаглинида.

Исследования взаимодействий лекарственных средств, произведенные у здоровых добровольцев, показали, что репаглинид не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетические свойства дигоксина, теофиллина и варфарина. В связи с этим, не требуется производить коррекцию дозы при назначении репаглинида одновременно с дигоксином, теофиллином или варфарином.

Исследования клинической фармакокинетики у здоровых добровольцев показали, что одновременное применение пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол/левоноргестрел) не приводит к ухудшению общей биодоступности репаглинида в клинически значимой степени, хотя максимальные уровни репаглинида достигаются раньше. Репаглинид не оказывает клинически значимого воздействия на биодоступность левоноргестрела, однако, нельзя исключить возможность воздействия на биодоступность этинилэстрадиола.

*Следующие вещества могут усиливать и/или пролонгировать гипогликемическое действие репаглинида:*

Гемфиброзил, кларитромицин, кетоконазол, итраконазол, триметоприм, другие гипогликемические препараты, ингибиторы моноаминоксидазы, неселективные бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, салицилаты, нестероидные противовоспалительные препараты, октреотид,



алкоголь и анаболические стероиды.

*Следующие вещества могут ослаблять гипогликемическое действие репаглинида:*

Пероральные контрацептивы, рифампицин, барбитураты и карбамазепин, тиазиды, глюкокортикостероиды, даназол, гормоны щитовидной железы, октреотид и симпатомиметики.

Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии.

В связи с этим, в период назначения или отмены этих препаратов, пациенты, которые уже получают репаглинид, должны находиться под тщательным наблюдением для своевременного выявления нарушений гликемического контроля.

### **Особые указания**

Репаглинид не рекомендуется назначать одновременно с гемфиброзилом. Однако, если такая комбинированная терапия необходима, при ее проведении следует осуществлять тщательный контроль уровня глюкозы в крови, поскольку может потребоваться снижение дозы репаглинида.

Репаглинид показан при неудовлетворительном контроле гликемии и сохранении симптомов сахарного диабета на фоне диетотерапии и физических упражнений, его введение должно быть приурочено к приемам пищи...

Поскольку репаглинид является препаратом, стимулирующим секрецию инсулина, он может вызывать гипогликемию. При комбинированной терапии риск гипогликемии повышается.

У пациента с достигнутой стабилизацией сахарного диабета с помощью какого-либо гипогликемического препарата воздействие какого-либо стрессорного фактора, например, лихорадки, травмы, инфекции, или хирургического вмешательства может привести к ухудшению контроля гликемии. В таких случаях может потребоваться отмена репаглинида и временное назначение инсулинотерапии.

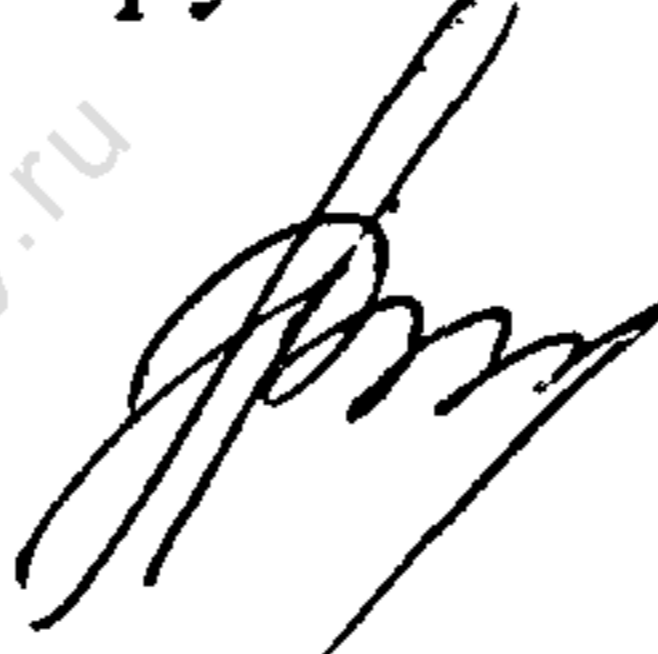
Сахароснижающий эффект пероральных гипогликемических препаратов у многих пациентов со временем ослабевает. Это может быть обусловлено как прогрессированием тяжести течения сахарного диабета, так и ослаблением ответа на препарат. Данный феномен известен как «вторичная резистентность», и его следует отличать от «первичной резистентности», при которой препарат оказывается неэффективен у конкретного пациента уже при первом назначении. Перед тем, как расценивать ситуацию у пациента как «вторичную резистентность», следует произвести коррекцию дозы, а также проверить точность выполнения пациентом рекомендаций по диете и физическим нагрузкам.

У пациентов с истощением, а также пациентов, получающих неполноценное питание, необходима осторожность при выборе начальной и поддерживающей дозы, и ее титрации, во избежание гипогликемических реакций.

### *Особые группы пациентов*

Печеночная недостаточность. Назначение обычных доз репаглинида у пациентов с нарушенной функцией печени может приводить к более высоким концентрациям репаглинида и его метаболитов, чем у пациентов с нормальной функцией печени.

В связи с этим, пациентам с нарушенной функцией печени репаглинид следует



назначать с осторожностью. Чтобы в полной мере оценить ответ на терапию, следует удлинить интервалы коррекции дозы (см. раздел «Фармакокинетика»).

**Почечная недостаточность.** Хотя выявляется лишь слабая связь между концентрацией репаглинида и клиренсом креатинина, общий клиренс препаратов в плазме у пациентов с тяжелым поражением почек снижается. Поскольку у пациентов с сахарным диабетом и поражением почек чувствительность к инсулину повышена, подбор дозы таким пациентам следует производить с осторожностью (см. раздел «Фармакокинетика»).

*Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами.* Способность пациентов к концентрации внимания и скорость реакции могут нарушаться во время гипогликемии и гипергликемии, что может представлять опасность в тех ситуациях, когда эта способность особенно необходима (например, при управлении автомобилем или работе с машинами и механизмами). Пациентам необходимо рекомендовать предпринимать меры для предупреждения развития гипогликемии и гипергликемии при вождении автомобиля и работе с механизмами. Это особенно важно для пациентов с отсутствием или снижением выраженности симптомов-предвестников развивающейся гипогликемии или страдающих частыми эпизодами гипогликемии. В этих случаях следует рассмотреть целесообразность выполнения подобных работ.

**Форма выпуска**

Таблетки 0,5; 1; 2 мг.

По 15 таблеток в блистерную упаковку из фольги алюминиевой с обеих сторон. По 2 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

**Условия хранения**

Список Б. В недоступном для детей месте. В сухом месте при температуре 15 - 25°C.

**Срок годности**

5 лет.

Не использовать после истечения срока годности.

**Отпуск из аптек**

По рецепту врача

**Производитель:**

Ново Нордиск А/С  
DK-2880 Багсваерд, Дания

**Представительство**

Ново Нордиск А/С  
119330, Москва,  
Ломоносовский проспект, 38, офис 11  
Тел.: (495)956-11-32



Факс: (495) 956-50-13

НовоНорм® - торговая марка, являющаяся собственностью Ново Нордиск А/С,  
Дания.

И.о. директора



Представитель фирмы

А.Н. Васильев



И.С. Краснокутская