



Министерство здравоохранения  
Российской Федерации



2146151

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ  
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

**РУКОВОДИТЕЛЬ**

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074  
Телефон: (499) 578 02 30; (495) 698 15 74

Субъекты обращения  
лекарственных средств

30.03.2017 № 014-782/17

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

О новых данных по безопасности  
лекарственного препарата  
Диаглинид

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по организации и проведению фармаконадзора доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств письмо АО «АКРИХИН» о новых данных по безопасности лекарственного препарата Диаглинид.

Приложение: на 10 л. в 1 экз.

М.А. Мурашко

5000700

23.03.2017 № 31/50

на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

**Информационное письмо о новых данных по безопасности лекарственного препарата Диаглинид, таблетки 0,5 г, 1 г и 2 г**

Уважаемые специалисты здравоохранения!

Компания АО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»), Россия выражает вам свое почтение и информирует о новых данных по безопасности лекарственного препарата **Диаглинид (МНН: репаглинид), таблетки 0,5 г, 1 г и 2 г**, производства АО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН», Россия (рег. уд. ЛП-001261 от 02.02.2017), внесенных в Инструкцию по применению лекарственного препарата для медицинского применения в процессе подтверждения государственной регистрации.

Сведения об изменениях, внесенных в инструкцию по применению лекарственного препарата **Диаглинид (МНН: репаглинид), таблетки 0,5 г, 1 г и 2 г**, представлены в таблице ниже и выделены жирным шрифтом.

Старая редакция	Новая редакция
<p><b>Фармакологические свойства</b>  <b>Фирмакодинамика</b>                      Пероральное гипогликемическое средство, стимулирует высвобождение инсулина из функционирующих бета-клеток поджелудочной железы. Блокирует АТФ-зависимые каналы в мембранах бета-клеток при посредстве белков-мишеней, что приводит к деполяризации бета-клеток и открытию кальциевых каналов. Повышенный приток ионов кальция индуцирует секрецию инсулина. У больных сахарным диабетом 2 типа инсулиноотропный ответ на прием пищи наблюдается в течение 30 мин после приема. Это обеспечивает снижение концентрации глюкозы в крови в течение всего периода приема пищи. При этом концентрация репаглинида в плазме быстро снижается, и через 4 часа после приема препарата в плазме пациентов с диабетом 2 типа обнаруживаются низкие концентрации репаглинида. При применении репаглинида в диапазоне доз от 0,5 до 4 мг отмечается дозо-зависимое снижение концентрации глюкозы.</p>	<p><b>Фармакологические свойства</b>  <b>Фармакодинамика</b>                      Пероральный гипогликемический препарат короткого действия. Стимулирует высвобождение инсулина из функционирующих бета-клеток поджелудочной железы. Блокирует АТФ-зависимые каналы в мембранах бета-клеток при посредстве белков-мишеней, что приводит к деполяризации бета-клеток и открытию кальциевых каналов. Повышенный приток ионов кальция индуцирует секрецию инсулина. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа инсулиноотропный ответ на прием пищи наблюдается в течение 30 мин после приема препарата внутрь. Это обеспечивает снижение концентрации глюкозы в крови в течение всего периода приема пищи. При этом концентрация репаглинида в плазме быстро снижается, и через 4 часа после приема препарата в плазме пациентов с диабетом 2 типа обнаруживаются низкая концентрация репаглинида. При применении репаглинида в диапазоне доз от 0,5 до 4 мг отмечается дозозависимое снижение концентрации глюкозы.</p>

### **Фармакокинетика**

При приеме внутрь абсорбция репаглинида из желудочно-кишечного тракта - высокая. Время достижения максимальной концентрации - 1 ч. Средняя биодоступность репаглинида составляет 63% (коэффициент вариабельности равен 11 %). Поскольку титрация дозы репаглинида проводится в зависимости от ответа на терапию, межиндивидуальная вариабельность не влияет на эффективность терапии. Объем распределения - 30 л. Связь с белками плазмы - 98 %. Полностью метаболизируется в печени под воздействием CYP3A4 до неактивных метаболитов. Выводится преимущественно с желчью, почками - 8 % в виде метаболитов, через кишечник - 1 %. Время полувыведения - 1 ч.

#### **Печеночная недостаточность**

Применение репаглинида в обычных дозах у пациентов с нарушением функции печени может приводить к более высокой концентрации репаглинида и его метаболитов, чем у пациентов с нормальной функцией печени. В связи с этим, применение репаглинида противопоказано пациентам с тяжелым нарушением функции печени, а у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени репаглинид следует применять с осторожностью. Также следует увеличивать интервалы между проведением коррекции дозы, чтобы более точно оценить ответ на терапию.

#### **Почечная недостаточность**

Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) и максимальная концентрация репаглинида в плазме (C) одинаковы у пациентов с нормальной функцией почек и у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек отмечалось повышение AUC и C, однако выявлено наличие лишь слабой корреляции между концентрацией репаглинида и клиренсом креатинина. Представляется, что пациентам с нарушенной функцией почек нет необходимости проводить коррекцию начальной дозы. Однако, последующее увеличение дозы у пациентов с сахарным

### **Фармакокинетика**

#### **Всасывание**

При приеме внутрь абсорбция репаглинида из желудочно-кишечного тракта - высокая. Время достижения максимальной концентрации - 1 ч. Средняя биодоступность репаглинида составляет 63% (коэффициент вариабельности равен 11 %). Поскольку титрация дозы репаглинида проводится в зависимости от ответа на терапию, межиндивидуальная вариабельность не влияет на эффективность терапии.

#### **Распределение**

Объем распределения - 30 л. Связь с белками плазмы - 98 %.

#### **Метаболизм**

Полностью метаболизируется в печени под воздействием CYP3A4 до неактивных метаболитов.

#### **Выведение**

Выводится преимущественно через кишечник, почками - 8 % в виде метаболитов, через кишечник - 1 %. Период полувыведения - 1 ч.

#### **Печеночная недостаточность**

Применение репаглинида в обычных дозах у пациентов с нарушением функции печени может приводить к более высокой концентрации репаглинида и его метаболитов, чем у пациентов с нормальной функцией печени. В связи с этим, применение репаглинида противопоказано пациентам с тяжелым нарушением функции печени, а у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени репаглинид следует применять с осторожностью. Также следует увеличивать интервалы между проведением коррекции дозы, чтобы более точно оценить ответ на терапию.

#### **Почечная недостаточность**

Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) и максимальная концентрация репаглинида в плазме (C<sub>max</sub>) одинаковы у пациентов с нормальной функцией почек и у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек

<p>диабетом 2 типа в сочетании с тяжелым нарушением функции почек, при котором требуется проведение гемодиализа, следует проводить с осторожностью.</p>	<p>отмечалось повышение AUC и <math>C_{max}</math>, однако выявлено наличие лишь слабой корреляции между концентрацией репаглинида и клиренсом креатинина. Представляется, что пациентам с нарушенной функцией почек нет необходимости проводить коррекцию начальной дозы. Однако, последующее увеличение дозы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с тяжелым нарушением функции почек, при котором требуется проведение гемодиализа, следует проводить с осторожностью.</p>
<p><b>Показания к применению</b> Сахарный диабет 2 типа (при неэффективности диеты, снижения массы тела и физических нагрузок) в монотерапии или в комбинации с метформином или тиазолидиндионами в случаях, когда не удается добиться удовлетворительного контроля гликемии с помощью монотерапии репаглинидом или метформином или тиазолидиндионами.</p>	<p><b>Показания к применению</b> Сахарный диабет 2 типа (при неэффективности диетотерапии, снижения массы тела и физических нагрузок) в монотерапии или в комбинации с метформином или тиазолидиндионами в случаях, когда не удается добиться удовлетворительного контроля гликемии с помощью монотерапии репаглинидом или метформином или тиазолидиндионами.</p>
<p><b>Беременность и период грудного вскармливания</b> Исследования по применению репаглинида у беременных женщин и кормящих матерей не проводились. Поэтому, безопасность репаглинида у беременных женщин не изучена. При необходимости применения препарата в период грудного вскармливания, кормление грудью следует прекратить.</p>	<p><b>Беременность и период грудного вскармливания</b> <i>Беременность</i> Исследования по применению репаглинида у беременных женщин не проводились. Поэтому, безопасность репаглинида у беременных женщин не изучена. <i>Период грудного вскармливания</i> Исследования по применению репаглинида у женщин в период грудного вскармливания не проводились. При необходимости применения препарата в период грудного вскармливания, кормление грудью следует прекратить.</p>
<p><b>Способ применения и дозы</b> Диаглинид назначается в качестве дополнения к диете и физическим нагрузкам для снижения концентрации глюкозы в крови, его введение должно быть приурочено к приемам пищи. Препарат принимают внутрь перед основными приемами пищи, обычно, за 15 минут до начала приема пищи, но можно также принимать в интервале от 30 минут перед едой до непосредственного момента приема пищи.</p>	<p><b>Способ применения и дозы</b> Препарат Диаглинид® назначается в качестве дополнения к диетотерапии и физическим нагрузкам для снижения концентрации глюкозы в крови, его введение должно быть приурочено к приемам пищи. Препарат принимают внутрь перед основными приемами пищи 2, 3 или 4 раза в сутки, обычно, за 15 минут до начала приема пищи, но можно также принимать в интервале от 30 минут перед едой до непосредственного момента приема пищи.</p>

<p>Доза препарата подбирается индивидуально для каждого пациента в зависимости от концентрации глюкозы в крови.</p> <p>Начальная доза - 0,5 мг/сутки (если пациент принимал другое пероральное гипогликемическое лекарственное средство - 1 мг). Коррекция дозы проводится 1 раз в неделю или 1 раз в 2 недели (при этом ориентируются на концентрацию глюкозы в крови как на показатель ответа на терапию).</p> <p>Средняя суточная доза - 4 мг 3 раза в сутки; максимальная - 16 мг/сутки.</p> <p>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.</p> <p>Рекомендованная максимальная начальная доза репаглинида при переводе с других гипогликемических препаратов, составляет 1 мг перед основным приемом пищи.</p> <p><i>Комбинированная терапия</i></p> <p>Репаглинид может назначаться в комбинации с метформином или тиазолидиндионами в случае неадекватного контроля глюкозы в крови на монотерапии метформином, тиазолидиндионами или репаглинидом. При этом используется такая же начальная доза репаглинида, как и при монотерапии. Затем проводят коррекцию дозы каждого препарата в зависимости от достигнутой концентрации глюкозы в крови.</p> <p><i>Особые группы пациентов</i> (см. раздел «Особые указания»),</p> <p>Не рекомендуется назначать репаглинид лицам моложе 18 лет в связи с отсутствием достаточного объема данных по его безопасности и эффективности у этой группы пациентов.</p>	<p>Доза препарата подбирается индивидуально для каждого пациента в зависимости от концентрации глюкозы в крови.</p> <p>Начальная доза - 0,5 мг/сутки (если пациент принимал другое пероральное гипогликемическое лекарственное средство - 1 мг). Коррекция дозы проводится 1 раз в неделю или 1 раз в 2 недели (при этом ориентируются на концентрацию глюкозы в крови как на показатель ответа на терапию).</p> <p><b>Максимальная разовая доза составляет 4 мг. Максимальная суточная доза составляет 16 мг.</b></p> <p>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.</p> <p>Рекомендованная максимальная начальная доза репаглинида при переводе с других гипогликемических препаратов, составляет 1 мг перед основным приемом пищи.</p> <p><i>Комбинированная терапия</i></p> <p>Репаглинид может назначаться в комбинации с метформином или тиазолидиндионами в случае неадекватного контроля глюкозы в крови на монотерапии метформином, тиазолидиндионами или репаглинидом. При этом используется такая же начальная доза репаглинида, как и при монотерапии. Затем проводят коррекцию дозы каждого препарата в зависимости от достигнутой концентрации глюкозы в крови.</p> <p><i>Особые группы пациентов</i> (см. раздел «Особые указания»).</p> <p>Не рекомендуется применять репаглинид лицам моложе 18 лет в связи с отсутствием достаточного объема данных по его безопасности и эффективности у этой группы пациентов.</p>
<p><b>Побочное действие</b></p> <p>Наиболее частым побочным эффектом являются гипогликемия, частота которой зависит, как и при применении любого вида терапии сахарного диабета, от индивидуальных факторов, таких как</p>	<p><b>Побочное действие</b></p> <p>Наиболее частым побочным эффектом является гипогликемия, частота которой зависит, как и при применении любого вида терапии сахарного диабета, от индивидуальных факторов, таких как</p>

пищевые привычки, доза препарата, физические нагрузки и стресс.

Ниже приведены побочные эффекты, наблюдавшиеся при применении репаглинида и других пероральных гипогликемических средств. Все побочные эффекты распределены по группам согласно частоте развития, определенной, как: часто ( $>1/100$  до  $<1/10$ ); нечасто ( $>1/1000$  до  $<1/100$ ); редко ( $>1/10000$  до  $<1/1000$ ); очень редко ( $<1/10000$ ) и неизвестно (невозможно оценить на основе имеющихся данных).

#### ***Нарушения со стороны иммунной системы***

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

Неизвестно: реакции гиперчувствительности, такие как зуд, сыпь, крапивница.

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

Часто: гипогликемия.

Неизвестно: гипогликемическая кома, гипогликемия с потерей сознания.

Как и при применении других гипогликемических средств, при применении репаглинида может развиваться гипогликемия. Эти реакции в большинстве случаев бывают нетяжелыми и их можно устранить приемом углеводов. При тяжелых реакциях может потребоваться медицинская помощь, в частности, внутривенное введение декстрозы (глюкозы). Риск развития гипогликемии может возрастать при взаимодействиях репаглинида с другими лекарственными средствами (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).

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

Очень редко: расстройства зрения.

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

#### ***Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы***

Редко: сердечно-сосудистые заболевания.

Риск сердечно-сосудистых заболеваний повышается при сахарном диабете 2 типа. Был выявлен повышенный риск острого

пищевые привычки, доза препарата, физические нагрузки и стресс.

Ниже приведены побочные эффекты, наблюдавшиеся при применении репаглинида и других пероральных гипогликемических средств. Все побочные эффекты распределены по группам согласно частоте развития, определенной, как: часто ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$  до  $<1/1000$ ); очень редко ( $<1/10000$ ) и неизвестно (невозможно оценить на основе имеющихся данных).

#### ***Нарушения со стороны иммунной системы***

Очень редко: аллергические реакции. Могут развиваться реакции генерализованной гиперчувствительности (например, анафилактические реакции) или иммунологические реакции, такие как васкулиты.

Неизвестно: реакции гиперчувствительности, такие как зуд, сыпь, крапивница.

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

Часто: гипогликемия.

Неизвестно: гипогликемическая кома, гипогликемия с потерей сознания.

Как и при применении других гипогликемических средств, при применении репаглинида может развиваться гипогликемия. Эти реакции в большинстве случаев бывают нетяжелыми и их можно устранить приемом углеводов. При тяжелых реакциях может потребоваться медицинская помощь, в частности, внутривенное введение декстрозы (глюкозы). Риск развития гипогликемии может возрастать при взаимодействиях репаглинида с другими лекарственными средствами (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).

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

Очень редко: расстройства зрения.

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

#### ***Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы***

<p>коронарного синдрома у пациентов, получавших репаглинид, по сравнению с пациентами, получавшими производное сульфонилмочевины, но не по сравнению с пациентами, получавшими метформин или акарбозу. Однако, причинно-следственная связь не установлена.</p> <p><b>Нарушения со стороны пищеварительной системы</b></p> <p>Часто: боль в животе, диарея.  Очень редко: рвота, запор.  Неизвестно: тошнота.</p> <p><b>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</b></p> <p>Очень редко: нарушения функции печени.  В очень редких случаях, сообщалось о тяжелых нарушениях функции печени, однако, причинная связь с репаглинидом установлена не была.  Очень редко: повышение активности «печеночных» ферментов.</p>	<p>Редко: сердечно-сосудистые заболевания.  Риск сердечно-сосудистых заболеваний повышается при сахарном диабете 2 типа.  Был выявлен повышенный риск острого коронарного синдрома у пациентов, получавших репаглинид, по сравнению с пациентами, получавшими производное сульфонилмочевины, но не по сравнению с пациентами, получавшими метформин или акарбозу. Однако, причинно-следственная связь не установлена.</p> <p><b>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</b></p> <p>Часто: боль в животе, диарея.  Очень редко: рвота, запор.  Неизвестно: тошнота.</p> <p><b>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</b></p> <p>Очень редко: нарушения функции печени.  В очень редких случаях, сообщалось о тяжелых нарушениях функции печени, однако, причинная связь с репаглинидом установлена не была.  Очень редко: повышение активности «печеночных» ферментов.</p>
<p><b>Взаимодействие с другими лекарственными средствами</b></p> <p>Необходимо принимать во внимание возможное взаимодействие репаглинида с препаратами, влияющими на метаболизм глюкозы.</p> <p>Метаболизм, и, таким образом, клиренс репаглинида, могут изменяться под воздействием препаратов, которые оказывают влияние, подавляя или активизируя ферменты из группы цитохрома Р-450. Особую осторожность следует соблюдать при одновременном назначении с репаглинидом ингибиторов СYP2C8 и СYP3A4.</p> <p>Ингибиторы анионтранспортирующего белка OATP1B1 (например, циклоспорин) также могут повышать концентрацию репаглинида в плазме.</p> <p><i>Следующие лекарственные средства могут усиливать и/или пролонгировать гипогликемическое действие репаглинида:</i></p> <p>Гемфиброзил, триметоприм, рифампицин, кларитромицин, кетоконазол, итраконазол, циклоспорин, другие гипогликемические препараты, ингибиторы моноаминоксидазы, неселективные бета-адреноблокаторы,</p>	<p><b>Взаимодействие с другими лекарственными средствами</b></p> <p>Необходимо принимать во внимание возможное взаимодействие репаглинида с препаратами, влияющими на метаболизм глюкозы.</p> <p>Метаболизм, и, таким образом, клиренс репаглинида, могут изменяться под воздействием препаратов, которые оказывают влияние, подавляя или активизируя ферменты из группы цитохрома Р-450. Особую осторожность следует соблюдать при одновременном назначении с репаглинидом ингибиторов СYP2C8 и СYP3A4. В исследованиях показано, что одновременное назначение деферазирокса, являющегося слабым ингибитором СYP2C8 и СYP3A4, и репаглинида приводит к увеличению системного воздействия репаглинида; при этом происходит небольшое, но значимое снижение концентрации глюкозы в крови. При одновременном назначении деферазирокса и репаглинида необходимо рассмотреть уменьшение дозы репаглинида и осуществлять</p>

ангиотензинпревращающего фермента, салицилаты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), октреотид, этанол и анаболические стероиды.

Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии.

Одновременное назначение циметидина, нифедипина или симвастатина (являющихся субстратами CYP3A4) с репаглинидом не оказывает значимого влияния на фармакокинетические параметры репаглинида.

Репаглинид клинически значимо не влияет на фармакокинетические свойства дигоксина, теофиллина или варфарина при применении у здоровых добровольцев. Таким образом, нет необходимости в коррекции дозы этих препаратов при совместном применении с репаглинидом.

*Следующие лекарственные средства могут ослаблять гипогликемическое действие репаглинида:*

Пероральные контрацептивы, рифампицин, барбитураты, карбамазепин, тиазиды, глюкокортикостероиды, даназол, гормоны щитовидной железы и симпатомиметики. Совместное применение пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол/левоноргестрел) не приводит к клинически значимому изменению общей биодоступности репаглинида, хотя максимальная концентрация репаглинида достигается 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 назначения или отмены вышеуказанных препаратов, пациенты, уже получающие репаглинид, должны находиться под тщательным наблюдением для своевременного выявления нарушения гликемического контроля.

**тщательный контроль концентрации глюкозы в крови.**

При одновременном применении клопидогрела, ингибитора CYP2C8, и репаглинида наблюдалось увеличение системного воздействия репаглинида и небольшое снижение концентрации глюкозы в крови. Если репаглинид и клопидогрел применяются одновременно, следует осуществлять тщательный контроль концентрации глюкозы и клиническое наблюдение.

Ингибиторы анионтранспортирующего белка 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 моноаминоксидазы, неселективные бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, салицилаты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), октреотид, этанол и анаболические стероиды.

Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии.

Одновременное назначение циметидина, нифедипина или симвастатина (являющихся субстратами CYP3A4) с репаглинидом не оказывает значимого влияния на фармакокинетические параметры репаглинида.

Репаглинид клинически значимо не влияет на фармакокинетические свойства дигоксина, теофиллина или варфарина при применении у здоровых добровольцев. Таким образом, нет необходимости в коррекции дозы этих препаратов при совместном применении с репаглинидом.

*Следующие лекарственные средства могут ослаблять гипогликемическое действие репаглинида:*

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

	<p>Совместное применение <i>пероральных контрацептивов</i> (<i>этинилэстрадиол/ левоноргестрел</i>) не приводит к клинически значимому изменению общей биодоступности репаглинида, хотя максимальная концентрация репаглинида достигается раньше. Репаглинид клинически значимо не влияет на биодоступность левоноргестрела, однако не может быть исключено его влияние на биодоступность этинилэстрадиола.</p> <p>В связи с этим, в период назначения или отмены вышеуказанных препаратов, пациенты, уже получающие репаглинид, должны находиться под тщательным наблюдением для своевременного выявления нарушения гликемического контроля.</p>
<p><b>Особые указания</b></p> <p>Репаглинид показан при неудовлетворительном контроле гликемии и сохранении симптомов сахарного диабета на фоне диетотерапии и физических упражнений. Поскольку репаглинид является препаратом, стимулирующим секрецию инсулина, он может вызывать гипогликемию. При комбинированной терапии риск гипогликемии повышается. Большие хирургические вмешательства и травмы, обширные ожоги, инфекционные заболевания с лихорадочным синдромом могут потребовать отмены пероральных гипогликемических лекарственных средств и назначения инсулина.</p> <p>Необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови натощак и после приема пищи. Следует предупредить пациента о повышенном риске возникновения гипогликемии в случаях приема алкоголя, НПВП, а также при голодании. Необходима коррекция дозы при физическом и эмоциональном перенапряжении, изменении режима питания.</p> <p>У пациентов с истощением, а также пациентов, получающих неполноценное питание, необходима осторожность при выборе начальной и поддерживающей дозы, и ее титрации, во избежание гипогликемии.</p> <p><i>Особые группы пациентов</i> <i>Почечная недостаточность</i></p>	<p><b>Особые указания</b></p> <p>Репаглинид показан при неудовлетворительном контроле гликемии и сохранении симптомов сахарного диабета на фоне диетотерапии, физических упражнений и уменьшения массы тела. Поскольку репаглинид является препаратом, стимулирующим секрецию инсулина, он может вызывать гипогликемию. При комбинированной терапии риск гипогликемии повышается. Большие хирургические вмешательства и травмы, обширные ожоги, инфекционные заболевания с лихорадочным синдромом могут потребовать отмены пероральных гипогликемических лекарственных средств и временного назначения <b>инсулинотерапии</b>.</p> <p>Необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови натощак и после приема пищи. Следует предупредить пациента о повышенном риске возникновения гипогликемии в случаях приема алкоголя, НПВП, а также при голодании.</p> <p>Необходима коррекция дозы при физическом и эмоциональном перенапряжении, изменении режима питания.</p> <p>У пациентов с истощением, а также пациентов, получающих неполноценное питание, необходима осторожность при выборе начальной и поддерживающей дозы, и ее титрации, во избежание гипогликемии.</p>

Подбор дозы у пациентов с диабетом 2 типа в сочетании с тяжелым нарушением функции почек следует проводить с осторожностью.

#### *Печеночная недостаточность*

Назначение обычных доз репаглинида у пациентов с нарушением функции печени может приводить к более высокой концентрации репаглинида и его метаболитов, чем у пациентов с нормальной функцией печени. В связи с этим, назначение репаглинида противопоказано пациентам с тяжелым нарушением функции печени (См. раздел «Противопоказания»), а у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени репаглинид следует применять с осторожностью. Также следует увеличивать интервалы между проведением коррекции дозы, чтобы более точно оценить ответ на терапию.

*Влияние на способность управлять транспортными средствами 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 транспортными средствами или работе с машинами и механизмами). Пациентам необходимо рекомендовать предпринимать меры для предупреждения развития гипогликемии и гипергликемии при управлении транспортными средствами 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.

#### *Особые группы пациентов*

##### *Почечная недостаточность*

Подбор дозы у пациентов с диабетом 2 типа в сочетании с тяжелым нарушением функции почек следует проводить с осторожностью.

##### *Печеночная недостаточность*

Назначение обычных доз репаглинида у пациентов с нарушением функции печени может приводить к более высокой концентрации репаглинида и его метаболитов, чем у пациентов с нормальной функцией печени. В связи с этим, назначение репаглинида противопоказано пациентам с тяжелым нарушением функции печени (См. раздел «Противопоказания»), а у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени репаглинид следует применять с осторожностью. Также следует увеличивать интервалы между проведением коррекции дозы, чтобы более точно оценить ответ на терапию.

*Влияние на способность управлять транспортными средствами 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 транспортными средствами или работе с машинами и механизмами). Пациентам необходимо рекомендовать предпринимать меры для предупреждения развития гипогликемии и гипергликемии при управлении транспортными средствами и работе с механизмами. Это особенно важно для пациентов с отсутствием или снижением выраженности симптомов-предвестников развивающейся гипогликемии или с частыми эпизодами гипогликемии. В этих случаях следует рассмотреть целесообразность выполнения подобных работ.

В случае, если у вас возникнут дополнительные вопросы по информации, изложенной в данном письме и инструкции по применению лекарственного препарата Диаглинид (МНН: репаглинид), таблетки 0,5 г, 1 г и 2 г, производства АО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН», Россия, просим направлять их в АО «АКРИХИН» по следующему адресу: 142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, тел. (495) 702-95-03, e-mail: [safety@akrikhin.ru](mailto:safety@akrikhin.ru).

С уважением,

Менеджер по фармаконадзору

Тел. +7 910 472 97 81



Богданова Елена