

ИНСВАДА
INSVADA

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ

Инсвада, Insvada

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Репаглинид, Repaglinide

ХИМИЧЕСКОЕ НАЗВАНИЕ

(+)-2-Этокси-альфа-[[*(S)*-альфа-изобутил-о-пиперидинобензил]карбамоил]-*n*-толуиловая кислота

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Описание:

Инсвада 0,5 мг: круглые плоские белые таблетки с фаской.

Инсвада 1 мг: круглые двояковыпуклые таблетки от светло-желтого до желтого цвета.

Инсвада 2 мг: круглые двояковыпуклые таблетки от светло-розового до красного цвета.

СОСТАВ

Инсвада 0,5 мг

Таблетка содержит

Активное вещество: репаглинид 0,5 мг.

Вспомогательные вещества: полакрилин калия, меглумин, целлюлоза микрокристаллическая, кукурузный крахмал, повидон, глицерин, полоксамер, кальция гидрофосфат безводный, магния стеарат.

Инсвада 1 мг

Таблетка содержит

Активное вещество: репаглинид 1 мг.

Вспомогательные вещества: полакрилин калия, меглумин, целлюлоза микрокристаллическая, кукурузный крахмал, повидон, глицерин, полоксамер, кальция гидрофосфат безводный, магния стеарат, железа оксид желтый.

Инсвада 2 мг

Таблетка содержит

Активное вещество: репаглинид 2 мг.

Вспомогательные вещества: полакрилин калия, меглумин, целлюлоза микрокристаллическая, кукурузный крахмал, повидон, глицерин, полоксамер, кальция гидрофосфат безводный, магния стеарат, железа оксид красный.

КОД ПРЕПАРАТА ПО АТХ A10BX02

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Пероральный гипогликемический препарат.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

ФАРМАКОДИНАМИКА

Инсвада - пероральный гипогликемический препарат нового поколения короткого действия. Быстро снижает уровень глюкозы в крови, стимулируя секрецию инсулина поджелудочной железой, причем эффект препарата зависит от количества функционирующих β -клеток, которые сохранились в островках поджелудочной железы.

Репаглинид блокирует АТФ-зависимые калиевые каналы в мембранах функционально активных β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы, вызывает их деполяризацию и открытие кальциевых каналов, индуцируя инкрецию инсулина. Инсулинотропный ответ развивается в течение 30 минут после применения и сопровождается понижением уровня глюкозы в крови в период приема пищи (концентрация инсулина между приемами пищи не повышается).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Репаглинид быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, что приводит к быстрому повышению концентрации препарата в плазме крови. Максимальная концентрация (C_{max}) препарата в плазме крови достигается в течение 1 часа после приема и составляет 9,8; 18,3 и 26 нг/мл после приема доз 0,5; 1 и 2 мг соответственно; при приеме вместе с пищей C_{max} может уменьшиться на 20%. После достижения C_{max} содержание репаглинида в плазме быстро снижается, и препарат полностью выводится из организма в течение 4-6 часов. Период полувыведения препарата составляет около 1 часа.

Распределение

Фармакокинетика репаглинида характеризуется средней абсолютной биодоступностью (63%, коэффициент вариации 11%), низким объемом распределения (30 л, что соответствует распределению во внутриклеточной жидкости) и быстрой элиминацией из плазмы крови. Репаглинид в организме человека характеризуется высокой степенью связывания с белками плазмы (более 98%).

Метаболизм

Репаглинид полностью метаболизируется в печени под воздействием CYP2C8 и CYP3A4, образуя неактивные метаболиты.

Выведение

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.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Сахарный диабет II типа, когда с помощью диеты, уменьшения массы тела и физических нагрузок не удается достичь удовлетворительного контроля уровня глюкозы в крови.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Инсвада 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. Доза подбирается индивидуально для каждого пациента в зависимости от концентрации глюкозы в крови. Помимо контроля концентрации 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.

Рекомендуемая начальная разовая доза - 0,5 мг. Если пациент принимал другое пероральное гипогликемическое средство и уровень гликированного гемоглобина составляет 8% или выше, то рекомендуемая начальная доза препарата **Инсвада** должна составлять 1-2 мг. Коррекция дозы проводится один раз в неделю или один раз в две недели. Стандартная разовая доза составляет 0,5-4 мг перед приемом пищи 2, 3 или 4 раза в сутки. Максимальная рекомендуемая однократная доза перед основными приемами пищи составляет 4 мг. Максимальная суточная доза не должна превышать 16 мг.

При недостаточной эффективности контроля гипергликемии монотерапией метформином, тиазолидиндионами или репаглинидом, эти препараты можно принимать в комбинации. Начальная доза репаглинида должна оставаться такой же, как и при монотерапии препаратом **Инсвада**. Дозу каждого препарата следует подбирать, основываясь на изменениях уровня глюкозы в крови.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к репаглиниду или какому-либо другому компоненту препарата;
- сахарный диабет I типа;
- диабетический кетоацидоз с развившимся или неразвившимся коматозным состоянием;
- одновременное назначение гемфиброзила.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее частым побочным эффектом является гипогликемия. Частота таких реакций зависит, как и при применении любого вида терапии сахарного диабета, от индивидуальных факторов, таких как пищевые навыки, доза препарата, физическая нагрузка и стресс.

Ниже приведены побочные эффекты, наблюдавшиеся при применении репаглинида и других пероральных гипогликемических средств. Частота возникновения нежелательных явлений классифицировалась следующим образом: часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и неизвестно (невозможно оценить на основе имеющихся данных).

Со стороны иммунной системы: очень редко - аллергические реакции; могут отмечаться реакции генерализованной гиперчувствительности или иммунологические реакции, такие как васкулиты; неизвестно - гиперчувствительность (такие как зуд, сыпь, крапивница).

Со стороны эндокринной системы: часто - гипогликемия; неизвестно - гипогликемическая кома, гипогликемия с потерей сознания. Как и при применении других гипогликемических средств, при применении репаглинида может развиваться гипогликемия. Гипогликемия может проявляться следующими симптомами: ощущение тревоги, головокружение, повышенное потоотделение, тремор, чувство голода, нарушение концентрации внимания. 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 возрасти при взаимодействиях репаглинида с другими лекарственными средствами.

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.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко - сердечно-сосудистые заболевания. Риск сердечно-сосудистых заболеваний повышается при сахарном диабете II типа. Данные одного эпидемиологического исследования предполагают повышенный риск развития острого коронарного синдрома у пациентов, получавших репаглинид (1,85%), по сравнению с пациентами, получавшими производное сульфонилмочевины (1%), но не по сравнению с пациентами, получавшими метформин или акарбозу.

Со стороны пищеварительной системы: часто - боль в животе, диарея; очень редко - рвота, запор; с неустановленной частотой - тошнота. Жалобы на нарушения со стороны пищеварительной системы (боль в животе, диарея, тошнота, рвота и запор) отмечались в ходе клинических исследований. Однако частота и тяжесть этих симптомов не отличались от таковых при применении других пероральных препаратов, стимулирующих секрецию инсулина.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко - нарушения функции печени (сообщалось о тяжелых нарушениях функции печени, однако, причинно-следственная связь с репаглинидом установлена не была), 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).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Поскольку **Инсвада** является препаратом, стимулирующим секрецию инсулина, он может вызывать гипогликемию. Не рекомендуется применение препарата **Инсвада** в комбинации с инсулином вследствие повышения риска развития гипогликемии.

У пациентов с достигнутой стабилизацией сахарного диабета с помощью какого-либо гипогликемического препарата воздействие стрессорного фактора (лихорадка, травма, инфекция или хирургическое вмешательство) может привести к ухудшению контроля гликемии. В таких случаях может потребоваться отмена репаглинида с переходом на инсулинотерапию.

Гипогликемический 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 во избежание гипогликемических реакций.

Назначение обычных доз репаглинида у пациентов с нарушенной функцией печени может приводить к более высоким концентрациям репаглинида и его метаболитов в плазме, чем у пациентов с нормальной функцией печени. В связи с этим, репаглинид не следует назначать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени, а пациентам с

прочими нарушениями функции печени репаглинид следует назначать с осторожностью. Чтобы в полной мере оценить ответ на терапию, следует удлинить интервалы между коррекциями дозы.

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.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ К ВОЖДЕНИЮ АВТОТРАНСПОРТА И УПРАВЛЕНИЮ МЕХАНИЗМАМИ

Способность пациентов к концентрации внимания и скорость реакции могут нарушаться во время гипогликемии и гипергликемии. Пациентам необходимо рекомендовать предпринимать меры для предупреждения развития гипогликемии и гипергликемии при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Безопасность применения препарата при беременности не установлена, поэтому его применение противопоказано.

Небольшое количество репаглинида выделяется с грудным молоком, поэтому при необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕДИАТРИИ

Эффективность и безопасность применения препарата у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

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

Следующие лекарственные средства могут усиливать и/или пролонгировать гипогликемическое действие репаглинида: гемфиброзил, триметоприм, рифампицин, кларитромицин, кетоконазол, итраконазол, циклоспорин, другие гипогликемические препараты, ингибиторы MAO, неселективные β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, салицилаты, НПВП, октреотид, этанол, анаболические стероиды.

Одновременное применение гемфиброзила (по 600 мг 2 раза в сутки) - ингибитора изофермента CYP2C8 и OATP1B1, и репаглинида (однократно в дозе 0,25 мг) приводило к увеличению значения AUC репаглинида в 8,1 раза, значения C_{max} - в 2,4 раза, а также к удлинению периода полувыведения с 1,3 до 3,7 часа, что могло приводить к усилению и пролонгации гипогликемического действия репаглинида. В связи с этим, одновременное применение гемфиброзила и репаглинида противопоказано.

При назначении кетоконазола (по 200 мг в сутки), одновременно с репаглинидом (в дозе 4 мг однократно) было зарегистрировано увеличение среднего системного воздействия репаглинида (AUC и C_{max}) в 1,2 раза, при этом концентрации глюкозы в крови изменялись менее чем на 8%.

Взаимодействие с итраконазолом (ингибитором изофермента CYP3A4) в дозе 100 мг также изучалось на здоровых добровольцах, и было показано увеличение AUC в 1,4 раза. При этом не наблюдалось сколько-нибудь значительного влияния на концентрацию глюкозы у здоровых добровольцев.

При исследованиях на здоровых добровольцах совместное применение 250 мг кларитромицина, который вследствие механизма действия является мощным ингибитором изофермента CYP3A4, отмечалось незначительное увеличение системного воздействия репаглинида, при этом среднее значение AUC инсулина в сыворотке увеличивалось в 1,5 раза, а C_{max} - в 1,6 раз. Точный механизм этого взаимодействия неясен.

Циклоспорин (100 мг), ингибитор изофермента CYP3A4 и мощный ингибитор OATP1B1, увеличивал C_{max} репаглинида (0,25 мг) в 1,8 раз и AUC в 2,5 раза в исследованиях на здоровых добровольцах.

β -адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии.

Одновременное применение циметидина, нифедипина, эстрогенов или симвастатина с репаглинидом не оказывало значимого влияния на фармакокинетические параметры репаглинида.

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

Следующие вещества могут ослаблять гипогликемическое действие репаглинида: пероральные контрацептивы, рифампицин, барбитураты, карбамазепин, производные тиазида, ГКС, даназол, гормоны щитовидной железы и симпатомиметики.

Совместное применение пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол/левоноргестрел) не приводит к клинически значимому изменению общей биодоступности репаглинида, хотя максимальные концентрации репаглинида достигаются раньше. Репаглинид клинически значимо не влияет на биодоступность левоноргестрела, однако не может быть исключено его влияние на биодоступность этинилэстрадиола. В связи с этим, в период применения или отмены этих препаратов, пациенты, которые уже получают репаглинид, должны находиться под тщательным наблюдением для своевременного выявления нарушений гликемического контроля.

Рифампицин - мощный индуктор CYP3A4 и CYP2C8, действует как индуктор и ингибитор метаболизма репаглинида. Прием в течение 7 дней рифампицина в дозе 600 мг с добавлением на 7-й день репаглинида (4 мг 1 раз в сутки) привело к снижению значения AUC на 50%. Если репаглинид принимали через 24 часа после приема последней дозы рифампицина, значение AUC уменьшалось на 80%. При одновременном применении рифампицина и репаглинида может потребоваться коррекция дозы репаглинида, которая должна основываться на результатах тщательного контроля концентрации глюкозы в крови. Контроль должен проводиться в начале терапии рифампицином (острое ингибирование), после введения дозы (смешанное влияние - ингибирование и индукция), затем при отмене рифампицина (только индукция), и, наконец, примерно через одну неделю после отмены рифампицина, когда индуцирующее действие рифампицина уже более не проявляется.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: головокружение, повышенное потоотделение, тремор, головная боль.

Лечение: следует принять соответствующие меры по повышению концентрации глюкозы в крови (принять внутрь декстрозу или продукты, богатые углеводами). При тяжелой гипогликемии (потеря сознания, кома) - внутривенное введение декстрозы.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки.

15 таблеток в блистере.

2, 4 или 6 блистеров вместе с листком-вкладышем в картонной коробке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

СРОК ГОДНОСТИ

3 года от даты производства.

Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Отпускается по рецепту.