

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 (1 мг) жовтого кольору, круглі, двоопуклі, один бік марковано символом компанії Ново Нордіск; таблетки (2 мг) коричнево-рожевого кольору, круглі, двоопуклі, один бік марковано символом компанії Ново Нордіск.

Фармакотерапевтична група. Гіпоглікемізуючі препарати, за винятком інсулінів.

Код АТХ А10В Х02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

НовоНорм® закриває АТФ-залежні калієві канали у мембрані β -клітин спеціальним білком. Це викликає деполяризацію β -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 діабет II типу підвищення концентрації інсуліну в крові відбувається протягом 30 хвилин після прийому всередину репаглініду. Це знижує рівень глюкози у крові протягом усього періоду засвоєння прийнятої їжі. Концентрація репаглініду у плазмі крові швидко знижується, його низький рівень відзначається у хворих на діабет II типу протягом 4 годин після його прийому.

Клінічна ефективність та безпека. Після прийому від 0,5 до 4 мг репаглініду хворими на діабет II типу було показано дозозалежне зниження концентрації глюкози. На підставі результатів клінічних досліджень рекомендується приймати репаглінід перед їжею (препрандіальний прийом). Препарат зазвичай слід приймати за 15 хв до їди, однак час прийому може варіювати від прийому безпосередньо перед їжею до 30 хв перед їжею.

Фармакокінетика.

Абсорбція. НовоНорм® легко 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 рівень концентрації препарату у плазмі крові швидко знижується. Прийом репаглініду безпосередньо перед їжею, за 15 хв або 30 хв до їди або натще істотно не впливає на значення показників фармакокінетики. Фармакокінетика репаглініду характеризується середньою абсолютною біодоступністю (63 %, коефіцієнт варіації 11 %). 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 (98 %) з білками плазми крові хворих.

Елімінація. Після досягнення C_{\max} рівень концентрації препарату у плазмі крові швидко знижується. Час напіввиведення становить приблизно 1 годину. Репаглінід швидко елінується із крові протягом 4–6 годин. Репаглінід повністю метаболізується, в основному з участю ферментів CYP2C8 і CYP3A4. Його метаболіти не спричиняють клінічно значущої гіпоглікемії.

Репаглінід і його метаболіти виділяються в основному з жовчю. Менше 2 % прийнятої дози виявлено у калі. Невелика фракція (приблизно 8 %) уведеної дози виявлена в сечі у вигляді метаболітів.

Ниркова недостатність

У хворих на діабет II типу з різним ступенем тяжкості ниркової недостатності визначали показники фармакокінетики репаглініду після прийому однієї дози, а також у стабільному стані. У хворих із нормальною функцією нирок та з її порушеннями легкого і середнього ступеня значення площі під кривою «концентрація репаглініду — час» і C_{\max} були однаковими (відповідно 56,7 нг/(мл·год) і 57,2 нг/(мл·год); 37,5 нг/мл і 37,7 нг/мл). У хворих із вираженим зниженням функції нирок значення цих показників були трохи підвищеними (98,0 нг/(мл·год) і 50,7 нг/мл). Проте у ході цього дослідження була виявлена слабка кореляція між рівнем репаглініду і кліренсом креатиніну. Для хворих із дисфункцією нирок не обов'язково підбирати початкову дозу репаглініду. Наступне підвищення доз у хворих на діабет II типу з важкими порушеннями функції нирок або нирковою недостатністю, що потребує гемодіалізу, слід проводити з обережністю.

Печінкова недостатність

У ході відкритого, із прийомом однієї дози, дослідження, проведеного з участю 12 здорових добровольців і 12 хворих із хронічною патологією печінки (ступінь тяжкості якої встановлювали за шкалою Чайлда П'ю і кліренсом кофеїну), було показано, що у хворих із порушеннями функції печінки помірного і важкого ступеня концентрація у сироватці крові загального і вільного репаглініду вище і зберігається довше, ніж у здорових добровольців (площа під кривою «концентрація репаглініду – час» у здорових – 91,6 нг/(мл·год), у хворих – 368,9 нг/(мл·год); C_{\max} у здорових – 46,7 нг/мл, у хворих – 105,4 нг/мл). Значення площі під кривою «концентрація репаглініду – час» (AUC) корелювали з рівнем кліренсу кофеїну. Профіль концентрації глюкози у крові в обох обстежених групах був однаковим. При прийманні звичайних доз хворі з порушеннями функції печінки піддаються впливу більш високих концентрацій репаглініду і його метаболітів, ніж здорові добровольці. От чому у хворих із порушеннями функції печінки репаглінід слід застосовувати з обережністю. При підборі доз слід збільшити інтервали для того, щоб повною мірою оцінити реакцію хворого.

Дані з доклінічної безпеки.

За результатами загальноприйнятих доклінічних досліджень не виявлено особливої небезпеки препарату для людей. У досліджах на тваринах було показано, що репаглінід не чинить тератогенної дії. Дослідження на тваринах показали наявність репродуктивної токсичності. Нетератогенні 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 II типу (інсулінонезалежний цукровий діабет, ІНЗЦД), коли за допомогою дієти, зниження маси тіла і фізичних навантажень не вдається досягти задовільного контролю рівня глюкози в крові.

Застосування репаглініду у комбінації з метформіном або тiazолідиндіонами також показано хворим на цукровий діабет II типу, в яких не вдається досягти задовільного контролю глікемії прийомом цих препаратів окремо. Лікування слід розпочинати як доповнення до дієти або фізичних навантажень, щоб зменшити зумовлений прийомами їжі рівень глюкози у крові.

Протипоказання.

□ Відома гіперчутливість до репаглініду або до будь-якого компонента препарату НовоНорм®.

□ Цукровий діабет I типу (інсулінозалежний цукровий діабет, ІЗЦД), С-пептид-негативний діабет.

- Діабетичний кетоацидоз з наявністю або відсутністю коматозного стану.
- Період вагітності та годування груддю.
- Тяжкі порушення функції печінки.
- Сумісне застосування з гемфіброзилом.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Як відомо, деякі препарати можуть впливати на обмін глюкози. Це слід враховувати при підборі доз препарату НовоНорм®.

За даними *in vitro*, у метаболізмі репаглініду в основному беруть участь ферменти CYP2C8 і CYP3A4. Репаглінід активно надходить у клітини печінки з участю білка, що транспортує органічні аніони (OATP1B – organic anion transporting protein). Дослідження з участю здорових добровольців показало, що найважливішим ферментом метаболізму репаглініду є CYP2C8. Водночас блокування CYP2C8 призводить до незначного зниження метаболізму репаглініду, оскільки при цьому підвищується відносний внесок CYP3A4. Відповідно, метаболізм і кліренс репаглініду можуть змінюватися при застосуванні препаратів, які інгібують активність або індують синтез ферментів сімейства цитохромів P-450. Особливу обережність слід проявляти при застосуванні репаглініду одночасно з інгібіторами CYP2C8 і CYP3A4. Препарати, що інгібують OATP1B (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, інші протидіабетичні засоби, інгібітори моноаміноксидази (МАО), неселективні бета-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), саліцилати, нестероїдні протизапальні засоби, октреотид, анаболічні стероїди, алкоголь.

Дослідження взаємодії лікарських препаратів, проведене з участю здорових добровольців, показало, що після одночасного прийому 2 рази на добу 600 мг *гемфіброзилу* (інгібітору CYP2C8) і репаглініду (0,25 мг 1 раз на добу) значення площі під кривою «концентрація репаглініду – час» (AUC) 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. 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 (0,25 мг 1 раз на добу) значення площі під кривою «концентрація репаглініду – час» 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 була встановлена для репаглініду у дозі не вище 0,25 мг, а триметоприму в дозі 320 мг, одночасний прийом цих препаратів слід проводити з обережністю. Якщо буде ухвалено рішення про необхідність лікування комбінацією цих препаратів, то слід проводити ретельний моніторинг рівня глюкози у крові, а також клінічного стану хворого.

Рифампіцин, потужний індуктор CYP3A4 і CYP2C8, діє як індуктор і інгібітор метаболізму репаглініду.

Прийом протягом 7 днів рифампіцину у дозі 600 мг із додаванням на сьомий день репаглініду (4 мг 1 раз на добу) призвело до зниження значення площі під кривою «концентрація репаглініду – час» 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» зменшилося на 80 % (результат індукції).

При одночасному лікуванні рифампіцином і репаглінідом необхідно підібрати дозу останнього, яка має ґрунтуватися на даних ретельного моніторингу концентрації глюкози у 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 1 тиждень після припинення прийому рифампіцину, коли пройде його індуктивний ефект.

Прийом 2 рази на добу по 200 мг *кетоконазолу* (потужний інгібітор CYP3A4) одночасно з репаглінідом (4 мг один раз на добу) збільшує значення площі під кривою «концентрація репаглініду – час» у 1,2 раза, а C_{max} – у 1,6 раза; при цьому профіль концентрації глюкози змінюється менш ніж на 8 %.

Сумісне застосування 100 мг *ітраконазолу* (інгібітор СYP3A4) також досліджували з участю здорових добровольців. Було показано, що при цьому значення площі під кривою «концентрація репаглініду – час» збільшилися в 1,4 раза. Істотних змін рівня глюкози в крові в обстежених відзначено не було.

Після прийому 2 рази на добу по 250 мг *кларитроміцину* (інгібітор СYP3A4) і репаглініду (0,25 мг 1 раз на добу) значення площі під кривою «концентрація репаглініду – час» збільшувалося у 1,4 раза, C_{\max} – у 1,7 раза. При цьому значення площі під кривою «концентрація інсуліну в сироватці крові — час» збільшилося у 1,5 раза (C_{\max} – у 1,6 раза). Механізм цієї взаємодії поки не з'ясовано.

Дослідження з участю практично здорових добровольців, які приймали репаглінід (0,25 мг), показало, що *циклоспорин* (100 мг), який є інгібітором цитохрому 3A4 (СYP3A4) і сильним інгібітором OATP1B, у 1,8 раза підвищує максимальну концентрацію репаглініду та у 2,5 раза збільшує площу під кривою.

Дослідження лікарської взаємодії з участю практично здорових добровольців показало, що одночасне призначення *деферасироксу* (помірний інгібітор цитохромів P450 — СYP2C8 і СYP3A4) у дозах з розрахунку 30 мг/кг маси тіла на добу протягом 4 днів і репаглініду (одноразова доза 0,5 мг) призвело до підвищення тривалості системного впливу репаглініду (площі під кривою «концентрація-час» — AUC) у 2,3 раза (90 % довірчий інтервал [2,03-2,63]) порівняно з контролем, підвищення максимальної концентрації (C_{\max}) у 1,6 раза (90 % довірчий інтервал [1,42-1,84]) і 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. У разі якщо призначення такого поєднання виявиться необхідним, слід здійснювати суворий моніторинг клінічного стану хворого та концентрації глюкози у крові.

□-адреноблокатори можуть маскувати симптоми гіпоглікемії.

Одночасний прийом *циметидину*, *ніфедипіну*, *естрогену* або *симвастатину* (субстрати СYP3A4) 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, тіазиди, кортикостероїди, даназол, тиреоїдні гормони і симпатоміметики. Одночасний прийом пероральних контрацептивів (етинілестрадіол /левоноргестрел) істотно не впливає на загальну біодоступність репаглініду, хоча при цьому пік його концентрації досягається раніше. Репаглінід клінічно значуще не впливає на біодоступність левоноргестрелу, хоча його вплив на біодоступність етинілестрадіолу не може бути виключено. При призначенні або відміні цих препаратів у хворих, які приймають репаглінід, необхідно ретельно контролювати зміни рівня глікемії.

Особливості застосування.

Репаглінід слід призначати у разі незадовільного контролю рівня глюкози у крові шляхом дотримання дієти та фізичних навантажень.

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

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

Гострий коронарний синдром.

Лікування репаглінідом може бути асоційоване з підвищеним ризиком розвитку гострого коронарного синдрому (наприклад інфаркту міокарда), див. розділ «Побічні реакції».

У багатьох хворих зі збільшенням періоду прийому пероральних цукрознижувальних препаратів зменшується їх гіпоглікемічний ефект. Це може бути пов'язане з ускладненням діабету або зі зниженням реакції організму на препарат. Цей феномен називається вторинною недостатністю; її слід відрізнити 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 дотримання хворим рекомендацій щодо режиму харчування та фізичних навантажень.

Особливі групи хворих

Ослаблені і виснажені хворі. Підбір доз ослабленим і виснаженим хворим слід проводити особливо ретельно, щоб запобігти розвитку гіпоглікемії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діти. Дані відсутні.

Пацієнти літнього віку (понад 75 років). Дані відсутні.

Печінкова недостатність. При прийомі звичайних доз у хворих із порушеннями функції печінки концентрація репаглініду і його метаболітів може бути вища, ніж у хворих із нормальною функцією печінки. От чому хворим із порушеною функцією печінки необхідно дотримуватися обережності при застосуванні репаглініду (див. розділ «Протипоказання»). Слід збільшити інтервали при підборі дози для того, щоб повною мірою оцінити реакцію хворого (див. розділ «Фармакокінетика»).

Ниркова недостатність. Хоча між рівнем репаглініду і кліренсом креатиніну є слабка кореляція, кліренс цих сполук у плазмі крові хворих із тяжкою нирковою недостатністю знижується. Оскільки у хворих на цукровий діабет, ускладнений нирковою недостатністю, чутливість до інсуліну підвищується, необхідно дотримуватися обережності при підборі дози препарату (див. розділ «Фармакокінетика»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Досліджень щодо застосування репаглініду вагітним і жінкам, які годують груддю, не проводилося. Ось чому не можна оцінити безпеку його застосування вагітним. Препарат не можна застосовувати у ці періоди.

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.

При гіпоглікемії у хворих можуть знижуватися здатність концентрувати увагу і швидкість реакції. Це може являти певний ризик у ситуаціях, коли ці здатності стають особливо важливими (наприклад при керуванні транспортними засобами або іншими механізмами).

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.

Репаглілід приймати внутрішньо перед кожним основним прийомом їжі (тобто препрандіально), при цьому індивідуально підбирати дозу, щоб оптимізувати контроль глікемії. Крім самоконтролю пацієнтом рівня глюкози в крові та сечі лікар періодично має проводити моніторинг концентрації глюкози у 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 у крові менше нижнього припустимого рівня (тобто первинної недостатності), а також для виявлення відсутності відповідного зниження рівня глюкози у крові після ефективного початкового періоду лікування (тобто вторинної недостатності).

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

Початкова доза

Підбір доз препарату здійснює лікар відповідно до реакції хворого, що визначається за рівнем глюкози у крові. Хворим, які раніше не одержували гіпоглікемічних препаратів, рекомендується розпочинати з дози 0,5 мг на кожен прийом їжі. Підбір дози починати через 1-2 тижні (термін визначати за реакцією хворого на лікування). Якщо хворий приймав інший пероральний засіб, то початкова доза, що рекомендується, становить 1 мг.

Підтримуюча терапія

Максимальна рекомендована однократна доза перед основними прийомами їжі становить 4 мг.

Максимальна добова доза не має перевищувати 16 мг.

Переведення хворих із прийому інших пероральних гіпоглікемізуючих препаратів

Хворих можна одразу перевести з інших пероральних цукрознижувальних препаратів на прийом репаглініду. 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 прийомом їжі.

Комбінована терапія

Якщо рівень глюкози в крові недостатньо ефективно контролюється прийомом метформіну, тiazолідиндіонів або репаглініду, ці препарати можна приймати одночасно. Стартова доза репаглініду така ж, як і при монотерапії. Дозу кожного препарату слід підбирати, ґрунтуючись на змінах концентрації глюкози в крові.

Діти.

Репаглінід не рекомендується застосовувати дітям (віком до 18 років) у зв'язку з недостатністю даних про безпеку та/або ефективність застосування препарату в цій групі хворих.

Передозування.

У ході клінічних досліджень хворі на діабет II типу протягом 6 тижнів одержували репаглінід у наростаючих щотижня дозах від 4 до 20 мг перед кожним із чотирьох прийомів їжі. При цьому була зареєстрована невелика кількість побічних реакцій, не пов'язаних зі зниженням рівня глюкози у крові. Оскільки у цьому дослідженні можливості виникнення гіпоглікемії запобігали завдяки підвищеній калорійності їжі, відносно передозування могло призвести до вираженого зниження концентрації глюкози у 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.

Найчастіше спостерігаються побічні ефекти, пов'язані зі змінами рівня глюкози у крові, тобто гіперглікемія та гіпоглікемія. Частота виникнення таких реакцій залежить як від особливостей лікування, так і від індивідуальних особливостей хворого: звички у харчуванні, дози препарату, рівень фізичних навантажень і стрес.

Спираючись на досвід застосування репаглініду та інших цукрознижувальних препаратів, можна виділити такі побічні ефекти, які зустрічаються часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $\leq 1/1000$), дуже рідко ($\leq 1/10000$); частота виникнення не визначена (виходячи з наявних даних, дати оцінку неможливо).

З боку імунної системи

Дуже рідко: алергія.

Генералізовані реакції гіперчутливості (наприклад анафілактичні реакції) або імунні реакції, такі як васкуліти. Реакції гіперчутливості також можуть включати еритему, свербіж шкіри, висипання, кропив'янку.

З боку обміну речовин

Часто: Гіпоглікемія.

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

Після прийому репаглініду, як і інших цукрознижувальних препаратів, може виникнути гіпоглікемія. Її симптоми включають почуття тривожності, запаморочення, пітливість, тремор, почуття голоду та утруднення концентрування уваги. Зазвичай це реакції легкого ступеня, і їх можна купірувати прийомом їжі, що містить вуглеводи. У тяжких випадках, що вимагають сторонньої допомоги, може виникнути необхідність внутрішньовенного введення глюкози. Взаємодія з іншими лікарськими засобами може підвищити ризик розвитку гіпоглікемії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

З боку органів зору

Дуже рідко: порушення гостроти зору.

Коливання рівня глюкози в крові може призвести до тимчасових порушень гостроти зору, особливо на початку лікування. Ці зміни зазвичай проходять швидко.

Кардіоваскулярні розлади

Рідко: серцево-судинні захворювання.

Діабет II типу пов'язаний з підвищенням ризику виникнення кардіоваскулярної патології. У ході одного епідеміологічного дослідження було виявлено підвищення ризику розвитку гострого коронарного синдрому у хворих, які одержували репаглінід, порівняно з таким при застосуванні метформіну чи акарбози. Однак причинно-наслідкового зв'язку при цьому встановлено не було.

З боку шлунково-кишкового тракту

Часто: біль у животі, діарея.

Дуже рідко: блювання, запор.

Частота невизначена: нудота.

У ході клінічних досліджень були відзначені такі шлунково-кишкові розлади як біль у животі, діарея, нудота, блювання, запор. Частота і вираженість цих симптомів не відрізнялися від тих, що спостерігалися при застосуванні інших пероральних стимуляторів секреції інсуліну.

З боку гепатобіліарної системи

Дуже рідко: порушення функції печінки.

Тяжкі порушення функції печінки спостерігаються дуже рідко; при цьому не було встановлено їхнього зв'язку з прийомом репаглініду.

Дуже рідко: підвищення активності печінкових ферментів.

При лікуванні репаглінідом були відзначені поодинокі випадки підвищення активності печінкових ферментів. У більшості випадків воно було помірним і короткочасним. Дуже мало хворих були змушені перервати лікування препаратом через підвищення активності печінкових ферментів.

З боку шкіри і підшкірної клітковини

Частота невизначена: реакції гіперчутливості.

Реакція гіперчутливості до препарату може проявлятися у вигляді почервоніння, свербіжжю та кропив'янки.

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 білстері; по 2 або 6 білстерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

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

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Ново Алле, ДК-2880, Багсваерд, Данія. Тел. +45 4444 8888.